

血清促甲状腺激素与老年糖尿病患者动脉粥样硬化和心功能的相关分析

汪 媛 孙 玲 毛 雨 赵艳利

作者单位: 郑州大学附属郑州中心医院 内分泌科 450007

【摘要】 探讨血清促甲状腺激素(TSH)与老年2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化(CAS)和心功能的关系。方法 选取2017年6月至2018年12月我院收治的老年2型糖尿病患者90例,均行血清TSH及血糖、血脂、炎症指标、心功能指标检测。根据是否合并CAS将患者分为合并CAS组($n=48$)和未合并CAS组($n=42$),对两组临床数据进行统计分析。结果 2型糖尿病合并CAS组血清TSH水平明显高于未合并CAS组($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,血清TSH与2型糖尿病患者空腹血糖、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子、同型半胱氨酸水平均呈正相关($P<0.05$)。Logistic回归分析显示,血清TSH是CAS发生的独立影响因素($P<0.05$)。血清TSH与脉冲多普勒二尖瓣E峰与组织多普勒二尖瓣环E'峰比值、血浆氨基末端脑钠肽前体均呈正相关($r=0.312, 0.341, P<0.05$),与左室射血分数无明显相关性($r=0.122, P>0.05$)。结论 2型糖尿病合并CAS患者血清TSH水平明显高于未合并CAS患者;TSH可能促进了患者CAS发生发展及心功能减退。

【关键词】 促甲状腺激素 糖尿病 动脉粥样硬化 心功能

doi: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.06.016

Correlation between serum thyroid stimulating hormone and atherosclerosis and cardiac function in elderly patients with diabetes mellitus(WANG Yuan, SUN Ling, MAO Yu, ZHAO Yanli. Department of endocrinology, Zhengzhou central hospital affiliated to Zhengzhou university, Zhengzhou 450007, China.)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum thyroid stimulating hormone(TSH) and carotid atherosclerosis(CAS) and cardiac function in elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 90 elderly patients with T2DM admitted to our hospital from June 2017 to December 2018 were selected. All patients were tested for serum TSH, blood glucose, blood lipids, inflammatory markers and cardiac function. Patients were divided into combined CAS group($n=48$) and uncombined CAS group($n=42$) according to whether they were combined with CAS. Statistical analysis was performed on the clinical data in the two groups. **Results** Serum TSH level in T2DM combined CAS group was significantly higher than that in uncombined CAS group($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum TSH was positively correlated with fasting blood glucose, insulin resistance index, total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor and homocysteine of T2DM patients($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that serum TSH was an independent influencing factor of CAS occurrence($P<0.05$). Serum TSH was positively correlated with ratio of pulse Doppler mitral E peak and tissue Doppler mitral annulus E' peak and plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide($r=0.312, 0.341, P<0.05$), and was not significantly correlated with left ventricular ejection fraction($r=0.122, P>0.05$). **Conclusion** Serum TSH level in patients with T2DM combined with CAS was significantly higher than that in patients with uncombined CAS. TSH may promote the occurrence and development of CAS and decline of cardiac function.

【Key words】 Thyroid stimulating hormone, Diabetes mellitus, Atherosclerosis, Cardiac function

随着人口老龄化的发展,2型糖尿病发病率呈逐年增高趋势,已成为危害老年人身心健康的公共卫生问题^[1]。心脑血管并发症是2型糖尿病患者的常见死因,而动脉粥样硬化(AS)是心脑血管并发症的重要病理基础^[2,3]。2型糖尿病患者由于存在糖脂代谢异常,随着病程进展易发生AS^[4]。随着对2型糖尿病研究的深入及认识加深,发现2型糖尿病患者存在着胰岛素以外的多种激素分泌异常,其中促甲状腺激素

(TSH)尤为受到关注。研究显示,TSH除具有靶向腺体的经典作用外,在AS发生发展过程中也有一定作用^[5,6]。本研究旨在探讨TSH与老年2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化(CAS)及心功能的关系,为了解TSH对心血管系统的影响提供一定依据。

1. 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月至2018年12月我院收治

作者简介:汪媛,硕士学历,主治医师,研究方向:甲状腺及糖尿病。

的老年 2 型糖尿病患者 90 例。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②符合 1999 年 WHO 公布的 2 型糖尿病诊断标准; ③对本研究知情同意。排除标准: ①甲状腺功能异常者; ②严重肝肾功能不全者; ③高血压患者; ④恶性肿瘤患者; ⑤近 3 个月内有服用碘剂、苯妥英钠等影响甲状腺激素的药物者。根据是否合并 CAS 将患者分为合并 CAS 组 ($n=48$) 和未合并 CAS 组 ($n=42$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 颈动脉检查: 采用惠普 SONOS 500 型彩色超声诊断仪 探头频率为 7.0 ~ 11.0MHz。患者取平卧位, 对两侧颈总动脉全段、颈内外动脉进行全面扫描 观察内膜是否存在斑块形成。颈动脉内-中膜厚度 (IMT) $< 1.0\text{mm}$ 为正常, $\geq 1.5\text{mm}$ 为斑块。

1.2.2 一般资料收集: 收集患者一般情况, 包括性别、年龄、病程、体质量指数 (BMI)、血压等。

1.2.3 生化指标测定: 抽取患者空腹 (禁食 10 小时以上) 静脉血, 行空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FIns)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 检测, FPG 及各血脂指标检测采用美国 LX20 型全自动生化分析仪, 利用稳态模型计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。并留取血样, 采用 ELISA 法行血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、同型半胱氨酸 (Hcy) 测定。应用化学免疫发光法测定 TSH 水平, 正常范围为 0.55 ~ 4.78mIU/L。

1.2.4 心功能测定: 采用惠普 SONOS 500 型彩色超声诊断仪进行心脏功能测定, 包括左室射血分数 (LVEF)、脉冲多普勒二尖瓣 E 峰与组织多普勒二尖瓣环 E' 峰比值 (E/E'); 并应用罗氏 cobas e411 分析仪进行血浆氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 测定。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 20.0 统计分析软件。计量资料描述为 ($\bar{x} \pm s$) 比较用独立样本 t 检验; 计数资料比较用 χ^2 检验; 血清 TSH 与临床指标的相关分析采用 Pearson 相关系数法; 应用 Logistic 回归模型分析 CAS 的危险因素; 以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料及实验室指标比较 两组性别、年龄、病程、血压、BMI 等一般资料比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。合并 CAS 组 FBG、FIns、HOMA-IR、TC、hs-CRP、TNF- α 、Hcy、NT-proBNP、E/E' 均明显高于未合并 CAS 组 ($P < 0.05$); 且合并 CAS 组血清 TSH 水平明显高于未合并 CAS 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 TSH 与其他指标的相关性 Pearson 相关分析显示, 血清 TSH 与 2 型糖尿病患者 FBG、HOMA-IR、TC、LDL-C、hsCRP、TNF- α 、Hcy 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Logistic 回归分析 2 型糖尿病患者发生 CAS 的独立危险因素 以 CAS 为因变量, 以表 1 中有统计学意义的指标为自变量行 Logistic 回归分析, 结果显示, HOMA-IR、TC、LDL-C、hsCRP、Hcy 及血清 TSH 是 CAS 发生的独立危险因素 ($P <$

0.05) 见表 3。

表 1 合并 CAS 组与未合并 CAS 组临床资料比较

项目	合并 CAS 组 ($n=48$)	未合并 CAS 组 ($n=42$)	t/χ^2	P
男/女(例)	26/22	24/18	0.080	0.777
年龄(岁)	68.35 \pm 7.23	69.12 \pm 6.98	0.512	0.610
病程(年)	8.65 \pm 2.12	8.12 \pm 1.96	1.225	0.224
BMI(kg/m ²)	23.56 \pm 2.21	24.18 \pm 2.15	1.345	0.182
SBP(mmHg)	118.36 \pm 13.56	119.62 \pm 14.32	0.428	0.669
DBP(mmHg)	68.96 \pm 5.45	69.12 \pm 6.37	0.128	0.898
FBG(mmol/L)	8.86 \pm 2.02	8.01 \pm 1.91	2.043	0.044
HbA1c(%)	8.94 \pm 1.54	8.32 \pm 1.41	1.982	0.051
FIns(mIU/L)	2.65 \pm 0.68	1.51 \pm 0.47	9.122	0.000
HOMA-IR	15.42 \pm 4.87	12.13 \pm 3.68	3.574	0.001
TC(mmol/L)	6.27 \pm 1.21	4.96 \pm 0.84	5.883	0.000
TG(mmol/L)	1.94 \pm 0.41	1.78 \pm 0.38	1.911	0.059
HDL-C(mmol/L)	0.98 \pm 0.25	1.08 \pm 0.27	1.824	0.072
LDL-C(mmol/L)	2.89 \pm 0.34	2.71 \pm 0.45	2.156	0.012
hs-CRP(mg/L)	3.16 \pm 0.86	2.58 \pm 0.75	3.386	0.001
TNF- α (pg/mL)	12.85 \pm 3.24	11.19 \pm 2.84	2.567	0.141
Hcy(mmol/L)	14.75 \pm 2.82	12.16 \pm 2.54	4.552	0.000
TSH(mIU/L)	1.98 \pm 0.49	1.54 \pm 0.51	4.170	0.000
LVEF(%)	60.37 \pm 7.76	63.18 \pm 6.63	1.833	0.070
E/E'	11.31 \pm 3.46	9.85 \pm 3.17	2.076	0.041
NT-proBNP(ng/L)	169.65 \pm 35.21	141.25 \pm 32.29	3.967	0.000

表 2 2 型糖尿病患者血清 TSH 与其他临床指标的相关性

指标	FBG	HOMA-IR	TC	LDL-C	hsCRP	TNF- α	Hcy
r	0.476	0.532	0.587	0.549	0.506	0.518	0.536
P	0.021	0.008	0.002	0.005	0.012	0.009	0.007

表 3 2 型糖尿病患者发生 CAS 的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
TC	0.351	0.174	4.069	0.046	1.420	1.010 ~ 1.998
LDL-C	0.571	0.214	7.119	0.009	1.770	1.164 ~ 2.692
hsCRP	0.639	0.268	5.685	0.019	1.895	1.120 ~ 3.204
TNF- α	0.286	0.112	6.521	0.012	1.331	1.069 ~ 1.658
Hcy	0.163	0.076	4.600	0.034	1.177	1.014 ~ 1.366
TSH	1.121	0.486	5.320	0.023	3.068	1.183 ~ 7.953

2.4 血清 TSH 与心功能参数的关系 血清 TSH 与 E/E'、NT-proBNP 均呈正相关 ($r=0.312, 0.341, P < 0.05$), 与 LVEF 无明显相关性 ($r=0.122, P > 0.05$)。

3. 讨论

大血管病变作为 2 型糖尿病的常见并发症, 是导致 2 型糖尿病患者死亡的重要原因^[7]。CAS 是大血管并发症的主要病理基础, 早发现、及时干预对于改善 2 型糖尿病患者预后有着重要意义。研究报道^[8] 血清 TSH 与老年人 CIMT 水平呈正相关, 可能是 CAS 的独立危险因素。本研究显示, 老年 2 型糖尿病合并 CAS 患者血清 TSH 水平明显高于未合并 CAS 患者; Logistic 回归分析显示, 血清 TSH 是 CAS 的独立危险因

素表明 TSH 在 2 型糖尿病患者血清中呈高表达,可能促进了 CAS 的形成。

AS 是一个复杂的病理生理过程,受多种因素影响。研究表明^[9,10],高水平的 TSH 能够通过引起脂质代谢紊乱、血流动力学改变、血管内皮损伤等多种机制来促进 AS 发生发展。叶文春等^[11]等发现,甲减时 TSH 水平增高与血脂异常密切相关,TSH 通过甲状腺激素影响胆固醇合成增加,导致血脂紊乱,从而增大 AS 风险。高水平 TSH 可引起高胆固醇血症,从而促进 AS 发生发展^[12]。本研究显示,血清 TSH 及 TC、LDL-C 均是 2 型糖尿病患者 CAS 发生的危险因素,且 TSH 水平与 TC、LDL-C 均呈正相关。因此可认为高水平 TSH 可能通过引起脂质代谢紊乱,从而参与 2 型糖尿病患者 AS 的发生发展。

炎症反应在 AS 发生发展中也发挥着重要作用。炎症细胞,尤其是单核细胞黏附于血管内膜并逐步向下迁移、浸润,激活并分化为吞噬细胞,吞噬细胞产生一系列炎症介质,是 AS 斑块形成的重要环节^[13-15]。研究表明^[16],2 型糖尿病患者 TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子水平与 IMT 值呈正相关,是 CAS 的危险因素。赖亚新等^[17]发现,TSH 能够促进大鼠 TNF- α 、IL-6 表达。TSH 能够促发炎症反应,进而导致 AS 形成。高 Hcy 血症是 CAS 的危险因素,与大血管病变密切相关^[18]。而 TSH 水平与 Hcy 水呈直线相关,血清 TSH 水平的轻微变化可引起 Hcy 水平的波动。本研究显示,hsCRP、TNF- α 、Hcy 与血清 TSH 水平均呈正相关,是 CAS 的危险因素。因此认为 TSH 可能促进 hsCRP、TNF- α 、Hcy 等炎症因子表达而促进 AS 发生。还有研究发现^[19],高水平 TSH 还能够造成血管内皮损伤,减少内源性 NO 产生,使得内皮依赖性血管内皮功能降低,从而促使 AS 发生。

Klein 等^[20]认为,TSH 可通过影响甲状腺激素对心脏及外周血管的作用,引起血流动力学改变,在血压调控中有着重要作用,高水平 TSH 可引起血管阻力增大、心脏前负荷降低而后负荷增大、心脏等容舒张时间延长。研究表明^[21],甲减时 TSH 增高可引起舒张期血压增高、血管抵抗性增加,从而导致心功能减退。2 型糖尿病患者随着病程进展,可逐渐出现心功能减退。本研究显示,TSH 水平与 E/E'、NT-proBNP 均呈正相关,提示在临床上应关注 2 型糖尿病患者甲状腺功能变化,及时纠正高 TSH 水平状态,以防止患者心功能降低。

综上所述,血清 TSH 水平与 2 型糖尿病患者 AS 发生及心功能水平发生密切相关。TSH 可能通过引起脂质代谢紊乱、炎症因子表达增高等促进 AS 发生发展,进而引起心功能减退。因此,在临床实践中,应密切关注患者甲状腺功能改变,及时纠正可引起 TSH 增高的危险因素,加强随访,从而尽可能降低 AS 风险,延缓患者心功能减退。

参 考 文 献

- 冷雪,谷丽艳,朱芳.2 型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探[J].中华中医药杂志,2015,30(3):732-735.
- 王晓霞,鲜彤章,贾晓凡,等.2 型糖尿病患者的心脑血管疾病影响因素的 Nomogram 分析[J].中国心血管杂志,2017,22(1):

43-48.

- Warren B, Pankow JS, Matsushita K, et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol 2017, 5(1):34-42.
- 席殿梅,路伟,卫茂华,等.2 型糖尿病患者下肢动脉硬化与血压血脂及其内皮功能的相关性[J].西部医学,2016,28(2):225-227.
- 安仕敏,王文尧,唐熠达.促甲状腺素水平升高与动脉硬化及高血压独立相关[J].中国循环杂志,2017,32(s1):43-45.
- 李凡,丁维,郑海兰.2 型糖尿病患者合并甲状腺功能异常的临床特点分析[J].中国临床保健杂志,2017,20(4):443-445.
- Masmiquel L, Leiter LA, Vidal J, et al. LEADER 5: prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: baseline global data from the LEADER trial [J]. Cardiovasc Diabetol 2016, 15:29.
- 熊晓清,徐刚,张扬,等.甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平与冠心病严重程度和心脏功能的关系[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(9):928-932.
- 白布加甫·高娃,关婕,高颖.甲状腺功能正常的冠心病患者颈动脉内膜中层厚度与血清促甲状腺激素水平的相关性分析[J].中国全科医学,2014,17(17):1955-1958.
- Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure [J]. Transl Res 2008, 151(4):224-231.
- 叶文春,方向明,王玉容,等.亚临床甲状腺功能减退症患者促甲状腺素水平与血脂的关系研究[J].华西医学,2015,30(5):846-849.
- 赵家军,杨利波.甲状腺功能减退与血脂异常[J].中国实用内科杂志,2014,34(4):340-343.
- 龚勇珍,孙少卫,廖端芳.细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(6):623-629.
- 李秀珍,黄孝天,符民桂.细胞焦亡在动脉粥样硬化中的作用[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(1):1-6.
- 黄澄澄,唐成佳,龙晓莉,等.OSAHS 合并 2 型糖尿病患者炎症因子与颈动脉粥样硬化关系[J].重庆医学,2017,46(34):4807-4809.
- 吴萍,刘云涛,简磊.2 型糖尿病患者血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(5):1070-1072.
- 赖亚新,王浩宇,范晨玲,等.促甲状腺激素对大鼠脂肪组织中瘦素、脂联素、TNF- α 及 IL-6 表达水平的影响[J].山东医药,2015,55(13):1-3.
- 闫月月,岳森.2 型糖尿病患者促甲状腺激素同型半胱氨酸与颈动脉内中膜厚度的相关性[J].中国药物与临床,2017,17(2):249-251.
- Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res 2014, 102(3):448-459.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart [J]. Curr. Probl. Cardiol. 2016, 41(2):65-92.
- del Busto-Mesa A, Cabrera-Rego JO, Carrero-Fernández L, et al. Changes in arterial stiffness, carotid intima-media thickness and epicardial fat after L-thyroxine replacement therapy in hypothyroidism [J]. Endocrinol Nutr 2015, 62(6):270-276.

收稿日期:2019-11-1