2型糖尿病病人甲状腺相关激素水平与冠心病的关联分析

李祥

作者单位:滁州市中西医结合医院检验科,安徽 滁州 239000

摘要:目的 探讨2型糖尿病病人甲状腺相关激素水平与冠心病之间的关联。方法 选取2016年3月至2018年6月滁州市中西医结合医院糖尿病病人360例,分为冠心病组80例,非冠心病组280例,测量两组病人血清甲状腺激素水平及其他生化指标含量,使用logistic回归分析两组病人血清甲状腺相关激素水平与冠心病发生的关系,并使用多元线性回归分析2型糖尿病病人冠脉病变程度的可能影响因素。结果 在年龄、性别均衡可比的情况下,冠心病组病人血清促甲状腺激素(TSH)水平为 (3.80 ± 1.63) ng/L,高于非冠心病组的 (1.91 ± 0.67) ng/L,而血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平小于非冠心病组 (3.79 ± 0.49) pg/L比 4.19 ± 0.43 pg/L。logistic回归分析结果显示:血清TSH水平较高的病人发生冠心病的OR值为2.02(1.38~2.97),而 FT_3 水平较低的病人发生冠心病的OR值为1.32(1.15~1.71)。多元线性回归结果显示高血压、TSH、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平为冠心病病人冠脉狭窄程度的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 2型糖尿病病人血清TSH、 FT_3 水平与冠心病发病风险之间存在关联,同时TSH也与冠心病病人冠脉病变程度有关。

关键词:糖尿病,2型; 冠心病; 促甲状腺素; 三碘甲状腺原氨酸; 胆固醇, LDL; 高血压; 因果律

The association of coronary heart disease and the value of the thyroid related hormones of type 2 diabetic patients

Li Xiang

Author Affiliation: Clinical Laboratory of Combine Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China

Abstract: Objective To explore the association of coronary heart disease (CHD) and the value of the thyroid related hormones of type 2 diabetic patients. **Methods** 360 diabetic patients of a department of endocrinology in one hospital were selected as study subjects, 235 patients were male and 125 were female. The average ages of the patients were (64.5 ± 10.3) years old. A total of 80 cases of CHD were recruited in our study. And 280 cases were free of CHD. The serum levels of thyroid related hormones and other biochemical indexes of patients were measured. The independent association between the serum thyroid related hormones and risk of CHD was analyzed by logistic regression, and the possible influencing factors of the degree of coronary artery lesions were analyzed by multiple linear regression. **Results** There was no significant difference in characteristics of age and gender between CHD and control group. The level of serum TSH in the CHD group was (3.80 ± 1.63) ng/L, which was significantly higher than that in the control group (1.91 ± 0.67) ng/L. But the level of serum FT_3 was lower than the control group $(3.79\pm 0.49 vs. 4.19\pm 0.43)$ pg/L. The binary logistic regression analysis indicated that the OR of the risk of CHD was 2.02(1.38-2.97) and 1.32(1.15-1.71) for patients with higher level of serum TSH and lower serum FT_3 . The results of multiple linear regression analysis show that the high blood pressure, serum TSH and LDL-C level were the independence influencing factors for the degree of coronary artery lesions ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum TSH, FT_3 was associated with CHD of type 2 diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, type 2; Coronary disease; Thyrotropin; Triiodothyronine; Cholesterol, LDL; Hypertension; Causality

糖尿病正成为全球性的公共卫生问题,其发病人数正逐年上升,世界卫生组织预测到2025年,全世界将有3亿多的糖尿病病人^[1]。T2DM(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是糖尿病中最常见的一种,约占总数的90%,近年有研究发现, T2DM病人体内除了胰岛素分泌存在异常外,其他激素的分泌也存在紊乱,例如甲状腺相关激素^[2]。有研究发现, T2DM

病人血清中TSH水平与高血压及高脂血症有关,可能会导致冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生^[3], TSH可以通过增加3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的表达直接来促进动脉粥样硬化的发生^[4]。但T2DM病人血清中甲状腺相关激素水平[(促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3))、游离四碘甲状腺原氨酸(FT_4)]与CHD发生

之间的关联仍有争议,而且没有进一步探讨与冠脉病变程度直接的关系。因此,本研究通过360例T2DM病人的临床资料,探讨甲状腺相关激素水平在T2DM病人CHD诊断治疗中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年3月至2018年6月在滁州市中西医结合医院就诊的T2DM病人360例,糖尿病诊断参照《中国糖尿病防治指南》^[5],CHD的诊断标准:冠脉造影时左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉或其主要分支至少1支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ ^[6]。其中CHD组病人80例和非CHD组病人280例。其中男性235例,女性125例,年龄范围为50~75岁,年龄(64.5 $\pm$ 10.3)岁。排除标准:(1)患有恶性肿瘤、痛风或者血液系统疾病的病人;(2)合并严重的肝肾功能疾病的病人;(3)既往合并甲状腺疾病的病人。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 指标检测 记录病人病史资料中的一般临床资料(年龄、性别、吸烟史、饮酒史及合并其他疾病等情况)。研究对象入院后在清晨抽取空腹外周静脉血5 mL,离心后分离血清。采用BECKMAN COULTER DXI800全自动化学发光分析仪对甲状腺相关指标进行检测,指标包括:促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄)等;空腹血糖(FBG)日立7600全自动生化分析仪进行检测;糖化血红蛋白(HbA1c)水平则采用MQ-2000PT全自动糖化血红蛋白分析仪进行检测。以上操作严格按照指标检测要求进行。

依照标准方法由两位及以上拥有介入资格证的医生对病人进行造影,分别记录左主干、回旋支、前降支、右冠状动脉的狭窄情况,根据血管管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的数目分为单支病变组、双支病变组、三支病变组。采用Gensini积分评价冠脉病变的病变严重程度,血管狭窄 $< 25\%$ 为1分;25%~50%为2分;51%~75%为4分;76%~90%为8分;91%~99%为16分;100%为32分;每处病变的评分为狭窄程度评分乘以病变部位评分,每位病人的积分为所有病变积分的总和。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分析。用 $\bar{x} \pm s$ 对计量资料进行描述,两组样本之间的比较采用独立样本 t 检验。计数资料采用率或者百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。通过多因素logistic回归分析探讨T2DM病人发生CHD的影响

因素。使用多元线性回归分析探讨各因素对CHD病人冠脉病变程度的影响。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 CHD和非CHD组一般临床资料比较 对CHD和非CHD组的一般人口学资料进行分析后发现,CHD和非CHD组病人的吸烟史、家族史、高血压史、LDL-C、HDL-C、TSH和FT₃差异有统计学意义($P < 0.05$),其他一般临床指标在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 糖尿病病人360例CHD和非CHD组一般临床资料比较

因素	CHD组 (n=80)	非CHD组 (n=280)	$t(\chi^2)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.3 $\pm$ 12.4	63.9 $\pm$ 10.1	0.926	0.357
>60岁/例(%)	51(63.75)	150(53.57)	(2.614)	0.106
男性/例(%)	53(66.25)	172(61.42)	(0.617)	0.433
吸烟史/例(%)	31(38.75)	56(20.00)	(11.930)	0.001
饮酒史/例(%)	18(22.50)	46(16.43)	(1.569)	0.210
家族史/例(%)	15(18.75)	24(8.57)	(6.674)	0.010
体质指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.2 $\pm$ 2.3	25.9 $\pm$ 1.3	1.117	0.267
高血压史/例(%)	42(52.50)	71(25.36)	(21.280)	0.000
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.66 $\pm$ 1.41	4.50 $\pm$ 1.42	0.890	0.374
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.68 $\pm$ 0.90	1.70 $\pm$ 0.72	0.183	0.855
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.93 $\pm$ 0.86	2.43 $\pm$ 0.79	4.894	0.000
HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.97 $\pm$ 0.15	1.03 $\pm$ 0.11	3.945	0.000
HbA1c/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.09 $\pm$ 3.23	7.59 $\pm$ 2.98	1.299	0.195
TSH/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	3.80 $\pm$ 1.63	1.91 $\pm$ 0.67	10.129	0.000
FT ₃ /(pg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.79 $\pm$ 0.49	4.19 $\pm$ 0.43	7.107	0.000
FT ₄ /(pg/L, $\bar{x} \pm s$)	11.03 $\pm$ 2.47	10.89 $\pm$ 1.67	0.477	0.635

注:CHD为冠心病,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,HbA1c为糖化血红蛋白,TSH为促甲状腺激素,FT₃为游离三碘甲状腺原氨酸,FT₄为游离四碘甲状腺原氨酸

2.2 T2DM病人白蛋白尿发生的危险因素分析 以是否发生CHD为因变量(无=0;有=1),将年龄(< 60 岁=0; ≥ 60 岁=1)、性别(女=0;男=1)、高血压病史(无=0;有=1)、家族史(无=0;有=1)以及血清TC、TG、LDL-C、HbA1c及甲状腺激素(TSH、FT₃、FT₄)水平纳入模型,多因素logistic回归分析(后退法)结果显示:有高血压病史、LDL-C、TSH及FT₃水平是CHD发生的独立危险因素。见表2。

表2 T2DM病人冠心病发生因素的logistic回归分析

因素	β 值	SE值	Wald值	P值	OR(95%CI)值
高血压史	0.80	0.10	5.80	0.040	2.37(1.97-3.05)
LDL-C	0.36	0.13	8.02	0.005	1.43(1.12-1.82)
TSH	0.71	0.20	13.01	0.001	2.02(1.38-2.97)
FT ₃	0.14	0.17	6.84	0.030	1.32(1.15-1.71)

2.3 血清甲状腺激素水平与冠脉病变 Gensini 评分之间的相关性分析 在 T2DM 病人的 80 例 CHD 病人中, 以其 Gensini 积分(连续数值型变量)为因变量, 自变量则按前述分析结果及临床医师的建议, 选择了年龄、性别、高血压、糖尿病、TC、TG、LDL-C、TSH 以及 FT3 水平等, 建立多元线性回归分析模型(最优子集法)。结果显示高血压、TSH 以及 LDL-C 水平为 CHD 病人冠脉狭窄程度的独立影响因素($P < 0.05$)。所建立的多元回归方程为: $Y(\text{Gensini 积分}) = 30.9 + 8.98 \times \text{高血压} + 0.19 \times \text{TSH}(\text{ng/L}) - 0.13 \times \text{LDL-C}(\text{mmol/L})$, 见表 3。

表 3 冠心病病人冠脉病变 Gensini 评分增加的多元线性回归分析

变量	β 值	SE 值	t 值	P 值
常数项	30.9	4.19	8.21	< 0.001
高血压	8.98	3.01	3.10	0.002
TSH	0.19	0.05	4.04	0.007
LDL-C	0.13	0.06	2.69	< 0.001

注: TSH 为促甲状腺激素, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

3 讨论

近年来随着我国经济水平的提升, 慢性非传染性疾病的患病人数也在逐渐增加, 其中 T2DM 较为严重。目前 T2DM 的发病率在我国逐渐呈流行趋势, 给人们带来严重的健康及经济负担^[7]。T2DM 在疾病进展过程中会损伤病人的血管和肾脏等器官, 尤其在血糖控制不佳的病人中更加明显。T2DM 还会影响病人下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能, 进而使人体激素分泌异常。近年来, 随着研究者对 T2DM 的深入研究发现, 除了胰岛素分泌异常外, 其他的内分泌激素也会存在异常, 如甲状腺相关激素^[8]。同时, 既往研究表明血清 TSH 水平是 T2DM 病人发生 CHD 的独立影响因素^[9], 甚至会导致死亡, 这一方面受到越来越多研究者的关注。本次多因素研究表明, 在控制了传统危险因素及调整 CHD 相关血液生化标志物后, 血清 TSH 及 FT3 水平对 CHD 的发病存在独立的影响。而且 TSH 水平与冠状动脉病变程度之间也存在线性关联。

本次研究结果显示, 与非 CHD 组的 T2DM 病人比较, CHD 组病人体内 TSH 水平较高以及 FT3 水平较低, 而且通过多因素 logistic 回归分析之后发现, 2 型糖尿病病人血清 TSH 水平较高会使 CHD 的发生风险增加 2.02 倍, 低于高洁等^[9]研究的 4.37 倍, 表明血清 TSH 水平可能是 T2DM 病人发生心血管疾病的重要危险因素。Jia 等^[10]对 991 例 T2DM 病人的研究结果显示, 血清 TSH 水平较高的病人发生 CHD 的风险是

正常 TSH 组的 2.0 倍, 而且在 Chen 等^[11]的一篇随访研究中同样发现, 血清 TSH 水平增高与 T2DM 病人发生 CHD 相关, 可以独立影响 T2DM 病人 CHD 的发生。本次研究还发现, T2DM 病人的 CHD 病人血清 FT3 水平较低, 多因素分析结果也显示血清 FT3 较低的 T2DM 病人发生 CHD 的风险是较高组病人的 1.32 倍, 与同类研究没有发现阳性结果不同^[9], 本研究表明血清 FT3 水平可能会增加病人发生 CHD 的可能。

CHD 是 T2DM 主要的大血管并发症, 有研究显示, T2DM 病人血清中高 TSH 水平导致 CHD 发生风险增加的主要原因可能是高 TSH 会导致病人血脂紊乱、内皮损伤以及血液学异常^[12-13], 从而进一步引发 CHD 的发生。作为 CHD 的病理基础, 动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的形成也同时受到许多物质的作用。有研究显示 TSH 可以直接促进 AS 的发展, TSH 可以使机体 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶增加, 从而促进高胆固醇血症的发生^[14]。TSH 还可以通过增加内皮素-1 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达来引起内皮功能的损伤^[15]。而其他甲状腺激素均具有促进机体器官生长发育以及维持其功能的作用, 例如 FT3 的不足可能会导致病人心输出量减少以及外周阻力增加, 从而使 T2DM 病人发生 CHD 的风险增加。

本次研究进一步通过多元线性回归分析 T2DM 病人中 CHD 病人 Gensini 积分的独立影响因素, 来探讨冠状动脉硬化程度是否受 TSH 以及 FT3 水平的独立作用, 结果表明血清 TSH 水平在一定程度上可以预示冠脉病变的严重性。CHD 病人体内 TSH 水平较高时, 会引起冠状动脉内纤维蛋白沉积更加显著。因此, 血清 TSH 标志物可以作为预示 T2DM 病人 CHD 的发生以及反映冠状动脉病变程度的独立指标, 临床上可以对 TSH 水平较高的 T2DM 人群制定个体化的治疗方案, 从而更有效的预防 T2DM 病人血栓及其他并发症的发生。

综上所述, 本研究结果显示 T2DM 病人血清 TSH 以及 FT3 水平与 CHD 发病风险之间存在关联, 同时 TSH 水平也与 CHD 病人冠脉病变程度有关。本次研究未纳入分析 CHD 病人对降脂类药物使用的情况, 本次研究的 CHD 病人主要为新发病例, 使用药物的人群所占比例可能较低。因此还需要大样本的前瞻性研究来进一步探讨血清 TSH 及 FT3 水平与 CHD 发病以及冠脉病变程度之间的关系。

参考文献

[1] 邢淑清, 刘红, 李瑞新. 血清 C 肽测定在 2 型糖尿病诊断中的临

- 床意义[J].中国临床实用医学,2009,3(12):73-74.
- [2] 张红英.胃镜医护人员的职业危害及自我防护对策[J].中国社区医师(医学专业),2012,14(26):267-268.
- [3] 吴景程,李晓华,彭永德,等.2型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2010,26(4):304-306.
- [4] TIAN L, SONG Y, XING M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway[J]. Hepatology, 2010, 52(4): 1401-1409.
- [5] FOX CS, GOLDEN SH, ANDERSON C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1777-1803.
- [6] 孙丽娜,范新俊.早发冠心病患者危险因素分析及冠脉病变特点研究[J].安徽医药,2018,22(4):692-695.
- [7] 田林玉,陈晓蕾,柯亭羽.亚临床甲状腺功能减退症与2型糖尿病及其慢性并发症相关性研究进展[J].医学综述,2015,21(21):3938-3941.
- [8] MOGENSEN CE, KEANE WF, BENNETT PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria[J]. Lancet, 1995, 346(8982): 1080-1084.
- [9] 高洁,迪丽达尔·木汗哈力,凌雁,等.2型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退与心血管疾病的相关性[J].中华糖尿病杂志,2018,10(3):221-225.
- [10] JIA F, TIAN J, DENG F, et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2015, 32(8): 1097-1103.
- [11] CHEN HS, WU TE, JAP TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients[J]. Diabet Med, 2007, 24(12): 1336-1344.
- [12] JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(1): 39-55.
- [13] SUH S, KIM DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30(3): 246-251.
- [14] ZHANG X, SONG Y, FENG M, et al. Thyroid-stimulating hormone decreases HMG-CoA reductase phosphorylation via AMP-activated protein kinase in the liver[J]. J Lipid Res, 2015, 56(5): 963-971.
- [15] TIAN L, NI J, GUO T, et al. TSH stimulates the proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. Endocrine, 2014, 46(3): 651-658.

(收稿日期:2018-09-12,修回日期:2018-11-05)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.040

◇临床医学◇

肝细胞癌实时超声造影灌注参数与肿瘤微血管的相关性

谢国平,何志忠,李霞

作者单位:东莞市人民医院超声科,广东 东莞 523059

基金项目:广东省省级科技计划项目(2013B021800029);东莞市社会科技发展项目(2018507150011357)

摘要:目的 探讨肝细胞癌(HCC)实时超声造影灌注参数与肿瘤微血管(MVD)的相关性。方法 选择2017年6月至2018年10月在东莞市人民医院进行诊治的40例肝细胞癌病人作为研究对象,术前对所有病人进行实时超声造影检查。造影后定量分析峰值时间增强图像的平均血流密度(MFD),用时间-强度曲线(TIC)声学定量分析软件绘制TIC进行定量分析,得出病灶绝对增强强度(AEI)并对达峰时间(TTP)和峰值强度(PI)进行记录,将以上记录数据与术后病理免疫组织化学染色计数的微血管密度进行相关性分析。结果 MFD为(0.78±0.15)、AEI为(7.43±3.54)dB、TTP为(14.24±5.11)s、PI值为(43.11±10.25)dB。Pearson相关分析显示,MFD、PI与MVD呈显著正相关($r = 0.846; 0.732, P = 0.013; 0.005$),TTP值与MVD呈显著负相关($r = -0.561, P = 0.000$),AEI与MVD之间不具备相关性($P > 0.05$)。结论 实时超声造影灌注参数PI、TTP及MFD与MVD的表达具有良好的相关性,可以作为定量评价肿瘤血流生成状况的可靠指标。

关键词:癌,肝细胞; 超声检查; 微血管; 实时超声造影; 灌注参数

Correlation between real-time contrast-enhanced ultrasound perfusion parameters of hepatocellular carcinoma and tumor microvessel density

XIE Guoping, HE Zhizhong, LI Xia

Author Affiliation: Department of Ultrasound, Dongguan People's Hospital, Dongguan, Guangdong 523059, China