

冠心病患者外周甲状腺激素敏感性升高 (FT3/FT4 比值升高) 与血脂异常风险降低相关性研究

谷军星, 陈众, 李廷飞

(河南省洛阳市中医院, 河南 洛阳 471000)

摘要: **目的** 分析冠心病患者甲状腺激素水平与血脂异常的关系。**方法** 收集2022年1月至2023年6月在洛阳市中医院就诊的278例冠心病患者纳入研究。按照研究对象的血脂水平,分为血脂正常组($n=111$)和血脂异常组($n=167$),比较两组的基本临床特征和缺乏促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)以及FT3/FT4比值水平。使用Logistic回归分析冠心病患者血脂异常的相关因素。**结果** 与血脂正常组相比,血脂异常组患者的TSH升高 $\{ [1.82 (1.18, 2.77)] \text{ mIU/L vs. } [1.75 (1.15, 2.68)] \text{ mIU/L} \}$, FT3降低 $\{ [3.87 (2.94, 4.48)] \text{ pmol/L vs. } [3.95 (2.94, 4.52)] \text{ pmol/L} \}$, FT4升高 $\{ [12.33 (4.47, 14.80)] \text{ pmol/L vs. } [12.22 (4.28, 14.68)] \text{ pmol/L} \}$ ($P<0.05$)。经Logistic回归分析,现在抽烟(调整后 $\hat{OR}=2.49$, 95%CI: 1.81~5.63, $P=0.008$)、曾经抽烟(调整后 $\hat{OR}=1.81$, 95%CI: 1.62~3.19, $P=0.005$)、FT3/FT4比值(调整后 $\hat{OR}=0.69$, 95%CI: 0.59~0.79, $P=0.001$)为冠心病患者血脂异常的相关因素。与FT3/FT4比值为0.18~0.27的患者相比,FT3/FT4比值为1.99~2.23的患者罹患血脂异常的风险显著降低(调整后 $\hat{OR}=0.61$, 95%CI: 0.58~0.79, $P=0.005$)。**结论** 机体对甲状腺激素的敏感性与血脂异常之间均存在显著关联。

关键词: 冠心病; 促甲状腺激素; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素; 血脂异常

中图分类号: R541.4

血脂异常和冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD, 简称冠心病)是对公众健康有重大影响的慢性疾病^[1]。随着社会经济的快速发展和相关生活方式的改变,中国血脂异常的患病率急剧上升。中国成人血脂异常的总患病率已达41.9%,与2002年相比有显著增长^[1]。低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或甘油三酯(triglyceride, TG)浓度升高会导致动脉血管中脂质逐渐积聚并形成斑块,增加冠心病的发病风险^[2]。血脂异常是一种容易改变的冠心病独立风险因素,早期发现和治疗血脂紊乱可降低或延缓心脏事件的风险^[3]。因此,脂质代谢的管理对冠心病患者尤为重要。已有研究证实,甲状腺激素在调节脂质代谢中发挥着重要作用,通过复杂的调节机制涉及脂肪的合成、动员和分解等多个环节^[4]。有报道了甲状腺功能障碍与血脂异常之间的关系,发现甲状腺激素波动既包括正常范围,也包括异常范围,都可能导致血脂异常^[5]。这不仅与甲状腺激素的生理性降脂作用相矛盾,也与垂体和甲状腺的反馈回路不一致,有必要进一步探讨。此外,冠心

病与甲状腺激素密切相关,冠心病患者常伴有甲状腺激素水平异常^[6],而甲状腺激素水平异常与全身血管阻力增加、心脏收缩力下降、心输出量减少、动脉粥样硬化加速以及高胆固醇血症和舒张性高血压导致的冠心病有关^[7]。尽管血脂异常和甲状腺功能异常的并存与冠心病的发生密切相关,但还没有研究调查过冠心病人群中甲状腺激素敏感性与血脂异常之间的关系。因此,本研究的目的是阐明冠心病患者甲状腺激素与血脂异常之间的关联,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本次回顾性分析将2022年1月至2023年6月在洛阳市中医院就诊的278例患有冠心病的患者纳入研究,按血脂水平分为血脂正常组($n=111$)和血脂异常组($n=167$)。纳入标准:①因胸痛、胸闷等症状经冠状动脉造影检查确诊为冠心病;②接受过相关药物治疗;③临床资料完整。排除标准:①年龄 ≤ 18 岁或 ≥ 75 岁;②患有肿瘤、传染病、严重肝病或肾病或有甲状腺疾病手术史的患

者；③缺乏促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone, TSH）、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、总 TG、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）和 LDL-C 的临床数据。本研究已经获得医院伦理委员会批准，且所有患者均知情同意。

1.2 研究方法

①基本信息：患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史和用药史均来自入院 4 h 后发放的标准化问卷的自我报告。②采血和实验室分析：所有受试者均经过 12 h 空腹后采集肘静脉血 2 mL。收缩压（systolic blood pressure, SBP）和舒张压（diastolic blood pressure, DBP）由经过训练的专业医生或护士进行测量，测量三次取平均值。糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）使用迈瑞 H50 糖化血红蛋白分析仪进行检测，采用离子交换高效液相色谱原理。空腹血浆葡萄糖（fasting plasma glucose, FPG）、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平使用迪瑞 CS1200 全自动生化仪及其配套试剂进行检测。③高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高低密度脂蛋白胆固醇血症分别定义为 TG \geq 1.23 mmol/L，TC \geq 5.68 mmol/L，HDL-C $<$ 0.9 mmol/L，LDL-C \geq 3.36 mmol/L；若满足其中任何一项则为血脂异常^[8]。④血糖水平升高

定义为 FPG \geq 6.11 mmol/L 或 HbA1c \geq 6.0%，其余为糖耐量正常。⑤甲状腺激素敏感性指标：FT3、FT4 和 TSH 使用罗氏 Cobas e 602 全自动电化学发光免疫分析仪进行检测，测定采用电化学发光。FT3/FT4 比值=FT3（pg/mL）/FT4（ng/dL）。FT3/FT4 比值水平越高，表明外周甲状腺激素活性越高。

1.3 统计学方法

数据的统计分析使用 SPSS 24.0 软件进行。计数资料以百分率（%）表示，采用 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 t 检验，不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，采用 Mann-Whitney U 检验；使用 Logistic 逻辑回归分析研究血脂异常与甲状腺激素的关系；采用多变量逻辑回归分析探讨甲状腺激素参数与血脂异常的相关性，并将第一四分位数设为参照组。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究共纳入 278 例患者，其中男性比例 [152 (54.68%)] 略高于女性 [126 (45.32%)]；中位年龄为 64 岁 (35~75 岁)。两组患者的甲状腺功能相关指标 (FT3、FT4、TSH 及 FT3/FT4 比值) 比较差异有统计学上意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

研究变量	血脂正常组(n=111)	血脂异常组(n=167)	Z/ χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.03 \pm 12.48	64.38 \pm 14.34	0.308	0.087
性别[n(%)]				
男	59(53.15)	93(55.69)	0.156	0.268
女	52(46.85)	74(44.31)		
SBP/[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	132(120, 158)	135(122, 151)	0.110	0.670
DBP/[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	80(71, 89)	82(73, 93)	0.245	0.538
高血压[n(%)]	79(71.17)	126(75.45)	0.483	0.357
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.45 \pm 1.48	5.78 \pm 1.34	0.819	0.982
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	6.22 \pm 1.46	6.48 \pm 1.23	0.560	0.845
葡萄糖调节状态[n(%)]				
糖耐量正常	65(58.56)	75(44.91)	0.665	0.098
血糖水平升高	46(41.44)	92(55.09)		
抽烟情况[n(%)]				
从不抽烟	67(60.36)	93(55.69)	0.308	0.971
现在抽烟	35(31.53)	68(40.72)		
曾经抽烟	9(8.11)	6(3.59)		

续表 1 两组患者一般资料比较

研究变量	血脂正常组(n=111)	血脂异常组(n=167)	Z/t/ χ^2	P
喝酒情况[n(%)]				
从不喝酒	68(61.26)	95(56.89)		
现在喝酒	40(36.04)	69(41.32)	0.749	0.547
以前喝酒	3(2.70)	3(1.80)		
使用降压药物[n(%)]	43(38.74)	70(41.92)	0.662	0.523
使用抗血脂药物[n(%)]	38(34.23)	65(38.92)	0.663	0.539
TSH/[M(P_{25} , P_{75}), μ IU/mL]	1.75(1.15, 2.68)	1.82(1.18, 2.77)	2.109	0.012
FT3/[M(P_{25} , P_{75}), pg/mL]	2.56(1.94, 2.52)	2.51(1.94, 2.48)	1.079	0.041
FT4/[M(P_{25} , P_{75}), ng/dL]	0.94(0.28, 1.68)	0.96(0.47, 1.80)	1.420	0.048
FT3/FT4 比值[M(P_{25} , P_{75})]	3.34(2.78, 10.06)	3.08(2.71, 10.94)	0.703	0.001
TG/[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	1.07(0.84, 1.33)	1.81(1.30, 2.46)	4.626	0.001
TC/[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	4.10(3.58, 4.56)	4.85(3.88, 5.62)	1.034	0.001
HDL-C/[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	1.24(1.11, 1.41)	0.98(0.87, 1.22)	2.535	0.001
LDL-C/[M(P_{25} , P_{75}), mmol/L]	2.34(1.90, 2.78)	2.95(2.22, 3.64)	3.244	0.001

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 冠心病患者血脂异常的相关因素的 Logistic 回归分析

首先进行单因素 Logistic 回归分析多种因素与冠心病患者血脂异常(单变量模型, 模型 1)。多因素 Logistic 回归分析是在单因素的基础上对潜在的混杂因素校正(主要是对单变量模型中表现出统计学意义的因素, 包括现在抽烟、曾经抽烟、

FT3、FT4、TSH 及 FT3/FT4 比值)后进行的分析(多变量模型, 模型 2)。结果显示现在抽烟(调整后 $\hat{OR}=2.49$, 95%CI: 1.81~5.63, $P=0.008$)、曾经抽烟(调整后 $\hat{OR}=1.81$, 95%CI: 1.62~3.19, $P=0.005$)、FT3/FT4 比值(调整后 $\hat{OR}=0.69$, 95%CI: 0.59~0.79, $P=0.001$)为冠心病患者血脂异常的相关因素。见表 2。

表 2 冠心病患者血脂异常的相关因素的 Logistic 回归分析

研究变量	单变量模型			多变量模型		
	\hat{OR}	95%CI	P	校正后 \hat{OR}	95%CI	P
年龄	2.65	0.84~3.53	0.116	-	-	-
男性	2.49	0.52~5.44	0.817	-	-	-
SBP	1.17	0.25~3.64	0.800	-	-	-
DBP	1.51	0.36~2.59	0.618	-	-	-
高血压	2.87	0.22~5.49	0.383	-	-	-
FPG	2.81	0.49~4.69	0.422	-	-	-
HbA1c	1.02	0.86~2.26	0.639	-	-	-
血糖水平升高	1.73	4.19~3.34	0.493	-	-	-
抽烟情况						
从不抽烟	-	-	-	-	-	-
现在抽烟	2.45	1.89~5.63	0.009	2.49	1.81~5.63	0.008
曾经抽烟	1.83	1.63~3.12	0.003	1.81	1.62~3.19	0.005
喝酒情况						
从不喝酒	-	-	-	-	-	-
现在喝酒	3.06	0.76~5.78	0.550	-	-	-
以前喝酒	2.83	0.95~6.00	0.081	-	-	-
使用降压药物	1.95	0.26~3.36	0.968	-	-	-
使用抗血脂药物	2.52	0.68~3.64	0.786	-	-	-
TSH	1.52	1.04~2.19	0.040	1.50	0.94~2.09	0.139
FT3	0.87	0.82~0.97	0.008	0.87	0.82~1.07	0.320
FT4	1.22	1.02~2.54	0.017	1.01	0.78~2.54	0.239
FT3/FT4 比值	0.66	0.57~0.71	0.001	0.69	0.59~0.79	0.001

2.3 FT3/FT4 比值与冠心病患者血脂异常的 Logistic 回归分析

将患者按照 FT3/FT4 比值的四分位间距分为四组 Q1、Q2、Q3 和 Q4。以 Q1 组为参考，分析 Q2、Q3 和 Q4 患有血脂异常的比值比。模型 1 只纳入 FT3/FT4 比值分析。模型 2 纳入 FT3/FT4 比

值、性别、年龄和抽烟情况进行分析。以 Q1 为参照进行多变量调整后发现，FT3/FT4 比值与血脂异常风险降低有关。与 FT3/FT4 比值为 0.18~0.27 的患者相比，FT3/FT4 比值为 1.99~2.23 的患者罹患血脂异常的风险显著降低（调整后 OR=0.61, 95%CI: 0.58~0.79, P=0.005）。见表 3。

表 3 FT3/FT4 比值与冠心病患者血脂异常的 Logistic 回归分析

FT3/FT4 比值	模型 1			模型 2		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Q1(0.18~0.27)	-	-	-	-	-	-
Q2(0.28~0.33)	0.93	0.89~1.03	0.102	0.95	0.89~1.12	0.452
Q3(0.34~1.98)	0.78	0.71~0.92	0.005	0.79	0.71~1.04	0.156
Q4(1.99~2.23)	0.61	0.51~0.76	0.001	0.61	0.58~0.79	0.005

3 讨论

本研究表明，外周甲状腺激素敏感性升高（FT3/FT4 比值升高）与血脂异常风险降低相关。本研究的新颖之处在于分析了外周甲状腺激素敏感性指数及其与血脂异常风险的关系，这比 FT3、FT4 和 TSH 的绝对循环值能提供更多的信息，直接关系到甲状腺激素对脂质代谢变化的抗性。

血脂异常可导致约三分之一的心血管疾病^[3]。由于心血管疾病患者体内甲状腺激素的各种变化，甲状腺激素对心血管疾病和血脂异常的各种影响值得关注。观察性研究报告，甲状腺激素与糖脂代谢和心血管疾病风险增加有关^[9]。甲状腺功能障碍患者在一定程度上存在糖脂代谢紊乱^[9]。当血糖长期控制不佳时，代谢功能就会紊乱，这可能会间接影响下丘脑-垂体-甲状腺轴系统的功能^[10]。进而导致促甲状腺激素分泌减少，进而影响 5'-脱碘酶的活性，FT3 水平也会相应降低^[10]。此外，FT3 还会影响胰岛素的抗脂肪分解作用，增加游离脂肪酸的浓度和 TG 的合成^[11]。过多的 T3 也会导致代谢和血液动力学变化，以及全身血管阻力下降，从而导致心输出量增加和高血压^[11]。甲状腺激素抵抗指数与血脂异常之间的关联可能有多种途径。研究表明，促甲状腺激素直接影响肝脏中 HMG-CoA 还原酶的表达，进而促进胆固醇的合成^[12]。值得注意的是，甲状腺激素还能影响肝脏中脂质代谢酶和低密度脂蛋白受体（LDLR）的表达，从而对低密度脂蛋白（LDL）的分解代谢产生调节作用^[13]。促甲状腺激素与其受体结合，通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 调节蛋白激酶的活

化，改变其对过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 信号通路的抑制作用，从而引发肝脏中固醇调节元件结合蛋白（SREBP）1c 的活性，诱导脂肪形成相关基因的表达^[14]。SREBP 是一种转录因子，能正向调节 LDLR 的表达和胆固醇的合成，T3 通过 SREBP-1 和 SREBP-2 介导胆固醇的合成。上述甲状腺激素诱导血脂变化的机制已被证实^[15]，反映了甲状腺激素敏感性与血脂异常之间的密切联系。从临床角度来看，当冠心病患者出现血脂异常时，甲状腺激素水平似乎会呈梯度上升。这些结果为患有血脂异常的冠心病患者中常见的甲状腺特征提供了解释。在冠心病人群中，甲状腺激素抵抗的测量与血脂异常相关，因此建议定期筛查冠心病患者的甲状腺激素，以帮助早期预防血脂异常。

综上所述，机体对甲状腺激素的敏感性与血脂异常之间均存在显著关联。本研究结果强调保持良好的甲状腺激素水平对预防冠心病患者发生血脂异常从而减轻心血管疾病负担的重要性。

参考文献

- [1] 陈曾丽, 蒋运兰, 卢宇彤, 等. 中国老年人血脂异常患病率的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25(1): 115-121.
- [2] 顾征璟, 尹元, 陆群. 冠心病患者血脂相关指标与冠状动脉狭窄的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(1): 119-122.
- [3] 蔡景景, 刘寅, 高静. 脂质组学在心血管疾病中的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(6): 615-618.
- [4] 李钰昕, 张志清, 柴欣楼. 甲状腺激素通过交感神经系统对脂肪组织代谢的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 805-810.
- [5] 常星宇, 傅松波, 汤旭磊, 等. 脂代谢异常人群甲状腺结节检出情况及相关因素分析[J]. 中华地方病学杂志, 2021, 40(9):

- 718-723.
- [6] 翟玉倩, 刘智勇, 范丽珺. 碘及甲状腺功能与机体脂代谢关系的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2022, 41(5): 420-424.
- [7] 杨娜, 梁文龙, 谢会娟. 亚临床甲减对冠心病患者脂质代谢、斑块稳定性及内皮功能损伤的影响[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 547-551.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950.
- [9] 成艺坪, 周新丽, 景斐, 等. 成人1型糖尿病患者甲状腺功能与糖脂代谢的关系研究[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(1): 51-54.
- [10] 王瑾, 解为慈, 刘文, 等. 糖代谢异常患者发生亚临床甲状腺功能减退症的临床特征及其相关因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(2): 145-148.
- [11] 王聪, 杜德连, 胡叶. 甲状腺功能对代谢综合征患者糖脂代谢的影响[J]. 中国现代医生, 2023, 61(2): 16-20.
- [12] 曹余, 朱文林, 储午阳. T2DM患者糖脂代谢、甲状腺激素和抗体水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2021, 18(24): 68-71.
- [13] 王琳, 施洪, 郭妍, 等. 内脏肥胖评估指标与甲状腺结节的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2022, 25(4): 486-488.
- [14] LIU YJ, MA M, LI L, et al. Association between sensitivity to thyroid hormones and dyslipidemia in patients with coronary heart disease[J]. Endocrine, 2023, 79(3): 459-468.
- [15] LIU FF, LIU YJ, LI Z, et al. Association between sensitivity to thyroid hormones and risk of arrhythmia in patients with coronary heart disease: a RCSCD-TCM study in China[J]. Endocrine, 2023, 79(2): 349-357.

(张咏 编辑)