

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.05.024

左甲状腺素替代治疗亚临床甲状腺功能减退症 伴心血管疾病患者长期疗效研究

张冬迅,赵新翠,胡艳云

(河北省保定市第一中心医院内分泌科,河北 保定 071000)

摘要:目的 探讨左甲状腺素替代治疗伴心血管疾病的亚临床甲状腺功能减退症(SCH)的长期疗效。方法 选取医院2012年1月至2017年1月收治的伴有心血管疾病的SCH患者80例,采用随机数字法分为对照组和试验组,各40例。两组患者均给予基础治疗,试验组加用左甲状腺素钠片治疗,持续用药。结果 治疗后,对照组患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离(未结合的)甲状腺素(FT_4)和促甲状腺激素(TSH)水平降低($P < 0.05$);试验组患者 FT_3 和 FT_4 水平均升高,TSH水平降低($P < 0.05$),且试验组 FT_3 和 FT_4 水平高于对照组,TSH水平低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG)均较治疗前降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)较治疗前增高($P < 0.05$),试验组治疗后TC、LDL-C、TG低于对照组,HDL-C高于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗后左室舒张末期内径(LVEDd)和NYHA分级均较治疗前降低,超声检测左室射血分数(LVEF)和6 min步行距离(6MWT)均较治疗前增高($P < 0.05$),试验组治疗后LVEDd和NYHA分级均低于对照组,LVEF和6MWT均高于对照组($P < 0.05$)。结论 左甲状腺素治疗SCH可改善患者的血脂代谢,降低TSH,LVEDd和NYHA分级,升高 FT_3 、 FT_4 、LVEF和6MWT,对心血管具有一定的保护作用。

关键词:左甲状腺素;心血管疾病;亚临床甲状腺功能减退症;血脂;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1+4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)05-0070-03

Long-Term Efficacy of Levothyroxine Replacement Therapy for Patients with Subclinical Hypothyroidism Complicated with Cardiovascular Disease

ZHANG Dongxun, ZHAO Xincui, HU Yanyun

(Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei, China 071000)

Abstract: Objective To investigate the long-term efficacy of levothyroxine replacement therapy for patients with subclinical hypothyroidism(SCH) complicated with cardiovascular disease. **Methods** Totally 80 SCH patients with cardiovascular disease admitted to our hospital from January 2012 to January 2017 were selected and divided into the control group and the experimental group by the random number method, 40 cases in each group. The patients in the two groups were given basic treatment, on this basis, the patients in the experimental group were given Levothyroxine Sodium Tablets continuously. **Results** After treatment, the levels of free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine(FT_4), thyroid-stimulating hormone(TSH) were decreased in the control group($P < 0.05$), the levels of FT_3 and FT_4 were increased, while the level of TSH was decreased in the experimental group($P < 0.05$). The levels of FT_3 and FT_4 in the experimental group were higher than those in the control group, while the level of TSH was lower than that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the levels of total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and triacylglycerol(TG) in the two groups were lower than those before treatment, while the levels of high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) in the two groups were higher than those before treatment($P < 0.05$). The levels of TC, LDL-C and TG in the experimental group were lower than those in the control group, while the level of HDL-C in the experimental group was higher than that in the control group($P < 0.05$). After treatment, the left ventricular end diastolic diameter(LVEDd) and NYHA grading in the two groups were lower than those before treatment, while the left ventricular ejection fraction(LVEF) and 6-minute walking distance(6MWT) were higher than those before treatment($P < 0.05$). The LVEDd and NYHA grading in the experimental group were lower than those in the control group, while the LVEF and 6MWT were higher than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Levothyroxine can improve the blood lipid metabolism, reduce TSH, LVEDd and NYHA grading, increase FT_3 , FT_4 , LVEF and 6MWT in patients with SCH, and it has a certain protective effect on cardiovascular.

Key words: levothyroxine; cardiovascular disease; subclinical hypothyroidism; blood lipid; clinical effect

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)为以促甲状腺激素(TSH)水平升高而游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和游离(未结合的)甲状腺素(FT_4)水平正常为特征的临床常见内分泌代谢性疾病^[1-2]。SCH是甲状腺功能减退症的

早期阶段,缺乏典型的临床表现,部分患者有皮肤干燥、畏寒、记忆力减退和肌无力等症状,易被忽视,如不及时治疗会发展为临床甲状腺功能减退症^[3]。SCH的发病率为5%~10%,且多发生于女性和老年人群,60岁以上

第一作者:张冬迅,大学本科,副主任医师,研究方向为内分泌学,(电子信箱)623933552@qq.com。

老年女性 SCH 患者约占 20%^[4]。有研究表明, SCH 会使患者血脂代谢紊乱, 增加患冠心病、心肌缺血等心血管疾病的风险^[5-7]。左甲状腺素替代治疗是目前临床治疗 SCH 的主要手段, 但对于伴有心血管疾病的疗效缺乏充分证据^[8-9]。本研究探讨了左甲状腺素替代治疗伴有心血管疾病的 SCH 的长期疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: TSH ≥ 5 mU/L, FT₃ 和 FT₄ 正常; 心血管疾病的诊断符合《实用内科学》(第 14 版); 心功能(NYHA 分级) III ~ IV 级; 本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者自愿参与本研究, 并签署知情同意书。

排除标准: 对本研究所用药物过敏; 不能坚持治疗; 妊娠期或哺乳期; 合并垂体瘤、恶性肿瘤或其他内分泌系统疾病; 合并肝肾功能减退; 因使用多潘立酮、碘剂和甲氧氯普胺等引起的 SCH。

病例选择与分组: 选取我院 2012 年 1 月至 2017 年 1 月收治的伴有心血管疾病的 SCH 患者 80 例, 其中男 29 例, 女 51 例; 年龄 32 ~ 68 岁, 平均(41.43 $\pm$ 7.52) 岁。采用随机数字法将患者分为对照组和试验组, 各 40 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 40$)

组别	性别	年龄	心血管疾病(例)			
	(男/女, 例)	($\bar{X} \pm s$, 岁)	心肌缺血	心律失常	冠心病	心力衰竭
对照组	14/26	41.23 $\pm$ 6.09	12	8	15	5
试验组	15/25	43.04 $\pm$ 5.73	13	8	13	6
t/χ^2 值	0.054	1.230			0.452	
P 值	0.816	0.705			0.741	

注: 冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病。

1.2 方法

两组患者均给予基础治疗。试验组患者在此基础上给予左甲状腺素钠片(商品名优甲乐, 德国默克集团有限公司, 进口药品注册证号 H20100523, 规格为每片 50 μ g), 每次 50 μ g, 每日 1 次, 并根据实验室检查结果和临床症状调整用药剂量, 最大剂量不超过 150 μ g/d, 持续用药, 直到 TSH 恢复正常。

1.3 观察指标

分别于治疗前 1 d 和治疗结束后第 2 天抽取清晨空腹静脉血, 分离血清, 血清分装后 -80 $^{\circ}$ C 保存备用。采用化学发光仪检测 FT₃, FT₄, TSH 水平; 采用生化分析仪测定总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和三酰甘油(TG)水平; 测定左室射血分数(LVEF)及左室舒张末期内径(LVEDd)治疗前后的变化, 并对 NYHA 分级进行评分

和测量 6 min 步行距离(6MWT)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, 分析前进行正态检验, 若满足正态性, 行 t 检验, 若不满足正态性, 数据转换后再进行分析; 计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

均随访 1 ~ 5 年, 试验结束时, 对照组死亡/失访 5 例, 试验组死亡/失访 4 例。结果见表 2 至表 4。

表 2 两组患者 FT₃, FT₄ 和 TSH 水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)
对照组	治疗前($n = 40$)	5.07 $\pm$ 0.52	10.71 $\pm$ 1.54	9.41 $\pm$ 1.96
	治疗后($n = 36$)	4.70 $\pm$ 0.81 ^{ab}	9.36 $\pm$ 1.09 ^{ab}	7.35 $\pm$ 0.82 ^{ab}
	t 值	2.426	2.000	5.713
	P 值	0.007	0.034	<0.001
试验组	治疗前($n = 40$)	5.34 $\pm$ 1.00	11.53 $\pm$ 1.27	9.01 $\pm$ 1.83
	治疗后($n = 35$)	6.31 $\pm$ 0.57 ^a	13.49 $\pm$ 0.90 ^a	4.32 $\pm$ 0.55 ^a
	t 值	3.078	1.991	11.071
	P 值	<0.001	0.034	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。下表同。

表 3 两组患者血脂水平变化比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L)

组别	时间	TC	HDL-C	LDL-C	TG
对照组	治疗前($n = 40$)	5.16 $\pm$ 1.17	1.24 $\pm$ 0.31	3.67 $\pm$ 0.28	2.26 $\pm$ 0.48
	治疗后($n = 35$)	4.72 $\pm$ 0.66 ^a	1.92 $\pm$ 0.18 ^a	3.14 $\pm$ 0.19 ^a	1.73 $\pm$ 0.20 ^a
	t 值	3.143	3.966	2.172	5.760
	P 值	<0.001	<0.001	0.017	<0.001
试验组	治疗前($n = 40$)	5.21 $\pm$ 1.09	1.33 $\pm$ 0.25	3.27 $\pm$ 0.30	2.24 $\pm$ 0.31
	治疗后($n = 36$)	3.85 $\pm$ 0.37 ^{ab}	2.23 $\pm$ 0.14 ^{ab}	2.54 $\pm$ 0.11 ^{ab}	1.23 $\pm$ 0.08 ^{ab}
	t 值	8.679	4.189	3.428	15.016
	P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组患者 LVEF, LVEDd, NYHA 分级和 6MWT 比较($\bar{X} \pm s$)

组别	时间	LVEF(%)	LVEDd(mm)	NYHA 分级	6MWT(m)
对照组	治疗前($n = 40$)	20.06 $\pm$ 3.12	79.24 $\pm$ 30.42	3.25 $\pm$ 0.84	302.16 $\pm$ 22.95
	治疗后($n = 35$)	31.53 $\pm$ 5.65 ^a	63.03 $\pm$ 17.18 ^a	2.46 $\pm$ 0.36 ^a	374.89 $\pm$ 39.03 ^a
	t 值	3.279	3.135	5.444	2.892
	P 值	<0.001	0.010	<0.001	0.002
试验组	治疗前($n = 40$)	21.74 $\pm$ 2.04	77.92 $\pm$ 15.57	3.27 $\pm$ 0.15	300.73 $\pm$ 44.82
	治疗后($n = 36$)	34.88 $\pm$ 7.45 ^{ab}	59.82 $\pm$ 12.51 ^{ab}	2.11 $\pm$ 0.47 ^{ab}	408.04 $\pm$ 31.84 ^{ab}
	t 值	13.336	2.130	9.817	1.982
	P 值	<0.001	0.023	<0.001	0.043

3 讨论

SCH 是介于甲状腺功能减退和正常甲状腺功能的一种中间状态^[10], 无典型甲状腺功能减退症状, 仅表现为血清中 TSH 水平增高, 易被忽视。据统计, 每年有 2% ~ 5% 的 SCH 患者发展为甲状腺功能减退症, SCH 的检出率逐

年升高^[11]。引起SCH的病因主要有萎缩性甲状腺炎、桥本甲状腺炎、甲状腺次全切除、抗甲状腺药物及免疫治疗引起的甲状腺损伤,导致TSH代偿性分泌增加^[12]。SCH是导致心血管疾病发病风险升高的重要危险因素,特别是当TSH水平高于10.0 mU/L时,SCH患者发生冠心病、心力衰竭及心血管病的风险显著增加^[13]。

甲状腺激素对心血管具有兴奋性作用。心血管系统是甲状腺激素作用的靶器官,通过cAMP/PKA/pCREB信号通路来调控^[14]。当发生SCH时,甲状腺功能减退,甲状腺激素分泌不足,TSH代偿性分泌增加,使心动过缓,导致心脏的收缩和舒张功能受损,心室无足够的血液充盈,血管外周阻力增加、内皮功能发生障碍而影响血管弹性,导致动脉血管硬化^[15]。TSH水平的升高会导致血脂功能紊乱。血清中低甲状腺激素水平会使肝细胞表面LDL-C受体表达降低和LDL-C颗粒氧化,导致LDL-C颗粒的清除延迟,引起LDL-C水平升高;同时,LDL-C过氧化生成了修饰性LDL-C,无法被LDL-C受体识别,导致TC在细胞内大量蓄积,导致TC水平增高;另外,脂蛋白酶活性与甲状腺激素水平有关,甲状腺激素分泌不足时,脂蛋白酶活性降低,导致TG和TC排泄减少,滞留在血液中而引起测定结果偏高^[16]。有研究证实,左甲状腺素替代治疗可改善SCH的临床症状和减少相关并发症。左甲状腺素是广泛应用于甲减的治疗,临床效果良好,但左甲状腺素替代治疗SCH目前尚存在较大争议^[17]。有研究显示,当SCH患者血清中TSH水平低于10.0 mU/L时,左甲状腺素替代治疗并不能影响患者的血脂水平;也有研究证实,对SCH患者连续给予左甲状腺激素6周后,甲状腺功能基本恢复正常,血脂水平明显降低,总有效率达91.0%,可以认为左甲状腺素替代治疗能改善血脂代谢水平,降低心血管疾病风险^[18]。本研究结果显示,连续给予左甲状腺素替代治疗后,FT₃和FT₄水平明显升高,TSH水平明显降低,TC,LDL-C,TG,LVEDd和NYHA分级均较治疗前降低,HDL-C,LVEF和6MWT均较治疗前增高,说明其疗效肯定。

综上所述,左甲状腺素替代治疗SCH,可改善血脂代谢,降低TSH,LVEDd和NYHA分级,升高FT₃,FT₄,LVEF和6MWT,对心血管具有一定保护作用。

参考文献:

- [1] 周竞雄,李鲁宏,李婷,等.左旋甲状腺素治疗对亚临床甲状腺功能减退症孕妇血清叶酸和甲状腺功能的影响[J].中国临床药理学杂志,2015,31(19):1913-1915.
- [2] MARAKA S, SINGH ONM, O'KEEFFE DT, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association, 2016, 26(4): 580-590.
- [3] 王佳丹,张巧,时立新,等.亚临床甲状腺功能减退症居民血清25羟维生素D水平及心血管危险因素的变化情况[J].中国全科医学,2016,19(22):2671-2675.
- [4] 王婉萍,陈光盛.左旋甲状腺激素对妊娠伴亚临床甲状腺功能减退症患者妊娠结局、新生儿及甲状腺功能的影响[J].中国地方病防治杂志,2016,31(4):418-420.
- [5] 安颖,韩梅.延续性护理干预对亚临床甲状腺功能减退症患者血脂、促甲状腺激素及预后的影响[J].中国地方病防治杂志,2016,31(11):1268-1269.
- [6] ANDERSEN MN, OLSEN AS, MADSEN JC, et al. Long-term Outcome in Levothyroxine Treated Patients with Subclinical Hypothyroidism and Concomitant Heart Disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4170-4177.
- [7] 王旭东,李哲,贾永平.亚临床甲状腺功能减退症与冠心病的相关关系研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):55-57.
- [8] 陈锁胜.亚临床甲状腺功能减退心力衰竭常规治疗与小剂量左甲状腺素钠治疗临床观察[J].山西医药杂志,2015,44(9):1022-1024.
- [9] MARTÍNEZ-QUINTANA E, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ F. Follow-up of congenital heart disease patients with subclinical hypothyroidism[J]. Cardiology in the Young, 2015, 25(6): 1-8.
- [10] 齐颖.亚临床甲状腺功能减退症孕妇左旋甲状腺素治疗剂量及影响因素探讨[J].标记免疫分析与临床,2016,23(5):484-486.
- [11] 冯颖,薛淑媛,梁宁.维吾尔族孕妇亚临床甲状腺功能减退症的影响因素及其防治对策[J].现代妇产科进展,2017,26(1):40-43.
- [12] 陈国芳,刘超.亚临床甲状腺疾病的新挑战:从指南到实践[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(1):88-90.
- [13] 苗莉,刘迎午,姚小梅.亚临床甲状腺功能减退症与心血管病的风险[J].临床心血管病杂志,2015,31(11):1159-1162.
- [14] FU SP, WANG W, LIU BR, et al. Hydroxybutyric Sodium Salt Inhibition of Growth Hormone and Prolactin Secretion via the cAMP/PKA/CREB and AMPK Signaling Pathways in Dairy Cow Anterior Pituitary Cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(2): 4265-4280.
- [15] 钟丹丽,吴宏超.甲状腺激素对心肌重塑作用的研究进展[J].广东医学,2016,37(10):1573-1575.
- [16] 黄伟,石磊.浅谈甲状腺功能亢进症患者血清抵抗素水平与血糖、血脂及甲状腺激素的关系[J].标记免疫分析与临床,2015,22(12):1275-1276.
- [17] 陈霞,谷雪梅,方明.左旋甲状腺素片替代治疗冠心病合并亚临床甲减患者TSH、血脂及MPO、hs-CRP水平变化及意义[J].浙江医学,2016,38(11):822-825.
- [18] 罗云,顾亚萍,廖小平.SCH患者左甲状腺片替代治疗前后动脉粥样硬化危险因素的变化[J].同济大学学报(医学版),2016,37(6):54-58.

(收稿日期:2018-07-07)