



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.010

• 论著 •

2 型糖尿病伴高血压患者亚临床甲状腺功能减退与颈动脉斑块的关系

雷永富 李敏

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)伴高血压患者亚临床甲状腺功能减退(SCH)与颈动脉斑块之间的关系。**方法** 纳入 T2DM 患者 848 例,以是否伴有高血压将其分为 T2DM 伴高血压组(研究组,425 例)和 T2DM 不伴高血压组(单纯 T2DM 组,423 例),收集其一般临床资料、实验室检查结果、甲状腺功能和颈动脉斑块检出率并进行比较,采用 *logistic* 回归分析探讨与颈动脉斑块相关的危险因素。**结果** 研究组患者的年龄、 ≥ 60 岁患者比例、BMI、T2DM 病程、胱抑素 C 及同型半胱氨酸水平、胰岛素释放试验(IRT)0 分钟及 120 分钟(IRT-0 和 IRT-120)的胰岛素、空腹 C 肽及胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、脂肪酶、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、颈动脉斑块检出率、游离甲状腺素(FT_4)水平和 SCH 患者比例均明显高于单纯 T2DM 组,空腹血糖水平明显低于单纯 T2DM 组($P < 0.05$)。高血压、SCH、高龄及高 LDL-C 水平为颈动脉斑块形成的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** T2DM 伴高血压患者 SCH 的检出率较高,SCH 可能是颈动脉斑块形成新的更强的危险因素。

[关键词] 2 型糖尿病; 亚临床甲状腺功能减退; 颈动脉斑块; 危险因素

Correlation between subclinical hypothyroidism and carotid artery plaque in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension Lei Yongfu, Li Min. Department of Endocrinology, Bengbu First People's Hospital, Bengbu 233000, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between subclinical hypothyroidism(SCH) and carotid artery plaque in type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients with hypertension. **Methods** A total of 848 T2DM patients were collected and they were divide into the research group(425 cases) and isolated T2DM group(423 cases) according whether accompanied with hypertension or not. Their clinical data, laboratory test results, thyroid function and detect rate of carotid artery plaque were collected and compared. The risk factors associated with carotid artery plaque were investigated by *logistic* regression analysis. **Results** Compared with the isolated T2DM group, the age, ratio of patients over 60 years old, BMI, course of T2DM, the levels of cystatin C and homocysteine, the levels of insulin at 0 and 120 minute during the insulin release test(IRT-0, IRT-120), fasting concentration of C peptide and insulin, HOMA-IR, lipase, triglycerides(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), the detection rate of carotid artery plaque, free thyroxine(FT_4), the ratio of patients with SCH were all significantly higher in the research group, the concentration of fasting plasma glucose was significantly lower in the research group($P < 0.05$). The independent risk factors of carotid artery plaque occurrence were hypertension, SCH, advanced age and high LDL-C level($P < 0.05$). **Conclusion** The detect rate of SCH in T2DM patients with hypertension is high, SCH can be a new and strong risk factor of carotid artery plaque occurrence.

[Key words] Diabetes mellitus; Subclinical hypothyroidism; Carotid artery plaque; Risk factor

流行病学资料显示,我国 2 型糖尿病(T2DM)的患病率为 10.4%^[1]。T2DM 大血管病变是其常见的慢性并发症,病理基础是动脉粥样硬化。随着技术的进步,糖尿病患者血糖、血压、血脂等心血管病危险因素的管理均得到不同程度的改善,但其微血管并发症

及大血管并发症的发病率及预后并无明显改善,因此除了传统意义上的心血管疾病危险因素以外,可能需要探索新的心血管疾病危险因素对患者预后的影响。本文分析 T2DM 伴高血压患者甲状腺功能及颈动脉彩超结果,了解亚临床甲状腺功能减退(SCH)与颈动脉斑块的关系,探讨 T2DM 患者颈动脉粥样硬化新的危险因素,以期改善其动脉粥样硬化相关疾病的预后提供依据。

基金项目:安徽省蚌埠市科技局项目(20170320)

作者单位:233000 安徽省蚌埠市第一人民医院内分泌科

通讯作者:李敏, E-mail:leiyflm@126.com

对象与方法

1. 对象:纳入 2016 年 1 月~2017 年 1 月于我科住院的 T2DM 患者 848 例。T2DM 诊断标准参考 WHO 1999 糖尿病诊断标准^[1]。SCH 的诊断参考《成人甲状腺功能减退诊治指南》^[2] 诊断标准:血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)水平在正常范围内,且促甲状腺激素(TSH)水平高于正常值上限。结合我院甲状腺功能的参考范围,将本研究中 SCH 的诊断标准定义为 TSH >4.5 mIU/L,且 FT₃、FT₄水平正常。以是否伴有高血压将 848 例患者分为 T2DM 伴高血压组(研究组,425 例,50.1%)和 T2DM 不伴高血压组(单纯 T2DM 组,423 例,49.9%),其中研究组男 190 例,女 235 例,年龄 32~86 岁,中位年龄 61.3 岁;单纯 T2DM 组男 216 例,女 207 例,年龄 30~91 岁,中位年龄 54.0 岁。排除标准:(1)临床甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进及合并妊娠、肝硬化、明确诊断的原发性肾小球疾病、垂体疾病或甲状腺癌患者;(2)服用甲状腺激素治疗的患者;(3)甲状腺功能资料不完整的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般临床资料和实验室检查结果:收集所有患者的一般资料(包括年龄、BMI、T2DM 病程)和实验室检查结果(胰抑素 C、同型半胱氨酸、脂肪酶等指标水平)。

(2)生化指标及甲状腺功能检测:使用全自动生化分析仪(Beckman AU5800)完成血糖(空腹及餐后 2 小时血糖)、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]等指标的测定。采用化学发光法测定胰岛素释放试验(IRT)0 分钟及 120 分钟(IRT-0 和 IRT-120)胰岛素、空腹 C 肽及胰岛素、FT₃、FT₄、总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)及 TSH 水平,仪器为郑州安图生物工程股份有限公司安图生物的 AutoLumo A2000,并选择该公司提供的相应试剂盒,测定过程按说明书操作。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

(3)颈动脉彩超检查:使用美国 GE 公司 Vivid7 型彩色超声仪,探头频率 11 MHz,由专门的心血管彩超医生完成。从锁骨内侧横扫颈总动脉,沿其走行方向检查颈内及颈外动脉,再沿血管走行从前斜位、侧位、后斜位观察颈总动脉分叉处、颈内、颈外动脉情况。取颈动脉长轴切面,在距分叉 1 cm 处停顿,测量动脉内膜中层厚度(IMT),观察有无斑块,记录其形态、位置、数量、性质,斑块与 IMT 测定以心脏收缩期血管内径为准。

3. 统计学分析:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素影响分析采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般临床资料比较:研究组患者的年龄、≥60 岁患者比例、BMI、T2DM 病程、胰抑素 C 及同型半胱氨酸水平均高于单纯 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。但两组患者性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者胰岛功能及颈动脉斑块检出率比较:所有患者总体颈动脉斑块检出率为 61.6% (522/848)。研究组患者空腹血糖水平低于单纯 T2DM 组,IRT-0 及 IRT-120 胰岛素、空腹 C 肽及胰岛素、HOMA-IR、脂肪酶、TG、TC、LDL-C 水平和颈动脉斑块检出率均高于单纯 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者餐后 2 小时血糖比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者甲状腺功能比较:本研究中 T2DM 患者 SCH 总体的检出率为 18.3% (155/848)。研究组患者 FT₄水平和 SCH 患者比例均高于单纯 T2DM 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间 TT₃、TT₄、FT₃及 TSH 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

4. T2DM 与颈动脉斑块相关的危险因素分析:以是否有颈动脉斑块为因变量,以高血压、SCH、TSH 绝对值、TT₃、TT₄、FT₃、FT₄、T2DM 病程、年龄、TG、TC、

表 1 两组患者一般临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	≥60 岁 [例, (%)]	BMI (kg/m ²)	T2DM 病程 (年)	胰抑素 C (mg/L)	同型半胱氨酸 (μmol/L)
单纯 T2DM 组	423	216/207	54.0(45.0, 64.0)	137(32.4)	25.22(22.01, 27.72)	5.0(1.0, 11.0)	0.72(0.61, 0.87)	9.17(6.75, 14.61)
研究组	425	190/235	61.0(53.0, 70.0)	238(56.0)	26.09(24.22, 29.39)	8.0(3.0, 13.0)	0.85(0.71, 1.06)	11.00(7.54, 16.42)
χ^2/z 值		3.434	-7.297	47.92	-6.227	-3.794	-7.368	-4.053
<i>P</i> 值		0.220	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者胰岛功能及颈动脉斑块检出率比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 小时血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	IRT-0 胰岛素 (mU/L)	IRT-120 胰岛素 (mU/L)	空腹 C 肽 (ng/ml)	空腹胰岛素 (mU/L)
单纯 T2DM 组	423	10.49(4.49, 13.20)	20.21 \pm 6.10	7.87(6.56, 10.81)	17.11(11.96, 27.53)	1.79(1.17, 2.36)	9.13(7.04, 13.97)
研究组	425	9.82(7.54, 12.61)	20.60 \pm 6.20	10.95(8.06, 13.79)	25.38(16.31, 47.63)	2.22(1.57, 2.99)	12.16(9.16, 16.55)
Z/ χ^2 值		-1.995	-0.395	-6.158	-5.565	-3.759	-4.131
P 值		0.030	0.341	<0.001	<0.001	0.002	0.001

组别	例数	HOMA-IR	颈动脉斑块 检出率(%)	脂肪酶 (U/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
单纯 T2DM 组	423	4.16(3.11, 5.32)	56.40	43.20(36.00, 49.10)	1.79(1.20, 2.73)	4.60(3.92, 5.48)	3.18(2.57, 3.81)
研究组	425	5.25(3.90, 6.85)	66.40	44.30(37.55, 52.10)	2.01(1.46, 3.01)	4.83(4.09, 5.61)	3.35(2.66, 3.99)
Z/ χ^2 值		-5.128	13.31	-2.063	-3.738	-2.292	-2.558
P 值		0.002	<0.001	0.029	<0.001	<0.040	0.028

表 3 两组患者甲状腺功能比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	TT ₃ (ng/ml)	TT ₄ (ng/ml)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (mIU/L)	SCH [例, (%)]
单纯 T2DM 组	423	1.04(0.96, 1.17)	7.80(6.85, 76.87)	4.26(2.68, 4.98)	14.37(12.39, 16.38)	2.22(1.32, 3.47)	59(14.0)
研究组	425	1.06(0.97, 1.19)	8.24(7.12, 75.63)	4.39(2.86, 5.03)	15.22(12.71, 16.72)	2.41(1.32, 4.29)	96(22.6)
Z/ χ^2 值		-1.576	-1.380	-1.738	-2.117	-1.483	9.879
P 值		0.068	0.077	0.059	0.033	0.055	0.002

LDL-C、收缩压、舒张压、空腹胰岛素、BMI、HOMA-IR 为自变量进行 logistic 回归分析结果表明,在排除 T2DM 病程、HOMA-IR、BMI、TT₄、FT₃、FT₄ 及 TSH 绝对值的影响之后,高血压、SCH、高龄及高 LDL-C 水平为颈动脉斑块形成的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 与颈动脉斑块相关的危险因素分析

指标	β 值	S.E. 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
高血压	0.145	0.021	4.221	0.032	1.072	1.006 ~ 1.127
高 LDL-C	0.379	0.149	6.504	0.001	1.461	1.092 ~ 1.955
SCH	1.357	0.373	13.261	<0.001	3.881	1.871 ~ 8.058
高龄	0.087	0.008	127.461	<0.001	1.090	1.074 ~ 1.107
常量	-6.068	0.599	102.573	0.010	0.002	-

讨 论

T2DM 患者常伴有高血压,本研究中,T2DM 患者合并高血压的比例为 50.1%。我们以是否伴高血压对 T2DM 患者进行分组比较,结果表明,T2DM 伴高血压患者 SCH 的检出率明显高于单纯 T2DM 患者(22.6% 比 14.0%),也高于 T2DM 总体患者(18.3%)。既往研究结果显示,若不区分是否伴高血压,T2DM 患者中 SCH 检出率为 13.9% ~ 24.4%^[3,4],与本研究结果相似。说明 SCH 的检出率变异较大,可能与样本的构成不同及样本量的大小有一定的关系。曾有研究报道绝经后 T2DM 女性患者中 SCH 的检出率达 33.68% (65/193)^[5],提示性别、年龄与 SCH 有一定关联。

本研究中单纯 T2DM 患者颈动脉斑块的检出率为 56.4%,合并高血压患者的检出率为 66.4%,T2DM 患

者颈动脉斑块总的检出率为 61.5%。这种变化趋势与本研究中 SCH 的表现相似。推测 T2DM 患者发生 SCH 可能会增加颈动脉粥样硬化(斑块)发生的风险,即 SCH 与 T2DM 患者动脉粥样硬化性心血管疾病之间存在相关性^[6]。

本研究结果显示,伴高血压的 T2DM 患者年龄、BMI、TG、LDL-C、TC 及 HOMA-IR 等指标均高于单纯 T2DM 患者,说明其动脉粥样硬化的危险因素更多。伴高血压的 T2DM 患者 SCH 的比例也高于单纯 T2DM 患者,提示 SCH 可能与上述危险因素共同参与动脉粥样硬化的发生。SCH 的特征是 FT₃ 及 FT₄ 正常而 TSH 升高,升高的 TSH 促进动脉粥样硬化可能与其导致的血脂代谢紊乱有关。T2DM 患者胆固醇酯从高密度脂蛋白向低密度脂蛋白及极低密度脂蛋白进行内源性转移,即血浆胆固醇酯转移(CET)已经变得活跃^[7],而轻度升高的 TSH 使上述作用明显增强^[8]。因此,T2DM 患者动脉斑块尤其是不稳定斑块的形成可能与 SCH 患者 TSH 水平轻度升高而增强 CET 有关。

Logistic 回归分析结果显示,高龄、高血压、高 LDL-C 水平及 SCH 为颈动脉斑块发生的独立危险因素。其中 SCH 是 T2DM 患者发生颈动脉斑块最强的预测因子,这与既往研究结果一致^[9]。但若不对 TSH 进行分层研究,而是直接将 TSH 绝对值纳入运算,则不能显示 TSH 对颈动脉斑块的预测价值,说明 SCH 患者 TSH 的变化与动脉粥样硬化^[10]及其危险因素(血脂、血糖等)之间均存在相关性^[11-12]。因此,在糖尿病管理的临床实践中,除了按照传统的方法综合管理,使患者血

糖平稳达标,降低血糖波动幅度之外^[13],还应关注 SCH 对糖尿病患者动脉粥样硬化的危害,可能更有利于改善糖尿病大血管并发症的预后。

SCH 导致动脉粥样硬化的机制尚未明确。既往研究结果显示,脂肪组织的功能与动脉粥样硬化的发生密切相关^[14]。TSH 受体可分布于脂肪组织等多种组织和细胞中。升高的 TSH 不仅能与脂肪细胞上的 TSH 受体结合,通过影响脂肪细胞分泌多种生物活性物质,使局部或全身性炎症因子增加而介导肥胖相关的疾病(包括动脉粥样硬化),而且能够与血管内皮细胞上的 TSH 受体结合,下调一氧化氮合成酶的表达,使一氧化氮水平和活性均降低,降低一氧化氮的作用,使血管内皮细胞的损害加重,启动动脉粥样硬化过程,促进动脉粥样硬化斑块形成^[15]。

总之,T2DM 伴有高血压患者的颈动脉斑块及 SCH 的检出率均较高。高龄、高血压、高 LDL-C 水平及 SCH 为颈动脉斑块形成的独立危险因素。其中 SCH 可能是 T2DM 患者发生颈动脉粥样硬化斑块新的更强的预测因子。但本研究为单中心横断面研究,且未设立正常对照组,可能存在选择性偏倚,结果存在一定局限性。此外,作为新的动脉粥样硬化危险因素,SCH 的影响还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J].

- 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [3] 沈艳军,毕会民. 亚临床甲状腺功能减退与糖尿病慢性并发症相关性研究[J]. 中华老年医学杂志,2012,31(4):294-298.
- [4] 许本洋,石琳娜,王彦. 亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化和蛋白尿的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2016,10(12):1737-1740.
- [5] 尹飞,李志红,郭淑芹,等. 绝经后 2 型糖尿病患者亚临床甲减与骨质疏松症的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2016,33(9):605-607.
- [6] Ma Y, Liu L, Pu Y, et al. Predictors of neurological deterioration during hospitalization: results from the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study [J]. Neural Res, 2015, 37(5):385.
- [7] Devries R, Perton FG, Dallinga-Thie GM, et al. Plasma Cholesteryl ester transfer is a determinant of intima-media thickness in type 2 diabetic and nondiabetic subjects [J]. Diabetes, 2005, 54(12):3554-3559.
- [8] Triolo M, Kwakemaak AJ, Perton FG, et al. Low normal thyroid function enhances plasma cholesteryl ester transfer in type 2 diabetes mellitus [J]. Atherosclerosis, 2013, 228(2):466-471.
- [9] 张琳,袁明霞,杨光燃,等. 亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病下肢动脉病变的关系研究[J]. 首都医科大学学报,2018,39(4):522-526.
- [10] Zhang X, Shao S, Geng H, et al. Expression profiles of six circulating micro RNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5):E766-E774.
- [11] 王蓓蓓,姜凤伟,单忠艳,等. 血清 TSH 水平与血脂异常相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(6):467-470.
- [12] 朱雨菲,赖亚新,单忠艳,等. 亚临床甲状腺功能减退症患者及甲状腺功能正常者甲状腺功能与血糖水平的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2012,4(3):139-142.
- [13] 魏雪,刘树岭,李欣宇,等. 2 型糖尿病合并颈动脉硬化患者的血糖波动与氧化应激的相关性研究[J]. 临床内科杂志,2017,34(3):179-181.
- [14] Williams GR. Extra thyroidal expression of TSH receptor [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2011, 72(2):68-73.
- [15] 田利民,倪菁,刘静. TSH 对血管内皮细胞和平滑肌细胞影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(3):238-244.

(收稿日期:2019-04-25)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.011

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.011

· 病例报告 ·

类鼻疽伯克霍尔德菌感染一例

蔡林利 朱霞

[关键词] 类鼻疽伯克霍尔德菌; 肝脓肿; 脾脓肿

患者,男,42岁,湖北人,长期居住于马来西亚,因“反复发热 20 天,大小便失禁 10 天,意识障碍 8 小时”于 2018 年 12 月 15 日入院。20 天前患者无明显诱因出现反复午后发热,体温高峰多在傍晚 7~8 时,最高达 39.8℃,发热前伴畏寒、寒战,于

当地医院口服药物(具体不详)治疗后体温可暂时降至正常。15 天前,患者出现低调持续性耳鸣,伴听力下降。10 天前,患者出现大小便失禁,大便每日 6 次以上,为黄色稀水样便,伴尿频、尿急,无头痛、吞咽困难、饮水呛咳、声音嘶哑及四肢运动和感觉障碍等。8 小时前,患者突然出现呼吸困难、口唇发绀、意识模糊,来我院急诊科进行脉血气分析检查结果示 pH 7.184,以面罩吸氧后收入感染性疾病中心病房。起病以来患者食欲、睡眠可,体重无明显改变。既往健康状况良好,2005 年右脚大拇指外伤史;无烟酒嗜好;否认肝炎、结核及其他传染病史;个人

基金项目:“十三·五”国家科技重大专项(2018ZX10715-003)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院中西医结合科(蔡林利),感染性疾病中心(朱霞)

通讯作者:朱霞, E-mail: Xiazhu26508292@outlook.com