

· 临床研究 ·

中老年人促甲状腺素水平与新发非酒精性脂肪性肝病的相关性研究

刘丽娟,甄东户,汤旭磊*,傅松波,杨晓梅,马小妮

兰州大学第一医院内分泌科,甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的:分析兰州市社区中老年人促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平与3年随访时新发非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的相关性。方法:选取兰州市社区2011年基线调研时40~75岁甲状腺功能(甲功)正常(727例)及亚临床甲状腺功能减退症(亚临床甲减,222例)的无脂肪肝人群,于2014年进行随访,采集人体学指标,检测甲状腺激素水平、血糖、血脂、肝酶等,并检查上腹部超声。结果:亚临床甲减3年缓解率为27.93%(62/222);基线甲功正常人群中亚临床甲减3年新发率为16.64%(121/727)。随着基线TSH水平的升高,总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平逐渐升高(P 均 <0.05)。仅在女性中,不同基线TSH水平人群NAFLD 3年发病率差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归分析显示,女性中,在模型1未校正及模型2校正年龄、基线体重指数(body mass index, BMI)、基线TG、基线糖化血红蛋白(HbA1c)后,基线TSH与NAFLD 3年发病风险呈正相关(P 均 <0.05);在模型3进一步校正BMI差值、HbA1c差值后,二者的相关性无统计学意义。结论:中老年女性中,基线TSH水平是NAFLD 3年发病的影响因素,但二者无独立相关性。

[关键词] 促甲状腺素;非酒精性脂肪性肝病;发病率

[中图分类号] R575.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)03-369-06

doi:10.7655/NYDXBNS20210310

Association between thyroid stimulating hormone and incident non - alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly population

LIU Lijuan, ZHEN Donghu, TANG Xulei*, FU Songbo, YANG Xiaomei, MA Xiaoni

Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

[Abstract] **Objective:** The objective of the study was to investigate the association between thyroid stimulating hormone (TSH) and incident non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in middle-aged and elderly population in a 3-year follow-up study. **Methods:** Total 222 subclinically hypothyroid (TSH >4.50 mU/L) and 727 euthyroid people aged 40~75 years who were free of fatty liver disease at baseline in a community were included in the current study. The study population was screened initially in 2011 and re-evaluated in 2014. On both occasions they were assessed by structured interview via a questionnaire on general information, anthropometric measurements, thyroid hormones, biochemical and serological tests, liver ultrasound. **Results:** Among 222 baseline subclinical hypothyroidism patients, 62 (27.93%) reverted to euthyroidism at a 3-year follow-up. The 3-year incidence of subclinical hypothyroidism was 16.64% (121/727). Higher TSH levels at baseline were associated with higher total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and aspartate aminotransferase (AST) levels ($P < 0.05$). The incidence rate of NAFLD increased with increasing baseline TSH levels in female ($P < 0.05$). Logistic regression analyses showed, higher baseline TSH levels were associated with the diagnosis of NAFLD by unadjusted in model 1 in female. After adjustment for age, baseline BMI, baseline TG, baseline HbA1c in model 2, this association remained significant. When data were adjusted for the changes in BMI and

[基金项目] 甘肃省卫生行业科研计划(GSWSKY-2014-27, GSWST2010-03);甘肃省自然科学基金计划项目(1606RJZA347);标准化代谢性疾病管理中心(MMC)专项研究基金(2018-mmczxjj-3)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xulei_tang@126.com

changes in HbA1c in model 3, the association was no longer significant. **Conclusion:** Among middle-aged and elderly population, baseline TSH was an influencing factor, but not an independent risk factors, for 3-year incidence of NAFLD in female.

[Key words] thyroid stimulating hormone; non-alcoholic fatty liver disease; incidence

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(03):369-375]

血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平高于正常上限而甲状腺素水平尚在正常范围的状态,被称为亚临床甲状腺功能减退症(简称亚临床甲减),是临床中比较常见的内分泌疾病,代表着早期、轻度的甲状腺功能(简称甲功)不足。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗密切相关的代谢应激性肝脏损伤,与超重/肥胖、血脂紊乱、糖尿病以及代谢综合征关系密切,已成为心血管疾病的重要危险因素^[1]。研究表明TSH水平与代谢综合征患病相关^[2],并且与胰岛素抵抗正相关^[3],甚至正常范围内TSH升高也会导致血脂紊乱^[4],因此TSH水平有可能影响NAFLD的发病。但目前二者的相关性研究多为横断面研究,且尚无定论,需要更大的、纵向的队列研究证据^[5]。本研究计划通过对社区中老年人的3年随访研究,分析甲功正常及亚临床甲减人群中TSH水平与3年后新发NAFLD的相关性,从而为临床工作及慢性病防控提供科学依据。

1 对象和方法

1.1 对象

2011年7—9月,对兰州市五泉铁路新村街道社区40~75岁人群进行NAFLD患病情况的基线调查,选取甲功正常及亚临床甲减、且无脂肪肝的人群,共1919例进入随访队列。纳入标准:①年龄40~75岁,在本地居住≥6个月的常住居民;②基线时甲功正常或亚临床甲减者;③基线上腹部B超检查示无脂肪肝者;④具有良好的依从性。排除标准:①有明确的肝脏疾病史、饮酒过量者;②自身免疫性疾病、正在治疗或者曾经治疗过的甲状腺疾病患者,以及目前正在服用影响甲状腺功能的药物者;③依从性差、资料不全、拒绝随访者。于2014年7—8月进行随访调查。本研究获得兰州大学第一医院伦理委员会批准,所有参加调查的居民均签署知情同意书。研究人群按照基线TSH水平,将甲功正常者分为0.25~2.50 mU/L(L1组), >2.50~4.50 mU/L(L2组),亚临床甲减者分为>4.50~<10.0 mU/L(L3组)及≥10.0 mU/L(L4组)。

1.2 方法

1.2.1 研究方法

基线及3年后的随访调研均由统一培训的调查人员采取标准化问卷进行调查,内容包括饮食习惯、饮酒情况、体育锻炼、既往病史、服用药物种类及名称等。被调查者穿薄内衣,测量身高(赤足,测量误差<0.5 cm)、体重并计算体重指数(body mass index, BMI)。端坐位静息5 min后测量血压,连测3次取收缩压和舒张压平均值。空腹采静脉血送检甲状腺激素水平,2011年采用放射免疫法(试剂盒购自天津市协和医药科技集团有限公司)检测总三碘甲腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)、TSH;采用化学发光免疫法(试剂盒购自北京源德生物医学工程有限公司)检测游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、TSH、抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)及抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, Tg-Ab)。同时送检糖化血红蛋白(glycated haemoglobin A1c, HbA1c)以及总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C);丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST);空腹血糖;并行口服葡萄糖耐量试验,采静脉血检测餐后2 h血糖。所有体检者均由同一名经验丰富的超声检查医师行上腹部B超检查。

1.2.2 诊断标准

亚临床甲减:TSH>4.50 mU/L, TT3、TT4或FT3、FT4在正常范围,同时排除既往有已知甲状腺功能亢进症(甲亢)、甲减病史、甲状腺手术史及接受甲状腺相关药物治疗、自身免疫性疾病以及目前正在服用影响甲状腺功能的药物(避孕药或雌激素、糖皮质激素、抗癫痫药、碘剂)者。

甲功正常:T3、T4或FT3、FT4及TSH均在正常范围。

NAFLD:采用2010中华医学会肝脏病学分会制定的诊断标准^[6]。NAFLD的B超诊断标准需符合以下中的两项:①肝脏近场回声弥漫性增强(“明亮肝”),回声强于肾脏;②肝内管道结构显示不清;③肝脏远场回声逐渐衰减。同时需符合无饮酒史或饮酒折合乙醇量<140 g/周(女性<70 g/周);无病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病。

1.3 统计学方法

所有数据采用SPSS26.0软件进行统计分析。正态分布的计量结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较用 t 检验,多组比较采用单因素ANOVA检验分析,组间的两两比较采用最小显著差异(LSD)法。非正态分布的计量资料用中位数及四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用秩和检验(Mann-Whitney检验)。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。TSH水平与NAFLD发病风险的相关性分析采用Logistic回归分析,Enter法,按0.05的纳入水准,0.1的剔除水准。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访结束时,排除死亡30例、失访者以及电话随访者,参加现场随访者1 048例,对失访者和参加随访者的性别、年龄等一般特征进行比较,差异无统计学意义,排除口服激素及患其他影响本研究的疾病者9例,资料不全者79例,剔除饮酒过量等不符合NAFLD诊断的脂肪肝11例,最终949例纳入统计分析,其中男276例,女673例,基线年龄(57.28 ± 8.28)岁。

2.1 该人群基线TSH水平情况及亚临床甲减3年发病率、缓解率

该人群中2011年基线亚临床甲减的222例,L3组占88.74%(197/222),L4组占11.26%(25/222)。3年后随访,15例(6.76%)已进展为甲减,2例已使用甲状腺激素替代治疗;132例仍为亚临床甲减;62例甲功恢复正常,11例因FT3或FT4数值不在正常范围内而不符合以上诊断。亚临床甲减3年缓解率为27.93%(62/222),其中男性缓解率为42.86%(15/35),高于女性缓解率25.13%(47/187),二者差异有统计学意义($\chi^2=4.579, P < 0.05$)。亚临床甲减持续者TPO-Ab、Tg-Ab阳性率分别为37.12%(49/132)、21.21%(28/132),高于亚临床甲减缓解者的TPO-Ab、Tg-Ab阳性率14.52%(9/62)、11.29%(7/62),TPO-Ab阳性率两组间差异有统计学意义($\chi^2=10.285, P < 0.01$),Tg-Ab阳性率两组间差异无统计学意义

($\chi^2=2.809, P=0.11$)。

基线甲功正常的727例中,L1组占49.93%(363/727),L2组占50.07%(364/727)。3年后随访,561例甲功仍保持正常,9例(1.24%)诊断为甲减,121例新诊断为亚临床甲减,4例诊断为甲亢,3例诊断为亚临床甲亢,29例因FT3或FT4数值不在正常范围内而不符合以上诊断。亚临床甲减3年新发率为16.64%(121/727),其中男性新发率13.28%(32/241),低于女性新发率18.31%(89/486),二者差异有统计学意义($\chi^2=3.052, P < 0.05$)。新发亚临床甲减者TPO-Ab及Tg-Ab阳性率分别为27.27%(33/121)、19.83%(24/121),高于甲功正常者的TPO-Ab及Tg-Ab阳性率16.76%(94/561)、9.45%(53/561),差异均有统计学意义($\chi^2=7.265, P < 0.05$; $\chi^2=10.722, P < 0.01$)。

2.2 不同TSH水平基线情况比较

L1、L2、L3及L4组中,随着TSH水平的升高,TC、TG、LDL-C、AST水平逐渐升高,趋势具有统计学意义(P 均<0.05)。L3组的TC、TG、LDL-C水平明显高于L1组,差异有统计学意义(P 均<0.01);L4组的HDL-C水平明显低于L2组及L3组(P 均<0.05,表1)。

2.3 不同性别中NAFLD 3年发病率及其影响因素分析

该人群在2014年随访时新诊断NAFLD 253例,3年发病率26.66%(253/949),男性为26.45%(73/276),女性为26.75%(180/673),二者差异无统计学意义。基线亚临床甲减组的NAFLD 3年发病率为25.2%(56/222),与甲功正常组27.1%(197/727)相比,差异无统计学意义。进一步分析后发现,在女性中,基线甲功正常人群L2组的NAFLD 3年发病率高于L1组,差异有统计学意义($\chi^2=4.444, P < 0.05$);基线亚临床甲减中,L4组的NAFLD 3年发病率高于L3组,差异有统计学意义($\chi^2=5.116, P < 0.05$)。

无论男女性,不同基线BMI、BMI差值、基线TG水平,NAFLD 3年发病率差异有统计学意义(P 均<0.05);在女性中,不同年龄、基线HbA1c、HbA1c差值、基线TSH水平人群的NAFLD 3年发病率差异有统计学意义(P 均<0.05);不同随访TSH、TSH差值、TPO-Ab及Tg-Ab水平人群的NAFLD 3年发病率差异无统计学意义(表2)。

2.4 基线TSH水平与NAFLD 3年发病风险的相关性分析

采用Logistic回归分析基线TSH水平与NAFLD 3年发病情况之间的关系。在女性中,根据基线

表1 不同TSH水平患者基线情况比较

Table 1 Baseline characteristic comparison of the study population according to different baseline TSH levels

分组	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
L1组	363	141/222	57.73 ± 8.50	4.67 ± 0.81	1.57 ± 0.91	2.69 ± 0.66	1.31 ± 0.28	5.64 ± 1.49
L2组	364	100/264**	56.85 ± 8.44	4.81 ± 0.92*	1.75 ± 1.31	2.73 ± 0.71	1.33 ± 0.27	5.51 ± 1.11
L3组	197	32/165***#	57.28 ± 7.86	4.98 ± 0.94***	1.87 ± 1.51**	2.86 ± 0.76***#	1.35 ± 0.28	5.54 ± 1.38
L4组	25	3/22**	57.72 ± 7.26	4.65 ± 1.03	1.99 ± 1.09	2.64 ± 0.89	1.21 ± 0.17 [△]	5.54 ± 0.84
统计量		$F=35.979$	$F=0.697$	$F=5.622$	$F=3.193$	$F=2.594$	$F=2.150$	$F=0.634$
P值		<0.001	0.554	0.001	0.023	0.051	0.092	0.593
趋势P值		<0.001	0.518	0.001	0.002	0.043	0.670	0.315

分组	餐后2h血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	AST [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
L1组	7.82 ± 3.21	5.94 ± 0.90	16(13, 22)	21(18, 26)	23.49 ± 2.76	127.6 ± 18.4	76.0 ± 10.4
L2组	7.67 ± 3.24	5.87 ± 0.76	17(13, 24)	23(19, 27)	23.34 ± 2.57	127.7 ± 18.7	76.6 ± 10.2
L3组	7.52 ± 3.11	5.83 ± 0.70	18(13, 22)	23(20, 27)	23.29 ± 2.64	127.5 ± 18.8	75.3 ± 10.0
L4组	7.74 ± 2.45	5.66 ± 0.45	17(15, 23)	22(20, 26)	24.40 ± 3.53	124.7 ± 18.4	74.9 ± 10.2
统计量	$F=0.388$	$F=1.644$	$H=4.874$	$H=11.623$	$F=1.411$	$F=0.205$	$F=0.822$
P值	0.762	0.178	0.181	0.009	0.238	0.893	0.482
趋势P值	0.346	0.080	0.217	0.015	0.940	0.707	0.494

与L1组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与L2组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与L3组比较, [△] $P < 0.05$ 。

TSH分组,以L1作为参照组,校正年龄的模型1中,随着TSH水平的升高,NAFLD 3年发病率逐渐升高,趋势具有统计学意义($P < 0.05$);模型2校正年龄和基线BMI、基线HbA1c及TG后,TSH水平与NAFLD 3年发病风险之间仍呈正相关,仍具有统计学意义($P < 0.05$);再进一步校正BMI差值、HbA1c差值的模型3中,基线TSH水平与NAFLD 3年发病风险呈正向联系,但无统计学意义;同时,在3个模型中,与L1组比较,L2组的NAFLD 3年发病风险明显升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在3个模型中,与L1组比较,L2组的NAFLD 3年发病风险无相关性(表3)。

3 讨论

近年来,随着人群健康意识的提高、甲状腺激素检测技术的普及,大量的亚临床甲减患者被检出。亚临床甲减,尤其是TSH < 10.0 mU/L者,常缺乏特定的临床表现,既可以进展也可以逆转,那么TSH升高至何种水平会对健康造成影响、从而需要积极治疗引人关注。TSH水平受人群、性别、年龄、自身免疫等多种因素影响。本研究中基线TSH采用放射免疫法测定,随访时采用化学发光免疫法测定,虽然检测方法不同可能会造成结果的偏差,但二者相关性好^[7],且都是灵敏度及特异度高的TSH

测定方法^[8]。本研究中兰州市社区40~75岁基线亚临床甲减者在3年后随访时仅6.76%进展为甲减,而超过1/4的患者自发缓解,男性缓解率甚至高达42.86%。山东省40~75岁人群中亚临床甲减3年后进展为甲减的比例为3.4%,自然缓解率高达49.7%^[9],与本研究结果相近。韩国1项前瞻观察性研究中亚临床甲减5年后进展为甲减的比例为11.2%,而47.3%的患者5年后TSH水平恢复正常^[10]。本研究中基线时随着TSH水平的升高,TC、TG水平逐渐升高(均 $P < 0.05$)。Jain等^[11]研究也显示TSH水平与TC、TG呈正相关。在一项长达11年的随访研究中,TSH水平较高的人群基线TC、LDL-C升高,随访时的LDL-C也升高^[12]。

一项荟萃分析结果显示亚临床甲减与NAFLD患病无相关性^[13]。在一项纳入10 539例的现况研究中,正常范围内的TSH水平与NAFLD的患病密切相关,然而当校正了代谢综合征的组分后,相关性没有统计学意义^[14]。这些横断面的观察研究并不能说明亚临床甲减或TSH水平与NAFLD新发病的相关性及因果关系,需要纵向的队列随访研究来探讨。一项在18 500例20~65岁韩国人群中的4年回顾性队列研究显示甲减、亚临床甲减与NAFLD发病无相关性^[15]。与此不同,最近的一项平均随访时间为4年的研究显示在随访期即使TSH水平在正常

表2 不同性别中NAFLD 3年发病率的影响因素分析
Table 2 Analysis of influencing factors for the 3-year incidence of NAFLD in different genders

因素	男性				女性			
	总例数	NAFLD[n(%)]	χ^2 值	P值	总例数	NAFLD[n(%)]	χ^2 值	P值
基线年龄			1.302	0.521			7.860	0.020
40~<50岁	41	10(24.4)			134	23(17.2)		
50~<60岁	91	28(30.8)			332	96(28.9)		
60~<75岁	144	35(24.3)			207	61(29.5)		
基线BMI			26.966	<0.001			66.362	<0.001
<24.0 kg/m ²	139	18(12.9)			418	69(16.5)		
24.0~<28.0 kg/m ²	127	49(38.6)			224	90(40.2)		
≥28.0 kg/m ²	10	6(60.0)			31	21(67.7)		
BMI差值			10.264	0.001			6.114	0.014
≤0 kg/m ²	98	15(15.3)			245	52(21.2)		
>0 kg/m ²	178	58(32.6)			428	128(29.9)		
基线HbA1c			1.027	0.332			11.826	0.001
<6.0%	165	40(24.2)			485	112(23.1)		
≥6.0%	111	33(29.7)			188	68(36.2)		
HbA1c差值			2.639	0.070			10.683	0.001
≤0%	173	40(23.1)			423	95(22.5)		
>0%	103	33(32.0)			250	85(34.0)		
基线TG			17.263	<0.001			55.660	<0.001
<1.7 mmol/L	166	29(17.5)			437	76(17.4)		
≥1.7 mmol/L	110	44(40.0)			236	104(44.1)		
基线TSH			1.488	0.685			9.622	0.022
0.25~2.50 mU/L(L1组)	141	40(28.4)			222	50(22.5)		
>2.50~4.50 mU/L(L2组)	100	25(25.0)			264	82(31.1)		
>4.50~<10.0 mU/L(L3组)	32	8(25.0)			165	38(23.0)		
≥10.0 mU/L(L4组)	3	0(0)			22	10(45.5)		
随访TSH			1.890	0.596			3.074	0.380
0.25~2.50 mU/L(L1组)	137	36(26.3)			193	50(25.9)		
>2.50~4.50 mU/L(L2组)	83	25(30.1)			242	58(24.0)		
>4.50~<10.0 mU/L(L3组)	47	11(23.4)			213	66(31.0)		
≥10.0 mU/L(L4组)	9	1(11.1)			25	6(24.0)		
TSH差值			0.132	0.785			0.877	0.378
≤0 mU/L	126	32(25.4)			283	81(28.6)		
>0 mU/L	150	41(27.3)			390	99(25.4)		
TPO-Ab			0.267	0.708			3.330	0.082
<48 U/mL(-)	233	63(27.0)			512	128(25.0)		
≥48 U/mL(+)	43	10(23.3)			161	52(32.3)		
Tg-Ab			0.840	0.456			1.830	0.211
<70 U/mL(-)	254	69(27.2)			578	160(27.7)		
≥70 U/mL(+)	22	4(18.2)			95	20(21.1)		

范围内升高都与新发NAFLD正相关^[16]。一项纳入了9 419例、随访约10年的前瞻性研究显示,与甲功正常组相比,亚临床甲减组NAFLD发病风险增加1.24倍;在校正了心血管危险因素后TSH与

NAFLD的正相关性消失,但FT4与NAFLD发病风险呈负相关性^[17]。本研究中社区中老年人亚临床甲减的NAFLD 3年发病率为25.2%(56/222),与甲功正常者27.1%(197/727)相比差异无统计学意义,但是

表3 Logistic回归分析不同性别基线TSH水平与NAFLD发病风险的相关性分析

Table 3 Logistic regression analyses of the risk of 3-year incidence of NAFLD based on baseline TSH level in different genders

基线TSH水平 (mIU/L)	模型1		模型2		模型3	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
男性						
L1组	1.000		1.000		1.000	
L2组	0.842(0.470~1.507)	0.562	0.850(0.447~1.615)	0.620	0.903(0.465~1.757)	0.765
L3组	0.842(0.349~2.029)	0.701	0.805(0.312~2.075)	0.653	0.864(0.315~2.372)	0.777
L4组	—	—	—	—	—	—
趋势P值		0.941		0.950		0.988
女性						
L1组	1.000		1.000		1.000	
L2组	1.550(1.030~2.333)	0.036	1.591(1.013~2.500)	0.044	1.627(1.022~2.591)	0.040
L3组	1.029(0.637~1.664)	0.906	0.850(0.499~1.449)	0.551	0.890(0.515~1.539)	0.677
L4组	2.867(1.170~7.025)	0.021	1.683(0.617~4.591)	0.339	1.682(0.580~4.875)	0.338
趋势P值		0.025		0.045		0.060

模型1:未校正;模型2:校正因素是年龄、基线BMI、基线HbA1c、基线TG;模型3:校正因素是年龄、基线BMI、基线HbA1c、基线TG、BMI差值、HbA1c差值。

在女性中,不同基线TSH水平人群NAFLD 3年发病率差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic回归分析模型3中校正了基线BMI、基线HbA1c、基线TG、BMI差值、HbA1c差值这些已证实为NAFLD发病的危险因素后^[18],TSH水平与NAFLD 3年发病风险的相关性失去统计学意义,说明TSH水平不是NAFLD发病的独立危险因素,它可能是通过BMI或者血脂等代谢性因素来增加NAFLD的发病。TSH水平与NAFLD发病相关性的这种多变、不一致的结果可能与研究设计、人群特点、样本量大小、亚临床甲减的界定、NAFLD的诊断方法以及随访时间等有关。值得注意的是,本研究中基线TSH L2组的NAFLD 3年发病风险高于L1组,即使3个Logistic回归分析模型校正各种影响因素后差异仍然有统计学意义($P < 0.05$),这说明基线甲功正常人群中,TSH水平正常高值人群的NAFLD 3年发病风险高于TSH正常低值。

本研究通过3年的随访研究,揭示了兰州市社区40~75岁人群亚临床甲减的高患病率及高缓解率,同时证实了TSH水平与血脂的密切联系,且女性基线TSH水平是NAFLD 3年发病的影响因素。因此,尽管亚临床甲减存在一定的自然缓解率,但还是要重视其对血脂、NAFLD的影响,合理干预。本研究可以指导亚临床甲减及NAFLD的预防与治疗,为慢性病防治策略的制定提供理论及循证学依据。但是,由于本研究参加随访的人数有限,男女比例偏态,且年龄偏大,这些都会影响结果的科学

性,有待于今后在更大规模人群、更长随访期限的研究中进一步分析亚临床甲减以及TSH水平变化对体重、血脂、肝酶等以及NAFLD的影响,并进行干预的前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] JANSSEN A, GROBBEE D, DENDALE P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(10):1059-1063
- [2] 吴丹,顾刘宝,代玲俐,等.不同性别甲状腺功能正常人群促甲状腺素与代谢综合征的相关性分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(5):607-610
- [3] ZHU P, LIU X, MAO X. Thyroid-stimulating hormone levels are positively associated with insulin resistance [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:342-347
- [4] WANG F, TAN Y, WANG C, et al. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2724-2731
- [5] MANTOVANI A, GRANI G. Thyroid dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: we need new larger and well-designed longitudinal studies [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(7):1970-1976
- [6] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].现代医药卫生,2011,27(5):641-644
- [7] 胡占杰. CLIA法与RIA法在甲状腺相关激素测定中应用对比[J].现代诊断与治疗,2017,28(11):2088-2090

- [8] RAJES H, KUMAR K, MISHRA SK, et al. Recent progress in the sensing techniques for the detection of human thyroid stimulating hormone[J]. *Trac-Trends Anal Chem*, 2019, 118:666-676
- [9] LI X, ZHEN D, ZHAO M, et al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly Chinese population: a prospective study [J]. *Endocr J*, 2017, 64(4):437-447
- [10] PARK W R, OH T K, JEON H J. Prospective observation of 5-year clinical course of subclinical hypothyroidism in Korean population[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(11): 1622-1626
- [11] JAIN R B. Associations between the levels of thyroid hormones and lipid/lipoprotein levels: data from national health and nutrition examination survey 2007-2012 [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 53:133-144
- [12] LANGEN V L, NIIRANEN T J, PUUKKA P, et al. Association of thyroid-stimulating hormone with lipid concentrations: an 11-year longitudinal study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(1):120-127
- [13] JARUVONGVANICH V, SANGUANKEO A, UPALA S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(4): 208-215
- [14] JANOVSKY C, CESENA F H, VALENTE V, et al. Association between thyroid-stimulating hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease is not independent from metabolic syndrome criteria [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(6):302-307
- [15] LEE K W, BANG K B, RHEE E J, et al. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a 4-year retrospective cohort study [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(4):372-378
- [16] CHUNG G, KIM D, KWAK M S, et al. Longitudinal change in thyroid-stimulating hormone and risk of non-alcoholic fatty liver disease[J/OL]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020(2020-02-25)[2020-09-11]. DOI: 10.1016/j.cgh. 2020. 02. 039
- [17] BANO A, CHAKER L, PLOMPEN E P, et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8):3204-3211
- [18] 刘丽娟,汤旭磊,甄东户,等.兰州市社区40~75岁人群非酒精性脂肪性肝病发病与消退影响因素研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2019, 20(4):298-302

[收稿日期] 2020-05-08

欢迎投稿 欢迎订阅