

女性分化型甲状腺癌患者术后促甲状腺激素水平与高胆固醇血症关系研究

张璧珠¹ 耿丽娜¹ 林昊² 贾倩¹ 李婷¹

[摘要] 目的:评估甲状腺全切除术后接受左旋甲状腺素治疗的女性分化型甲状腺癌(DTC)患者术后促甲状腺素(TSH)、血清总胆固醇(TC)水平的变化和高胆固醇血症发生风险。方法:回顾性分析手术治疗的女性DTC患者,收集随访时TSH结果并根据其水平分为 <0.03 mIU/L、 $0.03\sim 0.29$ mIU/L、 $0.30\sim 4.20$ mIU/L和 >4.20 mIU/L四组,比较手术前后TC水平变化,并分析高胆固醇血症的发生情况。结果:术后TSH水平较低组术前TC水平高于TSH较高组。与术前水平相比,术后TSH水平为 $0.03\sim 0.29$ mIU/L的患者TC水平保持不变,TSH水平 <0.03 mIU/L的患者TC下降,TSH水平 >0.30 mIU/L的患者术后TC水平明显升高。手术前后TC变化值与随访时TSH水平显著正相关。TSH $0.30\sim 4.20$ mIU/L组TC边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为TSH $0.03\sim 0.29$ mIU/L组的1.16倍和1.91倍;TSH >4.20 mIU/L组TC边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为TSH $0.03\sim 0.29$ mIU/L组的1.29倍和3倍。TSH升高与高胆固醇血症发生率上升一致(趋势性检验 $P=0.003$)。结论:女性DTC患者术后用左旋甲状腺素维持TSH水平时,应注意由于替代不足而导致的高胆固醇血症风险。

[关键词] 甲状腺肿瘤;左旋甲状腺素;高胆固醇血症;代谢紊乱

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.017

[中图分类号] R736.1 **[文献标志码]** A

Research of relationship between thyroid-stimulating hormone level after surgery and hypercholesterolemia in female patients with differentiated thyroid cancer

ZHANG Bizhu¹ GENG Lina¹ LIN Hao² JIA Qian¹ LI Ting¹

(¹Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, China; ²Record Room, the First Affiliated Hospital of Hebei North University)

Corresponding author: ZHANG Bizhu, E-mail: 348256462@qq.com

Abstract Objective: To evaluate changes of postoperative thyroid-stimulating hormone(TSH) and total cholesterol(TC) levels in serum, and to analyze the risk of hypercholesterolemia in female patients with differentiated thyroid cancer(DTC) receiving levothyroxine after total thyroidectomy. **Method:** Female patients with DTC in the first affiliated hospital of hebei north university, who underwent total thyroidectomy, were analyzed retrospectively. All patients were divided into four groups according to follow-up TSH levels: <0.03 mIU/L, $0.03-0.29$ mIU/L, $0.30-4.20$ mIU/L and >4.20 mIU/L. Changes in TC levels before and after surgery were compared and the occurrence of hypercholesterolemia was analyzed. **Result:** The lower postoperative TSH level groups had higher preoperative TC levels than the higher TSH level groups. Compared with preoperative level, the TC levels remained unchanged in $0.03-0.29$ mIU/L group, but decreased in <0.03 mIU/L group, and markedly increased in greater than 0.3 mIU/L groups with TSH levels after surgery. The preoperative-to-follow-up change in TC levels had positive correlation with follow-up TSH level. Compared with those with TSH levels of $0.03-0.29$ mIU/L, the risk of TC marginal elevation and hypercholesterolemia in the patients with TSH of $0.30-4.20$ mIU/L was found to be 1.16 times and 1.91 times higher, respectively. For patients with TSH levels of >4.2 mIU/L, the risk of TC marginal elevation and hypercholesterolemia was 1.29 times and 3 times, respectively. The increase in TSH was consistent with the increase in the incidence of hypercholesterolemia (P for trend = 0.003). **Conclusion:** Women with DTC who are using levothyroxine to maintain TSH after surgery should be aware of the risk of hypercholesterolemia due to inadequate replacement.

Key words thyroid neoplasms; levothyroxine; hypercholesterolemia; metabolic disorders

在过去的几十年里,甲状腺癌的发病率在全球范围内迅速上升,是目前最常见的一类内分泌癌,

女性为高发群体^[1]。使用外源性左旋甲状腺素抑制促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)产生是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者术后抑制残余肿瘤组织生长的主要治疗手段^[2],但其代谢结果尚不清楚,

¹河北北方学院附属第一医院检验科(河北张家口,075000)

²河北北方学院附属第一医院病案管理科

通信作者:张璧珠, E-mail: 348256462@qq.com

并且将 TSH 维持在何种水平更利于患者预后也没有定论。女性为甲状腺癌高发群体,且有研究表明女性 DTC 术后高脂血症发生风险明显高于男性^[3]。本研究重点是评估甲状腺全切除术后接受左旋甲状腺素治疗的女性 DTC 患者术后 TSH、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)水平的变化和高胆固醇血症的发生风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究回顾性分析 2016-05—2017-12 我院行甲状腺全切除术的 184 例女性 DTC 患者,年龄 19~79 岁;手术时年龄 38~54 岁,中位年龄 47 岁。所有患者均接受左旋甲状腺素治疗。排除术前血清 TC 水平 ≥ 220 mg/dL、1 年内有高剂量糖皮质激素和降脂药物的使用史,以及在 1 年内接受过放射性碘扫描的患者。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 数据收集与判定标准

收集所有研究对象的人口学资料和相关详细病历资料,包括 TSH 检查结果和术后随访的生化项目检查结果。TSH 检测使用化学发光微粒免疫分析法;生化检查采用自动分析仪进行检测。

TC 边缘升高(200~219 mg/dL)和高胆固醇血症(TC ≥ 220 mg/dL)遵循血脂异常防治建议^[4]。术前 TC 水平定义为 TC 基数,术后随访时 TC 含量与 TC 基数的差值定义为 Δ TC。

1.3 统计学方法

根据随访时血清 TSH 水平分为 4 组,即 < 0.03 mIU/L 组、 $0.03 \sim 0.29$ mIU/L 组、 $0.30 \sim 4.20$ mIU/L 组和 > 4.20 mIU/L 组。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位数范围)表示。分类变量以频率和百分比表示。组间比较采用 t 检验或单因素方差分析,分类变量采用 χ^2 检验。术前和随访 TC 值比较采用配对样本 t 检验。 Δ TC 值根据可能影响因素进行调整后通过协方差分析进行计算并比较。调整可能影响因素后通过多元回归分析 Δ TC 和随访时 TSH 水平之间的关系。调整可能影

响因素后通过 Logistic 回归分析高胆固醇血症与随访时 TSH 水平的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学资料统计结果

术后随访 13~19 个月,平均 15 个月。随访中有 38 例(20.7%)患者 TSH < 0.03 mIU/L,66 例(35.9%) TSH 为 $0.03 \sim 0.29$ mIU/L,69 例(37.5%) TSH 为 $0.30 \sim 4.20$ mIU/L,11(5.9%) 例 TSH > 4.20 mIU/L。按 TSH 水平进行分组,不同血清 TSH 水平的患者的基本资料见表 1。

2.2 手术前后 TSH 和 TC 水平的比较

手术前后 TSH 和 TC 水平的比较见表 2。可见术后 TSH 水平较低组术前 TC 水平高于 TSH 水平较高组。相对于术前水平,术后 TSH 水平为 $0.03 \sim 0.29$ mIU/L 的患者 TC 水平保持不变, TSH 水平 < 0.03 mIU/L 的患者 TC 下降, TSH 水平 > 0.30 mIU/L 的患者术后 TC 水平明显升高(表 2)。4 组 Δ TC 分别为 (-3.24 ± 28.56) mg/dL ($P = 0.006$)、 (0.15 ± 27.98) mg/dL ($P = 0.895$)、 (12.89 ± 29.42) mg/dL ($P < 0.001$)、 (16.15 ± 28.83) mg/dL ($P < 0.001$)。

在多元回归分析中,经年龄、术前 TC 水平和高血压史调整前后, Δ TC 与随访时 TSH 水平显著正相关。在进一步调整其他可能的混杂因素后,这种相关性仍然显著,见表 3。

2.3 术后 TSH 水平与高胆固醇血症相关性

术后 TSH 含量高的组 TC 边缘升高和高胆固醇血症发生率更高(表 4)。随访中共计发现高胆固醇血症患者 24 例,TC 边缘升高 41 例。TSH $0.30 \sim 4.20$ mIU/L 组 TC 边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为 TSH $0.03 \sim 0.29$ mIU/L 组的 1.16 倍和 1.91 倍; TSH > 4.20 mIU/L 组 TC 边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为 TSH $0.03 \sim 0.29$ mIU/L 组的 1.29 倍和 3 倍。TSH 升高与高胆固醇血症发生率上升一致。见表 4。

表 1 不同血清 TSH 水平的患者基本资料

参数	< 0.03 mIU/L	$0.03 \sim 0.29$ mIU/L	$0.30 \sim 4.20$ mIU/L	> 4.20 mIU/L	P
	组(n=38)	组(n=66)	组(n=69)	组(n=11)	
手术年龄/岁	50.9 \pm 10.7	51.3 \pm 9.5	48.1 \pm 11.2	48.3 \pm 10.7	0.001
随访时间/月	14.7 \pm 2.5	15.1 \pm 3.3	15.3 \pm 2.9	15.0 \pm 3.7	0.103
高血压史/例(%)	11(28.9)	27(40.9)	20(29.0)	2(18.2)	0.017
糖尿病史/例(%)	7(18.4)	13(19.7)	13(18.8)	2(18.2)	0.667
吸烟史/例(%)	2(5.3)	3(4.5)	3(4.3)	1(9.1)	0.057
BMI	23.6 \pm 2.8	24.0 \pm 2.9	23.9 \pm 3.3	24.1 \pm 3.7	0.093
收缩压/mmHg	123.9 \pm 15.1	125.1 \pm 14.9	124.1 \pm 15.8	123.7 \pm 16.7	0.384
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.51 \pm 1.06	5.62 \pm 1.27	5.57 \pm 1.18	5.48 \pm 1.07	0.082

表 2 不同血清 TSH 水平组手术前后 TSH 和 TC 检测统计结果

参数	<0.03 mIU/L	0.03~0.29 mIU/L	0.30~4.20 mIU/L	>4.20 mIU/L	P
	组(n=38)	组(n=66)	组(n=69)	组(n=11)	
术前 TSH/(mIU·L ⁻¹)	1.92±0.96	1.91±0.99	1.87±1.02	1.93±1.03	0.583
术前 TC/(mg·dL ⁻¹)	184.65±27.62	184.13±27.28	178.42±26.96	177.32±27.44	0.031
术后 TSH/(mIU·L ⁻¹)	0.02±0	0.16±0.08	1.84±0.68	4.73±0.37	<0.001
术后 TC/(mg·dL ⁻¹)	181.41±29.37	184.28±30.75	191.31±31.24	193.47±32.08	<0.001
△TC/(mg·dL ⁻¹)	-3.24±28.56	0.15±27.98	12.89±29.42	16.15±28.83	<0.001

表 3 △TC 与随访时 TSH 水平相关性分析(n=184)

	模型 1	模型 2	模型 3
β 值	6.39	5.21	5.21
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

模型 1:调整前;模型 2:经年龄、术前 TC 水平和高血压史调整后;模型 3:进一步调整随访时间、糖尿病史、吸烟史、BMI、收缩压和空腹血糖。

正常衰老、术前 TC 水平及其他混杂因素可能导致术后高胆固醇血症发生。应用 Logistic 回归分析显示调整前后高 TSH 水平组发生 TC 边缘升高和高胆固醇血症的概率都显著升高,其他因素对结果影响不大,详细结果见表 5。

表 4 不同血清 TSH 水平的患者术后高胆固醇血症发生情况统计

参数	<0.03 mIU/L	0.03~0.29 mIU/L	0.30~4.20 mIU/L	>4.20 mIU/L	P
	组(n=38)	组(n=66)	组(n=69)	组(n=11)	
<200	28(73.7)	46(69.7)	40(58.0)	5(45.5)	<0.001
200~219	7(18.4)	14(21.2)	17(24.6)	3(27.3)	0.005
≥220	3(7.9)	6(9.1)	12(17.4)	3(27.3)	<0.001

表 5 Logistics 回归分析不同组别术后高胆固醇血症发生情况与 TSH 相关性

TSH/ (mIU·L ⁻¹)	例数	TC 200~219 mg/dL				TC ≥220 mg/dL			
		例数	OR(95%CI)	P	趋势 P 值	例数	OR(95%CI)	P	趋势 P 值
模型 1	<0.03	38	7	0.73(0.52~1.01)	0.065	3	0.93(0.44~2.17)	0.782	
	0.03~0.29	66	14	1(Ref)		6	1(Ref)		
	0.30~4.20	69	17	1.35(0.89~1.96)	0.126	12	3.03(1.36~6.82)	0.006	0.002
	>4.20	11	3	1.71(0.97~3.02)	0.068	3	3.48(1.15~10.31)	0.03	
模型 2	<0.03	38	7	0.69(0.48~1.04)	0.052	3	0.87(0.40~2.11)	0.625	
	0.03~0.29	66	14	1(Ref)		6	1(Ref)		
	0.30~4.20	69	17	1.89(1.21~2.93)	0.006	12	4.98(2.11~11.83)	<0.001	<0.001
	>4.20	11	3	2.69(1.43~5.05)	0.003	3	6.28(1.93~20.46)	0.003	
模型 3	<0.03	38	7	0.68(0.50~1.03)	0.051	3	0.97(0.43~2.26)	0.839	
	0.03~0.29	66	14	1(Ref)		6	1(Ref)		
	0.30~4.20	69	17	1.92(1.25~3.02)	0.003	12	5.14(2.17~12.17)	<0.001	<0.001
	>4.20	11	3	2.91(1.52~5.68)	0.001	3	7.03(2.19~23.07)	<0.001	

3 讨论

女性为甲状腺癌高发群体,但一般发现较早,因此风险较低,且大多数 DTC 患者的临床病程较短^[5]。TSH 是评估甲状腺功能最敏感的指标,甲状腺功能状态的评估一般以甲状腺功能正常的健康人群中 TSH 为基础建立参考值范围^[6]。但应用甲状腺激素替代治疗时患者 TSH 水平保持在何种水平利于患者预后尚没有定论。Ito 等^[7-8]发现 TSH 水平轻度减少的患者(0.03~0.30 mIU/L)

甲状腺功能标志物水平与术前无变化,而 TSH 水平正常的患者(0.3~5.0 mIU/L)其低密度脂蛋白-胆固醇水平升高,患者出现甲状腺功能减退情况,此类患者 TSH 正常水平可能是使用左旋甲状腺素替代治疗而导致的三碘甲状腺氨酸相对缺乏所引起。另有研究表明甲状腺功能减退症患者在接受左旋甲状腺素替代治疗结束后,虽然血清 TSH 水平维持正常,但发生高胆固醇血症的频率更高,提示正常的 TSH 水平并不能说明甲状腺功

能减退症患者的甲状腺激素充分替代^[9-10],而 TC 水平可作为判定替代治疗是否充分的辅助指标^[11]。

高胆固醇血症是心血管疾病的主要危险因素^[12]。甲状腺激素影响与胆固醇代谢相关的多种因素,如低密度脂蛋白-胆固醇受体、胆固醇酯转运蛋白、肝脂肪酶、脂蛋白脂肪酶,以及胆汁酸在肝脏中的流动^[13]。甲状腺功能减退症中甲状腺激素替代不足可能导致 TC 水平升高,进而可能导致动脉粥样硬化性心血管疾病的发生^[11]。

在本研究中,术后 TSH 水平轻度降低的 DTC 患者(0.03~0.29 mIU/L)TC 水平与术前相当,与 Ito 等^[8]研究结果一致,而 TSH 水平正常(0.30~4.20 mIU/L)和升高(>4.20 mIU/L)的患者 TC 水平则明显高于术前。多元回归分析经多因素调整前后,△TC 与随访时 TSH 水平显著正相关。进一步分析术后 TSH 水平与高胆固醇血症发生的关系。TSH 0.30~4.20 mIU/L 组 TC 边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为 TSH 0.03~0.29 mIU/L 组的 1.16 倍和 1.91 倍;TSH >4.20 mIU/dL 组 TC 边缘升高和高胆固醇血症发生率分别为 TSH 0.03~0.29 mIU/L 组的 1.29 倍和 3 倍。TSH 升高与高胆固醇血症发生率上升一致。正常衰老、术前 TC 水平及其他混杂因素可能导致术后高胆固醇血症发生。本研究对这些因素进行调整后对高胆固醇血症发生率的影响不大,提示甲状腺全切除术后 TSH 水平维持在正常范围内的患者,因甲状腺激素的生理替代不足,可能存在高胆固醇血症的高风险。

综上所述,女性 DTC 患者在甲状腺全切除术后用左旋甲状腺素维持 TSH 水平轻度降低最接近生理甲状腺机能正常状态,TC 水平变化较小,维持 TSH 正常水平可能会增加与甲状腺激素替代不足相关的高胆固醇血症的风险。与甲状腺激素替代不足相关的高胆固醇血症可能是当今许多 DTC 患者普遍存在的问题。另外,由于甲状腺激素过度替代也可能增加心血管风险^[14],因此权衡左旋甲状腺素替代治疗的强度十分重要。

参考文献

[1] Santhanam P, Ladenson PW. Surveillance for differentiated thyroid cancer recurrence[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1): 239-252.
[2] Lin SY, Lin CL, Chen HT, et al. Risk of osteoporosis

in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(5): 805-812.
[3] 李雪. 不同性别的 DTC 患者甲状腺功能水平与血脂水平的关系[C]. 天津医科大学, 2016.
[4] 程翔, 苏冠华. 血脂领域临床研究新进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(9): 866-867.
[5] 李龙山, 孙鹏飞. 分化型甲状腺癌治疗的现状和进展[J]. *中华普通外科学文献: 电子版*, 2017, 11(3): 208-212.
[6] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(2): 138-140.
[7] Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, et al. Biochemical markers reflecting thyroid function in athyreotic patients on levothyroxine monotherapy [J]. *Thyroid*, 2017, 27(4): 484-490.
[8] Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(3): 373-378.
[9] Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC. Is a normal TSH synonymous with "euthyroidism" in levothyroxine monotherapy? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4964-4973.
[10] McAninch EA, Rajan KB, Miller CH. Systemic thyroid hormone status during levothyroxine therapy in hypothyroidism: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(12): 4533-4542.
[11] Biondi B. Persistent dyslipidemia in patients with hypothyroidism: a good marker for personalized replacement therapy? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 624-627.
[12] Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic hypercholesterolemia and cardiovascular disease Risk [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(6): 43-43.
[13] Duntas LH, Brenta G. Thyroid hormones: a potential ally to LDL-cholesterol-lowering agents [J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15(4): 500-510.
[14] 宣丽萍, 杨振兴, 于媚, 等. 亚临床甲状腺功能减退症患者促甲状腺素与脑血管病危险因素关系的研究 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(12): 60-63.

(收稿日期: 2019-11-02)