

亚临床甲状腺功能减退与收缩压水平的关系

蔡云飞 时景璞

【摘要】 目的 探讨亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减)与收缩压水平的关系,为高血压防治和病因探索提供证据。方法 检索国内外各类大型数据库中近11年发表的有关亚临床甲减与收缩压水平关系的文献,采用Meta分析方法,利用Stata11软件评价亚临床甲减与收缩压水平之间的关系。计算加权均数差(WMD)及其95%CI, Begg's 检验法和 Egger's 检验法评价发表性偏倚。结果 (1)亚临床甲减病例组与甲状腺功能正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义(WMD=2.04 mm Hg, 95%CI: 0.64 ~ 3.45, $P < 0.05$)。 (2)亚组分析显示,在促甲状腺激素(TSH)均数差值 < 7 mU/L组,亚临床甲减病例组与甲状腺功能正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义(WMD=2.33 mm Hg, 95%CI: 0.60 ~ 4.06, $P < 0.05$),在TSH均数差值 > 7 mU/L组,则无统计学意义;在亚洲组,亚临床甲减病例组与甲状腺功能正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义(WMD=2.62 mm Hg, 95%CI: 1.69 ~ 3.55, $P < 0.05$),而在欧洲组差异无统计学意义;在社区收集组,亚临床甲减病例组与甲状腺功能正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义(WMD=2.77 mm Hg, 95%CI: 1.61 ~ 3.93, $P < 0.05$),而在医院收集组差异无统计学意义;在横断面研究组,亚临床甲减病例组与甲状腺功能正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义(WMD=2.77 mm Hg, 95%CI: 1.61 ~ 3.93, $P < 0.05$),而病例对照研究组的差异无统计学意义。(3) Begg's 检验法和 Egger's 检验法检验均无统计学意义($P > 0.05$),所以没有显著的发表偏倚。结论 亚临床甲减和收缩压水平升高有明显相关性。亚临床甲减是否为收缩压水平升高的危险因素之一,还有待进一步大样本的前瞻性研究证实。积极治疗亚临床甲减,对高血压的预防和治疗有一定意义。

【关键词】 甲状腺功能减退,亚临床; 收缩压; Meta分析

Meta analysis on the relationship between subclinical hypothyroidism and the levels of systolic blood pressure CAI Yun-fei, SHI Jing-pu. Department of Clinical Epidemiology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: SHI Jing-pu, Email: sjp56@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between subclinical hypothyroidism and levels of systolic blood pressure (SBP), so as to provide evidence for the development of prevention strategy and understanding the etiology of hypertension. **Methods** The articles on the association of subclinical hypothyroidism and systolic blood pressure levels were retrieved by searching international and national databases from 1999 to 2010. The relationship between subclinical hypothyroidism and systolic blood pressure levels was assessed by meta analysis with Stata 11 software. The weighted mean difference (WMD) and 95% confidence interval (CI) were calculated, and the publication bias was assessed by Begg's test and Egger's test. **Results** (1) There was significant difference in SBP levels between patients with subclinical hypothyroidism and normal subjects (WMD=2.04 mm Hg, 95%CI: 0.64 to 3.45, $P < 0.05$). (2) Subgroup analysis indicated that there was significant difference seen in thyroid stimulating hormone (TSH) mean difference values < 7 mU/L group (WMD=2.33 mm Hg, 95%CI: 0.60 to 4.06, $P < 0.05$) but not in the group that TSH mean difference values were > 7 mU/L. There was significant difference seen in the Asian group (WMD=2.62 mm Hg, 95%CI: 1.69 to 3.55, $P < 0.05$) in the community group (WMD=2.77 mm Hg, 95%CI: 1.61 to 3.93, $P < 0.05$) but not in the European group and or in the hospital group. There was significant difference in the cross-sectional group (WMD=2.77 mm Hg, 95%CI: 1.61 to 3.93, $P < 0.05$), but not in the case-control group. (3) Results from both Begg's test and Egger's test did not show significant difference, indicating that there was no publication bias existed.

Conclusion Subclinical hypothyroidism was associated with the elevated systolic blood pressure. In terms of the role of subclinical hypothyroidism that might serve as one of the potential risk factor for the elevated systolic blood pressure. Well designed and large sample-sized prospective studies were necessary to confirm the association between subclinical hypothyroidism and systolic blood pressure. Random controlled trials were also needed to study whether the treatment could lower the risk. Active treatment for subclinical hypothyroidism might be useful for prevention and treatment of hypertension.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism; Systolic blood pressure; Meta analysis

高血压是最常见的心血管疾病之一,也是冠心病、脑卒中等其他心血管疾病发病的重要危险因素。研究高血压的危险因素对预防和控制发病具有重要意义,但目前其病因尚未完全阐明。多学科研究表明,高血压病是由多基因与多环境危险因子交互作用而形成的慢性疾病。已经确定饮酒、肥胖和遗传等为高血压的重要危险因素,对其危险因素研究仍在进行中。亚临床甲减症(亚甲减)是一种常见的内分泌亚临床疾病,主要诊断依据是血清促甲状腺激素(TSH)水平增高,而血清游离甲状腺素(FT4)正常。亚甲减通常无症状或仅有轻微症状,其隐蔽性与持续性能增加心血管疾病的发生率。近年来有研究发现,轻微的甲状腺功能异常,包括亚甲减,也可导致血压升高,但尚未定论。尽管如此,亚甲减的潜在危害已被许多研究证实,并在围绕治疗与否的问题上引起学术界广泛争论。因此本研究采用Meta分析对国内外1999—2010年公开发表的15篇有关亚甲减与收缩压水平关系的文献进行综合定量分析。

资料与方法

1. 文献纳入和排除标准:

(1)纳入标准:①文献为横断面研究、病例对照研究,分为病例组和对照组,病例数量不限,匹配方式不限,病例组和对照组患者基本特点差异无统计学意义;②文献中的病例组和对照组有确切的血压均值、标准差及样本量;③发表语种不限。

(2)排除标准:①病例报道和综述类文献;②无对照组研究;③重复报道、质量较差及信息太少等无法利用的研究。

2. 病例选择标准:血清TSH是诊断亚甲减和评估预后的主要指标。国际上诊断亚甲减的血清TSH上限值在3.0~6.0 mU/L,由于缺乏一致性,本研究事先规定亚甲减TSH的上限值¹,即上限值在该范围内的病例均纳入。采用固相化学发光酶免疫法测定血清TSH。所有研究对象均排除既往有甲状腺疾病史或进行药物治疗,既往有高血压史或服用降压药治疗以及其他系统疾病,包括结缔组织、肝肾及其他免疫系统疾病等。对照组年龄和性别与病例组

进行配对或两组年龄和性别均衡性检验无差别。

3. 检索策略:中文主题为亚临床甲减和血压;英文主题为 subclinical hypothyroidism、blood pressure 和 hypertension。检索数据库包括 Cochrane、Medline、Elsevier、Embase、中国学术期刊网(CNKI)全文、重庆维普(VIP)中文科技期刊全文、万方科技期刊全文数据库。手工检索《中华流行病学杂志》、《中华心血管病杂志》、《中国心血管杂志》、《中华内分泌代谢杂志》、《中华内科杂志》,并对网上学术会议、报刊文献和未发表的文献等进行相应检索,必要时联系作者,检索日期为1999—2010年。共检索到15篇符合纳入标准的文献。

4. 统计学分析:数据的综合、归纳和评估应用 Stata 11 软件。采用 Q 检验评价各研究结果的异质性,若无异质性则采用固定效应模型分析,若存在异质性者则采用随机效应模型,并尽可能找出异质性的来源;测量结果均为连续型变量,计算加权均数差(WMD)和95%CI,做出森林图;最后,使用 Begg's、Egger's 检验法^{2,3}定量评估发表性偏倚。

结 果

1. 文献检索:据上述文献纳入和排除标准,共检索到95条记录,通过文献摘要并对部分文献全文的阅读,最终选择15篇做Meta分析(图1)。15篇文献均可提取出观察组和对照组的血压值及其他信息(表1)。

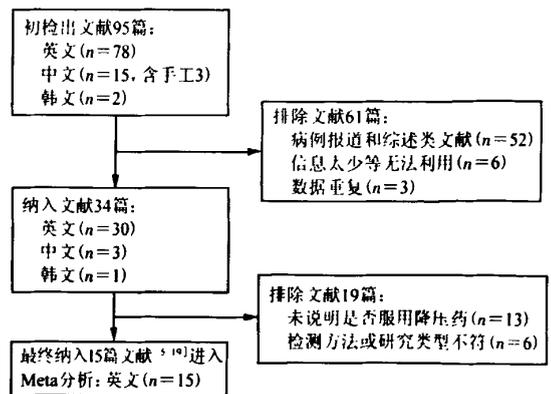


图1 文献筛选流程及纳入情况

表 1 纳入研究的计量资料一般情况

文献	发表年份	TSH 上限值 (mU/L)	国家/研究类型/ 病例来源	TSH 均数差值 (mU/L)	样本量 (SCH/EUT)	SBP(mm Hg)	
						SCH	EUT
[4]	2010	>4.8	中国/横断面研究/社区	4.8	全部人群=1319(93/1226)	130.2±23.9	126.7±20.9
[5]	2003	>6.0	阿根廷/病例对照研究/医院	8.5	全部人群=24(10/14)	122±10	126±15
[6]	2004	>4.5	以色列/病例对照研究/医院	6.6	女性=63(44/19)	130.7±11.3	121.4±19.2
[7]	2007	>4.8	日本/病例对照研究/医院	4.7	全部人群=84(42/42)	133.1±3.8	130.6±3.6
[8]	2007	>3.8	日本/横断面研究/社区	6.6	全部人群=3507(377/3130)	127.74±17.98	124.95±18.37
[9]	2009	>4.5	中国/横断面研究/社区	-	全部人群=5940(736/5204)	129.19±20.28	126.72±19.34
[10]	2007	>4.0	土耳其/病例对照研究/医院	7.4	全部人群=80(50/30)	128.6±16.5	120.9±13.7
[11]	2006	>3.5	意大利/病例对照研究/医院	3.9	全部人群=48(24/24)	117.2±9.9	119.9±8.2
[12]	2006	>4.0	土耳其/病例对照研究/医院	9	全部人群=78(53/25)	118.7±13.3	121.6±7.3
[13]	2009	>4.2	意大利/病例对照研究/医院	5.1	全部人群=35(20/15)	122.1±17.5	116.3±15
[14]	2003	>4.0	土耳其/病例对照研究/医院	7.2	女性=65(35/30)	126.9±25.3	128.2±15.1
[15]	1999	>3.0	意大利/病例对照研究/医院	7	全部人群=56(26/30)	120±10	125±12
[16]	2002	>5.0	意大利/病例对照研究/医院	9.5	女性=40(20/20)	118.7±16.5	116.0±11.3
[17]	2006	>5.0	科威特/病例对照研究/医院	5.1	女性=54(34/20)	133.06±6.12	129.6±7.22
[18]	2006	>4.0	澳大利亚/横断面研究/社区	7	全部人群=1673(82/1591)	131±20	126±19

注: SCH 为亚甲减病例组, EUT 为正常对照组; 1 mm Hg=0.133 kPa

2. 文献的 Meta 分析: 应用 Stata 11 软件进行异质性检验, $\chi^2=24.12, P<0.05$, 表明纳入的 15 项研究不同质, 采用随机效应模型分析。其中 10 项有阳性结果。15 项研究的 WMD=2.04 mm Hg (95% CI: 0.64 ~ 3.45), 不包括 0, 说明亚甲减与收缩压升高之间联系的差异有统计学意义, 亚甲减和收缩压升高有相关性 (图 2)。

3. 亚组分析: 由于结果中存在异质性 ($I^2=42.0\%, P<0.05$), 故进行亚组分析。

(1) TSH 水平分析: 按 TSH 均数差值 <7 mU/L 和 >7 mU/L 分为 2 个亚组。共有 5 项研究来自 <7 mU/L 组, 其中 4 项研究为阳性结果; 9 项研究来自 >7 mU/L 组, 其中 5 项研究为阴性结果。在 <7 mU/L 组, 亚甲减病例组与正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义 (WMD=2.33 mm Hg, 95% CI: 0.60 ~ 4.06, $P<0.05$), 在 >7 mU/L 组, 差异无统计学意义 (WMD=1.60 mm Hg, 95% CI: -1.37 ~ 4.56, $P<0.05$) (图 3)。

(2) 地区分析: 分为亚洲和欧洲 2 个亚组。共有

5 项研究来自于亚洲, 均为阳性结果; 8 项研究来自于欧洲, 其中 4 项阳性结果。在亚洲组, 亚甲减病例组与正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义 (WMD=2.62 mm Hg, 95% CI: 1.69 ~ 3.55, $P<0.05$), 而在欧洲组, 差异无统计学意义 (WMD=0.86 mm Hg, 95% CI: -2.90 ~ 4.63, $P>0.05$) (图 4)。

(3) 病例收集地点分析: 分为医院和社区 2 个亚组。共有 4 项研究来自于社区, 均为阳性结果; 11 项研究来自于医院, 其中 6 项阳性结果。在社区收集组, 亚甲减病例组与正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义 (WMD=2.77 mm Hg, 95% CI: 1.61 ~ 3.93, $P<0.05$), 而在医院收集组, 差异无统计学意义 (WMD=1.12 mm Hg, 95% CI: -1.35 ~ 3.58, $P>0.05$) (图 5)。

(4) 研究设计类型分析: 分为横断面研究和病例对照研究 2 个亚组。共有 4 项研究来自于横断面研究, 均为阳性结果; 11 项研究来自于病例对照研究, 其中 6 项阳性结果。在横断面研究组, 亚甲减病例组与正常对照组的收缩压水平之间差异有统计学意义 (WMD=2.77 mm Hg, 95% CI: 1.61 ~ 3.93, $P<0.05$), 而在病例对照研究组, 差异无统计学意义 (WMD=1.12 mm Hg, 95% CI: -1.35 ~ 3.58, $P>0.05$) (图 6)。

4. 发表偏倚评估: Begg's 检验法 $P=0.921$, Egger's 检验法 $P=0.607$, 说明在整个研究中, 无明显发表偏倚。

讨 论

亚甲减是依靠实验室诊断的一种亚临床疾病, 其诊断标准是血清 TSH 水平增高,

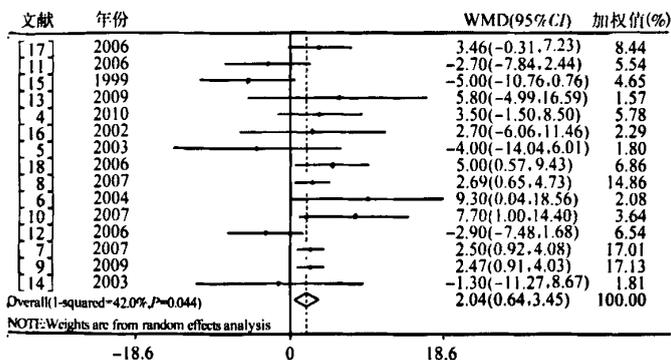


图 2 亚甲减与收缩压水平关系的 Meta 分析森林图

血清 FT4 正常。目前认为全身血管阻力增加是甲减导致血压升高的主要发病机制。甲状腺疾病对血压的影响很复杂,确切机制尚不十分清楚。甲状腺疾病可以影响心输出量、外周血管阻力、肾脏的血流动力学、钠的内稳态、血管内皮功能、肾素-血管紧张素-醛固酮系统等诸多方面,从而导致高血压的发生。轻微的甲状腺功能异常甚至正常的甲状腺功能都可能导致血压改变,但是有些结论尚未得到公认,还需进一步证实。血压盐敏感性(blood pressure salt sensitivity)也被认为是高血压致病因素中的关键成分^[19]。亚甲减患者存在血液高凝状态、血黏度增加、血脂异常等使动脉粥样硬化发生的危险性增加^[20]。这些血管病变是高血压发生发展的基础,并在病理生理学上得到证实。

本 Meta 分析中,计量资料研究表明,亚甲减病例组的收缩压水平比正常对照组有明显升高,说明亚甲减和收缩压水平升高有相关性。通过亚组分析发现:①按 TSH 均数差值 <7 mU/L 和 >7 mU/L 分为 2 个亚组后, <7 mU/L 是亚甲减患者血压升高的影响因素,而 >7 mU/L 则无统计学意义。②按地区分布分析,亚洲的亚甲减患者收缩压水平高于正常对照组,而在欧洲却未发现,这可能归于不同地区人群生活方式以及自身免疫状况的差异。20 世纪末,为预防及治疗甲状腺功能亢进,亚洲人碘摄入量增加,导致碘过量而产生的亚甲减患病率随碘摄入量增加而增加,进而可能引起血压的升高。③在社区收集的亚甲减患者收缩压水平高于正常对照组,说明社区病例亚甲减和收缩压水平升高相关。这是由于社区病例样本量大,且病例来源广泛可靠;而医院收集的病例却无统计学意义,这可能是医院病例混杂有其他多种严重疾病,影响结果的分析。④在横断面研究中,亚甲减患者的收缩压水平高于正常对照组,而在病例对照研究中,则无统计学意义。横断面研究收集的信息只能反映调查当时个体的疾病状况,难以确定先因后果的时相关系。病例对照研究不可避免地受到各种偏倚的影响,尤其是选择性偏倚,其结

果不如前瞻性研究的真实性高,存在局限性,这无疑对本研究结果真实性产生一定影响。但本文对检索到的文献按照纳入标准严格筛选,减少各研究结果间的异质性,尽可能减少偏倚。

从研究结果看,组间收缩压平均水平的差异为 2.04 ~ 2.77 mm Hg,虽然差异有统计学意义,但其统计学评价和临床意义评价不尽一致。亚甲减与血压的关系在临床上一直有争议,由于受到各种混杂因

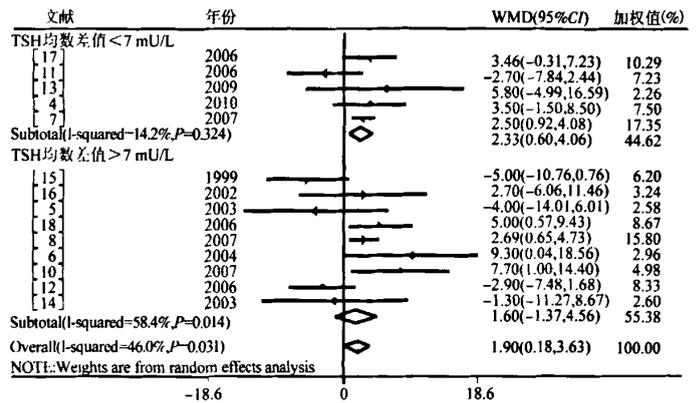


图 3 按 TSH 均数差值进行亚组分析的 Meta 分析森林图

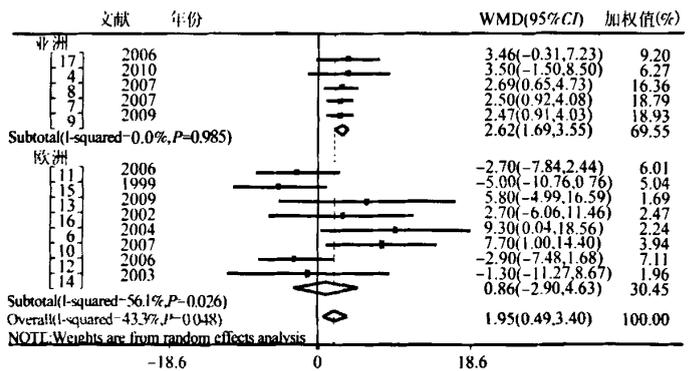


图 4 按地区进行亚组分析的 Meta 分析森林图

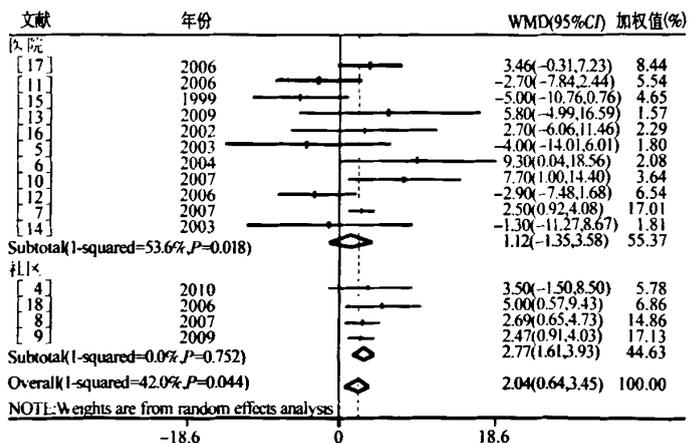


图 5 按病例收集地点进行亚组分析的 Meta 分析森林图

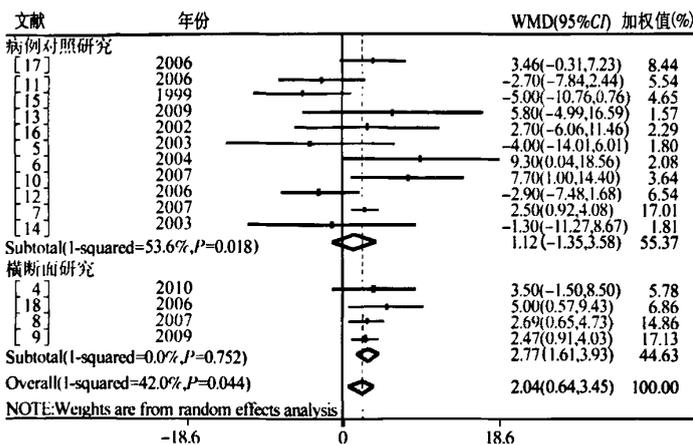


图6 按研究类型进行亚组分析的Meta分析森林图

素的限制,临床意义仍有待更高质量的临床研究验证。本研究试图用亚组分析探索异质性问题,但每个亚组分析仅从一个角度加以分析,如果同时有多个影响研究结果同质性的问题存在,目前的方法尚无法解决。

统一血清TSH的测定方法和上限标准值对结果的分析至关重要。国际上诊断亚甲减的血清TSH上限值波动在3.0~6.0 mU/L之间,由于缺乏一致性,本研究在分析前不规定诊断亚甲减的上限值,因此由疾病诊断错误分类造成的偏倚较大。由于所纳入的研究是以是否亚甲减分组来研究血压变化,而不是以是否高血压分组来研究亚甲减,所以纳入的研究只是明确了亚甲减的测量方法,对于血压测量方法并未完全提及,可能对研究结果造成一定偏倚;其次,由于近年来公开发表的文献中有一些为研究结果不完整,分析时无法利用,造成信息量丢失;另外,在某些研究中,并不是以血压值及高血压患病情况变化为研究目的,所以阴性结果也得以发表,发表偏倚在本研究中未得到体现。

综上所述,本文Meta分析得出亚甲减与收缩压升高之间存在相关性的结论,样本量较大,在一定程度上揭示了两者的关系,结果可信,但还有待进一步严谨大样本的前瞻性研究设计证实,以及需要进行设计周密的随机对照试验来研究治疗能否使风险降低。虽然可能存在某些偏倚影响本次研究,但还是可以提示亚甲减可能在高血压的发生发展中起一定作用,对其防治有一定启示。

参 考 文 献

[1] Ochs N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Inter Med*, 2008, 148: 832-845.
 [2] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank

correlation test for publication bias. *Biometrics*, 1994, 50: 1088-1101.

[3] Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, 315: 629-634.
 [4] Liu D, Jiang F, Shan Z, et al. A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens*, 2010, 24 (2): 134-138.
 [5] Brenta G, MUtti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol*, 2003, 91(11): 1327-1330.
 [6] Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett*, 2004, 25 (4): 262-266.
 [7] Nagasaki T, Inaba M, Yamada S, et al. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism during normalization of thyroid function. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61(8): 482-487.
 [8] Takashima N, Niwa Y, Mannami T, et al. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J*, 2007, 71 (2) : 191-195.
 [9] Duan Y, Peng W, Wang X, et al. Community-based study of the association of subclinical thyroid dysfunction with blood pressure. *Endocrine*, 2009, 35(2): 136-142.
 [10] Baycan S, Erdogan D, Caliskan M, et al. Coronary flow reserve is impaired in subclinical hypothyroidism. *Clin Cardiol*, 2007, 30 (11): 562-566.
 [11] Aghini-Lombardi F, Vitantonio DB, Enrica T, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155: 3-9.
 [12] Turhan S, Tulunay C, Ozduman Cin M, et al. Effects of thyroxine therapy on right ventricular systolic and diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism: a study by pulsed wave tissue Doppler imaging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3490-3493.
 [13] Biondi B, Galderisi M, Pagano L, et al. Endothelial-mediated coronary flow reserve in patients with mild thyroid hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(2): 323-329.
 [14] Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, et al. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2003, 13(10): 971-977.
 [15] Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6): 2064-2067.
 [16] Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4350-4355.
 [17] Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J*, 2006, 53(5): 653-657.
 [18] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(4): 486-491.
 [19] Marcisz C, Jonderko G, Kucharz EJ. Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 995-1002.
 [20] Myrup B, Bregengard C, Faber J. Primary haemostasis in thyroid disease. *J Intern Med*, 1995, 238: 59-63.

(收稿日期: 2010-06-12)
 (本文编辑: 张林东)