

• 论著 •

正常甲状腺功能人群甲状腺激素水平 与非酒精性脂肪肝的关系研究

刘奕婷, 王巍*

【摘要】 背景 非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的发病率呈年轻化和逐年增加趋势, 其发生与代谢综合征各组分有关, 而甲状腺功能减退与代谢综合征的发生密切相关。目前, 关于甲状腺功能正常人群中甲状腺激素水平与 NAFLD 关系的研究尚存在差异。**目的** 探讨甲状腺功能正常人群中甲状腺激素水平与 NAFLD 的关系, 为 NAFLD 的防治提供依据。**方法** 在中国医科大学附属第一医院的医院信息系统 (HIS) 中选取 2013 年 1 月—2018 年 10 月进行健康体检的甲状腺功能正常者 15 660 例, 根据彩超检查结果, 分为 NAFLD 组 7 095 例和非 NAFLD 组 8 565 例。比较两组促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 水平, 采用 Logistic 回归分析 NAFLD 患病率随甲状腺激素水平的变化, 采用多元逐步 Logistic 回归分析甲状腺激素水平对 NAFLD 患病的影响。**结果** NAFLD 组的血清 TSH 和 FT₃ 水平高于非 NAFLD 组, 血清 FT₄ 水平低于非 NAFLD 组 ($P<0.05$)。NAFLD 患病率随血清 TSH 和 FT₃ 水平升高而上升, 随血清 FT₄ 水平升高而下降 ($P_{\text{趋势}}<0.05$)。多元逐步 Logistic 回归分析结果显示, 排除了甲状腺激素水平的共线性影响, 调整了性别、年龄及其他代谢相关指标的影响后, 血清 TSH、FT₃、FT₄ 水平是 NAFLD 患病与否的影响因素 [OR (95%CI) 分别为 1.065 (1.019, 1.113)、1.175 (1.078, 1.282)、0.934 (0.908, 0.961), $P<0.05$]。**结论** 在甲状腺功能正常的人群中, 血清 TSH、FT₃ 水平越高, 血清 FT₄ 水平越低, NAFLD 的患病风险越高。健康管理师应重点监测这部分人群的 TSH、FT₃ 及 FT₄ 水平变化, 从而有效预防和延缓 NAFLD 的发生发展。

【关键词】 脂肪肝, 酒精性; 甲状腺激素类; 代谢综合征 X; 影响因素分析

【中图分类号】 R 575.5 R 347.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.494

刘奕婷, 王巍. 正常甲状腺功能人群甲状腺激素水平与非酒精性脂肪肝的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (25): 3088-3093. [www.chinagp.net]

LIU Y T, WANG W. Relationship between thyroid hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid population [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (25): 3088-3093.

Relationship between Thyroid Hormone Levels and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Euthyroid Population LIU Yiting, WANG Wei*

Physical Examination Center, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

*Corresponding author: WANG Wei, Associate professor; E-mail: 6899wangwei@163.com

【Abstract】 **Background** The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rising year by year, and is increasingly occurring in younger people. Moreover, its occurrence is related to the components of metabolic syndrome, while hypothyroidism is closely related to the occurrence of metabolic syndrome. Currently, the relationship between thyroid hormone levels and NAFLD in people with normal thyroid function in studies has not been determined. **Objective** To investigate the relationship between thyroid hormone levels and NAFLD in people with normal thyroid function, so as to provide a basis for the prevention and treatment of NAFLD. **Methods** From the hospital information system database of the First Affiliated Hospital of China Medical University, 15 660 physical examinees with normal thyroid function were enrolled during January 2013 to October 2018. By color Doppler ultrasound examination of the liver, 7 095 were found with NAFLD (NAFLD group), and 8 565 without (non-NAFLD group). The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃) and free thyroxine (FT₄) in the two groups were compared. Logistic regression analysis was conducted to explore the changes in prevalence of NAFLD by thyroid hormone level. Stepwise multiple Logistic regression was used to analyze the effect of thyroid hormone level on the prevalence of NAFLD. **Results** NAFLD group showed higher mean serum levels of TSH and FT₃, and lower mean serum FT₄ level compared with non-NAFLD group ($P<0.05$). The prevalence of NAFLD increased with the elevation of serum TSH and FT₃ levels but reduced with the growth of FT₄ level ($P_{\text{trend}}<0.05$). Stepwise multiple regression analysis showed that

after excluding the multicollinearity effect of thyroid hormone level, and adjusting for sex, age and other metabolism-related indicators, serum TSH [OR=1.065, 95%CI (1.019, 1.113)], FT₃ [OR=1.175, 95%CI (1.078, 1.282)], and FT₄ [OR=0.934, 95%CI (0.908, 0.961)] levels were the influencing factors of NAFLD ($P<0.05$). **Conclusion** In people with normal thyroid function, higher serum TSH and FT₃ levels and lower serum FT₄ level are associated with higher risk of NAFLD. To effectively prevent and delay the occurrence and development of NAFLD in this group, health managers should focus on monitoring the changes of TSH, FT₃ and FT₄ levels.

【Key words】 Fatty liver; alcoholic; Thyroid hormones; Metabolic syndrome X; Root cause analysis

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种肝脏的早期损伤, 主要由环境因素、遗传因素及代谢应激等因素引起且除过量饮酒情况, 其主要是以肝实质细胞弥漫性脂肪变性、炎症及脂肪堆积等为特征的病理综合征^[1]。NAFLD 可进一步演化为肝纤维化、肝硬化, 甚至是肝细胞癌, 已经成为十分重要的公共卫生问题。随着人们物质生活水平的提高及饮食、生活习惯的改变, 肥胖人口的比例逐年递增, 全球范围内 NAFLD 的发病率呈年轻化及逐年增加趋势, 在我国已经成为第一大肝病^[2]。研究表明, NAFLD 的发生与代谢综合征的相关因素 (如血脂异常、高尿酸血症、胰岛素抵抗、超重/肥胖等) 有关^[3]。由于甲状腺功能减退与代谢综合征的发生密切相关, 因此 NAFLD 与甲状腺功能减退的关系逐渐受到关注^[4-5]。近年来, 也有学者在甲状腺功能正常人群中研究促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 水平与 NAFLD 的相关性^[6-8], 但是由于研究人群、研究例数及其他一些临床特征的差异, 得出了不尽相同的结论。因此本研究通过对甲状腺功能正常人群的体检资料进行回顾性分析, 在大样本的基础上探讨 NAFLD 的影响因素, 为下一步制定 NAFLD 的防治策略提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 在中国医科大学附属第一医院的医院信息系统 (HIS) 中选取 2013 年 1 月—2018 年 10 月接受健康体检者 15 660 例, 根据是否患 NAFLD 分为 NAFLD 组和非 NAFLD 组。纳入标准: 甲状腺功能正常, TSH (参考范围 0.35~4.94 mU/L)、FT₃ (参考范围 2.63~5.70 pmol/L)、FT₄ (参考范围 9.01~19.05 pmol/L) 水平在参考范围内^[9]。排除标准: (1) 饮酒, 男 >140 g/周或女 >70 g/周^[1]; (2) 合并其他可导致脂肪性肝病的特定疾病; (3) 近期服用过治疗甲状腺疾病药物; (4) 伴严重肝功能和肾功能不全; (5) 妊娠期妇女; (6) 病历资料存在缺失或虚假信息。本研究已经过中国医科大学伦理委员会审批 (科伦审 [2019] 77 号), 并在体检前与体检客户签订了知情同意书, 包括对其结果的利用分析和个人信息保密性原则等。

1.2 研究方法

本文价值与局限性:

(1) 本文价值: 关于甲状腺功能正常人群中甲状腺激素水平与非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 关系的研究尚存在差异。本文基于大样本 ($n=15\ 660$) 的研究结果显示, 血清促甲状腺素 (TSH)、游离三碘甲状腺氨酸 (FT₃) 水平越高, 血清游离甲状腺素 (FT₄) 水平越低, NAFLD 患病风险越高。研究具有一定创新性和临床参考价值, 可以为相关研究提供佐证。(2) 本研究局限性: 未对纳入者的生活方式差异进行控制, NAFLD 的诊断依据腹部多普勒彩超检查 (非金标准), 可能会出现低估 NAFLD 的情况; 研究类型为横断面研究, 不能做出因果关联。

1.2.1 NAFLD 诊断 根据 2010 年中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组发布的 NAFLD 诊疗指南, NAFLD 的诊断主要依据超声检查, 具备以下 3 项中的 2 项即可确诊: (1) 肝脏近场回声弥漫性增强, 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弱。同时需排除以下 2 种情况: (1) 饮酒折合乙醇量男 ≥ 140 g/周, 女 ≥ 70 g/周; (2) 患其他可导致脂肪肝的特定疾病。所有腹部超声由经验丰富且受过统一培训的超声医生完成。彩色多普勒超声诊断仪型号为德国西门子公司生产的 Acuson X300, 探头频率为 3.5 MHz。

1.2.2 资料收集 受检者需于禁食 8~12 h 后清晨进行体检。(1) 体检前需填写慢性病风险评估问卷, 内容包括个人基本信息、既往史、家族史、饮食和饮酒史、生活习惯和方式等。(2) 采用体成分分析仪获得体质指数。(3) 腰围的测量按照统一标准, 使用软尺在肋骨下缘最低点与髂前上棘连线中点处进行测量, 并读取数值^[10]。(4) 根据《中国高血压防治指南 2010》^[11], 记录收缩压和舒张压, 测量 2 次读取平均值。(5) 参照本院医学检验中心制定的标准测定生化指标^[9], 包括血糖指标 (空腹血糖)、血脂指标 (如总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)、肝功能指标 (如丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶)、肾功能指标 (如血尿素氮、血肌酐)。血清 TSH 水平的测定采用第三

代免疫化学发光法,血清FT₃和FT₄水平的测定采用发光酶免疫分析法。

1.3 统计学方法 数据的处理采用IBM公司研发的SPSS 22.0统计软件。呈正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(QR)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。趋势性分析采用Logistic回归,相关性分析采用Spearman秩相关,影响因素分析采用多元逐步Logistic回归($\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD组与非NAFLD组基线临床资料比较 15 660例健康体检者中,男8 187例(52.28%)、女7 473例(47.72%),平均年龄(48.2 ± 11.2)岁。其中,7 095例符合NAFLD的诊断标准,患病率为45.31%。NAFLD组男性比例、年龄、体质指数、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、血尿素氮、血肌酐、TSH、FT₃水平高于非NAFLD组,高密度脂蛋白胆固醇、FT₄水平低于非NAFLD组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 不同甲状腺激素水平下的NAFLD患病率比较 根据甲状腺激素水平的四分位数,将纳入者分为4组。控制了性别、年龄的影响后,NAFLD的患病率随血清TSH和FT₃水平的升高而上升,随血清FT₄水平的升高而下降,差异有统计学意义($P_{趋势}<0.001$,见表2)。

2.3 甲状腺激素水平与代谢相关指标的相关性 Spearman秩相关分析结果显示:血清TSH水平与腰围、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、血尿素

氮、血肌酐呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关($P<0.05$);血清FT₃水平与体质指数、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、血尿素氮、血肌酐呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关($P<0.05$);血清FT₄水平与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关,与体质指数、腰围、空腹血糖、三酰甘油、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、血肌酐呈负相关($P<0.05$,见表3)。

2.4 甲状腺激素水平对NAFLD患病影响的多元逐步Logistic回归分析 共线性诊断结果显示,TSH、FT₃、FT₄的方差膨胀因子(VIF)分别为1.124、1.101、1.041,表明不存在明显的共线性。以是否患NAFLD为因变量(赋值:否=0、是=1),以表1中的20个指标为自变量(赋值:女=0、男=1,其他指标以实际值纳入),进行多元逐步Logistic回归分析。结果显示,在控制了性别、年龄及其他代谢相关指标后,血清TSH、FT₃、FT₄水平是NAFLD患病与否的影响因素[OR(95%CI)分别为1.065(1.019, 1.113)、1.175(1.078, 1.282)、0.934(0.908, 0.961), $P<0.05$,见表4]。

3 讨论

甲状腺作为人体内最大的内分泌器官,每天都在不断地制造和分泌甲状腺激素。血液中一部分甲状腺激素(FT₃和FT₄)呈游离状态,另一部分与甲状腺结合蛋白结合转运,称为总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)和总甲状腺素(TT₄)。由于血清甲状腺激素中只有FT₃和FT₄具有生物学活性,并且在口服药物、某些疾病或妊娠状态下,TT₃和TT₄容易受甲状腺激素结合蛋白的干扰而出现假阳性或假阴性,因此在临床工作中,尤其是在体检或甲状腺疾病的初步筛查中,常进行TSH、FT₃、FT₄、抗甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、抗甲状腺过氧化物酶

表1 NAFLD组与非NAFLD组基线临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between NAFLD group and non-NAFLD group

组别	例数	男 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	腰围 ($\bar{x} \pm s$, cm)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	低密度脂 蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
非 NAFLD 组	8 565	3 261 (38.07)	47.3 \pm 11.9	23.6 \pm 2.9	78.0 \pm 11.5	123 \pm 19	74 \pm 12	5.2 \pm 1.0	4.85 \pm 0.88	1.21 \pm 0.85	3.03 \pm 0.78
NAFLD 组	7 095	4 926 (69.43)	49.3 \pm 10.2	27.3 \pm 3.0	88.7 \pm 16.8	134 \pm 19	82 \pm 12	5.9 \pm 1.6	5.11 \pm 0.95	2.25 \pm 1.78	3.29 \pm 0.81
检验统计量值		30.71 ^a	11.64 ^b	77.53 ^b	46.92 ^b	36.07 ^b	40.32 ^b	30.11 ^b	17.70 ^b	47.94 ^b	20.64 ^b
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	高密度脂 蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	丙氨酸氨 基转移酶 [M (QR), U/L]	γ -谷氨酰 转移酶 [M (QR), U/L]	碱性磷酸酶 [M (QR), U/L]	天冬氨酸 氨基转移酶 [M (QR), U/L]	血尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	TSH [M (QR), mU/L]	FT ₃ [M (QR), pmol/L]	FT ₄ [M (QR), pmol/L]
非 NAFLD 组	1.43 \pm 0.35	15 (10)	18 (14)	61 (22)	18 (6)	4.95 \pm 1.35	60.84 \pm 16.17	1.60 (1.10)	4.35 (0.68)	13.27 (2.00)
NAFLD 组	1.16 \pm 0.27	24 (17)	33 (29)	67 (22)	21 (7)	5.22 \pm 1.25	66.75 \pm 14.20	1.65 (1.21)	4.51 (0.70)	13.07 (1.98)
检验统计量值	-54.19 ^b	55.87 ^c	57.08 ^c	23.53 ^c	29.85 ^c	12.88 ^b	24.04 ^b	3.95 ^c	19.34 ^c	-7.17 ^c
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: NAFLD=非酒精性脂肪肝, TSH=促甲状腺素, FT₃=游离三碘甲状腺氨酸, FT₄=游离甲状腺素; 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a为 χ^2 值, ^b为 t 值, ^c为 u 值

抗体 (TPO-Ab) 5 项检测^[12]。本研究结果显示, 血清 TSH、FT₃ 水平越高, 血清 FT₄ 水平越低, NAFLD 的患病风险越高, 且独立于代谢组分和肝肾功能等因素之外。

表 2 不同甲状腺激素水平四分位分组的 NAFLD 患病率比较 [n (%)]
Table 2 Prevalence of NAFLD in the participants by quartiles of serum TSH, FT₃ and FT₄ levels

组别	例数	患 NAFLD	OR (95%CI)	P 趋势值
TSH (mU/L)				<0.001
<0.89	3 891	1 640 (42.15)	1.000	
0.89~	3 892	1 785 (45.86)	1.163(1.063, 1.272)	
1.39~	3 943	1 828 (46.36)	1.186(1.085, 1.297)	
2.98~	3 934	1 842 (46.82)	1.209(1.105, 1.321)	
FT ₃ (pmol/L)				<0.001
<4.26	3 984	1 410 (35.39)	1.000	
4.26~	3 846	1 639 (42.62)	1.194(1.085, 1.314)	
4.59~	3 985	1 900 (47.68)	1.331(1.210, 1.464)	
5.02~	3 845	2 146 (55.81)	1.634(1.482, 1.801)	
FT ₄ (pmol/L)				<0.001
<11.62	3 891	1 918 (49.29)	1.000	
11.62~	3 959	1 815 (45.84)	0.897(0.817, 0.985)	
12.71~	3 897	1 742 (44.70)	0.855(0.778, 0.940)	
15.02~	3 913	1 620 (41.40)	0.704(0.640, 0.773)	

表 3 甲状腺激素水平与代谢相关指标的相关性分析

Table 3 Correlation between thyroid hormone levels and metabolism-related indicators

代谢相关指标	TSH		FT ₃		FT ₄	
	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值	r _s 值	P 值
体质指数	0.015	0.053	0.158	<0.001	-0.061	<0.001
腰围	0.074	<0.001	0.190	<0.001	-0.053	<0.001
收缩压	<0.001	0.911	0.127	<0.001	-0.011	0.166
舒张压	0.011	0.171	0.157	<0.001	-0.010	0.227
空腹血糖	0.043	<0.001	0.095	<0.001	-0.046	<0.001
总胆固醇	0.025	0.002	0.068	<0.001	-0.001	0.925
三酰甘油	0.005	0.494	0.178	<0.001	-0.094	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇	0.016	0.042	0.083	<0.001	<-0.001	0.988
高密度脂蛋白胆固醇	-0.048	<0.001	-0.135	<0.001	0.041	<0.001
丙氨酸氨基转移酶	0.031	<0.001	0.245	<0.001	-0.041	<0.001
γ-谷氨酰转氨酶	0.078	<0.001	0.248	<0.001	-0.022	0.005
碱性磷酸酶	0.022	0.005	0.136	<0.001	-0.056	<0.001
天冬氨酸氨基转移酶	0.042	0.307	0.169	<0.001	-0.033	<0.001
血尿素氮	0.044	<0.001	0.058	<0.001	-0.013	0.096
肌酐	0.081	<0.001	0.156	<0.001	-0.056	<0.001

表 4 正常甲状腺功能人群中 NAFLD 患病影响因素的多元逐步 Logistic 回归分析

Table 4 Stepwise multiple Logistic regression analysis of the influencing factors of NAFLD in euthyroid subjects

自变量	b	SE	Wald χ ² 值	OR (95%CI)	P 值
体质指数	1.024	0.037	782.661	2.783 (2.591, 2.990)	<0.001
腰围	0.300	0.052	33.255	1.350 (1.219, 1.495)	<0.001
空腹血糖	0.185	0.020	89.407	1.203 (1.158, 1.250)	<0.001
三酰甘油	0.497	0.039	158.582	1.643 (1.521, 1.776)	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇	0.818	0.123	44.409	2.265 (1.781, 2.881)	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇	-0.803	0.136	35.001	0.448 (0.343, 0.584)	<0.001
丙氨酸氨基转移酶	0.045	0.003	259.394	1.046 (1.040, 1.052)	<0.001
γ-谷氨酰转氨酶	0.004	0.001	19.503	1.004 (1.002, 1.006)	<0.001
TSH	0.063	0.023	7.716	1.065 (1.019, 1.113)	0.005
FT ₃	0.162	0.044	13.386	1.175 (1.078, 1.282)	<0.001
FT ₄	-0.068	0.015	21.783	0.934 (0.908, 0.961)	<0.001

近年来, 一些流行病学研究在甲状腺功能正常的人群中观察 TSH、FT₃、FT₄ 水平与 NAFLD 的关系, 但结论尚不统一。XU 等^[6]开展的一项横断面调查, 纳入了 878 例 ≥ 65 周岁的甲状腺功能正常者, 多因素分析结果显示随着血清 FT₄ 水平降低, NAFLD 患病风险逐渐增加, 但未发现血清 TSH、FT₃ 水平与 NAFLD 患病具有明显相关性。另一项研究选取了 2 576 例常规体检且甲状腺功能正常的中年人, 结果发现除外其他已知代谢相关组分的影响, 血清 FT₃ 水平与 NAFLD 的发生呈正相关, 但未发现血清 TSH 和 FT₄ 水平对 NAFLD 患病的影响^[7]。TAO 等^[8]选取了 951 例甲状腺功能正常者进行研究, 结果发现血清 TSH 和 FT₄ 水平在 NAFLD 的发生过程中具有影响, 但未发现血清 FT₃ 水平与 NAFLD 患病存在联系。上述差异的产生可能与样本量大小、研究人群的选取及纳入排除标准不同等有关。

3.1 FT₃ 与 NAFLD 的关系 本研究结果显示, 血清 FT₃ 水平与其他代谢相关危险因素呈正相关, 与国内外其他流行病学研究结果一致。ROEF 等^[13]通过对 941 例甲状腺功能正常者进行研究, 发现血清 FT₃ 水平与脂肪含量、体质指数呈正相关, 与胰岛素抵抗指数、肌肉含量呈负相关。同样, TARCIN 等^[14]对 211 例体质指数 >30.0 kg/m² 且甲状腺功能正常的人群进行分析, 发现血清 FT₃ 水平与腰围、空腹血糖、胰岛素抵抗指数呈正相关; 研究另选取了一部分代谢综合征患者, 发现血清 FT₃ 与 FT₄ 水平的比值明显高于非代谢综合征患者。有关 FT₃ 水平与代谢组分及 NAFLD 关系的作用机制尚有待进一步明确。有研究认为, 肥胖可以诱导 FT₃ 水平代偿性增加是因为肥胖患者的腹膜和皮下脂肪组织的脱碘酶 1 (DIO-1) mRNA 表达活性增强, 因而静息状态下会增加能量消耗, 提高 FT₃ 水平^[15-16]。此外, 代谢功能紊乱也可以引起甲状腺功能异常, 有研究显示, 肥胖患者的 TPO-Ab 阳性率较体质量正常者偏高, 提示肥胖患者更容易出现桥本病^[17]。

3.2 TSH 与 NAFLD 的关系 既往研究在甲状腺功能正常的人群中同样发现了血清 TSH 水平与代谢相关组分的相关性。RUHLA 等^[18]选取了 1 333 例甲状腺功能正常者, 通过横断面研究发现随着血清 TSH 水平增加, 体质指数和三酰甘油水平逐渐增加, 代谢综合征的发病风险也明显增加。另有一项关于 1 773 例甲状腺功能正常人群的横断面研究, 观察到血清 TSH 水平与体质指数、腰围、血清总胆固醇水平呈明显正相关^[19]。已有研究对其作用机制进行了阐述, TSH 可作用于激素敏感性三酰甘油脂肪酶 (HSL) 和脂肪三酰甘油脂肪酶 (ATGL) 这 2 个脂肪分解的关键酶, 促进脂肪细胞的分化, 从而抑制脂肪组织的分解^[20]。此外, TSH 通过调节肝细胞内固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 的表达活性,

达到增加三酰甘油合成的目的^[21]。

3.3 FT₄与NAFLD的关系 本研究中,血清FT₄水平越低,NAFLD的患病风险越高,且独立于代谢相关组分和肝肾功能指标等因素之外,这与既往流行病学研究结果一致^[10,12]。但其作用机制及与代谢综合征相关组分、胰岛素抵抗的关系尚在研究中。

本研究的局限性在于:(1)尽管考虑了一些混杂因素的影响并加以排除,但是一些生活方式的差异可能对结果造成一定影响。(2)NAFLD的诊断采用的是腹部多普勒彩超,而其诊断的金标准是肝脏组织活检,但患者的接受度不高,而彩超在肝脏脂肪细胞浸润<30%的情况下会出现低估NAFLD的情况^[22]。(3)虽然本研究具有较大的样本量,但是仅为横断面研究,不能做出甲状腺激素水平与NAFLD之间的因果关联。因此,下一步的研究会设计队列研究或通过试验干预来比较干预前后相关指标的变化,以进一步探讨NAFLD与甲状腺激素水平之间的因果关系。

作者贡献:刘奕婷、王巍进行文章的构思与设计;刘奕婷进行研究的实施与可行性分析、数据收集与整理、结果的分析与解释、论文撰写与修订;王巍负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002. National Workshop on Fatty Liver and Alcohol Liver Disease, Chinese Society of Hepatology.Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease: an updated and revised edition [J]. Chin J Hepatol, 2010, 18 (3): 163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002.
- [2] 王丽莹,李强.尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性研究进展[J].中国全科医学,2018,21(27):3397-3402. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.232. WANG L Y, LI Q.Recent advances in the correlation between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Chin Gen Pract, 2018, 21 (27): 3397-3402. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.232.
- [3] 葛辉,陈君,孙毅明,等.广州市健康体检人群非酒精性脂肪肝患病情况及相关危险因素分析[J].中华医学杂志,2016,96(46):3706-3709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.46.003. GE H, CHEN J, SUN Y M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its correlated risk factors in health population in Guangzhou [J]. Natl Med J China, 2016, 96 (46): 3706-3709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.46.003.
- [4] PAGADALA M R, ZEIN C O, DASARATHY S, et al. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57 (2): 528-534. DOI: 10.1007/s10620-011-2006-2.
- [5] MARTÍNEZ ESCUDÉ A, PERA G, ARTEAGA I, et al. Relationship between hypothyroidism and non-alcoholic fatty liver disease in the Spanish population [J]. Med Clin (Barc), 2019, 153 (2): 7-10. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.03.018.
- [6] XU C F, XU L, YU C H, et al. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75 (2): 240-246. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04016.x.
- [7] LIU G L, ZHENG X, GUAN L Y, et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects [J]. Endocr Res, 2015, 40 (4): 188-193. DOI: 10.3109/07435800.2014.987399.
- [8] TAO Y, GU H B, WU J C, et al. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects [J]. Endocr Res, 2015, 40 (2): 74-78. DOI: 10.3109/07435800.2014.952014.
- [9] 李嘉,郑瑾.2型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞与血糖控制水平相关性研究[J].临床军医杂志,2017,45(5):508-510,513. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.05.17. LI J, ZHENG J.Association between neutrophil-lymphocyte ratio and blood glucose control level in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin J Med Off, 2017, 45 (5): 508-510, 513. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2017.05.17.
- [10] 杨光燃,袁申元,傅汉菁,等.颈围、腰围、腰臀比对2型糖尿病患者超重、肥胖及代谢综合征评价作用的比较研究[J].中国全科医学,2016,19(7):781-785. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.07.009. YANG G R, YUAN S Y, FU H J, et al. Function of neck circumference, waist circumference and waist-hip ratio in evaluating overweight, obesity and metabolic syndrome: a comparative study [J]. Chin Gen Pract, 2016, 19 (7): 781-785. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.07.009.
- [11] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南2010[J].中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002. Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiol, 2011, 39 (7): 579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [12] 冯颜,李静.甲状腺激素检测方法的研究进展[J].临床内科杂志,2017,34(11):791-792. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.11.025. FENG Y, LI J.Advances in thyroid hormone detection methods [J]. J Clin Intern Med, 2017, 34 (11): 791-792. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2017.11.025.
- [13] ROEF G, LAPAUW B, GOEMAERE S, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men [J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167 (5): 719-726. DOI: 10.1530/EJE-12-0447.
- [14] TARCIN O, ABANONU G B, YAZICI D, et al. Association of metabolic syndrome parameters with TT₃ and FT₃/FT₄ ratio in obese

- Turkish population [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2012, 10(2): 137-142. DOI: 10.1089/met.2011.0098.
- [15] ORTEGA F J, JÍLKOVÁ Z M, MORENO-NAVARRETE J M, et al. Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(2): 320-324. DOI: 10.1038/ijo.2011.101.
- [16] TORRIANI M, FITCH K, STAVROU E, et al. Deiodinase 2 expression is increased in dorsocervical fat of patients with HIV-associated lipohypertrophy syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): e602-607. DOI: 10.1210/jc.2011-2951.
- [17] MARZULLO P, MINOCCI A, TAGLIAFERRI M A, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8): 3965-3972. DOI: 10.1210/jc.2009-2798.
- [18] RUHLA S, WEICKERT M O, ARAFAT A M, et al. A high normal TSH is associated with the metabolic syndrome [J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 72(5): 696-701. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03698.x.
- [19] LIU Y T, WANG W, YU X S, et al. Thyroid function and risk of non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects [J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(5): 779-788. DOI: 10.5604/01.3001.0012.3136.
- [20] REINEHR T, DE SOUSA G, ANDLER W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8): 3088-3091. DOI: 10.1210/jc.2006-0095.
- [21] YAN F, WANG Q, XU C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor α activation induces hepatic steatosis, suggesting an adverse effect [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99245. DOI: 10.1371/journal.pone.0099245.
- [22] 朱峰, 季春鹏, 施继红, 等. 白细胞计数对新发非酒精性脂肪肝的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(8): 713-717. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.08.003.
- ZHU F, JI C P, SHI J H, et al. Effect of the white blood cell counts on incidence of newly diagnosed nonalcoholic fatty liver [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2015, 46(8): 713-717. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2015.08.003.
- (收稿日期: 2019-03-11; 修回日期: 2019-07-12)
(本文编辑: 王凤微)
-
- (上接第 3087 页)
- 管病住院患者流行病学分析 [J]. *安徽医学*, 2017, 38(2): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.02.005.
- HUANG Y, CAO J Y, CHENG Z P. Epidemiology analysis of inpatients with cardiovascular diseases in a certain hospital of Hefei in 2012-2014 [J]. *Anhui Medical Journal*, 2017, 38(2): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2017.02.005.
- [11] 林凌, 蒋柳结, 梁乐, 等. 急性脑卒中并发癫痫患者的临床特征及其危险因素研究 [J]. *实用心肺血管病杂志*, 2016, 24(10): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.012.
- LIN L, JIANG L J, LIANG L, et al. Clinical features of acute stroke patients complicated with epilepsy and the risk factors [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2016, 24(10): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.012.
- [12] TANG X, LASKOWITZ D T, HE L, et al. Neighborhood socioeconomic status and the prevalence of stroke and coronary heart disease in rural China: a population-based study [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(3): 388-395. DOI: 10.1111/ij.12343.
- [13] YIN P, ZHANG M, LI Y, et al. Prevalence of COPD and its association with socioeconomic status in China: findings from China Chronic Disease Risk Factor Surveillance 2007 [J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 586. DOI: 10.1186/1471-2458-11-586.
- [14] YANG S H, DOU K F, SONG W J. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2425-2426.
- [15] KUNNA R, SAN S M, STEWART W J. Measurement and decomposition of socioeconomic inequality in single and multimorbidity in older adults in China and Ghana: results from the WHO study on global ageing and adult health (SAGE) [J]. *Int J Equity Health*, 2017, 16(1): 79. DOI: 10.1186/s12939-017-0578-y.
- [16] WANG H H, WANG J J, WONG S Y, et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the healthcare system: cross-sectional survey among 162 464 community household residents in southern China [J]. *BMC Med*, 2014, 12: 188. DOI: 10.1186/s12916-014-0188-0.
- [17] 李湘君, 王中华. 基于病种差异的中老年人群慢性非传染性疾病的经济负担与经济风险 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(11): 2817-2820. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.11.098.
- LI X J, WANG Z H. Economic burden and financial risk of different chronic non-communicable diseases among middle aged and older adults [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(11): 2817-2820. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.11.098.
- [18] 王中华, 李湘君. 老年慢病家庭灾难性卫生支出影响因素及其不平等分析 [J]. *人口与发展*, 2014, 21(3): 87-95. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1668.2014.03.014.
- WANG Z H, LI X J. Analysis of influencing factors and inequality of catastrophic health expenditure in household with chronic disease older adults [J]. *Population and Development*, 2014, 21(3): 87-95. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1668.2014.03.014.
- [19] WANG Q, LIU H, LU Z X, et al. Role of the new rural cooperative medical system in alleviating catastrophic medical payments for hypertension, stroke and coronary heart disease in poor rural areas of China [J]. *BMC Public Health*, 2014, 14: 907. DOI: 10.1186/1471-2458-14-907.
- (收稿日期: 2019-04-27; 修回日期: 2019-06-27)
(本文编辑: 殷丽刚)