DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181130.003
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181213.1018.002.html

维持性血液透析患者 FT3 水平预测冠心病发生发展的临床研究

赵 静,刘 琼
(西安市第九医院肾脏内科,陕西 西安 710054)

[摘要] **目的**:探讨 FT3 水平预测维持性血液透析患者冠心病发生发展的临床研究。**方法**:选择在我院行维持性血液透析的 95 例患者为研究对象,依据是否合并有冠心病分为冠心病组与非冠心病组,观察 FT3 水平及相关实验室指标差异,采用 ROC 曲线分析和 COX 多因素风险回归分析 FT3 水平对于 MHD 患者心病发生发展的预测价值。**结果**:冠心病组 FT3、Hb、ALB 浓度低于非冠心病组($P<0.05$),而 TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP 含量均明显高于非冠心病组($P<0.05$)。FT3 与 Hb、ALB 为明显正相关($t=0.821$、0.809,$P<0.05$),与 TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP 呈明显负相关($t=-0.814$、-0.843、-0.904、-0.806、-0.912,$P<0.05$)。ROC 曲线分析,FT3 的 AUC 面积最高,为 0.864(95%*CI*:0.803~0.935),敏感性和特异性分别为 86.5%和 89.3%,联合诊断的 AUC 面积为 0.904(95%*CI*:0.867~0.976),敏感性特异性分别为 85.6%和 94.5%。经 COX 风险回归模型分析,校正上述实验室指标,FT3 是 MHD 冠心病患者发生其不良预后的独立危险因素(HR:0.58,95%*CI*:0.41~0.72,$P<0.05$)。**结论**:利用 FT3 水平预测 MHD 患者冠心病发生发展具有极高临床价值,其机制可能与甲状腺素合成减少、炎性反应和动脉粥样硬化有关。

[关键词] 维持性血液透析;冠心病;FT3;预测价值
[中图分类号] R541.4; R692.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)01-0009-03

Clinical study of predicting the occurrence and development of coronary heart disease by FT3 level in maintenance hemodialysis patients

ZHAO Jing, LIU Qiong
(*Department of Renal Medicine, Xi'an Ninth Hospital* 710054)
[*Foundation Project*]: *Xi'an City Medical Research of Social Development Preject, No*:SF1316.
[*Author*]: *ZHAO Jing* (1980-), *Female, Bachelor, Department of Renal Medicine, Xi'an Ninth Hospital* 710054. *Tel*: 118161891085, *Email*: *ccvxgyu@163.com*.
Received: 2018-10-19 *Revised*: 2018-11-20 *JHMC*,2019;25(1):0009-0011

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To investigate the clinical significance of FT3 level in predicting the occurrence and development of coronary heart disease in maintenance hemodialysis patients. **Methods**:95 patients who underwent maintenance hemodialysis in our hospital from January 2016 to December 2017 were selected as subjects. According to whether has coronary heart disease was divided into coronary heart disease group and non-coronary heart disease group, the difference of FT3 level and related laboratory indexes was observed. ROC curve analysis and COX multiple factor risk regression were used to analyze the predictive value of FT3 level on the occurrence and development of heart disease in MHD patients. **Results**: The concentration of FT3, Hb and ALB in CHD group was lower than that of non CHD group ($P<0.05$), and the content of TG, TC, LDL-C, Hcy and Hs-CRP were significantly higher than that of non CHD group ($P<0.05$). FT3 was positively correlated with Hb and ALB ($t=0.821$,0.809, $P<0.05$), and was negatively correlated with TG, TC, LDL-C, Hcy and Hs-CRP ($t=-0.814$,-0.843, -0.904,-0.806,-0.912, $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the area of AUC of FT3 was the highest, 0.864

[基金项目] 西安市社会发展医学攻关项目(SF1316)
[作者简介] 赵静(1980-),女,辽宁省阜新人,本科,主治医师,电话:18161891085,E-mail:ccvxgyu@163.com。
[收稿日期] 2018-10-19 [修回日期] 2018-11-20 网络出版时间:2018-12-14 09:04:54

(95%*CI*: 0.803-0.935), the sensitivity and specificity was 86.5% and 89.3% respectively. The area of combined diagnosis of AUC was 0.904 (95%*CI*:0.867-0.976), the sensitivity and specificity was 85.6% and 94.5%, respectively. After analyzing the COX risk regression model and correcting the above laboratory indicators, FT3 is an independent risk factor (HR:0.58, 95%*CI*:0.41-0.72, $P<0.05$) for the adverse prognosis of MHD patients with coronary heart disease. **Conclusion**:It is of high clinical value to predict the development of coronary heart disease in MHD patients by FT3 level, and its mechanism may be related to the reduction of thyroxine synthesis, inflammatory reaction and atherosclerosis.

[KEY WORDS] Maintenance hemodialysis; Coronary heart disease; FT3; Predictive value

终末期肾病患者往往需要维持性血液透析(MHD)来治疗,以期待延续患者生存年限。但是维持性血液透析患者会出现心脑血管疾病的并发症,流行病学显示是 MHD 患者的主要死亡原因[1],对患者的生活质量造成重大影响。分析和查找原因,血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)的减低可能是其发生心脑血管并发症的关键因素[2],动脉粥样硬化可能是其疾病基础。冠心病作为心脑血管疾病的常见类型,以及诸多心脑血管疾病不良预后的疾病基础[3]。因此,本研究重点观察 FT3 水平对 MHD 患者冠心病发生发展的影响,来进一步探讨 FT3 对于 MHD 患者发生心脑血管疾病的作用机制,旨在为 MHD 患者预后提供更多实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 1 月～2017 年 12 月在我院行维持性血液透析患者 95 例为研究对象,冠心病组 49 例,男性 26 例,女性 23 例,年龄 34～72 岁,平均(51.23±10.25)岁,透析年限为 5～24 个月。非冠心病组有 46 例,男性 24 例,女性 22 例,年龄 33～74 岁,平均(52.43±11.15)岁,透析年限为 5～27 个月。依据是否合并有冠心病分为冠心病组与非冠心病组,冠心病诊断标准:既往存在心绞痛相关病史,结合心电图,心肌标志物等判断存在心肌损伤,动脉血管造影证实冠状动脉及其分支狭窄超过 50%。排除标准:(1)甲减或亚临床甲减、糖尿病、慢性阻塞性肺气肿和严重心脑血管病等疾病史。(2)1 月内发生过重度感染或急性心脑血管意外事件等。(3)近 2 月内有采用甲状腺素、糖皮质激素和胺碘酮等影响甲状腺功能的治疗药物。两组研究对象一般资料比较无统计学差异($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会同意,所有患者均知情同意。

1.2 检测方法

所有研究对象早晨空腹促凝固采集静脉血 3.5 mL,静置 1 h,取血清上机检查,－20℃可保存 1 个月。采用西门子 XP 全自动免疫分析仪检测 FT3、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺素(TSH)。采用西门子 XPT 全自动化学发光仪检测空腹血糖(FBG)、白蛋白(ALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白-a(LP-a)、同型半胱氨酸(Hcy)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、磷(P)和超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)。同时采集 EDTA 抗凝全血,采用迈瑞 BC6800 血液分析仪测定血红蛋白(Hb)浓度。并患者根据入院资料计算体重指数(BMI)＝体重(kg)/身高(m)^2。

1.3 观察指标

(1)比较和分析 MHD 两组患者实验室指标结果差异性。(2)MHD 合并冠心病组 FT3 与其它实验室指标的相关性分析。(3)ROC 曲线分析 FT3 对于 MHD 患者发生冠心病发生的预测和诊断价值。(4)COX 多因素风险回归分析 FT3 对于 MHD 合并冠心病患者发生不良预后的预测价值。

1.4 统计学处理

应用 SPSS22.0 统计学软件进行数据的统计和 COX 多因素风险回归分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,非参数检验两两比较采用 Mann-Whiteny U 检验,相关性分析采用 Spearman,ROC 曲线和采用 MedCalC15.8 软件分析,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD 合并冠心病与非冠心病患者实验室指标结果比较

冠心病组 FT3、Hb、ALB 浓度低于非冠心病组($P<0.05$),而 TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP 含量均明显高于非冠心病组($P<0.05$)。其他指标在两组间差异性不大($P>0.05$),见表 1。

表 1 MHD 合并冠心病与非冠心病患者实验室指标结果对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of laboratory indicators between MHD patients with coronary heart disease and non-coronary heart disease patients($\bar{x}\pm s$)

指标	冠心病组(n=49)	非冠心病组(n=46)	U 值	P 值
FT3(pmol/L)	3.15±0.86	4.16±0.93	426.5	<0.001
FT4(pmol/L)	11.15±3.26	12.01±3.37	460.5	0.153
TSH(mIU/L)	2.34±0.32	2.41±0.29	495.5	0.254
FBG(mmol/L)	5.76±0.51	5.86±0.55	470.0	0.354
Hb(g/L)	100.23±5.68	131.62±7.52	420.5	<0.001
ALB(g/L)	28.86±3.24	34.53±4.26	505.0	0.036
TG(mmol/L)	8.56±1.03	5.03±0.67	440.5	0.023
TC(mmol/L)	4.62±0.89	2.13±0.34	425.5	0.032
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.33	1.05±0.36	510.0	0.451
LDL-C(mmol/L)	3.84±0.74	2.42±0.52	447.0	<0.001
LP-a(mg/dL)	356.24±23.62	368.27±25.61	405.0	0.163
Hcy(μmol/L)	24.35±4.24	14.68±2.87	512.0	0.024
BUN(mmol/L)	30.25±4.68	32.67±5.62	473.5	0.283
Cr(μmol/L)	704.52±35.69	711.68±38.69	510.5	0.189
P(mmol/L)	1.88±0.24	1.93±0.31	465.5	0.247
Hs-CRP(mg/L)	14.26±3.57	6.25±1.24	453.5	<0.001
BMI(kg/m^2)	22.53±3.24	24.53±3.52	426.0	0.193

2.2 MHD 冠心病组 FT3 与其他实验室指标的相关性分析

经 Spearman 相关性分析,FT3 与 Hb、ALB 为明显正相

关(t=0.821、0.809，P<0.05)，与 TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP 呈明显负相关(t=－0.814、－0.843、－0.904、－0.806、－0.912，P<0.05)。与其它实验室指标无相关性(P>0.05)。

2.3 ROC 曲线分析 FT3 对于 MHD 患者发生冠心病的预测和诊断价值

分析上述统计有差异性指标来作为 MHD 患者发生冠心病的诊断价值，可见 FT3 的 AUC 面积最高，为 0.864(95%CI:0.803～0.935)，敏感性和特异性分别为 86.5%和 89.3%。将这 8 个指标结果进行二元 Logistic 逐步概率化处理[4]，得到联合诊断的 AUC 面积继续增加，为 0.904(95%CI:0.867～0.976)，敏感性为85.6%，有所下降，但特异性进一步提高，为 94.5%，见表 2。

表 2 ROC 曲线分析各指标对于 MHD 患者发生冠心病的诊断价值

Table 2 The value of ROC curve in the diagnosis of coronary heart disease in MHD patients was analyzed

指标	AUC 面积	P 值	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)
FT3	0.864	<0.001	0.803～0.935	87.1	89.3
Hb	0.705	0.015	0.607～0.806	72.6	75.6
ALB	0.732	0.028	0.643～0.825	76.3	74.3
TG	0.772	0.014	0.703～0.806	80.3	81.5
TC	0.768	0.006	0.689～0.812	78.5	80.6
LDL-C	0.802	<0.001	0.726～0.889	89.5	80.3
Hcy	0.812	<0.001	0.711～0.877	82.5	90.3
Hs-CRP	0.835	<0.001	0.769～0.883	88.6	84.6
联合诊断	0.904	<0.001	0.867～0.976	85.6	94.5

注：联合诊断的指标为 FT3、Hb、ALB、TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP。

2.4 COX 多因素风险回归分析 FT3 对于 MHD 冠心病患者发生不良预后的预测价值

截止本研究终止，MHD 冠心病组患者有 2 例发生心源性死亡、3 例发生心肌梗死、3 例发生恶性心律失常和 4 例心功能衰竭，共有 12 例冠心病相关不良预后发生，占 24.49%。经 COX 风险回归模型分析，校正上述实验室指标，FT3 是 MHD 冠心病患者发生其不良预后的独立危险因素(HR:0.58，95%CI:0.41～0.72，P<0.05)。

3 讨论

终末期肾病患者由于肾小球滤过率的下降，会导致血清中碘浓度的升高，继而会阻断甲状腺素合成，出现以游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)降低为主的低 T3 综合征[5]，而 TSH 却一般在正常范围。低 T3 综合征与心脑血管疾病关系密切，流行病学显示伴随肾脏疾病的不断恶化，需要进行 MHD 患者，合并心脑血管疾病人群组的 FT3 水平是明显下降[6]。冠心病是指其动脉血管因脉粥样硬化导致狭窄或阻塞，造成心肌缺血而导致的心脏病。冠心病是心脑血管疾病常见的一种类型，也是发生其不良预后的疾病基础[7]，因此研究 MHD 患者 FT3 水平与冠心病的发生发展是非常有意义的。

本研究选取了 MHD 患者为研究对象，依据是否合并有冠心病分为两组，从甲状腺功能指标上观察，冠心病组 FT3 水平是明显低于非冠心病组，说明 MHD 患者发生冠心病与 FT3 水平的下降关系密切，同时两组间 FT4 和 TSH 水平差异不大，并均在正常范围内，也符合低 T3 综合征的临床特征[8]。在其它实验室指标的研究中，冠心病组的 Hb 和 ALB 是低于非冠心病组，并且与 FT3 水平呈明显正相关。Hb 的降低多认为是因为甲状腺素水平的降低会影响铁的吸收，促红细胞生存素分泌减少有关[9]。ALB 的降低可能与低 T3 综合征造成的机体营养状况较差有关[10]。另外，冠心病组的 TG、TC、LDL-C 是明显增高的，与 FT3 呈现负相关。血脂紊乱一直是动脉粥样硬化的重要危险因素，而甲状腺素可以促进肝脏内 TG 合成，促使血清中 TC 的排出或合成胆酸，在血脂代谢中发挥重要作用[11]，而甲状腺素合成减少导致血脂代谢紊乱，加重动脉粥样硬化病变[12]。冠心病组 Hs-CRP 的水平明显升高，同样和 FT3 呈现负相关，提示低 T3 综合征与机体炎性病变相关，而诸多文献报道炎性因子又是腹膜透析和心脑血管疾病患者死亡的重要危险因素。Hcy 同样作为心脑血管疾病的独立危险因素，在本研究中的冠心病组也是明显增高，与 FT3 为负相关。采用 ROC 曲线分析上述指标对 MHD 患者发生冠心病的预测和诊断价值上，FT3 的 AUC 面积最高，可以达到 0.864，同时联合其它指标一起诊断，AUC 面积可以达到 0.904，说明 FT3 对于 MHD 患者发生冠心病的提示价值较佳，如果可以联合传统的冠心病危险因素指标，其诊断价值会更高。冠心病是发生心源性死亡、心肌梗死、心律失常和心衰等严重心脑血管疾病基础，甲状腺素合成减少和动脉粥样硬化在其中可能发挥着重要作用[13]，本研究中有 12 例 MHD 合并冠心病患者发生不良预后，采用 COX 多因素风险回归分析 FT3 预测冠心病发展的不良预后，校正上述实验室指标，可见 FT3 是 MHD 冠心病患者发生其不良预后的独立危险因素(HR:0.58，P<0.05)。

综上所述，MHD 合并冠心病患者 FT3 水平明显下降，并且与 Hb、ALB、TG、TC、LDL-C、Hcy 和 Hs-CRP 呈现明显相关性。利用 FT3 水平预测 MHD 患者冠心病发生发展具有极高临床价值，其机制可能与甲状腺素合成减少、炎性反应和动脉粥样硬化有关。

参考文献

1 吕文律，腾杰.钟一红，等.血液透析患者死亡原因分析[J].肾脏病与透析肾移植杂志，2011，20(3)：227-234.

2 薛增明，马长生.甲状腺激素降低与心血管疾病[J].中国实用内科杂志，2012，32(10)：804-806.

(下转第 15 页)

降脂护肝方由陈皮，清半夏，虎杖，西洋参，薏苡仁，茯苓，泽泻，太子参，荷叶，柴胡，白芍，枳壳，山楂等组成。本方以二陈汤为底方，兼以活血化瘀，健脾利湿，清热凉血之中药共同组成。其中薏苡仁、茯苓、泽泻能健脾利湿，能改善脂肪肝患者脾的运化功能，水液正常输布，使水液不会聚集而再生痰湿；丹参、赤芍、山楂活血化瘀；虎杖、大黄能清热凉血，化瘀散结；柴胡疏肝理气，行气而不瘀滞；痰瘀互结，往往存在气虚，且本方活血、化瘀、行气药物多燥，容易伤气，而本方加入太子参与西洋参能补气，且西洋参具有清热之功效。现代药理学也证明[12,13]，泽泻、丹参、茯苓等能够治疗脂肪肝带来的代谢综合征，如高脂血症，胰岛素抵抗等。

本研究结果显示，应用降脂护肝方联合瑞舒伐他汀钙片的治疗组不仅从中医证候疗效方面，总有效率高于单纯应用瑞舒伐他汀钙片的对照组，改善了 NAFLD 患者腹胀痞满，胁肋不舒，神疲乏力，纳差，口中黏腻等症状，而且 HOMA-IR、Irisin、SOD、MDA、ALT、AST、TC、TG、BMI、WC 及肝/脾 CT 比值等指标的改善程度，也较对照组具有明显优越性，且具有一定抗氧化应激作用。降脂护肝方联合瑞舒伐他汀钙片治疗痰瘀互结型非酒精性脂肪肝，在临床疗效及中医症候等方面均具有其独特优势，值得临床推广或进一步研究。不足之处在于，本研究样本较少，在选择研究对象时，尚有偏倚；且中医药治疗的周期往往较长，需要更长治疗周期来证明降脂护肝方的疗效性。

参考文献

1 谢长飞，黄笑梅，杨涛.脂肪肝常见中医证型与生化指标的关系分析[J].湖南中医药大学学报，2018，38(3)：296-301.

2 Fan JG，Falrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China [J]. J Hepatol，2009，50(1)：204-210.

3 张淑波，丁婷，陈文平.二甲双胍对非酒精性脂肪肝的影响[J].西北药学杂志，2015(2)：56.

4 张顺贞，季章龙，姚政，等.从痰瘀理论探讨非酒精性脂肪肝的治疗[J].云南中医中药杂志，2016，36(6)：21-23.

5 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J].中国医学前沿杂志(电子版)，2012，4(7)：4-9.

6 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京：中国医药科技出版社.2002：85.

7 危北海，陈治水，张万岱.胃肠疾病中医证候评分表[J].世界华人消化杂志，2004，12(11)：2701-2703.

8 彭汉光，王萍，艾长征，等.加味四逆散治疗脂肪肝的实验研究[J].中国中医药信息杂志，2003，10(7)：32-33.

9 刘福平，张星光，陈彬.二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对糖尿病血糖波动和氧化应激的影响[J].中国现代医学杂志，2015，25(33)：71.

10 刘娜，杜爱书，贾静，等.茵栀黄联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝病临床疗效及对患者血糖、血脂和氧化应激水平的影响[J].解放军杂志，2018，36(3)，339-342.

11 秦锴.瑞舒伐他汀联合多烯磷脂酰胆碱治疗非酒精性脂肪肝合并颈动脉粥样硬化斑块疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报 2014，35(15)：2271-2272

12 刘锐，李劲平，伍娟娟，等.丹芪软胶囊对非酒精性脂肪肝模型大鼠肝脏 SOCS-3mRNA 表达的影响[J].中华中医药学刊，2012，30(1)：191.

13 王康，郑通美.化痰祛瘀方加减治疗痰瘀互结型酒精性脂肪肝病疗效观察[J].辽宁中医杂志，2014，41(1)：118-119.

(上接第 11 页)

3 贾凤玉，孟建中.慢性肾脏病(透析) 患者的心血管疾病诊疗指南解读[J].中国血液净化，2011，10(10)：570-575.

4 刘润幸.使用 SPSS 作多变量观测值的 ROC 曲线分析[J].中国公共卫生，2003，19(9)：1151-1152.

5 赵璐杰，李超林.终末期肾脏病患者甲状腺功能的变化[J].中国血液净化，2012，11(8)：436-438.

6 薛超，卞玲.王长谦，等.甲状腺功能及 FT3 与冠状动脉病变关系的研究[J].心血管康复医学杂志，2014，10(5)：506-509.

7 胡战，方颖.维生素 D 与冠状动脉粥样硬化及其危险因素的相关性研究[J].贵州医科大学学报，2015，40(12)：1398-1401.

8 欧阳沙西，陈莹，黄安兰，等.甲状腺素片对腹膜透析患者甲状腺激素水平的变化影响及相关性研究[J].中国生化药物杂志，2015，8(3)：92-94，97.

9 徐丽娟，卢晓昭，邹晓荣，等.维持性血液透析患者甲状腺功能减退症与贫血的临床相关性分析[J].中国血液净化，2013，12(4)：207-209.

10 谢敏妍.血液透析患者长期生存率与透析充分性微炎症状态及营养状态的关系[J].河北医学，2012，18(7)：954-956.

11 袁志娟，程志强.非糖尿病维持性血液透析患者甲状腺水平情况及其与颈动脉硬化的相关性分析[J].中国医药导报，2016，13(4)：56-59.

12 熊小玲，杜鸣，邵迎新.冠心病合并甲状腺功能异常者患者血脂水平的临床分析[J].现代中西医结合杂志，2015，24(1)：83-85.

13 蔡宏，严玉澄，陆任华，等.维持性血液透析患者腹主动脉钙化发病情况及与心血管疾病的关系[J].上海交通大学学报(医学版)，2012，38(8)：1062-1067.