

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.015

血清甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25 羟维生素 D₃ 与围绝经期高血压严重程度及发病的关系*

罗庆新¹, 罗星星², 仇颖妍³, 张 敏⁴, 徐俊娜⁵

1. 广东省佛山市禅城区人民医院检验科, 广东佛山 528051; 2. 广东省佛山市第一人民医院检验科, 广东佛山 528000; 3. 广东省佛山市第一人民医院耳鼻喉科, 广东佛山 528000; 4. 广东省佛山市禅城区人民医院门诊部, 广东佛山 528051; 5. 广东省佛山市禅城区人民医院药剂科, 广东佛山 528051

摘 要:目的 探讨血清甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]与围绝经期高血压病情及发病的关系。方法 将 100 例在广东省佛山市禅城区人民医院就诊的围绝经期高血压患者纳入研究作为观察组, 并且按高血压级别分为 3 个亚组。另外, 选取同期 100 例围绝经期的体检健康者作为对照组。纳入研究者均进行 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]、甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)等指标的检测并进行组间比较。结果 观察组血清 25(OH)D₃、FT₃、FT₄ 水平明显低于对照组($P<0.05$), PTH、TSH 水平明显高于对照组($P<0.05$); 25(OH)D₃ 水平随高血压级别升高而降低($P<0.05$), PTH 水平随高血压级别升高而升高($P<0.05$); 随着高血压级别升高, 25(OH)D₃ 缺乏者所占比例也随之升高($P<0.05$)。多元 Logistic 回归分析表明, 25(OH)D₃ 缺乏和 PTH 升高是发生围绝经期高血压的独立危险因素($P<0.05$)。结论 在围绝经期高血压患者中, 随着高血压等级增加, 25(OH)D₃ 缺乏者比例和 PTH 水平均明显升高, 25(OH)D₃ 缺乏、PTH 水平升高是发生围绝经期高血压的独立危险因素。

关键词:围绝经期; 高血压; 甲状腺激素; 25 羟维生素 D₃; 甲状旁腺激素

中图法分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)20-2799-04

The relationship between serum thyroid and parathyroid function related indicators, 25 hydroxyvitamin D₃ and the severity and incidence of perimenopausal hypertension*

LUO Qingxin¹, LUO Xingxing², QIU Yingyan³, ZHANG Min⁴, XU Junna⁵

1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Chancheng District, Foshan, Guangdong 528051, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China; 3. Department of Otorhinolaryngology, Foshan First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China; 4. Department of Outpatient, People's Hospital of Chancheng District, Foshan, Guangdong 528051, China; 5. Department of Pharmacy, People's Hospital of Chancheng District, Foshan, Guangdong 528051, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum thyroid and parathyroid function related indicators, 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] and the severity and incidence of perimenopausal hypertension. **Methods** 100 patients with perimenopausal hypertension who were treated in People's Hospital of Chancheng District were enrolled in the study as the observation group, and were divided into three subgroups according to the level of hypertension. In addition, 100 healthy people in perimenopause who had undergone health examination were enrolled as the control group. All the people enrolled in the study were tested for 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃], parathyroid hormone (PTH), thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TgAb) and other indicators and compared between groups. **Results** The levels of serum 25(OH)D₃, FT₃ and FT₄ in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of PTH and TSH were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$); 25(OH)D₃ level

* 基金项目: 广东省佛山市医学类科技攻关项目(2020001004632)。

作者简介: 罗庆新, 男, 副主任技师, 主要从事临床生化与分子诊断学方面的研究。

decreased with the increase of grade ($P < 0.05$), PTH level increased with the increase of grade ($P < 0.05$). With the increase of the level of hypertension, the proportion of 25(OH)D₃ deficiency also increased ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that 25(OH)D₃ deficiency and PTH elevation were independent risk factors for perimenopausal hypertension ($P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with perimenopausal hypertension, the degree of 25(OH)D₃ deficiency and PTH level increased significantly with the increase of hypertension grade. The 25(OH)D₃ deficiency and the increase of PTH were independent risk factors for perimenopausal hypertension.

Key words: perimenopause; hypertension; thyroid hormone; 25-hydroxyvitamin D₃; parathyroid hormone

围绝经期女性的内分泌、精神状态等均会发生改变^[1],而围绝经期高血压是围绝经期综合征中的症状之一。目前对于围绝经期高血压发生的机制仍不明确。有研究发现,25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]作为维生素 D 主要生物作用形式,大部分高血压患者 25(OH)D₃ 缺乏,而甲状旁腺素水平升高,这两个因素改善后患者血压明显降低^[2]。甲状腺疾病属于围绝经期女性的高发疾病,而其与围绝经期高血压的关系还未完全阐明^[3]。本研究通过对围绝经期高血压患者血清甲状腺和甲状旁腺功能指标与 25(OH)D₃ 进行检测,旨在探讨血清甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 与围绝经期高血压发病及严重程度的关系,以期围绝经期高血压患者的诊断和治疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2021 年 1 月至 2022 年 3 月于广东省佛山市禅城区人民医院就诊的 100 例首诊为围绝经期高血压患者作为观察组,年龄 40~60 岁、平均(51.2±8.6)岁,收缩压(SBP)为(164.52±7.58)mm Hg,舒张压(DBP)为(97.23±7.06)mm Hg。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南》中高血压的诊断标准;(2)符合生殖衰老分期系统(sSTRAW)+10 分类法中对围绝经期的判断标准,即从月经周期长度发生变化(与正常月经周期相差>7 d)开始到停经 12 个月之内,年龄>40 岁,出现潮热、盗汗、月经失调、神经及精神症状等临床症状。排除标准:(1)合并严重的脏器疾病,或其他引起甲状腺功能异常的疾病患者;(2)精神、意识障碍导致无法与医务人员进行正常沟通交流者。根据高血压诊断分级标准将观察组分为 3 组:高血压 I 级组,SBP 140~<160 mm Hg 和(或)DBP 90~<100 mm Hg;高血压 II 级组,SBP 160~<180 mm Hg 和(或)DBP 100~<110 mm Hg;高血压 III 级组,SBP≥180 mm Hg 和(或)DBP≥110 mm Hg。另外,选取 100 例同期于广东省佛山市禅城区人民医院体检的健康围绝经期女性作为对照组。纳入标准:(1)无高血压疾病;(2)年龄>40 岁,出现潮热、盗汗、月经失调、神经及精神症状等临床症

状,停经<12 个月;(3)近半年未使用过性激素、糖皮质激素和免疫制剂治疗。排除标准与观察组相同。对照组年龄 40~60 岁、平均(53.2±7.8)岁,SBP(135.32±4.25)mm Hg、DBP(85.73±5.46)mm Hg。对照组和观察组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,所有纳入研究者均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 采用用西门子公司提供的化学发光分析仪 Centaur XP 及配套试剂检测甲状旁腺激素(PTH)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb);采用山东英盛生物技术有限公司提供的高效液相色谱串联质谱检测系统(EXT-9050MD)检测 25(OH)D₃。

1.3 方法 所有纳入研究者于检测前 12 h 禁食,空腹状态下用促凝管分别采集 5 mL 静脉血,充分静止后以 3 000 r/min 离心 15 min,进行甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 水平检测。并对患者体内 25(OH)D₃ 水平状态进行判断:25(OH)D₃<20 ng/mL 为 25(OH)D₃ 缺乏,20~30 ng/mL 为 25(OH)D₃ 不足,>30 ng/mL 为 25(OH)D₃ 充足^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析。数据正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 方法,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;非正态性分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析发生围绝经期高血压的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围绝经期高血压组和对照组甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 水平比较 与对照组比较,高血压组 25(OH)D₃、FT₃、FT₄ 水平明显降低($P < 0.05$),而 PTH、TSH 水平明显升高($P < 0.05$),TPOAb、TgAb 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各级别高血压组患者甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 水平比较 与高血压Ⅰ级组比较,高血压Ⅱ级组和高血压Ⅲ级组 25(OH)D₃、PTH 水平明显升高($P<0.05$);与高血压Ⅱ级组比较,高血压Ⅲ

级组 25(OH)D₃、PTH 水平明显升高($P<0.05$)。各组 TSH、FT₃、FT₄、TPOAb、TgAb 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 围绝经期高血压组和对照组甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 水平比较

组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	PTH ($\bar{x}\pm s$,ng/L)	TSH ($\bar{x}\pm s$,mIU/mL)	FT ₃ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	FT ₄ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	TPOAb [$M(P_{25},P_{75})$,IU/mL]	TgAb [$M(P_{25},P_{75})$,IU/mL]
观察组	100	13.29±6.22	47.97±15.68	4.89±1.92	4.24±0.12	12.77±2.74	20.78(12.28,31.19)	15.37(9.29,18.79)
对照组	100	22.78±7.49	35.45±14.02	2.52±0.58	5.12±0.11	15.97±2.25	20.57(12.11,27.82)	15.18(9.17,18.85)
<i>t/Z</i>		4.880	20.165	2.589	2.712	2.602	1.309	0.056
<i>P</i>		0.002	<0.001	0.048	0.024	0.044	0.326	0.897

表 2 各级别高血压组患者甲状腺和甲状旁腺功能指标及 25(OH)D₃ 水平比较

组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ ($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	PTH ($\bar{x}\pm s$,ng/L)	TSH ($\bar{x}\pm s$,mIU/mL)	FT ₃ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	FT ₄ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	TPOAb [$M(P_{25},P_{75})$,IU/mL]	TgAb [$M(P_{25},P_{75})$,IU/mL]
高血压Ⅰ级组	35	16.76±6.38	39.72±15.84	4.75±1.93	3.77±0.08	12.12±2.63	22.06(13.10,33.75)	16.58(10.16,22.18)
高血压Ⅱ级组	36	12.47±7.14	48.03±19.14	4.89±1.98	4.66±0.13	13.09±3.14	19.28(10.32,26.22)	15.23(9.28,18.92)
高血压Ⅲ级组	29	10.12±5.66	57.86±14.93	5.06±1.82	4.29±1.12	13.16±1.94	20.86(12.31,30.15)	15.21(9.20,20.25)
<i>F/Z</i>		3.344	9.086	1.386	2.418	0.684	0.736	1.052
<i>P</i>		0.012	<0.001	0.248	0.075	0.598	0.946	0.071

2.3 各级别高血压组患者不同 25(OH)D₃ 水平状态的分布 各组中均为 25(OH)D₃ 缺乏者所占比例最高,且随着高血压级别升高,25(OH)D₃ 缺乏者所占比例升高($P<0.05$),见表 3。

表 3 各级别高血压组患者不同 25(OH)D₃ 水平状态的分布

组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ 水平状态[<i>n</i> (%)]		
		充足	不足	缺乏
高血压Ⅰ级组	35	10(28.57)	8(22.86)	17(48.57)
高血压Ⅱ级组	36	7(19.44)	8(22.22)	21(58.33)
高血压Ⅲ级组	29	4(13.79)	5(17.24)	20(68.97)
χ^2		2.933	1.875	5.089
<i>P</i>		0.008	0.092	<0.001

2.4 Logistic 多元回归分析围绝经期高血压发生的危险因素 以是否发生围绝经期高血压为因变量(未发生=0,发生=1),以 25(OH)D₃(未缺乏 *vs.* 缺乏)、PTH(未升高 *vs.* 升高)、TSH(未升高 *vs.* 升高)、FT₃(未升高 *vs.* 升高)、FT₄(未升高 *vs.* 升高)为变量进行 Logistic 多元回归分析。25(OH)D₃ 缺乏是围绝经期高血压的独立危险因素($OR=1.586$,95% CI :1.026~2.328, $P=0.031$),PTH 升高是围绝经期高血压的独立危险因素($OR=2.612$,95% CI :1.016~2.784, $P=0.045$)。见表 4。

表 4 Logistic 多元回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
25(OH)D ₃	0.458	0.221	4.45	1.586	1.026~2.328	0.031
PTH	0.956	0.469	4.118	2.612	1.016~2.784	0.045
TSH	0.316	0.295	0.286	1.481	0.811~1.336	0.887
FT ₃	0.026	0.029	1.598	1.033	0.989~1.087	0.429
FT ₄	0.034	0.224	0.273	1.044	0.719~1.674	0.352

3 讨 论

女性围绝经期年龄一般为 40~58 岁,围绝经期及绝经后女性血压比绝经前女性普遍升高 4~5 mm Hg,围绝经期女性高血压患病率随年龄增长而显著增加^[5-7]。

大多数研究发现高血压患者体内 25(OH)D₃ 低于非高血压患者,认为 25(OH)D₃ 缺乏与高血压的发病存在一定的相关性^[8-10]。25(OH)D₃ 是一种脂溶性维生素,不仅与体内钙、磷等代谢有关,还参与到体内的免疫调节^[11-13]。本研究中 25(OH)D₃ 缺乏是围绝经期高血压的独立危险因素,观察组 25(OH)D₃ 显著低于对照组($P<0.05$)。25(OH)D₃ 缺乏会引起体内钙代谢异常,导致机体 Ca²⁺ 减少,调节血管平滑肌张力,加大外周收管阻力,收缩血管,导致高血压发生^[14]。以上均提示了 25(OH)D₃ 缺乏与高血压的发生、发展存在相关性。

围绝经期女性是甲状腺疾病的高发人群。有研究发现,高血压患者甲状腺激素水平异常^[15]。本研究中观察组与对照组相比,FT₃、FT₄ 水平明显降低,TSH 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。TSH、FT₃、FT₄ 等甲状腺激素均不是围绝经期高血压的独立危险因素,而且随着高血压级别的增加,TSH、FT₃、FT₄ 等甲状腺激素水平并没有发生明显的变化,说明甲状腺疾病并不直接导致高血压的发生。有研究报道,机体 25(OH)D₃ 水平与 TSH 呈负相关,与 FT₃、FT₄ 水平无相关性^[16],这与本研究结果一致。但此结果与柯文才等^[17]研究结果存在差异,25(OH)D₃ 水平降低只能够提示患者机体出现 TPOAb 等甲状腺相关抗体的概率升高,并不代表机体一定会存在甲状腺相关抗体阳性。

PTH 能够促进血管炎性反应,通过激活蛋白酶 C 和 K 两种途径,促使一氧化碳等炎性因子产生,诱导平滑肌细胞内 Ca²⁺ 聚集,引发高血压^[18]。本研究结果中,围绝经期高血压患者 PTH 明显高于对照组,且随着高血压级别升高,PTH 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。当机体 25(OH)D₃ 水平降低时,会刺激甲状旁腺继发性分泌 PTH,PTH 通过活化 25(OH)D₃,促进肠道吸收 Ca²⁺,从而上调 25(OH)D₃ 水平,维持体内钙磷平衡。

综上所述,在围绝经期高血压患者中,25(OH)D₃ 缺乏和 PTH 水平明显升高对高血压的发生、发展有一定的促进作用,而 25(OH)D₃ 水平缺乏并不直接影响甲状腺功能,只能作为甲状腺功能异常的预警因素。本研究未进一步在细胞因子水平上进行研究对比,且未进行 25(OH)D₃ 治疗前后的效果比较。为此,希望下一步深入进行细胞因子水平的研究,并对围绝经期高血压患者使用 25(OH)D₃ 治疗前后的效果作进一步探讨。

参考文献

[1] 徐飏,王丹瑾,陶敏芳,等.上海市围绝经期门诊就诊妇女治疗效果的随访研究[J].中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):454-459.

[2] VAN BALLEGOOIJEN A J,KESTENBAUM B,SACHS M C,et al. 25-羟维生素 D 和甲状旁腺激素与高血压的相关性[J].中华高血压杂志,2014,22(6):587-588.

[3] 加孜热亚·再依拿提,邢淑清,热那姑丽·艾克拜尔,等.围绝经期和绝经后女性甲状腺疾病现状及特征研究[J].中国全科医学,2021,24(3):310-315.

[4] BINKLEY N,CARTER G D. Toward clarity in clinical

vitamin D status assessment:25(OH)D assay standardization[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2017,46(4):885-899.

[5] 堵吉,谈勇.中医药治疗围绝经期综合征的 meta 分析[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(5):564-565.

[6] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.中国绝经管理与绝经激素治疗指南(2018)[J].协和医学杂志,2018,9(6):512-525.

[7] 吴立,崔艳丽,路丽,等.女性代谢异常与围绝经期的关系探讨[J].中国药物与临床,2021,21(3):420-422.

[8] 王伟.高血压、氧化应激及维生素 D 代谢相互间关系的研究进展[J].安徽医科大学学报,2017,52(6):938-940.

[9] WU L,SUN D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].J Hum Hypertens,2017,31(12):547-554.

[10] 陈荣花,宋巧凤,王希柱,等.女性高血压患者左心室肥厚相关因素分析及补充维生素 D 的意义[J].标记免疫分析与临床,2019,26(4):654-657.

[11] BHATTARAI H K,SHRESTHA S,ROKKA K,et al. Vitamin D,calcium,parathyroid hormone,and sex steroids in bone health and effects of aging[J].J Osteoporos,2020,2020:9324595.

[12] LEGARTH C,GRIMM D,WEHLAND M,et al. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension[J].Int J Mol Sci,2018,19(2):455.

[13] LIU W,ZHANG L,XU H J,et al. The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis[J].Int J Mol Sci,2018,19(9):2736.

[14] 王玲,杨碧芳,宁文君.补充维生素 D 对高血压患者血压控制及甲状旁腺素和甲状腺激素水平的影响[J].陕西医学杂志,2017,46(8):1134-1135.

[15] 何跃辉,陈狄,高谦,等.围绝经期和绝经后女性骨密度的变化及其相关危险因素分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(2):185-188.

[16] 尚敬,于璐,李全忠,等.桥本甲状腺炎甲状腺功能减退患者血清 1,25-二羟维生素 D₃ 及白细胞介素-8 水平变化及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(6):575-577.

[17] 柯文才,顾芸霞,刘洁,等.桥本甲状腺炎患者血清 IL-17、IL-35 与维生素 D 的相关性[J].检验医学,2021,36(2):181-184.

[18] 魏艺,胡元会,杨传华,等.老老年原发性高血压病人甲状腺功能特点及影响因素分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(1):21-25.