

甲状腺功能正常的人群中受损的甲状腺激素敏感性和高同型半胱氨酸血症的关系：肌酐的中介作用

胡婧煜, 陈丽英*

浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学, 浙江 杭州

收稿日期: 2026年2月5日; 录用日期: 2026年2月27日; 发布日期: 2026年3月11日

摘要

目的: 许多证据表明甲状腺激素对和心血管疾病显著相关的同型半胱氨酸(Hcy)产生影响, 但只有少量关于甲状腺激素敏感性指数和Hcy关系的研究。因此本研究旨在探索中国甲状腺功能正常成年人中甲状腺激素敏感性指数和Hcy的关系, 及以肌酐为代表的肾功能在此的相关统计学中介效应。方法: 本研究纳入了9713名受试者, 通过甲状腺激素计算甲状腺激素敏感性指数。运用线性回归和Logistic回归分析甲状腺激素敏感性指数和Hcy的关系。运用中介分析探索肌酐相关的统计学中介效应。结果: 包括促甲状腺激素指数(TSHI)、促甲状腺激素抵抗指数(TT4R)、甲状腺反馈分位数指数(TFQI)、参数甲状腺反馈分位数指数(PTFQI)在内的甲状腺激素敏感性指数和Hcy呈正相关, 肌酐在其中分别起到23.96%、24.88%、22.10%和22.87%的统计学中介效应。结论: 甲状腺激素敏感性受损与Hcy升高相关, 肌酐在其中具有统计学的中介效应。本研究为横断面研究无法探索因果关系, 未来需要前瞻性的研究进一步验证因果关系。

关键词

甲状腺激素敏感性, 同型半胱氨酸, 肌酐, 甲状腺功能正常人群, 中介效应

The Association between Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones and Hyperhomocysteinemia in Euthyroid Individuals: Mediating Role of Creatinine

Jingyu Hu, Liying Chen*

*通讯作者。

文章引用: 胡婧煜, 陈丽英. 甲状腺功能正常的人群中受损的甲状腺激素敏感性和高同型半胱氨酸血症的关系: 肌酐的中介作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1680-1690. DOI: 10.12677/acm.2026.163953

Department of General Practice, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

Received: February 5, 2026; accepted: February 27, 2026; published: March 11, 2026

Abstract

Objective: Considerable evidence showed that thyroid hormones have impact on homocysteine (Hcy) level which was strongly associated with cardiovascular disease. However, only a few research have shed light on the correlation between thyroid hormones sensitivity and Hcy. Consequently, our study aimed to explore how Hcy correlated with thyroid sensitivity-related parameters as well as the mediating role of creatinine (Cr) in euthyroid Chinese adults. **Methods:** This research included 9713 euthyroid participants in total. Thyroid hormones sensitivity indicators were derived from thyroid hormones. Linear regression models and logistic regression models were utilized to assess the correlation of thyroid hormones sensitivity with Hcy. Mediation analyses were performed to assess the statistical mediating role of creatinine. **Results:** As depicted in the outcomes of multiple linear regression and logistic regression analysis, indices of thyroid hormones sensitivity, including thyroid stimulating hormone index (TSHI), thyroid stimulating hormone resistance index (TT4RI), thyroid feedback quantile-based index (TFQI) and parametric thyroid feedback quantile-based index (PTFQI), were positively associated with Hcy level. Cr statistically significantly mediated 23.96%, 24.88%, 22.10% and 22.87% effect of TSHI, TT4QI, TFQI and PTFQI on Hcy. **Conclusions:** Reduced thyroid hormones sensitivity related to elevated Hcy level and Cr might statistically mediate this association. As this was a cross-sectional study, it could not establish causal relationships. Future prospective studies were needed to further validate causality.

Keywords

Sensitivity to Thyroid Hormones, Homocysteine, Creatinine, Euthyroid, Mediating Effect

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫非蛋白氨基酸, 于甲硫氨酸循环中产生。同型半胱氨酸主要通过再甲基化途径和转硫途径代谢, 其中也有维生素 B12、维生素 B6 和叶酸的参与[1]。高同型半胱氨酸血症(HHcy)通常定义为血同型半胱氨酸大于 10 $\mu\text{mol/L}$ (或根据不同标准, 大于 15 $\mu\text{mol/L}$) [2]。同型半胱氨酸升高会促进活性氧(ROS)的生成, 诱导内皮细胞损伤, 从而促进低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的氧化, 最终导致血管壁受损[1]。前人研究发现, 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病(包括冠状动脉疾病、心肌梗死等)密切相关[3][4], 同时与痴呆、阿尔茨海默病[5]、精神障碍[6]、慢性肾脏病[7]和甲状腺疾病[8][9]等多种疾病相关。

甲状腺激素在代谢中发挥着举足轻重的作用。有研究表明同型半胱氨酸水平仅和游离甲状腺素(FT4)呈负相关[10]。在 Bamashmoos 等人的研究中, 结果显示除了 FT4 外, 同型半胱氨酸也和促甲状腺激素(TSH)呈正相关, 和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)无关[11]。而也有证据表明同型半胱氨酸和 FT3 间的负相关关系[12]。这些研究的结论存在着不一致。近些年来, 甲状腺激素敏感性开始引起人们的关注。甲状腺激

素敏感性指数是由 Laclaustra 等人第一次提出, 他们考虑到甲状腺激素负反馈机制提出了甲状腺激素敏感性指数, 用于评估轻度的甲状腺激素抵抗。近期的研究指出甲状腺激素敏感性与多种疾病相关, 包括糖尿病[13]、高尿酸血症[14]、肥胖症[15]和骨质疏松[16]。仅有部分研究探索了甲状腺激素敏感性和同型半胱氨酸间的关系[17], 且对于该关系的中介因素的探索较少。因此, 本研究旨在探索在中国甲状腺功能正常的成年人中, 甲状腺激素敏感性和同型半胱氨酸的相关性, 并分析以肌酐(Cr)为代表的肾功能在其中的统计学中介作用。

2. 资料与方法

2.1. 研究人群

本项回顾性横断面研究纳入了 2019 年 1 月 1 日到 2023 年 7 月 31 日期间在浙江大学医学院附属邵逸夫医院健康管理中心进行健康体检的成年人。如果有多次体检则采用第一次体检的数据。排除标准如下: (1) 数据缺失的人群; (2) 甲状腺功能异常的人群; (3) 既往有甲状腺疾病、严重肝肾功能损害和恶性肿瘤的人群; (4) 服用影响甲状腺功能药物的人群。最终 9713 人纳入到研究中。本研究获得了医院伦理委员会的批准(审批号 NO.邵逸夫医院伦审 2025 研第 1178 号)。

2.2. 数据采集和定义

参与者的人口学特征、生活方式、既往史和用药史由全科医生通过电子健康系统收集。体重和身高由护士按照标准操作规程记录。清晨采取空腹血样进行实验室数据采集, 包括平均红细胞体积(MCV)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、Cr、Hcy、TSH、FT4 和 FT3。

甲状腺功能正常定义为正常范围的 TSH (0.35~4.94 mIU/L)、FT4 (9.00~19.05 pmol/L)及 FT3 (2.63~5.70 pmol/L), 且没有甲状腺疾病或正在服用甲状腺激素药物。根据专家共识和近期的研究, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)定义为 Hcy >10 $\mu\text{mol/L}$ [18]。身体质量指数(BMI)的计算方式为体重(kg)除以身高的平方(m^2)。

2.3. 甲状腺激素敏感性指数

促甲状腺激素指数(TSHI)、促甲状腺激素抵抗指数(TT4R)、甲状腺反馈分位数指数(TFQI)和参数甲状腺反馈分位数指数(PTFQI)是常用的中枢甲状腺激素敏感性指数。其中 TFQI 和 PTFQI 的取值范围为-1 到 1, 负数表明下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT 轴)对 FT4 变化敏感, 而正数则表明敏感性降低。TSHI 和 TT4RI 的增加也代表了甲状腺激素敏感性的受损。甲状腺激素敏感性指数的计算公式如下: (1) $\text{TSHI} = \ln\text{TSH} (\text{mIU/L}) + 0.1345 \times \text{FT4} (\text{pmol/L})$; (2) $\text{TT4RI} = \text{FT4} (\text{pmol/L}) \times \text{TSH} (\text{mIU/L})$; (3) $\text{TFQI} = (\text{cdf FT4} - (1 - \text{cdf TSH}))$; (4) $\text{PTFQI} = \varphi ((\text{FT4} - \mu\text{FT4})/\sigma\text{FT4}) - (1 - \varphi ((\ln \text{TSH} - \mu\ln \text{TSH})/\sigma\ln \text{TSH}))$ [13]。

2.4. 数据分析

运用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行连续变量的正态性检验, 符合正态分布的连续变量表示为均值 \pm 标准差, 不符合正态分布的连续变量表示为中位数(四分位间距), 组间比较根据数据分布运用 t 检验或曼-惠特尼 U 检验。分类变量表示为频率(百分数), 运用卡方检验进行组间比较。运用线性回归分析甲状腺激素敏感性指数和 Hcy 间的关系, 并进行多重共线性检验。甲状腺激素敏感性指数和 HHcy 间的关系则运用了 Logistic 回归分析。模型 1 为未调整; 模型 2 调整了性别、年龄、吸烟史、饮酒史和身体质量指数; 模型 3 在模型 2 的基础上引入了 MCV、FBG、HbA1c、ALT、ALP、TG、LDL-C、HDL-C 和 UA。为了检验上述关系的稳健性, 我们还按性别、年龄(<65 岁和 ≥ 65 岁)、BMI (<24 kg/m^2 和 $\geq 24 \text{kg}/\text{m}^2$)、吸烟史、饮

酒史和 MCV (≤ 100 fL 和 > 100 fL)进行了亚组分析。同时运用线性回归分析甲状腺激素敏感性指标与肌酐之间的相关性, 肌酐与 Hcy 之间的相关性。最后, 通过 Bootstrap 方法, 探索肌酐在甲状腺激素敏感性指数与 Hcy 关联中的统计学中介效应。所有中介模型均调整了性别、年龄、吸烟、饮酒、体重指数、MCV、FBG、HbA1c、ALT、ALP、TG、LDL-C、HDL-C 和 UA。

所有数据分析采用 SPSS 26.0 和 R 软件(版本 4.4.1), 以 $P < 0.05$ 为有统计学显著性。

3. 结果

3.1. 研究人群基本特征

表 1 所示为本研究人群的基本特征。本研究纳入了 9713 名符合纳排标准的中国成年人, 年龄中位数为 50 (44~57)岁, 分为了非 HHcy 组($n = 3598$)和 HHcy 组($n = 6115$)。其中 6210 (63.93%)为男性, 且男性较女性有更高的 HHcy 患病率。总体而言, HHcy 组有更高水平的 MCV、BMI、FBG、HbA1c、ALT、ALP、TC、TG、LDL-C、UA、Cr、FT3、FT4、TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI, 更低的 HDL-C。

Table 1. Characteristics of participants

表 1. 参与者的特征

数量	总人群($n = 9713$)	非 HHcy 组($n = 3598$)	HHcy 组($n = 6115$)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	50 (44~57)	48 (43~55)	52 (45~58)	<0.001
性别				<0.001
女性	3503 (36.07)	2325 (64.62)	1178 (19.26)	
男性	6210 (63.93)	1273 (35.38)	4937 (80.74)	
吸烟史(是, %)	2374 (24.44)	518 (14.40)	1856 (30.35)	<0.001
饮酒(是, %)	3358 (34.57)	921 (25.60)	2437 (39.85)	<0.001
BMI (kg/m^2)	24.20 (22.13~26.30)	23.27 (21.36~25.45)	24.64 (22.70~26.70)	<0.001
MCV (fL)	92.10 (89.60~94.70)	91.80 (89.20~94.40)	92.30 (89.80~94.90)	<0.001
FBG (mmol/L)	5.22 (4.89~5.68)	5.12 (4.81~5.53)	5.28 (4.94~5.75)	<0.001
HbA1c (%)	5.60 (5.30~5.90)	5.50 (5.30~5.80)	5.60 (5.30~5.90)	<0.001
ALT (U/L)	20.00 (15.00~30.00)	18.00 (13.00~26.00)	22.00 (16.00~33.00)	<0.001
ALP (U/L)	71.00 (58.00~85.00)	66.00 (54.00~81.00)	73.00 (61.00~87.00)	<0.001
TC (mmol/L)	5.08 (4.46~5.76)	5.06 (4.43~5.73)	5.09 (4.47~5.77)	0.206
TG (mmol/L)	1.39 (0.96~2.05)	1.20 (0.85~1.75)	1.51 (1.05~2.20)	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.24 (1.06~1.46)	1.32 (1.12~1.55)	1.20 (1.04~1.41)	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.20 (2.68~3.72)	3.16 (2.66~3.67)	3.22 (2.70~3.74)	<0.001
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	360.00 (297.60~424.00)	312.00 (263.30~375.00)	386.00 (329.30~444.00)	<0.001
Cr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	74.00 (63.00~84.00)	63.00 (56.00~74.00)	79.00 (70.00~88.00)	<0.001
Hcy ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	10.90 (9.20~13.10)	8.70 (7.70~9.40)	12.40 (11.10~14.30)	<0.001

续表

TSH (mIU/L)	1.58 (1.14~2.21)	1.58 (1.13~2.24)	1.58 (1.14~2.19)	0.445
FT3 (pmol/L)	4.55 (4.18~4.92)	4.44 (4.07~4.81)	4.61 (4.25~4.98)	<0.001
FT4 (pmol/L)	12.61 (11.84~13.51)	12.36 (11.58~13.26)	12.74 (11.97~13.64)	<0.001
TSHI	2.16 ± 0.49	2.14 ± 0.50	2.18 ± 0.49	<0.001
TT4RI	19.96 (14.46~27.83)	19.60 (14.18~27.78)	20.15 (14.60~27.86)	0.075
TFQI	-0.04 (-0.31~0.21)	-0.08 (-0.36~0.17)	-0.01 (-0.29~0.23)	<0.001
PTFQI	0.00 (-0.27~0.25)	-0.05 (-0.33~0.21)	0.01 (-0.28~0.23)	<0.001

注: Hcy (同型半胱氨酸); HHcy (高同型半胱氨酸血症); BMI (身体质量指数); MCV (平均红细胞体积); FBG (空腹血糖); HbA1c (糖化血红蛋白); ALT (谷丙转氨酶); ALP (碱性磷酸酶); TC (总胆固醇); TG (甘油三酯); HDL-C (高密度脂蛋白胆固醇); LDL-C (低密度脂蛋白胆固醇); UA (尿酸); Cr (肌酐); TSH (促甲状腺激素); FT3 (游离三碘甲状腺原氨酸); FT4 (游离甲状腺素); TSHI (促甲状腺激素指数); TT4RI (促甲状腺激素抵抗指数); TFQI (甲状腺反馈分位数指数); PTFQI (参数甲状腺反馈分位数指数)。

3.2. 甲状腺激素敏感性指数和 Hcy 的关系

表 2 展示了线性回归的结果。在调整了多种变量后, TSH ($B = 0.216, P < 0.001$), FT4 ($B = 2.344, P < 0.001$), TSHI ($B = 0.508, P < 0.001$), TT4RI ($B = 0.021, P < 0.001$), TFQI ($B = 0.810, P < 0.001$)和 PTFQI ($B = 0.767, P < 0.001$)和 Hcy 呈负相关。而 FT3 和 Hcy 则无关。

Table 2. Linear regression analysis for the correlation of thyroid parameters and homocysteine in all participants

表 2. 甲状腺激素敏感性指数和同型半胱氨酸关系的线性回归分析

	模型 1		模型 2		模型 3	
	B (95%CI)	P 值	B (95%CI)	P 值	B (95%CI)	P 值
TSH	-0.061 (-0.185, 0.063)	0.335	0.236 (0.117, 0.354)	<0.001	0.216 (0.099, 0.334)	<0.001
FT3	1.524 (1.218, 1.830)	<0.001	0.146 (-0.161, 0.452)	0.351	-0.063 (-0.371, 0.245)	0.689
FT4	4.333 (3.279, 5.387)	<0.001	2.446 (1.438, 3.453)	<0.001	2.344 (1.334, 3.354)	<0.001
TSHI	0.217 (0.000, 0.434)	0.050	0.550 (0.3435, 0.755)	<0.001	0.508 (0.304, 0.712)	<0.001
TT4RI	0.004 (-0.006, 0.013)	0.477	0.023 (0.014, 0.033)	<0.001	0.021 (0.012, 0.031)	<0.001
TFQI	0.764 (0.477, 1.051)	<0.001	0.869 (0.598, 1.139)	<0.001	0.810 (0.540, 1.079)	<0.001
PTFQI	0.726 (0.445, 1.007)	<0.001	0.823 (0.558, 1.088)	<0.001	0.767 (0.503, 1.031)	<0.001

注: 模型 1: 未调整; 模型 2: 调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史和身体质量指数; 模型 3: 调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史、身体质量指数、平均红细胞体积、空腹血糖、糖化血红蛋白、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和尿酸。TSH (促甲状腺激素); FT3 (游离三碘甲状腺原氨酸); FT4 (游离甲状腺素); TSHI (促甲状腺激素指数); TT4RI (促甲状腺激素抵抗指数); TFQI (甲状腺反馈分位数指数); PTFQI (参数甲状腺反馈分位数指数); CI (置信区间)。

为了进一步确认甲状腺激素敏感性指数和 Hcy 的关系, 我们将甲状腺激素敏感性指数按四分位数分组, Hcy 分为是否为 HHcy, 进行了 Logistic 回归分析, 计算了比值比(OR)和 95%置信区间(CI), 结果如表 3 所示。TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 中最高水平的分组与最低水平的分组相比均有患 HHcy 风险增加。

Table 3. Logistic regression analysis for the correlation of thyroid hormone sensitivity and hyperhomocysteinemia
表 3. 甲状腺激素敏感性指数和高同型半胱氨酸血症关系的 logistic 回归分析

	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
TSHI						
组 1 (~, 1.834]	1.000 (Reference)		1.000 (Reference)		1.000 (Reference)	
组 2 (1.834, 2.161]	1.104 (0.983, 1.239)	0.094	1.217 (1.067, 1.389)	0.003	1.195 (1.046, 1.367)	0.009
组 3 (2.161, 2.503]	1.247 (1.109, 1.401)	<0.001	1.512 (1.323, 1.729)	<0.001	1.503 (1.313, 1.722)	<0.001
组 4 (2.503, ~]	1.178 (1.049, 1.323)	0.006	1.686 (1.474, 1.928)	<0.001	1.621 (1.414, 1.858)	<0.001
TT4RI						
组 1 (~, 14.460]	1.000 (Reference)		1.000 (Reference)		1.000 (Reference)	
组 2 (14.460, 19.961]	1.055 (0.940, 1.185)	0.362	1.161 (1.018, 1.325)	0.026	1.156 (1.011, 1.321)	0.034
组 3 (19.961, 27.830]	1.162 (1.034, 1.306)	0.016	1.434 (1.255, 1.639)	<0.001	1.419 (1.239, 1.625)	<0.001
组 4 (27.830, ~]	1.085 (0.966, 1.218)	0.170	1.607 (1.405, 1.838)	<0.001	1.555 (1.357, 1.783)	<0.001
TFQI						
组 1 (~, -0.314]	1.000 (Reference)		1.000 (Reference)		1.000 (Reference)	
组 2 (-0.314, -0.035]	1.274 (1.136, 1.430)	<0.001	1.350 (1.183, 1.540)	<0.001	1.353 (1.184, 1.547)	<0.001
组 3 (-0.035, 0.208]	1.478 (1.316, 1.659)	<0.001	1.693 (1.482, 1.933)	<0.001	1.661 (1.451, 1.901)	<0.001
组 4 (0.208, ~]	1.547 (1.377, 1.739)	<0.001	1.851 (1.619, 2.116)	<0.001	1.791 (1.563, 2.053)	<0.001
PTFQI						
组 1 (~, -0.274]	1.000 (Reference)		1.000 (Reference)		1.000 (Reference)	
组 2 (-0.274, -0.004]	1.276 (1.138, 1.432)	<0.001	1.464 (1.283, 1.670)	<0.001	1.453 (1.270, 1.661)	<0.001
组 3 (-0.004, 0.252]	1.362 (1.214, 1.529)	<0.001	1.614 (1.414, 1.842)	<0.001	1.578 (1.379, 1.805)	<0.001
组 4 (0.252, ~]	1.588 (1.413, 1.785)	<0.001	1.927 (1.685, 2.204)	<0.001	1.860 (1.622, 2.132)	<0.001

注: 模型 1: 未调整; 模型 2: 调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史和身体质量指数; 模型 3: 调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史、身体质量指数、平均红细胞体积、空腹血糖、糖化血红蛋白、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和尿酸。TSH (促甲状腺激素); FT3 (游离三碘甲状腺原氨酸); FT4 (游离甲状腺素); TSHI (促甲状腺激素敏感性指数); TT4RI (促甲状腺激素抵抗指数); TFQI (甲状腺反馈分位数指数); PTFQI (参数甲状腺反馈分位数指数); OR (比值比); CI (置信区间)。

3.3. 亚组分析

分性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史和 MCV 进行亚组分析, 甲状腺激素敏感性指数和 HHcy 间关系仍保持一致性(图 1)。

3.4. 中介分析

在完全调整所有变量后, TSHI ($B = 1.616, P < 0.001$)、TT4RI ($B = 0.070, P < 0.001$)、TFQI ($B = 2.389, P < 0.001$)和 PTFQI ($B = 2.339, P < 0.001$)与 Cr 呈正相关, Cr ($B = 0.077, P < 0.001$)与 Hcy 呈正相关。在中介分析中, Cr 在甲状腺激素敏感性指数和 Hcy 的关系中发挥部分统计学中介作用。调整变量后的中介效应值均大于 20% (表 4)。

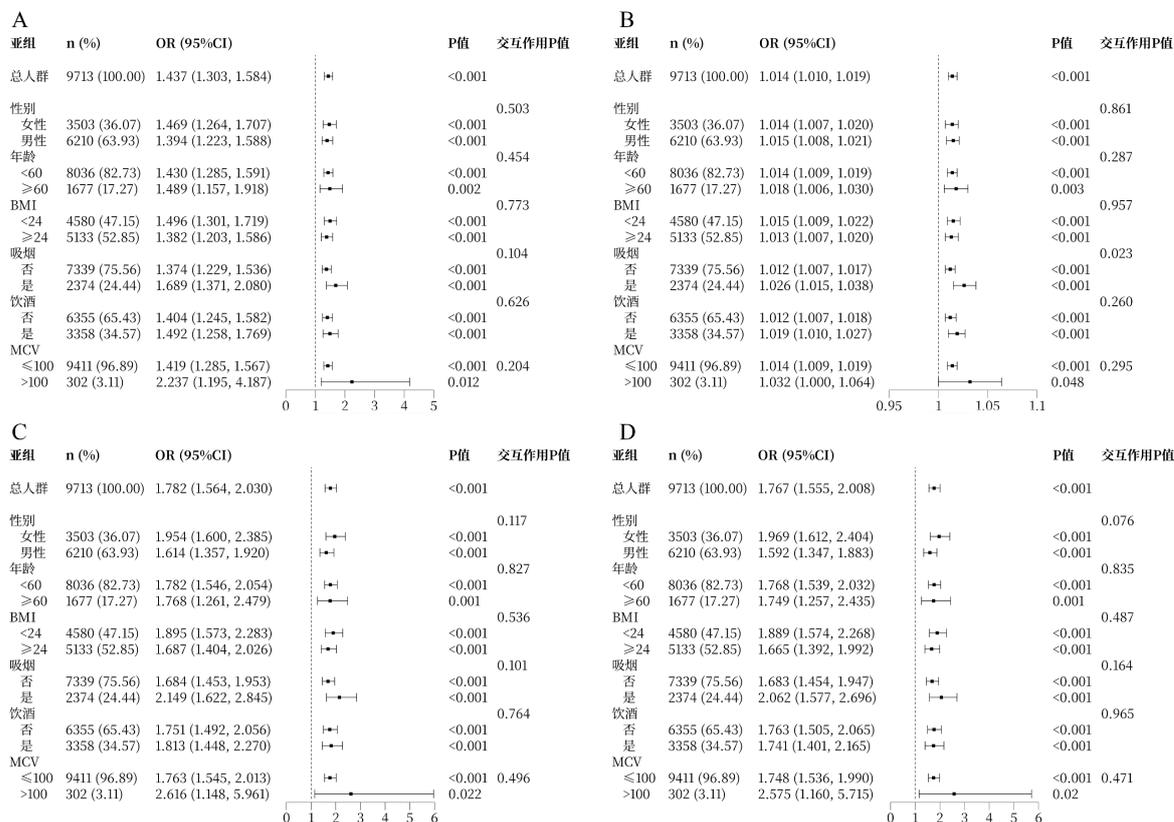


Figure 1. Forest plots showing subgroup analyses of the association of TSHI (A), TT4RI (B), TFQI (C), PTFQI (D) quartiles and Hcy level.

图 1. TSHI (A)、TT4RI (B)、TFQI (C)、PTFQI (D)和 Hcy 关系的亚组分析森林图

Table 4. Mediation effect and proportions of creatinine between thyroid hormone sensitivity indices and homocysteine
表 4. 肌酐在甲状腺激素敏感性指数和同型半胱氨酸间关系的中介效应分析

中介因素	变量	间接效应 B (95%CI)	直接效应 B (95%CI)	总效应 B (95%CI)	效应值 (%)
肌酐	TSHI	0.1218 (0.0860, 0.1623)*	0.3865 (0.1848, 0.5883)*	0.5084 (0.3045, 0.7122)*	23.96
	TT4RI	0.0053 (0.0036, 0.0071)*	0.0160 (0.0068, 0.0252)*	0.0213 (0.0120, 0.0306)*	24.88
	TFQI	0.1789 (0.1801, 0.2361)*	0.6307 (0.3637, 0.8076)*	0.8096 (0.5400, 1.0791)*	22.10
	PTFQI	0.1754 (0.1257, 0.2303)*	0.5916 (0.3299, 0.8534)*	0.7670 (0.5027, 1.0313)*	22.87

注: P 值调整性别、年龄、吸烟史、饮酒史、身体质量指数、平均红细胞体积、空腹血糖、糖化血红蛋白、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和尿酸。TSH(促甲状腺激素); FT3(游离三碘甲状腺原氨酸); FT4(游离甲状腺素); TSHI(促甲状腺激素指数); TT4RI(促甲状腺激素抵抗指数); TFQI(甲状腺反馈分位数指数); PTFQI(参数甲状腺反馈分位数指数); CI(置信区间)。*P < 0.01。

4. 讨论

本项回顾性横断面研究总共包含了 9713 名中国成年甲状腺功能正常人群的数据, 研究结果发现, 在控制混杂因素后, 以 TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 的升高为定义的甲状腺激素敏感性受损和 Hcy 升高相关, 肌酐在其中起到部分中介作用。

许多研究证实 Hcy 升高是动脉粥样硬化的独立危险因素, 并且和包括心肌梗死、中风、神经退行性疾病、糖尿病和癌症等在内的多种疾病相关[3][4][18][19]。Hcy 促进 ROS 的积累, 使内质网应激, 刺激炎症介质的释放, 最终导致血管内皮的损伤[1]。此外, Hcy 还会促进血管平滑肌细胞的增殖, 并增进凝血因子的功能[3][18]。这些都可能影响血管。

之前的研究探索了甲状腺激素和 Hcy 间的关系, 但结论并不一致。部分研究发现在甲状腺功能亢进人群、甲状腺功能减退人群以及甲状腺功能正常的糖尿病患者中 FT4 与 Hcy 呈负相关[8]-[10][20]。但其他研究则表明 FT4 和 Hcy 呈正相关[17][21][22]。而对于 TSH, 部分研究发现和 Hcy 呈正相关[17][20]-[23], 也有部分研究表明呈负相关[22]或无关[10]。在我们的研究中, FT4 和 TSH 均和 Hcy 呈正相关, 而未发现 FT3 和 Hcy 间的关系, 这和 Ding 等人的研究结论一致。这些研究结论的不一致性, 可能不仅和研究人群的不同相关, 也和甲状腺激素间的复杂相互作用相关。甲状腺激素的分泌主要依赖于下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴。由下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素, 和垂体的受体结合, 刺激其分泌 TSH。TSH 则促进甲状腺分泌各类甲状腺激素。同时, 甲状腺激素可通过负反馈机制影响垂体和下丘脑的激素分泌, 从而保持平衡与稳态[24]。游离的甲状腺激素(FT3 和 FT4)直接发挥生理作用, 是反应甲状腺功能的可靠指标。甲状腺激素可能通过影响 Hcy 代谢相关酶的活性、维生素 B12 和叶酸的水平、肾功能, 进而影响 Hcy 的水平[10][12][22][23]。

甲状腺激素抵抗是指靶组织对甲状腺激素敏感性的下降, 即甲状腺激素浓度(包括 FT3、FT4 等)升高但 TSH 的分泌未得到抑制[25]。在 2019 年, Laclaustra 等人提出了一种轻微的获得性的甲状腺激素抵抗的概念, 以及甲状腺激素敏感性指数。研究表明, 广泛人群中这种甲状腺激素敏感性受损的患病率可能在增加[13][25]。甲状腺敏感性指数是根据甲状腺激素计算出的复合指数, 它们可以部分解释上文提到的结论不一致的矛盾, 更全面地反映甲状腺功能正常人群中潜在的甲状腺功能异常。众多研究证实了甲状腺激素敏感性受损与代谢紊乱相关。2019 年发表的一项研究提出, 无论是在整体人群还是甲状腺功能正常人群中, 甲状腺激素敏感性受损均与肥胖、代谢综合征和糖尿病相关[13]。Mehran 等人的研究也揭示了甲状腺激素敏感性受损与糖尿病和高血压的相关性[25]。有证据表明, TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 和血清尿酸呈正相关[14][15][26]。一项包含 20,686 例老年甲状腺功能正常受试者的横断面研究表明, TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 与骨密度(BMD)呈负相关, 而 FT3/FT4 与 BMD 呈正相关[16]。此外, 一项研究表明, 甲状腺激素敏感性的中枢指标与 Hcy 呈正相关[17]。与以往的研究结果一致, 我们的研究观察到, 以 TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 水平升高为特征的甲状腺激素敏感性受损与 HHcy 相关, 不过由于横断面研究的设计, 难以判定两者的因果关系。并且这些结论在性别、BMI、吸烟、饮酒和 MCV 的亚组分析中仍一致。本研究的发现进一步证实了甲状腺激素敏感性和代谢型疾病间可能存在密切关联。

本研究还进一步探索了甲状腺激素敏感性和肌酐及肌酐和 Hcy 间的关系。也有许多证据表明甲状腺功能异常对肾功能的影响[27][28]。且 Yang 等人的研究证实甲状腺功能正常人群中, 甲状腺激素敏感性受损和肾功能损害相关[29]。这和本研究的结论一致。这种关系可能可以通过几种机制进行解释。首先, 甲状腺激素通过调节心肌细胞、血管平滑肌和肾素 - 血管紧张素系统对肾脏血流量产生影响[30]。其次, 甲状腺激素也调节酶、转运蛋白和离子通道的活性, 影响肾小管的功能[31]。此外, 甲状腺功能异常会增加 ROS 的生成, 从而损害肾小球和内皮功能[32]。和前人的研究一致, 我们的研究证实了肌酐和 Hcy 呈正相关[33][34]。这可能和肾脏与 Hcy 代谢中的再甲基化途径和转硫途径相关的酶相关[33]。本项研究还分析了肌酐在甲状腺激素敏感性和 Hcy 关系的统计学中介效应。具体而言, 在 TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 和 Hcy 的关系中的直接效应值分别为 0.3865、0.0160、0.6307 和 0.5916, 总效应值分别为 0.5084、0.0213、0.8096 和 0.7670, 肌酐介导的统计学间接效应值为 0.1218、0.0053、0.1789 和 0.1754。这些结果显示甲状腺激素敏感性受损可能损害肾功能, 从而导致 Hcy 升高。提示即使甲状腺功能正常的人群, 如果存在甲

甲状腺激素敏感性受损, 也应更加关注和重视肾功能, 以降低 HHcy 和其他代谢性疾病的风险。

本研究存在一些局限性。首先, 横断面的研究设计不能说明甲状腺激素敏感性和 Hcy 间的因果关系, 需要进一步前瞻性队列研究证实它们的因果关系。第二, 即使调整了众多的混杂因素, 仍有其他可能产生影响的因素未被纳入, 比如和 Hcy 相关的叶酸或维生素 B 水平。但本研究在调整混杂因素中纳入了平均红细胞体积, 这在一定程度上反映了叶酸或维生素 B 的水平, 并根据 MCV 分组进行亚组分析得到了相同的结论, 减少了部分影响, 体现了结果的稳健性。第三, 本研究的研究人群为中国成年人, 所得结论可能无法推广至更广泛的全球人群。

本研究揭示了甲状腺功能正常的中国成年人中受损的甲状腺激素敏感性和 Hcy 升高相关。肌酐被发现在 TSHI、TT4RI、TFQI 和 PTFQI 和 Hcy 的关系有统计学中介效应。因此, 本研究强调了监测甲状腺激素敏感性受损人群肾功能的重要性, 以减轻对 Hcy 水平的影响, 从而维持代谢稳态和健康。

声明

本研究获得浙江大学医学院附属邵逸夫医院伦理委员会批准(审批号: NO.邵逸夫医院伦审 2025 研第 1178 号)。

参考文献

- [1] Fu, Y., Wang, X. and Kong, W. (2017) Hyperhomocysteinaemia and Vascular Injury: Advances in Mechanisms and Drug Targets. *British Journal of Pharmacology*, **175**, 1173-1189. <https://doi.org/10.1111/bph.13988>
- [2] Wu, D., Yin, R. and Deng, J. (2024) Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, and H-Type Hypertension. *European Journal of Preventive Cardiology*, **31**, 1092-1103. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022>
- [3] Weir, D.G. and Scott, J.M. (1998) Homocysteine as a Risk Factor for Cardiovascular and Related Disease: Nutritional Implications. *Nutrition Research Reviews*, **11**, 311-338. <https://doi.org/10.1079/nrr19980020>
- [4] Wald, D.S., Law, M. and Morris, J.K. (2002) Homocysteine and Cardiovascular Disease: Evidence on Causality from a Meta-Analysis. *BMJ*, **325**, 1202-1206. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [5] Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P.F., Rosenberg, I.H., D'Agostino, R.B., *et al.* (2002) Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **346**, 476-483. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011613>
- [6] Yu, J., Xue, R., Wang, Q., Yu, H. and Liu, X. (2022) The Effects of Plasma Homocysteine Level on the Risk of Three Major Psychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 841429. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.841429>
- [7] Ye, Z., Zhang, Q., Li, Y., Wang, C., Zhang, J., Ma, X., *et al.* (2016) High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, **8**, Article 645. <https://doi.org/10.3390/nu8100645>
- [8] Meek, S. and Smallridge, R.C. (2006) Effect of Thyroid Hormone Replacement on Methionine-Stimulated Homocysteine Levels in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Endocrine Practice*, **12**, 529-534. <https://doi.org/10.4158/ep.12.4.529>
- [9] Wang, Y., Lin, H., Chen, H., Kuo, Y., Lang, M. and Sun, A. (2014) Hemoglobin, Iron, and Vitamin B12 Deficiencies and High Blood Homocysteine Levels in Patients with Anti-Thyroid Autoantibodies. *Journal of the Formosan Medical Association*, **113**, 155-160. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.003>
- [10] Zhang, Y., Wang, Q., Li, Q. and Lu, P. (2015) Association between Hyperhomocysteinemia and Thyroid Hormones in Euthyroid Diabetic Subjects. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 196379. <https://doi.org/10.1155/2015/196379>
- [11] Diekman, M.J.M., Van Der Put, N.M., Blom, H.J., Tijssen, J.G.P. and Wiersinga, W.M. (2001) Determinants of Changes in Plasma Homocysteine in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, **54**, 197-204. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01170.x>
- [12] Orzechowska-Pawilojc, A., Sworzak, K., Lewczuk, A. and Babinska, A. (2007) Homocysteine, Folate and Cobalamin Levels in Hypothyroid Women before and after Treatment. *Endocrine Journal*, **54**, 471-476. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-112>

- [13] Laclaustra, M., Moreno-Franco, B., Lou-Bonafonte, J.M., Mateo-Gallego, R., Casanovas, J.A., Guallar-Castillon, P., *et al.* (2018) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated with Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, **42**, 303-310. <https://doi.org/10.2337/dc18-1410>
- [14] Lu, Y., Wang, J., An, Y., Liu, J., Wang, Y., Wang, G., *et al.* (2023) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated with Hyperuricemia in a Chinese Euthyroid Population. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1132543. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1132543>
- [15] Sun, Y., Teng, D., Zhao, L., Shi, X., Li, Y., Shan, Z., *et al.* (2022) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated with Hyperuricemia, Obesity, and Cardiovascular Disease Risk in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, **32**, 376-384. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0500>
- [16] Liu, C., Hua, L., Liu, K. and Xin, Z. (2023) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone Correlates to Osteoporosis and Fractures in Euthyroid Individuals. *Journal of Endocrinological Investigation*, **46**, 2017-2029. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02035-1>
- [17] Ding, X., Wang, Y., Liu, J. and Wang, G. (2022) Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated with Elevated Homocysteine Levels in the Euthyroid Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, e3731-e3737. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac371>
- [18] Marroncini, G., Martinelli, S., Menchetti, S., Bombardiere, F. and Martelli, F.S. (2024) Hyperhomocysteinemia and Disease—Is 10 $\mu\text{mol/L}$ a Suitable New Threshold Limit? *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12295. <https://doi.org/10.3390/ijms252212295>
- [19] Humphrey, L.L., Fu, R., Rogers, K., Freeman, M. and Helfand, M. (2008) Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, **83**, 1203-1212. <https://doi.org/10.4065/83.11.1203>
- [20] Bamashmoos, S.A., Al-Nuzaily, M.A., Al-Meeri, A.M. and Ali, F.H. (2013) Relationship between Total Homocysteine, Total Cholesterol and Creatinine Levels in Overt Hypothyroid Patients. *SpringerPlus*, **2**, Article No. 423. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-423>
- [21] Nedrebø, B.G., Hustad, S., Schneede, J., Ueland, P.M., Vollset, S.E., Holm, P.I., *et al.* (2003) Homocysteine and Its Relation to B-Vitamins in Graves' Disease before and after Treatment: Effect Modification by Smoking. *Journal of Internal Medicine*, **254**, 504-512. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01222.x>
- [22] Barjaktarovic, M., Steegers, E.A.P., Jaddoe, V.W.V., de Rijke, Y.B., Visser, T.J., Korevaar, T.I.M., *et al.* (2017) The Association of Thyroid Function with Maternal and Neonatal Homocysteine Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 4548-4556. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01362>
- [23] Zou, J. and Wang, Y. (2023) Association between Serum Thyroid Measurements and Hyperhomocysteinemia in Euthyroid Subjects: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 3425-3433. <https://doi.org/10.2147/dms0.s436381>
- [24] Zoeller, R.T., Tan, S.W. and Tyl, R.W. (2007) General Background on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis. *Critical Reviews in Toxicology*, **37**, 11-53. <https://doi.org/10.1080/10408440601123446>
- [25] Mehran, L., Delbari, N., Amouzegar, A., Hasheminia, M., Tohidi, M. and Azizi, F. (2021) Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone Is Associated with Diabetes and Hypertension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, 167-176. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab646>
- [26] Wu, Z., Jiang, Y., Li, P., Wang, Y., Zhang, H., Li, Z., *et al.* (2023) Association of Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones with Hyperuricemia through Obesity in the Euthyroid Population. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 436. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04276-3>
- [27] Cho, Y.Y., Kim, B., Shin, D.W., Jang, H.R., Kim, B., Jung, C., *et al.* (2022) Graves' Disease and the Risk of End-Stage Renal Disease: A Korean Population-Based Study. *Endocrinology and Metabolism*, **37**, 281-289. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.1333>
- [28] Naguib, R. and Elkemary, E. (2023) Thyroid Dysfunction and Renal Function: A Crucial Relationship to Recognize. *Cureus*, **15**, e35242. <https://doi.org/10.7759/cureus.35242>
- [29] Yang, S., Lai, S., Wang, Z., Liu, A., Wang, W. and Guan, H. (2021) Thyroid Feedback Quantile-Based Index Correlates Strongly to Renal Function in Euthyroid Individuals. *Annals of Medicine*, **53**, 1945-1955. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1993324>
- [30] Mariani, L.H. and Berns, J.S. (2012) The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 22-26. <https://doi.org/10.1681/asn.2010070766>
- [31] Jankauskas, S.S., Morelli, M.B., Gambardella, J., Lombardi, A. and Santulli, G. (2020) Thyroid Hormones Regulate Both Cardiovascular and Renal Mechanisms Underlying Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, **23**, 373-381. <https://doi.org/10.1111/jch.14152>
- [32] Wei, L., Bai, Y., Zhang, Y., Yong, Z., Zhu, B., Zhang, Q., *et al.* (2022) Thyroid Function and Age-Related Decline in

Kidney Function in Older Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *BMC Geriatrics*, **22**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02904-z>

- [33] Zhang, H., Li, Y., Hao, M., Jiang, X., Wang, J., Jin, L., *et al.* (2021) Kidney Function Decline Is Associated with an Accelerated Increase in Plasma Homocysteine in Older Adults: A Longitudinal Study. *British Journal of Nutrition*, **127**, 993-999. <https://doi.org/10.1017/s0007114521001690>
- [34] Pan, Q., Gao, S., Gao, X., Yang, N., Yao, Z., Hu, Y., *et al.* (2021) Relation of Kidney Function and Homocysteine in Patients with Hypothyroidism. *Endocrine Connections*, **10**, 502-510. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0069>