

• 论 著 •

药物治疗对 Graves 病甲亢患者血清脂联素表达水平的影响

裴惠临

(武汉大学中南医院检验科/第二临床学院检验系, 武汉 430071)

摘要:目的 对药物治疗 Graves 病甲亢患者后血清脂联素水平的变化情况进行分析研究。方法 选择 108 例 Graves 病甲亢患者为研究对象, 将其分成 GD1 和 GD2 两个亚组, GD2 组患者接受甲亢药物治疗; 另取同期来我院行健康检查的 50 例体检健康者为健康对照组, 全面探究 Graves 病甲亢患者治疗前后血清脂联素水平的变化情况。结果 血清脂联素水平变化: 和健康对照组相比, GD1 组患者较高, GD2 组较低, 各组数据之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。TSH 水平变化: GD 组患者比对照组低, GD1 组的 TSH 水平低于 GD2 组($P < 0.05$)。FT3 水平变化: 和健康对照组相比, GD 两个亚组患者均显著升高, 且 GD1 组高于 GD2 组($P < 0.05$)。FT4 水平变化: 和健康对照组相比, GD1 组患者血清 FT4 水平显著升高($P < 0.05$); GD2 组的 FT4 水平稍低($P > 0.05$)。各组血清脂联素水平和 TSH 呈负相关, 和 FT4, FT3 为正相关, 与其余基线资料不存在相关性。结论 Graves 病甲亢患者脂联素水平上升, 在经过药物治疗之后, 其水平下降且低于健康体检组, 同时与甲状腺激素水平保持相关性, 这说明脂联素水平受甲状腺激素调控。

关键词:Graves 病; 甲亢; 血清; 脂联素**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.022**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2017)10-1349-03

Effect of drug therapy on the expression of serum adiponectin in patients with Graves disease hyperthyroidism

PEI Huilin

(Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital/Second Clinical Hospital, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

Abstract: Objective To explore the hyperthyroidism patients with Graves disease before and after treatment serum adiponectin level changes. **Methods** 108 cases of hyperthyroidism patients with Graves disease as the research object, they are divided into GD1 and GD2 two subgroups, and the other in the same period to our line of health inspection in 50 cases of healthy controls, fully explore hyperthyroidism before and after treatment in patients with Graves disease changes of the serum adiponectin level. **Results** Compared with healthy controls, GD1 group of adiponectin level is higher, the GD2 group of the low level of adiponectin, compared with those of GD2 group had significantly higher GD1 group, $P < 0.05$. Data statistical differences between groups, $P < 0.05$. GD group of TSH is lower than healthy controls, GD1 TSH level below the GD2 group, $P < 0.05$, compared with healthy controls, GD two subgroups of FT3 level was significantly higher, data statistical differences between groups, $P < 0.05$, compared with those of GD2 group GD1 group of FT3 level is higher, data statistical differences between groups, $P < 0.05$ compared with control group, GD1 group had a significantly higher FT4 levels, $P < 0.05$. GD2 group FT4 level slightly lower than the control group, $P > 0.05$, compared with those of GD2 group GD1 group had a significantly higher FT4 levels, $P < 0.05$. The control group, the GD1 and GD2 group of serum adiponectin level and TSH is negative correlation, and FT4, FT3 is positive correlation, and there is no correlation between the baseline data. **Conclusion** Graves disease hyperthyroidism in treatment, adiponectin levels rise, after drug treatment, obtain relief, adiponectin increase cholesterol and FT4 influence, and the correlation between glucose metabolism index is not strong. After treatment, Graves disease in patients with hyperthyroidism adiponectin level is lower than normal group, the low and FT4 levels after treatment with a certain relevance.

Key words:Graves disease; hyperthyroidism; serum; adiponectin

Graves 病是一种器官特异性免疫疾病, 该疾病有着较为显著的遗传特征^[1-2], 为多基因性疾病。导致 Graves 病发生、发展的关键性因素之一为环境因素^[3]。与以往相比, 最近几年我国罹患甲状腺疾病的人数呈现出了逐年上升的趋势, 其中女性患者的人数比男性高出 5 倍左右^[4-5]。相关调查证实, 甲状腺功能亢进的罹患率约为 1.1%, 而 Graves 病是引起甲状腺功能亢进的主要原因。对于甲亢疾病, 临幊上一般使用抗甲状腺药物对患者进行相关治疗。使用何种有效方式, 全面降低甲状腺疾病发生率, 已经成为医学专家们所关注的问题之一^[6]。脂联素(APN)是一种特异性血浆蛋白, 由 apM1 基因编码产生, 是典型脂肪细胞因子^[7]。成熟化脂肪细胞会分泌出 APN, 有

实验证实, 该指标的表达受到多种因素的影响。目前国内有部分文献对甲亢治疗前后 APN 水平变化进行探究^[8-9], 虽说国外在此方面的研究甚少^[10], 且各实验结果之间存在一定差异, 但其均得到一个共同点, 那就是 APN 表达水平和糖、甲状腺激素、脂肪代谢和胰岛素抵抗之间存在关联性。为了全面探究 Graves 病甲亢患者药物治疗后血清 APN 水平的变化, 结合实际情况, 本研究选取 2016 年 1—10 月来本院就诊的 108 例 Graves 病甲亢患者为研究对象, 对其治疗前后 APN 水平进行全面比较分析, 旨在为相关疾病的治疗方案制定提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1—10 月来本院就诊的 108 例

Graves病甲亢患者为研究对象,经临床诊断和病理实验检查,患者确诊,符合卫生和计划生育委员会最新制定的关于Graves病甲亢的临床诊断标准。纳入标准:甲状腺查体表明,甲状腺体积增加,不存在触痛,患者同时伴有程度不一的非湿润型突眼症状,患者具有典型甲状腺功能亢进症状。排除标准:糖尿病者、其他器官器质性病变者、高血压者、心血管疾病者、间歇性精神分裂症者、自身免疫系统疾病者与其他不适合参与实验调查人群。108例Graves病甲亢患者中,男23例,女85例,年龄18.4~33.5岁,平均年龄为(25.6±1.7)岁。现依照患者是否接受治疗,将其分成2个亚组,分别命名为GD1组和GD2组,GD2组患者接受甲亢药物治疗。其中GD1组50例,GD2组58例。经抗甲状腺药物治疗后,患者的血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)达到正常标准。另外选择同期来本院行身体检查的50例健康人为健康对照组。各组年龄、性别等基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 各组研究对象在入院前晚禁食禁水,于次日清晨抽取10 mL静脉血,将其中2 mL放在离心机内离心,2 500 r/min离心20 min,取上层血清,将其置入标本管内,同时保存在-70 °C环境下,等待进行胰岛素和APN等相关检测。除胰岛素和APN之外,其余指标必须在当日内完成。标准品:选择共计40 ng的标准品,在加入到蒸馏水0.5 mL内将其配置成为80 ng/mL的溶液。准备规格为1.5 mL的离心管,在第1管内加入900 μL的稀释液,在第2管内加入500 μL的标本稀释液,然后在第1管内加入80 ng/mL标准品液体共计100 μL。将其放置在微量振荡器中混合均匀,同时使用加样设备吸出500 μL,转移到第2管,利用这种方式进行等倍稀释,在第7个管内吸出500 μL弃之,空白对照组为第8管。

1.2.2 检测步骤 (1)加样,在每个小孔中加入待检测或者标准样本100 μL,充分混合反应板,将其方式在37 °C的环境中孵育40 min;(2)洗板,使用洗涤液,将反应板洗涤4~6次,同时使用滤纸吸干;(3)在各个小孔中加入标准稀释液和第一抗体液50 μL,把反应板全面混合均匀,后在37 °C环境下孵育20

min;(4)洗板,使用洗涤液,将反应板洗涤4~6次,同时使用滤纸吸干;(5)在小孔中加入酶标抗体工作液100 μL,同时将反应板放置在37 °C环境下孵育10 min;(6)洗板,使用洗涤液,将反应板洗涤4~6次,同时使用滤纸吸干;(7)在小孔内加入底物液,共计100 μL,放置在37 °C环境下孵育15 min;(8)在小孔中加入100 μL终止液,混合均匀,孔板中的液体颜色从蓝色变为黄色视为成功;(9)在30 min内使用酶标设备于450 nm位置检测吸光值。

1.2.3 标准曲线制备 创建标准曲线,以标准品的0、125、250、500、1 000、2 000、4 000、8 000 pg/mL浓度是视为横坐标,血清APN吸光值为纵坐标。使用专业化计算机软件,描绘出标准化去曲线。结合样本吸光值,计算与之相对应的血清APN水平,同时乘稀释总倍数的5 000倍。

1.2.4 胰岛素水平检测 在进行检测之前将冷冻标本和实验试剂恢复至室温。胰岛素水平检测工作使用化学发光法完成,后结合相关结果,得出胰岛素抵抗指数。

1.3 统计学处理 本研究采用SPSS20.0专业统计学软件,对数据中的计量资料使用t检验的方式进行比较,数据中的计数资料使用 χ^2 检验的方式比较,多组间比较使用非参数检验方式比较,变量线性关系使用Spearman法进行全面分析,多因素分析使用Logistic法进行分析。上述检验均为双侧性,当 $P<0.05$ 时,说明组间数据差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲状腺功能比较情况 与健康对照组相比,Graves病2个亚组的促甲状腺激素(TSH)水平明显降低($P<0.05$)。与GD2组相比,GD1组TSH水平显著降低($P<0.05$)。与健康对照组相比,Graves病2个亚组的FT3水平显著较高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。和GD2组相比,GD1组的FT3水平较高,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。和对照组相比,GD1组的FT4水平显著较高($P<0.05$)。GD2组的FT4水平比对照组稍低,差异无统计学意义($P>0.05$)。与GD2组相比,GD1组的FT4水平显著升高($P<0.05$)。各组受试者甲状腺功能比较情况,见表1。

表1 各组研究对象之间甲状腺功能相关参数的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	FT3(pmol/L)	APN(μg/mL)
健康对照组	50	1.64±0.68	16.28±2.93	5.93±1.03	2.89±1.03
GD1组	50	0.0038±0.0002	68.52±25.94	25.36±13.86	3.48±0.86
GD2组	58	0.005±0.98	15.62±5.28	6.52±1.18	2.06±0.89

2.2 受试者APN水平比较 所有受试者的APN水平为正态分布,健康对照组、GD1组、GD2组APN水平分别为(2.89±1.03)、(3.48±0.86)、(2.06±0.89)μg/mL,与健康对照组相比,GD1组的APN水平较高,GD2组的APN水平较低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与GD2组相比,GD1组显著偏高($P<0.05$)。

2.3 APN水平与甲状腺功能指标之间的关联性 健康对照组、GD1组、GD2组血清APN水平与TSH呈负相关($r=-0.576, P<0.01$),与FT4、FT3呈正相关(r 分别为0.568和0.412, P 均<0.01)。

3 讨 论

熟的脂肪组织会分泌APN^[11]。既往研究证实,APN可以保证胰岛素敏感性^[12],同时也能够降低动脉血管粥样硬化发生概率。既往研究证实,该指标和甲状腺功能之间存在一定关联性,在发生甲状腺功能亢进的时候,其APN水平显著高于甲状腺功能减退时^[13]。和健康人相比,甲状腺功能亢进者机体内激素水平偏高,其血脂、血糖和胰岛素水平也会发生一定变化。

本研究将受试者随机分为未接受药物治疗的GD1组和接受药物治疗的GD2组。结果显示,与健康对照组相比,GD1组患者的APN水平上升,而GD2组患者该指标明显下降,由此证实,药物治疗可以降低Graves病患者血清APN水平。同时本研究结果显示,与GD1组患者相比,GD2患者血清APN水

APN为特异性血浆蛋白门类下,属脂肪细胞一种,相对成

平变化与 TSH 水平变化呈负相关, 而与 FT4 与 FT3 水平变化呈正相关。进一步对实验结果进行分析可知, 与血清 TSH 及 FT3 水平相比, Graves 病甲亢患者的 APN 水平提升与其 FT4 指标水平升高的关联性更为密切, 因此 FT4 在这一变化的过程中的影响可能更大。有研究发现, 在正常情况下, 随着年龄的增长, 机体中血清 APN 的水平不断减少, 而冠心病的发生率却也不断升高, 因此推测血清 APN 的含量在动脉粥样硬化的发生发展过程中起到了非常重要的作用^[14]。APN 水平下降, 可能会造成动脉硬化疾病的发生、发展, 而甲亢患者体内甲状腺激素水平的升高反馈调节使得其 APN 水平升高, 进而可能导致甲减患者较甲亢患者冠心病发生风险增高, 但这一论点仍需后续实验加以验证分析。

综上所述, 未经过治疗时, Graves 病甲亢患者的 APN 水平远超正常水平, 但经过药物治疗之后, 其表达水平呈现出显著的下降趋势, 且其水平变化与 Graves 病甲亢患者血清甲状腺激素水平的变化密切相关, 其中以 FT4 尤为突出。APN 有着提升胰岛素敏感程度和抗动脉硬化的双重效果, 其水平变化还和那些因素存在关联性, 甲状腺激素对 APN 的作用机制等问题尚需进一步探究。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] Weetman AP. Graves' disease[J]. N Engl J Med, 2000, 343(17): 1236.
- [3] 赵冬静. 初发 Graves 病患者¹³¹I 治疗前后血清 CXCL10、CCL22 水平变化及相关研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [4] 高妍. Graves 病诊治中的几个问题[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(4): 193-194.
- [5] 周朋, 邱娟, 王朋等. 167 例精细化¹³¹I 治疗中老年 Graves 甲亢疗效观察[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22

(上接第 1348 页)

- et al. Endothelial cell junctional adhesion molecules: role and regulation of expression in inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(10): 2048-2057.
- [9] Doria A, Zen M, Bettio S, et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide [J]. Autoimmun Rev, 2012, 12(1, SI): 22-30.
- [10] Wang C, Qin S, Ping LI. Research progress of inflammation and vascular endothelial injury[J]. Adv Cardiovascul Dis, 2015, 26(1): 28-36.
- [11] Kulkarni M, Bowman E, Gabriel J, et al. Altered monocyte and endothelial cell adhesion molecule expression is linked to vascular inflammation in human immunodeficiency virus infection[J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(4): ofw224.
- [12] Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2007, 7(6): 467-477.

- [6] 李强, 张贵利, 李友生, 等. 慢性乙型肝炎患者 α -干扰素治疗前后血清脂联素水平的变化[J]. 现代医院, 2012, 24(1): 32-34.
- [7] 焦路阳, 王宇, 袁宇. 冠心病患者血清内脂素和脂联素水平的变化及临床意义[J]. 检验医学, 2012, 27(5): 349-351.
- [8] 鲍漫夕, 邹大进, 鲁谨. 不同甲状腺功能状态下人体血清脂联素水平的变化[J]. 中国临床康复, 2006, 10(36): 86-88.
- [9] 陈青, 赵家军, 郑冬梅, 等. 甲状腺功能与血脂关系的临床分析[J]. 军事医学科学院院刊, 2010, 34(4): 364-366.
- [10] Marique L, Senou M, Craps J, et al. Oxidative stress and upregulation of antioxidant proteins, including adiponectin, in extraocular muscular cells, orbital adipocytes, and thyrocytes in Graves' disease associated with orbitopathy [J]. Thyroid, 2015, 25(9): 1033-1042.
- [11] 孙继红, 张艳, 路海荣, 等. 脂联素等脂类指标与中老年人群甲状腺功能紊乱的相关性分析[J]. 检验医学, 2016, 31(7): 549-552.
- [12] 郭莲, 张先祥. Graves 病患者¹³¹I 治疗前后血清 TNF- α 和 TRAb 水平的变化及其相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(14): 1528-1530.
- [13] 朱四民, 王会芳, 华美霞, 等. Graves 甲亢患者治疗前后血清抵抗素水平的变化[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2013, 27(6): 487-489.
- [14] 卢晓婷, 杜文华, 梁翠格, 等. 初诊 Graves 病患者¹³¹I 治疗前后血清 CXCL10、IL-6 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2014, 54(47): 80-82.

(收稿日期: 2017-01-11 修回日期: 2017-03-11)

-
- [13] Koni PA, Joshi SK, Temann UA, et al. Vascular cell adhesion molecule-1[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2004.
 - [14] Wang LF, Ding YJ, Guo XQ, et al. Role and mechanism of vascular cell adhesion molecule-1 in the development of rheumatoid arthritis[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3): 1229-1233.
 - [15] Sato M, Shibata Y, Inoue S, et al. E-selectin as a prognostic factor of patients who hospitalized for respiratory inflammation diseases: a single institutional study[J]. Eur Respir J, 2016, 48(suppl 60): PA628.
 - [16] Li QH, Wayman A, Lin JG, et al. Flow-Enhanced stability of rolling adhesion through E-Selectin[J]. Biophys J, 2016, 111(4): 686-699.

(收稿日期: 2017-01-13 修回日期: 2017-03-12)