

· 论 著 ·

甲状腺功能紊乱女性患者治疗前后血清 leptin 和 ghrelin 水平的变化

崔兆辉¹, 宋瑞娟², 胡长军¹, 陆卫平^{1△}

(南京医科大学附属淮安第一医院:1. 内分泌科;2. 体检中心, 江苏淮安 223300)

摘要:目的 探讨女性甲状腺功能紊乱患者治疗前、后血清 leptin 和 ghrelin 水平的变化。方法 选择治疗前、后体脂稳定的 21 例初诊甲状腺功能亢进(甲亢)和 17 例甲状腺功能减退(甲减)女性患者,放射免疫分析法测定治疗前、后空腹血清 leptin、ghrelin 及甲状腺功能,计算体质量指数(BMI)和体脂百分数(%Fat),对照 20 例。结果 1. 甲亢组治疗前空腹血清 ghrelin 水平(989.0±170.0)ng/L,明显低于对照组(1 205.0±338.0)ng/L($P<0.05$);治疗后空腹血清 ghrelin 水平(1 236.0±179.0)ng/L,明显高于治疗前($P<0.01$),且与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。2. 甲减组治疗前空腹血清 ghrelin 水平(1 537.0±251.0)ng/L 明显高于正常对照组(1 205.0±338.0)ng/L ($P<0.01$),治疗后空腹血清 ghrelin 水平(1 253.0±370.0)ng/L 明显低于治疗前($P<0.05$),与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3. 甲亢组和甲减组空腹 leptin 水平,治疗前、后与对照组比较差异无统计学意义。结论 去除体脂因素后,提示 BMI、%Fat 并不是影响甲亢和甲减组治疗前空腹 ghrelin 及 leptin 水平变化的重要因素,且 ghrelin 可能参与了甲亢和甲减的发生、发展。

关键词:甲状腺功能亢进症;甲状腺功能减退症;瘦素;胃促生长素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)23-2303-02

Changes of serum leptin and ghrelin levels in dysthyroid women before and after treatment

Cui Zhaohui¹, Song Ruijuan², Hu Changjun¹, Lu Weiping^{1△}.

(1. Department of Endocrinology; 2. Medical Examination Center, Affiliated First People's Hospital of Huai'an, Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum leptin and ghrelin levels in dysthyroid women before and after treatment. **Methods** Leptin and ghrelin levels were determined by RIA in 21 cases of hyperthyroid and 17 cases of hypothyroid women with stable body mass index before and after the treatment, then the body mass index (BMI), and percentage of body fat (%Fat) were calculated, 20 comparable healthy adult served as control subjects. **Results** (1) In hyperthyroidism group, before treatment, serum ghrelin levels were lower (989.0±170.0)ng/L ($P<0.05$) than those of the control subjects; after treatment, serum ghrelin levels increased (1 236.0±179.0)ng/L ($P<0.01$) compared with those of the before treatment and were similar to those in its control subjects ($P>0.05$). (2) Serum ghrelin levels (1 537.0±251.0)ng/L in patients with hypothyroidism were higher than those of the control group (1 205.0±338.0)ng/L ($P>0.01$) before treatment. After treatment, serum ghrelin levels significantly decreased (1 253.0±370.0)ng/L ($P<0.05$) and had no significant difference compared to control group. 3. Serum leptin concentrations in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism were similar to those of control group before and after the treatment of hyperthyroidism or hypothyroidism. **Conclusion** Serum leptin and ghrelin levels is not associated with changes in BMI or %BF, ghrelin might play an important role in the pathogenesis and progress of hyperthyroidism or hypothyroidism before treatment.

Key words: hyperthyroidism; hypothyroidism; leptin; ghrelin

leptin 即瘦素,是由脂肪细胞产生和分泌的蛋白质类激素,通过增加能量消耗和减少摄食,参与热调节和能量平衡^[1]; ghrelin 则是胃肠道分泌的 28 个氨基酸残基的多肽,其作用除了促进生长激素分泌外,也和能量代谢等密切相关^[2],其二者都共同参与能量代谢。而甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)也存在能量平衡代谢紊乱。但 leptin 与 ghrelin 在甲亢和甲减表达方面不是十分清楚,且二者与体质量指数(body mass index, BMI)和体脂百分数(percentage of body fat, %Fat)的相关性,报道不一。本组主要探讨女性甲亢和甲减患者治疗前、后,其体脂稳定患者的血清 leptin 与 ghrelin 水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 甲亢组:2009 年 9 月至 2010 年 6 月在本院门诊就诊未经治疗的女性 Graves 病患者 63 例,治疗前后体脂稳定者 21 例入组,平均年龄(35.1±8.7)岁。甲减组:同期本院

门诊就诊的未经治疗的慢性自身免疫性甲状腺炎 49 例,治疗前后体脂稳定者 17 例入组,平均年龄(38.1±7.1)岁。纳入标准:依靠临床特征和游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)及甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGA)、促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)。对照组:为体检中心的女性健康体检者共 20 例,平均年龄(31.2±9.3)岁,各组均无心、肝、肾、内分泌疾病及肿瘤等。所有受试者均知情同意。

1.2 方法 所有受试者记录年龄、身高、体质量,计算 BMI 和 %Fat。BMI、%Fat 用于评估成年人的脂肪含量。BMI=体质量(kg)/身高(m)²,女性 %Fat=1.2×BMI+0.23×年龄-5.4。甲亢和甲减确诊后,治疗前、经治疗甲状腺功能正常后

表 1 甲亢、甲减组治疗前后与对照组各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=20$)	甲亢组($n=21$)		甲减组($n=17$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI(kg/m ²)	21.6±1.4	21.4±2.1	22.3±2.4	22.6±1.1	22.4±1.3
%Fat	29.3±1.1	28.5±1.7	28.8±1.5	29.5±1.2	29.1±1.7
FT ₃ (pmol/L)	4.7±0.5	17.5±7.9 ^a	4.7±2.4 ^c	1.1±0.9 ^a	5.2±1.6 ^d
FT ₄ (pmol/L)	13.4±1.4	60.9±39.3 ^a	17.1±8.7 ^c	5.7±2.8 ^a	12.5±3.7 ^d
TSH(mIU/L)	3.8±1.5	0.01±0.01 ^a	3.1±0.6 ^c	65.2±41.9 ^a	4.4±1.4 ^c
leptin(μ g/L)	10.3±1.3	10.4±1.5	10.6±1.3	11.2±1.7	10.1±1.6
ghrelin(ng/L)	1 205.0±338.0	989.0±170.0 ^b	1 236.0±179.0 ^c	1 537.0±251.0 ^a	1 253.0±370.0 ^d

^a: $P<0.01$,^b $P<0.05$,与对照组比较;^c: $P<0.01$,^d: $P<0.05$,与本组治疗前比较。

及对照组均空腹 12 h 后,采静脉血 5 mL,用于甲状腺功能(FT₃、FT₄、TSH)、血清 leptin 及 ghrelin 测定;待测血清 leptin、ghrelin,置-80℃同批检测。血清 leptin、ghrelin 检测采用放射免疫分析法,各指标的批内变异系数均小于 5%,批内变异系数均小于 10%。

1.3 观察项目 Graves 病确诊后,初次予他巴唑 30 mg/d 或丙基硫氧嘧啶 300 mg/d 治疗,根据甲状腺功能调整药物剂量,甲状腺功能正常(FT₃、FT₄或 FT₃、FT₄、TSH 恢复正常)约(3.8±1.2)月,慢性自身免疫性甲状腺炎确诊后,予左旋甲状腺素治疗,初次 12.5~25 μ g/d,定期随访,根据甲状腺功能调整药物剂量,平均剂量 50~100 μ g/d,甲状腺功能正常(FT₃、FT₄、TSH 恢复正常)约(4.3±1.1)月,观察 FT₃、FT₄、TSH,空腹血清 leptin、ghrelin 水平的变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较用方差分析及独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甲亢组与对照组比较(表 1) 甲亢组治疗前空腹血清 ghrelin 水平(989.0±170.0)ng/L,明显低于正常对照组(1 205.0±338.0)ng/L($P<0.05$);治疗后空腹血清 ghrelin 水平(1 236.0±179.0)ng/L,明显高于治疗前($P<0.01$),且与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。甲亢组治疗前、后空腹血清 leptin 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 甲减组与对照组比较(表 1) 甲减组治疗前空腹血清 ghrelin 水平(1 537.0±251.0)ng/L 明显高于对照组(1 205.0±338.0)ng/L($P<0.01$),治疗后空腹血清 ghrelin 水平(1 253.0±370.0)ng/L 明显低于治疗前($P<0.05$),与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。甲减组治疗前、后空腹 leptin 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

leptin 作为一种重要的机体能量平衡的调节因子,参与机体能量的摄取、储存和释放。leptin 由脂肪组织分泌入血后,通过多种组织及其多种形式的 leptin 受体发挥作用^[1]。ghrelin 是影响生长激素分泌和参与调节能量代谢等的一个胃肠道分泌的小分子脑肠肽,这种小分子多肽也与摄食及能量平衡关系密切^[2]。如前述,leptin 和 ghrelin 同是调节能量代谢的因子,而甲亢和甲减患者本身也存在能量代谢紊乱、体质量异常及摄食的变化。故推测,甲亢和甲减患者血清 leptin 和 ghrelin 水平可能有一定的改变。目前关于不同甲状腺功能状态下

leptin 和 ghrelin 水平的变化尚存争议。

有文献报道肥胖者 ghrelin 与腰围及 BMI 呈负相关^[3]。leptin 在甲减患者中表达升高,而在甲亢患者中表达下降与 BMI、TSH 相关^[4],提示体脂因素可能对 leptin 和 ghrelin 存在影响,故本研究选择治疗前、后 BMI 和 %Fat 无明显改变的甲亢和甲减患者入组,旨在排除 %Fat、BMI 对 leptin 和 ghrelin 的影响,另外,甲亢和甲减多发于女性患者,中青年多见,男女性别可能存在差异,本研究主要观察了甲亢和甲减女性患者在治疗前后血清 leptin 和 ghrelin 的变化。

本研究发现甲亢患者在治疗前血清 ghrelin 水平较对照组明显降低,当甲状腺功能恢复正常时,ghrelin 与对照组比较差异无统计学意义,这与国内外报道的类似^[5-6]。其机制可能为:(1)由于储存脂肪组织的消耗,氧耗和代谢增加引起的肌肉成分的丢失,使甲亢患者机体处于负能量平衡状态,代偿性的高胰岛素血症引发胰岛素抵抗而导致血清 ghrelin 水平降低,由此推断甲亢患者血清 ghrelin 水平降低与胰岛素抵抗有关^[7];(2)甲亢时代谢清除率增加,血清 ghrelin 水平下降。甲减组治疗前空腹血清 ghrelin 水平明显高于对照组,治疗后空腹血清 ghrelin 水平明显低于治疗前。Gjedde 等^[8]对 11 例初诊甲减患者的研究却发现 ghrelin 水平升高,经治疗后,空腹血清 ghrelin 水平逐渐降至正常,这一研究结果与本组的报道一致,具体机制尚不十分明确,可能是由于低甲状腺素血症、机体代谢、各个系统的功能减低等因素,机体对 ghrelin 的降解速度减慢,有待进一步研究。本组结果还显示,甲亢组和甲减组空腹血清 leptin 水平,治疗前、后与对照组比较差异无统计学意义,与既往报道类似^[9-10]。因为甲亢或甲减患者体质量的改变主要是肌肉量的变化,体内脂肪水平减少不明显,故不同甲状腺功能状态时血清 leptin 水平因体脂水平的相对稳定而保持正常。

综上所述,甲亢和甲减患者伴有治疗前、后空腹血清 ghrelin 水平的改变,而治疗前、后血清 leptin 水平无明显变化,在排除性别差异和体脂因素的影响下,提示 BMI、%Fat 并不是影响甲亢和甲减组治疗前空腹 ghrelin 及 leptin 水平变化的重要因素,且 ghrelin 可能参与了甲亢和甲减的发生、发展。

参考文献:

- [1] Zhang Y, Proenca P, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.
- [2] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from(下转第 2307 页)

累,而 NBNA 是反映脑损伤程度的重要指标之一^[13],评分低,提示脑损伤较重,不能通过听力筛查的概率较大。本研究提示,NBNA \leq 35 分是新生儿听力筛查未通过的相关因素,且 NBNA 分值越低,听力筛查未通过发生率越高。NBNA 操作简便易行,适合于新生儿听力损伤高危人群的筛查。

外周听力系统在胚胎 1 月末开始发育,6 月基本完成。本研究显示,颅面部畸形为听力筛查未通过的相关因素,提示生命早期发育异常对听力的影响较大,其机制尚待进一步研究。

由于耳声发射仪反映外周听力系统功能,且听力筛查存在假阳性和假阴性。中耳的状态对于耳声发射的检测至关重要^[14-15],最好的方法是通过声阻抗的检查排除中耳的影响,考虑到经济等多方面因素,这一检查可于听力复筛时进行。所以,对于具有听力损伤高危因素的新生儿,如达到换血标准的高胆红素血症、血清 CMV 抗体阳性、NBNA \leq 35 分、颅面部畸形等,即使新生儿期通过听力初筛,仍应监测其听力发育,必要时,行声阻抗检查,以便早期诊治、改善预后。

参考文献:

- [1] 倪道凤,顾瑞.关于新生儿听力筛查的几点意见[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2003,38(5):321-322.
- [2] 侯文青,邵传达,段其芬.新生儿听力筛查测试时间对结果的影响[J].山东医药,2004,44(35):19.
- [3] Hilgert N,Smith RJ,Vam Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: Which ones should be analyzed in DNA diagnostics [J]. Mutat Res, 2009,68(1):189-196.
- [4] Shapiro SM,Nakamura H. Bilirubin and the auditory system [J]. J Perinatol, 2001, 21 (Suppl 1): S52-S5, discussion S9-S62.
- [5] Abrams DA, Nicolequ T, Zecker SG, et al. Auditory brain stem timing predicts cerebral asymmetry for speech [J]. J Neurosci, 2006, 26(43):11131-11137.

- [6] Agrawal VK, Shukla R, Misra PK, et al. Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia [J]. Indian Pediatr, 1998, 35(6):513-518.
- [7] 周丛乐.高胆红素血症对新生儿听力损害及脑干听觉诱发电位检查[J].中国实用儿科杂志,1999,14(2):17-18.
- [8] Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection [J]. Pediatrics, 1997, 130(1):624-630.
- [9] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection [J]. Rev Med Virol, 2007, 17(4):253-276.
- [10] Strauss M. Human cytomegalovirus labyrinthitis [J]. Am J Otolaryngol, 1990, 11(5):292-298.
- [11] Stamos JK, Rowley AH. Timely diagnosis of congenital infections [J]. Pediatr Clin North Am, 1994, 41(5):1017-1033.
- [12] Cheeran MC, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(1):99-126.
- [13] Hu YM, Jiang ZF, Zhu FT. Practical pediatrics [M]. Beijing: People's Health Press, 2008:423-430.
- [14] Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens [J]. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11(8):7-11.
- [15] Hanage WP, Auranen K, Syrjinen R, et al. Ability of pneumococcal serotypes and clones to cause acute otitis media: implications for the prevention of otitis media by conjugate vaccines [J]. Infect Immun, 2004, 72(1):76-81.

(收稿日期:2010-11-29 修回日期:2011-01-10)

(上接第 2304 页)

- stomach [J]. Nature, 1999, 402(6762):656-660.
- [3] Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, et al. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(6):861-870.
- [4] Oge A, Bayraktar F, Saygili F, et al. TSH influences serum leptin levels independent of thyroid hormones in hypothyroid and hyperthyroid patients [J]. Endocr J, 2005, 52(2):213-217.
- [5] Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(1):73-79.
- [6] 卢丽娜,时立新,张巧,等.不同甲状腺功能状态血清胃促生长素水平的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2010,26

(2):132-134.

- [7] 崔兆辉,时立新,田嘉嘉.初诊 Graves 病治疗前后空腹血清 Ghrelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J].中华内科杂志,2009,48(7):580-581.
- [8] Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, et al. Serum ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6):2277-2280.
- [9] Braclik M, Marcisz C, Giebel S, et al. Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction [J]. Thyroid, 2008, 18(5):545-550.
- [10] Bossowski A, Sawicka B, Szalecki M, et al. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(4):369-377.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-03-22)