

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.024

低剂量¹³¹I 对 Graves 病患者血清 Ghrelin 水平及相关血清学指标的影响研究

马 玲

(长江大学临床医学院/长江大学附属第一医院内分泌科,湖北荆州 434000)

[摘要] **目的** 探讨低剂量¹³¹I 对毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)患者血清 Ghrelin 水平及相关甲状腺血清学指标的影响。**方法** 采用随机对照试验的方法,收集该院 2011 年 6 月至 2012 年 6 月收治确诊的 Graves 病甲状腺功能亢进症患者 96 例及同期健康体检者 42 例。将甲状腺功能亢进症患者分为 A、B 组,每组 48 例,健康体检者为对照组。A 组患者给予¹³¹I 溶液 3.69~4.40 MBq/g 治疗,B 组给予¹³¹I 溶液 2.59~2.96 MBq/g 治疗,3 个月后对两组患者治疗前后血清 Ghrelin 水平及甲状腺相关血清学指标进行统计学比较分析。2 年随访,复查血清 Ghrelin 水平及甲状腺相关血清学指标并比较统计甲减发生率。**结果** A、B 组患者血清游离甲状腺素 3(FT3)、FT4 及空腹血糖(FPG)水平均显著高于对照组($P<0.01$),血清超敏甲状腺素(S-TSH)及 Ghrelin 水平明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后 3 个月,B 组血清 FT3、FT4 及 FPG 水平均显著低于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 2 年,B 组甲状腺功能减退发生率低于 A 组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 相对低剂量¹³¹I 溶液治疗 Graves 病,疗效更确切,近期甲状腺功能减退发生率更低。

[关键词] ¹³¹I;Graves 病;Ghrelin 水平**[中图分类号]** R743.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4529-03

The study of low doses ¹³¹I on serum levels of ghrelin and related serological indexes in patients with grave's disease

Ma Ling

(Clinic Medical College of Yangtze University/Department of Endocrinology,First Affiliated Hospital of Yangtze University,Jingzhou,Hubei 434000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the low doses of ¹³¹iodine on serum Ghrelin levels and serological related indexes in patients with hyperthyroid. **Methods** A randomized controlled trials,96 cases of hyperthyroidism in our hospital were randomly divided into two groups (group A and group B)according to the ratio of 1 : 1 from June 2011 to June 2012,48 cases in each group,and at the same time,42 cases health people as health control group. The group A were treated with ¹³¹iodine solution 3.69—4.40 MBq/g reatment,group B was given ¹³¹iodine solution 2.59—2.96 MBq/g treatment,and the serum Ghrelin levels and serological related indicators of two groups patients were statistically analyzed after treatment. Followed up for 2 years,review of the serum levels of Ghrelin and serological related indexes and compare the incidence of hypothyroidism. **Results** The serum FT3,FT4 and FPG levels of hyperthyroid patients were significantly higher than the health control group ($P<0.01$);conversely,the serum S-TSH and Ghrelin levels of hyperthyroid patients were significantly lower than the health control group ($P<0.01$). 3 months later after treatment,the serum FT3,FT4 and FPG levels of the hyperthyroidism group B were significantly lower than hyperthyroidism group A($P<0.05$);on the contrary,the serum Ghrelin and S-TSH levels were significantly higher and hyperthyroidism group A ($P<0.05$);2-year follow-up after treatment,the incidence of hypothyroidism of hyperthyroidism group A were higher and group B,but without statistical significance($P>0.05$). **Conclusion** A low dose of oral ¹³¹iodine solution (2.59-2.96 MBq/g),could get a better short-term efficacy in patients with hyperthyroidism,high security.

[Key words] iodine;Graves' disease;Ghrelin levels

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)是一种累及多器官多系统的自身免疫性临床综合征,是甲状腺功能亢进症(以下简称“甲亢”)最常见的病因。甲亢患者食欲亢进而体质量显著减轻,与甲状腺功能状态有关,是一种显著的负能量平衡状态^[1]。Ghrelin 为生长激素促分泌素受体的内源性配体,可增强食欲,调节能量代谢。近年来,有文献报道 Ghrelin 在亚临床甲亢患者中降低,而在亚临床甲亢患者中升高,并且 Ghrelin 与 TSH、FT3、FT4 的分泌有密切关系^[2]。但也有报道,虽然甲亢患者 Ghrelin 处于低水平,但是经过治疗后,Ghrelin 只与胰岛素抵抗参数有关,与反映甲状腺功能的各项临床指数无关^[3]。¹³¹I 是治疗 Graves 病的首选方法之一,已经有文献报道小剂量¹³¹I 治疗甲亢具有疗效确切、经济、安全性高、简便等优点^[4],但由于

很难精确把握¹³¹I 剂量也容易导致永久性甲状腺功能减退症的发生。如何寻求最好抗甲亢治疗效果又尽量避免永久甲状腺功能减退(以下简称“甲减”)的发生是临床上选择¹³¹I 治疗甲亢的难点之一。本研究旨在评估不同剂量¹³¹I 对甲亢患者血清 Ghrelin 水平及血清学相关指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组共收集 96 例均经临床表现、甲状腺激素及体格检查确诊,均为 2012 年 6 月至 2012 年 6 月在本院治疗 Graves 病甲亢患者,男 61 例,女 35 例,年龄 27~77 岁,平均(53.41±4.15)岁,体质量 48~95 kg,平均(71.32±5.03)kg;并选取同期来本院门诊健康体检的健康者 42 例作为对照,男 26 例,女 16 例,年龄 25~78 岁,平均(54.37±4.22)岁,体质量

表 1 A 组和 B 组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	S-TSH(mU/L)	FPG(mmol/L)	Ghrelin(pg/mL)
A 组	48	18.09±8.17	58.94±14.27	0.02±0.07	6.15±0.87	465.90±140.60
B 组	48	18.34±8.27	59.31±13.96	0.02±0.02	6.24±0.76	468.47±132.90
t		0.378	0.654	0.362	0.273	0.402
P		0.083	0.062	0.095	0.102	0.085

表 2 治疗前甲亢组与对照组 Ghrelin 水平及血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	S-TSH(mU/L)	FPG(mmol/L)	Ghrelin(pg/mL)
对照组	42	5.25±0.41	18.25±2.21	1.47±0.77	5.14±0.43	751.10±212.20
甲亢组	96	18.22±8.23	59.07±14.19	0.02±0.05	6.22±0.83	467.90±136.60
t		5.052	4.875	5.069	4.731	4.335
P		0.009	0.002	0.003	0.009	0.007

表 3 治疗后两个治疗组 Ghrelin 水平及血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	S-TSH(mU/L)	FPG(mmol/L)	Ghrelin(pg/mL)
A 组	48	8.47±1.35	22.09±9.24	0.05±0.03	5.88±0.74	565.39±146.51
B 组	48	5.26±1.19	18.32±7.84	0.08±0.02	5.22±0.51	749.47±155.26
t		3.253	3.702	3.005	3.862	3.572
P		0.031	0.029	0.038	0.024	0.03

48~95 kg, 平均(68.94±5.16)kg。两组在年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。将 96 例甲亢患者分为 A 组和 B 组, 每组 48 例, 两组患者在 Ghrelin 水平及血清 FT3、FT4、S-TSH 和 FPG 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。

1.2 方法 两组患者均根据临床表现给予对症治疗, A 组患者给予 1 次口服¹³¹I 溶液 3.69~4.40 MBq/g 治疗, B 组给予 1 次口服¹³¹I 溶液 2.59~2.96 MBq/g 治疗, 治疗后 3 个月评价疗效, 2 年后复查。

1.3 观察指标 记录治疗前后血清 Ghrelin 水平及血清 FT3、FT4、S-TSH 和 FPG 变化。血清 Ghrelin 水平检测采用酶联免疫法测定(美国 Phoenix Pharmaceu, Inc 试剂盒), 抗体为特异性兔抗人 Ghrelin IgG^[5]; 血清 FT3、FT4、S-TSH 采用化学发光法(天津德普公司试剂盒)^[6]; 葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法(浙江东瓯公司试剂盒)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 分析软件进行统计学处理, 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 用 t 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前甲亢组与对照组 Ghrelin 水平及血清学指标比较 甲亢组患者血清 FT3、FT4 及 FPG 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

2.2 治疗后两个治疗组 Ghrelin 水平及血清学指标比较 治疗后, B 组血清 FT3、FT4 及 FPG 水平均显著低于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显高于 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 甲减发生率和甲亢复发率比较 治疗后随访 2 年, A 组有 7 例(14.58%)患者出现甲减症状, B 组有 5 例(10.42%)出现甲减症状, 两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.317, P=0.057$)。A 组中有 5 例(10.4%)复发, 甲亢 B 组中有 2 例

(4.2%)复发。

3 讨 论

Graves 病主要是由于甲状腺激素过多而出现的多食、消瘦、心悸、食欲亢进及疲乏无力等高代谢症候群。经抗甲状腺治疗后, 能量失衡得以纠正, 病情缓解^[7]。放射性¹³¹I 是治疗甲亢的主要方法之一, 具有安全、有效、简便的特点, 据调查数据显示, 目前美国约有 70.90% 的医师应用¹³¹I 对成人甲亢进行治疗^[8]。但目前, 临床对于放射性¹³¹I 治疗甲亢的剂量应用不一, 有人主张应该使用指南推荐的高限剂量, 有人主张使用指南推荐的低值剂量, 但临床往往担心¹³¹I 剂量小时, 其治愈率明显下降, 而¹³¹I 剂量过高时, 则治疗后甲减的发生率明显升高, 对患者的恢复产生不利影响。

Ghrelin 是胃底部神经内分泌细胞分泌的激素, 在能量平衡和食物摄入中扮演着重要的角色, 是评价能量代谢紊乱的分子生物学靶点之一。近年来临床研究发现, Ghrelin 在能量代谢中扮演着饥饿素的角色, 摄入零食会抑制餐后 Ghrelin 的分泌; 而且 Ghrelin 在血清中的浓度与体重指数呈负相关, 摄食不足导致的体质质量下降会使 Ghrelin 水平升高^[9]。同时, 研究还发现肥胖患者经过饮食指导体质量减轻后, 血浆 Ghrelin 水平升高, 消瘦患者经治疗体质量增加后血浆 Ghrelin 水平明显下降, 恢复到正常水平^[10-11]。Gjedde 等^[12]研究发现, 甲亢患者血清 Ghrelin 水平与 FT3、FT4 呈负相关, 经¹³¹I 治疗后甲状腺功能发生减退, 此时 Ghrelin 水平增加, 进一步治疗后甲状腺功能恢复正常, 此时血清中 Ghrelin 比甲亢时血清中 Ghrelin 水平高, Ghrelin 在甲状腺不同功能状态时发生的变化说明了代谢综合征在甲状腺功能不全中发生着变化, 同时 Ghrelin 作为替补激素在平衡代谢紊乱中发挥着一定的作用^[12]。这些结果均表明血浆 Ghrelin 水平的改变与能量的储存和消耗有密切的关系。血清 FT3、FT4、S-TSH 是评价甲状腺功能的重要指标, 因而, 应用血浆 Ghrelin 水平及血清 FT3、FT4、S-TSH 等来综合评价¹³¹I 治疗甲亢的近期疗效和安全性具有重要

价值。

本研究结果显示,甲亢患者的血清 FT3、FT4 及 FPG 水平均显著高于对照组($P < 0.01$),血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显低于对照组($P < 0.01$),说明甲亢患者的能量代谢失衡及受生长激素影响,使 Ghrelin 分泌水平相应改变,而这一改变与血清 FT3、FT4 及 FPG 水平存在一定的相关性。给予不同剂量的¹³¹I 治疗后,相对于常规时用的相对高剂量(3.69~4.40 MBq/g),低剂量(2.59~2.96 MBq/g)血清 FT3、FT4 及 FPG 水平控制更低,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明口服相对低剂量的¹³¹I 溶液,对于甲亢患者的治疗效果更明显。而且,更重要的是,低剂量组血清 S-TSH 及 Ghrelin 水平明显高于高剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明口服相对低剂量的¹³¹I 溶液,反而更能改善患者的能量代谢。两种剂量治疗方法甲减的发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与观察的例数有限及随访时间太短有关,但仍然可以看到低剂量组有更低甲减发生率的趋势。说明按指南推荐用相对低剂量¹³¹I 溶液治疗甲亢的近期疗效较好,长期安全性可能更高。

综上所述,指南推荐相对低剂量(2.59~2.96 MBq/g)¹³¹I 溶液口服治疗 Graves 病,血清 Ghrelin 水平上升更明显,对甲亢患者的近期疗效更好,长期来看,安全性可能更高。但由于本研究观察病例有限,随访时间较短,未对远期疗效进行评价,因而,此剂量治疗甲亢的远期疗效还有待更深入研究。

参考文献

- [1] 张兴渝,杨刚毅,李伶,等. 甲状腺功能亢进症患者血浆 Ghrelin 水平的改变及其影响因素探讨[J]. 第三军医大学学报,2008,30(4):358-360.
- [2] Emami A, Nazem R, Hedayati M. Is association between thyroid hormones and gut peptides, ghrelin and obestatin, able to suggest new regulatory relation between the HPT axis and gut[J]. Regul Pept, 2014, 189(1):17-21.
- [3] El Gawad SS, El Kenawy F, Mousa AA. Plasma levels of resistin and ghrelin before and after treatment in patients

with hyperthyroidism[J]. Endocr Pract, 2012, 18(3):376-381.

- [4] 杨金,刘子太,朱琳. 小剂量¹³¹I 治疗 124 例甲状腺功能亢进的临床疗效观察[J]. 当代医学,2013,19(8):145-146.
- [5] 胡长军,崔兆辉,陆卫平. 甲状腺功能减退患者治疗前后血清 ghrelin 水平的变化[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(11):1662-1663.
- [6] 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,2011,48(7):580-581.
- [7] 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.
- [8] 陆永经. 放射性¹³¹碘在甲状腺功能亢进治疗中的临床应用研究[J]. 中国医药导报,2013,4(22):135-137.
- [9] Benedini S, Codella R, Caumo A. Different circulating ghrelin responses to isoglucidic snack food in healthy individuals[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(2):135-140.
- [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.
- [11] Ruchala M, Gurgul E, Stangierski A. Individual plasma ghrelin changes in the same patients in hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid state[J]. Peptides, 2014, 51(1):31-34.
- [12] 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.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-13)

(上接第 4528 页)

- [5] 制低密度脂蛋白氧化修饰[J]. 中药药理与临床,2004,20(4):7-10.
- [6] Klingel R, Fassbender C, Fassbender T, et al. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects[J]. Ther Apher, 2000, 4(5):348-357.
- [7] 颜平,罗心平,施海明,等. 丹参多酚酸盐对血小板功能影响的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2005,14(16):2092-2094.
- [8] 何雪松,陈建昌,朱凌波. 丹参多酚酸盐对稳定型心绞痛患者血液流变学影响的临床研究[J]. 中国血液流变学杂志,2008,18(1):92-93.
- [9] 巢胜吾,樊济海,顾秀莲. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(11):1347-1349.
- [10] 徐杰,范维琥. 丹参多酚酸盐对人血管内皮细胞迁移的影响[J]. 中西医结合学报,2003,1(3):211-214.
- [11] 伦佳,季祥武,张爱元,等. 丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛的疗效及其对一氧化氮和内皮素的影响[J]. 临床合

理用药杂志,2011,4(2):1-2.

- [12] 谈世进,郭慧峰,陆燕. 丹参多酚酸盐对老年不稳定型心绞痛患者内皮功能的影响[J]. 老年实用医学,2009,23(2):126-128.
- [13] 邓超,豆利华. 丹参多酚酸盐对急性心肌梗死溶栓再通患者血清 h-FABP/IMA 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2011,45(11):2078-2079.
- [14] Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary Prevention of cardiovascular disease—a perspective[J]. Drug Des Devel Ther, 2010, 9(4):383-413.
- [15] 孟晓雪,张博,潘明,等. 早发冠心病介入治疗前后高敏 C-反应蛋白动态变化的临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(21):6478-6480.
- [16] 江宗朋,季祥武,张爱元,等. 丹参多酚酸盐对不稳定型心绞痛患者炎症反应的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012(19):6097-6098.

(收稿日期:2015-07-28 修回日期:2015-09-09)