

甲状腺功能亢进症患者胱抑素水平改变的临床意义

孔祥¹ 程艺¹ 袁银莉² 华强¹ 孟祥健¹ 姚新明¹ 王勇¹ 夏礼斌¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科,安徽 芜湖 241001; 2 皖南医学院 临床医学院,安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 检测甲亢患者胱抑素 C(CysC) 水平,分析其改变的临床意义。方法: 测定 69 例甲亢患者和 30 例健康体检者(对照组) CysC、甲状腺功能及其他临床指标,采用 Pearson 相关及多元回归分析 CysC 与各临床指标间的关联。结果: 甲亢患者血清 CysC 水平(1. 44 ± 0. 26) mg/L 较正常对照组(0. 94 ± 0. 18) mg/L 增高, $P < 0. 05$ 。甲亢患者 CysC 水平与游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4) 和谷草转氨酶(AST) 呈正相关。多元逐步回归表明 FT4 升高是甲亢患者 CysC 水平的独立影响因素($\beta = 0. 359$ $P = 0. 002$)。结论: 甲亢患者 CysC 水平升高,可反映甲状腺功能状态。

【关键词】甲亢; 胱抑素 C; 甲状腺功能

【中图分类号】R 446. 1; R 581. 1 **【文献标志码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2019. 03. 007

Clinical implications of cystatin C level change in hyperthyroidism patients

KONG Xiang, CHENG Yi, YUAN Yinli, HUA Qiang, MENG Xiangjian, YAO Xinming, WANG Yong, XIA Libin

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical implications of cystatin C (CysC) level changes in patients with hyperthyroidism. **Methods:** CysC levels and other clinical indicators were measured in 69 patients with hyperthyroidism and another 30 healthy subjects(control subjects) undergoing physical examination in the corresponding period. Pearson correlation and multiple stepwise linear regression analyses were performed to assess the association of CysC with other clinical indicators. **Results:** Hyperthyroidism patients had higher serum CysC level than that of the control subjects [(1. 44 ± 0. 26) mg/L vs. (0. 94 ± 0. 18) mg/L, $P < 0. 05$]. The level of CysC was positively correlated with that of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and glutamic-oxalacetic transaminase (AST). Multiple linear regression analysis revealed that the elevated FT4 content was an independent factor affecting CysC level in patients with hyperthyroidism ($\beta = 0. 359$ $P = 0. 002$). **Conclusion:** Elevated serum CysC level in hyperthyroidism patients may reflect the thyroid function status.

【Key words】hyperthyroidism; cystatin C; thyroid function

基金项目: 国家自然科学基金项目(81600645); 安徽省自然科学基金项目(1708085MH186); 国家级大学生创新创业训练计划(201810368021)

收稿日期: 2018-12-31

作者简介: 孔祥(1982-), 男, 副教授, 主治医师, 硕士生导师(电话) 13855355876(电子信箱) wnmcyalikx@ sina. com。

[20] MA L, JIANG Y, KONG X, *et al.* Synergistic effect of the MTHFR C677T and EPHX2 G860A polymorphism on the increased risk of ischemic stroke in Chinese type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes Res 2017; 2017: 6216205.

[21] LV QQ, LU J, SUN H, *et al.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population [J]. Genet Mol Res 2015, 14 (2) : 4161 - 4168.

[22] HU X, TAO C, XIE Z, *et al.* The MTHFR C677T Polymorphism and risk of intracerebral hemorrhage in a Chinese Han population [J]. Med Sci Monitor 2016; 22: 127 - 133.

[23] FEKIH - MARISSA N, MRAD M, KLAI S, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia and ischemic stroke in Tunisian patients [J]. J Stroke Cerebrovasc 2013; 22 (4) : 465 - 469.

[24] ZHANG W, WANG Y, BI G. Quantitative assessment of association between rs1801133 polymorphism and susceptibility to stroke [J]. Cell Biochem Biophys 2015; 71 (1) : 85 - 98.

[25] ATADZHANOV M, MWABA MH, MUKOMENA PN, *et al.* Association of the APOE, MTHFR and ACE genes polymorphisms and stroke in Zambian patients [J]. Neurol Int 2013; 5 (4) : e20.

胱抑素 C(cystatin C, CysC) 为半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员,是一种分子质量仅为 13.5 ku 的小分子蛋白质。CysC 在哺乳动物体内的有核细胞中恒速生成,能够自由滤过肾小球,并在近端肾小管上皮细胞重吸收并降解。因此,CysC 在体内水平主要由肾小球滤过率决定,而不受性别、年龄、体质量、饮食、血脂、急慢性炎症等因素影响^[1]。与血清肌酐(creatinine, Cr)相比,CysC 水平变化能更为敏感地反映肾小球滤过率改变,故常用于肾脏疾病患者的诊断和病情评估^[2-4]。

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)简称甲亢,是因甲状腺腺体自身生成甲状腺激素过多,导致机体基础代谢率增高、交感神经系统兴奋性增加的甲状腺毒症。甲亢在我国的发病率逐年上升,并呈现低龄化趋势。Jayagopal 和 Manetti 等学者的研究表明甲亢患者血清 CysC 显著增高,可能与体内过高的甲状腺激素水平有关^[5-6]。本研究旨在检测甲亢患者体内 CysC 水平变化,并分析其与肝功能、肾功能、血糖和血脂等临床指标相关性,并探讨 CysC 改变的临床意义,国内尚未见报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 1~12 月就诊于弋矶山医院内分泌科的甲亢(弥漫性甲状腺肿并机能亢进症,Graves 病)患者 69 例及同期在我院进行体检的健康者 30 例(正常对照组)。研究对象均排除其他内分泌系统疾病,如 1 型糖尿病、2 型糖尿病、肢端肥大症、库欣综合征以及急慢性肾脏疾病等。

1.2 指标检测 所有受试者均禁食 8 h 以上,抽取

晨起空腹静脉血,送至弋矶山医院检验科,由专业技术人员应用自动生化分析仪检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、尿素氮(urea nitrogen, Bun)、Cr、CysC、空腹血糖(fast plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG);送至弋矶山医院核医学科,由专业技术人员采用化学发光法检测游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和超敏促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。两因素之间关系采用 Pearson 相关分析。CysC 水平影响因素分析采用多元线性回归分析(逐步回归法)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者间临床指标比较 如表 1 所示,正常对照组和甲亢患者性别、年龄、TBIL、Bun 和 TG 差异均无统计学意义(P > 0.05)。CysC、FT3 和 FT4 在甲亢患者升高(P < 0.05),且超过参考范围上限;而 TSH 在甲亢患者降低(P < 0.05),且低于参考值下限。甲亢患者 DBIL、ALT、AST、Cr、FPG 和 TC 水平虽在参考值范围内,但与正常对照组相比,甲亢患者 DBIL、ALT 和 AST 水平升高(P < 0.05),Cr、FPG 和 TC 含量降低(P < 0.05)。

表 1 两组受试者间临床指标比较

	对照组(n=30)	甲亢组(n=69)	参考范围	χ^2/t	P
男/女	14/16	31/38	-	0.026	0.873
年龄/岁	44.9 ± 9.9	44.7 ± 12.9	-	0.076	0.940
CysC/(mg/L)	0.9 ± 0.2	1.4 ± 0.3	0.63~1.25	8.346	0.000
FT3/(pmol/L)	5.2 ± 0.5	19.4 ± 5.7	3.5~6.5	13.583	0.000
FT4/(pmol/L)	15.9 ± 2.1	49.4 ± 13.3	11.5~22.7	13.683	0.000
TSH/(mIU/L)	2.3 ± 1.1	0.0 ± 0.0	0.55~4.78	17.486	0.000
TBIL/(μmol/L)	13.7 ± 4.3	13.4 ± 5.5	4.0~26.0	0.265	0.791
DBIL/(μmol/L)	3.3 ± 1.2	4.4 ± 1.9	1.17~14.00	2.923	0.004
ALT/(U/L)	19.0 ± 7.5	30.6 ± 16.0	7~40	3.786	0.000
AST/(U/L)	15.0 ± 4.0	23.8 ± 9.6	13~35	4.831	0.000
Bun/(mmol/L)	5.2 ± 0.9	5.1 ± 1.4	2.3~7.1	0.360	0.720
Cr/(μmol/L)	70.0 ± 22.1	50.3 ± 12.4	40~130	5.654	0.000
FPG/(mmol/L)	5.2 ± 0.4	4.6 ± 0.5	3.9~6.1	5.809	0.000
TC/(mmol/L)	4.3 ± 0.6	3.0 ± 0.7	2.30~5.70	8.850	0.000
TG/(mmol/L)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.5	0.48~2.30	0.915	0.363

2.2 CysC 水平影响因素的多元线性回归分析 利用 Pearson 相关分析探讨 CysC 与甲亢患者临床指标的相关性 结果表明 CysC 水平与甲亢患者 FT3($r = 0.324$ $P = 0.007$)、FT4($r = 0.359$ $P = 0.0072$) 和 AST($r = 0.238$ $P = 0.049$) 呈正相关。将 CysC 水平指标作为因变量,其他指标作为自变量,按照纳入($\alpha = 0.05$) 与排除标准($\beta = 0.10$) 选择后 9 个变量(FT3、FT4、TSH、DBIL、ALT、AST、Cr、FPG 和 TC) 进入多元逐步回归分析。如表 2 所示,FT4 升高是甲亢患者 CysC 水平的独立影响因素。

表 2 甲亢患者 CysC 的多元逐步回归结果

变量	B	S. E.	Beta	t	P
FT4/(pmol/L)	0.007	0.002	0.359	3.152	0.002
常数项	1.102	0.114		9.697	0.000

3 讨论

本研究发现甲亢患者 CysC、甲状腺激素水平升高,TSH 水平降低,而 DBIL、ALT、AST、Cr、FPG、TC 水平虽未超过参考值范围,但较正常对照组均有明显改变。DBIL、ALT、AST 水平升高与甲亢患者常伴发肝功能损伤有关。TC 含量降低与甲亢患者甲状腺激素分泌增加,促进肠道吸收,加速转化有关^[7]。FPG 降低与甲状腺激素增加细胞对葡萄糖摄取有关^[8]。本研究中甲亢患者血清 Cr 降低但 CysC 水平增高,与 Manetti 等的报道一致^[6],这可能是因为机体 Cr 的水平与肌肉代谢直接相关,其在体内含量主要受肌肉质量影响。甲亢患者体质量减轻导致肌肉质量减少,进而影响 Cr 生成,使机体 Cr 水平降低。但是,CysC 在体内有核细胞中(脂肪组织、肌肉、骨骼、肝脏等)恒速生成,当机体基础代谢率增高时可导致有核细胞非特异性更新速度加快,CysC 合成增多,因此甲亢患者血清中 CysC 含量增加^[9-10]。

在本研究中,根据单因素分析结果,CysC 水平指标作为因变量,其他指标(FT3、FT4、TSH、DBIL、ALT、AST、Cr、FPG 和 TC) 作为自变量,行多元回归分析表明 FT4 升高是影响 CysC 水平的独立因素,此结果表明了甲状腺激素水平与 CysC 之间的联系,即甲亢患者体内 CysC 水平的高低可在一定程度上

间接反映甲状腺功能亢进的程度。此外,本研究结果提示在临床工作中,当发现患者 CysC 水平升高时,不能单纯考虑肾小球滤过减少即肾功能受损,尚需排除如甲亢等导致患者基础代谢率增高的疾病,从而更加合理、准确地应用 CysC 指标进行疾病诊断及病情严重程度判断。

综上所述,甲亢患者体内 CysC 水平较正常人群升高,并与甲状腺激素水平呈正相关,联合检测甲状腺激素和 CysC 有助于甲亢患者的病情评估。

【参考文献】

- [1] BEETHAM KS ,HOWDEN EJ ,ISBEI NM ,et al. Agreement between cystatin-C and creatinine based eGFR estimates after a 12-month exercise intervention in patients with chronic kidney disease [J]. BMC Nephrol 2018 ,19: 366.
- [2] 邢春燕,翟清,孔祥,等. 胱抑素 C 水平与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 皖南医学院学报 2018 ,37 (2): 127 - 129.
- [3] 胡素颖. 血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白测定在 2 型糖尿病并发肾病患者中的临床意义[J]. 皖南医学院学报 ,2010 ,29 (3): 203 - 204.
- [4] 沈丹丹,卞智萍,何国平,等. 定量检测人超敏 C-反应蛋白双抗体夹心 ELISA 方法的建立及初步临床应用[J]. 中国临床病理学与治疗学 2009 ,14 (1): 84 - 89.
- [5] JAYAGOPAL V ,KEEVIL BG ,ATKIN SL ,et al. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo-and hyperthyroidism [J]. Clin Chem 2003 ,49: 680 - 681.
- [6] MANETTI L ,PARDINI E ,GENOVESI M ,et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations [J]. J Endocrinol Invest 2005 ,28: 346 - 349.
- [7] 侯振江,张靖宇,边云卓,等. 甲亢和亚临床甲亢患者血脂水平及其比值、胱抑素 C 水平变化观察[J]. 山东医药 ,2017 ,57 (39): 91 - 93.
- [8] SCHMID C ,GHIRLANDA-KELLER C ,ZWIMPFER C ,et al. Triiodothyronine stimulates cystatin C production in bone cells [J]. Biochem Biophys Res Commun 2012 ,419: 425 - 430.
- [9] SUZUKI Y ,MATSUSUGITA K ,SEIMIYA M ,et al. Paradoxical effects of thyroid function on glomerular filtration rate estimated from serum creatinine or standardized cystatin C in patients with Japanese Graves' disease [J]. Clin Chim Acta 2015 ,451: 316 - 322.
- [10] OZDEN TA ,TEKEREK H ,BAS F ,et al. Effect of hypo-and euthyroid status on serum cystatin C levels [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2010 ,2: 155 - 158.