

Graves 病甲状腺功能亢进症患者血清尿酸影响因素相关分析

许忆峰 郭庆军 王超群 黄 勤

摘 要 **目的** 探讨在 Graves 病甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)患者中血清尿酸的相关影响因素。**方法** 选取 2016 年 5 月~2017 年 5 月上海长海医院内分泌科住院的 163 例 Graves 病甲亢患者为观察组,以同期门诊 96 例健康体检者为对照组,每组各分为男性组、女性(绝经前)组、女性(绝经后)组,比较相应组间血清尿酸的水平,采用 Pearson 线性相关性检验分析甲亢组血清尿酸水平与性别、年龄、体质指数(BMI)、甲状腺功能指标、空腹血糖、估算肾小球滤过率(eGFR)的相关性。**结果** 甲亢组血清尿酸水平高于对照组(男性组 383 ± 95 vs 301 ± 41 ,女性绝经前组 342 ± 69 vs 282 ± 46 ,女性绝经后组 330 ± 106 vs $291 \pm 39 \mu\text{mol/L}$),甲亢组血清尿酸与性别相关($r = 0.443$, $P < 0.05$),男性血清尿酸高于女性,甲亢组血清尿酸水平与年龄、BMI、血清 TRAb 呈正相关(r 分别为 0.304 , 0.427 , 0.386 , $P < 0.05$),血清尿酸水平与血清 TSH 呈负相关($r = -0.395$, $P < 0.05$)。**结论** Graves 病甲亢患者的血清尿酸水平较正常人群高,与性别、年龄、BMI、血清 TRAb 及 TSH 相关,其中 TRAb 指标的相关性研究目前尚未见报道,在防治高尿酸血症时要针对患者的 BMI、血清 TRAb 及 TSH 采取相应方案进行处置。

关键词 Graves 病 甲状腺功能亢进 血清尿酸

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.033

Analysis of the Correlationship of Serum Uric Acid and the Related Factors in Patients with Hyperthyroidism in Grave's Disease. Xu Yifeng, Guo Qingjun, Wang Chaoqun, et al. Department of Endocrinology, Changhai Hospital of Shanghai, The First Affiliated Hospital of Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract **Objective** To investigate the correlationship of serum uric acid and the related influencing factors in patients with hyperthyroidism in Grave's disease **Methods** A total of 163 patients diagnosed with hyperthyroidism in Grave's disease who were admitted to the endocrinology department of Shanghai changhai hospital from May 2016 to May 2017 were selected as the observation group. 96 patients in the same period were selected as control group. Each group was divided into groups of men, women (premenopausal), women (post - menopausal) groups. The serum uric acid levels were compared in the corresponding groups. The linear Pearson correlation test analysis was used to analyze the correlationship of serum uric acid level and gender, age, body mass index (BMI), thyroid function and inflammatory index, fasting glucose, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hyperthyroidism group. **Results** Serum uric acid levels in the hyperthyroidism group were higher than those in the control groups (men group 383 ± 95 vs 301 ± 41 , women (premenopausal) group 342 ± 69 vs 282 ± 46 , women (post - menopausal) group 330 ± 106 vs $291 \pm 39 \mu\text{mol/L}$). Serum uric acid levels in hyperthyroidism group was correlated with gender ($r = 0.443$, $P < 0.05$). Serum uric acid levels of male were higher than those of female. Serum uric acid levels in hyperthyroidism group were positively correlated with age, BMI and serum TRAb ($r = 0.304$, 0.427 , 0.386 , $P < 0.05$). Serum uric acid levels were negatively correlated with serum TSH ($r = -0.395$, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum uric acid levels in the patients with hyperthyroidism in Grave's disease were higher than those of normal people and correlated with gender, age, BMI, serum TRAb and TSH. The correlation of indicators of serum TRAb and uric acid has not been reported yet. These factors should be considered in the prevention and therapy of hyperuricemia and the patients' BMI, serum TRAb and TSH should be treated accordingly.

Key words Grave's disease; Hyperthyroidism; Serum uric acid

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)是指甲状腺本身产生甲状腺激素过多引起的甲状腺毒症,以高代

谢综合征、神经及各系统兴奋性增高为主要临床表现,为内分泌系统的常见疾病,其病因 80% 以上均为 Graves 病(毒性弥漫性甲状腺肿)引起。高尿酸血症是常见的代谢性疾病。由于甲状腺功能的异常会对嘌呤及核酸的代谢产生明显的影响,近年来人们开始关注甲状腺功能异常对血清尿酸的影响,目前针对甲

作者单位:200433 海军军医大学附属第一医院上海长海医院内分泌科

通讯作者:黄勤,电子信箱:qxinyi1220@163.com

亢与高尿酸之间关系的研究观察结果尚不一致,仍存在争议^[1]。本研究旨在探讨在 Graves 病甲状腺功能亢进患者中血清尿酸的相关影响因素,以期为甲亢合并的高尿酸血症的防治提供依据与思路。

资料与方法

1. 一般资料:选择海军军医大学附属第一医院上海长海医院内分泌科 2016 年 5 月~2017 年 5 月间确诊为 Graves 病甲亢的住院患者 163 例作为观察组,按性别及绝经情况分为 3 组,其中男性观察组 46 例,女性(绝经前)观察组 79 例,女性(绝经后)观察组 38 例。所有患者均符合 Graves 病甲亢诊断标准^[2]:①高代谢症状及体征;②化验血清 TT₄、FT₄ 增高,TSH 降低;③彩超检查示甲状腺体积弥漫性增大;④甲状腺 ECT 及吸碘率示核素摄取增高;⑤化验血清 TRAb 阳性。另选取同期本院门诊体检的健康者 96 例作为对照组,按性别及绝经情况分为 3 组,男性对照组 31 例,女性(绝经前)对照组 33 例,女性(绝经后)对照组 32 例。观察组与对照组患者均符合:①无痛风、糖尿病、高脂血症、肾脏疾病、肥胖症、恶性肿瘤等病史;②无痛风、糖尿病、高血压等家族史。

2. 检测指标与方法:所有受试者均隔夜空腹 8h 以上,隔日晨测量身高与体重,并计算体质指数(body mass index,BMI):BMI = 体重/身高²(kg/m²);之后予肘正中静脉抽血化验甲状腺功能、肾脏功能、血尿酸、空腹血糖,其中采用化学发光法(Siemens Advia Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪)测定甲状腺功能指标,包括总甲状腺素(TT₄,参考值范围:66~181nmol/L)、总三碘甲腺原氨酸(TT₃,参考

值范围:1.3~3.1nmol/L)、游离甲状腺素(FT₄,参考值范围:13~23pmol/L)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃,参考值范围:2.8~7.1pmol/L)、反 T₃(rT₃,参考值范围:0.16~0.95ng/ml)、促甲状腺素(TSH,参考值范围:0.27~4.2mIU/L)、TSH 受体抗体(TRAb,参考值范围:<1.75IU/L)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb,参考值范围:<34IU/ml)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb,参考值范围:<115IU/ml)、甲状腺球蛋白(Tg,参考值范围:3.5~77ng/ml);采用 ADVIA 全自动生化分析仪测定血清尿酸水平(SUA,参考值范围:150~420μmol/L)、估算肾小球滤过率(eGFR,参考值范围:80~120ml/min)、空腹血糖(FPG,参考值范围:3.9~6.1mmol/L)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。观察组血尿酸与组内其他因素指标相关关系采用 Pearson 线性相关分析方法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:观察组与对照组在性别、年龄、体重指数方面差异均无统计学意义(*P* > 0.05),观察组的 eGFR 明显高于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

2. 两组间甲状腺功能、血清尿酸水平的比较:观察组男性组、女性(绝经前)组、女性(绝经后)组的 FT₄、FT₃、血清尿酸水平均显著高于对照组(*P* < 0.05);观察组男性组、女性(绝经前)组、女性(绝经后)组血清 TSH 水平均显著低于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 甲亢观察组与健康对照组间指标比较($\bar{x} \pm s$)

性别	组别	<i>n</i>	年龄	SUA (μmol/L)	BMI (kg/m ²)	FT ₄ (pmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	TSH (mIU/L)	eGFR (ml/min)
男性	观察组	46	41.1 ± 13.4	383 ± 95 ^{*#}	22.1 ± 2.9	53.9 ± 23.4 ^{**}	21.2 ± 11.2 ^{**}	0.01 ± 0.002 [*]	139 ± 29 [*]
	对照组	31	42.3 ± 12.1	301 ± 41	22.7 ± 2.8	16.8 ± 3.7	4.1 ± 2.3	2.82 ± 1.73	103 ± 11
女性(绝经前)	观察组	79	34.9 ± 9.8	342 ± 69 [*]	21.8 ± 2.7	71.6 ± 25.9 ^{**}	28.9 ± 13.1 ^{**}	0.0098 ± 0.001 [*]	175 ± 45 ^{**}
	对照组	33	36.4 ± 8.9	282 ± 46	22.1 ± 2.5	15.6 ± 2.8	5.0 ± 2.1	2.17 ± 1.14	106 ± 13
女性(绝经后)	观察组	38	58.6 ± 4.4	330 ± 106 [*]	20.9 ± 2.8	69.2 ± 27.7 ^{**}	28.1 ± 13.0 ^{**}	0.009 ± 0.002 [*]	119 ± 25 [*]
	对照组	32	56.5 ± 5.1	291 ± 39	21.5 ± 2.1	14.8 ± 2.5	4.8 ± 2.2	2.82 ± 1.55	101 ± 15

与对照组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与女性(绝经前)及女性(绝经后)观察组比较,[#]*P* < 0.05

3. 观察组血尿酸水平与相关因素指标的相关性分析:全部观察组的病例血清尿酸水平与性别相关(*r* = 0.443, *P* < 0.05),男性组的血尿酸高于女性(绝经前)组、女性(绝经后)组,见表 1;观察组血清尿酸

水平与年龄、BMI、血清 TRAb 呈正相关(*r* 分别为 0.304、0.427、0.386),差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察组血清尿酸水平与血清 TSH 呈负相关(*r* = -0.395),差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 甲亢观察组血尿酸与组内相关因素指标相关关系 ($\bar{x} \pm s$)

项目	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	Age (岁)	BMI (kg/m^2)	TT ₄ (nmol/L)	TT ₃ (nmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	rT ₃ (ng/ml)	TSH (mIU/L)	TRAb (IU/L)	TPOAb (IU/ml)	TGAb (IU/ml)	Tg (ng/ml)	FPG (mmol/L)	eGFR (ml/min)
均值	350 ± 97	42.6 ± 14.4	21.7 ± 2.8	212 ± 57	5.8 ± 2.4	64.9 ± 26.2	26 ± 12.8	2.7 ± 1.7	0.023 ± 0.085	16.9 ± 14.1	222 ± 224	541 ± 960	89.9 ± 116	5.4 ± 0.9	151 ± 43
r		0.304 *	0.427 *	0.113	0.012	0.022	0.016	-0.034	-0.395 *	0.386 *	0.069	0.013	-0.079	-0.201	-0.068

* $P < 0.05$

讨 论

Graves 病的主要特征是血清中存在针对甲状腺细胞 TSH 受体的特异性自身抗体,临床上常检测 TRAb,其可导致甲状腺细胞增生和甲状腺激素合成与分泌增加。高尿酸血症与痛风等代谢性疾病密切相关,痛风、2 型糖尿病、高血压、各种急慢性尿酸性肾病、肾结石等发病风险随着血尿酸水平的升高而增加;血尿酸升高增加肾衰竭发生的风险水平,并可预测心血管以及全因死亡,是预测发生心血管事件的独立危险因素^[3]。目前国内外有关甲亢与血尿酸的研究中,仅对甲功中的 FT₃、FT₄、TSH 与血尿酸的关系进行了观察,而对甲状腺疾病的特异性抗体并未涉及,本研究针对 Graves 病中甲状腺相关免疫指标 (TRAb、TPOAb、TGAb、Tg) 同时进行了相关的探讨,而且针对甲功除 FT₃、FT₄、TSH 外增加了 TT₄、TT₃ 的指标比较。

国内外一些研究并不支持血尿酸与甲亢相关^[4]。刘锐等^[5]研究认为甲亢患者的血尿酸与甲状腺功能无明显相关性、其高尿酸血症为混合性高尿酸血症。Zhang 等^[6]研究认为血尿酸与亚临床甲亢并无关联。本研究结果显示,Graves 病甲亢患者血清尿酸水平明显高于同性别健康人群,原因可能为甲亢高代谢消耗大量的 ATP,ATP 在代谢过程中形成 ADP、AMP,AMP 进一步分解形成 IMP (次黄嘌呤核苷酸) 或腺苷,最后形成次黄嘌呤和黄嘌呤而生成大量的尿酸。一些国内及国外的研究亦支持甲亢患者的血尿酸要高于普通人群^[7-9]。血尿酸明显升高可能与其生成过多相关。Sato 等^[10]的研究发现 Graves 病患者血尿酸较正常组升高,肾血流增加、尿酸清除率升高,提示甲亢患者血尿酸增高与其生成过多相关。Yokogoshi 等^[11]的研究认为甲亢时尿酸生成增多、肾脏的尿酸清除率并未降低。Shirota 等^[12]的研究证实甲亢患者的血清肌酐值较正常人群是明显降低的。

笔者的研究并未检测患者的尿酸清除率,但发现甲亢组 eGFR 较健康对照组明显上升,考虑原因可能为肾脏血液量明显增加、蛋白分解旺盛造成肌酐值偏低所致,这提示在临床中对甲亢中需要治疗的高尿酸

血症优先选用抑制尿酸合成的药物如别嘌醇或非布司他等药,次选促进尿酸排泄的药物。在甲亢组血清尿酸的相关因素分析中,发现性别与血尿酸相关,年龄、BMI 与血尿酸呈正相关,这与一般人群相似^[13]。男性组血清尿酸明显高于女性组,原因可能与雌激素对肾脏排泄尿酸有促进作用有关;邵勇强^[14]的研究认为正常人群随着年龄的增长血尿酸有递增趋势。随着年龄的增长肾脏对尿酸的清除率下降而可能会引起血清尿酸的相应升高^[15]。丁丽丽等^[16]通过 Logistic 分析认为正常人群 49 岁以下男性的体重指数是血尿酸升高的高危因素;BMI 与血尿酸相关的机制不明,可能与脂肪细胞黄嘌呤氧化酶活性增加、尿酸产生增多、促进肾小管重吸收尿酸有关^[17, 18]。

笔者的研究发现,Graves 病甲亢患者中血清 TSH、TRAb 与血清尿酸相关;TSH 与血清尿酸呈负相关,Graves 病的临床或亚临床甲亢主要表现为 TSH 的降低,引起高代谢状态,从而导致血清尿酸的升高;Graves 病的病因是 TRAb 的升高,而 TRAb 也能作为判断甲亢预后及停用抗甲状腺药的指标^[19]。因此有效地治疗 Graves 病甲亢,升高 TSH,并积极降低 TRAb 促使病情缓解及痊愈,可以降低血清尿酸^[20-22]。

Graves 病甲亢患者的血尿酸水平较正常人群偏高,高尿酸血症可能带来的风险与危害,因此对这些患者在临床治疗中应关注并监测血清尿酸水平,如伴有血清尿酸升高,除了一般治疗外,首先要积极控制甲功与治愈 Graves 病 (升高血清 TSH 及降低 TRAb)、保持适当的 BMI,如需选择降尿酸药物首选抑制尿酸合成类药物、次选促进尿酸排泄的药物,积极防治痛风、糖尿病及相关心血管与肾脏疾病。

参考文献

- 1 刘莉,孟召伟,张卿. 甲状腺功能异常与高尿酸血症的关系 [J]. 中华健康管理学杂志, 2015, 3: 233-235
- 2 葛均波. 内科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:687
- 3 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920
- 4 Raber W, Vukovich T, Vierhapper H. Serum uric acid concentration and thyroid-stimulating-hormone (TSH): results of screening for hyperuricaemia in 2359 consecutive patients with various degrees of

- thyroid dysfunction [J]. Wien Klin Wochenschr, 1999, 111(8): 326–328
- 5 刘锐, 潘光标, 张锦兰, 等. 甲状腺功能亢进症与血清尿酸的相关性分析 [J]. 江西中医药, 2015, 8: 38–41
- 6 Zhang J, Meng Z, Zhang Q, *et al.* Gender impact on the correlations between subclinical thyroid dysfunction and hyperuricemia in Chinese [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 143–149
- 7 Giordano N, Santacroce C, Mattii G, *et al.* Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders [J]. Clin Exp Rheumatol, 2001, 19(6): 661–665
- 8 陈诗仁, 王诗维, 李阳, 等. 血清尿酸在不同性别甲状腺功能亢进患者中的表达及意义 [J]. 医学临床研究, 2014, 31(1): 85–87
- 9 程宗佑, 周清萍, 熊美丽, 等. 甲状腺功能亢进症患者血清尿酸水平观察 [J]. 中国全科医学, 2009, 12(24): 2255–2256
- 10 Sato A, Shiota T, Shinoda T, *et al.* Hyperuricemia in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease [J]. Metabolism, 1995, 44(2): 207–211
- 11 Yokogoshi Y, Saito S. Abnormal serum uric acid level in endocrine disorders [J]. Nihon Rinsho, 1996, 54(12): 3360–3363
- 12 Shiota T, Shinoda T, Yamada T, *et al.* Alteration of renal function in hyperthyroidism: increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chloride [J]. Metabolism, 1992, 41(4): 402–405
- 13 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235–248
- 14 邵勇强. 浅谈人们血尿酸的水平与其性别、年龄及烟龄的关联性 [J]. 当代医药论丛, 2015, 3: 261–262
- 15 Otto BJ, Bozorgmehr S, Kuo J, *et al.* Age, BMI, and gender predict 24 hour urine parameters in recurrent idiopathic calcium oxalate stone formers [J]. J Endourol, 2017, 31(21): 1335–1341
- 16 丁丽丽, 姚华, 姚文海, 等. 不同年龄男性高尿酸血症危险因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2005, 22(7): 474–476
- 17 Seyed-Sadjadi N, Berg J, Bilgin AA, *et al.* Visceral fat mass: is it the link between uric acid and diabetes risk? [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 142
- 18 Bouhenni H, Daoudi H, Djemai H, *et al.* Relationships between metabolic profile, hypertension and uric acid with cardiometabolic risk in adolescents with abdominal obesity: impact of geodemographic factors on the prevalence of abdominal obesity [J]. Int J Adolesc Med Health, 2017, Epub ahead of print
- 19 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
- 20 王霞, 张弛. 原发性甲状腺功能亢进症患者血尿酸相关性研究 [J]. 医学临床研究, 2016, 33(9): 1668–1670
- 21 尹树慧, 赵文龙, 曹海霞. 甲状腺功能亢进症患者血尿酸水平与甲状腺激素水平的相关性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(1): 28–30
- 22 李明秀, 潘良明, 简树才, 等. 甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素水平与血尿酸代谢关系分析 [J]. 现代医药卫生, 2014, 30(6): 832–833

(收稿日期: 2017-12-06)

(修回日期: 2017-12-25)

通过血象变化判断神经母细胞瘤患者骨髓累及情况

彭雄文 沈乐园 王维达 陈跃琼

摘 要 **目的** 神经母细胞瘤患者多为 10 岁以下儿童, 而且骨髓累及率非常高。目前骨髓穿刺或者活检为确诊神经母细胞瘤累及比较有效的方法。但是这两种方法创伤、疼痛偏大, 患儿多不配合检查, 临床常出现患儿不配合造成骨髓稀释, 降低检出率等情况, 因此迫切需要一种简单的费用较低的创伤偏低的方法评估或者预测骨髓的肿瘤情况。本研究通过观察神经母细胞瘤骨髓侵犯对外周血象的变化情况, 从而指导临床上通过血象变化预测神经母细胞瘤患者骨髓侵犯情况。**方法** 检测神经母细胞瘤患者未侵犯组、早期侵犯组、中期侵犯组和晚期侵犯组的血象, 并相互对比研究及绘制 ROC 曲线以评价其诊断价值。**结果** 与神经母细胞瘤骨髓未侵犯组比较, 早期侵犯组三系均无明显改变 ($P > 0.05$), 中期侵犯组红细胞计数、血红蛋白及血小板计数降低, 晚期侵犯组三系均降低 ($P < 0.05$)。早期侵犯组白细胞计数和红细胞计数减少、贫血及血小板计数升高发生率与未侵犯组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 中晚期各系变化与未侵犯组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 发生率有所增加。红细胞计数对神经母细胞瘤中晚期骨髓侵犯的诊断敏感度为 90%, 特异性为 70%, ROC 曲线下面积为 0.855。**结论** 神经母细胞瘤早期骨髓侵犯对骨髓无明显抑制作用, 中晚期侵犯造成骨髓抑制作用。中期侵犯主要抑制红系和血小板两系, 晚期侵犯对骨髓抑制作用使三系均受到抑制。未侵犯组及早期侵犯组的血象特点主要是白细胞计数减少, 血小板计数升高及轻中度贫血。中晚期白细胞计数和红细胞计数减少, 多见中重度贫血, 血小板计数多在正常范围。红细胞计数对神经母细胞瘤中晚期骨髓侵犯具有诊断价值。

作者单位: 510060 广州, 中山大学肿瘤防治中心血液肿瘤科骨髓室(彭雄文、陈跃琼), 体检中心(沈乐园), 血液肿瘤科临床部(王维达)