

糖尿病患者检测甲状腺激素的临床意义探讨

杨 雪¹, 田 甜², 许安春¹, 王 艳¹, 马 韬^{1△}, 唐 欧¹, 毕冬明³ (1. 成都中医药大学附属医院检验科 610072; 2. 四川省成都市第七人民医院检验科 610041; 3. 成都中医药大学附属医院核医学科 610072)

【摘要】 目的 探讨甲状腺激素与糖尿病类型、病情及病程的关系。**方法** 选择糖尿病患者 197 例和健康体检者 40 例, 采用电化学发光法测定血清甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸(T3)、总甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平, 采用放射免疫法测定甲状腺激素 rT3 含量, 观察糖尿病不同类型、病情、病程分组中 T3、T4、FT3、FT4、TSH、rT3 含量变化特点。**结果** 1 型和 2 型糖尿病组 T3、FT3、FT4 均显著低于健康对照组($P < 0.01$), rT3 均显著高于健康对照组($P < 0.01$); 1 型糖尿病组 T3、FT3、FT4 低于 2 型糖尿病组($P < 0.05$), 而 rT3 高于 2 型糖尿病组($P > 0.05$)。7% ≤ 糖化血红蛋白(HbA1c) < 10%、10% ≤ HbA1c < 13%、HbA1c ≥ 13% 3 组的 T3、FT3 和 TSH 低于 HbA1c < 7% 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。随着病程延长, T3、FT3 呈降低趋势($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), rT3 呈现升高趋势($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 甲状腺激素水平对糖尿病患者糖代谢的评估、病情估计及预后判断有重要的临床意义。

【关键词】 糖尿病; 甲状腺激素; 糖化血红蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.20.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)20-2455-03

Study of the clinical significance of the determination of serum thyroid hormones levels in diabetes mellitus patients

YANG Xue¹, TIAN Tian², XU An-chun¹, WANG Yan¹, MA Tao^{1△}, TANG Ou¹, BI Dong-ming³ (1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Seventh People's Hospital of Chengdu 610041, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between thyroid hormone type, state and course of diseases of diabetes mellitus(DM). **Methods** 197 samples of DM and 40 samples of normal controls were selected. Serum thyroid hormones T3, T4, FT3, FT4 and TSH levels were measured with electrochemiluminescence(ECL). Serum thyroid hormones rT3 levels were measured with Radio Immunoassay(RIA). Then the variational traits of thyroid hormones T3, T4, FT3, FT4, TSH and rT3 were observed in different groups according to the type, state, and course of diseases of DM. **Results** The levels of serum T3, FT3 and FT4 in type 1 and 2 DM were significantly lower than those in the control group($P < 0.01$). The level of serum rT3 was significantly higher than that in the control group($P < 0.01$), the levels of serum T3, FT3 and FT4 in type 1 DM were lower than those in type 2 DM($P < 0.05$). The levels of serum rT3 in type 1 DM were higher than those in type 2 DM($P < 0.05$). The levels of serum T3, FT3 and TSH in 7% ≤ HbA1c < 10%, 10% ≤ HbA1c < 13%, HbA1c ≥ 13% were lower than those in HbA1c < 7% ($P < 0.05$ or 0.01). With the course of disease prolonged, the levels of serum T3 and FT3 showed a decreasing tendency($P < 0.05$ or 0.01). The level of serum rT3 showed a increasing tendency($P < 0.05$ or 0.01). **Conclusion** The levels of serum thyroid hormones have important value in the assessment of the glucose metabolism, the estimation of the cases and the prognosis in diabetic patients.

【Key words】 diabetes mellitus; thyroid hormone; hemoglobin A1c

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是以胰岛素分泌绝对或相对不足所致的机体代谢紊乱综合征。DM 作为一种全身性代谢性疾病是否累及甲状腺组织目前尚存争议, 但 DM 患者血清中甲状腺激素浓度的异常已引起较多关注。本文对 DM 患者血清甲状腺激素(thyroid hormone, TH)浓度进行分析, 以探讨 TH 与 DM 患者不同类型、病情及病程的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院符合 WHO 诊断标准的 DM 患者 197 例, 其中女 101 例, 年龄 29~76 岁, 平均(53.9 ± 9.1)岁; 男 96 例, 年龄 32~75 岁, 平均(52.6 ± 8.7)岁。既往均无甲状腺疾病及其他急、慢性疾病; 无糖皮质激素、呋塞米、镇静剂、组胺类和多巴胺类药物应用史; 女性排除孕期、哺乳期。健康对照组 40 例(男 19 例, 女 21 例), 平均年龄(41.9 ± 7.3)岁, 其血

糖、胰岛功能及血脂正常, 无心、肺、肝、肾、脑等疾病。

1.2 方法 所有受检者在空腹状态取静脉血, 采用罗氏公司提供 Elecsys411 电化学分析仪及其配套试剂测定总三碘甲状腺原氨酸(tri-iodothyronine, T3)、总甲状腺素(thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free tri-iodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平。采用中佳光电科大创新股份有限公司提供的 GC-1200 γ 放免计数器测定反三碘甲状腺原氨酸(tevese-ti-iodothyronine, rT3)水平, rT3 试剂盒由北京科美东雅生物技术有限公司提供。糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)采用日本 Tosoh 公司提供 HLC-723G7 全自动 HbA1c 分析仪检测。

1.2.2 DM 患者分组

1.2.2.1 按 DM 类型分两组 197 例 DM 患者分为 1 型(胰岛素依赖型)48 例(男 25 例,女 23 例),平均年龄(41.1±13.3)岁;2 型(非胰岛素依赖型)149 例(男 71 例,女 78 例),平均年龄(57.2±12.7)岁。

1.2.2.2 按 DM 病情分 4 组 以 HbA1c 为参考,分为 HbA1c<7% (33 例)、7%≤HbA1c<10% (98 例)、10%≤HbA1c<13% (36 例)和 HbA1c≥13% (30 例)。

1.2.2.3 按 DM 病程分为 4 组 1 年以下 25 例,1~5 年 65 例,5~10 年 71 例,10 年以上 36 例。

1.2.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,所测数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间变量的比较采用 *t* 检验。

2 结 果

2.1 DM 组与健康对照组甲状腺激素水平测定结果比较 见表 1。1 型和 2 型 DM 组 T3、FT3、FT4 均显著低于健康对照组($P<0.01$),而 rT3 均显著高于健康对照组($P<0.01$);1 型

DM 组 T3、FT3、FT4 低于 2 型 DM 组($P<0.05$),而 rT3 高于 2 型 DM 组($P>0.05$),T4、TSH 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 DM 患者 HbA1c 分组与甲状腺激素水平测定结果比较 见表 2。7%≤HbA1c<10%、10%≤HbA1c<13%、HbA1c≥13% 3 组的 T3、FT3 和 TSH 低于 HbA1c<7% 组($P<0.05$ 、0.01、0.01)。4 组间 T4、FT4、rT3 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 DM 不同病程组中甲状腺激素水平测定结果比较 见表 3。随着病程延长,T3、FT3 呈现下降趋势。与 1 年以下组比较,另外 4 组均呈不同程度降低($P<0.05$ 或 0.01),而 rT3 均呈现升高趋势($P<0.05$);10 年以上组与 1~5 年组比较,T3、FT3 均呈不同程度降低($P<0.05$),4 组间 T4、FT4、TSH 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 DM 组与健康对照组甲状腺激素水平测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	rT3(nmol/L)
对照组	40	1.42±0.32	117.9±18.2	6.13±1.65	15.80±5.47	2.09±0.67	0.55±0.27
1 型 DM	48	1.11±0.41 [△]	109.3±28.7	4.16±2.11 [△]	11.20±6.29 [△]	2.13±0.55	0.95±0.66 [△]
2 型 DM	149	1.24±0.38 [★]	113.5±20.9	5.07±2.94 [★]	13.20±5.96 [★]	2.12±0.51	0.71±0.46 [★]

注:与健康对照组比较,[△] $P<0.01$;与 1 型 DM 组比较,[★] $P<0.05$ 。

表 2 DM 不同 HbA1c 组中甲状腺激素水平测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	rT3(nmol/L)
HbA1c<7%	33	1.37±0.41	115.2±18.5	5.86±1.63	13.89±4.17	2.45±0.86	0.75±0.24
7%≤HbA1c<10%	98	1.21±0.37 [★]	113.2±27.9	4.87±2.35 [★]	12.89±2.32	2.16±0.59 [★]	0.79±0.26
10%≤HbA1c<13%	36	1.13±0.35 [△]	109.1±22.1	4.66±2.05 [△]	12.01±5.04	1.94±0.56 [△]	0.71±0.29
≥13%	30	1.12±0.29 [△]	111.2±20.2	3.89±2.78 [△]	11.68±5.30	1.86±0.71 [△]	0.79±0.31

注:与 HbA1c<7% 组比较,[★] $P<0.05$;[△] $P<0.01$ 。

表 3 DM 不同病程组中甲状腺激素水平测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

病程(年)	<i>n</i>	T3(nmol/L)	T4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	rT3(nmol/L)
<1	25	1.41±0.42	115.4±17.6	5.95±1.57	13.57±4.37	2.04±0.65	0.61±0.24
1~5	65	1.23±0.37 [★]	113.1±28.2	4.95±2.30 [★]	12.85±2.30	2.10±0.55	0.76±0.18 [△]
5~10	71	1.18±0.35 [△]	110.7±24.1	4.77±2.01 [△]	12.54±5.34	2.02±0.50	0.80±0.30 [△]
>10	36	1.09±0.27 [●]	112.8±21.5	4.05±1.90 [●]	11.53±5.41	2.03±0.52	0.83±0.32 [△]

注:与 1 年以下组比较,[★] $P<0.05$,[△] $P<0.01$;与 1~5 年组比较,[●] $P<0.05$ 。

3 讨 论

DM 是由多种原因引起的慢性自身代谢紊乱性内分泌系疾病,血糖升高是 DM 代谢最显著的特点,当前国内外多项研究均已证实 DM 人群中甲状腺疾病的发生率显著增高^[1-2]。本文结果证实,1、2 型 DM 组 T3、FT3、FT4 均显著低于健康对照组($P<0.01$),而 rT3 均显著高于健康对照组($P<0.001$;0.01),T4、TSH 在 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。这是由于 DM 患者胰岛素相对或绝对不足导致高血糖等代谢紊乱影响甲状腺激素代谢,由于代谢紊乱、酸碱平衡失调、感染、组织缺氧等各种原因,直接或间接影响下丘脑-垂体-甲状腺轴系统功能,同时使周围组织的 5-脱碘酶活性受到抑制,使 T4 经外环脱碘产生 T3 减少,内环脱碘促使 T4 向 rT3 转化,形成 T3、FT3 减少,rT3 增多,T4、TSH 水平正常为主要表现的低 T3 综合征(euthyroid sick syndrome,ESS)。不同类型的 DM,甲状腺功能异常表现也有差异。本文结果显示,1 型 DM 组 T3、FT3、FT4 低于 2 型 DM 组($P<0.05$),而 rT3 高于 2 型

DM 组($P>0.05$)。证明 DM 患者 T3、FT3、FT4 下降的程度和 rT3 升高的程度与 DM 类型具有相关性,1 型 DM 与 2 型 DM 比较,前者起病早,B 细胞功能严重缺陷,血糖控制较难,临床上表现为病情更重,其 T3、FT3、FT4 下降的程度和 rT3 升高的程度更大。

HbA1c 反映的是患者采血前 2~3 个月的平均血糖水平,因此 HbA1c 水平的测定可以反映 DM 患者中长期的血糖水平,更有利于观察一段时期内 DM 病情变化对甲状腺激素代谢的影响。本实验通过 HbA1c 分组之间比较:7%≤HbA1c<10%、10%≤HbA1c<13%、HbA1c≥13% 3 组的 T3、FT3 和 TSH 低于 HbA1c<7% 组($P<0.05$ 、0.01),4 组间 T4、FT4、rT3 差异无统计学意义($P>0.05$)。说明随着 DM 患者 HbA1c 的升高,T3、FT3 和 TSH 呈下降趋势,HbA1c 的变化与 T3、FT3 和 TSH 水平呈负相关,与 rT3 水平呈正相关。这是由于 DM 长期血糖控制不佳,易合并并发症,引起患者体内的细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤

坏死因子- α 等增多^[3], 这些细胞因子抑制血浆促甲状腺激素释放激素(TRH)、TSH、血清甲状腺球蛋白(Tg)、T3、甲状腺激素结合球蛋白(TBG)的合成, 从而引起 T3、TSH 水平下降。细胞因子还可能降低肝脏和肾脏的Ⅰ型 5'-脱碘酶活性, 并降低 T3 与核受体的结合能力, 增加瘦素分泌及减少神经肽 Y 表达^[4]。同时, 由 IL-6 或 IL-1 型细胞因子诱导产生特异的急性期反应蛋白, 导致肝脏抑制 T4 的转运及外周组织中 T4 向 T3 转化, 机体处于严重应激状态, 血中皮质醇增高, 抑制了 TRH 的分泌及抑制 TSH 对 TRH 刺激的反应性, 导致 TSH 水平低下, T3 降低。应激状态时血中多巴胺浓度升高, 使垂体功能降低, TSH 水平下降, T3 降低。细胞因子也影响 TRH 和 TSH 的分泌。这种作用在动物和人体内部都得到了证实^[5]。

从病程长短比较可以看出, 随着病程延长, T3、FT3 呈现下降趋势。与 1 年以下组比较, 另外 3 组均呈不同程度降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 而 rT3 均呈现升高趋势($P<0.05$); 10 年以上组与 1~5 年组比较, T3、FT3 均呈不同程度降低($P<0.05$), 4 组间 T4、FT4、TSH 差异无统计学意义($P>0.05$)。DM 患者血清中甲状腺激素的这种变化可能是机体在应激状态下的保护性功能, 它可能减少机体耗氧和酶作用的消耗, 减慢分解过程, 节省能量, 维持机体的基本生理需要, 有利于病情恢复。对于 DM 合并 ESS, 有学者认为, DM 患者补充甲状腺激素对 TSH 无明显作用^[6], 也有学者发现, 使用甲状腺激素对 2 型 DM 的治疗具有一定的价值^[7], 目前大部分学者认为不应常规给予甲状腺激素制剂治疗, DM 合并低 T3 综合征, 经纠正血糖、血脂代谢紊乱、治疗各种并发症后, 甲状腺激素水平也将逐渐恢复正常^[8]。因此, 检测 DM 患者血清中甲状腺激素水平除可评价患者的甲状腺功能外, 血清甲状腺激素水平的动态观察对判断 DM 患者病情严重程度及预后评估具有重要临床意义。

(上接第 2454 页)

定由之后影响因素决定, 无不确定度分类。K_{PT} 表示测定系统的精密度影响因素(主要由仪器与试剂因素引入, 包括比色杯光径误差、光源误差、加样误差等引入, 同时还包括试剂本身精密度等引入); 来源于测定系统本身存在不精密度影响, 需对其进行统计学分析。计算各测定系统不精密度并转化为不确定度^[8], 属于不确定度分类中的 A 类。K_R 表示参考物质复溶影响因素(主要由复溶参考物质使用的移液管引入); 来源于复溶参考物质所用的大肚吸管, 校准后其标示偏差为 ± 0.02 mL, 属于正态分布, 计算其不确定度公式为: $U=\Delta/1.96$ (不存在产品校准品赋值过程中), 属于不确定分类中的 B 类。K_{UC} 表示参考物质本身不确定度的影响因素(由 NIST SRM 909b 使用说明书直接提供); 来源于参考物质本身不确定度已明确标注, 工作校准品也存在不确定度, 需根据包含因子对其进行分解计算, 属于不确定度分类中的 A 类。

我国临床检验的准确性溯源长期以来一直未能得到解决, 使用同类试剂出现不同的检验结果也就可以理解了。这是国内各医院化验结果互不认可的重要原因之一。缺乏互换性是各种临床检验质量保证中的常见问题。现在国际上很强调量值溯源, 为试剂和检验结果制定统一标准, 应该是未来的一个发展趋势。我国临床检验参考系统还很不完善, 根据临床需要, 建立必要的临床检验参考系统, 加强有关国际合作, 应成为我国检验医学和计量学工作者的重要课题。值得指出的是, 临床检验量值溯源的中心目的是提高和保证临床诊断与治疗的有效性, 鉴于建立参考系统是一项昂贵、艰巨而复杂的工作, 故开展此项工作应有合理的针对性, 不应为溯源而溯源。四川省

参考文献

- [1] Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus[J]. Minerva Endocrinol, 2005, 30(4): 217-236.
- [2] 张宏, 方佩华, 郑凝, 等. 住院 2 型糖尿病患者甲状腺功能状态的分析[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(2): 139-141.
- [3] Mora C, Navarro JF. The role of inflammation as a pathogenic factor in the development of renal disease in diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2005, 5(6): 399-401.
- [4] Eric F, Unga AU, Siema M, et al. Decreased neuropeptide Y (NPY) expression in the infundibular nucleus of patients with nonthyroidal illness[J]. Peptides, 2001, 22(1): 59-65.
- [5] Boutin H, Lefevre RA, Horai R, et al. Role of IL-1alpha and IL-1beta in ischemic brain damage[J]. Neurosci, 2001, 21(15): 5528-5534.
- [6] Robert A, Vigersky A, Filmore N, et al. Thyrotropin suppression by metformin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(1): 225-227.
- [7] Grover GJ, Mellstrom K, Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141: a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2005, 23(2): 133-148.
- [8] 王生龙. 糖尿病合并促甲状腺激素、甲状腺激素异常 28 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 42-43.

(收稿日期: 2011-05-29)

新成生物科技有限责任公司作为集体外诊断试剂研发、生产、销售为一体的高科技企业, 通过参考国际标准溯源链式图自建新成生物溯源流程图, 通过临床比对试验和统计学分析, 将产品校准品溯源至国际二级参考物质 NIST SRM 909b, 从而提高了新成试剂临床检验结果的准确性。

参考文献

- [1] 苏建荣, 姚虹, 黄辉明. 临床生化检验量值溯源性探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2005, 4(4): 208-209.
- [2] 吴平平. 自建生化检测系统检验结果溯源性分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(9): 1099-1101.
- [3] 陈文祥. 临床检验参考测量系统与临床检验分析质量保证[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(4): 478-480.
- [4] 冯仁丰. 临床检验管理技术基础[M]. 上海: 上海科学文献出版社, 2003: 5-11.
- [5] 王治国. 临床检验质量控制技术[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 59.
- [6] 杨振华. 建立参考系统是当务之急[J]. 中国临床实验室, 2003, 4(1): 11-13.
- [7] 丛玉隆, 冯仁丰, 陈晓东. 临床实验管理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004: 111-114.
- [8] 国家质量技术监督局计量司组. 测量不确定度评定与表示指南[M]. 北京: 中国计量出版社, 2000: 45.

(收稿日期: 2011-05-30)