

· 论 著 ·

Graves 病相关性肾损害的研究

李 迪, 李 艳[△], 彭 锐

(武汉大学人民医院检验医学中心 430060)

摘 要:目的 探讨 Graves 病与肾损害的关系。方法 收集 127 例 Graves 病患者,按照有无肾损害分为损害组($n=27$)和未损害组($n=100$)。采用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪检测血清三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(TF4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),采用西门子 CENTAUR XP 化学发光免疫分析仪检测促甲状腺受体抗体(TRAb)。结果 肾损害组与未损害组的 FT3、FT4、TGAb、TPOAb 水平差异无统计学意义($P>0.05$), TRAb 水平差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、性别与肾损害率无关($P>0.05$);血清 FT3、FT4、TGAb、TPOAb 水平与肾损害率无关($P>0.05$);血清 TRAb 越高,肾损害率越高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 Graves 病相关肾损害与免疫因素有关;TRAb 可能参与了 Graves 病肾损害的进程。

关键词: Graves 病; 肾损害; 甲状腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)10-1397-03

Study of renal damage associated with Graves disease

LI Di, LI Yan[△], PENG Rui

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To study the relationship between Graves disease and renal damage. Methods A total of 127 patients with Graves disease were collected. According whether the patients had renal damage, they were divided into the renal damage group($n=27$) and non-damage group ($n=100$). SIEMENS ADVIA2400 automatic biochemical analyzer was applied to detect the levels of triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyrotropin (TSH), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb). SIEMENS automatic chemiluminescence immunoassay analyzer were applied to detect levels of thyrotropin receptor antibody (TRAb). Results There were no significant differences between the levels of FT3, FT4, TGAb and TPOAb in renal damage group and non-damage group ($P>0.05$), but the level of TRAb in the damage group was significantly higher than that in the non-damage group ($P<0.05$). Age and sex had no correlation with renal damage ($P>0.05$). The levels of FT3, FT4, TGAb and TPOAb were not related with renal damage ($P>0.05$). The higher the level of TRAb, the more likely renal damaged ($P<0.05$). Conclusion Immune factors are relevant to Graves disease related renal damage. TRAb devotes to the course of Graves disease related renal damage.

Key words: Graves disease; renal damage; thyroid hormone

Graves 病又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种机体产生有活性的自身抗体,刺激相应受体而导致甲状腺功能亢进的疾病。Graves 病属于器官特异性自身免疫病,但由于自身免疫因素或高代谢状态等多种原因,仍会引起多种器官损害,最常见的为眼、心脏等。也有不少学者报道了 Graves 相关肝损害,但 Graves 病相关肾损害鲜有报道。本文旨在研究 Graves 病与肾损害的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 4 月至 2016 年 8 月就诊于武汉大学人民医院的患者 127 例,其中男 39 例,女 88 例;年龄 18~77 岁,所有患者均被诊断为 Graves 病,诊断标准:(1)甲状腺功能亢进诊断确立;(2)经 B 超或触诊证实甲状腺弥漫性肿大;(3)眼球突出或其他浸润性眼突征;(4)胫前黏液性水肿;(5)促甲状腺素受体抗体 (TRAb)、甲状腺刺激性抗体 (TSAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 阳性。其中(1)、(2)项为必备条件,(3)、(4)、(5)项为辅助条件。127 例患者按照各指标水平的高低分为低、中、高 3 组,同时将 127 例患者按照检测项目的不同而分为 FT3 组、FT4 组、TGAb 组、TPOAb 组、TRAb 组,例数均为 127;按照有无肾

损害(胱抑素 C 升高或尿蛋白异常或未发生肝损害时 β_2 微球蛋白升高为肾损害)分为损害组($n=27$)和未损害组($n=100$)。排除标准:(1)患有高血压、糖尿病者;(2)患有急、慢性泌尿系统疾病者;(3)3 个月内使用过任何药物者;(4)合并多个并发症者。

1.2 方法 于清晨空腹采集患者静脉血 5 mL,室温下放置 30 min 后离心,取上清液。采用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪及其配套试剂检测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)、TGAb、TPOAb 的水平;采用西门子 CENTAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂检测 TRAb 的水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;理论频数小于 5 的格子数不超过 20 且每个格子理论频数都大于 1 的交叉表资料使用 Pearson χ^2 检验,否则使用 Fisher 精确概率 χ^2 检验;偏态分布的两独立样本之间比较使用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 损害组与未损害组参数比较 其中未损害组与损害组 TRAb 水平差异具有统计学意义($P<0.05$),结果见表 1。

表 1 损害组与未损害组各参数比较(±s)

组别	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TGAb(U/mL)	TPOAb(U/mL)	TRAb(%)
未损害组	100	15.58±4.72	5.76±5.12	223.73±199.22	825.12±574.34	15.44±11.05
损害组	27	15.58±4.34	4.75±1.75	244.04±212.54	899.85±557.14	23.26±12.66
t		-0.203	-0.520	-0.717	-0.810	-2.029
P		0.839	0.603	0.473	0.418	0.042

2.2 不同水平甲状腺激素和甲状腺相关抗体的肾损害率比较 将各项甲状腺激素和甲状腺相关抗体按低、中、高水平分成 3 个亚组,比较不同水平的甲状腺激素的肾损害率是否存在差异。结果显示,FT3、FT4、TGAb 和 TPOAb 的不同水平状态下肾损害率差异无统计学意义($P>0.05$)。而肾损害率随 TRAb 水平的升高而升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同水平甲状腺激素和甲状腺相关抗体的肾损害率比较

激素	水平	n	肾损害率(%)	χ^2	P
FT3	低	37	20.00	0.154	>0.05
	中	28	21.05		
	高	62	22.22		
FT4	低	36	20.00	2.404	>0.05
	中	59	24.66		
	高	32	7.69		
TGAb	低	44	19.23	0.394	>0.05
	中	40	18.75		
	高	43	24.32		
TPOAb	低	28	17.14	0.448	>0.05
	中	46	25.00		
	高	53	22.22		
TRAb	低	45	12.90	6.352	<0.05
	中	45	20.00		
	高	37	38.10		

2.3 性别与 Graves 病肾损害的关系 88 例女性 Graves 病患者中肾损害者有 18 例,占 20.45%;39 例男性 Graves 病患者中肾损害者 9 例,占 23.08%,男性略高于女性,但差异无统计学意义($\chi^2=0.111, P=0.739$)。

2.4 年龄与 Graves 病肾损害的关系 18~38 岁年龄组肾损害率为 18.37%; $>38\sim58$ 岁年龄组肾损害率为 20.97%; $>58\sim78$ 岁年龄组肾损害率为 31.25%。随着年龄的增长,肾损害率逐渐升高,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

关于 Graves 相关性肾病的发病机制目前尚不清楚,相关报道也较少。冯雪芳^[1]对 9 例 Graves 病相关性肾损害患者进行研究发现,9 例患者表现为慢性肾小球肾炎、肾病综合征、急进型肾小球肾炎 3 种病理类型,其中在慢性肾小球肾炎组合肾病综合征组患者血清中发现了自身抗体,提示免疫因素可能参与了肾损害,而急进型肾小球肾炎组被证实均为丙硫氧嘧啶(PTU)引起,不属于 Graves 病相关肾损害;Syme^[2]的动物实验表明,在 Graves 病的高甲状腺激素状态下,肾血流量增加,肾脏处于高负荷状态,提示高代谢状态可能参与了肾的损害。王海燕等^[3]发现患 Graves 病时,高 Ang II 的状态下可使细胞外基质增生发生肾纤维化,提示肾素-血管紧张素-醛固酮系统

可能参与了肾的损害。在赵爱国等^[4]报道的 5 例 Graves 病相关性肾损害中,所有患者均给予抗甲状腺药物和激素,其中 4 例完全缓解。王健英等^[5]报道了 1 例 Graves 病伴系膜增生性 IgA 肾病,并用环孢素 A 治疗后尿蛋白转阴且甲状腺功能亢进缓解。刘莉莉等^[6]报道了 1 例 Graves 病伴毛细血管内增生性 IgA 肾病,予以甲硫咪唑和血管紧张素 II 受体阻滞剂后症状稍有缓解但仍有大量蛋白尿,再予以激素治疗 2 个月后肝、肾、甲状腺功能均正常。李妮等^[7]对 20 例 Graves 病肾损害患者研究发现高滤过、炎性反应、凝血机制并未明显参与 Graves 病肾损害的进程;同时发现 TRAb 与白蛋白和 IgG 的水平有相关性,提示 Graves 病相关肾损害与免疫因素有关,这与本文结论相一致。

在本文纳入的 127 例 Graves 病患者中,出现肾损害者 27 例,占 21.09%。由表 2 可知,随着 FT3 和 FT4 的升高,肾损害发生率也随之升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),提示高甲状腺激素带来的高肾血流量、高负荷状态没有对肾产生明显影响,这可能与肾脏强大的代偿能力有关,而这与 Syme^[2]的结论不符,可能的原因为本研究中大部分患者病史太短,肾损伤累积的程度达不到失代偿。随着 TGAb 和 TPOAb 两种抗体水平的增加,肾损害没有明显的变化趋势;而 TRAb 水平与肾损害之间呈正相关,随着抗体水平的升高,肾损害率由 12.90%上升到 20.00%后,又升高到 38.10%,差异具有统计学意义($P<0.05$),这与李妮等^[7]的研究结果一致,提示 Graves 病相关肾损害的发生可能为以下几点。(1)原位免疫复合物:肾小球滤过膜上含有促甲状腺受体(ATSHR)相应受体,抗原抗体结合后,通过激活抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用、补体、炎性细胞释放细胞因子等多种途径对肾造成损害;(2)循环免疫复合物:ATSHR 与血清中相应受体结合,形成中等大小相对分子量的循环免疫复合物,经循环沉淀至肾小球滤过膜上,通过补体、细胞因子等多种途径对肾造成损害。88 例女性肾损害率为 20.45%,39 例男性患者肾损害率为 23.08%,男性略高于女性,但差异无统计学意义($P>0.05$)。随着年龄的增长,肾损害率升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。损害组与未损害组之间 FT3、FT4、TGAb、TPOAb 差异无统计学意义($P>0.05$),这与任留梅等^[8]的结果相反;两组之间 TRAb 差异具统计学意义($P<0.05$),这与任留梅等^[8]的结果一致。

Graves 病相关肾损害的发生机制还不十分清楚^[9],且目前鲜有相关研究。本文就甲状腺激素和甲状腺相关抗体与肾损害的关系作简单的分析,发现 TRAb 可能参与了肾损害的进程。欲明确 Graves 病肾损害的发生机制,还需更进一步研究。

参考文献

[1] 冯雪芳. AITD 合并肾小球肾炎自身抗体检测及临床病理分析[J]. 放射免疫学杂志, 2009, 22(6): 625-627.
[2] Syme HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism[J]. Vet Clin North Am Small(下转第 1401 页)

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较 全部患者于术后均接受了为期 24 个月的随访,两组均未出现神经根或硬膜损伤等并发症。

3 讨 论

TLIF 是经单侧椎间孔入路减压、置入椎间融合器,实现脊柱柱前柱固定的一种手术方法,它是后路椎间融合术(PLIF)的改良手术,此种手术通过减少椎管内干预的手段减少了术中可能造成的神经损伤等不良反应,与 PLIF 和后外侧融合固定术技术相比具有创伤小,出血少的优点,同时保留了脊柱后柱的完整性,更加有助于患者的功能恢复^[6]。但是该方法由于术中热损伤或机械损伤的原因,容易导致多裂肌及其神经损伤,从而引起术后椎旁肌肉萎缩,导致术后腰椎疼痛^[7]。W-TLIF 和 M-TLIF 均是在 TLIF 手术基础上发展起来的微创方式,两种手术方式均可在一定程度上减轻手术所造成的创伤^[8]。

本研究在手术操作过程中,M-TLIF 组患者手术切口明显小于 W-TLIF 组患者,手术操作过程中 M-TLIF 组患者出血量也小于 W-TLIF 组患者。其主要原因是由于 M-TLIF 组患者手术可经皮置钉,且肌间置入可通过微创通道与扩张通道,无需广泛剥离肌肉即可显示手术侧关节突关节,从而避免了过大切口产生的同时也避免了由于寻找错误多裂肌与最长肌肉间隙而导致的出血过多。而 W-TLIF 术需要在直视状态下安放螺钉且需要剥离肌肉以暴露置钉点,从而导致 W-TLIF 组患者切口大小与出血量均相对较高^[9]。本研究显示,M-TLIF 组与 W-TLIF 组两组患者手术时间差异无统计学意义,但 M-TLIF 组患者由于其非减压侧经皮置钉,故在手术操作过程中需要进行多次 X 线片检查以保证手术的顺利进行,从而导致 M-TLIF 组患者 X 线片透视次数高于 W-TLIF 组患者。本研究中,M-TLIF 组患者手术费用高于 W-TLIF 组患者,其主要原因在于 M-TLIF 组患者手术过程中所使用微创螺钉都为进口,目前其价格相对常规螺钉较高。

术后随访结果显示,两组患者的 JOA 和 VAS 评分都得到了显著的改善。两组患者末次随访 JOA 评分、JOA 改善率、末次随访下肢痛 VAS、椎间融合率间差异无统计学意义($P>0.05$),表明 M-TLIF 手术方法拥有与 W-TLIF 手术方法治疗单节段腰椎退行性疾病相同的融合效果和减压效果。M-TLIF 组患者手术后 1 d 切口痛、手术后 3 d 切口痛、末次随访腰痛 VAS 的状况要轻于 W-TLIF 组患者,表明 M-TLIF 手术方法相对于 W-TLIF 手术方法可以有效减轻治疗单节段腰椎退行性疾病患者术后的疼痛感。

综上所述,治疗单节段腰椎退行性疾病方面,M-TLIF 与 W-TLIF 均能够获得较好的治疗效果。其中 M-TLIF 术通过

穿刺置入微创通道技术于 X 线片透视技术下进行,具有缩短创口、减少出血量、缓解术后疼痛等优点;而 W-TLIF 术的各操作环节都能在直视状态下进行,更接近于常规开放手术,在保证手术疗效的前提下治疗费用相对较低。有研究显示,两种手术方式均适用于无神经症状或仅有单侧神经症状的单节段腰椎退行性疾病患者,但对严重骨质疏松患者、中央型或双侧神经根管狭窄需要双侧减压者,合并严重硬膜外粘连或纤维化患者应谨慎采用该手术^[10]。

参考文献

[1] 褚亚伟,程力,朱浩明,等. 微创通道经椎间孔椎间融合术治疗单节段腰椎退行性疾病与传统术式的疗效比较[J]. 创伤外科杂志,2014,16(4):307-310.

[2] Wiltse LL, Bateman JG, Hutchinson RH, et al. The parsaspinal sacrospinalis-splitting approach to the lumbar spine[J]. J Bone Joint Surg Am, 1968, 50(5):919-926.

[3] Foley KT, Lefkowitz MA. Advances in minimally invasive spine surgery[J]. Clin Neurosurg, 2002, 49:499-517.

[4] 刘新宇,原所茂,田永昊,等. 两种经椎间孔椎体间融合治疗单节段腰椎退行性疾病的疗效比较[J]. 中华创伤杂志,2015,31(6):507-511.

[5] 郑燕平,刘新宇,贾龙,等. 腰椎后路椎间融合术后椎间融合的 X 线片及三维 CT 评价[J]. 中华骨科杂志,2009,29(12):1104-1108.

[6] 张铭华,董靖,卢曼鹏,等. Wilise 手术入路和后正中入路经椎间孔腰椎椎体间融合术治疗退变性腰椎滑脱症[J]. 中华创伤杂志,2012,28(7):624-628.

[7] Panjabi MM. The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement[J]. J Spinal Disord, 1992, 5(4):383-389.

[8] 张铭华,董靖,卢曼鹏,等. Wiltse 手术入路和后正中入路经椎间孔腰椎椎体间融合术治疗退变性腰椎滑脱症[J]. 中华创伤杂志,2012,28(7):624-628.

[9] 杨进,孔清泉,宋跃明,等. 微创小切口与开放经椎间孔腰椎椎间融合术治疗单节段腰椎退变疾患的近期疗效比较[J]. 中国修复重建外科杂志,2013,27(3):262.

[10] 蔡珉巍,薛华明,涂意辉. 经椎间孔椎体间融合术治疗双节段腰椎退行性疾病的中期疗效[J]. 生物骨科材料与临床研究,2012,9(2):38-41.

(收稿日期:2016-11-30 修回日期:2017-01-12)

(上接第 1398 页)

Anim Pract, 2007, 37(4):723-743.

[3] 王海燕,李晓枚,赵明辉,等. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:803-804.

[4] 赵爱国,李颖,夏天,等. Grave 病相关肾病 5 例临床分析[J]. 中国基层医药,2009,16(5):845-847.

[5] 王健英,王臻. 小剂量环孢素 A 联合激素治疗 Graves 病并发 IgA 肾病二例[J]. 中华肾脏病杂志,2012,28(9):744.

[6] 刘莉莉,王海涛,毛永辉,等. Graves 病伴毛细血管内增生性 IgA 肾病一例[J]. 中华肾脏病杂志,2015,31(9):705-

706.

[7] 李妮,卢桂南,孙泽勇,等. Graves 病患者¹³¹I 治愈前后尿微量蛋白的变化观察[J]. 中国临床新医学,2014,7(5):431-433.

[8] 任留梅,刘萍,卫红艳,等. Graves 病甲亢肝损害与免疫因素关系的探讨[J]. 实用医学杂志,2011,27(3):436-438.

[9] 黄文坛. Graves 病相关性肾病的研究进展[J]. 中国临床新医学,2016,9(1):82-86.

(收稿日期:2016-12-21 修回日期:2017-01-29)