

Graves 病患者¹³¹I 治愈前后尿微量蛋白的变化观察

李 妮, 卢桂南, 孙泽勇, 苏航就, 陈 燕, 韦小娟

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌科

作者简介: 李 妮(1955-), 女, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 内分泌代谢疾病的诊治。E-mail: gxlili2010@163.com

[摘要] 目的 探讨 Graves 病(简称 GD)患者¹³¹I 治愈前后尿微量蛋白变化的影响因素。方法 选择 GD 患者 20 例(GD 组), 根据¹³¹I 治愈前后分成治疗前的 GD 组、治愈 3 个月 R3M 组、治愈 12 个月 R12M 组, 并设正常对照组 20 例。采用全自动化学免疫发光法检测血清游离甲功 3 项[包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素(TSH)]、促甲状腺受体抗体(TRA b)、尿微量白蛋白(Alb)、尿免疫球蛋白(IgG)、尿微球蛋白(β_2 -MG)含量。采用散射比浊法检测血清中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。全自动血凝仪测定血清 D-二聚体(D-D)。SPECT 计算总肾小球滤过率(TRGFR)。结果 GD 组游离甲功 3 项与各组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。GD 组、R3M 组的 TRA b、Alb、IgG 与其余组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。直线相关分析显示, FT₃ 与 Alb、IgG 呈显著正相关(r 分别为 0.64、0.72, P 均 < 0.01), TRA b 与 Alb、IgG 呈显著正相关(r 分别为 0.66、0.56, P 均 < 0.01)。结论 GD 肾损害的部位在肾小球, 与免疫紊乱关系密切; GD 相关抗体的消失可作为判断 GD 肾损害的恢复及治疗效果的参考指标。

[关键词] Graves 病; 肾脏; 游离甲状腺激素; 促甲状腺受体抗体; 尿微量蛋白; ¹³¹I 治疗

[中图分类号] R 581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)05-0431-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.05.14

Observation on the changes of urine microprotein in patients with Graves disease before and after cured with

¹³¹I LI Ni, LU Gui-nan, SUN Ze-yong, et al. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influence factors of the urine microprotein in the patients of Graves disease(GD) before and after cure with ¹³¹iodine(¹³¹I). **Methods** Twenty patients with GD were treated with ¹³¹I and 20 healthy person were used for normal control group(NG). The patients with GD were divided into GD group(before treatment with ¹³¹I), R3M group(3 months after of cure with ¹³¹I and R12M group(12 months after cure with ¹³¹I). The following biomarkers were observed in the above groups: 3 free thyroid functions[free three triiodothyronine(FT₃), free thyroxine(FT₄) and thyroid stimulating hormone(TSH)], thyrotropin receptor antibody(TRA b), urinary microalbumin(Alb), urine immunoglobulin(IgG) and urine β_2 -microglobulin(β_2 -MG) were measured by automatic chemical immune chemiluminescence. Serum high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) was detected by the scattering ratio. D-dimer was examined with Rate Nephelometry. And the total glomerular filtration rate(TRGFR) was calculated by SPECT. **Results** There was a significant difference in 3 free thyroid functions in GD group compared with those in R3M group, R12M group and in NG($P < 0.01$). A significant difference of TRA b, urine Alb and IgG was observed in the GD group and R3M compared with those in R12M and in NG($P < 0.01$). Linear correlation analysis showed that there was significant positive correlation between FT₃ and Alb, IgG(r respectively were 0.64, 0.72, P all < 0.01), TRA b was significantly positive correlated with Alb, IgG(r respectively were 0.66, 0.56, P all < 0.01). **Conclusion** The kidney damage of GD occurs in the glomerulus and it is closely related to immune disorders. The disappearance of the hyperthyroidism-related antibodies can be used as the effect reference index in the assessment of recovery and treatment of GD renal damage.

[Key words] Graves disease(GD); Kidney; Free thyroid hormone; Thyrotropin receptor antibody; Urine microprotein; ¹³¹Iodine treatment

Graves 病(简称 GD)是一种可累及全身多系统、多器官的特异性自身免疫性疾病,可由体内过多的甲状腺激素引起一系列临床综合征。近年为数不多的研究显示, GD 可引起不同程度的肾脏损伤,但作用机制尚未能阐明。本文观察 GD 患者¹³¹I 治愈前后尿微量蛋白的改变,旨在探讨 GD 肾脏损伤部位和病情转归的预测指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009-01 ~ 2012-02 来我院就诊的 GD 患者 20 例(GD 组),均经实验室检查及临床确诊,且临床上均无高血压、急慢性肾炎、糖尿病、泌尿系感染、心衰及近期肾毒性药物使用史等资料齐全的初诊 GD 患者。其中男 7 例,女 13 例;年龄 16 ~ 37 (30.50 ± 8.56) 岁。将¹³¹I 治疗前设为 GD 组,¹³¹I 治疗后甲减经左甲状腺片治疗痊愈 3 个月设为 R3M 组,经左甲状腺片治疗痊愈 12 个月设为 R12M 组。GD 诊断和疗效判断参照《核医学诊断与治疗规范》^[1]。另设正常对照组 20 名,其中男 8 名,女 12 名;年龄 19 ~ 38 (29.65 ± 8.92) 岁。均为我院健康体检者并分别在入组时、3 个月、12 个月采血检查。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 GD 肾损害有关指标的检测方法 采用全自动化学免疫发光法检测游离甲功 3 项[包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲

状腺素(TSH)]、促甲状腺受体抗体(TRA b)、尿微量蛋白[排空宿尿,饮水 300 ml 后取随意晨尿液 10 ml 测尿微量白蛋白(Alb)、尿免疫球蛋白(IgG)、尿微球蛋白含量(β_2 -MG)]。采用散射比浊法检测血清中超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)(正常参考值为 0 ~ 1 mg/L)。全自动血凝仪测定血清 D-二聚体(D-D)含量。总肾小球滤过率(TRGFR):肾动态显像采集采用西门子公司的 E. cam. SPECT,配以低能平行孔准直器进行显像。显像剂为^{99m}Tc-DTPA,临用前标记,放化纯度 $\geq 95\%$,用量为 185 MBq。药物经肘静脉“弹丸”注射显像剂,计算采集资料中的 TRGFR。

1.3 治疗方法 ¹³¹I 剂量计算:甲状腺 < 65 g 患者,每克甲状腺组织给药剂量(2.59 ~ 3.33 MBq) × 甲状腺重量(g)/最高摄¹³¹I 率;甲状腺 > 65 g 患者,每克甲状腺组织给药剂量(3.33 ~ 4.44 MBq) × 甲状腺重量(g)/最高摄¹³¹I 率。采用口服法。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验,各组间不同时间的参数比较用重复测量资料方差分析,变量间的相关性采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组不同时点各参数的比较 两组的游离甲功 3 项、TRA b、Alb、IgG 比较差异均有统计学意义。见表 1。

表 1 两组不同时点各参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FT ₃ (μg/ml)	FT ₄ (ml/min)	TSH (mU/L)	TRA b (IU/ml)	TRGFR (pmol/L)
正常对照组 (n=20)	入组时	4.59 ± 0.64	14.34 ± 1.56	2.99 ± 0.77	8.36 ± 2.70	100.25 ± 7.29
	3 个月	4.41 ± 0.85	12.32 ± 0.53	2.86 ± 0.92	7.64 ± 2.23	98.41 ± 5.85
	12 个月	4.61 ± 0.63	14.83 ± 1.84	3.19 ± 1.05	8.40 ± 2.38	100.34 ± 7.25
甲亢组 (n=20)	GD 组(治疗前)	30.76 ± 13.00	66.96 ± 25.01	0.01 ± 0.00	59.48 ± 22.44	96.38 ± 7.96
	R3M 组(治疗后 3 个月)	4.43 ± 0.15	14.93 ± 1.47	3.47 ± 1.00	52.28 ± 17.80	99.93 ± 7.41
	R12M 组(治疗后 12 个月)	4.47 ± 0.74	15.19 ± 1.56	2.53 ± 0.78	9.61 ± 3.71	100.12 ± 6.13
$F_{\text{对应组间}}$		79.51	81.29	42.08	75.58	0.78
$F_{\text{时点}}$		82.34	95.51	50.41	177.19	0.44
$F_{\text{时点} \times \text{对应组间}}$		78.49	82.71	44.44	77.44	1.58
$P_{\text{对应组间}}$		0.000	0.000	0.000	0.000	0.46
$P_{\text{时点}}$		0.000	0.000	0.000	0.000	0.51
$P_{\text{时点} \times \text{对应组间}}$		0.000	0.000	0.000	0.000	0.21
组别	时点	Alb (μg/ml)	β_2 -MG (μg/ml)	IgG (μg/ml)	hs-CRP (mg/L)	D-D (mg/L)
正常对照组 (n=20)	入组时	4.13 ± 1.29	0.07 ± 0.08	1.19 ± 0.27	0.25 ± 0.09	0.21 ± 0.08
	3 个月	4.12 ± 1.49	0.07 ± 0.01	1.15 ± 0.62	0.23 ± 0.09	0.24 ± 0.10
	12 个月	4.29 ± 1.04	0.08 ± 0.01	1.22 ± 0.67	0.22 ± 0.09	0.23 ± 0.10
甲亢组 (n=20)	GD 组(治疗前)	51.98 ± 26.51	0.07 ± 0.04	11.57 ± 4.54	0.25 ± 0.08	0.26 ± 0.07
	R3M 组(治疗后 3 个月)	6.29 ± 2.93	0.07 ± 0.02	4.51 ± 2.76	0.23 ± 0.09	0.27 ± 0.09
	R12M 组(治疗后 12 个月)	4.34 ± 0.99	0.07 ± 0.03	1.47 ± 0.58	0.25 ± 0.09	0.27 ± 0.12
$F_{\text{对应组间}}$		51.41	0.21	61.62	0.59	0.43
$F_{\text{时点}}$		99.35	0.29	103.97	0.22	4.03
$F_{\text{时点} \times \text{对应组间}}$		52.05	0.30	61.91	0.20	0.07
$P_{\text{对应组间}}$		0.000	0.81	0.000	0.55	0.61
$P_{\text{时点}}$		0.000	0.59	0.000	0.64	0.06
$P_{\text{时点} \times \text{对应组间}}$		0.000	0.74	0.000	0.81	0.90

2.2 变量间直线相关分析 FT_3 与 Alb、IgG 呈显著正相关(r 分别为 0.64、0.72, P 均 < 0.01), TRAb 与 Alb、IgG 呈显著正相关(r 分别为 0.66、0.56, P 均 < 0.01)。

3 讨论

3.1 GD 与肾损害的关系 近年研究显示, 主要与机体的高代谢负荷、交感神经系统活性增强、自身免疫损伤、肾素-血管紧张素系统激活以及抗甲状腺药物毒性有关^[2]。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)以 GD 最为常见。国内外多项研究证实 AITD 引发的肾损伤最常见的病理类型为膜性肾病^[3], 还可见膜增生性肾炎、IgA 肾病、局灶性肾小球硬化及新月体肾炎等。免疫病理进一步证实, 甲状腺抗原在肾小球内沉积, 其沉积部位可在基底膜外, 亦可在系膜区。造成肾小球局部的免疫损伤, 导致滤过屏障受损。然而, AITD 相关肾损害的机制仍有不明确之处是患者在未用任何免疫抑制药物的情况下, GD 痊愈后其相关性肾损伤亦可痊愈, 因此肾损伤是否必定与自身免疫有关尚缺乏充足证据。Agras 等^[4]报道了 2 例 GD 患者伴发显性蛋白尿, 经抗甲状腺药物治疗后均明显缓解。鉴于 GD 引起肾病变的因素难以确定, 本研究特从高代谢(甲功)、高滤过(TRGFR)、免疫、炎症、凝血机制变化入手进行观察。

3.2 微量蛋白尿的临床意义 Alb 分子量为 69 kD, 是一种带负电荷的中分子蛋白。正常情况下因肾小球滤过膜负电荷的屏障和机械屏障作用, 只有极少量的 Alb 可以通过尿液排出到体外。任何引起肾小球基底膜通透性增加的病变, 均可导致 Alb 的排出增多。肾小球滤过膜正常时只能使分子量 ≤ 70 kD 的蛋白质滤过, 分子量 > 70 kD 的蛋白质不能滤过, 称为选择性蛋白尿。IgG 是正常人血清中含量最多的免疫球蛋白, 分子量约为 150 kD, 这种大分子蛋白是不能通过滤过屏障的, 包括机械屏障如内皮细胞窗、基底膜、上皮细胞的胞浆足突间的裂隙膜均可

阻止高分子蛋白通过(如 IgG、IgM)。如有高分子蛋白通过, 提示肾小球滤过屏障间隙变大, 出现了非选择性蛋白尿。

3.3 GD 治愈前后相关检测指标变化的临床意义

本研究表明, GD 治愈前后 TRGFR、hs-CRP、D-D 无明显变化, 说明高滤过、炎症、凝血机制变化并未明显参与 GD 肾病变。GD ^{131}I 治疗前和 GD 治疗痊愈 3 个月的患者, 尽管痊愈者游离甲功 3 项已正常, 但这两组患者仍存在高水平的 TRAb、Alb、IgG。并发现 FT_3 与 Alb、IgG, TRAb 与 Alb、IgG 均呈显著正相关(P 均 < 0.01)。说明本组患者为非选择性蛋白尿, 肾损害部位在肾小球。当 GD 治疗痊愈 12 个月的患者, 血中抗体 TRAb 和 Alb、IgG 同步回归正常, 提示 GD 肾病变的因素与免疫紊乱关系密切。 FT_3 与 Alb、IgG 呈显著正相关可理解为 GD 肾损害与体内过多的甲状腺激素(TH)有关, 因 TRAb 有 TSH 的作用, 故过多的 TH 最终应归为免疫紊乱所致。本观察与以往报道相同的是 GD 肾损害的恢复不需免疫抑制剂, 但一定需用甲功恢复正常的药。不同的是 GD 患者尿微量蛋白表现除 Alb 外是 IgG 升高而不是 β_2 -MG。

综上所述, GD 肾损害的部位在肾小球, 与免疫紊乱关系密切; GD 相关抗体的消失可作为判断 GD 肾损害的恢复及治疗效果的参考指标。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部医政司. 核医学诊断与治疗规范[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 287.
- 2 陆 婧, 孙子林. 甲状腺功能亢进相关性肾损伤[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2009, 29(6): 395-397.
- 3 卢溪蕊, 帅国华. 自身免疫性甲状腺疾病肾损害临床分析[J]. 浙江临床医学, 2001, 3(11): 821-822.
- 4 Agras PI, Kinik ST, Cengiz N, et al. Autoimmune thyroiditis with associated proteinuria: report of two patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(2): 319-322.

[收稿日期 2013-11-15][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

作者书写统计学符号须知

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定, 请作者书写统计学符号时注意以下规格: 1. 样本的算术平均数用英文小写 $\bar{x}$ 表示, 不用大写 $\bar{X}$ 表示, 也不用 $Mean$ 或 M (中位数仍用 M); 2. 标准差用英文小写 s , 不用 SD ; 3. 标准误用英文小写 $\bar{sx}$, 不用 SE , 也不用 SEM ; 4. t 检验用英文小写 t ; 5. F 检验用英文大写 F ; 6. 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; 7. 相关系数用英文小写 r ; 8. 自由度用希腊文小写 ν (钮); 9. 样本数用英文小写 n ; 10. 概率用英文大写 P ; 11. 以上符号 $\bar{x}$ 、 s 、 $\bar{sx}$ 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均用斜体。望作者注意。