论著

文章编号:1000-5404(2008)04-0358-03

甲状腺功能亢进症患者血浆 Ghrelin 水平的改变及其影响因素探讨

张兴渝[1],杨刚毅[1],李 伶[2],李 钶[1],阮华玲[1],李清明[2],阳 皓[1],杨 媚[1] (重庆医科大学:[1]附属第二医院内分泌科,重庆 400010,[2]医学检验系,重庆 400016)

摘 要:目的 了解甲状腺功能亢进症患者血浆生长激素促分泌素受体的内源性配体 Ghrelin 水平的改变及抗甲状腺药物治疗对血浆 Ghrelin 水平的影响。**方法** 采用酶联免疫法测定正常成人和初发甲亢患者治疗前后血浆 Ghrelin 水平,分析血浆 Ghrelin 与 FT_3、FT_4、S-TSH、体质量指数、体脂百分比、空腹血糖的关系。**结果** 甲亢患者血浆 Ghrelin 水平较对照组明显降低[分别为(468±136)、(751±212) ng/L, $P<0.01$]。经他巴唑治疗 1 个月后血浆 Ghrelin 水平、体质量及 BMI 升高($P<0.01$),他巴唑治疗 2 个月后血浆 Ghrelin 水平与正常对照组比较无明显差异[分别为(670±214)、(751±212) ng/L, $P>0.05$]。相关性分析表明血浆 Ghrelin 水平与 FT_4、FT_3 浓度呈明显负相关($r=-0.43$, $r=-0.37$, $P<0.01$),而与 S-TSH 和体脂百分比呈明显正相关($r=0.29$, $P<0.01$; $r=0.26$, $P<0.05$)。多元线性逐步回归分析提示 FT_4 是影响血浆 Ghrelin 水平的独立相关因素。**结论** 甲亢患者血浆 Ghrelin 水平的显著降低可能与甲亢患者高水平的甲状腺激素抑制了 Ghrelin 的分泌有关。

关键词: Ghrelin;甲状腺功能亢进症;甲状腺激素

中图法分类号: R363.27;R446.11;R582.102 **文献标识码:** A

Changes of plasma ghrelin levels and relevant factors in hyperthyroidism patients

ZHANG Xing-yu[1], YANG Gang-yi[1], LI Ling[2], LI Ke[1], RUAN Hua-ling[1], LI Qing-ming[2], YANG Hao[1], YANG Mei[1] ([1]Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Chongqing 400010, [2]Department of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate plasma ghrelin levels in the patients with hyperthyroidism and their relation to thyroid hormones. **Methods** Plasma ghrelin levels were assayed by ELISA in 20 normal subjects and 26 hyperthyroidism patients before and after medical treatment. The relationship between plasma ghrelin levels and thyroid hormones was also analyzed. **Results** Plasma ghrelin levels were significantly lower in the hyperthyroidism patients than the controls [(468±136) ng/L *vs* (751±212) ng/L, $P<0.01$]. After Methimazole treatment for 1 month, plasma ghrelin levels, body weight and Body Mass Index (BMI) were significantly increased in hyperthyroidism patients in comparison with the controls [(468±136) ng/L *vs* (563±194) ng/L, (51.1±8.3) kg *vs* (54.2±8.1) kg, (19.8±2.4) kg/m^2 *vs* (20.6±2.2) kg/m^2, $P<0.01$]. Two months later, plasma ghrelin levels in patients treated with Methimazole were similar to the controls [(670±214) ng/L *vs* (751±212) ng/L, $P>0.05$]. Plasma ghrelin levels were correlated negatively with FT4 and FT3 ($r=-0.43$, and $r=-0.37$, both $P<0.01$), and positively with S-TSH and FAT% ($r=0.29$, $P<0.01$; $r=0.26$, $P<0.05$). Multiple regression analysis showed that FT4 was independent factor related to plasma Ghrelin levels. **Conclusion** The circulating levels of plasma ghrelin are reduced in the patients with hyperthyroidism, but they recover after treatment. The ghrelin secretion may be suppressed by increasing thyroid hormones.

Key words: ghrelin; hyperthyroidism; thyroid hormones

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是指组织暴露于过量甲状腺激素的条件下发生的一组临床综合征。甲亢患者食欲亢进而体质量显著减轻,这与甲状腺功能状态有关,是一种显著的负能量平衡状态。Ghrelin 为生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue

作者简介:张兴渝,男,重庆市人,硕士,主治医师,主要从事甲状腺疾病方面的研究,现在重庆长安医院。电话:(023)66619912, E-mail: zxy03@21cn.com

通信作者:杨刚毅,电话:(023)66871512, E-mail:gangyiyang@yahoo.com.cn

收稿日期:2007-01-22;修回日期:2007-04-09

receptor, GHS-R)的内源性配体[1],为多功能脑肠肽,它可以促进生长激素(growth hormone, GH)的释放,涉及摄食的启动及食欲的增强。正能量平衡时 Ghrelin 水平降低,负能量平衡时 Ghrelin 水平会升高[2-11]。Ghrelin 与食物摄取及能量平衡的联系,提示这种激素可能与甲状腺功能状态有一定关系。为此,我们观察了甲状腺功能亢进症患者在药物治疗前后血浆 Ghrelin 水平的变化,并进一步分析了血浆 Ghrelin 水平与 FT_3、FT_4、S-TSH、体质量指数(BMI)、体质量、体脂百分比(%)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)的关系,旨在为甲亢发病机制的研究和临床疗效观察提供更多的理论依据。

1　对象与方法

1.1　对象

甲状腺功能亢进症组(甲亢组)为我院门诊初诊且未经治疗的甲亢患者共 26 例(男性 10 例,女性 16 例)。诊断标准:根据临床表现、体格检查和血清甲状腺功能的异常(FT_3 > 6.3 pmol/L、FT_4 > 24.5 pmol/L、S-TSH < 0.35 mU/L)。甲亢患者予他巴唑(MMI,北京燕京制药厂,5 mg/片)治疗。正常对照组(NC 组)为我院门诊非肥胖健康体检者共 20 例,男性 7 例,女性 13 例。2 组肝、肾功能正常并除外高血压、冠心病、糖尿病、结核等急、慢性疾病,受试前未服用任何药物,受试期间无感染,并征得受试者的同意。

1.2　方法

所有受试者空腹 14 h 后清晨抽取静脉血 6 ml,1 份用于测定血清 FT_3、FT_4、S-TSH 和空腹血糖(FPG)等。另 1 份置入 EDTA 抗凝试管(含抑肽酶 10 U/ml),取血浆置于 -70 ℃冰箱保存,用以测定血浆 Ghrelin。同时记录所有受试者身高、体质量、年龄等。甲亢组患者予他巴唑 15 ~ 20 mg, 每天 1 次,治疗 1 个月和 2 个月后,症状、体征缓解再重复测定体质量、FT_3、FT_4、S-TSH、FPG 和 Ghrelin 水平等。血浆 Ghrelin 浓度采用酶联免疫法测定(美国 Phoenix Pharmaecu, Inc 试剂盒)。抗体为特异性兔抗人 Ghrelin IgG, 与人 Ghrelin 具有完全交叉反应而与 Resistin、NPY 等其他肽类激素无交叉反应。最小可测浓度 0.08 ng/ml, 批内变异系数 <5% ,批间变异系数 <14%, 可测量范围 0 ~ 100 ng/ml,线性范围 0.08 ~ 1.11 ng/ml。FT_3、FT_4、S-TSH 测定采用化学发光法(天津德普公司试剂盒)。葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法(浙江东瓯公司试剂盒)。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 11.0 统计软件,甲亢组治疗前后的比较采用重复测量资料的方差分析,正常对照组与甲亢组治疗前后各亚组的比较采用独立样本 t 检验。指标的关系判定采用多元线性相关和多元逐步线性回归分析。

体质量指数(BMI,kg/m^2) = 体质量/身高^2

男性体脂百分比(%) = 1.2 × BMI + 0.23 × 年龄 - 16.2

女性体脂百分比(%) = 1.2 × BMI + 0.23 × 年龄 - 5.4

2　结果

2.1　治疗前 2 组各项指标情况

2 组间年龄、身高、体质量、体脂百分比等无统计学差异($P > 0.05$)。甲亢组 FT_3、FT_4、FPG 水平明显高于对照组($P < 0.01$),S-TSH、血浆 Ghrelin 水平和 BMI 则明显低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$),见表 1。

2.2　甲亢组 MMT 治疗后各项指标情况

甲亢组经 MMI 治疗后体质量、体脂百分比、BMI 较治疗前明显增加($P < 0.01$)。治疗 2 个月后,FT_3 和 FT_4 明显降低至接近正常值,S-TSH 也有所升高,同时 FPG 水平较治疗前亦有明显降低($P < 0.01$)。血浆 Ghrelin 水平在治疗后也逐渐升高,且治疗 2 个月后的血浆 Ghrelin 水平较对照组没有显著性差异($P > 0.05$),见表 2。

2.3　相关与回归分析结果

血浆 Ghrelin 水平与 FT_3、FT_4 呈明显负相关($r = -0.37$, $r = -0.43$, $P < 0.01$), 而与 S-TSH 和体脂百分比呈明显正相关($r = 0.29$, $P < 0.01$; $r = 0.26$, $P < 0.05$);以 Ghrelin 为应变量,BMI、体脂百分比、FPG、FT_3、FT_4、S-TSH 为自变量进行多元线性逐步回归分析,结果表明仅 FT_4 是影响空腹血浆 Ghrelin 水平的独立相关因素。方程表达式为:$y = 754.91 - 4.59x_{FT4}$.

3　讨论

Ghrelin 是新近发现的由 28 个氨基酸组成的脑肠肽。近年的研究表明 Ghrelin 具有促进生长激素释放、启动摄食、增进食欲、增加营养物质尤其是脂类的吸收、

表 1　治疗前甲亢组与对照组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	体脂百分比(%)	BMI(kg/m^2)	Ghrelin(pg/ml)	FT_4(pmol/L)	FT_3(pmol/L)	S-TSH(mU/L)	FPG(mmol/L)
甲亢组	36.92 ± 12.99	162.0 ± 8.0	52.1 ± 8.3	22.70 ± 6.06	19.80 ± 2.43^a	467.9 ± 136.6^b	58.41 ± 15.45^b	18.25 ± 8.72^b	0.02 ± 0.05^b	6.21 ± 0.85^b
对照组	36.10 ± 11.65	162.5 ± 8.0	57.3 ± 10.1	25.20 ± 8.32	21.73 ± 3.61	751.1 ± 212.2	17.59 ± 2.20	4.69 ± 0.54	1.46 ± 0.78	5.16 ± 0.44

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$,与对照组比较

表 2　甲亢组治疗前后各项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

时相点	Ghrelin(pg/ml)	FT_4(pmol/L)	FT_3(pmol/L)	S-TSH(mU/L)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	体脂百分比(%)	FPG(mmol/L)
治疗前	467.9 ± 136.6	58.41 ± 15.45	18.25 ± 8.72	0.02 ± 0.05	51.1 ± 8.3	19.80 ± 2.43	22.70 ± 6.06	6.21 ± 0.85
治疗 1 个月	563.3 ± 194.5^b	29.07 ± 14.32^b	8.71 ± 7.81^b	0.05 ± 0.15	54.2 ± 8.2^b	20.60 ± 2.22^b	23.23 ± 5.66^a	5.90 ± 1.17^b
治疗 2 个月	670.5 ± 214.4^{bd}	19.33 ± 7.34^{bc}	5.26 ± 1.21^b	0.08 ± 0.24	57.0 ± 8.8^{bd}	21.29 ± 2.55^{bd}	23.89 ± 6.31^{bc}	5.50 ± 0.77^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与治疗前比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$,与治疗后 1 个月比较

促进脂肪形成等多方面的作用。在下丘脑存在 Ghrelin 受体。有人认为,Ghrelin 与受体结合后可能是通过激活神经肽 Y/刺鼠相关蛋白(neuropeptide Y/agouti-related protein, NPY/AGRP)系统而启动摄食[2,3]。

对人和啮齿类动物的研究表明,血浆 Ghrelin 水平与摄食有关,常在餐前 1 ~ 2 h 升高,在餐后下降。并且,餐后血浆 Ghrelin 水平的抑制程度与进餐的热卡成正比[4,5]。肥胖患者能量呈正平衡,其循环 Ghrelin 水平明显低于正常对照[6-8],而在神经性厌食、慢性心力衰竭和肿瘤恶病质等负能量平衡状态时 Ghrelin 明显升高[8-11]。肥胖患者经过饮食干预体质量减轻后,血浆 Ghrelin 水平升高,消瘦者体质量增加后血浆 Ghrelin 水平下降,恢复到正常对照组的水平[7,8]。这些结果显示血浆 Ghrelin 水平的变化与能量的储存和消耗有密切的关系。说明能量平衡状态的改变可以引起血浆 Ghrelin 水平的相应改变,提示 Ghrelin 是一个反映机体营养状态的敏感标志物,并以负反馈的模式对能量平衡的维持产生影响。因此,Ghrelin 可能是能量代谢紊乱和肥胖发生和发展的分子生物学靶点之一。甲亢患者常表现为消瘦、食欲亢进的负能量平衡状态,经抗甲状腺治疗后体质量逐渐恢复和能量失衡得以纠正是其病情缓解的过程。为进一步探讨在甲亢病程中患者血浆 Ghrelin 水平的变化及其临床意义,我们采用酶联免疫法测定了甲亢患者治疗前和治疗后 4 ~ 8 周血浆 Ghrelin 的浓度,并分析了其与甲状腺激素水平和病情变化的关系,旨在为临床甲亢的治疗和预后的判断提供新的理论依据。

研究结果表明,甲亢患者空腹血浆 Ghrelin 水平显著低于正常对照组,说明高水平的甲状腺激素可能抑制血浆 Ghrelin 水平。在治疗 4 周后,随着甲状腺激素水平的下降、高代谢症群缓解、体质量增加,血浆 Ghrelin 水平也明显升高。至 8 周后,随甲状腺激素水平正常、症状完全消失、体质量恢复,血浆 Ghrelin 水平也恢复到正常水平,说明随着甲状腺激素水平的好转,高水平的甲状腺激素对血浆 Ghrelin 水平的影响也逐渐减轻。这些发现提示 Ghrelin 可能是一个反映甲亢病情变化的灵敏指标。

本研究相关性分析结果表明,甲亢患者血浆 Ghrelin 水平与 FT_4、FT_3浓度呈显著负相关,而与 S-TSH 和体脂百分比呈显著正相关。多元线性逐步回归分析仅有 FT_4被引入回归方程,提示 FT_4可能是影响血浆 Ghrelin 水平的独立相关因素,这进一步说明血浆 Ghrelin 水平的变化可能与甲状腺激素水平和病情的转归有关。

Ghrelin 与甲亢的发生、发展以及与甲状腺激素之间的相互作用机制目前并不清楚。高水平的甲状腺激素对血浆 Ghrelin 水平的显著抑制不能用目前任何已知的抑制循环 Ghrelin 水平机制来解释,如体质量和食欲的改变及能量平衡状态的变化等。有研究显示甲亢患者瘦素(Leptin)的分泌受到抑制,其可能机制是高甲状腺素血症引起肾上腺素水平升高所致[12]。鉴于 Leptin 与 Ghrelin 在能量平衡和代谢中的作用,其是否通过同样的机制抑制 Ghrelin 分泌,尚需进一步的研究。

总之,本研究初步揭示了甲亢患者血浆 Ghrelin 水平与其病情和血清甲状腺激素水平变化的关系,结果表明 Ghrelin 有可能作为其病情变化和疗效判定的一个敏感指标。

参考文献:

[1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, *et al*. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. Nature, 1999, 402(6762): 656 - 660.

[2] Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, *et al*. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway [J]. Diabetes, 2001, 50(2): 227 - 232.

[3] Chen H Y, Trumbauer M E, Chen A S, *et al*. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein[J]. Endocrinology, 2004, 145(6): 2607 - 2612.

[4] Cummings D E, Purnell J Q, Frayo R S, *et al*. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans[J]. Diabetes, 2001, 50(8): 1714 - 1719.

[5] le-Roux C W, Patterson M, Vincent R P, *et al*. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(2): 1068 - 1071.

[6] Tschop M, Weyer C, Tataranni P A, *et al*. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity[J]. Diabetes, 2001, 50(4): 707 - 709.

[7] Hansen T K, Dall R, Hosoda H, *et al*. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 56(2): 203 - 206.

[8] Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, *et al*. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation[J]. J Pediatr, 2004, 144(1): 36 - 42.

[9] Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, *et al*. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa[J]. Eur J Endocrinol, 2001, 145(5): 669 - 673.

[10] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, *et al*. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors [J]. Circulation, 2001, 104(17): 2034 - 2038.

[11] Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, *et al*. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(2): 774 - 778.

[12] 汪启迪, 陈名道, 唐金凤, 等. 不同甲状腺功能状态对人体血清瘦素水平的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2001,17(2): 96 - 99.

(编辑 郭建秀)