临床研究 文章编号:0253-3626(2009)09-1263-03

慢性肾脏病患儿小剂量甲状腺素治疗的作用及甲状腺激素水平变化的意义

王亚均[1],叶正蔚[2]

(1. 都江堰市人民医院儿科,都江堰 611830;2. 四川省成都市妇幼保健院新生儿科,成都 610031)

【摘 要】目的:探讨慢性肾脏病小剂量甲状腺素治疗的作用和甲状腺激素水平变化的意义。方法:患儿 92 例慢性肾脏病患儿随机分为甲状腺素治疗组和对照组,各 46 例,均予常规治疗。治疗组加服左旋甲状腺素组 25 ~ 50 μg/d。随访至少 1 月,比较 2 组的临床疗效,放射免疫分析法检测甲状腺素的水平。结果:治疗后 1、2、4 周,两组尿蛋白、尿潜血定性、Hb 值及白蛋白水平无明显变化。但 2 组 SCr 与 BUN 在治疗后 1 周即均下降,并持续至第 4 周($P<0.05$),而治疗组下降更为明显($P<0.05$)。甲状腺功能检测显示治疗组 1 周后 FT3、FT4 上升,TSH 下降,并持续至第 4 周($P<0.05$),与对照组比水平也均有改善($P<0.05$)。所有患者 FT3 与 SCr 浓度之间呈负相关,r 值为 -0.71(t=6.147, P=0.012)。结论:小剂量甲状腺素对小儿慢性肾脏病有治疗作用,其甲状腺素水平可以作为疗效检测和预后评价的一种指标。

【关键词】慢性肾脏病;甲状腺素;治疗学;儿童

【中国图书分类法分类号】R58 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-05-08

Efficacy of thyroid hormone treatment and the serum levels of thyroid hormone in patients with primary nephritic syndrome

WANG Ya-jun, et al

(*Department of Pediatrics, the People's Hospital of Dujiangyan*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the efficacy of low-dose thyroid hormone treatment and the change in levels of thyroid hormone in patients with chronic kidney disease. *Methods*: 92 children with chronic kidney disease were randomly divided into thyroxine treatment group and control group, with 46 children in each group. All patients received conventional treatment, the treatment group served with additional Levothyroxine of 25 ~ 50 μ g/d. At least 1 month follow-up was taken to compare the clinical efficacy, RIA detection level of thyroxine. *Results*: In control group ,urinary protein, urine occult blood, Hb and albumin showed no changes at 1w-4w after therapy, and the treatment group also showed this trend. There were no difference between two groups. However, 1 week after treatment, SCr and BUN began to decline, till 4th week ($P<0.05$). Thyroxine and the treatment group and control group over the same period compared to 1 week after treatment and after the decline in SCr and BUN more obvious and continuing to 4 weeks ($P<0.05$). To thyroid function enhanced in patients in the treatment group at 1 week after treatment ($P<0.05$), this trend is maintained up to 4 weeks after treatment; and 1 week after treatment, thyroid function in the treatment group with the same period was improved compared to the control group ($P<0.05$). FT3 and SCr for all patients showed a negative correlation between the concentration. The correlation coefficient was -0.71 ($t=6.147, P=0.012$). *Conclusion*: Small dose of thyroid hormone treatment have a good role in the treatment for children with chronic kidney disease. The efficacy of thyroid hormone levels can be used as an indicator for therapy and evaluation for prognosis.

【Key words】Chronic kidney disease; Hormone; Therapy; Children

慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)的全球发病率呈逐步增高的趋势,在北美地区 CKD 的发病率达到 11%[1]。普遍认为 CKD 是影响下一世纪的重要公共健康问题[2]。儿童 CKD 具有患病率高、知晓率低、进展迅速、预测手段匮乏等特点,如未及时诊治,将迅速进展至终末期肾衰竭(End-stage renal disease, ESRD),并进一步导致其他等各种严重并发症。早期诊断、早期干预,对改善 CKD 的远期预后具有重要意义。

Ingrid 等[3]研究指出甲状腺激素能直接影响肾

作者介绍:王亚均(1973-),男,主治医师,研究方向:儿内科。

小球滤过、肾小管分泌和吸收能力甚至肾脏的结构,并间接影响心血管系统和肾血流量。甲状腺激素水平改变与肾脏疾病病情有关,并可作为病情和判断预后的非特异性指标之一。本研究通过给予小剂量左旋甲状腺素(L-TH)补充治疗,评价其疗效;并检测 CKD 患儿血清游离甲状腺素(FT3、FT4)水平的变化,探讨其与 CKD 病情及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①以 2005 年 1 月 ~ 2008 年 12 月收住本院的治疗的 CKD 患儿为研究对象;②诊断标准为 2002 年美国肾脏病基金会关于慢性肾脏病及透析临床实践指南(NKF-K/DOQI 指南)公布的 CKD 标准[4];③初次入院的患儿。排除标准:①既往有甲状腺疾病;②有严重肝肺等其它器官功能障碍者;③合并严重贫血、感染、心衰、脑病以及造血系统等并发症;④依从性差或临床资料不完整者。

1.2 临床资料

共入选患儿 92 例,男 51 例,女 41 例;年龄 1.2 ~ 15.1 岁,平均年龄(8.9 ± 3.6)岁;原发性肾病综合征 28 例、慢性肾小球肾炎 21 例、慢性间质性肾炎 18 例、其它病因或病因不明者 25 例;Ⅲ期 29 例、Ⅳ期 31 例、Ⅴ期 32 例。随机分为甲状腺素治疗组和对照组,2 组各 46 例,2 组患者的一般情况相当。

1.3 治疗方法

所有患者给予一般治疗,包括优质低蛋白、低磷、低盐饮食,纠正水、电解质及酸碱平衡失调,改善贫血状态,合并高血压者给予降压药物,合并感染者使用抗生素治疗等。治疗组在此基础上加服左旋甲状腺素 25 ~ 50 μg/d,清晨顿服。

1.4 观察指标

①症状和体征:倦怠乏力、恶心呕吐、纳少腹胀、腰酸腿软、夜尿清长、面色晦暗等表现;②监测体重、血压、心率、血常规、尿常规、肾功能,分别于治疗前及治疗后 1、2、4 周各检测记录一次;③甲状腺功能:分别于治疗前、治疗后 1、2、4 周检测 FT3、FT4 及 TSH,检测方法采用放射免疫分析法,试剂由北京北方免疫试剂研究室提供。

1.5 统计学方法

计量资料以均数 ± 标准差表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验;计数资料组比较采用 χ^2 检验;甲状腺功能与肾功能的关系采用 Pearson 相关性分析。以双侧 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。统计软件为 SPSS 15.0。

2 结 果

2.1 甲状腺素治疗对 CKD 的影响

对照组 CKD 患者在治疗后 1、2、4 周时尿蛋白和尿潜血定性与治疗前前变化均不大,甲状腺素治疗组同样也表现出这种趋势,而甲状腺素治疗组在减少尿蛋白和尿潜血方面与对照组相比没有显示出优势。治疗后血红蛋白(Hb)和血清白蛋白(ALB)在甲状腺素治疗组和对照组均有增加的趋势,但 2 组比较差异没有统计学意义。甲状腺素治疗后 1 周血肌酐(SCr)与血尿素氮(BUN)开始下降,并持续至第 4 周,与甲状腺素治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。并且甲状腺素治疗组和同期对照组相比,在治疗后 1 周后 SCr 和 BUN 下降更明显,并持续至第 4 周($P<0.05$)。详见表 2。

2.2 甲状腺功能测定结果

对照组 CKD 患者在治疗后 1、2、4 周时 FT3、FT4 较治疗前有增高的趋势,但差异均没有统计学意义。而甲状腺素治疗组 CKD 患者在治疗后 1 周 FT3、FT4 升高,差异有统计学意义($P<0.05$),这种趋势维持到治疗后 4 周;甲状腺素治疗组 FT3、

表 1 两组患者的一般情况

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(月)	病因*	分期△
治疗组(n=46)	27/19	9.2 ± 3.8	8.4 ± 3.8	15/10/7/14	12/16/18
对照组(n=46)	24/22	8.7 ± 3.5	8.6 ± 4.1	13/11/11/11	17/15/14
$t(\chi^2)$/P	0.396/0.529	0.656/0.513	0.243/0.809	1.619/0.655	1.394/0.498

注:* 为原发性肾病综合征/慢性肾小球肾炎/慢性间质性肾炎/其它;△为Ⅲ期/Ⅳ期/Ⅴ期

表 2 甲状腺素治疗对 CKD 的影响

分组	时间	尿蛋白定性[a]	尿隐血定性[a]	Hb(g/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
治疗组(n=46)	治疗前	3/16/14/13	14/16/11/5	99.1 ± 15.1	38.2 ± 6.1	18.2 ± 3.3	351.3 ± 115.6
	后 1 周	4/18/13/12	15/15/12/4	102.4 ± 16.5	41.1 ± 6.8	15.8 ± 2.3[ab]	261.6 ± 106.1[ab]
	后 2 周	4/17/14/12	14/15/13/4	103.1 ± 17.6	42.1 ± 6.4	15.2 ± 2.5[ab]	225.4 ± 91.2[ab]
	后 4 周	3/19/15/9	16/16/12/2	105.2 ± 17.1	41.7 ± 7.0	15.7 ± 2.6[ab]	219.6 ± 95.5[ab]
对照组(n=46)	治疗前	5/15/13/13	15/15/12/4	99.4 ± 16.2	39.1 ± 6.2	18.1 ± 3.2	347.2 ± 92.4
	后 1 周	5/17/14/14	17/13/13/3	102.3 ± 16.7	42.2 ± 7.1	16.9 ± 2.6[b]	302.4 ± 96.1[b]
	后 2 周	4/14/16/12	16/15/14/1	102.7 ± 17.2	41.8 ± 7.2	16.8 ± 2.5[b]	278.6 ± 95.4[b]
	后 4 周	6/15/15/10	17/14/12/3	103.6 ± 16.9	41.9 ± 7.6	16.9 ± 2.5[b]	259.4 ± 98.4[b]

注:[a] 为 -/+/++/+++;[b] 为和同期对照组相比,$P<0.05$

表 3 甲状腺功能测定结果

分组	时间	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
治疗组(n=46)	治疗前	3.6 ± 1.4	9.5 ± 3.3	2.8 ± 1.2
	后 1 周	4.5 ± 1.5	13.4 ± 4.5	2.2 ± 0.8
	后 2 周	4.6 ± 1.4	13.5 ± 4.6	2.1 ± 0.6
	后 4 周	4.7 ± 1.6	13.4 ± 4.5	2.2 ± 0.9
对照组(n=46)	治疗前	3.5 ± 1.3	9.6 ± 3.2	2.9 ± 1.1
	后 1 周	3.6 ± 1.5	9.8 ± 3.4	2.8 ± 0.9
	后 2 周	3.7 ± 1.4	9.9 ± 3.5	2.7 ± 1.1
	后 4 周	3.7 ± 1.6	9.8 ± 3.4	2.8 ± 1.0

FT4 比同期对照组高,其差异有统计学意义(P<0.05)。详见表 3。

2.3 CKD 甲状腺功能与肾功能的相关性分析

分析所有入选患者 FT3 水平与肾功能 SCr 水平呈负相关,其相关系数 r 值为 -0.71(t=6.147,P=0.012)。

3 讨 论

研究[5,6]已经证实许多器质性疾病感染性疾病、慢性退行性疾病、心力衰竭、呼吸衰竭等情况下会出现甲状腺功能性改变。虽然血清 T3、T4 水平下降,但并非甲状腺本身病变所致,一般患者并无甲状腺机能减退的临床表现,又称正常甲状腺病态综合征(Euthyroid sick syndrome,ESS)。肾脏疾病也会出现甲状腺功能性改变,是 ESS 的常见病因之一[3]。谢柏梅等[7]通过病历观察就发现慢性肾功能衰竭常伴甲状腺功能异常。

ESS 病因目前研究主要认为可能与疾病状态下垂体对外周血 T3、T4 的反应能力下降所致有关;也可能与在 ESS 病人的甲状腺外周组织中,5'脱碘酶的活性和浓度下降,T4 向 T3 的转化下降,甲状腺激素外周代谢障碍有关;另外透析患者除因甲状腺球蛋白(Thyroxine binding globulin,TBG)丢失、碘负荷增加也是重要可能因素之一。针对这些原因,本组对 CKD 患儿在常规治疗的基础上同时进行了小剂量甲状腺素替代治疗。

通过为期至少 4 月的随访,本组资料提示,小剂量甲状腺素替代治疗虽然在尿蛋白、尿潜血定性、Hb 值及白蛋白的改善上没有明显的效果,但在反应 CKD 最明显的 SCr 与 BUN 指标上,甲状腺素治疗组明显优于对照组。这种效应在治疗后 1 周已经出现,并且至少维持到治疗后 4 周。同时,虽然替代治疗组在 Hb 值及白蛋白升高上没有显示出统计学差异,但是已经出现的上升趋势,这可能与本组的样本含量偏小有关。杨俊生等[8]就发现甲状腺素治疗对原发性肾病综合征能有效提高血浆白蛋白的含量。

同时,本组通过放射免疫分析法检测了 FT3、FT4 及 TSH 的浓度,结果发现替代治疗组反应甲状腺功能的该 3 个指标与同期对照组结果相比均有改善,通过相关分析证实患者 FT3 与 SCr 浓度之间呈负相关。这提示甲状腺素水平也可以作为疗效检测和预后评价的一种有效指标。Martina 等[9]的研究也证实了这一观点。

总之,我们认为,CKD 患儿常常会合并 ESS,对其进行常规小剂量甲状腺素替代治疗具有较好的辅助治疗作用。并且,甲状腺素水平的检测也可以作为疗效和预后评价的一种有效指标。

参 考 文 献

[1] Vassalotti J A, Stevens L A, Levey A S. Testing for chronic kidney disease: apposition statement from the National Kidney Foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2007,50(2):169-180.

[2] 杜 悦,吴玉斌.儿童慢性肾脏病研究现状[J].中国实用儿科杂志,2009,24(2):157-159.

[3] Ingridvan H, Sylvie D. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organsystems:A review [J]. General and Comparative Endocrinology,2009,160(3):205-215.

[4] 易著文,关凤军.儿童慢性肾脏病的诊断和治疗[J].中国实用儿科杂志,2007,22(1):63-68.

[5] Umpierrez G E. Euthyroid sick syndrome[J]. South Med J,2002,95(5):506-513.

[6] Shanoudy H, Soliman A, Moe S, et al. Early manifestations of "sick euthyroid" syndrome in patients with compensated chronic heart failure[J]. J Card Fail,2001,7(2):146-152.

[7] 谢柏梅,范 亮,敬 梅.慢性肾功能衰竭伴甲状腺功能异常 40 例[J].第四军医大学学报,2008,29(8):672.

[8] 杨俊生,王 军.左旋甲状腺素治疗原发性肾病综合征继发甲状腺激素降低的临床观察[J].现代医药卫生,2006,22(4):492-494.

[9]Martina M, Giovanni T, Gian L S, et al. Relationship between thyroid status and renal function in a general population of unselected outpatients [J]. Clinical Biochemistry,2008,41:625-627.

(责任编辑:冉明会)