维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)06－0709－03

甲状腺功能亢进症患儿糖代谢紊乱的研究
——胰岛素拮抗和胰岛素受体变化

何健峰，雷培芸，熊　丰，邓蕾丽，杨锡强，王栋刚，杨渝生，程欣然

(重庆医科大学儿科学院内分泌科，重庆　400014)

【摘　要】目的：探讨甲亢患儿糖代谢紊乱的特点及发生的可能机制。方法：检测 29 例甲亢患儿血糖、胰岛素、C 肽、胰高糖素、皮质醇及 T_3、T_4、TSH、TGA、TMA，并与 20 例正常健康儿童进行比较。采用放射受体分析法对 14 例甲亢患儿进行了红细胞胰岛素受体的检测，以 7 名健康儿童作为对照。结果：甲亢患儿糖代谢紊乱发生率 34.5%，病程＞1 年者糖代谢紊乱发生率高于＜1 年者。甲亢糖耐量低减组餐后 60min 胰岛素、胰岛素/血糖、胰岛素/胰高糖素显著升高；红细胞膜高、低亲和力胰岛素受体数目餐前、餐后自身对照均明显下降。结论：甲亢儿童存在糖代谢紊乱现象，表现为葡萄糖耐量低减和胰岛素拮抗，其发生与病程有关，病程较长，发生率较高。靶细胞受体数目减少可能是甲亢糖代谢紊乱及胰岛素抵抗的重要原因。

【关键词】甲状腺功能亢进症；糖耐量减低；胰岛素受体；胰岛素抵抗

【中国图书分类法分类号】R581.4　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－12－27

Evaluation of glucose metabolic disorder in hyperthyroidism children: insulin resistance and abnormal insulin receptors

HE Jiangfeng, et al

(*Department of Endocrinology, College of Pediatrics, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To evaluate features and underlying pathogenesis of glucose metabolic disorder in pediatric patients with hyperthyroidism. *Methods*: The levels of blood glucose, insulin, c－peptide, glucagon, cortisol, T_3, T_4, TSH, TGA, TMA were measured in 29 patients with hyperthyroidism. 20 normal age－matched children served as controls. In addition, fasting and post－prandial 60－minute erythrocyte insulin receptor of 14 children with hyperthyroidism and 7 normal age－matched controls were measured using insulin radioreceptor assay. *Results*: Incidence of glucose metabolic disorder was 34.5%. Incidence of glucose metabolic disorder in patients with more than one year course was higher compared with cases with less than one year course. In hyperthyroidism with glucose metabolic disorder, levels of glucose, insulin, insulin/glucose, insulin/glucagon at post－prandial 60 minute increased significantly. Numbers of fasting insulin receptor of high and low affinity in erythrocyte membrane were lower than post－prandial insulin receptor. *Conclusion*: Glucose metabolic disorder with impaired glucose tolerance and insulin resistance are present in patients with hyperthyroidism. The longer the course of the disease, the higher the incidence of glucose metabolic disorder. The decrease in the number of insulin receptor in target cells might play an important role in the mechanisms of glucose metabolic disorder and insulin resistance in children with hyperthyroidism.

【Key words】 Hyperthyroidism; Impaired glucose tolerance; Insulin receptor; Insulin resistance

儿童甲状腺功能亢进症(GD)是儿童最常见内分泌疾病之一，近年其发生率呈上升趋势，极大影响儿童的身心健康。近来研究表明甲亢与糖代谢紊乱之间关系密切，目前甲亢致糖代谢紊乱机制尚不清楚。为此我们检测了 29 例甲亢患儿血糖、C 肽、胰高糖素、皮质醇、T_3、T_4、TSH、抗甲状腺球蛋白抗体(TGA)、抗甲状腺微粒体抗体(TMA)并同时对其中的 14 例进行了红细胞胰岛素受体的检测，以探讨甲亢患儿糖代谢紊乱及胰岛素拮抗的可能机制。

1　对象和方法

1.1　对象

作者介绍：何健峰(1969－　)，男，主治医师，硕士，
主要研究方向：甲状腺功能亢进症的糖代谢紊乱

维普资讯 http://www.cqvip.com

收集 1999 年 12 月至 2001 年 8 月来我院就诊的甲亢患儿 29 例，男 3 例，女 26 例，4～18 岁，平均年龄 11 岁(病程＞1 年未治疗 1 例，已治疗 17 例，其中病情已控制 10 例，病程＜1 年未治疗 6 例，已治疗 5 例，其中病情已控制 4 例)，甲亢诊断根据《实用儿科学》甲亢诊断标准[1]，所有患儿无糖尿病史，本次发病除外糖尿病，29 例患儿分为两组：10 例糖耐量减低(IGT)为甲亢 1 组(未治疗 2 例，已治疗 8 例)[2]，余 19 例糖耐量正常为甲亢 2 组(未治疗 5 例，已治疗 14 例)。20 例同龄健康儿作对照组

1.2 方法

1.2.1 血糖 用 SUPER GLUCOCARD^{TM}血糖仪检测 29 例甲亢患儿餐前、餐后 60min、120min 血糖。

1.2.2 胰岛素、C 肽、胰高糖素、皮质醇、T_3、T_4、TSH、TGA、TMA 均用放射免疫(双抗体)分析法(RIA)检测餐前、餐后 60min 胰岛素、C 肽、胰高糖素、皮质醇及 T_3、T_4、TSH、TGA、TMA，并与 20 例正常健康儿童进行比较，试剂盒分别由焦作市解放免疫诊断试剂研究所、北京市福瑞生物工程公司，上海生物制品研究所、北京原子能研究所提供。

1.2.3 红细胞膜胰岛素受体 采用放射受体结合分析法(RRA)对其中的 14 例甲亢患儿餐前、餐后 60min 进行了红细胞胰岛素受体的检测，以 7 名健康儿童作为对照。试剂药盒由华西糖尿病科技开发研究所提供。

1.3 统计学处理

采用随机对照研究及自身对照研究，实验数据先进行正态性和方差齐性检验：1 服从正态分布实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，然后做①多样本均数的方差分析，组间用最小二乘法 T 检验，②两样本差值 t 检验 2 不服从正态分布实验结果做多样本非参数 χ^2 检验；3 两样本计数资料四格表确切概率检验。4 部分资料作复相关回归分析并做相关系数假设检验。假设检验采用双侧检验，显著性水平 $\alpha = 0.05$，以上统计学处理采用 SAS 统计分析软件的微机上完成。

2 结 果

2.1 甲亢患儿的餐前后血糖变化以及甲状腺激素水平

甲亢 1 组餐后 60min、120min 血糖逐步升高，糖耐量曲线表现为糖耐量减低，与正常对照组及甲亢 2 组比较差异有非常显著意义($P<0.001$)。甲亢 2 组 T3 与正常对照组比较差异有显著意义($P<0.05$)。甲亢 1 组、甲亢 2 组 TGA、TMA 明显高于正常对照组($P<0.001$)，甲亢两组间比较差异无显著意义($P>0.05$)。

2.2 甲亢患儿胰岛素、C 肽、胰高糖素、皮质醇、胰岛素/血糖、胰岛素/胰高糖素的变化

甲亢组餐前胰岛素、胰岛素/血糖与正常对照组比较升高差异有显著意义($P<0.05$)，甲亢两组间比较差异无显著意义($P>0.05$)。甲亢 1 组餐后 60min 胰岛素、胰岛素/血糖、胰岛素/胰高糖素与甲亢 2 组、正常对照组比较升高差异有显著意义($P<0.05$)，甲亢 2 组与正常对照组差异无显著意义($P>0.05$)见表 1。

表 1 餐后对照、甲亢组、胰岛素、C－肽、胰高糖素、皮质醇、Ins/glucose、Ins/G 比较

组别	胰岛素(mU/L)	C－肽(pg/L)	胰高糖素(ng/L)	皮质醇(nmol/L)	Ins/glucose	Ins/G
正常($n=20$)	43.8	4.3	196.0	383.9	7.4	0.5
甲亢 1($n=10$)	79.3	5.1	154.8	435.6	13.4	1.2
甲亢 2($n=19$)	53.1	3.6	179.3	392.8	8.3	0.6
F 及 χ^2	4.570	0.980	0.340	0.130	3.140	3.730
P	0.015*	0.381	0.712	0.882	0.053**	0.032***

注：Ins/glucose 胰岛素/血糖，Ins/G 胰岛素/胰高糖素。* 指 1 与 2 组 $t=3.011$ $P=0.004$，2 与 3 组 $t=2.201$ $P=0.033$，1 与 3 组 $t=0.956$ $P=0.344$；** 指 1 与 2 组 $t=2.428$ $P=0.019$，2 与 3 组 $t=2.069$ $P=0.044$，1 与 3 组 $t=0.411$ $P=0.683$；*** 指 1 与 2 组 $t=2.678$ $P=0.010$，2 与 3 组 $t=2.228$。

表 2 甲亢 1 组红细胞胰岛素受体变化特征

组别	B_0(%)	每个红细胞 IR 数(个)		IR 亲和力(M)		IR 结合容量(M/L)	
		高亲和力	低亲和力	K1($*10^9$)	K2($*10^7$)	Q1($*10^{-10}$)	Q2($*10^{-9}$)
餐前 $n=6$	21.4	24.0	982.0	1.6	1.4	1.8	5.5
餐后 $n=6$	20.1	18.7	539.8	1.6	2.2	1.6	4.4
t	1.271	2.961	3.950	0.037	2.796	1.571	0.691
p	0.260	0.032	0.010	0.972	0.038	0.319	0.520

注：B_0 ^{125}I－胰岛素最大特异结合率，IR 胰岛素受体，K1 高亲和力 IR 的亲和常数，K2 低亲和力 IR 的亲和常数，Q1 高亲和力 IR 的结合容量，Q2 低亲和力 IR 的结合容量。

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3 甲亢患儿红细胞膜胰岛素受体变化特征

甲亢患儿红细胞膜胰岛素受体变化特征见表2,结果显示甲亢1组患儿红细胞膜高、低亲和力胰岛素受体数目餐前、餐后自身对照均明显下降均($P<0.05$),低亲和力胰岛素受体亲和常数(K_2)餐前、餐后自身对照明显升高($P<0.05$)。甲亢1组患儿餐前红细胞膜低亲和力胰岛素受体数目较正常对照组、甲亢2组明显升高($P<0.05$)。

2.4 红细胞膜胰岛素受体数与胰岛素、C肽等的相关性

甲亢1组患儿餐后红细胞膜低亲和力胰岛素受体数与胰岛素、C肽相关(r分别等于0.9054、0.9002,P均<0.05)。

2.5 甲亢糖代谢紊乱与病程的关系

见表3,甲亢病程大于1年糖代谢紊乱发生率较小于1年的明显升高,分别为50%、9%,差异有显著意义($P<0.05$)。

表3 甲亢糖代谢紊乱与病程的关系表

甲亢病程	糖耐量异常	糖耐量正常	合计	糖耐量异常率
<1年	1(10%)	10(52.6%)	11	9%
>1年	9(90%)	9(47.4%)	18	50%
合计	10(100%)	19(100%)	29	$P=0.036$

3 讨 论

本文29例甲亢患儿有10例口服葡萄糖耐量试验显示葡萄糖耐量减低(占34.5%),甲亢1组餐后60min、120min血糖明显高于正常对照组及甲亢2组,餐后60min胰岛素、胰岛素/血糖、胰岛素/胰高糖素显著高于正常对照组及甲亢2组,其中5例(占50%)在餐后出现高血糖、高胰岛素、高C肽共存现象,而正常对照组无1例出现葡萄糖耐量低减现象,提示甲亢患儿存在糖代谢紊乱及胰岛素拮抗现象,这与文献报道约2%~57%的甲亢患者可出现糖耐量减低,部分出现高血糖症与高胰岛素血症并存相一致[3],本文中仅甲亢2组T_3与正常对照组比较有显著差异,甲亢1组T_3、T_4与正常对照组及甲亢2组比较无显著差异,但甲亢病程大于1年的糖代谢紊乱发生率较小于1年的明显升高,也与文献报道甲亢时糖代谢紊乱严重程度与甲亢严重程度无关[4],而与甲亢的病程有关[5]相一致。

自身免疫性甲状腺疾病的患者体内不仅产生针对甲状腺激素及甲状腺自身免疫性抗体,且还对体内多种器官产生自身抗体,其中目前已被测知的胰岛细胞抗体、胰岛素抗体、胰岛素受体抗体、谷氨酸脱羧酶抗体均与糖代谢有密切关系[6~7]。本文29例甲亢患儿中有22例存在TGA、TMA升高,推测可能也存在其它与糖代谢相关抗体。为什么甲亢1组出现糖代谢紊乱,而甲亢2组未出现异常,只能推测甲亢1组患儿产生与糖代谢相关的抗体,而甲亢2组患儿可能还未产生与糖代谢相关的抗体或者抗体数量少不足以引起糖代谢紊乱。

本文甲亢组餐前胰岛素、胰岛素/血糖高于正常对照组,但血糖不升高,可能机体代偿通过升高胰岛素使血糖稳定。甲亢1组餐后60min胰岛素、胰岛素/血糖、胰岛素/胰高糖素明显高于甲亢2组、正常对照组,但同时血糖也显著升高,推测甲亢1组患儿存在胰岛素分泌相对不足或质的损害或胰岛素拮抗。Bech[8]发现甲亢患者空腹及餐后血糖均升高,表现胰岛β细胞功能存在质与量的双重损害,对特有的高血糖症胰岛素分泌不增加,空腹及餐后胰岛素前体水平升高。而Pandolfi[3]发现糖耐量减低的甲亢患者,在口服葡萄糖出现高血糖症与高胰岛素血症并存,认为糖耐量与胰岛素分泌无关,而是胰岛素拮抗所致。本文结果显示甲亢1组患儿红细胞膜高、低亲和力胰岛素受体数目餐前、餐后自身对照均明显下降,低亲和力胰岛素受体亲和力餐前、餐后自身对照明显升高,而甲亢2组、正常对照组餐前、餐后自身对照差异均无显著意义。这说明靶细胞受体数目减少是甲亢病人胰岛素抵抗的重要原因。低亲和力胰岛素受体亲和力餐后明显升高可能为机体代偿,但不足以代偿靶细胞受体数目减少所致的胰岛素拮抗,最终血糖升高。正常人空腹时胰岛素受体维持在稳定状态,进餐后由于血糖及血胰岛素水平的升高而使受体数量及亲和力增加。而甲亢患儿空腹时胰岛素受体各值尚能维持在正常状态,但进餐不但未引起胰岛素受体数量增加,反而较餐前降低,不能维持血糖在稳定状态。另外,本文甲亢1组患儿餐后红细胞膜低亲和力胰岛素受体数与胰岛素、C肽呈密切正相关,餐前红细胞膜低亲和力胰岛素受体数明显高于甲亢2组、正常对照组。这可能说明甲亢1组患儿可能始终存在糖代谢紊乱,由于机体代偿引起胰岛素受体数量增加,维持血糖在稳定状态,而餐后胰岛素受体数目与餐前自身对照明显下降,产生胰岛素拮抗,升高胰岛素也(下转第719页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

形成、发展和不良预后有关,但无协同作用。

PTEN、CDK4 与肿瘤密切相关,这两种细胞调节因子已受到人们关注。有报道以腺病毒为载体,PTEN 基因转染两种 PTEN 完全失活的 EC 细胞系 Ishikawa 3H12 及 RL95-2 后,诱导细胞凋亡,并抑制 Ishikawa 3H12 在裸鼠体内的成瘤性,提示 PTEN 有可能成为 EC 病人基因治疗的一种选择[8]。此外,CDK4 过度表达的患者,可望通过采用反义核酸技术,在转录和翻译水平上阻断肿瘤细胞中 CDK4 的异常表达,引起细胞的表型逆转或凋亡,因此,PTEN 和 CDK4 的研究有望为肿瘤的治疗开辟新途径。

参 考 文 献

[1] McMenamin ME, Soung P, Perera S, et al. Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high gleason score and advanced stage[J]. Cancer Res, 1999, 59: 4291-4296.

[2] Kanamori Y, Kigawa J, Itamochi H, et al. Correlation between loss of PTEN expression and Akt phosphorylation in endometrial carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 892-895.

[3] Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer[J]. Modern Pathology, 2001, 14: 672-676.

[4] Pilotti S, Torre GD, Mezzelani A, et al. The expression of MDM2/CDK4 gene product in the differential diagnosis of well differentiated liposarcoma and large deep-seated lipoma[J]. Br J Cancer, 2000, 82: 1271-1275.

[5] Dong Y, Sui L, Sugimoto K, et al. Cyclin D1-CDK4 complex a possible critical factor for cell proliferation and prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas[J]. Int J Cancer, 2001; 95: 209-215.

[6] Shiozawa T, Nikaido T, Shimizu M, et al. Immunohistochemical analysis of the expression of cdk4 and $p16^{INK4}$ in human endometrioid-type endometrial carcinoma[J]. Cancer, 1997, 80: 2250-2256.

[7] Zhu X, Kwon CH, Schlosshauer PW, et al. PTEN induces G_1 cell cycle arrest and decreases cyclin D3 levels in endometrial carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2001, 61: 4569-4575.

[8] Sakurada A, Hamada H, Fukushige S, et al. Adenovirus-mediated delivery of the PTEN gene inibits cell growth by induction of apoptosis in endometrial cancer[J]. Int J Oncol, 1999; 15: 1069-1074.

(上接第 711 页)不能维持血糖的稳定,致血糖升高,甲亢时高胰岛素血症的出现可能是胰岛素受体减少,β细胞代偿的结果。

总之,对甲亢患儿应密切关注糖代谢状况,了解其血糖升高的可能机制及时控制高血糖,对患儿的全面康复和防止各种并发症具有极其重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] 吴瑞萍,胡亚美,江载芳,主编. 实用儿科学[M]. 第 6 版,北京:人民卫生出版社,1996;1952-1954.

[2] 王慕逖,主编. 儿科学[M]. 第 5 版,北京:人民卫生出版社,2001;445.

[3] Pandolfi C, Pellegrini L, Dede A. [Blood glucose and insulin responses to oral glucose in hyperthyroidism][J]. Minerva-Endocrinol, 1996; 21(2): 63-65.

[4] Gasinska T, Nowak S. Impaired carbohydrate tolerance in patients with hyperthyroidism evaluation of some influencing factors[J]. Endokrynol Pol, 1993; 44(1): 37-46.

[5] Casla A, Arrieta F, Grant C, et al. Effect of short and long-term experimental hyperthyoidism on plasma glucose level and insulin secretion during an intravenous glucose load and on insulin binding, insulin receptor kinase activity, and insulin action in adipose tissue[J]. Metabolism, 1993; 42(7): 814-821.

[6] Vardi P, Modan-Mozes D, Ish-Shalom S, et al. Low titer, competitive insulin autoantibodies are spontaneously produced in autoimmune diseases of the thyroid[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1993; 21(2): 161-166.

[7] Ng WY, Thai AC, Lui KF, et al. Occurrence of antibodies to insulin in patients with autoimmune thyroid disease[J]. Ann Acad Med Singapore, 1993; 22(4): 544-548.

[8] Bech K, Damsbo P, Eldrup E, et al. Beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 1996; 44(1): 59-66.