

血清瘦素水平与产后甲状腺炎相关性的病例对照研究

郭慧玲 李晨阳 李玉姝 桑森 单忠艳 滕卫平 关海霞

【摘要】 目的 研究产后 1 年内血清瘦素水平的变化与产后甲状腺炎(PPT)发生的关系。方法 以 57 例 PPT 患者(临床 PPT 34 例,亚临床 PPT 23 例)为病例组,37 名健康产后女性为对照组。收集其产后 3 d 和 3、6、12 个月的血清标本,采用放射免疫分析法测定瘦素水平。**结果** 与对照组相比,病例组在产后 1 年内保持较高水平的瘦素和瘦素/体重指数(LEP/BMI)比值,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。临床 PPT 患者和亚临床 PPT 患者相比,产后 1 年内各时间点的瘦素和 LEP/BMI 比值差异无统计学意义。病例组瘦素和 LEP/BMI 比值与 TSH 呈负相关,与 FT₃ 和 FT₄ 呈正相关。**结论** 产后 1 年内持续较高水平的瘦素可能与 PPT 的发生有关,需要进一步的研究来阐明瘦素在 PPT 发生中的作用。

【关键词】 瘦素; 产后甲状腺炎; 自身免疫性甲状腺疾病

Association of serum leptin level with postpartum thyroiditis: A case control study Guo Huiling*, Li Chenyang, Li Yushu, Sang Miao, Shan Zhongyan, Teng Weiping, Guan Haixia. *Department of Endocrinology, Institute of Endocrinology, key Laboratory of Endocrine Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Guan Haixia, Email: hxguan@vip.126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association of serum leptin (LEP) levels during the first postpartum year with the occurrence of postpartum thyroiditis (PPT). **Methods** Fifty-seven PPT patients consisted of 34 with overt PPT and 23 subclinical PPT. 37 healthy postpartum women were used as controls. Serum samples were obtained at 4 postpartum date points, i. e. 3-days and 3, 6, 12-months postpartum. LEP level was determined by radioimmunoassay. **Results** Compared with control women, PPT patients were maintaining significantly higher levels of LEP and LEP/body mass index (BMI) ratio during the first postpartum year. There was no significant difference in serum LEP level or LEP/BMI ratio between overt PPT and subclinical PPT groups. In PPT patients, LEP and LEP/BMI ratio were negatively correlated with serum TSH, and positively correlated with serum FT₄ and FT₃. **Conclusion** Sustained high levels of serum LEP after delivery may favor the occurrence of PPT. Further studies are needed to clarify the specific role played by LEP in PPT.

【Key words】 Leptin; Postpartum thyroiditis; Autoimmune thyroid disease

(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 31-34)

产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis, PPT)是指妊娠前甲状腺功能正常的妇女在产后第 1 年出现甲状腺功能异常^[1]。这是生育期妇女最常见的自身免疫性甲状腺疾病,全球范围内报道的 PPT 发病率为 1.1%~21.1% 不等^[2]。瘦素(leptin)是相对分子量为 16 000 的脂肪细胞来源的蛋白质,能影响机体的基础代谢、血细胞生成、产热、生殖、血管生成和免疫系统反应^[3]。在人类,瘦素水平的增高与一些自身免疫性疾病有关,比如 1 型糖尿病、类风湿性关节炎和系统性红

斑狼疮^[4]。然而,鲜有研究关注瘦素在 PPT 发生、发展中的作用。为探讨瘦素与 PPT 的相关性,我们设计了这项病例对照研究,检测 PPT 患者和健康女性在产后 1 年内 4 个时间点上的血清瘦素水平,并比较了其动态变化的差异。

对象和方法

一、对象

本研究为回顾性病例对照研究。研究纳入 57 例 PPT 患者(病例组)和 37 名健康产后女性(对照组),所有研究对象均来自之前本课题组进行的 PPT 流行病学调查。PPT 的诊断标准为:妊娠前无甲状腺疾病病史,妊娠末期甲状腺功能正常,产后 6 个月内出现促甲状腺激素(TSH)异常,促甲状腺激素受体抗体

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.01.008

基金项目:国家自然科学基金项目(81170731)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌科,内分泌研究所,内分泌疾病重点实验室(郭慧玲、李玉姝、单忠艳、滕卫平、关海霞);沈阳市妇婴医院妇产科(李晨阳);沈阳市第一人民医院内分泌科(桑森)

通信作者:关海霞,Email:hxguan@vip.126.com

(TRAb)阴性。根据游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和(或)游离甲状腺素(FT_4)水平是否异常,分为临床 PPT(O-PPT)和亚临床 PPT(S-PPT)^[5]。

二、方法

上述研究对象于产后 3 d 和 3、6、12 个月分别留取空腹血样,4 h 内分离血清,-70℃冻存备检。应用固相免疫化学发光酶免法(ICMA)测定血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、TSH、 FT_3 和 FT_4 (上述检测试剂盒均购自美国 DPC 公司),应用酶联免疫吸附法测定 TRAb(试剂盒购自德国 Medipan Diagnostica 公司)。本研究中 TSH 的正常值范围为 0.3~4.8 mIU/L, FT_3 正常值范围为 2.3~6.3 pmol/L, FT_4 正常值范围为 10.3~24.5 pmol/L,TPOAb>50 IU/ml 为阳性,TgAb>40 IU/ml 为阳性,TRAb>2 IU/L 为阳性。应用美国 Millipore 公司放射性免疫检测试剂测定瘦素,上述检测项目的批间 CV 和批内 CV 均<8.3%。

三、统计学处理

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件完成。计量资料的各组数据以 $\bar{x}\pm s$ (正态分布数据)或中位数和范围(非正态分布数据)表示,病例组与对照组间的比较采用 *t* 检验;因 TSH、TPOAb、TgAb 和 TRAb 数值分布不符合正态分布,统计学检验前先予以对数转化。计数资料以频数和率表示,组间差异比较采用卡方检验。相关分析采用 Pearson's 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组研究对象的一般情况

表 1 2 组研究对象产后甲状腺功能、瘦素和瘦素/BMI 比值比较 [$\bar{x}\pm s$, 中位数(范围)]

Tab 1 Comparison of thyroid function, leptin, and leptin/BMI ratio between two groups after delivery [$\bar{x}\pm s, M(\text{Range})$]

组别 Group	例数 <i>n</i>	3 d					3 months		
		LEP ($\mu\text{g/L}$)	LEP/BMI ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^2\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	TSH (mIU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	LEP ($\mu\text{g/L}$)	LEP/BMI ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^2\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	
CON	37	6.98±0.27	0.28±0.01	2.05(0.47-4.68)	N/A	N/A	7.34±0.31	0.29±0.01	
PPT	57	8.60±0.30 ^b	0.34±0.01 ^b	2.68(0.71-9.71)	4.09±0.12	13.28±0.43	9.45±0.38 ^b	0.38±0.01 ^b	
组别 Group	例数 <i>n</i>	3 months			6 months				
		TSH (mIU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	LEP ($\mu\text{g/L}$)	LEP/BMI ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^2\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	TSH (mIU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)
CON	37	1.51(0.55-3.71) ^d	N/A	N/A	7.00±0.35	0.28±0.01	1.17(0.32-4.73) ^d	N/A	N/A
PPT	57	0.24(0.00-75.0) ^{bd}	5.40±0.30 ^d	23.93±1.3 ^d	8.45±0.30 ^b	0.34±0.01 ^b	4.54(0.00-75.0) ^{bc}	4.75±0.23	15.90±0.79
组别 Group	例数 <i>n</i>	12 months							
		LEP ($\mu\text{g/L}$)	LEP/BMI ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^2\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	TSH (mIU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)			
CON	37	6.94±0.28	0.28±0.01	0.94(0.35-3.02) ^d	N/A	N/A			
PPT	57	7.92±0.34 ^a	0.32±0.01 ^a	2.25(0.02-16.7) ^b	5.10±0.14 ^c	17.41±0.4 ^d			

注: BMI: 体重指数 Body mass index; CON: 对照组 Control group; PPT: 产后甲状腺功能异常组 Postpartum thyroiditis group; LEP: 瘦素 Leptin; N/A: 未检测 No detected; months: 月; 与对照组相比 vs CON group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与产后 3 d 相比 vs 3 d after delivery, ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$

病例组的平均年龄和体重指数(BMI)分别是(25.72±2.60)岁和(25.03±0.49) kg/m²,与对照组[(26.62±3.71)岁,(25.06±0.42) kg/m²]均有可比性。O-PPT 患者的年龄较 S-PPT 患者大[(26.63±2.14 对 24.30±2.60)岁, $P=0.005$],但 2 组 BMI 水平相似[(25.02±0.46 对 25.05±0.55) kg/m², $P>0.05$]。

二、2 组研究对象产后 1 年内 TSH 和甲状腺激素水平的变化和比较

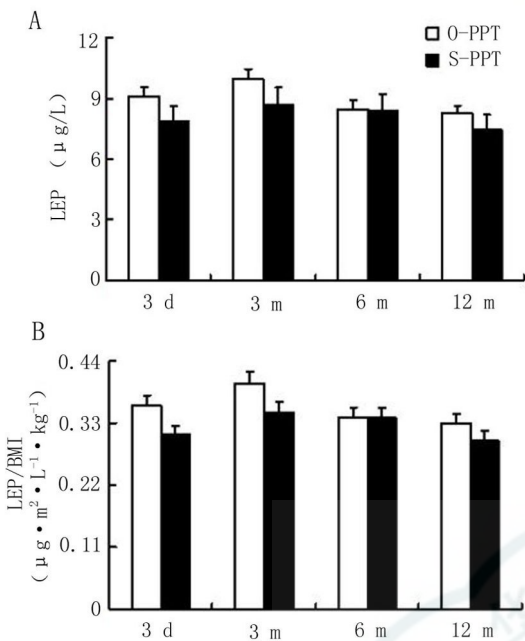
如表 1 所示,对照组 TSH 水平在产后 3 d 最高,随后逐渐降低(与产后 3 d 相比,均 $P<0.05$)。病例组 TSH 水平在产后 3 d 时与对照组相似;至产后 3 个月时,无论是与对照组相比,还是与自身产后 3 d 时相比,TSH 水平均明显降低(均 $P<0.05$);产后 6 个月时,其 TSH 水平明显升高,与对照组和自身产后 3 d 时相比,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);产后 12 个月时降至产后 3 d 的水平。

病例组 FT_3 水平在产后 3 个月和 12 个月时,与产后 3 d 相比明显增高(均 $P<0.05$)。病例组 FT_4 水平在产后 3 d 最低,至产后 3 个月明显升高($P<0.01$),产后 6 个月和 12 个月时虽有下降趋势,但仍高于产后 3 d(均 $P<0.05$)。

三、2 组研究对象产后 1 年内瘦素和瘦素/BMI 比值的变化和比较

如表 1 所示,对照组和病例组在产后 1 年内,瘦素水平均没有显著变化。但与对照组相比,病例组在产后 1 年内瘦素一直处于更高水平(均 $P<0.01$)。

由于瘦素水平受体重影响,本研究以瘦素/BMI 比值进行校正,对照组和病例组的瘦素/BMI 比值变化趋



注:LEP:瘦素 Leptin;BMI:体重指数 Body mass index;O-PPT:临床产后甲状腺炎 Overt postpartum thyroiditis ($n=34$);S-PPT:亚临床产后甲状腺炎 Subclinical postpartum thyroiditis ($n=23$);m:月 Month

图1 临床PPT和亚临床PPT患者产后1年内LEP、LEP/BMI比值的比较

Fig 1 Comparison of LEP and LEP/BMI ratio between overt PPT and subclinical PPT patients 1 after delivery

势和差异比较结果均与瘦素相似。

四、O-PPT和S-PPT患者产后1年内瘦素和瘦素/BMI比值的比较

如图1所示,O-PPT和S-PPT患者产后1年内的瘦素、瘦素/BMI比值动态变化趋势相似。尽管O-PPT患者的瘦素和瘦素/BMI比值在产后各时点均比S-PPT患者高,但差异无统计学意义。

五、TSH、甲状腺激素、TPOAb和TgAb与瘦素、瘦素/BMI比值的相关性

本研究汇总不同产后时间点的数据来分析甲状腺功能参数和自身抗体水平与瘦素、瘦素/BMI比值的相关性。对照组中,血清TSH与瘦素、瘦素/BMI比值无相关($P>0.05$)。但在病例组中,血清TSH与瘦素、瘦素/BMI比值呈负相关($r=-0.16, P=0.018; r=-0.17, P=0.010$);血清 FT_4 与瘦素、瘦素/BMI比值呈正相关($r=0.14, P=0.039; r=0.14, P=0.040$);血清 FT_3 与瘦素、瘦素/BMI比值亦呈正相关($r=0.15, P=0.022; r=0.16, P=0.016$);血清TPOAb和TgAb水平与瘦素、瘦素/BMI比值无相关(均 $P>0.05$)。

讨 论

2005年,本课题组在辽宁省沈阳市碘足量地区进行了一项流行病学调查,首次报道国内产后女性PPT的发生率为11.9%^[5,6]。随后,我们从甲状腺自身抗

体、TPOAb的IgG亚型和T细胞亚群分布等角度,对PPT的发病机制进行了探讨。上述研究结果表明,TPOAb阳性是PPT发生的危险因素,TPOAb的IgG亚型对甲状腺受损发挥主要作用^[7];CD4⁺T细胞亚群的减少、CD8⁺T细胞功能相对增加和调节性T细胞数目的减少可能参与PPT的发生^[8]。

基于已有研究表明瘦素水平增高与某些自身免疫性疾病(如1型糖尿病等)相关,因此我们推测产后血清瘦素的动态变化可能也参与了PPT的发生、发展。查阅文献,仅有Mazziotti等^[9]的1篇报道关注了这个问题,该项研究随访了61例TPOAb阳性和20例TPOAb阴性的育龄女性,分别在她们产后12、16、20和24周时检测甲状腺功能和血清瘦素水平。结果发现,TPOAb阳性者中有52.4%($n=32$)在产后发生PPT(PPTD组),另29例维持正常甲状腺功能(PPTE组),而TPOAb阴性者无1例发生PPT;TPOAb阳性者产后24周内的血清瘦素水平明显高于阴性者;PPTD组的血清瘦素和瘦素/BMI比值在产后持续显著高于TPOAb阴性者;PPTE组的血清瘦素和瘦素/BMI则在产后12周时明显下降。为了给此假设提供更多证据,本研究纳入57例PPT患者和37名年龄及BMI均匹配的健康产后女性,测定了她们在产后1年内4个时间点的血清瘦素水平。结果显示,与健康产后女性相比,PPT患者在产后1年内血清瘦素及瘦素/BMI比值持续处于较高水平,且不受PPT严重程度的影响。本研究 and Mazziotti等的研究共同提示,产后血清瘦素水平持续升高是PPT发生的重要特征,瘦素可能参与了PPT的发病机制。

因为由JAK/STAT通路介导的瘦素信号转导过程必须有下丘脑室旁核促甲状腺激素释放激素(TRH)的参与,而TRH对于TSH和甲状腺激素的正常产生是不可缺少的^[10],所以有人认为瘦素变化可能是TSH和甲状腺激素变化的结果。但实际上甲状腺激素水平与血清瘦素的关系至今仍有争议,如人群研究表明在甲状腺功能减退时血清瘦素水平可低、可高,亦可正常^[11-14]。仔细分析本研究得到的数据,尽管在PPT患者中观察到血清瘦素和瘦素/BMI比值与TSH和甲状腺激素弱相关,但无法用TSH和甲状腺激素水平的改变和差异作为PPT患者产后一直保持较高水平瘦素的理由,因为:(1)PPT患者产后3d时TSH和甲状腺激素水平与对照组无差异,但PPT患者的血清瘦素却明显高于对照组;(2)PPT组在产后3个月时TSH明显降低,6个月时TSH明显升高,但这2个时间点的瘦素水平均一致高于对照组;(3)O-PPT患者的血清甲状腺激素水平与S-PPT患者差异明显,但她们的血清

瘦素水平并无差异。

在 PPT 的发病过程中瘦素究竟如何起作用仍不清楚。但我们应该关注这样的事实——即怀孕时机体免疫反应由 Th2 主导,但出现 PPT 后机体免疫反应迅速转为由 Th1 主导^[15]。根据一些实验性研究,瘦素可刺激 Th1 免疫反应,促进 Th1 介导的自身免疫性疾病的发生和发展,如 1 型糖尿病^[16],此作用是否也能启动或促进 PPT 的发生,还有待于进一步的探讨。

总之,本研究表明与健康女性相比,PPT 患者在产后持续存在较高水平的血清瘦素。这个结果提示瘦素可能参与了 PPT 的发病机制,但仍需更多研究来阐明瘦素在 PPT 发生中的特异作用。

参 考 文 献

- [1] Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism [J]. *N Engl J Med*, 1982, 306:849-852.
- [2] Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of 1119 childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22:605-630.
- [3] Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49: 551-567.
- [4] Barbosa Vde S, Rêgo J, Antônio da Silva N. Possible role of adipokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52:271-287.
- [5] 李晨阳, 关海霞, 李玉妹, 等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21:99-102.
- [6] Guan H, Li C, Li Y, et al. High iodine intake is a risk factor of postpartum thyroiditis: result of a survey from Shenyang, China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28:876-881.
- [7] 李晨阳, 范晨玲, 李玉妹, 等. 产后甲状腺炎患者甲状腺过氧化物酶抗体亚型的动态变化 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47:48-50.
- [8] 李晨阳, 李玉妹, 关海霞, 等. 产后甲状腺炎病程中淋巴细胞亚群、活化 T 细胞及调节性 T 细胞的动态变化 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23:64-66.
- [9] Mazziotti G, Parkes AB, Lage M, et al. High leptin levels in women developing postpartum thyroiditis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60:208-213.
- [10] Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105: 859-861.
- [11] Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61:112-116.
- [12] Teixeira PF, Cabral MD, Silva NA, et al. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition [J]. *Thyroid*, 2009, 19:443-450.
- [13] Oge A, Bayraktar F, Saygılı F, et al. TSH influences serum leptin levels independent of thyroid hormones in hypothyroid and hyperthyroid patients [J]. *Endocr J*, 2005, 52:213-217.
- [14] 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, 17:96-99.
- [15] Kokandi A, Parkes A, Premawardhana L, et al. Association of postpartum thyroid dysfunction with antepartum hormonal and immunological changes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:1126-1132.
- [16] Matarese G, La Cava A, Sanna V, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin [J]? *Trends Immunol*, 2002, 23:182-187.

(收稿日期:2013-04-06)

(本文编辑:周丽斌)

中华医学会