

亚临床甲状腺功能减退症与 2 型糖尿病 肾功能损伤的相关性研究

王珊珊 俞冰鸿 傅雯雯 杨艳辉 孔岩 王靖宇 常宝成 郑妙艳 杨菊红 王颖
许杰 单春艳

天津医科大学朱宪彝纪念医院肾内科, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室
(天津医科大学), 天津市代谢性疾病重点实验室, 天津医科大学朱宪彝纪念医院 & 天
津市内分泌研究所 300134

通信作者: 单春艳, Email: chunyanshan@hotmail.com

【摘要】 目的 了解 2 型糖尿病(T2DM)患者中亚临床甲状腺功能减退症(SCH)与糖尿病肾脏疾病(DKD)、肾功能损伤的相关关系。**方法** 收集 2017 年 9 月至 2018 年 8 月在天津医科大学代谢病医院住院的 656 例 T2DM 患者,按是否合并 DKD 分为非 DKD 组(425 例)和 DKD 组(231 例)。比较 2 组间促甲状腺激素(TSH)水平、SCH 患病率等指标差异。按 TSH 水平分为 3 组:TSH 正常低值组(TSH < 2.5 mIU/L, 383 例), TSH 正常高值组(2.5 mIU/L ≤ TSH ≤ 4.2 mIU/L, 199 例), SCH 组(TSH > 4.2 mIU/L, 74 例)。比较各组间大量白蛋白尿、DKD 患病率、肾功能损伤指标等的差异,并对不同 TSH 水平与 DKD 的相关性行 logistic 回归分析。**结果** 与非 DKD 组相比,DKD 组 TSH 水平、SCH 患病率均升高($Z = 3.670, \chi^2 = 12.978, P$ 均 < 0.05)。与 TSH 正常低值组、TSH 正常高值组相比,SCH 组女性患者比例、大量白蛋白尿、DKD 患病率、24 h 尿蛋白定量水平均升高,估算的肾小球滤过率(eGFR)、 FT_4 水平均降低($F = 10.713 \sim 305.951, P$ 均 < 0.05)。与 TSH 正常低值组相比,TSH 正常高值组各指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。Logistic 回归分析显示,SCH 与 DKD 独立相关($OR = 2.187, 95\% CI: 1.244 \sim 3.847, P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者中 SCH 与 DKD、肾功能损伤密切相关。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退症;糖尿病肾脏疾病;2 型糖尿病

基金项目:天津市科技重大专项与工程(17ZXSCSY00060);天津市科技计划项目(17ZXHLSY00040);天津医科大学朱宪彝纪念医院科研基金(2015DX05, 2018ZDKF11);天津市教委科研计划项目(2016YD05)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2019.06.002

Correlation between subclinical hypothyroidism and renal function injury in patients with type 2 diabetes mellitus Wang Shanshan, Yu Binghong, Fu Wenwen, Yang Yanhui, Kong Yan, Wang Jingyu, Chang Baocheng, Zheng Miaoyan, Yang Juhong, Wang Ying, Xu Jie, Shan Chunyan. Department of Nephrology, NHC Key Laboratory of Hormones and Development (Tianjin Medical University), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Shan Chunyan, Email: chunyanshan@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between subclinical hypothyroidism (SCH) and diabetic kidney disease (DKD), renal function injury in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 656 patients with T2DM in the Metabolic Disease Hospital of Tianjin Medical University were enrolled from September 2017 to August 2018 and divided into non-DKD group (425 cases) and DKD group (231 cases) according to whether they merged DKD or not. The level of thyroid stimulating hormone (TSH) and the prevalence of SCH and so on were compared between two groups. All patients were divided into three groups according to their TSH levels: TSH normal low value group (TSH < 2.5 mIU/L, $n = 383$), TSH normal high value group (2.5 mIU/L ≤ TSH ≤ 4.2 mIU/L, $n = 199$) and SCH group (TSH > 4.2 mIU/L, $n = 74$). The prevalence of macroalbuminuria and DKD, injury markers of renal

function and other indicators were compared among the three groups. The correlation between different levels of TSH and DKD was investigated by logistic regression analysis. **Results** Compared with non-DKD group, the level of thyroid stimulating hormone (TSH) and the prevalence of SCH were increased ($Z = 3.670$, $\chi^2 = 12.978$, all $P < 0.05$) in DKD group. Compared with TSH normal low value group and TSH normal high value group, the proportion of female, prevalence of macroalbuminuria, prevalence of DKD and the level of 24-hour urinary protein were increased, whereas the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and FT_4 level were decreased in SCH group ($F = 10.713-305.951$, all $P < 0.05$). No significant differences were found between TSH normal low value group and TSH normal high value group (all $P > 0.05$) for all of those indicators. Logistic regression analysis showed that SCH was independently correlated with DKD ($OR = 2.187$, 95% $CI: 1.244-3.847$, $P < 0.05$). **Conclusion** SCH is significantly correlated with DKD and renal function injury in patients with T2DM.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism; Diabetic kidney disease; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: Tianjin Major Science and Technology Projects (17ZXSCSY00060); Science and Technology Project in Tianjin (17ZXHLSY00040); Scientific Research Funding of Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital (2015DX05, 2018ZDKF11); The Science & Technology Development Fund of Tianjin Education Commission for Higher Education (2016YD05)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.002

糖尿病和甲状腺疾病是内分泌系统常见的疾病,二者为复杂且相互作用的关系。甲状腺激素 (TH) 直接影响体内三大营养物质的代谢,参与血糖及胰岛功能的调节。糖尿病肾脏疾病 (DKD) 是糖尿病一个主要的微血管并发症,现已成为慢性肾脏疾病的主要病因,未来有可能成为终末期肾病 (ESRD) 的首要病因^[1-2]。研究发现,TH 可直接影响肾脏生长和发育、肾小球滤过率 (GFR)、肾脏转运系统、钠水的体内平衡。TH 的微小变化即可诱导血清促甲状腺激素 (TSH) 水平呈指数变化,而 TSH 是甲状腺功能最敏感、最特异的生化指标。亚临床甲状腺功能减退症 (SCH) 通常缺乏明显的临床症状和体征,在生化上被定义为 TSH 水平升高而血清 FT_4 、 TT_4 水平正常^[3]。早期,临床医生关注 SCH 主要因其增加心血管疾病的风险及全因死亡率^[4]。近 10 年来,SCH 与 DKD 的相关研究越来越多,但目前对 TSH 的参考范围上限不统一,DKD 的诊断缺乏特异性的标准和指标,研究结果异质性较大。故本研究回顾性分析了 2 型糖尿病 (T2DM) 患者中不同 TSH 水平与肾功能损伤的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2017 年 9 月至 2018 年 8 月在天津医科大学代谢病医院住院的 T2DM (WHO 1999 年标准) 患者 656 例,其中男 415 例,女 241 例,年龄 (56.09 ± 11.64) 岁,病程 (10.67 ± 7.55) 年,体重指数 (26.80 ± 3.99) kg/m^2 。排除标准:(1) 除 T2DM 外的其他类型糖尿病。(2) 合并糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖昏迷等糖尿病急性并发症。(3) 急性泌尿系统感染及其他疾病所致的急、慢性肾脏疾

病。(4) 严重心、肺、肝功能疾病及其他系统的严重疾病。(5) 恶性肿瘤。(6) 自身免疫性疾病。(7) 影响代谢功能的慢性疾病,包括下丘脑、垂体、肾上腺疾病。(8) 既往及新发的甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能亢进症及曾行甲状腺手术、 ^{131}I 治疗、口服甲状腺素或抗甲状腺药物的患者。(9) 长期服用胺碘酮、锂盐、抗癫痫药物、利福平药物患者。(10) 妊娠或哺乳期妇女。(11) 资料不全的患者。诊断标准:(1) T2DM 诊断标准:空腹静脉血浆血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验 2 h 静脉血浆血糖 ≥ 11.1 mmol/L。(2) DKD 诊断标准:以持续性白蛋白尿 [尿白蛋白排泄率 (UAER) ≥ 30 mg/24 h; 尿白蛋白与肌酐比值 (UACR) ≥ 3 mg/mmol 或 30 mg/g] 或 GFR 进行性下降 ≤ 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 超过 3 个月,同时排除高血糖以外其他原因引起的慢性肾脏病。(3) SCH 诊断标准:TSH 水平升高而 TT_4 、 FT_4 水平正常,其中 TSH > 4.2 mIU/L 为诊断切点^[3]。本研究经医院伦理委员会批准,且所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 (1) 检测指标及方法:研究对象在空腹状态下测量身高、体重、腰围、臀围。计算体重指数。患者平静休息至少 15 min 后采用台式血压计测定血压。所有研究对象生化数据来自天津医科大学代谢病医院检验学中心。研究对象晚餐后禁食至少 8 h,次日空腹取静脉血。采用全自动生化分析仪测定肝肾功能、血脂等生化指标,高效液相法测定糖化血红蛋白。甲状腺功能指标测定:采用化学发光法测定,正常参考值:TSH:0.27 ~ 4.20 mIU/L, FT_4 : 12.0 ~ 22.0 pmol/L, FT_3 : 3.15 ~ 6.80 pmol/L, 甲状

腺过氧化物酶抗体(TPOAb):0~34 IU/ml。晨尿测定:研究对象血糖控制平稳后晨起空腹留取中段尿,采用免疫透射比法、生化法、ELISA法测定。24 h尿定量测定:研究对象血糖平稳后留取当日7:00至次日7:00的24 h尿液,留尿前避免剧烈运动,适量饮水,采用免疫散射比浊法检测尿液白蛋白,采用酶法检测尿肌酐,正常参考值:UAER:0~20 mg/24 h、尿肌酐:8.84~13.30 mmol/24 h。尿白蛋白排泄异常:UAER \geq 30 mg/24 h,大量白蛋白尿:UAER>300 mg/24 h。估算的GFR(eGFR)计算:采用慢性肾脏病流行病学合作组(CKD-EPI)公式计算。(2)分组标准:按照是否合并DKD分为两组:非DKD组(425例,男262例,女163例);DKD组(231例,男153例,女78例)。按照TSH水平分为3组:TSH正常低值组(383例,男261例,女122例):TSH<2.5 mIU/L;TSH正常高值组(199例,男119例,女80例):2.5 mIU/L \leq TSH \leq 4.2 mIU/L;SCH组(74例,男35例,女39例):TSH>4.2 mIU/L。

1.3 统计学处理 用SPSS 24.0软件进行分析,服从正态或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间使用单因素-ANOVA检验比较组间差异;偏态分布的计量资料用中位数(四分位数)表示,使用Kruskal-Wallis检验比较组间差异。两组间计量资料,若服从正态分布,采用独立样本 t 检验;若服从偏态分布,使用Mann-Whitney U 检验。计数资料以计数(百分比)表示,使用卡方检验比较组间差异。Logistic回归分析不同TSH水平与DKD的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料比较 非DKD组与DKD组间女性患者比例、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、HbA1c、空腹静脉血糖、低密度脂蛋白-胆固醇、TPOAb阳性率差异均无统计学意义。与非DKD组相比,DKD组血尿酸、年龄、病程、体重指数、收缩压、舒张压、高血压患病率、甘油三酯、总胆固醇、糖尿病视网膜病变及大量白蛋白尿患病率、24 h尿蛋白定量、TSH水平、SCH患病率均升高,血清白蛋白、eGFR降低、FT₃及FT₄水平均降低(P 均<0.05),见表1。不同TSH水平患者间谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血尿酸、舒张压、高血压患病率、HbA1c、空腹静脉血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇差异均无统计学意义。与TSH正常低值组、TSH正常高值组相比,SCH组女性患者比例、体重指数、24 h尿蛋白定量、TSH、TPOAb阳性率、大量白蛋白尿及DKD患病率均升高,eGFR、FT₄水平均降低(P 均<0.05)。

与TSH正常低值组相比,SCH组年龄、病程、收缩压、血清白蛋白、糖尿病视网膜病变患病率均升高(P 均<0.05)。与TSH正常低值组相比,正常高值组各指标差异均无统计学意义,见表2。

2.2 不同TSH水平与DKD的logistic回归分析 以不同TSH水平为自变量,DKD为因变量进行logistic回归分析,结果显示:校正年龄、性别、病程、体重指数、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇、高血压后(Mode2),SCH与DKD呈正相关。以SCH为自变量,DKD为因变量进行logistic回归分析,结果显示,无论是否校正危险因素,SCH与DKD均相关,见表3、4。

3 讨论

近来一项荟萃分析显示,T2DM合并SCH的患病率为10.2%,T2DM患者SCH的危险性增加1.93倍(95% CI: 1.66~2.24)^[5]。Diez等^[6]研究显示,T2DM患者SCH的患病率8.5%,其中女性10.4%,男性5.8%。本研究中,T2DM患者SCH的患病率为11.3%(74/656)。女性患者SCH的患病率(16.1%,39/241)明显高于男性(8.4%,35/415),性别相关的差异可能与性激素导致下丘脑-垂体-甲状腺轴异常,使T₄向T₃转换异常,TT₃、FT₃水平下降及rT₃水平升高等有关^[7]。

甲状腺功能异常和糖尿病微血管病变的相关性越来越受到关注,但相关的研究结果不一。TSH的参考范围上限不统一是造成研究结果不一致的原因之一。我国以TSH>4.2 mIU/L为SCH的诊断切点,而美国国家临床生物化学研究院发布的实验室指南显示,95%以上的正常人TSH水平低于2.5 mIU/L,而TSH超过2.5 mIU/L的这类人群,大多数可能是桥本甲状腺炎或其他具有临床意义的原因所致^[8]。因此,有学者提出应该将TSH参考范围的上限定义为<2.5 mIU/L^[9]。Qi等^[10]研究发现,TSH 2.5~4.2 mIU/L可增加DKD的患病风险。但韩国学者Kim等^[11]研究表明,SCH与重度糖尿病视网膜病变(DR)独立相关,而与DKD无关。TSH正常上限值是否应该下调?本研究将TSH正常值组以2.5 mIU/L为切点,进一步分组比较,研究结果显示,与TSH正常低值组相比,TSH正常高值组各指标差异均无统计学意义。随着TSH水平的升高,DKD的患病率逐渐升高,SCH增加DKD的发病风险,调整年龄、性别、病程、体重指数、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇、高血压后,其风险仍然增加(OR=2.187,95% CI:1.244~3.847),但TSH在正常高值时(2.5~4.2 mIU/L)与DKD患病风险增加无关。研究结果与Zou等^[12]的一致。

表 1 非 DKD 组与 DKD 组患者的一般资料[$\bar{x} \pm s, n(\%)$, 中位数(四分位数)]

组别	例数(男/女)	ALB(g/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	UA(μmol/L)	年龄(岁)
非 DKD 组	425(262/163)	44.78 ± 3.68	20.45 (14.70, 32.05)	18.60 (15.30, 24.30)	99.35 ± 15.47	312.36 ± 83.90	55.16 ± 12.09
DKD 组	231(153/78)	41.92 ± 5.31	18.81 (14.00, 29.30)	18.35 (14.80, 22.90)	81.18 ± 28.29	363.64 ± 94.29	57.78 ± 10.59
<i>t/Z/χ²</i> 值	1.355	7.088	1.702	0.899	8.960	6.791	2.768
<i>P</i> 值	0.244	<0.001	0.089	0.368	<0.001	<0.001	0.006
组别	例数	病程(年)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HBP	HbA1c(%)
非 DKD 组	425	9.08 ± 7.06	26.40 ± 3.93	131 ± 16	81 ± 10	227(53.41)	8.53 ± 1.82
DKD 组	231	13.60 ± 7.56	27.55 ± 4.00	141 ± 17	83 ± 10	183(79.22)	8.39 ± 1.68
<i>t/Z/χ²</i> 值		7.639	3.578	7.776	1.977	42.533	0.931
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.048	<0.001	0.352
组别	例数	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	DR	大量白蛋白尿
非 DKD 组	425	10.03 ± 3.13	1.61(1.07, 2.40)	5.09 ± 1.24	3.28 ± 0.97	93(21.88)	0(0)
DKD 组	231	9.84 ± 3.10	2.05(1.26, 3.13)	5.48 ± 1.65	3.44 ± 1.17	126(54.55)	104(45.02)
<i>t/Z/χ²</i> 值		0.734	4.156	3.100	1.767	71.795	227.392
<i>P</i> 值		0.463	<0.001	0.002	0.078	<0.001	<0.001
组别	例数	U-Pro(g/24 h)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)	TPOAb 阳性	SCH
非 DKD 组	425	0.10(0.07, 0.10)	4.81 ± 0.67	17.95 ± 2.65	2.08(1.43, 2.87)	34(8.00)	34(8.00)
DKD 组	231	0.59(0.20, 2.55)	4.57 ± 0.76	16.99 ± 2.47	2.48(1.71, 3.48)	16(6.93)	40(17.31)
<i>t/Z/χ²</i> 值		20.156	4.222	4.543	3.670	0.245	12.978
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.621	<0.001

注:ALB:血清白蛋白;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:门冬氨酸氨基转移酶;eGFR:估算的肾小球滤过率;UA:血尿酸;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;HBP:高血压;FPG:空腹血糖;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;TSH:促甲状腺激素;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;U-Pro:尿蛋白;SCH:亚临床甲状腺功能减退症;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 3 组不同 TSH 水平患者临床特征比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$, 中位数(四分位数)]

组别	例数(男/女)	ALB(g/L)	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73m ²) ⁻¹]	UA(μmol/L)		
TSH 正常低值组	383(261/122)	44.02 ± 4.04	20.80(14.80, 32.00)	18.90(15.10, 24.25)	96.31 ± 20.06	323.40(270.00, 384.20)		
TSH 正常高值组	199(119/80)	43.81 ± 4.93	18.75(14.40, 28.50)	17.80(14.80, 22.20)	91.60 ± 23.77	317.75(259.70, 386.80)		
SCH 组	74(35/39) ^{ab}	42.26 ± 5.61 ^a	19.15(12.90, 34.30)	19.20(15.80, 23.90)	78.24 ± 26.47 ^{ab}	342.00(280.30, 396.40)		
<i>F/H/χ²</i> 值	46.152	4.344	4.263	1.880	20.482	2.127		
<i>P</i> 值	<0.001	0.013	0.119	0.391	<0.001	0.345		
组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HBP	HbA1c(%)
TSH 正常低值组	383	55.20 ± 11.05	10.06 ± 7.17	26.73 ± 4.03	132 ± 15	81 ± 9	226(59.0)	8.51 ± 1.74
TSH 正常高值组	199	56.52 ± 12.58	11.14 ± 8.13	26.61 ± 4.07	136 ± 19	81 ± 10	131(65.8)	8.49 ± 1.86
SCH 组	74	59.51 ± 11.48 ^a	12.57 ± 7.56 ^a	27.74 ± 3.47 ^{ab}	141 ± 20 ^a	82 ± 10	53(71.6)	8.31 ± 1.71
<i>F/H/χ²</i> 值		4.504	4.028	2.368	9.132	0.278	41.000	0.345
<i>P</i> 值		0.011	0.018	0.095	<0.001	0.757	<0.001	0.708
组别	例数	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	DKD	DR	
TSH 正常低值组	383	9.82 ± 2.89	1.69(1.10, 2.61)	5.16 ± 1.33	3.31 ± 0.96	117(30.5)	112(29.2)	
TSH 正常高值组	199	10.15 ± 3.25	1.62(1.16, 2.43)	5.19 ± 1.46	3.28 ± 1.14	74(37.2)	71(35.7)	
SCH 组	74	10.23 ± 3.82	1.93(1.26, 2.75)	5.64 ± 1.61	3.62 ± 1.19	40(54.1) ^{ab}	36(48.6) ^a	
<i>F/H/χ²</i> 值		0.969	2.035	3.480	3.100	57.372	72.445	
<i>P</i> 值		0.380	0.362	0.031	0.046	<0.001	<0.001	
组别	例数	大量白蛋白尿	U-Pro(g/24 h)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)	TPOAb 阳性	
TSH 正常低值组	383	53(13.8)	0.10(0.08, 0.23)	4.78 ± 0.73	17.88 ± 2.62	1.63(1.21, 2.02)	22(5.7)	
TSH 正常高值组	199	27(13.6)	0.10(0.08, 0.25)	4.71 ± 0.69	17.57 ± 2.60	2.95(2.69, 3.40)	11(5.5)	
SCH 组	74	24(32.4) ^{ab}	0.14(0.10, 2.07) ^{ab}	4.51 ± 0.63 ^a	16.37 ± 2.35 ^{ab}	5.43(4.82, 7.11) ^{ab}	17(23.0) ^{ab}	
<i>F/H/χ²</i> 值		305.951	10.724	4.896	10.713	505.433	471.244	
<i>P</i> 值		<0.001	0.005	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	

注:ALB:血清白蛋白;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;eGFR:估算的肾小球滤过率;UA:血尿酸;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;HBP:高血压;FPG:空腹血糖;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;DKD:糖尿病肾脏疾病;DR:糖尿病视网膜病变;TSH:促甲状腺激素;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;U-Pro:尿蛋白;与 TSH 正常低值组相比,^a*P* < 0.05;与 TSH 正常高值组相比,^b*P* < 0.05;1 mmHg=0.133 kPa

表 3 不同 TSH 水平与 DKD 的 logistic 回归分析

组别	Model1		Model2	
	P 值	OR(95% CI)	P1 值	OR(95% CI)
TSH 正常 低值组		1.00		1.00
TSH 正常 高值组	0.106	1.346 (0.939 ~ 1.930)	0.359	1.220 (0.798 ~ 1.867)
SCH 组	<0.001	2.675 (1.612 ~ 4.438)	0.009	2.222 (1.216 ~ 4.061)

注:TSH:促甲状腺激素;DKD:糖尿病肾脏疾病;Model1:未校正;Model2:校正年龄、性别、病程、体重指数、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇、高血压

表 4 SCH 与 DKD 的 logistic 回归分析

组别	Mode3		Mode4	
	P 值	OR(95% CI)	P1 值	OR(95% CI)
TSH 正常值组		1.00		1.00
SCH 组	<0.001	2.408 (1.477 ~ 3.927)	0.007	2.187 (1.244 ~ 3.847)

注:TSH:促甲状腺激素;DKD:糖尿病肾脏疾病;SCH:亚临床甲状腺功能减退症;Mode3:未校正;Mode4:校正年龄、性别、病程、体重指数、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇、高血压

Yasuda 等^[13]研究发现,与甲状腺功能正常者相比,SCH 患者 UACR 水平升高,TSH 是 T2DM 患者白蛋白尿的独立危险因素。SCH 与 DKD 相关的机制可能为: SCH 引起心排量减少及肾内血管收缩,导致肾血流量减少、GFR 下降^[14]。SCH 引起血脂代谢紊乱、凝血及纤溶系统异常,加速动脉粥样硬化,累及肾血管,最终导致肾缺血、DKD 进展^[15]。SCH 时可导致内皮型一氧化氮合酶活性下降,引起血浆一氧化氮含量下降而出现内皮功能障碍^[16]。系统性内皮功能紊乱是 DKD 的致病机制之一。SCH 患者体内氧化-抗氧化系统失衡,氧化应激产物堆积,通过激活蛋白激酶 C、多元醇代谢通路及晚期糖基化终末产物的形成,促进 DKD 的发生与进展^[17]。另外,SCH 患者伴有慢性低度炎症反应,血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、C 反应蛋白水平升高。慢性低度炎症反应使内皮通透性增加,血管舒缩功能异常,同时可以促进系膜细胞增生及细胞外基质产生异常、诱导细胞凋亡和坏死,在 DKD 发病和发展发挥作用^[18-19]。SCH 常伴有胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗可以增加肾毛细血管的静水压和通透性,从而在早期 DKD 的发病机制中起作用^[20-21]。研究显示,甲状腺自身抗体特别是 TPOAb 的滴度与 SCH 的发生及进展相关^[22-23]。本研究中 SCH 组 TPOAb 的阳性率明显高于 TSH 正常值组(23.0% 比 5.7%)。肾脏和甲状腺自身免疫来源相关,甲状腺自身抗体、甲状腺球蛋白及其相关的免疫复合物可沉积在肾小球基底膜,从而引起肾脏的损伤^[24]。肾小球基底膜最初的变化,可能对邻近的足细胞、内皮细胞、系膜细胞产生了功能上的重要影响,从而影响

肾小球滤过^[25]。

当然,本研究也存在一些缺陷。首先,本研究是一个单中心、横断面研究,存在一定的选择偏移,且无法证明 SCH 与 DKD 之间的因果关系。其次,仅用 1 次甲状腺功能测定的结果定义 SCH,无法排除 SCH 的短暂升高,说明 SCH 与 DKD 关系的复杂性。总之,T2DM 患者 SCH 与 DKD、肾功能损伤密切相关。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (Suppl 1): S105-S118. DOI: 10.2337/dc18-S010.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (9): 905-906. DOI: 10.1056/NEJMe1602469.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [4] 田勃, 刘国强, 洪天配. 亚临床甲状腺功能异常与心血管疾病的关系 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30 (z1): 15-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2010.s1.006.
- [5] Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (8): e0135233. DOI: 10.1371/journal.pone.0135233.
- [6] Diez JJ, Iglesias P. An analysis of the relative risk for hypothyroidism in patients with type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2012, 29 (12): 1510-1514. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03687.x.
- [7] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (3): 789-824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
- [8] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58 (2): 138-140. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01681.x.
- [9] Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (9): 5483-5488. DOI: 10.1210/jc.2005-0455.
- [10] Qi Q, Zhang QM, Li CJ, et al. Association of thyroid-stimulating hormone levels with microvascular complications in type 2 diabetes patients [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2715-2720. DOI: 10.12659/msm.902006.
- [11] Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2011, 58 (12): 1065-1070. DOI: 10.1507/endocrj.ej11-0199.
- [12] Zou J, Tian F, Zhang Y, et al. Association between thyroid hormone levels and diabetic kidney disease in euthyroid patients with type 2 diabetes [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 4728. DOI: 10.1038/s41598-018-22904-7.
- [13] Yasuda T, Kaneto H, Kuroda A, et al. Subclinical hypothyroidism is independently associated with albuminuria in people with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94 (3): e75-e77. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.08.019.
- [14] Shin DH, Lee MJ, Lee HS, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism [J]. Thyroid, 2013, 23 (6): 654-661. DOI: 10.1089/thy.2012.0475.
- [15] Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women [J]. Endocr J, 2006, 53 (5): 653-657. DOI: 10.1507/endocrj.k06-018.
- [16] Gong N, Gao C, Chen X, et al. Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats [J]. Endocr Connect, 2018, 7 (4): X1. DOI: 10.1530/EC-18-0007e.

(下转第 376 页)

脑卒中大鼠具有神经保护作用^[17]。Müller细胞轴突内含有丰富的线粒体,糖尿病状态下易造成线粒体损伤,从而导致线粒体膜电位降低,凋亡相关蛋白表达异常,最终引起细胞凋亡。本研究发现,高糖环境下Bcl-2表达下降,Bax表达增加,Bcl-2/Bax比值降低,线粒体膜电位降低,细胞凋亡率增加,提示高糖环境下Müller细胞的凋亡可能与线粒体凋亡通路有关。给予NRG-1处理后,Bcl-2表达增加,Bax表达下降,Bcl-2/Bax比值增加,线粒体膜电位也随之增加,细胞凋亡率明显下降,说明NRG-1可抑制Müller细胞的凋亡,其机制可能与抑制线粒体凋亡途径有关。

综上所述,高糖环境下可激活氧化应激反应,从而诱导Müller细胞凋亡。NRG-1可抑制高糖诱导的Müller细胞凋亡,其机制可能与抑制线粒体凋亡途径有关。但因糖尿病发病机制复杂,NRG-1对糖尿病时Müller细胞损伤的作用还有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(6): 423-451. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.07.001.
- [2] Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(7): 915-930. DOI: 10.1007/s00417-010-1315-z.
- [3] Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF[J]. *Open Ophthalmol J*, 2013, 7: 4-10. DOI: 10.2174/1874364101307010004.
- [4] Fricker FR, Bennett DL. The role of neuregulin-1 in the response to nerve injury[J]. *Future Neurol*, 2011, 6(6): 809-822.
- [5] Li Y, Xu Z, Ford GD, et al. Neuroprotection by neuregulin-1 in a rat model of permanent focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2007, 1184: 277-283. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.09.037.
- [6] 冯灵美, 蔡季平, 魏锐利. Neuregulin-1 对大鼠急性视神经损伤的保护作用研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(7): 789-793. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.07.034.
- [7] 刘晓妮, 王颖, 李桃桃, 等. 血管紧张素转换酶基因 rs4353 多态性与糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38(3): 149-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.002.
- [8] Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, et al. Retinal ganglion cell loss in children with type 1 diabetes mellitus without diabetic retinopathy[J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017, 48(6): 473-477. DOI: 10.3928/23258160-20170601-05.
- [9] Altmann C, Schmidt MHH. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): pii: E110. DOI: 10.3390/ijms19010110.
- [10] Han N, Yu L, Song Z, et al. Agmatine protects Müller cells from high-concentration glucose-induced cell damage via N-methyl-D-aspartic acid receptor inhibition[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1098-1106. DOI: 10.3892/mmr.2015.3540.
- [11] Maiese K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 875961. DOI: 10.1155/2015/875961.
- [12] Zhang XH, Feng ZH, Wang XY. The ROCK pathway inhibitor Y-27632 mitigates hypoxia and oxidative stress-induced injury to retinal Müller cells[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(3): 549-555. DOI: 10.4103/1673-5374.228761.
- [13] Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(4): 783-791. DOI: 10.1172/JCI2425.
- [14] Hou S, Shen PP, Zhao MM, et al. Mechanism of mitochondrial connexin43's protection of the neurovascular unit under acute cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): pii: E679. DOI: 10.3390/ijms17050679.
- [15] Gu N, Ge K, Hao C, et al. Neuregulin1 β effects on brain tissue via ERK5-dependent MAPK pathway in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61(4): 607-616. DOI: 10.1007/s12031-017-0902-4.
- [16] Lasiene J, Komine O, Fujimori-Tonou N, et al. Neuregulin 1 confers neuroprotection in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice via restoration of C-boutons of spinal motor neurons[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4: 15. DOI: 10.1186/s40478-016-0286-7.
- [17] Simmons LJ, Surles-Zeigler MC, Li Y, et al. Regulation of inflammatory responses by neuregulin-1 in brain ischemia and microglial cells *in vitro* involves the NF-kappa B pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 237. DOI: 10.1186/s12974-016-0703-7.

(收稿日期: 2019-04-22)
(本文编辑: 刘欣)

(上接第 372 页)

- [17] Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism[J]. *J Med Biochem*, 2015, 34(3): 323-331. DOI: 10.2478/jomb-2014-0044.
- [18] Türemen EE, Çetinarslan B, Şahin T, et al. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis[J]. *Endocr J*, 2011, 58(5): 349-354. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-333.
- [19] Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(5): 837-844. DOI: 10.1007/s11255-016-1488-4.
- [20] Bjornstad P, Maahs DM, Cherney DZ, et al. Insulin sensitivity is an important determinant of renal health in adolescents with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 3033-3039. DOI: 10.2337/dc14-1331.
- [21] Hsu CC, Chang HY, Huang MC, et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 982-987. DOI: 10.2337/dc10-1718.
- [22] Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34(1): 77-83. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x.
- [23] Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, et al. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4): 349-354. DOI: 10.1007/s1154-018-9477-9.
- [24] Suher M, Koc E, Ata N, et al. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function[J]. *Ren Fail*, 2005, 27(6): 739-742. DOI: 10.1080/08860220500243338.
- [25] 任惠珠, 王珊珊, 郑妙艳, 等. 肾小球基底膜中胶原的合成、降解与糖尿病肾病[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35(4): 252-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.04.010.

(收稿日期: 2019-04-23)
(本文编辑: 刘欣)