

• 论 著 •

# 糖尿病患者检测甲状腺激素及抗体的临床意义

刘芯宇

(国家康复辅具研究中心附属康复医院检验科, 北京 100171)

**摘要:**目的 探讨糖尿病(DM)患者检测甲状腺激素及其抗体变化的临床意义。方法 将 108 例受试者分为 A 组(36 例, 单纯 DM 组)、B 组(36 例, 微量清蛋白尿组), 同期体检健康者纳入 C 组(36 例, 健康对照组)。测定 72 例 DM 患者血清中总三碘甲腺原氨酸(TT<sub>3</sub>)、总甲状腺素(TT<sub>4</sub>)、游离三碘甲腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺过氧化酶抗体(TPO-Ab)、β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及尿微清蛋白(UmA1b)水平, 并与 36 例健康人作比较, 总体比较采用单因素方差分析(ANOVA 检验), 组间比较采用方差分析中均数的两两比较(LSD 检验)。结果 与健康对照组比较, A、B 两组血清 TT<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub> 显著下降, 三组及组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但 TT<sub>4</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH 三组分别比较, 均无显著性改变( $P > 0.05$ ), 当出现肾功能指标异常时, 常伴有 TG-Ab、TPO-Ab 增高, 三组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。B、C 两组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 由于代谢异常, DM 病情的变化会影响甲状腺激素水平的变化。当病情进展出现肾功能指标改变时, 常伴有 TG-Ab、TPO-Ab 的升高。因此, DM 患者可辅助检查甲状腺功能, 随病情加重应关注甲状腺并发症的发生, 并及时采取治疗措施。

**关键词:** 糖尿病; 甲状腺激素; 代谢异常; 并发症

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.09.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)09-1215-03

## Clinical significance of detecting thyroid hormones and its antibodies in diabetic patients

Liu Xinyu

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Rehabilitation Hospital, National Research Center for Rehabilitation Technical Aids, Beijing 100171, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical significance of detecting thyroid hormones and their antibodies in the patients with diabetes mellitus(DM). **Methods** 108 cases of DM were divided into the group A (36 cases, simple diabetes group), B (36 cases, microalbuminuria group) and C (36 cases, healthy control group). The levels of TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH, TG-Ab, TPO-Ab, β<sub>2</sub>-MG and HbA1c in serum and Uma1b in urine were detected ANOVA and LSD were used to conduct the statistical comparison by SPSS 17.0 software. **Results** Compared with the healthy control group, serum TT<sub>3</sub> and FT<sub>3</sub> levels in the group A and B were significantly decreased, the difference among 3 groups and between the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). But TT<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub> and TSH had no statistical difference among 3 groups ( $P > 0.05$ ). When the renal function abnormalities appeared, which was often accompanied with the TG-Ab and TPO-Ab increase, the difference among 3 groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ), the difference between the group B and C had statistical significance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The DM condition change could affect the thyroid hormone levels due to the abnormal metabolisms. With the disease progressing, the renal function indicators changes appear, which is often accompanied by TG-Ab and TPO-Ab increase. Therefore, the assisted detection of thyroid function may be performed in diabetic patients. With the disease progressing, the thyroid complications should be concerned and the treatment measures should be timely taken.

**Key words:** diabetes; thyroid hormone; abnormal metabolism; complications

近年,糖尿病(DM)发病率迅速提高。胰岛素的应用使 DM 病死率明显下降, DM 慢性并发症成为威胁人类健康的主要原因<sup>[1]</sup>。研究表明, DM 可从各种途径及水平影响甲状腺功能, 而甲状腺功能异常又可反过来影响糖、脂肪、蛋白质代谢, 进而促进 DM 进程及其并发症的发生<sup>[2-3]</sup>。本文旨在讨论早期检测甲状腺功能对于 DM 及其并发症防治的意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院 2013 年 9 月至 2014 年 8 月 DM 患者 72 例, 其中 A 组为单纯 DM 组(36 例, 男 19 例, 女 17 例, 年龄 55~71 岁, 平均 65.5 岁); B 组为微量清蛋白尿组(36 例, 男 20 例, 女 16 例, 年龄 55~71 岁, 平均 65.5 岁)。既往均无甲状腺疾病、内分泌疾病, 无糖皮质激素、镇静剂、吠塞米及多巴胺类等药物应用史。除哺乳期、孕期妇女。尿常规检查排除大量蛋白

尿患者。C 组为健康对照组(36 例, 男 18 例, 女 18 例, 年龄 55~71 岁, 平均 65.5 岁), 经临床检查均无 DM、甲状腺疾病等。

**1.2 仪器与试剂** 检测总三碘甲腺原氨酸(TT<sub>3</sub>)、总甲状腺素(TT<sub>4</sub>)、游离三碘甲腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺过氧化酶抗体(TPO-Ab)、测定使用雅培 i2000 化学发光仪; β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)、糖化血红蛋白(HbA1c)测定使用 AU2700 全自动生化分析仪; 尿微清蛋白(UmA1b)测定使用 Nycocad Reader II 测定仪。所用试剂均为仪器原装配套试剂。

**1.3 方法** 三组人群清晨空腹采左臂静脉血, 40 min 后离心取血清 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH、TG-Ab、TPO-Ab、β<sub>2</sub>-MG; 取 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝血浆检测 HbA1c。同时留首次晨尿, 1 h 内送检 Uma1b。

**1.4 统计学处理** 利用 SPSS 17.0 分析软件对检验结果进行统计学分析,单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验各组数据为正态分布。采用方差齐性检验,各组数据方差齐性;单因素方差分析及组间比较(ANOVA、LSD 检验)分析各组指标的差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 ANOVA 检验** 比较  $TT_3$ 、 $TT_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 的变化三组测试人群组间比较  $TT_3$ 、 $FT_3$  差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而  $TT_4$ 、 $FT_4$ 、TSH 无统计学意义( $P > 0.05$ )。使用 LSD 检验三组间两两比较, $TT_3$ 、 $FT_3$  差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。上述结果提示,DM 患者常伴有  $TT_3$ 、 $FT_3$  降低,且随

DM 病情的进展变化增大。

**2.2 比较 TG-Ab、TPO-Ab、UmA1b、 $\beta_2$ -MG、HbA1c 的变化特点** ANOVA 检验分别比较三组测试人群的 TG-Ab、TPO-Ab、UmA1b、 $\beta_2$ -MG、HbA1c,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LSD 检验比较 TG-Ab、TPO-Ab、UmA1b、 $\beta_2$ -MG, C 组与 A 组、B 组与 A 组比较, TG-Ab、TPO-Ab 两项指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ );C 组与 B 组比较, TG-Ab、TPO-Ab 两项指标差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。上述指标提示单纯 DM 期患者 TG-Ab、TPO-Ab 无明显改变,当 DM 未得到良好控制、病情进展到肾功能指标发生改变时,常伴有 TG-Ab、TPO-Ab 明显升高。

表 1 DM 患者各组数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

|                     | A 组(单纯 DM 组)           | B 组(微量清蛋白尿组)            | C 组(健康对照组)             | F       | P     |
|---------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------|-------|
| $TT_3$ (nmol/L)     | 0.98±0.15 <sup>#</sup> | 0.78±0.14 <sup>#</sup>  | 1.25±0.12 <sup>#</sup> | 106.163 | 0.000 |
| $TT_4$ (nmol/L)     | 84.11±15.28            | 83.94±13.51             | 84.19±14.44            | 0.030   | 0.997 |
| $FT_3$ (pmol/L)     | 3.17±0.72 <sup>#</sup> | 1.78±0.63 <sup>#</sup>  | 4.66±0.83 <sup>#</sup> | 140.710 | 0.000 |
| $FT_4$ (pmol/L)     | 13.26±2.24             | 13.08±2.20              | 14.16±2.96             | 1.975   | 0.144 |
| TSH( $\mu$ IU/ml)   | 2.13±1.01              | 2.47±1.02               | 2.21±0.93              | 1.146   | 0.322 |
| TG-Ab(kIU/L)        | 59.07±26.54            | 117.36±29.32            | 55.06±22.82            | 62.983  | 0.000 |
| TPO-Ab(kIU/L)       | 14.65±3.68             | 33.38±4.14 <sup>#</sup> | 14.42±3.14             | 315.678 | 0.000 |
| UmA1b(mg/L)         | 12.37±5.90             | 43.18±6.45 <sup>#</sup> | 8.71±5.19              | 373.963 | 0.000 |
| $\beta_2$ -MG(mg/L) | 1.67±0.31              | 2.99±0.33 <sup>#</sup>  | 1.53±0.38              | 200.983 | 0.000 |
| HbA1c(%)            | 6.53±0.66              | 7.80±0.73               | 4.63±0.70              | 186.077 | 0.000 |

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 三组间比较; <sup>#</sup>:  $P < 0.05$ , 与健康对照组比较。

**3 讨论**

本试验表明,  $TT_3$ 、 $FT_3$  在 DM 发生甲状腺并发症早期最先出现降低。有研究表明, 定期检测甲状腺激素的变化对评估 DM 的病情具有提示作用<sup>[4-6]</sup>。相关资料表明, DM 通过免疫学机制、细胞因子途径、下丘脑-垂体-甲状腺轴调解等多种途径影响甲状腺功能, 引起相关代谢紊乱, 从而导致甲状腺激素改变<sup>[7]</sup>。此外, DM 患者可以合并低  $T_3$  综合征, 表现为  $TT_3$ 、TSH 的降低<sup>[8]</sup>, 从而导致  $FT_3$  降低。而在本研究中 TSH 多出现增高, 但差异不具有统计学意义( $P < 0.05$ )。病变早期甲状腺功能损伤不明显, 由于  $TT_3$ 、 $FT_3$  降低, 甲状腺对 TSH 的反应性降低, 导致 TSH 反应性增高所致, 而  $TT_4$ 、 $FT_4$  并无明显改变。同时, 由于肾脏在甲状腺激素的生成、分解及降解中起重要作用, 因此在肾功能发生改变时, 甲状腺减退的表现会更加明显。HbA1c 代表近 2~3 月内血糖平均水平, 受外界影响小, 是 DM 监控的“金标准”, 能较准确地反映病程。HbA1c 随病程的改变而升高, 各组差异显著, 说明甲状腺激素随 DM 的病程的进展明显降低。

此外, 甲状腺激素的异常也作为病因参与到 DM 的发病过程, 甚至影响 DM 患者的预后<sup>[9]</sup>。因此, 早期检测甲状腺激素, 尤其  $TT_3$ 、 $FT_3$  对于 DM 病程的干预意义尤为重要。

UmA1b 是 DM 肾病(DN)早期的诊断标准之一。本试验数据显示, DN 早期如伴有  $\beta_2$ -MG 升高, 常会出现 TG-Ab、TPO-Ab 的增高, 而在单纯 DM 时期, TG-Ab、TPO-Ab 虽有个别增高, 但差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。这说明当 DM 患者出现肾功能异常时,  $\beta_2$ -MG、UmA1b 升高, 多伴有 TG-Ab、TPO-Ab 明显升高, 这与 DM 患者高胰岛素血症、胰岛素抵抗等因素有关。DM 进展到肾损伤早期时可合并甲状腺自身抗

体改变, 这与 DM 患者高胰岛素血症、胰岛素抵抗等因素有关。此外, 1 型 DM 由于自身免疫功能紊乱, 常合并甲状腺自身抗体的升高<sup>[10-11]</sup>, 而 2 型 DM 甲状腺结节的发生率为 54.4%<sup>[12]</sup>, 表现为 TG-Ab、TPO-Ab 升高, 出现免疫功能紊乱, 导致自身抗体产生, 同时极有可能伴发肾功能异常。因此, 在关注肾功能变化的同时应关注 TG-Ab、TPO-Ab 的改变, 避免漏诊。

综上所述, DM 患者除胰岛  $\beta$  细胞分泌异常外, 对其他内分泌器官或腺体, 尤其甲状腺功能影响尤为明显, 二者相互影响, 加速病程。因此, DM 患者就诊时强调甲状腺功能的检测, 及早采取防治措施, 对于 DM 的治疗具有重要意义。

**参考文献**

- [1] 左玉如. 糖尿病患者血清  $T_3$ 、 $FT_3$  的变化及其意义[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(4): 8-9.
- [2] 潘洁敏, 包玉倩, 陆蔚, 等. 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素水平的变化及意义[J]. 上海医学, 2009, 32(5): 424-427.
- [3] 凌彩虹, 王佳妮, 单忠艳. 代谢综合征与血清促甲状腺激素水平关系的研究[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(12): 1805-1806.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [5] 王玫, 任安, 王东. 2 型糖尿病合并亚临床甲减与糖尿病血管并发症相关性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(36): 66-70.
- [6] 王生龙. 糖尿病合并促甲状腺激素、甲状腺激素异常 28 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2008, 3(9): 42-43.
- [7] 刘志军, 杨秀蓉, 熊青峰, 等. 2 型糖尿病甲状腺功能及甲状腺自身抗体的评价[J]. 华南国防医学杂志, 2008, 22(6): 19-21.
- [8] 王秋萍. 1226 例 2 型糖尿病新发甲状腺功能异常临床分析[J]. 中国临床医师, 2009, 37(8): 33-34.

对照组 CA199 水平: (13.24±4.55)U/mL, 糖尿病组 CA199 水平: (67.25±19.73)U/mL, 两者之间的比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

2.2 糖尿病组患者血清 CA199 水平比较 见表 1。

表 1 653 例糖尿病患者血清 CA199 水平比较[n(%)]

| 组别   | 阳性        | 阴性         |
|------|-----------|------------|
| 良好组  | 9(3.73)** | 232(96.27) |
| 尚可组  | 12(5.88)* | 192(94.12) |
| 控制差组 | 51(24.52) | 157(75.48) |

\*:  $P<0.05$ , 与尚可组比较; \*\*:  $P<0.05$ , 与良好组比较。

2.3 CA199 阳性糖尿病患者追踪观察结果 良好组 CA199 水平 2013 年与 2010 年比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。尚可组 CA199 水平 2013 年与 2010 年比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 值得关注的是控制差组血清 CA199 水平在 2010 年和 2011 年间比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但随着时间推移病情加重, 患者血清 CA199 水平逐渐上升, 2013 年与 2010 年 CA199 水平差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 2010~2013 年各组 CA199 阳性糖尿病患者血清 CA199 水平变化( $\bar{x}\pm s$ , U/mL)

| 组别   | n  | 2010 年     | 2011 年     | 2012 年     | 2013 年       |
|------|----|------------|------------|------------|--------------|
| 良好组  | 9  | 44.85±1.38 | 45.16±1.65 | 45.88±1.82 | 46.34±2.08   |
| 尚可组  | 12 | 49.18±3.28 | 51.15±3.55 | 53.22±3.87 | 52.49±4.03   |
| 控制差组 | 15 | 79.04±7.15 | 82.34±9.18 | 89.66±9.85 | 98.85±12.55* |

\*:  $P<0.05$ , 与 2010 年比较。

3 讨论

多篇文献指出, 糖尿病患者免疫力低下, 体内激素水平紊乱, 且在长期高血糖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗的作用下, 机体易患恶性肿瘤, 特别是胰腺癌<sup>[4-5]</sup>。糖类抗原 CA199 是一种胃肠道肿瘤相关抗原, 其诊断胰腺癌的敏感度是 70%~90%, 特异度是 68%~91%<sup>[6]</sup>。

本研究中健康对照组与糖尿病组 CA199 血清水平差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 提示长期的高血糖状态导致糖尿病患者血清 CA199 水平高于健康人群。糖尿病患者中血清 CA199 升高的原因多考虑为胰腺外分泌功能损伤, 在长期的高血糖影响下, 胰腺组织正常细胞被脂肪细胞或纤维结缔组织代替, 淀粉样物质沉积于胰腺内, 导致组织和细胞的玻璃样变, 随后进一步变性、坏死, 致使有核细胞内的糖蛋白成分 CA199 大量释放入血<sup>[7]</sup>, 血清 CA199 水平升高。

糖尿病患者中 CA199 水平与血糖控制情况密切相关, CA199 水平在糖尿病患者中的研究表明, 血糖控制差的糖尿

病患者, 其 CA199 水平明显高于血糖控制一般及控制良好的患者, 而血糖控制一般及控制良好的患者其 CA199 水平相当<sup>[1]</sup>, 本研究结果与其相符。本研究中, 血糖控制良好组与尚可组 CA199 阳性率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 良好组、尚可组与控制差组 CA199 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。在追踪观察的三组患者中, 良好组和尚可组由于血糖控制较好, 其 CA199 水平变化不大, 而控制差组因血糖控制不好, 随着病情的发展, 其 CA199 水平上升, 2013 年的 CA199 水平与 2010 年相比, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 表明长期血糖控制不佳将会导致患者血清 CA199 水平明显上升。

在追踪观察的 36 例糖尿病患者中, 截止 2013 年底, 36 例患者未发现胰腺组织异常改变, 根据患者的临床表现、腹部 B 超或 CT 等资料, 推测长期血糖控制不佳可能会通过糖毒性作用导致胰腺非癌性的损伤而引起 CA199 升高。但相关文献表明, 糖尿病是胰腺癌发病的独立危险因子<sup>[8]</sup>, 长期的糖毒性损伤胰腺组织, 胰腺组织反复破坏修复, 易致癌变。本研究中考虑因观察病例较少且追踪时间尚短, 故未发现癌变病例。因此应正确对待糖尿病患者血清 CA199 水平的异常, 大部分糖尿病患者血清 CA199 水平上升是由胰腺的非癌性损伤引起, 不能盲目认作恶性疾病, 增加患者心理负担。但考虑到其致癌的危险性, 对于血糖控制不佳的患者, 维持血糖达标不仅可以减少糖尿病的慢性并发症的发生、发展, 还可减少胰腺肿瘤的发生。

参考文献

- [1] 于浩泳, 包玉倩, 张磊, 等. 住院糖尿病患者 CA199 水平与血糖控制程度的关系[J]. 中华医学杂志, 2010, 6(90): 394-396.
- [2] 胡晓燕, 马向华, 张冲, 等. 2 型糖尿病患者血清糖链抗原 19-9 与血糖控制水平的关系[J]. 临床内科杂志, 2014, 1(31): 59.
- [3] 武秀玲, 张磊, 尹莉莉. 2 型糖尿病血清 CA199 与血糖控制水平的相关性研究[J]. 安徽医学, 2010, 11(31): 1342-1343.
- [4] 邓倩曦, 姜政. 糖尿病与胰腺癌关系的研究进展[J]. 安徽医学, 2014, 18(5): 796-799.
- [5] 庞文璟, 袁耀宗. 胰腺癌相关糖尿病的临床特征和分子机制研究进展[J]. 胃肠病学, 2014, 2(19): 110-112.
- [6] Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the rise of tumor markers in gastroin testinal cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(33): 5313-5327.
- [7] Uygur-Bayramicli A, Dabak R, Orbay E, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA199 levels [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(40): 5357-5359.
- [8] 王贞贞, 袁耀宗. 糖尿病患者的胰腺癌筛查现状[J]. 国际消化病杂志, 2013, 3(33): 149-151.

(收稿日期: 2015-01-02)

(上接第 1216 页)

- [9] Grover GJ, Mellstrom K, Malm J. Development of the thyroid hormone receptor beta-subtype agonist KB-141: a strategy for body weight reduction and lipid lowering with minimal cardiac side effects[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2005, 23(2): 133-148.
- [10] 任婷婷, 吴艺捷, 朱珠, 等. 住院糖尿病患者中甲状腺结节的流行病学研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(15): 2896-2900.
- [11] 陈领正, 李玉玲. 2 型糖尿病患者甲状腺超声异常改变与甲状腺

- 功能变化的研究[J]. 现代实用医学, 2013, 25(9): 1036-1038.
- [12] Yang JK, Liu W, Shi J, et al. An association between subclinical hypothyroidism and Sight-Threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2010, 33(5): 1018-1020.

(收稿日期: 2014-12-22)