

• 综述 •

甲状腺功能减退相关性肌酸激酶升高的研究进展*

王渭鉴 综述, 陈 慧[△] 审校

兰州大学第二医院内分泌代谢科, 甘肃兰州 730030

摘要:甲状腺功能减退症(简称甲减)是内分泌系统常见的疾病。甲减可继发血清肌酸激酶(CK)升高,发病机制涉及骨骼肌和心肌损伤。患者早期多表现为无症状或轻症状高肌酸激酶血症,进而可发展为甲减性肌病(HM)和(或)甲减性心脏病。甲减相关性 CK 升高起病隐匿,若不及时治疗,可引发横纹肌溶解、冠心病、心力衰竭等严重并发症。大多数患者经左甲状腺素替代治疗后效果显著,CK 随甲状腺功能的改善而恢复正常。

关键词:甲状腺功能减退; 肌酸激酶; 甲状腺激素; 骨骼肌; 心肌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.023 **中图法分类号:**R581.2

文章编号:1673-4130(2024)09-1141-05

文献标志码:A

Research progress of hypothyroidism related creatine kinase elevation*

WANG Weijian, CHEN Hui[△]

Department of Endocrinology and Metabolism, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

Abstract: Hypothyroidism is a common disorder of the endocrine system. Hypothyroidism can lead to secondary elevation of serum creatine kinase (CK), and its pathogenesis involves skeletal and cardiac injury. Patients often present with asymptomatic or mild symptoms of hypercreatinemia in the early stages, which can progress to hypothyroid myopathy (HM) and (or) hypothyroidism heart disease. Hypothyroidism related CK elevation has an insidious onset, and if left untreated, it could lead to serious complications, such as rhabdomyolysis, coronary heart disease, heart failure, and so on. Most patients show significant effects after receiving left thyroxine replacement therapy, and CK returns to normal with the improvement of thyroid function.

Key words: hypothyroidism; creatine kinase; thyroid hormone; skeletal muscle; myocardium

甲状腺激素(TH)合成和分泌减少或组织作用减弱是造成甲状腺功能减退症(简称甲减)的根本原因,甲减是以代谢率减低及交感神经兴奋性下降为特点的内分泌系统常见疾病,其症状差异较大,包括畏寒、淡漠、乏力、水肿、便秘、体重增加等^[1]。近年来,我国甲减的患病率及范围逐渐增加,以促甲状腺激素(TSH) >4.20 mIU/L 为诊断切点,临床甲减患病率为 1.02%,亚临床甲减患病率为 12.93%,女性患病率高于男性,随年龄增长患病率升高^[2]。甲减影响全身多系统,累及骨骼肌和(或)心肌可继发相关肌损害,包括甲减性肌病(HM)及甲减性心脏病。肌损害会导致血清肌酸激酶(CK)升高,幅度波动在正常范围的 10~100 倍,发病率在不同报道中介于 57.00%~90.00%^[3]。临床上,部分未确诊的甲减病例常在检验中发现血清 CK 升高,由于症状普遍缺乏特异性,因此极易被误诊漏诊而延误病情。本文就甲减相关性 CK 升高的发病机制及临床特点作一综述,为相应诊疗、评估及预防提供依据。

1 肌酸激酶

1.1 生物学作用 CK 是相对分子质量为 86×10^3

的二聚体酶,其生物效应广泛,主要调节机体代谢活动:(1)催化肌酸与三磷酸腺苷(ATP)发生转磷酸基反应,生成磷酸肌酸和二磷酸腺苷(ADP),促进氧化磷酸化生成能量^[4];(2)介导葡萄糖转运蛋白-4(GLUT4)转位至细胞膜上,与胰岛素发挥协同作用,促使葡萄糖转运至细胞内^[5];(3)通过增强外周血管阻力、每搏输出量以及心脏收缩力影响血流动力学,维持血压动态平衡^[6];(4)作为肌酸磷酸化的信号通路,直接或间接调节脂肪细胞产热、免疫细胞(T细胞、巨噬细胞等)激活以及癌细胞的诱导表达等^[7]。综上所述,CK 参与机体糖代谢、氧化磷酸化、血流动力学、免疫等生理活动的调控。

1.2 肌酸激酶的检验 CK 广泛存在于心肌、骨骼肌、脑组织等细胞的胞质及线粒体中,由 M 型(肌型)和 B 型(脑型)亚基组成,肌型肌酸激酶同工酶(CK-MM)主要存在于骨骼肌,肌酸激酶同工酶(CK-MB)主要存在于心肌,当上述组织损伤,细胞膜通透性增加,可引发 CK 自细胞内溢出。生理状态下,血清 CK 水平主要受年龄、性别、种族、地域、运动等因素影响。CK 升高多见于急性心肌梗死(AMI)、肌肉外伤、癫

* 基金项目:甘肃省科技厅自然科学基金项目(21R7RA416);甘肃省兰州大学第二医院“萃英科技创新计划”项目(CY2018-ZD02)。

[△] 通信作者, E-mail: chenhui@lzu.edu.cn.

病、脑组织损伤等疾病。此外,药物试验发现某些调脂类药物,如阿托伐他汀,也会引起 CK 升高^[8]。近年来,甲减相关性 CK 升高的病例在国内外多有报道^[9-10],有研究发现血清 TSH 与 CK 水平呈正相关,游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)与 CK 水平呈负相关。

2 甲减相关性肌酸激酶升高的机制

2.1 甲状腺激素作用途径

TH 调节人体新陈代谢和生长发育,主要包括三碘甲状腺原氨酸(T_3)和甲状腺素(T_4), T_3 的生物活性高于 T_4 。TH 的核外效应是快速反应的非基因组效应,通过介导细胞膜上钠泵、钙泵的激活,促进 Na^+ 、 Ca^{2+} 及葡萄糖等物质的跨膜转运;TH 的核效应是在特殊转运蛋白作用下进入细胞核内,与甲状腺激素受体(THR)结合的基因组效应^[11]。THR 属于核受体家族,作为配体诱导的转录因子,包括 $THR\alpha$ 和 $THR\beta$ 两种受体, $THR\alpha$ 在心肌、骨骼肌、棕色脂肪等部位高度表达, $THR\beta$ 受体在肝、肾、脑等部位高度表达^[12]。

2.2 骨骼肌损伤导致肌酸激酶升高

2.2.1 TH 调节糖代谢

骨骼肌是 TH 调节糖代谢的重要部位。TH 上调 NADH 泛醌还原酶基因的表达,参与三羧酸循环中的脱氢反应,促进葡萄糖有氧化^[13]。骨骼肌摄取葡萄糖与 GLUT4 的编码基因 *Slc2a4* 有关,TH 可促进 *Slc2a4* mRNA 多聚腺苷酸的快速转录后效应,增强转录稳定性,这一效应是通过 THR 在 *Slc2a4* 启动子上形成肌分化因子 1 和肌细胞增强因子 2 的复合体来实现的^[14]。此外, T_4 被 2 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶转化为 T_3 , T_3 可提高骨骼肌对胰岛素的灵敏度而间接参与糖代谢^[15]。有研究发现,甲状腺功能障碍与胰岛素抵抗有关,机体代谢降低时,骨骼肌糖原分解受损而发生沉积,进而导致代谢性肌肉损伤,糖原沉积在甲状腺功能恢复正常时消失^[16]。

2.2.2 TH 维持线粒体结构及功能

甘油-3-磷酸脱氢酶、柠檬酸合成酶、细胞色素 C 氧化酶等是组成线粒体氧化呼吸链的关键酶类,TH 使上述酶的表达水平增高,从而提高线粒体呼吸链电子传递效能,促进氧化磷酸化^[17]。机体产热效应是在线粒体表达水平上通过 ATP 解偶联来实现的, T_3 诱导解偶联蛋白 3 的表达,提高代谢产热。同时,TH 能维持骨骼肌中腺苷酸转位酶的活性,介导 ATP 自线粒体转移到细胞质^[18]。甲状腺功能减退时,ADP/ATP 比例失衡、线粒体呼吸链功能障碍,机体氧化磷酸化受抑制,使骨骼肌细胞内 ATP 浓度减少,线粒体代偿性增生,继之肿胀变性及组织缺氧,造成骨骼肌损伤。

2.2.3 TH 决定肌球蛋白纤维类型

骨骼肌肌原纤维由粗、细两种肌丝组成,粗肌丝中肌球蛋白分子含 6 条肽链分别为:2 条重链(MHC)和 4 条轻链(MLC),MHC 包括 I 型纤维(慢收缩纤维)以及 II a、II b 和 II x 纤维(快收缩纤维)。I 型纤维表达 MYH7,II a 型纤维表达 MYH2,II x 类型纤维表达 MYH1,II b

型纤维表达 MYH4, T_3 通过抑制 MYH7,刺激 MYH1,2 和 4 的表达,从而决定骨骼肌纤维的类型^[19]。NICOLAISEN 等研究发现, $THR\alpha$ 缺失的小鼠骨骼肌中 II 型肌纤维减少,I 型肌纤维代偿性增加^[20]。肌肉收缩-松弛依赖于肌浆网 Ca^{2+} 摄取和释放的调节,II 型肌纤维肌浆网发达,具有丰富的线粒体和肌红蛋白,更能有效的利用 ATP,而 I 型肌纤维主要进行糖酵解,利用肌糖原无氧化提供能量^[21]。因此,TH 分泌或作用减弱时,骨骼肌肌球蛋白纤维类型组成发生改变,I 型肌纤维增加,无氧化增多,生成大量的乳酸,从而引起酸碱失衡。

2.3 心肌损伤导致肌酸激酶升高

心脏是 TH 作用的重要靶器官,TH 通过基因组效应及非基因组效应共同调节心血管系统:(1)TH 促进肌浆网钙 ATP 酶 2(SERCA2)基因的表达,提高细胞质中 mRNA 水平,增加 Ca^{2+} 转运速率,促进心脏收缩-舒张功能^[22];(2)TH 通过组蛋白修饰,激活 MHC- α 以及抑制 MHC- β 的基因表达,增强肌球蛋白重链 ATP 酶活性,加强心肌收缩力^[23];(3)TH 激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)信号通路,诱导血管内皮产生 NO,降低全身血管阻力^[24]。综上所述,甲状腺功能减退时,心肌细胞 Na^+ 、 Ca^{2+} 转运障碍,导致心肌收缩力下降,蛋白水解酶和自由基增多,心脏代谢障碍,使心肌细胞间质大量酸性黏多糖、黏蛋白沉积,心肌纤维间质黏液性肿胀坏死,发生细胞水肿、心肌损伤。

3 甲减相关性肌酸激酶升高与临床

3.1 高肌酸激酶血症

2010 年欧洲神经病学联盟共识指出^[25]:当血清 CK 表达水平高于正常参考上限的 1.5 倍,即可诊断为高肌酸激酶血症。高肌酸激酶血症病因复杂,多见于肌营养不良,也可见于炎症性肌炎、感染性肌病以及代谢性肌病,心电图、核磁共振成像(MRI)、肌肉病理活检有助于明确诊断^[26]。甲减引起 CK 升高早期多为无症状或轻症状的高肌酸激酶血症,患者起病隐匿,若迁延不愈则可能导致肌损害。有文献分析^[27],甲减继发高肌酸激酶血症的特点为:(1)男女比例近似;(2)多有甲状腺萎缩;(3)发病年龄小于 40 岁;(4)血清甲状腺球蛋白抗体(TgAb)浓度高于甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)浓度。

3.2 甲减性肌病

3.2.1 甲减性肌炎样综合征

约 79.0% 的甲减患者累及骨骼肌,以肩带肌、斜方肌、髂腰肌等近端肌肉受累多见,其血清 CK 常超过正常上限的 10 倍以上,但 CK 升高与肌病的严重程度并无相关性。有学者认为 HM 的诊断可依据以下方面^[27-28]:(1)甲状腺功能减退诊断明确;(2)血清 CK 明显升高;(3)伴随典型的骨骼肌症状,如不伴肌肉肥大的近端肌无力、肌痛、肌肉痉挛、疲乏不耐受等症状;(4)排除其他类型肌病。HM 与多发性肌炎样综合征症状相似,以甲减性肌炎样综合征多见,甲状腺功能检查是最简单而又可靠的鉴别手段。HM 心电图多表现为肌源性损害,提示运

动时限缩短,多相波数目增多^[29]。在对 32 例 HM 患者的回顾性分析中^[30],无症状有 15 例(47.0%),出现骨骼肌损伤症状的以肌腱反应迟缓、松弛缓慢为主(41.0%),其他包括肌痛、肌肉僵直,对其中 80.0%的患者行肌肉病理活检,最常见的为 I 型肌纤维肥大,II 型肌纤维萎缩,中央核排列、坏死。戴冽等^[31]对 57 例 HM 患者进行回顾性研究发现,肌电图检查结果中肌源性损害占 64.9%,神经源性损害占 13.5%,无特异性及正常占 21.6%;肌肉病理活检中肌纤维萎缩、断裂、坏死占 52.9%,间质黏液样物质沉积占 35.3%,部分患者肥大肌纤维与萎缩肌纤维并存。

3.2.2 霍卡曼(Hoffman)综合征与无甲状腺性克汀(KDS)综合征 少数 HM 患者合并肌肉假性肥大,分为 Hoffman 综合征(成人型)和 KDS 综合征(儿童型)。Hoffman 综合征首次报道于 1897 年,发生于未经治疗的成人甲减患者,以腓肠肌受累最为严重,表现为近端肌肉无力、假性肥大、僵硬以及迟发性的肌肉痉挛^[32]。TAKKAR 等^[33]提出肌水肿伴假性肥大可成为 Hoffman 综合征的诊断依据,肌水肿是敲击患者双侧腓肠肌后出现可触及的局限性丘状突起。DATA 等^[34]对 1 例患者行 MRI 检查提示:双侧腓肠肌、比目鱼肌和内收肌呈弥漫性、对称性水肿, T_2 加权像上显示高信号。CHUNG 等^[35]认为肌肉肥大是由于肌肉组织内糖胺聚糖积累,而 T_2 高信号是由于代谢产物增加和肌水肿。KDS 综合征发生于儿童及青少年,其父母多为近亲结婚,随着我国对新生儿先天性甲状腺功能减退症的早期诊断和治疗,KDS 的发病已属罕见,有关病例报道主要来自国外。KDS 病因包括先天性酶合成缺陷以及自身免疫导致获得性甲状腺功能减退,肌肉肥大可能与代谢长期低下有关^[36]。来自苏丹的 1 例报道中,患儿表现为近端肌无力、肌肉张力降低,伴腓肠肌肌肉肥大,肌腱反射活跃,松弛延迟^[37]。

3.2.3 横纹肌溶解症(RM) RM 是多种因素引起横纹肌溶解和破坏,继而导致细胞内肌红蛋白、CK 等物质释放到血液循环中,引起一系列生化紊乱和器官功能损害的疾病。据文献报道, RM 的诊断以血清 CK $>1\ 000\ U/L$ 或正常上限 5 倍为标准,其次可依据 CK 升高及临床症状^[38]。RM 的组织病理学结果通常包括细胞核、炎性细胞的消失,患者除了肌无力、肌痛等肌肉症状以外,可能因大量肌肉溶解引起血肌酐升高、肌红蛋白尿,病情严重可诱发急性肾损伤^[39]。

3.3 甲减性心脏病 甲状腺功能与心脏关系密切,30.0%~80.0%的甲减患者伴有心脏受累的症状。甲减性心脏病目前尚无明确的诊断标准,以血管阻力增加、心输出量减少、左心室功能下降为特点,可合并心包积液,心电图表现为窦性心动过缓、ST-T 段改变和传导阻滞等,超声心动图常出现左室内径明显减小及收缩功能受损^[40]。以甲状腺自身免疫性抗体阳性为特点的桥本氏甲状腺炎是甲减的主要病因,国内

一项临床研究发现,TPOAb 阳性的甲减患者血清 CK 水平较 TPOAb 阴性患者明显升高,并且更易发生心率减慢、心肌间质黏液水肿及心肌炎,相关性分析显示 TPOAb 与 CK 呈正相关^[41]。TPOAb 滴度升高说明甲状腺发生淋巴细胞浸润,提示甲状腺的损伤,这可能是甲减导致心肌损伤,继发 CK 升高的病因。

心肌收缩力下降、血管阻力增加及心室充盈受损是导致心力衰竭的主要因素,在一项针对心力衰竭患者的前瞻性研究中发现,甲状腺功能减退,包括亚临床甲减以及低 T_3 综合征,都与预后不良有关^[42]。心肌细胞损伤状态下,CK 异常加重细胞氧化磷酸化障碍,ATP 合成速率降低引发左心室肥厚和扩张。对于病情较重($TSH \geq 10\ mIU/L$)的患者,发生动脉粥样硬化、冠心病等缺血性心脏病的风险将显著增加,危险因素包括脂代谢异常、血管内皮损伤及血流动力学改变^[43]。甲减患者常出现心悸、胸闷、气促等症状,与 AMI 较难鉴别,因此极易被误诊。临床研究发现^[44] AMI 发生 6 h 后,以 CK-MB 升高为主,特异度较高,具有较好的诊断价值,并且在梗死解除后 3~4 d 降至正常,而甲减性心脏病以 CK 长期升高为主,属于慢性非心源性心肌损伤,由此可将二者进行鉴别。

4 治疗与转归

左甲状腺素替代治疗是甲减的一线治疗方案,下丘脑-垂体-甲状腺轴平衡的重新建立通常需要 4~6 周时间^[1]。与未经治疗的甲减患者相比,接受替代治疗的高 TSH 患者发生心血管意外事件较少^[22]。在对 64 例甲减相关性 CK 升高患者使用左旋甲状腺素钠替代治疗的分析研究中,大多数患者治疗 8 个月后症状有所缓解,甲状腺功能恢复正常,总有效率为 96.8%,患者血清 CK 水平随甲功改善而降低,与其他学者研究结果一致^[45]。左甲状腺素替代治疗同样是甲减继发肌损害的首选用药,无症状或轻症状患者无需特殊处理;合并肌病或心脏病的患者需从最小剂量开始用药,逐渐加量;若诱发横纹肌溶解,应尽快消除病因,补充大量液体以迅速碱化尿液,同时对症处理(如抗感染),预防和治疗 AKI 等严重并发症^[46]。

5 小结

TH 通过多种机制调节机体能量代谢平衡,代谢紊乱可导致骨骼肌及心脏结构及功能受损。甲减相关性 CK 升高涉及肌损害,由于 CK 广泛存在于骨骼肌及心肌中,特异度差,难以区分具体病变部位,抑或是存在两者混合性病变,故诊断需结合血清 CK 检验、MRI、肌肉病理活检、心电图等检查及患者症状体征,避免误诊漏诊。美国甲状腺协会临床实践指南建议^[47],血清 CK 持续升高 2 周以上的患者均应检查甲状腺功能,及时诊断治疗是预防心血管事件、AKI 等严重并发症的关键。大多数患者经左甲状腺素替代治疗后效果显著,CK 随甲状腺功能改善而恢复正常。

参考文献

[1] 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.
- [2] LI Y, TENG D, BA J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):568-579.
- [3] 金铭, 陈海珠, 许国荣, 等. 甲状腺功能减退性肌病的临床、影像、病理表现[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(3):144-148.
- [4] WHITTINGTON H J, OSTROWSKI P J, MCANDREW D J, et al. Over-expression of mitochondrial creatine kinase in the murine heart improves functional recovery and protects against injury following ischaemia-reperfusion [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(6):858-869.
- [5] TOKARZ V L, MACDONALD P E, KLIP A. The cell biology of systemic insulin function[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7):2273-2289.
- [6] BREWSTER L M, HAAN Y C, ZWINDERMAN A H, et al. CK (Creatine Kinase) is associated with cardiovascular hemodynamics: the HELIUS study[J]. *Hypertension*, 2020, 76(2):373-380.
- [7] KAZAK L, COHEN P. Creatine metabolism: energy homeostasis, immunity and cancer biology[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(8):421-436.
- [8] 孙哲, 杨文娟, 王瑞麟, 等. 基于回顾性队列的阿托伐他汀钙仿制药与原研药安全性和经济性评价及危险因素评估[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(14):1447-1451.
- [9] 王凌, 林洁欣, 林武. 老年甲状腺功能减退症患者心肌酶和血脂与甲状腺功能的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(21):5299-5301.
- [10] BRZOZOWSKA M M, BANTHIA S, THOMPSON S, et al. Severe hypothyroidism complicated by myopathy and neuropathy with atypical demyelinating features[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2021, 2021:5525156.
- [11] TEDESCHI L, VASSALLE C, IERVASI G, et al. Main factors involved in thyroid hormone action [J]. *Molecules*, 2021, 26(23):7337.
- [12] SINGH B K, SINHA R A, YEN P M. Novel transcriptional mechanisms for regulating metabolism by thyroid hormone[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3284.
- [13] KOEPESELL H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(9):1207-1248.
- [14] 郭一帆, 陈佩杰, 肖卫华. 甲状腺激素对骨骼肌功能的调控及其机制[J]. *中国运动医学杂志*, 2020, 39(8):649-652.
- [15] BIANCO A C, KIM B S. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(5):341-346.
- [16] CHOI Y M, KIM M K, KWAK M K, et al. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21738.
- [17] NESCI S, TROMBETTI F, PAGLIARANI A, et al. Molecular and supramolecular structure of the mitochondrial oxidative phosphorylation system: implications for pathology [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(3):242.
- [18] CIOFFI F, GIACCO A, GOGLIA F, et al. Bioenergetic aspects of mitochondrial actions of thyroid hormones [J]. *Cells*, 2022, 11(6):997.
- [19] ZHELANKIN A V, IULMETOVA L N, AHMETOV I I, et al. Diversity and differential expression of MicroRNAs in the human skeletal muscle with distinct fiber type composition [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(3):659.
- [20] NICOLAISEN T S, KLEIN A B, DMYTRIYEVA O, et al. Thyroid hormone receptor α in skeletal muscle is essential for T3-mediated increase in energy expenditure [J]. *Faseb J*, 2020, 34(11):15480-15491.
- [21] BLOISE F F, CORDEIRO A, ORTIGA-CARVALHO T M. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology [J]. *J Endocrinol*, 2018, 236(1):R57-R68.
- [22] VALE C, NEVES J S, VON HAFE M, et al. The role of thyroid hormones in heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2):179-188.
- [23] ROSS I, OMENGAN D B, HUANG G N, et al. Thyroid hormone-dependent regulation of metabolism and heart regeneration [J]. *J Endocrinol*, 2022, 252(3):R71-R82.
- [24] VASSALLE C, PARLANTI A, PINGITORE A, et al. Vitamin D, thyroid hormones and cardiovascular risk: exploring the components of this novel disease triangle [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:722912.
- [25] KYRIAKIDES T, ANGELINI C, SCHAEFER J, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(6):767-73.
- [26] 蔡爽, 罗苏珊, 赵重波, 等. 无症状/轻症状高肌酸激酶血症 20 例临床研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24(2):173-178.
- [27] SINDONI A, RODOLICO C, PAPPALARDO M A, et al. Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(4):499-519.
- [28] 石小蕾, 李子晨, 付茹莹, 等. 33 例甲状腺功能减退性肌病的临床观察 [J]. *中华地方病学杂志*, 2014, 33(3):349.
- [29] 朱晓琳, 张华, 王海滨. 老年人甲状腺功能减退性肌病一例 [J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(1):89-90.
- [30] MADARIAGA M G. Polymyositis-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years [J]. *Thyroid*, 2002, 12(4):331-336.
- [31] 戴冽, 郑东辉, 莫颖倩, 等. 甲状腺功能减退性多发性肌炎样综合征 57 例回顾分析 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(12):738-741.
- [32] LEE K W, KIM S H, KIM K J, et al. A rare manifestation of hypothyroid myopathy: Hoffmann's syndrome [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015, 30(4):626-630.
- [33] TAKKAR A, SACHDEVA J, VOJJALA N, et al. Myoedema with pseudohypertrophic hypothyroid myopathy (Hoffman's syndrome) [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(4):360-362.
- [34] DATTA A K, MUKHERJEE A, MALAKAR S. Hoffman myopathy and hypothyroidism [J]. *Qjm*, 2023, 116(3):239-240.
- [35] CHUNG J, AHN K S, KANG C H, et al. Hoffmann's disease: MR imaging of hypothyroid myopathy [J]. *Skeletal Radiol*, 2015, 44(11):1701-1704.

- in virus infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1147-1153.
- [6] WANG H, ZHOU Y, OYANG L, et al. LPLUNC1 stabilises PHB1 by counteracting TRIM21-mediated ubiquitination to inhibit NF-kappaB activity in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncogene*, 2019, 38(25):5062-5075.
- [7] 康春风, 王志强, 王江敏. Nrf2、MACC-1 在鼻咽癌组织中表达及其与临床病理学特征和预后的关系[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(3):260-263.
- [8] GUAN S, WEI J, HUANG L, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207(8):1127-1138.
- [9] CHANG H M, YEH E. SUMO: from bench to bedside[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(4):1599-1619.
- [10] AN M, ZHENG H, HUANG J, et al. Aberrant nuclear export of circNCOR1 underlies SMAD7-mediated lymph node metastasis of bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12):2239-2253.
- [11] MO Y, WANG Y, ZHANG S, et al. Circular RNA circRNF13 inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma via SUMO2[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):112-130.
- [12] LUO Y, LI Z, KONG Y, et al. KRAS mutant-driven SUMOylation controls extracellular vesicle transmission to trigger lymphangiogenesis in pancreatic cancer[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(14):478-485.
- [13] ZHAO W, ZHANG X, ZHAO J, et al. SUMOylation of nuclear gamma-Actin by SUMO2 supports DNA damage repair against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11):4595-4609.
- [14] ZHANG F L, YANG S Y, LIAO L, et al. Dynamic SUMOylation of MORC2 orchestrates chromatin remodeling and DNA repair in response to DNA damage and drives chemoresistance in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2023, 13(3):973-990.
- [15] OUYANG W, CEN M, YANG L, et al. NMI facilitates influenza A virus infection by promoting degradation of IRF7 through TRIM21[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(1):30-40.
- [16] ALOMARI M. TRIM21-A potential novel therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165(8):1054-1063.
- [17] ZHAO Y, LI W F, LI Q J, et al. WIPI-1 inhibits metastasis and tumour growth via the WIPI-1-TRIM21 axis and MYC regulation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2021, 122(9):1055-1066.
- [18] ZHANG J, LI Y Q, GUO R, et al. Hypermethylation of SHISA3 promotes nasopharyngeal carcinoma metastasis by reducing SGSM1 stability[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(4):747-759.
- [19] ZHANG P, LI X, HE Q, et al. TRIM21-SERPINB5 aids GMPs repression to protect nasopharyngeal carcinoma cells from radiation-induced apoptosis[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):30-39.
- [20] LI J Y, ZHAO Y, GONG S, et al. TRIM21 inhibits irradiation-induced mitochondrial DNA release and impairs antitumour immunity in nasopharyngeal carcinoma tumour models[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):865-871.
- [21] DU L, LI Y J, FAKIH M, et al. Role of SUMO activating enzyme in cancer stem cell maintenance and self-renewal[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(4):1232-1236.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-12)

(上接第 1144 页)

- [36] CIMBEK E A, ŞEN Y, YUCA S A, et al. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome with rhabdomyolysis and increased creatinine[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(11/12):1383-1385.
- [37] OTHMAN HASAN S A. A rare complication of untreated congenital hypothyroidism in a sudanese child[J]. *Sudan J Paediatr*, 2018, 18(2):64-66.
- [38] STAHL K, RASTELLI E, SCHOSER B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(4):877-882.
- [39] GHAYUR A, ELAHI Q, PATEL C, et al. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a patient with non-compliance to levothyroxine therapy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2021, 2021:21-34.
- [40] 牛升梅, 石慧丽, 钟光珍, 等. 亚临床甲状腺功能减退与甲状腺功能减退患者心脏结构及功能的改变[J]. *安徽医学*, 2018, 39(12):1423-1426.
- [41] 许媛, 李治锋, 陈星. TPOAb 增高的原发性甲状腺功能减退患者心肌酶谱水平的变化特点[J]. *实用检验医师杂志*, 2018, 10(2):102-104.
- [42] KANNAN L, SHAW P A, MORLEY M P, et al. Thyroid dysfunction in heart failure and cardiovascular outcomes[J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(12):e005266.
- [43] CHAKER L, RAZVI S, BENSENOR I M, et al. Hypothyroidism[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1):30.
- [44] 李军涛, 田荣英. 心肌酶谱、肌钙蛋白、肌红蛋白与脑钠肽联合检测在早期急性心肌梗死诊断中的临床价值[J]. *河北医药*, 2019, 41(12):1779-1783.
- [45] 李衍记. 左旋甲状腺素钠对甲状腺功能减退症患者心肌酶谱、血脂水平及甲状腺功能的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(13):2004-2006.
- [46] ZHOU Q, LI B, TIAN X. Rhabdomyolysis caused by hypothyroidism; research progress[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(11):731-735.
- [47] LADENSON P W, SINGER P A, AIN K B, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(11):1573-1575.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-22)