

临床甲亢和亚临床甲亢患者血清 Nrg4, TSK 水平与血脂、甲状腺激素和基础代谢率的相关性分析

魏巍^a, 张旭^a, 李婉娇^a, 宋禹青^a, 罗莎^a, 张皓^b

(黑龙江省红十字医院/森工总医院 a. 内分泌代谢科; b. 普外科, 哈尔滨 150040)

摘要:目的 探讨临床甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, HT)、亚临床甲状腺功能亢进症(简称亚甲亢)患者血清神经调节蛋白4(Nrg4)、Tsukushi(TSK)水平与血脂、甲状腺激素、基础代谢率(basal metabolic rate, BMR)的相关性。方法 纳入黑龙江省红十字(森工总)医院2018年12月~2020年12月收治的HT患者150例、亚甲亢患者130例分别作为HT组、亚甲亢组,选取同期该院体检的健康志愿者80例作为表观健康组。比较三组血清Nrg4, TSK水平以及血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、甲状腺激素指标[TSH、甲状旁腺素(PTH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)]和BMR,分析患者血清Nrg4, TSK水平与血脂、甲状腺激素、BMR的相关性,观察血清Nrg4与TSK的相关性。结果 HT组血清Nrg4, TSK, PTH, FT4, FT3, TT3, TT4和BMR高于亚甲亢组($t=9.591 \sim 29.295$, 均 $P < 0.05$)和表观健康组($t=11.543 \sim 26.872$, 均 $P < 0.05$),而血清TSH, TC, TG, LDL-C和HDL-C水平低于亚甲亢组($t=3.776 \sim 27.429$, 均 $P < 0.05$)和表观健康组($t=3.531 \sim 17.533$, 均 $P < 0.05$),差异均有统计学意义。亚甲亢组血清Nrg4, TSK水平高于表观健康组($t=5.277, 7.008$, 均 $P < 0.05$),但HDL-C, TSH水平低于表观健康组($t=10.358, 28.220$, 均 $P < 0.05$),差异均有统计学意义。Pearson线性相关分析提示HT患者血清Nrg4, TSK水平与血清TC, LDL-C, HDL-C和TSH水平呈负相关($r=-0.652 \sim -0.371$, 均 $P < 0.05$),与血清PTH, FT4, FT3, TT3, TT4及BMR呈正相关($r=0.349 \sim 0.593$, 均 $P < 0.05$);亚甲亢患者血清Nrg4, TSK水平与HDL-C, TSH水平呈负相关($r=-0.615 \sim -0.489$, 均 $P < 0.05$);HT,亚甲亢患者血清Nrg4与TSK水平均呈正相关($r=0.581, 0.563$, 均 $P < 0.05$)。结论 针对性别、年龄、吸烟史、饮酒史混杂因素进行校正,并将上述因素剔除后发现HT,亚甲亢患者血清Nrg4, TSK水平均增高,且HT患者的Nrg4, TSK与血脂、甲状腺激素和BMR有明显相关性,而亚甲亢患者的Nrg4, TSK仅与HDL-C, TSH有关。

关键词: 甲状腺功能亢进症;亚临床甲状腺功能亢进症;神经调节蛋白4;Tsukushi;血脂;甲状腺激素;基础代谢率

中图分类号: R582; R575.7; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)01-038-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.008

Correlation Analysis of Serum Nrg4, TSK Levels with Blood Lipids, Thyroid Hormones and Basal Metabolic Rate in Patients with Clinical Hyperthyroidism and Subclinical Hyperthyroidism

WEI Wei^a, ZHANG Xu^a, LI Wan-jiao^a, SONG Yu-qing^a, LUO Sha^a, ZHANG Hao^b

(a. Department of Endocrinology and Metabolism; b. Department of General Surgery, Heilongjiang Red Cross Hospital / Sengong General Hospital, Harbin, 150040, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum neuregulin 4 (Nrg4), tsukushi (TSK) levels and blood lipid, thyroid hormone, basal metabolic rate (BMR) in patients with clinical hyperthyroidism (HT) and subclinical hyperthyroidism (hereinafter referred to as sub hyperthyroidism). **Methods** A total of 150 HT patients and 130 subhyperthyroidism patients who were admitted to Heilongjiang Red Cross Hospital from December 2018 to December 2020 were included as HT group and subhyperthyroidism group, respectively. 80 healthy volunteers who received physical examination in the hospital during the same period were selected as the apparent health group. The serum Nrg4, TSK levels and blood lipids indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol

基金项目: 2018年黑龙江省自然科学基金项目(H20180061)。

作者简介: 魏巍(1979-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:甲状腺疾病, E-mail:iceberg126126@126.com。

通讯作者: 张皓,男, E-mail:190551142@qq.com。

(HDL-C)], thyroid hormone indexes [thyroid stimulating hormone (TSH) and parathyroid hormone (PTH) and free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), total triiodothyronine 3 (TT3), total thyroxine (TT4)] and BMR in three groups were compared. The correlation between serum Nrg4 and TSK levels and blood lipid, thyroid hormone and BMR was analyzed, and the correlation between serum Nrg4 and TSK was observed. **Results** The serum Nrg4, TSK, PTH, FT4, FT3, TT3, TT4 and BMR in HT group were higher than those in subthyroidism group($t=9.591\sim29.295$, all $P < 0.05$), and apparent health group($t=11.543\sim26.872$, all $P < 0.05$), while the serum TSH, TC, TG, LDL-C and HDL-C levels were lower than those in subthyroidism group($t=3.776\sim27.429$, all $P < 0.05$), and apparent health group($t=3.531\sim17.533$, all $P < 0.05$), the difference were statistically significant, respectively. The serum Nrg4 and TSK levels in subthyroidism group were higher than those in apparent health group($t=5.277, 7.008$, all $P < 0.05$), but the HDL-C and TSH levels were lower than those in apparent health group($t=10.358, 28.220$, all $P < 0.05$), the difference were statistically significant, respectively. Pearson linear correlation analysis showed that serum Nrg4, TSK levels were negatively correlated with serum TC, LDL-C, HDL-C and TSH levels in HT patients($r=-0.652\sim-0.371$, all $P < 0.05$), and positively correlated with serum PTH, FT4, FT3, TT3, TT4 and BMR($r=0.349\sim0.593$, all $P < 0.05$). The serum Nrg4 and TSK levels were negatively correlated with the HDL-C and TSH levels in subthyroidism patients($r=-0.615\sim-0.489$, all $P < 0.05$). Serum Nrg4 and TSK levels were positively correlated in HT and subthyroidism patients($r=0.581, 0.563$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The confounding factors such as gender, age, smoking history and drinking history were adjusted. After eliminating the above factors, it was found that serum Nrg4 and TSK levels in patients with HT and hypothyroidism were increased, and Nrg4, TSK and blood lipids, thyroid hormones and BMR in HT patients were significantly increased. Correlation, while Nrg4 and TSK in patients with hypothyroidism were only related to HDL-C and TSH.

Keywords: hyperthyroidism; sub hyperthyroidism; neuregulin 4; tsukushi; blood lipids; thyroid hormone; basal metabolic rate

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism, HT)是因甲状腺激素分泌过多导致的一类疾病,国外男性患病率约为0.16%,女性约1.90%^[1]。我国HT男、女患病率分别为0.89%和0.72%,以20~40岁群体最常见,女性患病率高于男性^[2]。亚临床甲状腺功能亢进症(简称亚甲亢)即无明显临床症状,或者症状不具备特异度,但可见促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)下降的一种甲状腺疾病,在临床中较常见^[3]。研究表明,甲状腺激素在机体中发挥重要作用,参与了维生素、脂肪、蛋白质等代谢过程,而HT患者的甲状腺激素分泌增加,导致参与脂质代谢的酶活性、受体均受到影响,引起血脂谱改变,致血脂异常,影响血脂代谢以及基础代谢率(basal metabolic rate, BMR)^[4]。若该病未能及时治疗,则可诱发甲亢性心脏病,导致预后不良。HT与亚甲亢的发病机制复杂,现阶段,临床对其发病机制尚未完全明确,仍需进一步探讨,提出新的治疗方向。近年来,研究发现,神经调节蛋白4(neuregulin 4, Nrg4)参与了代谢性疾病进展,对机体脂质代谢有调节作用,且具有抗炎、抑制胰岛素抵抗等功能^[5]。Tsukushi(TSK)是肝脏衍生分子,既往研究指出,其可通过影响胆固醇排泄能力,调节肥胖患者的脂质代谢,此外,肝TSK可通过甲状腺激素异常刺激引起表达,具体机制不明^[6]。HT与亚甲亢能导致机体脂质代谢异常,诱发代谢症候群,但尚不知晓Nrg4, TSK是否参与了二者的脂质代谢异常过程。基于上述背景,本研究考虑纳入Nrg4, TSK进行分析,观察其与HT,亚甲亢患者血脂、

甲状腺激素和BMR的相关性,更深入阐述二者可能在这类疾病中的作用,报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入黑龙江省红十字(森工总)医院2018年12月~2020年12月收治的HT患者150例、亚甲亢患者130例分别作为HT组、亚甲亢组,并选取同期于黑龙江省红十字(森工总)医院体检的健康志愿者80例作为表观健康组。研究方案获本院伦理委员会批准。纳入标准:①HT组:符合刘志民等^[7]编撰的《甲状腺功能亢进症》中关于HT的诊断标准者;首次就诊者;未见认知障碍,精神状态正常者;知晓研究内容,且签署同意书者。②亚甲亢组:符合《亚临床甲状腺功能亢进症的诊断与治疗》^[8]中的相关诊断标准者;首次就诊者;未见认知障碍,且精神状态正常者;对研究内容知情同意者。③表观健康组:健康状况良好;认知、精神状态正常者;对研究内容知情同意者。排除标准:住院前使用过对血脂、基础代谢有影响的药物者;并发糖尿病、高血压等对血脂代谢有影响的疾病者;肝、肾、心等脏器病变者;恶性肿瘤者;妊娠、哺乳期女性者;患血液系统疾病者;其他高代谢疾病者,如高血糖高渗综合征、糖尿病酮症酸中毒等。

1.2 仪器与试剂 主要仪器为全自动酶标检测仪(型号:HED-SY96S,厂家:山东霍尔德电子科技有限公司),全自动生化分析仪(型号:BS-200,厂家:深圳迈瑞),化学发光分析仪(型号:Liaison X,厂家:雅礼医疗)。主要试剂为Nrg4检测试剂、TSK检测试剂(上海沪震实业有限公司),血脂检测试

剂(深圳市雷诺华科技实业有限公司)。

1.3 方法 在患者入院后以及体检者体检当日,采集5ml空腹肘静脉血,离心20min,转速3 000r/min,离心半径8cm,分离血清,存放至-80℃冰箱待测。①血清Nrg4,TSK检测:采用双抗体夹心酶联免疫吸附法。②血脂检测:采用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平,其中TC,TG经酶法检测,LDL-C经化学遮蔽法检测,直接检测法测定HDL-C。③甲状腺激素指标检测:采用化学发光分析仪测定TSH,甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH),游离甲状旁腺素(free throxine,FT4),游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3),总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine 3,TT3),总甲状腺素(total thyroxine,TT4)水平。④BMR:在清晨空腹、静卧休息30min状态下分析,BMR=心率+脉压差(舒缩压-舒张压)-111。

1.4 统计学分析 使用SPSS23.0进行研究资料分析。检测资料中的计量数据,均通过正态性检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述。多组间的比较为单因素方差分析(统计量为 F) + 两两比较LSD- t

检验(统计量LSD- t)。计数资料以例数及率描述,组间比较为卡方检验或校正卡方检验(统计量为 χ^2)。此外,相关分析为Pearson相关检验。统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

2 结果

2.1 三组基线资料比较 见表1。三组性别、年龄、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 三组基线资料比较

类别	HT组 ($n=150$)	亚甲亢组 ($n=130$)	表观健康组 ($n=80$)	F/χ^2	P
n (男/女)	31/119	23/107	15/65	0.409	0.815
年龄(岁)	34.22 ± 7.24	34.16 ± 6.78	32.61 ± 6.96	1.345	0.262
吸烟史	34	25	12	1.968	0.374
饮酒史	30	28	14	0.505	0.777

2.2 三组血清Nrg4,TSK水平比较 见表2。通过对基线资料(如性别、年龄、吸烟史、饮酒史)进行校准,并排除上述混杂因素后,提示三组血清Nrg4,TSK水平检测数据列于下表:各指标整体差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:HT组血清Nrg4,TSK高于亚甲亢组、表观健康组($t_{Nrg4}=10.402, 12.168$,均 $P=0.000$; $t_{TSK}=9.519, 14.060$,均 $P=0.000$),亚甲亢组血清Nrg4,TSK水平高于表观健康组($t=5.277, 6.927$,均 $P=0.000$)。

表2 三组血清Nrg4,TSK水平比较($\bar{x} \pm s$ ng/ml)

项目	HT组($n=150$)	亚甲亢组($n=130$)	表观健康组($n=80$)	F	P
Nrg4	3.86 ± 1.05	2.75 ± 0.66	2.19 ± 0.87	67.054	0.000
TSK	166.43 ± 39.65	125.74 ± 30.44	97.55 ± 25.43	98.036	0.000

2.3 三组血脂、甲状腺激素和BMR比较 见表3。三组血脂、甲状腺激素检测数据列于下表:各指标整体差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:HT组血清PTH,FT4,FT3,TT3,TT4和BMR高于亚甲亢组、表观健康组($t_{\text{亚}}=19.532, 27.233, 26.217, 13.767, 13.750, 29.244$; $t_{\text{表}}=$

$16.752, 21.625, 22.375, 11.545, 11.543, 26.872$,均 $P=0.000$),而血清TSH,TC,TG,LDL-C和HDL-C水平低于亚甲亢组、表观健康组($t_{\text{亚}}=7.662, 8.909, 3.776, 9.543, 6.021$; $t_{\text{表}}=17.533, 9.483, 3.531, 9.319, 9.548$,均 $P=0.000$)。亚甲亢组HDL-C,TSH水平低于表观健康组($t=3.466, 10.358, P=0.001, 0.000$)。

表3 三组血脂、甲状腺激素和BMR比较($\bar{x} \pm s$)

项目	HT组($n=150$)	亚甲亢组($n=130$)	表观健康组($n=80$)	F	P
TC(mmol/L)	2.83 ± 0.61	3.78 ± 1.13	3.85 ± 1.02	38.762	0.000
TG(mmol/L)	1.19 ± 0.45	1.40 ± 0.48	1.43 ± 0.56	8.284	0.001
LDL-C(mmol/L)	1.28 ± 0.52	1.99 ± 0.72	2.04 ± 0.69	66.026	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.03 ± 0.24	1.21 ± 0.26	1.35 ± 0.32	37.482	0.000
TSH(mU/L)	1.39 ± 0.53	1.94 ± 0.67	3.10 ± 0.95	142.83	0.000
PTH(pmol/L)	64.51 ± 8.56	47.63 ± 5.24	46.51 ± 5.97	260.006	0.000
FT4(pmol/ml)	35.47 ± 7.79	15.49 ± 3.27	15.39 ± 3.88	418.950	0.000
FT3(pmol/ml)	20.31 ± 5.46	6.34 ± 2.86	6.03 ± 2.26	573.274	0.000
TT3(μ g/L)	3.38 ± 0.94	2.03 ± 0.65	1.98 ± 0.74	118.626	0.000
TT4(μ g/L)	211.29 ± 53.23	138.54 ± 30.47	136.32 ± 31.75	144.648	0.000
BMR(%)	30.51 ± 5.59	13.36 ± 3.94	12.15 ± 3.37	649.537	0.000

2.4 HT患者血清Nrg4, TSK水平与血脂、甲状腺激素和BMR的相关性 经Pearson线性相关分析, HT患者血清Nrg4, TSK水平与血清TC, LDL-C, HDL-C, TSH水平呈负相关($r_{\text{Nrg4}}=-0.445, -0.398, -0.429$ 和 $-0.652, r_{\text{TSK}}=-0.414, -0.371, -0.537$ 和 -0.564 , 均 $P < 0.05$), 与血清PTH, FT4, FT3, TT3, TT4及BMR呈正相关($r_{\text{Nrg4}}=0.475, 0.463, 0.528, 0.524, 0.568$ 和 $0.593, r_{\text{TSK}}=0.491, 0.349, 0.471, 0.542, 0.410$ 和 0.548 , 均 $P < 0.05$), 二者与血清TG水平无相关性($r_{\text{Nrg4}}=-0.142, r_{\text{TSK}}=-0.199$, 均 $P > 0.05$)。

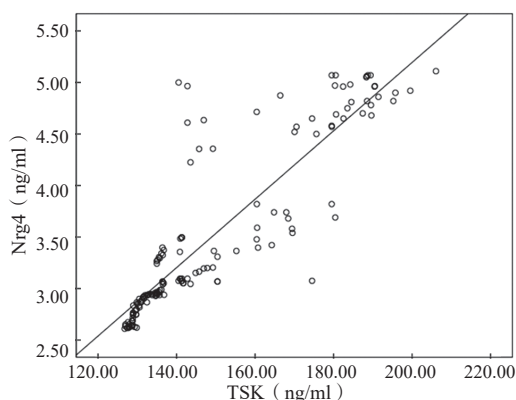


图1 HT患者血清Nrg4与TSK水平的线性相关分析图

2.5 亚甲亢患者血清Nrg4, TSK水平与血脂、甲状腺激素和BMR的相关性 经Pearson线性相关分析提示, 亚甲亢患者血清Nrg4, TSK水平与HDL-C, TSH水平呈负相关($r_{\text{Nrg4}}=-0.489, -0.596, r_{\text{TSK}}=-0.524, -0.615$, 均 $P < 0.05$), 二者与其他指标无相关性($r_{\text{Nrg4}}=-0.152\sim 0.182, r_{\text{TSK}}=-0.183\sim 0.190$, 均 $P > 0.05$)。

2.6 HT, 亚甲亢患者血清Nrg4与TSK水平的相关性分析 见图1, 图2。经Pearson线性相关分析提示, HT, 亚甲亢患者血清Nrg4与TSK水平均呈正相关($r=0.581, 0.563$, 均 $P=0.000$)。

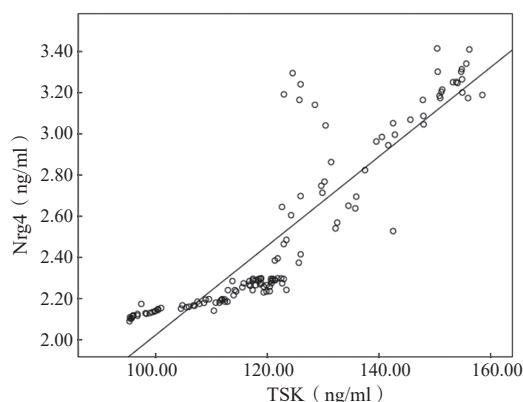


图2 亚甲亢患者血清Nrg4与TSK水平的线性相关分析图

3 讨论

HT的常见症状包括心悸、消瘦、手抖、出汗、心慌、烦躁等, 约80%的患者HT发生与甲状腺自身免疫病有关, 常见的类型为毒性弥漫性甲状腺肿^[9]。亚甲亢在临床中也较为常见, 因缺乏特异性症状, 临床能通过实验室检查进行诊断, 主要依赖于血清TSH水平的检测, 通过长期随访, 患者可能因亚甲亢引起心律失常、心肌受损等表现^[10]。甲状腺疾病患者伴有明显的甲状腺激素分泌改变, 甲状腺激素的生理功能广泛, 在机体代谢过程中发挥了重要作用, 而HT患者的甲状腺激素分泌过多, 会影响肝脏、神经系统、心、骨骼等系统代谢, 诱发病变^[11]。HT, 亚甲亢的发病机制比较复杂, 临床尚未彻底明确, 必须进一步对其加强探讨, 提出针对性治疗方案, 促进患者病情改善。有学者指出, Nrg4与代谢综合征的发生密切相关, 代谢综合征的主要特点为血脂代谢异常、高血糖、高血压等代谢紊乱, Nrg4可能参与了血脂代谢过程^[12]。另有研究认为, TSK在器官发育、能量消耗、机体代谢中有重要作用, 肝脏在受到某些刺激后, 会诱导TSK表达, 而这种刺激可增加热量、能量消耗, 导致肾上腺素、甲状腺激素水平改变^[13]。由此可见, Nrg4, TSK水平均可能影响机体代谢, 但现阶段关于二者与HT, 亚甲亢的关系尚未明确, 有待加强观察。

本次结果发现HT, 亚甲亢患者的血清Nrg4, TSK水平高于健康者, 且HT患者高于亚甲亢患者。Nrg4对脂肪生成有抑制作用, 其主要通过棕色脂肪细胞进行分泌, 以肝细胞为主要作用位点, 它经棕色脂肪组织中合成后能通过蛋白酶进行水解, 参与血液循环, 到达肝脏, 从源头将肝细胞脂质合成途径阻断, 影响肝脏脂质代谢, 故肝脏脂质代谢异常者可见Nrg4表达水平改变^[14]。HT患者普遍存在甲状腺激素异常, 其会影响全身机体代谢, 包括肝脏代谢, 这类患者由于高浓度甲状腺激素的分泌, 从而导致脂肪氧化、肝糖原分解, 提高了蛋白代谢水平, 降低机体维生素含量, 削弱肝脏自我保护功能^[15]。HT, 亚甲亢患者的血清Nrg4表达增高, 可能是因患者的甲状腺激素分泌量改变, 影响肝脏代谢异常所致。TSK是分泌型肝素, 在调节脂质代谢、葡萄糖代谢以及维持系统能量稳定中有重要作用, 动物实验发现, 其表达可通过三碘甲状腺原氨酸进行诱导, 与能量消耗、热发生的激活作用密切相关^[16]。HT患者存在甲状腺激素过量分泌, 导致机体处于高代谢状态, 特征表现为胆固醇减低、能量消耗大、体重减轻等, TSK可能通过参与甲状腺激素水平改变过程, 调节脂质代谢与能量消耗, 促进HT进展。

血脂、甲状腺激素以及BMR异常在甲状腺疾

病患者中较常见^[17-18], 本次研究提示 HT 患者的血脂指标及 TSH 水平均下降, 而 PTH, FT4, FT3, TT3, TT4 水平及 BMR 增高。甲状腺激素水平异常是 HT 发生的基础, 临床检查可见 PTH, FT4, FT3, TT3, TT4 增高, 因受垂体轴、甲状腺反馈作用的影响, 导致 TSH 水平下降, 与段秋琴等^[19]研究结论基本一致。HT 患者血脂代谢、BMR 异常主要与甲状腺激素异常分泌有关, 具体机制如下: ①甲状腺激素分泌增加会作用于胃肠功能, 增强肠蠕动, 缩短脂类停留于肠道中的时间, 影响脂代谢^[20]; ②甲状腺激素增加能提高交感神经系统兴奋性, 促使心率增快, 提升基础代谢, 导致机体消耗增加, 脂肪合成减少, 这能促进 TG 消耗, 减少 TC 合成^[21]; ③甲状腺激素水平增高会增加肾上腺皮质激素、垂体生长激素活性, 提高机体消耗量, 提升 TC 利用率^[2]。此外, 本次结果提示亚甲亢组仅血清 HDL-C, TSH 水平较表观健康组明显降低, 其他指标比较则未见差异性。既往研究认为亚甲亢发病原因与 HT 相似, 但通常无明显症状, 血清 FT3, FT4 等甲状腺激素指标可能在正常范围, 而血清 TSH 水平下降^[22]。本研究不仅发现亚甲亢者 TSH 水平下降, 而且提示其 HDL-C 水平也下降, 这表明亚甲亢患者存在轻微的脂代谢紊乱, 可能主要与甲状腺激素的异常分泌有关, 但与 HT 患者相比紊乱程度相对较轻。本研究还发现 HT 患者的血清 Nrg4, TSK 水平与血清 TC, LDL-C, HDL-C, 甲状腺激素指标及 BMR 均有相关性, 而亚甲亢患者血清 Nrg4, TSK 水平仅与 HDL-C, TSH 存在相关性, 且 HT, 亚甲亢患者的血清 Nrg4 与 TSK 水平均呈正相关。HT 患者血清 Nrg4 水平增高可能与其肝脏脂质代谢异常有关, 这类患者可能因甲状腺激素分泌增多, 导致肝脏代谢异常, 而 Nrg4 以肝细胞作为作用位点, 对肝脏脂质代谢影响较大, Nrg4 可能通过影响肝脏脂质代谢, 加重 HT 患者的脂代谢紊乱。而 TSK 可能通过参与甲状腺激素分泌改变, 对机体脂质代谢进行调节, 例如之前在分析中提及它可能通过诱导三碘甲状腺原氨酸, 影响脂质代谢以及能量消耗。Nrg4, TSK 可能通过上述机制共同作用于 HT, 亚甲亢患者病情, 在持续异常表达情况下进一步加重原有病变, 促进病情进展。LI 等^[23]研究发现甲亢患者的血清 Nrg4 水平增高, 但未分析其与甲状腺激素、血脂、基础代谢的关系。LIU 等人^[24]的研究显示, 甲亢患者 TSK 水平升高, 且 TSK 水平与甲状腺激素和基础代谢具有明显相关性。本文的创新点在于纳入了亚临床甲亢患者, 进一步揭示了血清 Nrg4 水平与甲状腺激素、血脂以及基础代谢的关系, 且进一步探讨了 Nrg4 和 TSK

水平之间的关系, 提示二者可能相互作用, 共同参与甲亢进展, 能为日后甲亢诊治提供依据。

综上所述, HT, 亚甲亢患者血清 Nrg4, TSK 水平较健康者明显增高, 其中 HT 患者的血清 Nrg4, TSK 水平与血脂、甲状腺激素、BMR 密切相关。本研究局限性为未深入分析 Nrg4, TSK 对预后的影响, 未来将增设随访对此予以探讨。

参考文献:

- [1] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, 14(5): 301-316.
- [2] 狄正霞, 田文君, 邵俊峰, 等. 体检人群甲状腺功能异常的调查研究[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(9): 1172-1175.
DI Zhengxia, TIAN Wenjun, SHAO Junfeng, et al. Investigation on thyroid dysfunction in physical examination population[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2019, 16(9): 1172-1175.
- [3] 陈国芳, 刘超. 亚临床甲状腺疾病的新挑战: 从指南到实践[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1): 88-90.
CHEN Guofang, LIU Chao. New challenge in subclinical thyroid disease: from guideline to practice[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017, 33(1): 88-90.
- [4] LISTED N. Calcium metabolism and bone in hyperthyroidism[J]. *Lancet (London, England)*, 2018, 2(7686): 1300-1302.
- [5] 孙爽, 高燕燕. 神经调节蛋白 4 与代谢疾病关系的研究进展[J]. *齐鲁医学杂志*, 2017, 32(5): 622-623.
SUN Shuang, GAO Yanyan. Research progress on the relationship between neuromodulin 4 and metabolic diseases[J]. *Medical Journal of Qilu*, 2017, 32(5): 622-623.
- [6] AHMAD S, ANAM M B, ITO N, et al. Involvement of tsukushi in diverse developmental processes[J]. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2018, 12(1): 205-210.
- [7] 刘志民, 冯晓云, 邹俊杰. 甲状腺功能亢进症[M]. 2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 84.
LIU Zhimin, FENG Xiaoyun, ZOU Junjie. *Hyperthyroidism*[M]. 2th Ed. Beijing: China Medical and Technology Press, 2013: 84.
- [8] 中华医学会内分泌学分会, 《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南 - 甲状腺疾病的实验室及辅助检查[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(8): 697-702.
Endocrinology Branch of Chinese Medical Association, Compilation Group of *Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases*. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of thyroid diseases-laboratory and auxiliary examinations of thyroid diseases[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2007, 46(8): 697-702.

(下转第 47 页)