

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.020

文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0104-04

初诊 Graves 病患者治疗前后血清氨基末端 脑钠肽前体的水平变化

刘凤, 肖虎, 柳丹, 陈皓, 云鹏

(湖北省荆州市第一人民医院 内分泌科, 湖北 荆州 434000)

摘要: 目的 通过观察初诊弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症 (GD) 患者治疗前后血清氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平的前后变化, 探讨甲状腺功能、静息心率与血清 NT-proBNP 水平的相关性。**方法** 入选 67 例不伴有明显心功能不全的初诊 GD 患者, 测定其治疗前及治疗后恢复至正常甲状腺功能状态时的 NT-proBNP 水平, 同时测定 20 例甲状腺功能正常健康志愿者的 NT-proBNP 作为对照。**结果** 初诊 GD 患者治疗前的 NT-proBNP 浓度较对照组高 ($P < 0.05$), 经治疗达到正常甲状腺功能状态后, 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); NT-proBNP 较治疗前下降, NT-proBNP 的降低与游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 的降低呈正相关 ($P < 0.05$), 与促甲状腺激素 (TSH)、静息心率 (RHR) 的变化值无相关。**结论** 血清 NT-proBNP 浓度受甲状腺功能状态的影响, 甲状腺功能亢进状态可导致 NT-proBNP 假性升高。

关键词: 甲状腺功能亢进症; GD; 甲状腺激素; NT-proBNP

中图分类号: R581.1

文献标识码: A

Change of NT-proBNP concentration before and after treatment in patients with newly-diagnosed Graves disease

Feng Liu, Hu Xiao, Dan Liu, Hao Chen, Peng Yun

(Department of Endocrinology, Jingzhou Frist People's Hospital,
Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To observe the change of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration before and after treatment in patients with newly-diagnosed Graves disease (GD) complicated with hyperthyroidism and to explore the relationships of thyroid function and resting heart rate (RHR) with NT-proBNP concentration. **Methods** Sixty-seven newly-diagnosed GD patients without cardiac dysfunction were enrolled. Serum concentration of NT-proBNP was measured before treatment and when thyroid function returned to normal after treatment, while NT-proBNP concentration of 20 health persons with euthyroidism was measured as normal control. **Results** NT-proBNP concentration in the GD patients was higher than that in the normal controls before treatment ($P < 0.05$). When euthyroidism was achieved after treatment, NT-proBNP in the GD patients decreased and there was no difference between the GD patients and the normal controls ($P > 0.05$). The decrease in NT-proBNP was positively correlated with the decrease in FT3 and FT4 ($P < 0.05$), but not correlated with the change in TSH level or RHR. **Conclusions** The concentration of NT-proBNP is affected by the status of thyroid function, hyperthyroidism may cause high NT-proBNP measurement.

Keywords: hyperthyroidism; thyroid hormone; NT-proBNP

收稿日期: 2017-12-05

[通信作者] 肖虎, E-mail: 350995205@qq.com; Tel: 13797370381

氨基末端脑钠肽前体 (amin-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 是脑尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 分泌过程中其前体裂解的氨基末端片段, 其释放与心室扩张和压力超负荷呈正比, 是反映左心室功能的敏感指标。甲状腺功能亢进症 (简称甲亢) 患者因心率加快、心搏出量增加可导致左心室负荷增加, 这一病理状态从理论上讲可能影响 NT-proBNP 的分泌, 但目前关于甲亢状态对 NT-proBNP 分泌影响的前瞻性研究较少, 弥漫性甲状腺肿伴甲亢 (graves disease, GD) 是引起甲亢最常见的病因。本文通过观察初诊 GD 患者治疗前后其血清 NT-proBNP 的水平变化, 以期探讨甲状腺功能、静息心率 (resting heart rate, RHR) 与血清 NT-proBNP 水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 8 月 -2016 年 6 月湖北省荆州市第一人民医院内分泌科就诊且符合纳入标准的初诊 GD 患者 67 例。纳入标准: ①临床有高热代谢症候群; ② FT3、FT4 升高, TSH 下降; ③甲状腺弥漫对称性肿大; ④ TSH 受体抗体 (TRAb) 阳性; ⑤伴有突眼和 (或) 胫前黏液性水肿。除外其他引起甲亢的原因、心脏收缩功能不全 (射血分数 <40%)、肝肾功能不全及自身免疫性疾病。同期纳入 20 例与 GD 患者性别、年龄和体重指数匹配且甲状腺功能正常的健康志愿者作为对照组。

1.2 方法

所有入选者均按统一调查表记录性别、年龄、身高及体重等资料, 测定空腹 FT3、FT4、TSH、NT-proBNP 及 RHR。遵循 2011 年版 ATA/AACE《甲亢和其他病因甲状腺毒症的治疗指南》对初诊 GD 患者实施口服抗甲状腺药物 (anti-thyroid drugs, ATD)、放射碘 (I^{131}) 和手术 3 种治疗手段。ATD 治疗患者酌情给予甲巯咪唑片 10 ~ 20 mg/d 顿服, I^{131} 及手术治疗的患者在随访过程中据其病情需要予以甲巯咪唑或左旋甲状腺素钠片对症处理, 每 4 周检测 GD 患者的 FT3、FT4、TSH 指标, 当 FT3、FT4、TSH 指标均达到正常时, 再次检测 GD 患者的血清 NT-proBNP 浓度和 RHR。对照组仅在入组时检测 FT3、FT4、TSH、NT-proBNP 水平及 RHR。FT3、FT4、TSH 采用酶联免疫吸附法检测, 参考值区间: FT3 (2.00 ~ 4.25 pg/ml), FT4 (7 ~ 18 pg/ml), TSH (0.25 ~ 5.50 μ IU/ml); 血清 NT-proBNP 采

用瑞典罗氏公司电化学发光全自动免疫分析仪检测。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, Shapiro-Wilk 检验资料是否符合正态分析, 正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏态分布的计量资料以 M (Q1, Q3) 表示, 正态分布数据的两组间比较采用 t 检验; 方差齐性检验采用 Levene 检验, 正态分布且方差齐同资料的多组间比较用方差分析, 方差不齐或非正态分布的资料进行对数转换后再进行方差分析, 区组间两两比较采用 q 检验; 计数资料用频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 变量间的相关性检验采用 Pearson 和 Spearman 相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 初诊 GD 患者与对照组的一般资料

初诊 GD 患者 67 例, 其中 47 例患者行 I^{131} 治疗, 16 例行 ATD 治疗, 4 例行手术治疗, 各治疗组达正常甲状腺功能状态所需时间分别为: (21.9 \pm 11.5)、(10.8 \pm 6.3) 和 (12 \pm 9.8) 周。对照组 20 例, 两组患者间性别、年龄和体重指数 (body mass index, BMI) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
初诊 GD 患者 ($n=67$)	17/50	36.6 \pm 16.2	20.5 \pm 2.8
对照组 ($n=20$)	5/15	37.4 \pm 15.6	21.0 \pm 2.7
t 值	0.001	0.371	1.452
P 值	0.973	0.852	0.131

2.2 GD 患者治疗前后与对照组相关指标比较

初诊 GD 患者分治疗前组和治疗后组, 与对照组 3 组间相关指标比较采用方差分析, NT-proBNP、RHR、FT3、FT4、TSH 各指标的组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组间两两比较采用 q 检验, 结果: 与治疗前组比较, 经治疗达到正常甲状腺功能状态后组、对照组两组 NT-proBNP、RHR、FT3、FT4 均降低, 两组 TSH 均较治疗前组升高 ($P < 0.05$); 治疗后组与对照组比较, 两组间 NT-proBNP、RHR、FT3、FT4 及 TSH 各指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 GD 患者治疗前后与对照组相关指标比较

组别	NT-proBNP/ (pg/ml)	RHR/ (次/min)	FT3/ (pg/ml)	FT4/ (pg/ml)	TSH/ (μIU/ml)
GD 治疗组 (n=20)					
治疗前	108.90 (20.32, 432.53)	109.0 ± 11.8	12.21 ± 3.09	35.04 ± 10.30	0.03 (0.001, 0.23)
治疗后	30.85 (10.54, 102.65) ¹⁾	81.0 ± 5.6 ¹⁾	3.67 ± 1.27 ¹⁾	13.53 ± 3.23 ¹⁾	1.93 ± 0.96 ¹⁾
对照组 (n=20)	29.61 (9.86, 98.35) ¹⁾	80.3 ± 5.9 ¹⁾	3.38 ± 1.03 ¹⁾	12.14 ± 2.86 ¹⁾	2.09 ± 1.12 ¹⁾
F 值	87.953	132.415	637.746	348.886	30.400
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

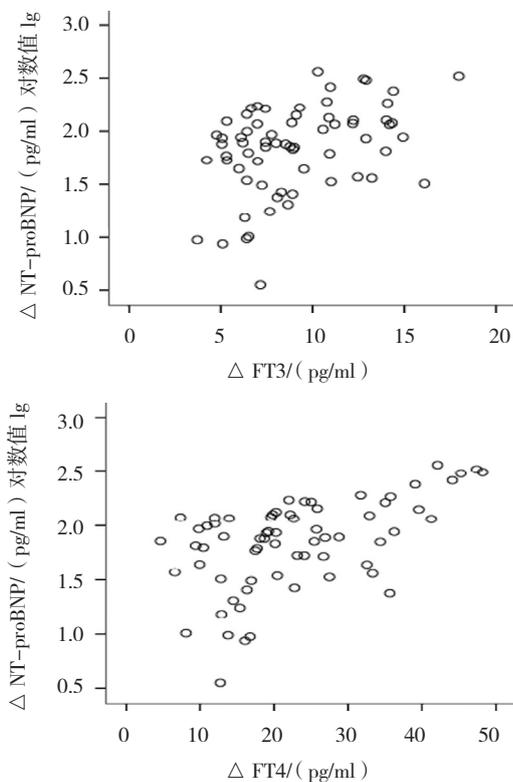
注: 1) 表示与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 NT-proBNP 与 FT3、FT4、TSH 及 RHR 变化值的相关性

NT-proBNP 与 FT3 和 FT4 呈正相关, NT-proBNP 与 TSH 和 RHR 无相关, 结果见表 3。NT-proBNP 与 FT3 和 FT4 变化值相关的散点图见附图。

表 3 NT-proBNP 与 FT3、FT4、TSH 及 RHR 变化值的相关性分析

指标	FT3	FT4	TSH	RHR
NT-proBNP				
r 值	0.404	0.531	-0.021	0.213
P 值	0.001	0.000	0.870	0.083



附图 NT-proBNP 与 FT3、FT4 的散点图

3 讨论

BNP 和 NT-proBNP 同属利钠肽家族, 均来源于心肌细胞并等摩尔释放入血, NT-proBNP 因较 BNP 稳定且不受体位改变和日常活动的影响, 现已广泛应用于心力衰竭患者的诊断、预后及疗效观察等方面^[1]。除心力衰竭外, 肾功能下降、房颤、肺疾病、 β 受体阻滞剂治疗等任何引起心室容量负荷增加、室壁张力增加或心肌损伤的因素均能引起血浆 NT-proBNP 水平升高^[2]。甲状腺激素增多可直接或间接地刺激肾上腺能神经、改变左室负荷^[3], 甲亢尚可导致心率增快、血管僵硬增加及心肌细胞缺血/缺氧损伤^[4], 以上途径均可能影响 NT-proBNP 分泌。对未合并心功能不全的亚临床甲亢及显性甲亢患者, 文献报道其 NT-proBNP 可波动于 110 ~ 165.9 ng/ml 之间^[5-6], 高于甲状腺功能正常人群, 这与本研究结果相符。有解释认为, BNP/NT-proBNP 可通过利钠、利尿、抑制 RAAS 系统和肾上腺素活性等作用拮抗甲亢时的高血容量负荷状态, 在改善甲亢患者心室重构, 延缓心肌肥大、阻止心肌细胞纤维化进程上发挥重要作用。

体外实验已证实, 三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和甲状腺素 (T4) 均可刺激体外培育的心室肌细胞和心房肌细胞分泌 BNP, 且呈现剂量相关, 采取 T3 进行药物干预可能使 BNP 分泌明显增加。而在本研究中 FT4 与 NT-proBNP 相关性要高于 FT3, MENAUT 等^[7]亦观察到甲亢小鼠在治疗前后其 NT-proBNP 变化仅与 T4 呈正相关性, HADZOVIC 等^[8]的结论则与之相反。因此, T3 和 T4 各自对 NT-proBNP 分泌的影响尚待进一步研究加以证实。本研究提示经治疗后甲状腺功能恢复正常的 GD 患者其 NT-proBNP 与正常人群比较差异无统计学意义, 这与 KIM 等^[6]的研究结论一致。本研究中并未观察到心率变化与 NT-proBNP 的相关性, 考

虑可能与样本例数较少有关, 另外有研究提示甲亢刺激 NT-proBNP 分泌是由于甲状腺激素对于心肌细胞的直接作用而并非其对心率增快的间接影响^[9]。以上结果对临床的指导意义在于: 为避免过多的甲状腺激素诱导的心肌细胞不可逆性损伤, 建议对甲亢患者尽早实施干预。

SCHULTZ 等^[10]在亚临床甲亢患者中即观察到 TSH 与 NT-proBNP 之间呈负相关。本研究并未观察到 TSH 与 NT-proBNP 相关, 究其原因可能在于: ①由于 TSH 检测的局限性, 其参考值下限为 0.001 $\mu\text{u/ml}$, 可能导致 TSH 数值分布范围过窄; ② NT-proBNP 对治疗的变化极为敏感, 而 TSH 对治疗的反应相对迟缓, 这也可能导致两者之间的相关性不明显。

由于血清 NT-proBNP 浓度受甲状腺功能状态的影响, 由此认为: 在采用 NT-proBNP 指标评价甲亢患者的心功能状况时, 需充分考虑到甲状腺激素对其生物参考区间的影响, 对初诊甲亢患者, 应积极干预。

参 考 文 献:

- [1] 王运红, 张健. N 末端 B 型利钠肽原在心力衰竭中的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(12): 1022-1024.
- [2] 朱启伟. 血浆 NT-proBNP 对死亡和心血管事件预后价值的研究[D]. 北京, 中国人民解放军医学院, 2016: 19-62.
- [3] ZHOU W M, YE Z K. Oxygen stress and cardiomyocytes hypertrophy[J]. Journal of Physiology Studies, 2015, (3): 1-8.
- [4] ANAGNOSTIS P. Thyroid dysfunction and arterial stiffness. does the restoration of thyroid function tests offer any benefit[J]. Open Hypertension Journal, 2014, 5(1): 87-93.
- [5] 刘建花, 随华, LIUJIAN-HUA, 等. 甲状腺激素与血清 N-末端脑钠肽前体的相关性研究[J]. 吉林医学, 2016, 37(3): 534-535.
- [6] KIM H J. Changes of serum concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) during the treatment of newly diagnosed Graves' patients[J]. Japanese Journal of Microbiology, 2013, 20(2): 150-152.
- [7] MENAUT P, CONNOLLY D J, VOLK A, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in hyperthyroid cats[J]. Journal of Small Animal Practice, 2012, 53(12): 673-678.
- [8] HADZOVIC-DZUVO A, KUCUKALIC-SELIMOVIC E, NAKAS-ICINDIC E, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) serum levels in females with different thyroid function states[J]. Türk Biyokimya Dergisi, 2011, 36(2): 116-121.
- [9] FABER J, SELMER C. Cardiovascular disease and thyroid function[J]. Frontiers of Hormone Research, 2014, 43(43): 45-56.
- [10] SCHULTZ M, KISTORP C, RAYMOND I, et al. Cardiovascular events in thyroid disease: a population based, prospective study[J]. Hormone & Metabolic Research, 2011, 43(9): 653-659.

(张西倩 编辑)