

原发性肾病综合征合并亚临床甲状腺功能减退症患者的临床特点分析

张一婷 李明 雷洁 李苏童 黎阳

【摘要】 目的 探讨原发性肾病综合征合并亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者的临床特点。**方法** 选取2014年1月~2018年12月于我院肾病科住院的原发性肾病综合征患者352例,根据其甲状腺功能分为SCH组(原发性肾病综合征合并SCH)85例和对照组(单纯原发性肾病综合征)267例,比较两组患者临床资料,包括肾功能、血脂、动脉粥样硬化、骨代谢和感染相关指标及并发症的发生情况。**结果** 两组患者的肾病综合征病理类型均以膜性肾病居多。SCH组患者尿素氮、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、颈动脉内膜-中层厚度、 β 胶原降解产物、C反应蛋白及降钙素原水平平均高于对照组,估算的肾小球滤过率和I型胶原氨基端延长肽水平平均低于对照组($P < 0.05$);两组患者骨密度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SCH组患者肾功能异常、血脂异常、动脉粥样硬化及感染发生率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者骨质疏松发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 原发性肾病综合征合并SCH患者以膜性肾病最常见,与单纯原发性肾病综合征患者比较,更易发生肾功能不全、血脂异常、动脉粥样硬化及感染。

【关键词】 肾病综合征; 亚临床甲状腺功能减退症; 血脂; 动脉粥样硬化; 肾功能; 骨代谢

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是临床常见的内分泌疾病,约4%~20%的普通人群患SCH,其定义为促甲状腺激素(TSH)水平升高而血清甲状腺激素水平正常^[1]。肾病综合征患者常出现甲状腺激素水平的变化,其合并甲状腺功能减退症(简称甲减)或SCH在

临床中较为常见^[2]。我们通过对352例伴或不伴SCH的原发性肾病综合征患者的临床资料进行分析,观察其肾功能、脂代谢、动脉粥样硬化、骨代谢及感染等临床特点,为肾病综合征合并SCH的预防及治疗提供依据。

对象与方法

1. 对象:2014年1月~2018年12月于我院肾病科住院的原发性肾病综合征患者352例。原发性肾病综

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.013

作者单位:710000 陕西省西安市中心医院肾病科(张一婷、雷洁、李苏童),内分泌科(李明),检验科(黎阳)

通讯作者:雷洁, E-mail: docleij@sina.com

于本研究样本量较小,且不是单纯性肥胖者,研究结果有待于进一步证实。

参考文献

- [1] 许瑞元,周珏,罗晓红.不同体重指数男性性激素变化的临床研究[J].临床内科杂志,2018,35(6):396-398.
- [2] 陈杨丽,崔臻.胃肠激素水平变化与妊娠期糖尿病的关系[J].临床内科杂志,2017,34(2):141-143.
- [3] Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of weight loss[J]. Int J Obes (Lond), 2009, 33(9):1001-1006.
- [4] Reinehr T, Andler W. Thyroid hormones before and after weight loss in obesity[J]. Arch Dis Child, 2002, 87(4):320-326.
- [5] Nymes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI[J]. Int J Obes (Lond), 2006, 30(1):100-105.
- [6] Knudsen N, Laurberg P, Lone B, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7):4019-4024.
- [7] Shon HS, Jung ED, Kim SH, et al. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women[J]. Korean J Intern Med, 2008,

23(2):53-57.

- [8] Manji N, Boelaet K, Sheppard MC, et al. Lack of association between serum TSH or freeT4 and body mass index in euthyroid subjects[J]. Clin Endocrinol, 2006, 64(2):125-128.
- [9] Hari Kumar KV, Verma A, Muthukrishnan J, et al. Obesity and thyro-tropinemia[J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(9):933-935.
- [10] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2014, 57(4):781-784.
- [11] Burgmaier M, Liberman A, Mollmann J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1 (9-37) and GLP-1 (28-37) stabilize atherosclerotic lesions in apoe-/- mice [J]. Atherosclerosis, 2013, 231(2):4.
- [12] Kinugawa K, Jeong MY, Bristow MR, et al. Thyroid hormone induces cardiac myocyte in a thyroid hormone receptor alpha 1-specific manner that requires TAK1 and p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Mol Endocrinol, 2005, 19(2):1618-1628.

(收稿日期:2019-04-24)

(本文编辑:张一冰)

合征诊断标准:白蛋白 $<30\text{ g/L}$, 24 h 尿蛋白定量 $>3.5\text{ g}$, 伴或不伴水肿及高脂血症, 经肾脏组织病理检查排除继发性肾脏疾病。甲状腺功能正常值参考范围:游离三碘甲腺原氨酸 (FT_3) $3.1 \sim 6.8\text{ pmol/L}$, 游离甲状腺素 (FT_4) $12 \sim 22\text{ pmol/L}$, TSH $0.27 \sim 4.20\text{ mIU/L}$; SCH 诊断标准: FT_3 和 FT_4 均在正常范围, TSH $>4.2\text{ mIU/L}$ 。排除标准:常见继发性肾脏病, 包括肝炎病毒相关性肾炎、糖尿病性肾病、紫癜性肾炎、淀粉样变肾病、狼疮性肾炎、肿瘤相关性肾炎等;既往有甲状腺疾病(包括甲状腺功能亢进症、甲减、低 T_3 综合征)、接受过甲状腺手术;妊娠及哺乳期患者;近期有外伤、严重感染及其他脏器功能衰竭。本研究经我院伦理委员会审批, 所有入组患者均签署知情同意书。

2. 方法:根据甲状腺功能, 将原发性肾病综合征合并 SCH 患者作为 SCH 组, 单纯原发性肾病综合征患者作为对照组。收集两组患者的血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、动脉粥样硬化相关指标[同型半胱氨酸(Hcy)、颈动脉内膜-中层厚度]、感染相关指标[C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、胸部 CT 检查结果]、肾功能[血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)]、根据改良 MDRD 公式计算的估算肾小球滤过率(eGFR)、骨折风险相关指标[骨密度(BMD)、I 型胶原氨基端延长肽(P1NP)、 β 胶原降解产物(β -CTX)]及肾脏病理类型。彩色多普勒超声测量颈总动脉内膜-中层厚度 $\geq 1.3\text{ mm}$ 为动脉粥样硬化的标准。骨质疏松诊断标准参照 WHO 推荐的诊断标准:骨密度值(BMD)较同性别、同种族正常成人的骨峰值降低程度 ≥ 2.5 个标准差。统计两组患者并发症的发生率并进行比较。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验;计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肾脏病理类型分布:352 例原发性肾病综合征患者中, 单纯肾病综合征 267 例(对照组), 合并 SCH 85 例(SCH 组)。SCH 组和对照组患者的肾脏病理类型均以膜性肾病多见。85 例 SCH 组患者的肾脏病理类型包括:膜性肾病 53 例, 微小病变型 4 例, 局灶节段增生硬化型 7 例, 系膜增生型 21 例;267 例对照组患者的肾脏病理类型包括:膜性肾病 148 例, 微小病变型 16 例, 系膜增生型 63 例, 局灶节段增生硬化型 37 例, 膜增生型 3 例。

2. SCH 组和对照组患者一般资料及实验室检查指标比较:两组患者年龄及性别构成比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。SCH 组 TSH、BUN、SCr、TC、TG、LDL-C、Hcy、颈动脉内膜-中层厚度、 β -CTX、CRP 及 PCT 水平均高于对照组, eGFR 和 P1NP 水平均低于对照组($P < 0.05$);两组患者 BMD 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

3. SCH 组和对照组并发症发生情况比较:352 例原发性肾病综合征患者中, 发生肾功能异常 9 例, 血脂异常 176 例, 动脉粥样硬化 152 例, 骨质疏松 4 例, 感染 11 例, 感染以肺部感染最为常见。SCH 组患者肾功能异常、血脂异常、动脉粥样硬化及感染发生率均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者骨质疏松发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

肾小球肾炎合并甲状腺功能异常的肾脏病理类型中, 最常见的是膜性肾小球肾炎^[3]。本研究发现, 肾病综合征合并 SCH 患者较单纯肾病综合征患者更易出现肾功能异常, 与既往研究结果一致。一项关于 SCH 与肾功能相关性的横断面研究共纳入 74 356 例既往无任何甲状腺疾病的志愿者进行分析结果显示, SCH 是肾功能下降的新的风险因素^[4], 并发现亚临床

表 1 SCH 组和对照组患者一般资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	TSH (mIU/L)	BUN (mmol/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{ m}^2)^{-1}$]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
SCH 组	85	52/33	53.88 \pm 14.15	6.31 \pm 1.82	4.93 \pm 1.15	64.46 \pm 16.26	92.38 \pm 15.97	6.86 \pm 1.23	1.89 \pm 0.53
对照组	267	152/115	49.25 \pm 15.27	2.78 \pm 1.23	4.33 \pm 1.07	54.30 \pm 17.25	99.73 \pm 19.20	6.24 \pm 1.07	1.63 \pm 0.77
χ^2/t 值		0.48	1.04	8.28	2.09	2.34	2.31	2.07	2.15
P 值		0.53	0.29	<0.01	0.04	0.02	0.02	0.03	0.03
组别	例数	LDL-C (mmol/L)	Hcy (mmol/L)	颈动脉内膜- 中层厚度(mm)	BMD	P1NP (ng/ml)	β -CTX (ng/ml)	CRP (mg/L)	PCT (ng/L)
SCH 组	85	2.75 \pm 0.95	15.88 \pm 4.08	0.83 \pm 0.23	-1.38 \pm 1.23	50.16 \pm 14.92	0.51 \pm 0.16	8.79 \pm 3.67	0.060 \pm 0.048
对照组	267	2.31 \pm 0.71	13.17 \pm 3.88	0.72 \pm 0.13	-1.02 \pm 1.42	57.97 \pm 13.55	0.45 \pm 0.11	7.02 \pm 2.83	0.043 \pm 0.031
χ^2/t 值		2.03	2.15	3.05	1.08	2.12	2.10	2.10	2.26
P 值		0.04	0.03	<0.01	0.20	0.03	0.04	0.04	0.02

表 2 SCH 组和对照组并发症发生情况比较[例,(%)]

组别	例数	肾功能异常	血脂异常	动脉粥样硬化	骨质疏松	感染
SCH 组	85	5(5.88)	49(57.64)	57(67.05)	1(1.17)	6(7.06)
对照组	267	4(1.49)	127(47.56)	95(35.58)	3(1.12)	5(1.87)
χ^2 值		4.960	4.590	26.039	0.002	5.676
P 值		0.026	0.032	<0.001	0.968	0.017

或临床甲减的患病率随肾小球滤过率的降低而升高。可能是由于缺乏甲状腺激素会出现低血压和心动过缓,从而降低心输出量和肾脏灌注^[5]。此外,严重甲减患者经甲状腺激素治疗后肾功能可改善^[6]。一项纳入 104 633 例健康人群的前瞻性队列研究发现,高水平 TSH 可能是肾功能异常的危险因素。有观察性研究结果支持甲减是肾小球滤过率下降的重要影响因素^[7]。而 Shin 等^[8]进一步证实,甲状腺激素治疗可显著减缓 SCH 患者 eGFR 下降的速度。以上研究结果提示,SCH 是肾功能异常的一个新的危险因素。

肾病综合征合并 SCH 患者更易发生高脂血症。甲状腺激素参与体内低密度脂蛋白(LDL)的转化,SCH 时 LDL 受体数量和活性降低,结合的 LDL 相应减少,从而使循环血中 LDL 升高。此外,甲状腺激素还可调节载脂蛋白的活性,在 SCH 状态下可抑制 TC 的清除,导致 TC 水平升高^[9-10]。高血脂是动脉粥样硬化最重要的危险因素,颈动脉内膜-中层厚度是反映动脉粥样硬化的有效指标。本研究结果显示,肾病综合征合并 SCH 患者的血脂异常较单纯肾病综合征患者更为严重,且颈动脉内膜-中层厚度明显高于单纯肾病综合征患者。此外,有研究显示,高 Hcy 血症是动脉粥样硬化的独立危险因素^[11],本研究中合并 SCH 患者血 Hcy 水平明显高于单纯肾病综合征患者,进一步证实合并 SCH 患者更易发生动脉粥样硬化,可能与 SCH 时促甲状腺激素抑制一氧化氮合酶,使一氧化氮合成下降致血管内皮细胞功能障碍有关^[12]。也有研究证实,TSH 可直接损伤血管内皮细胞功能促进动脉粥样硬化的发生^[13-14]。

TSH 可直接作用于破骨细胞及成骨细胞表面的促甲状腺激素受体,调节骨的转化和矿化。TSH 可抑制破骨细胞存活和成骨细胞分化,对骨重建发挥负性调节作用。 β -CTX 反映骨重吸收,PINP 反映骨形成。本研究结果显示,SCH 组患者的 β -CTX 水平明显高于对照组,PINP 水平明显低于对照组,但两组患者 BMD 和骨质疏松发生率比较差异无统计学意义,可能与骨代谢标志物异常较骨密度异常能更早被检测出有关^[15]。

感染是肾病综合征最常见的并发症之一。既往研究发现,慢性肾脏病合并 SCH 患者的炎症指标水平较高^[16]。本研究结果显示,SCH 组患者 CRP、PCT 水平及感染发生率均明显高于对照组,提示合并 SCH 的肾病综合征患者更易发生感染,且以呼吸道感染最为常

见,可能是因为 SCH 引起机体的蛋白质合成功能减弱,使体内的细胞免疫和体液免疫功能下降,难以抵御病原体入侵而引发感染^[17]。

综上所述,原发性肾病综合征合并 SCH 患者以膜性肾病最常见,与单纯原发性肾病综合征患者比较,其更易发生肾功能异常、血脂异常、动脉粥样硬化及感染。因此,应重视原发性肾病综合征患者甲状腺功能的监测,并及时予以合理治疗,减少并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 刘丽娟,汤旭磊,甄东户,等.老年人群亚临床甲状腺功能减退对非酒精性脂肪性肝病的影响分析[J].临床内科杂志,2018,35(7):452-455.
- [2] Sawant SU,Chandran S,Almeida AF,et al. Correlation between Oxidative Stress and Thyroid Function in Patients with Nephrotic Syndrome[J]. Int J Nephrol,2011,2011:1-5.
- [3] Li LZ,Hu Y,Ai SL,et al. The relationship between thyroid dysfunction and nephrotic syndrome;a clinicopathological study[J]. Sci Rep,2019,9(1):6421.
- [4] Chang YC,Chang CH,Yeh YC,et al. Subclinical and overt hypothyroidism is associated with reduced glomerular filtration rate and proteinuria: a large cross-sectional population study[J]. Sci Rep,2018,8(1):2031.
- [5] Stock E,Daminet S,Paepe D,et al. Evaluation of Renal Perfusion in Hyperthyroid Cats before and after Radioiodine Treatment[J]. J Vet Intern Med,2017,31(6):1658-1663.
- [6] Jain D,Aggarwal HK,Pavan Kumar YM,et al. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with nephrotic syndrome[J]. Med Pharm Rep,2019,92(2):139-144.
- [7] Zhang Y,Chang Y,Ryu S,et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals;the Kangbuk Samsung Health Study[J]. Int J Epidemiol,2014,43(5):1624-1632.
- [8] Shin DH, Lee MJ, Lee HSet 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.
- [9] 张豪云,巩涛,王跃欣,等.甲状腺机能减退对血脂水平影响的实验研究[J].国际外科学杂志,2014,41(5):315-318.
- [10] 韦小庆,汪宏.原发性甲状腺功能减退症与肾损伤的相关性研究[J].现代医药卫生,2016,32(6):883-885.
- [11] Lehotsky J,Petrás M,Kovalska M,et al. Mechanisms Involved in the Ischemic Tolerance in Brain;Effect of the Homocysteine[J]. Cell Mol Neurobiol,2015,35(1):7-15.
- [12] Nakajima Y,Yamada M. Subclinical thyroid disease[J]. Nihon Rinsho,2012,70(11):1865-1871.
- [13] 田利民,杨斌,高翠霞,等.亚临床甲状腺功能减退症患者 TSH 与动脉粥样硬化相关因子关系的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(2):133-135.
- [14] Tseng FY, Lin WY, Lin CC, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Increased Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Adults[J]. J Am Coll Cardiol,2012,60(8):730-737.
- [15] Duncan Bassett JH,Williams GR. Analysis of physiological responses to thyroid hormones and their receptors in bone[J]. Methods Mol Biol,2018,1801:123-154.
- [16] 祝小东,马迎春.慢性肾脏病患者亚临床甲状腺功能异常的研究[J].临床内科杂志,2019,36(4):271-272.
- [17] 李洋阳.中老年人亚临床甲减对肺部感染发病的影响[J].实用医学杂志,2015,31(15):2591-2592.

(收稿日期:2019-04-28)

(本文编辑:张一冰)