

· 临床研究 ·

甲状腺功能亢进症患者血清尿酸水平的变化及意义

倪敏¹, 缪珩¹

南京医科大学第二附属医院内分泌科, 江苏 南京 210011

摘要: **目的** 观察不同性别甲状腺功能亢进症(甲亢)患者血清尿酸(SUA)水平的变化及临床意义。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2016 年 8 月内分泌科住院及门诊就诊的初诊甲亢患者 97 例作为观察组,其中绝经前女性 31 例,绝经后女性 24 例,男性 42 例。以体检的 96 名健康人作为对照组,其中绝经前女性 30 例,绝经后女性 22 例,男性 44 例。比较两组 SUA 水平。观察组按 SUA 水平进一步分为高尿酸血症亚组和正常尿酸亚组,比较两亚组甲状腺功能[血清总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、总甲状腺素(TT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)]以及甲状腺自身抗体[甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TSH 受体抗体(TRAb)]的差异;应用 Pearson 相关分析尿酸与各指标水平的相关性。**结果** 观察组绝经前女性、绝经后女性、男性 SUA 水平分别为(309.100 ± 92.056) μmol/L、(286.960 ± 68.538) μmol/L、(371.000 ± 111.774) μmol/L,对照组分别为(272.200 ± 37.492) μmol/L、(273.050 ± 61.318) μmol/L、(339.770 ± 73.202) μmol/L。绝经前女性 SUA 水平观察组高于对照组($P < 0.05$);绝经后女性、男性 SUA 水平两组间无统计学差异(P 均 > 0.05)。高尿酸血症亚组 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 水平高于正常尿酸亚组($P < 0.05$, $P < 0.01$);Pearson 相关性分析显示,TT₃、TT₄ 与 SUA 水平呈正相关($r = 0.314$, $r = 0.349$, P 均 < 0.05)。**结论** 绝经前女性甲亢患者 SUA 水平显著高于健康对照者,且其尿酸水平与血清 TT₃、TT₄ 水平的升高存在一定的相关性。

关键词: 尿酸; 高尿酸血症; 甲状腺功能亢进; 女性; 绝经; 甲状腺激素

中图分类号: R 581.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)10-1397-04

Change and significance of serum uric acid level in patients with hyperthyroidism

NI Min, MIAO Heng

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China

Corresponding author: MIAO Heng, E-mail: miaoheng@njmu.edu.cn

Abstract: Objective To investigate the change and clinical significance of serum uric acid (SUA) level in hyperthyroidism with different gender. **Methods** A total of 97 patients with newly diagnosed hyperthyroidism who received treatment at Department of Endocrinology from September 2015 to August 2016 were selected as observation group. There were 31 premenopausal females, 24 postmenopausal females and 42 males in observation group, and all the patients accorded with the diagnostic criteria of hyperthyroidism. And 96 healthy people who received physical examination at the same period were selected as control group. There were 30 premenopausal females, 22 postmenopausal females and 44 males in control group. The SUA level was compared between two groups. The observation group was divided into high SUA sub-group ($n = 32$) and normal SUA sub-group ($n = 65$) according to the SUA level. The thyroid function [total triiodothyronine (TT₃), total thyroxine (TT₄), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH)] and thyroid autoantibodies [thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyrotropin receptor antibody (TRAb)] were compared between the two sub-groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between SUA and other index levels. **Results** In observation group, the SUA level of premenopausal females, postmenopausal females and males was (309.100 ± 92.056) μmol/L, (286.960 ± 68.538) μmol/L and (371.000 ± 111.774) μmol/L, respectively. In control group, the SUA level of premenopausal females, postmenopausal females and males was (272.200 ± 37.492) μmol/L, (273.050 ± 61.318) μmol/L and (339.770 ± 73.202) μmol/L, respectively. In premenopausal females, the SUA level in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). And there were no significant differences in SUA between two groups among males and postmenopausal females (all $P > 0.05$). The TT₃, TT₄, FT₃ and FT₄ in high SUA sub-group were significantly higher than

those in normal SUA sub-group ($P < 0.05, P < 0.01$). The Pearson correlation analysis showed that TT_3 and TT_4 were positively correlated with SUA level ($r = 0.314, r = 0.349$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The level of SUA in premenopausal females with hyperthyroidism is significantly higher than that in healthy people, and there is a certain correlation between the SUA level and the elevation of serum TT_3 and TT_4 .

Key words: Uric acid; Hyperuricemia; Hyperthyroidism; Female; Menopause; Thyroid hormone

甲状腺激素是人体重要的代谢调节激素,可对心血管系统、神经系统、消化系统、水、电解质、脂肪、糖代谢等产生调节作用。当甲状腺激素发生变化时,人体内的血脂、血糖等内环境会发生变化。临床中甲状腺功能亢进症(甲亢)患者合并高尿酸血症,而未发作痛风性关节炎时被常常被忽略,但近几年来逐渐受到临床医生的关注。本研究以 97 例甲亢患者作为研究对象,旨在探讨甲亢患者甲状腺激素水平的变化与血清尿酸(SUA)之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 9 月至 2016 年 8 月间来我院内分泌科住院及门诊就诊的初诊甲亢患者 97 例,年龄 18~69(39.3 ± 13.3)岁;绝经前女性 31 例,绝经后女性 24 例,男性 42 例。另选择同期在我院体检的无临床甲亢或甲减的健康者 96 例(对照组),年龄 20~68(40.8 ± 11.9)岁;绝经前女性 30 例,绝经后女性 22 例,男性 44 例。临床甲亢诊断标准:(1)有高代谢的症状和体征;(2)有或无甲状腺相关体征;(3)血清甲状腺素水平升高且促甲状腺激素水平降低。所有入组患者甲亢诊断根据临床表现及甲状腺功能测定,为 Graves 病或结节性甲状腺肿伴甲亢或桥本甲亢,并结合甲状腺超声、血沉、甲状腺摄¹³¹I 率等排除甲状腺炎所致的一过性甲状腺毒症。观察组和对照组均排除糖尿病、原发性痛风、恶性肿瘤、血液系统疾病、肾脏疾病等影响尿酸水平的内外科疾病;排除女性妊娠、口服避孕药以及口服糖皮质激素、急性肝炎等影响甲状腺功能测定的因素。观察组和对照组绝经前女性、绝经后女性、男性的年龄、肾功能[尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)]水平比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),有可比性。见表 1。

1.2 方法 收集完整病历资料。所有研究对象均隔夜空腹 8 h 以上,采取静脉血,应用罗氏 Cobas 501 生化分析仪(德国罗氏公司)及其配套试剂盒测定肾功能(BUN、Scr),采用尿酸酶-过氧化物酶偶联法检测 SUA;用罗氏 Cobas E601 电化学发光免疫分析仪检测患者甲状腺功能[血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)]以及甲

表 1 观察组与对照组不同性别及女性是否绝经者一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | BUN (mmol/L) | Scr (μ mol/L) |
|-----------|----|---------------------|--------------------|-----------------------|
| 观察组 绝经前女性 | 31 | 29.810 \pm 7.396 | 4.473 \pm 1.187 | 51.625 \pm 5.427 |
| 对照组 绝经前女性 | 30 | 32.430 \pm 6.689 | 4.490 \pm 0.987 | 53.395 \pm 6.392 |
| t 值 | | 1.453 | 0.060 | 1.156 |
| P 值 | | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |
| 观察组 绝经后女性 | 24 | 54.460 \pm 8.027 | 5.129 \pm 1.459 | 59.150 \pm 6.980 |
| 对照组 绝经后女性 | 22 | 54.410 \pm 5.207 | 5.182 \pm 0.939 | 55.189 \pm 8.375 |
| t 值 | | 0.024 | 0.147 | 1.748 |
| P 值 | | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |
| 观察组 男性 | 42 | 37.619 \pm 11.704 | 4.893 \pm 1.063 | 77.799 \pm 10.535 |
| 对照组 男性 | 44 | 39.636 \pm 11.050 | 5.109 \pm 1.0645 | 77.761 \pm 9.976 |
| t 值 | | 0.822 | 0.942 | 0.017 |
| P 值 | | > 0.05 | > 0.05 | > 0.05 |

状腺自身抗体[甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TSH 受体抗体(TRAb)]水平。各检查值参考同期正常值。比较观察组和对照组不同性别及女性是否绝经的受检者甲状腺功能(FT_3 、 FT_4 、TSH)及 SUA 水平。以女性 $SUA \geq 360 \mu\text{mol/L}$,男性 $SUA \geq 420 \mu\text{mol/L}$ 作为高尿酸血症^[1],以低于此值作为正常尿酸,将观察组患者按 SUA 水平进一步分为高尿酸血症亚组及正常尿酸亚组,比较两亚组甲状腺功能(TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH)及甲状腺自身抗体(TgAb、TPOAb、TRAb)各指标的差异,分析 SUA 与各指标水平的相关性。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先行正态性检验,对偏态资料进行自然对数转换为近似正态后,两组间比较采用独立样本 t 检验;相关性分析用 Pearson 线性相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组不同性别及女性是否绝经者 FT_3 、 FT_4 、TSH、SUA 水平比较 绝经前女性 SUA 水平观察组高于对照组($P < 0.05$);绝经后女性及男性 SUA 水平两组间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。绝经前女性、绝经后女性、男性的 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平在观察组和对照组间比较均有统计学差异(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.2 高尿酸血症与甲状腺功能各指标的相关性 观

表 2 观察组与对照组不同性别及女性是否绝经者甲状腺功能、SUA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | FT3 (pmol/L) | FT4 (pmol/L) | TSH (μIU/ml) | SUA (μmol/L) |
|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| 观察组 绝经前女性 | 31 | 24.307 ± 15.855 | 64.208 ± 32.389 | 0.123 ± 0.587 * | 309.100 ± 92.056 |
| 对照组 绝经前女性 | 30 | 4.798 ± 0.594 | 17.909 ± 2.802 | 2.222 ± 0.651 * | 272.200 ± 37.492 |
| <i>t</i> 值 | | 6.846 | 7.928 | 13.207 | 2.033 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.05 |
| 观察组 绝经后女性 | 24 | 17.807 ± 12.480 | 47.390 ± 26.770 | 0.013 ± 0.028 * | 286.960 ± 68.538 |
| 对照组 绝经后女性 | 22 | 4.581 ± 0.625 | 17.381 ± 2.096 | 2.355 ± 0.868 * | 273.050 ± 61.318 |
| <i>t</i> 值 | | 5.185 | 5.473 | 12.645 | 0.723 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | >0.05 |
| 观察组 男性 | 42 | 18.925 ± 11.040 | 57.609 ± 38.397 | 0.012 ± 0.028 * | 371.000 ± 111.774 |
| 对照组 男性 | 44 | 5.076 ± 0.577 | 17.543 ± 2.018 | 2.340 ± 0.837 * | 339.770 ± 73.202 |
| <i>t</i> 值 | | 8.119 | 6.753 | 18.423 | 1.540 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | >0.05 |

注: * 表示行自然对数转换近似正态后,进行 *t* 检验。

表 3 观察组中高尿酸血症亚组和正常尿酸亚组 8 个甲状腺指标的组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TT3 (nmol/L) | TT4 (nmol/L) | FT3 (pmol/L) | FT4 (pmol/L) | TSH (μIU/ml) | TgAb (IU/ml) | TPOAb (IU/ml) | TRAb (IU/L) |
|------------|----|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------------------|-------------------|
| 正常尿酸 | 65 | 4.875 ± 2.209 | 195.289 ± 2.209 | 17.547 ± 11.028 | 51.932 ± 34.812 | 0.063 ± 0.406 * | 248.771 ± 395.351 * | 228.34 ± 214.406 * | 12.193 ± 11.461 * |
| 高尿酸血症 | 32 | 6.868 ± 2.726 | 246.373 ± 2.726 | 26.100 ± 15.548 | 67.868 ± 30.710 | 0.016 ± 0.038 * | 318.550 ± 886.266 * | 141.30 ± 166.935 * | 17.705 ± 14.984 |
| <i>t</i> 值 | | 2.479 | 2.527 | 2.786 | 2.201 | 0.659 | 0.451 | 1.810 | 1.769 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注: * 表示行自然对数转换为近似正态后,进行 *t* 检验。

表 4 TT3、TT4、FT3、FT4 与 SUA 水平的

Pearson 线性相关分析

| 指标 | TT3 | TT4 | FT3 | FT4 |
|------------|-------|-------|-------|-------|
| <i>r</i> 值 | 0.314 | 0.349 | 0.177 | 0.175 |
| <i>P</i> 值 | 0.034 | 0.019 | 0.085 | 0.088 |

观察组高尿酸血症患者共 32 例 (32.99%), 正常尿酸共 65 例 (67.01%)。高尿酸血症亚组 TT3、TT4、FT3、FT4 水平均显著高于正常尿酸亚组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); TSH、TgAb、TPOAb、TRAb 四项指标两亚组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 3。对 TT3、TT4、FT3、FT4 与 SUA 的相关性进行 Pearson 相关分析,结果显示,TT3、TT4 与 SUA 水平呈正相关 (P 均 < 0.05)。见表 4。

3 讨论

甲亢患者合并高尿酸血症临床上已有报道,这与临床医生对该疾病的观察及重视程度有关。刘慧敏等^[2]报道甲亢合并高尿酸血症者为 30.4%。在本研究中,甲亢合并高尿酸血症患者占 32.99% (32/97),与既往文献报道相符。

甲亢患者合并高尿酸血症的成因,多数学者认为系尿酸生成过多所致,也有少数认为甲状腺激素抑制肾小管排泄尿酸。目前主要有三方面观点:(1) Ford 等^[3]认为甲亢患者分泌大量甲状腺激素通过促进嘌呤核苷酸转化和减少尿酸盐排泄导致 SUA 增加。(2) 初发的甲亢患者会引起高代谢状态导致新陈代

谢的加速,造成三磷酸腺苷 (ATP) 的消耗增加以及一磷酸腺苷 (AMP) 的大量产生,从而通过嘌呤代谢产生过多的尿酸^[4-5]。(3) Shirota 等^[6]研究推测甲亢致高尿酸血症系由甲状腺激素抑制肾小管排泄尿酸所致。(4) 近年来有研究表明,脂联素与甲状腺激素有关^[7-10]。生理剂量的甲状腺激素促进脂肪的合成与分解,并促进糖原的合成,但当甲状腺激素分泌过量时,游离脂肪酸 (FFA) 明显增加,FFA 与脂联素存在相互关联,高 FFA 多伴低脂联素水平^[11-13]。也有研究表明,血清脂联素降低与胰岛素抵抗和高尿酸血症密切相关^[14]。

因此,当患者存在甲亢时会观察到高尿酸血症。在本研究中,甲亢患者 SUA 水平高于健康对照者,但只有绝经前女性甲亢患者 SUA 水平的增高有统计学意义;而绝经后女性甲亢患者 SUA 水平与健康对照者无统计学差异。甲状腺激素受雌激素的影响^[15-16],经后女性体内雌激素下降,而雌激素能促进尿酸的排泄实现机体对 SUA 水平的调节^[17],因此绝经后女性甲亢患者与对照组相比,SUA 水平未发现统计学差异。同时,本研究中男性甲亢患者 SUA 水平与健康对照者相比,也未发现显著差异,原因有待进一步观察和研究。

本研究也发现,同是甲亢患者,高尿酸血症亚组较正常尿酸亚组 TT3、TT4、FT3、FT4 水平显著升高, Pearson 相关分析结果显示,TT3、TT4 与 SUA 水平呈正相关,与 FT3、FT4 则无相关性;提示甲状腺激素水

平的升高是影响 SUA 升高的主要原因;且主要是 TT3、TT4 水平的升高,这与 TT3、TT4 的测定是反映甲状腺功能状态的最佳指标,FT3、FT4 含量相比 TT3、TT4 低且测定结果的稳定性不如 TT3、TT4 有关^[18]。本研究甲状腺自身抗体 (TRAb、TPOAb、TgAb) 水平在高尿酸血症和正常尿酸亚组间未发现统计学差异,提示甲亢合并高尿酸血症与甲状腺特异性自身抗体无关。

因此,对于初发的甲亢患者,尤其绝经前女性、甲状腺激素水平高的患者,除了常规检查血常规、肝功能指标外,也应注意检查肾功能、SUA 水平。应密切观察病情变化,避免高尿酸血症、痛风的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.
- [2] 刘慧敏,王燕,冯虎. 高尿酸血症与甲状腺功能异常指标的相关性分析[J]. 中外医疗,2011,30(31):74-75.
- [3] Ford HC, Lim WC, Chisnall WN, et al. Renal function and electrolyte levels in hyperthyroidism: urinary protein excretion and the plasma concentrations of urea, creatinine, uric acid, hydrogenion and electrolytes [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1989, 30(3): 293-301.
- [4] 刘莉,孟召伟,张卿,等. 甲状腺功能异常与高尿酸血症的关系[J]. 中华健康管理学杂志,2015,8(3):233-235.
- [5] Giordano N, Santacroce C, Mattii G, et al. Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders[J]. Clin Exp Rheumatol, 2001, 19(6): 661-665.
- [6] Shirota T, Shinoda T, Yamada T, et al. Alteration of renal function in hyperthyroidism: increased tubular secretion of creatinine and decreased distal tubule delivery of chloride[J]. Metab Clin Exp, 1992, 41(4): 402-405.
- [7] Lee SH, Lim SJ, Park HJ, et al. Leptin, adiponectin levels, and thyroid hormones in normal and obese dogs[J]. Korean Journal of Veterinary Research, 2014, 54(3): 165-169.
- [8] Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, et al. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones[J]. J Physiol Biochem, 2012, 68(2): 193-203.
- [9] Natah TM, Wtwt AA, Farhood HF, et al. Study the relationship between adiponectin with thyroid hormones and cortisol in Type 2 diabetic patients (NIDDM) [J]. Journal of Biology Agriculture & Healthcare, 2013, 3(2): 182.
- [10] Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentration predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism[J]. Diabetes, 2003, 52: 239-243.
- [11] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 46.
- [12] Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity[J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(3): 252-258.
- [13] 顾卫琼,洪洁,张翼飞,等. 肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(3): 169-172.
- [14] 苏珂,龙艳,黄漓莉,等. 2 型糖尿病高尿酸患者动脉粥样硬化与白细胞介素 10 与脂联素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 331-335.
- [15] Viswanathan L, Vigersky RA. The effect of herbal medications on thyroid hormone economy and estrogen-sensitive hepatic proteins in a patient with prostate cancer[J]. Arch Int Med, 2012, 172(1): 58-60.
- [16] 王贵生,赵金凤. 雌激素受体在自身免疫性甲状腺炎中的表达[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(10): 2298-2299.
- [17] 雷艳梅,刘集鸿. 高尿酸血症患病率及其与雌二醇水平相关性分析[J]. 广州医药, 2018, 49(3): 37-39.
- [18] 陈灏珠,钟南山,陆再英,等. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 685-692.

收稿日期:2018-07-12 修回日期:2018-08-02 编辑:石嘉莹