

自身免疫性甲状腺炎患者降钙素储备功能的测定

李子玲 张士明 黎云燕 王艳萍 马伯海 张煜

【摘要】 目的 为探讨 AITD 患者降钙素储备功能。**方法** 采用钙负荷-降钙素兴奋试验观察 33 例 AITD 患者 CT 基础值及其储备功能的改变,并与 25 例健康女性进行比较。AITD 患者以具有典型的甲状腺机能减退的临床症状,甲状腺肿大,化验检查证实血清总 T_3 、总 T_4 降低和(或) FT_3 、 FT_4 降低并伴有 TSH 明显增高,甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺微粒体抗体(TMAb)阳性为诊断标准。血清钙采用电极法测定,CT 采用放免法测定,所有资料均输入微机,用 SPSS 软件包进行统计学处理。**结果** AITD 患者 CT 基础值及其储备功能均低于对照组。**结论** AITD 患者在甲状腺滤泡细胞受损的同时,其 C 细胞也同时受到损伤,使 CT 分泌及储备功能减少。

【关键词】 自身免疫性甲状腺炎; 降钙素

Determination of calcitonin reserve function in patients with autoimmune thyroiditis LI Ziling ZHANG Shi ming, LI Yunyan, et al, * Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolian Medical College, Baotou 014010, China

【Abstract】 Objective To study the calcitonin reserve function in patients with autoimmune thyroiditis AITD, calcium loading calcitonin stimulated test was conducted in 33 patients and 25 healthy women as controls. We compared the results between the two groups. The results showed that the basal calcitonin and the maximum calcitonin after calcium loading in the patients with AITD were lower than those in the normal controls. This study shows that when the follicular cells of the thyroid are damaged, the C cells are damaged also.

【Key words】 Autoimmune thyroiditis; Calcitonin

自身免疫性甲状腺炎(AITD)是临床较常见的疾病,好发于女性,男女比例为 1:6.5~21.3。本病可发生于任何年龄,但以中年后多见。病程后期,最终常引起原发性甲状腺机能减退(甲减)。甲状腺激素的变化在此时已明确,而关于 AITD 患者降钙素(calcitonin CT)的研究虽始于 1982 年,但十几年来有关报道鲜见。时至 90 年代来,有关研究相继报道,然而其结果众说不一,乃至相反,查阅国内文献尚无以上研究报道。本研究采用钙负荷-降钙素兴奋试验的方法来探讨 AITD 患者 CT 的储备功能,现将结果报道如下。

材料和方法

1. 对象

作者单位:014010 包头,内蒙古医学院第三附属医院内分泌科(李子玲);天津医科大学第二医院(张士明、黎云燕、王艳萍);天津医科大学津城放免中心(马伯海、张煜)

共 58 名,均为女性,健康对照组(A 组)共 25 名,平均年龄(52.77 ± 4.76)岁(45~60 岁)。其中 15 例绝经,平均绝经年限为(4.25 ± 2.60)年(1~8 年),根据病史、查体、化验等检查均除外了糖尿病、甲状腺疾病、肾病、酗酒、肝脏疾患等。AITD 患者 33 例,均为女性,平均年龄为(53.65 ± 5.01)岁(45~61 岁),其中 17 例绝经,平均绝经年限为(4.35 ± 2.96)年(1~11 年)。平均病程(4.24 ± 3.28)年(0.5~11 年)。AITD 的诊断标准为具有典型的甲状腺机能减退的临床症状,甲状腺肿大,化验检查证实血清总 T_3 、总 T_4 和(或) FT_3 、 FT_4 降低并伴有 $TSH \geq 20$ U/ml 甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺微粒体抗体(TMAb)阳性,甲状腺彩色多普勒和(或)ECT 符合 AITD 的影像学改变。所有患者均符合以上诊断标准。

2. 方法

(1)实验方法:钙负荷-降钙素兴奋试验所用钙

剂量为元素钙 3 mg/kg。受试者空腹,试验日上午 8 时休息 30 min 后平卧进行,于 10 min 内前臂静脉缓慢推入钙剂,并于注射时、注射后 10、20 及 30 分别取静脉血标本,血清钙在 2 h 内测定。血 CT 在分离血清后存于 -20℃ 冷冻保留待测。

(2)血清钙测定:用 CX₃ 全自动生化分析仪,采用终点法测定。所用试剂为美国 BECKMAN 公司生产。

(3)血清 CT:使用中国原子能研究所药盒,采用放射免疫法测定,女性正常值为 <100 ng/ml。

(4)T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH 测定:使用宝灵曼公司药盒,采用酶联免疫吸附法测定。

2. 统计学处理

所有资料均输入微机,用 SPSS 10.0 软件包处理。实验室数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较用独立 t 检验法。 $P < 0.05$ 被认为差异有显著性。

结 果

1. 钙负荷-降钙素兴奋试验结果:见表 1

表 1 两组血清降钙素值结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清降钙素 (ng/ml)		
		基础值	峰值	升高幅度
对照组	25	66.09 ± 16.56	141.64 ± 35.20	77.91 ± 22.10
AITD 组	33	44.38 ± 20.48*	83.99 ± 32.68*	39.6 ± 21.29*

注:与对照组比较 * $P < 0.05$

表 1 结果表明:AITD 患者降钙素基础值、峰值、升高幅度均较对照组明显降低($P < 0.05$)。

2. 两组年龄及绝经年限结果

对照组年龄(52.77 ± 4.76)岁,绝经年限(4.25 ± 2.60)年;AITD 组年龄(53.65 ± 5.01)岁,绝经年限(3.63 ± 2.50)年;所有受试者的年龄及绝经年限之间无差别($P > 0.05$)。

3. 受试者钙负荷-降钙素兴奋试验血清钙浓度变化:见表 2

表 2 两组钙负荷-降钙素兴奋试验血钙结果比较

组别	例数	静脉输入钙剂 (min)				峰值
		0	10	20	30	
对照组	25	2.16 ± 0.12	2.61 ± 0.10*	2.50 ± 0.13*	2.56 ± 0.11*	2.62 ± 0.09
AITD 组	33	2.12 ± 0.12	2.52 ± 0.13*	2.42 ± 0.20*	2.37 ± 0.15*	2.58 ± 0.09

注:与各自血钙基础值比较 * $P < 0.01$

表 2 结果表明:所有受试者在静脉给予钙负荷后,血清钙在不同时间数值与其对应的基础值比较差异有显著性($P < 0.01$)。且所有受试者血清钙浓度峰值均大于其基础均值 + 3S。

讨 论

CT 是由甲状腺 C 细胞分泌的神经肽类激素。我们知道钙为刺激 CT 分泌的强有力的因素,因而应用钙负荷试验赖以提高血钙水平,从而刺激 CT 的分泌,来探知体内 CT 储备功能,目前为国外学者常用的方法。本试验采用元素钙 3 mg/kg 体重,10 min 静脉注射,所有受试者的血清钙峰值与其基础值相比均明显升高($P < 0.05$),且受试者血清钙峰值均大于其均值 + 3S,这种血清钙浓度足以兴奋 CT 的分泌^[1]。各组受试者血清钙峰值无差别($P > 0.05$)。结果显示,AITD 患者 CT 基础值比正常对照组低($P < 0.05$),在静脉给予钙负荷后,AITD 患者 CT 峰值及 CT 升高幅度均较对照组低(P 均 < 0.05)。本文结果与国外诸多报道相同^[2-5]。CT 自发性缺乏是 1984 年由 Oishi 等^[4]在 AITD 患者中以

钙负荷-降钙素兴奋试验中发现 CT 储备功能降低而首先描述的,并在 1986 年 Body 等^[5]得到相同结果。曾有作者推测在 AITD 患者中 CT 缺乏存在以下三种机制^[5,6]:其一,甲状腺抗体在破坏甲状腺滤泡细胞的同时,也破坏了甲状腺的间质细胞,使 C 细胞受损,导致了 CT 的分泌缺乏。其二,由于甲状腺淋巴细胞浸润及纤维化导致了 C 细胞的破坏,而引起 CT 的缺乏。其三,甲状腺在上述病变的基础上,可能会引起 C 细胞营养缺乏,而导致 C 细胞的萎缩,进而引起 CT 分泌减少。此外,在 AITD 患者甲状腺组织中,细胞凋亡 (apoptosis) 这一自然过程的扩大而导致甲状腺破坏的同时,C 细胞亦受到破坏,致使 CT 分泌减少。然而同时可能还有其他因素存在,尚待进一步研究。但也有作者报道结果与上述相反,即在 AITD 患者中存在甲状腺 C 细胞过度增生 (TCCH)^[7,8]。还有作者研究发现 AITD 患者 CT 值与正常人是相同的^[9],本研究观察结果与上述结果不同。因此,本研究结果提示,在 AITD 患者中,其甲状腺滤泡细胞受损的同时,其 C 细胞也受到损伤。
(下转第 134 页)

and black Postmenopausal women. *Dis Mon*, 2002, 48: 637-646.

- 2 Erben RG. Embedding of bone samples in methylmethacrylate: an improved method suitable for bone histomorphometry, histochemistry, and immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem*, 1997, 45: 307-313.
- 3 李红, 高妍, 马红, 等. 大鼠不同部位骨骼对外源性甲状腺激素反应性的研究. *中国骨伤*, 2002, 15: 534-536.
- 4 Langaub MC, Monier-faugere MC, Qi Q, et al. Parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide type 1 receptor in human bone. *J Bone Miner Res*, 2001, 16: 448-456.
- 5 Liao EY, Luo XH, Wang WB, et al. Effects of different nylestriol/levonorgestrel dosages on bone metabolism in female Sprague-Dawley rats with retinoic acid-induced osteoporosis. *Endocr Res*, 2003, 29: 23-42.
- 6 Liao EY, Luo XH. Effects of 17 beta-estradiol on the expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human osteoblast-like cell cultures. *Endocrine*, 2001, 15: 291-295.
- 7 Holliday LS, Welgus HG, Fliszar CJ, et al. Initiation of osteoclast bone resorption by interstitial collagenase. *J Biol Chem*, 1997, 272: 22053-22058.
- 8 Uusitalo H, Hiltunen A, Soderstrom M, et al. Expression cathepsins B,

- H, K, L, and S and matrix metalloproteinases 9 and 13 during chondrocyte hypertrophy and endochondral ossification in mouse fracture callus. *Calcif Tissue Int*, 2000, 67: 382-390.
- 9 Sasano Y, Zhu JX, Tsubota M, et al. Gene expression of MMP8 and MMP13 during embryonic development of bone and cartilage in the rat mandible and hind limb. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50: 325-332.
- 10 Uchida M, Yamato H, Nagai Y, et al. Parathyroid hormone increases the expression level of matrix metalloproteinase-13 *in vivo*. *J Bone Miner Metab*, 2001, 19: 207-212.
- 11 Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, et al. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by Post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem*, 1995, 270: 26607-26612.
- 12 Breckon JJ, Papaioannou S, Kon LW, et al. Stromelysin (MMP-3) synthesis is up-regulated in estrogen-deficient mouse osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 1880-1890.
- 13 Dobnig H, Turnerr RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology*, 1995, 136: 3632-3638.

(收稿日期: 2003-11-03)

(上接第 233 页)

中药坚骨颗粒治疗可以拮抗造模引起的骨骼抗外力能力的下降,改善骨质疏松大鼠骨的韧性,避免或减少骨折的发生,有预防切除卵巢后引起的大鼠骨质疏松的作用。但对动物股骨的弹性模量、极限强度和破坏强度指标的影响不明确,表明中药坚骨颗粒在此实验期间对骨的材料力学性能的影响小于雌激素的作用。所以,如何提高中药治疗骨质疏松症的疗效是中药在骨质疏松症应用研究中的重要问题之一。

参 考 文 献

- 1 Kalu DN, Hardin RR. Evaluation of the pathogenesis of skeletal changes in

ovariectomized rats. *Endocrinology*, 1984, 115: 507.

- 2 Tabuchi C, Simmou DJ, Faust A, et al. Bone defect in ovariectomized rats. *J Clin Invest*, 1986, 78: 633.
- 3 冯坤, 刘月桂, 张灵菊, 等. 高转换型骨质疏松模型的生化特点. *中国骨质疏松杂志*, 1997, 3: 155.
- 4 冯坤, 陈宝龙. 骨质疏松研究中的动物模型. *中国实验动物杂志*, 1999, 9(1): 62.
- 5 Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone*, 1997, 2: 73-85.
- 6 Dike N, Kalu. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone and Mineral*, 1991, 15: 175-192.
- 7 冯坤, 刘月桂, 张灵菊, 等. 中药坚骨液对卵巢切除后骨质疏松大鼠血、尿生化的影响. *中医正骨*, 1996, 3(1): 3.

(收稿日期: 2004-01-08)

(上接第 235 页)

参 考 文 献

- 1 Taggart HM, Chesnut CH, Ivey JL, et al. Deficient calcitonin responses to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1982, 1: 475-478.
- 2 Borges MF, Abelint NMA, Menua FOM. Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol*, 1998, 49: 69-75.
- 3 Poppe K, Verbruggen CA, Velkeniers B, et al. Calcitonin reserve in different stages of atrophic autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 1999, 9: 1211-1214.
- 4 Oishi S, Shimada T, Tajiri J, et al. Elevated serum calcitonin levels in patients with thyroid disorders. *Acta Endocrinol (Copenhagen)*, 1984,

107: 476-481.

- 5 Body JJ, Demester-Mirkine N, Brokowski A, et al. Calcitonin deficiency in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62: 700-703.
- 6 Body JJ. Calcitonin: from the determination of circulation levels in various physiological and pathological conditions to the demonstration of lymphocyte receptors. *Horm Res*, 1993, 39: 166-170.
- 7 Guyetant S, Wion Barrbot N, Rousselet MC. C-cell hyperplasia: retrospective quantitative study of 112 cases. *Hum Pathol*, 1994, 25: 514-521.
- 8 Libbey NP, Nowakowski KJ, Tucci J. C-cell hyperplasia of thyroid in a patient with goitrous hypothyroidism and hashimoto thyroiditis. *Am Surg Pathol*, 1989, 13: 71-77.
- 9 Pantazi H, Papapetrou PD. Calcitonin levels are similar in goitrous euthyroid patients with or without thyroid antibodies as well as in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 530-535.

(收稿日期: 2003-08-26)