

甲状腺功能亢进症患者性激素受体改变及意义

Change of sex hormone receptors in peripheral leukocytes in patients with hyperthyroidism

方 枋¹, 周 束¹, 黄海玲¹, 刘志民^{2*}

(1. 上海安达医院内科, 上海 201204; 2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**探讨甲状腺功能亢进症(甲亢)患者性激素受体改变及意义。**方法:**应用放射配体结合法,以³H标记雌二醇(³H-E₂)和睾酮(³H-T)为配体,测定甲亢患者白细胞E₂受体(ER)和T受体的变化,同时采用酶联免疫分析法测定血浆E₂和T浓度。**结果:**甲亢患者ER水平较正常对照组增高,甲亢治愈组ER均明显降低($P < 0.05$),无效者改变不大($P < 0.01$),复发者降低的ER有所恢复($P < 0.05$)。**结论:**甲亢患者ER含量增高与Grave病(GD)发病相关,雌激素可能为GD的诱发因素之一;雌激素及其受体水平与甲亢疗效的关系尚待进一步深入研究。

[关键词] 甲状腺功能亢进症;雌二醇;睾酮;受体,雌激素;受体,雄激素

[中图分类号] R 581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)07-0789-02

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由于多种病因引起的甲状腺激素分泌过多所致的常见内分泌疾病^[1]。临床上以弥漫性甲状腺肿伴甲亢和结节性甲状腺肿伴甲亢占绝大多数。甲亢属器官特异性自身免疫性疾病,且女性多发,提示雌激素具有免疫兴奋作用。雌激素的作用需通过雌激素受体方能实现^[2]。因此本研究试图通过检测雌激素受体(ER)水平的改变对甲亢的发病机制进行探索。我们选择150例甲亢患者,观察性激素及性激素受体的改变,研究其与甲亢发病的关系,同时观察治疗前后的改变,以判断其与疗效的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 甲亢组150例,均为女性,年龄18~50(33±8)岁,随机分为:(1)单纯抗甲状腺药物(A)组(50例),年龄24~50(35±8)岁;(2)抗甲状腺药物加甲状腺局部注射药物组(100例)。后者又分为2个亚组:单纯地塞米松(B)组(50例),年龄18~45(30±8)岁;地塞米松加环磷酰胺(C)组50例,年龄

20~48(32±6)岁。疗程2年,停药后观察治疗情况,以甲状腺功能正常、相关抗体(TGAb、TPoAb、TRAb)均正常、且1年未发病为临床治愈;甲状腺功能不正常为无效;停药1年内再发病为复发。另选30例健康女性作为对照组,年龄18~50(32±8)岁。

1.2 血浆性激素测定 应用化学发光法检测雌二醇(E₂)和睾酮(T)。

1.3 外周血白细胞性激素受体检测^[3-4] 应用放射配体结合法检测雌激素受体(ER)和雄激素受体(AR)。应用饱和浓度(10 mmol/L)作一点分析,³H-E₂、³H-T均购于英国放化中心。

1.4 统计学处理 采用 t 检验。

2 结果

2.1 性激素及受体水平测定结果 见表1。从表中可见甲亢患者E₂水平升高($P < 0.01$),T水平无明显变化($P > 0.05$)。外周血白细胞AR、ER测定结果表明,甲亢患者ER水平明显升高($P < 0.05$),AR水平无明显改变($P > 0.05$)。

表1 性激素及受体测定结果

| 组别 | N | 血浆性激素($c_B/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | | 白细胞性激素受体(位点/细胞) | |
|-----|----|--|-------|-----------------|---------|
| | | E ₂ | T | ER | AR |
| A组 | 50 | 201±38** | 83±20 | 1 074±229* | 435±159 |
| B组 | 50 | 194±40** | 59±17 | 1 121±205* | 417±104 |
| C组 | 50 | 198±45** | 81±24 | 1 035±214* | 483±138 |
| 对照组 | 30 | 105±25 | 94±21 | 608±124 | 521±178 |

A组:单纯抗甲状腺药物组;B组:单纯地塞米松组;C组:地塞米松加环磷酰胺组; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与对照组比较

2.2 甲亢治疗转归 停药2年甲亢未发者A、B、C组分别有20、35、40例,分别占40%、70%、80%;停

[作者简介] 方枋,主治医师。

* Corresponding author. E-mail: LZM@sh163.net

药时甲状腺功能正常,但2年内复发者3组分别有10、10、5例,分别占20%、20%、10%。治疗无效者各组分别有20、5、5例,分别占40%、10%、10%。

2.3 雌激素及其受体改变 从表2、3中可见各组治愈病例ER均明显降低($P < 0.05$),无效者改变不大,复发者降低的ER有所恢复。

表2 甲亢各组治疗过程中性激素(E₂)改变

($n=50, \bar{x} \pm s, \text{cB}/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)

| 组别 | 治愈 | | 复发 | | 无效 | |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| A组 | 204±31 | 174±31 | 201±47 | 189±41 | 198±48 | 188±56 |
| B组 | 198±34 | 165±48 | 202±50 | 181±52 | 191±41 | 184±58 |
| C组 | 193±35 | 159±33 | 195±48 | 176±55 | 203±52 | 188±57 |

表3 甲亢各组治疗过程中ER改变

($n=50, \bar{x} \pm s, \text{位点}/\text{细胞}$)

| 组别 | 治愈 | | 复发 | | 无效 | |
|----|------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| A组 | 1 033±328* | 698±128 | 1 048±331 | 896±215 | 1 106±325 | 784±196 |
| B组 | 1 031±311* | 712±104 | 1 132±305 | 913±224 | 1 024±398 | 806±154 |
| C组 | 1 124±295* | 734±135 | 1 059±319 | 834±296 | 1 154±364 | 739±112 |

* $P < 0.05$ 与治疗前比较

3 讨论

甲状腺功能亢进属于器官特异性自身免疫性疾病,多见于性成熟期的女性(20~50岁),男女发病比1:(4~6)。有研究表明,雌激素通过与ER结合可增加下丘脑中促甲状腺释放激素(TRH)和垂体中促甲状腺素(TSH)的合成和分泌,提高TSH对TRH的反应性^[5]。Lisboa等^[6]发现,大剂量的雌激素可显著增加大鼠甲状腺中5'-2脱碘酶I(T4向T3转化的限速酶)的量,卵巢切除可使其下降。Leatherland和Renfree^[7]则发现,雌激素可使袋鼠甲状腺滤泡内皮细胞增生,使甲状腺功能增强。Mizukami等^[8]用酶联免疫法证实了GD患者甲状腺组织中ER含量高于正常甲状腺组织。

本研究发现甲亢患者组E₂水平明显高于正常对照组,而甲亢患者组T水平则与正常对照组无明显改变。与此同时本研究进一步发现甲亢患者ER水平也明显升高,而雌激素有免疫调节作用,其必然通过雌激素受体方能发挥作用,且随着甲亢患者ER水平的明显升高,E₂作用被充分发挥,并有放大效应,故E₂及ER水平的升高与甲亢的发病有一定相关。而甲亢患者组T水平及其受体与正常对照组相比无明显改变。进一步研究发现,治疗结果不同,ER也有相应改变,治愈组ER降低明显,无效组ER改变不明显,复发组ER升高,这些改变对于我们判

断预后有一定价值,但其机制尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 李文君,史宗衡,魏霞芳,等.女性Graves病患者外周血性激素及其相关受体水平的测定[J].铁道医学,1997,25:86-87.
- [2] 邹俊杰,赵瑛,石勇铨,等.性激素受体基础与临床研究[J].第二军医大学学报,2003,24:557-558.
- [3] 赵瑛,刘志民,邵福源,等.人外周血白细胞雄激素受体的鉴定及意义[J].中华核医学杂志,1995,15:51-52
- [4] 刘志远,汪成,刘志民,等.Graves病患者外周血白细胞雌、雄激素受体变化的初步研究[J].标记免疫分析与临床,1997,4:210-213.
- [5] Holdstock G,Chastenay B F,Krawitt E L. Functional suppressor T cell activity in Crohn's disease and the effects of sulphasalazine[J]. Clin Exp Immunol,1982,48:619-624.
- [6] Lisboa P C,Curdy F H,Moreira R M. Effects of estradiol benzoate on 5'-iodothyronine deiodinase activities in female rat anterior pituitary gland, liver and thyroid[J]. Braz J Med Biol Res,1997,30:1479-1484.
- [7] Leatherland J E,Renfree M B. Effects of steroids on thyroid activity and adrenal morphology in tammar wallabies after removal of the corpus luteum[J]. Comp Biochem Physiol,1982,73A:485-489.
- [8] Mizukami Y,Michigishi T,Nonomura A,et al. Estrogen and estrogen receptor in thyroid carcinomas[J]. J Surg Oncol,1991,47:165-169.

[收稿日期] 2007-05-20

[修回日期] 2007-06-12

[本文编辑] 尹茶