·论著·

Graves 病患者血清磷水平与甲状腺功能的相关分析

杨倩　查兵兵　刘军　李晓莹　黄新梅　丁和远　陈灶萍　盛励

［摘要］ **目的**　探讨 Graves 病患者血清磷水平与甲状腺功能的相关性。**方法**　纳入初次发病或复发但未使用药物治疗的 Graves 病患者 348 例，收集电解质、肝肾功能、甲状腺功能、促甲状腺素受体抗体（TRAb）、摄碘率等临床资料。以血清磷正常参考值范围上限 1.45 mmol/L 为切点数值将其分为高磷组和正常磷组，采用非参数检验比较两组间各参数的差异，*logistic* 回归分析评估可能影响血清磷水平的相关因素。**结果**　348 例患者中，144 例（41.38%）出现高磷血症。高磷组患者年龄和 BMI 均明显低于正常磷组（$P<0.05$），而三碘甲状腺原氨酸（T_3）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT_3）、TRAb、3 小时摄碘率（3h RAIU）、24 小时摄碘率（24h RAIU）和血清钙（Ca）均明显高于正常磷组（$P<0.05$）。Graves 病患者的年龄（$r=-0.158$）和 BMI（$r=-0.146$）与血清磷水平呈负相关，T_3（$r=0.188$）、FT_3（$r=0.134$）、3h RAIU（$r=0.159$）、24h RAIU（$r=0.186$）与血清磷水平呈正相关（$P<0.05$）。*Logistic*回归分析结果示，年龄（$OR=0.982$，95% *CI* 0.966～0.998，$P=0.032$）、性别（$OR=0.555$，95% *CI* 0.346～0.891，$P=0.015$）、FT_3（$OR=1.030$，95% *CI* 1.007～1.053，$P=0.011$）是 Graves 病患者血清磷水平的影响因素。**结论**　Graves 病患者存在磷代谢异常，年龄偏低、女性、FT_3 水平升高患者更易出现高磷血症。

［关键词］ Graves 病；　血清磷代谢；　甲状腺激素

Correlation analysis on serum phosphorus and thyroid function in Graves' disease patients

Yang Qian, Zha Bingbing, Liu Jun, Li Xiaoying, Huang Xinmei, Ding Heyuan, Chen Zaoping, Sheng Li. Department of Endocrinology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the correlation between serum phosphorus and thyroid function in Graves' disease patients. **Methods**　A total of 348 new-onset or recurrent Graves' disease patients without medication were enrolled in our study, and their clinical data including electrolyte, liver and kidney function, thyroid function, thyrotropin receptor antibody (TRAb) and iodine uptake rate were collected. According to the normal high cut-off value for serum phosphorus (1.45 mmol/L), the patients were divided into hyperphosphatemic group and normophosphatemic group. Nonparametric test was used to analyze the different parameters between the two groups, and *logistic* regression analysis was used to analyze the related factors that might affect serum phosphorus level. **Results**　The incidence of hyperphosphatemia was 41.38% (144/348). Patients in hyperphosphatemic group showed that age and BMI were lower than those in normophosphatemic group ($P<0.05$), while triiodothyronine (T_3), free triiodothyronine (FT_3) TRAb, 3h radioactive iodine uptake (3h RAIU), 24h radioactive iodine uptake (24 h RAIU) and calcium (Ca) were higher than those in normophosphatemic group ($P<0.05$). BMI ($r=-0.158$), T_3 ($r=-0.146$), FT_3 ($r=0.188$), 3 h RAIU ($r=0.159$) and 24 h RAIU ($r=0.186$) are correlated with serum phosphorus ($P<0.05$). *Logistic* regression analysis indicated that age ($OR=0.982$, 95% *CI* 0.966～0.998, $P=0.032$), gender ($OR=0.555$, 95% *CI* 0.346～0.891, $P=0.015$) and FT_3 ($OR=0.555$, 95% *CI* 0.346～0.891, $P=0.015$) were the relative factors for hyperphosphatemia.. **Conclusion**　There is abnormal phosphorus metabolism in Graves' disease patients. Patients of younger age, female and elevated FT_3 are more likely to suffer hyperphosphatemia.

［**Key words**］ Graves' disease;　Phosphorus metabolism;　Thyroid hormone

Graves 病是一种以甲状腺毒症、甲状腺肿、眼病（突眼）、胫前黏液性水肿为特征的自身免疫性疾病[1]。流行病学调查结果显示，全球 Graves 病患病率为 0.2%～1.3%，女性∶男性为 8∶1，而中国 Graves 病患病率约1.0%[2]。目前公认的致病机制是 Graves 病患者因自身免疫紊乱产生促甲状腺素受体抗体（TRAb）刺激甲状腺素产生和甲状腺滤泡上皮细胞的

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.012
基金项目：上海市自然科学基金资助项目（18ZR1429900）
作者单位：200240 上海，复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科
通讯作者：查兵兵，E-mail：bingbingzha@fudan.edu.cn

增生,从而出现甲状腺功能亢进(简称甲亢)相应的症状[3]。TRAb 在功能上类似促甲状腺激素(TSH),但因其不受下丘脑-垂体-甲状腺轴的负调控影响,故患者可合成大量甲状腺素而产生甲亢毒症。磷存在于人体所有细胞中,是维持骨骼和牙齿的必要物质。磷与钙是骨的主要组成成分,体内约 85% 磷参与骨的矿化[4]。磷还是使心脏有规律地跳动、维持肾脏正常机能和传达神经刺激的重要物质。磷如一把双刃剑,缺乏磷时,烟酸不能被吸收,从而影响脂质代谢、组织呼吸的氧化过程和糖类无氧分解的过程,但磷过量可导致牙齿蛀蚀、精神不振,破坏其他矿物质平衡等,从而影响人的健康。Shuto 等[5] 报道,高磷可增加钙的沉积,其中慢性高磷状态可以增加活性氧(ROS)生成,降低一氧化碳(NO)合成酶活性,导致 NO 合成减少,间接通过 NO 导致内皮依赖性血管舒张功能受损。高磷是心血管疾病的危险因素。高磷还可增加骨折风险,据报道每增加 100 mg 磷的摄入,即可导致骨折的风险增加 9%[6]。Graves 病患者甲状腺功能与血清磷水平的关系目前研究较少,有研究报道 Graves 病患者血清磷水平高于正常人群[7]。为探讨 Graves 病患者磷代谢的特征,我们收集 348 例 Graves 病患者的临床资料并进行分析,旨在为甲亢的磷代谢影响提供临床依据。

对象与方法

1. 对象:2004 年 6 月 ~ 2017 年 12 月初次发病或复发但未使用药物的 Graves 病住院患者 350 例,其中 2 例患者的血清磷水平低于正常值参考范围下限(0.81 mmol/L),由于例数太少无法进行分析,故去除 2 例低磷患者,共纳入 348 例患者进行分析。其中男 121 例(34.2%),女 229 例(65.8%),年龄 13 ~ 80 岁,平均年龄(43 ± 14)岁。Graves 病诊断标准:(1)甲状腺功能显示甲亢且伴有 TRAb 升高;(2)超声检查示甲状腺弥漫性肿大;(3)甲状腺 3 小时摄碘率(3h RAIU)、24小时摄碘率(24hRAIU)升高。排除标准:(1)慢性淋巴细胞性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎等其他可引起甲状腺素水平升高的疾病;(2)近期服用胺碘酮、达沙替尼(酪氨酸激酶抑制剂)、含锂药物等可影响甲状腺功能的药物;(3)近期服用钙剂、维生素 D 及其他影响血磷水平的药物;(4)应激状态;(5)妊娠或严重心脑血管疾病、肝肾功能衰竭。以血清磷浓度正常参考值范围上限 1.45 mmol/L 为切点值,将 348 例患者分为高磷组 144 例(41.38%)和正常磷组 204 例(58.62%)。以血清钙浓度正常参考值范围上限 2.55 mmol/L 为切点值,348 例患者中有 10 例出现血钙升高(2.9%)。

2. 方法:所有患者检测前晚 20:00 以后禁食,于清晨 6:00 抽血后立即送检,检测指标包括甲状腺功能、甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TRAb、甲状旁腺激素(PTH)、电解质等,并完善摄碘率、甲状腺超声检查。甲状腺功能、电解质由罗氏 cobas800 全自动生化免疫分析仪不同模块测定;甲状腺摄碘率通过 SN-6200 甲状腺功能测定仪测定。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料采用 *K-S* 检验进行正态性检验,符合正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,不符合正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。血清磷与其他变量间的相关性分析采用 *Spearman* 相关分析。血清磷的可能影响因素分析采用 *logistic* 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1. 两组患者临床资料比较:高磷组 Ca、T_3、FT_3、TRAb、3h RAIU、24h RAIU 均明显高于正常磷组,年龄、BMI 均明显低于正常磷组($P < 0.05$);两组间甲状腺素(T_4)、游离甲状腺素(FT_4)、TSH、TgAb、TPOAb、Tg、PTH 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者临床资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	T_3(nmol/L)	T_4(nmol/L)	FT_3(pmol/L)
高磷组	144	39/105	38.50(28.00,53.00)[a]	20.70(18.67,22.48)[a]	6.18(4.61,7.31)[a]	222.01(184.68,265.77)	19.49(14.08,27.67)[a]
正常磷组	204	80/124	43.00(34.25,53.00)	21.23(19.14,23.66)	4.94(3.81,6.46)	202.15(167.31,248.39)	17.95(11.30,23.78)

组别	例数	FT_4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	TgAb(IU/L)	TPOAb(IU/L)	Tg(mmol/L)
高磷组	144	51.71(35.20,71.66)	0.10(0.00,0.05)	68.70(26.10,145.50)	148.10(45.05,501.25)	12.20(5.65,34.19)
正常磷组	204	45.24(32.65,65.36)	0.10(0.00,0.20)	54.75(20.80,221.98)	122.15(16.88,395.95)	18.10(6.39,90.87)

组别	例数	TRAb(mmol/L)	3h RAIU(%, $\bar{x} \pm s$)	24h RAIU(%)	PTH(pmol/L)	Ca(mmol/L)
高磷组	144	17.26(8.60,26.59)[a]	55.80 ± 16.34[a]	69.96(60.76,76.66)[a]	2.50(2.00,5.70)	2.33(2.24,2.42)[a]
正常磷组	204	9.39(4.63,26.18)	49.72 ± 17.84	61.85(53.07,74.21)	4.30(2.40,10.15)	2.28(2.19,2.36)

注:与正常磷组比较,[a]$P < 0.05$

2. Graves 病患者血清磷水平与其他参数的相关性分析结果：Graves 病患者的年龄（$r = -0.158$）、BMI（$r = -0.146$）与血清磷水平呈负相关，T_3（$r = 0.188$）、FT_3（$r = 0.134$）、3h RAIU（$r = 0.159$）、24h RAIU（$r = 0.186$）与血清磷水平均呈正相关（$P < 0.05$）。见表 2。

表 2　Graves 病患者血清磷水平与其他参数的相关性分析结果

变量	*r* 值	*P* 值
年龄	-0.158	0.003
BMI	-0.146	0.006
T_3	0.188	0.006
FT_3	0.134	0.013
3h RAIU	0.159	0.003
24h RAIU	0.186	0.001

2. 血清磷水平的影响因素分析结果：*logistic* 回归分析结果显示，以血清磷水平升高作为因变量，协变量为 FT_3 时，血清磷水平与 FT_3 呈正相关（$OR = 1.034$，$P = 0.020$），在逐步加入潜在风险因素年龄、BMI、性别后结果显示，年龄（$OR = 0.982$，$P = 0.032$）、性别（$OR = 0.555$，$P = 0.015$）、FT_3（$OR = 1.030$，$P = 0.011$）是血清磷水平的影响因素。

表 3　血清磷水平影响因素的 *logistic* 回归分析结果

变量	*B* 值	*S. E.*	*OR* 值	95% *CI*	*P* 值
常数	0.025	0.480	1.025	-	0.958
年龄	-0.018	0.008	0.982	0.966 ~ 0.998	0.032
性别	-0.588	0.242	0.555	0.346 ~ 0.891	0.015
FT_3	0.029	0.011	1.030	1.007 ~ 1.053	0.011

讨　论

Graves 病是一种自身免疫性疾病，也是一种慢性代谢性疾病，可以影响多个系统如骨骼系统、心血管系统、神经系统、生殖系统等[8]。目前报道的 Graves 病合并钙磷代谢紊乱多为合并高钙血症，以血钙轻度升高为主，其患病率约为 20%[9-11]。据我们收集的数据显示，高钙患病率为 2.9%，明显低于报道的高钙血症患病率。关于 Graves 病患者血清磷代谢的研究较少，磷代谢异常患病率目前尚不明确，本研究结果显示，Graves 病合并高磷血症发生率为 41.38%，明显高于报道的 Graves 病合并高钙血症患病率。Park 等[7]通过比较 Graves 病组与正常对照组发现，Graves 病患者血清磷水平高于正常人群[（1.5 ± 0.2）mmol/L 比（1.2 ± 0.2）mmol/L，$P < 0.05$]。本研究还发现，高磷血症患者年龄偏低，推测可能是因为随着年龄增长，机体各脏器功能均逐渐下降，肾脏重吸收功能下降所致。此外，研究显示 BMI ≤ 19 kg/m^2 是骨质疏松的危险因素，低 BMI 者更易出现钙磷流失和骨质疏松[12]，这符合本研究中 BMI 在两组间存在差异的结果。

正常人血清磷稳态主要通过 PTH、维生素 D、纤维细胞生长因子（FGF）-23 作用于骨、胃肠道、肾脏进行调节。维生素 D 可使肠道钙吸收效率提高 30% ~40%、磷吸收效率提高至 80% 左右，但我们的既往研究发现，甲亢患者与正常人群 25-羟维生素 D 水平无显著差异[13]。本研究结果显示，高磷组与正常磷组 PTH 比较差异无统计学意义，提示 PTH 不是导致 Graves 病患者发生高磷血症的相关因素。近年来发现，FGF-23 也参与磷的调节[14]。FGF-23 主要由骨细胞分泌，可抑制 1α 羟化酶活性，导致活性维生素 D 生成减少，还可影响肾脏对磷的重吸收，增加尿磷排泄[15]。Park 等[7]研究发现，Graves 病患者的 FGF-23 水平较正常人群高，提示 FGF-23 也不是引起 Graves 病磷代谢异常的因素。本研究还发现，Graves 病患者血清磷与 FT_3、摄碘率相关，说明 FT_3 在调控血清磷代谢方面有一定作用。早在 1986 年，Cross 等[16]对甲状腺激素是否影响磷吸收进行了相关研究，其在胚胎小肠的培养基上加入甲状腺激素，观察磷在肠道的吸收，发现十二指肠、空肠、回肠对磷的吸收均升高。由于 Graves 病患者甲状腺激素水平明显升高，机体处于高代谢状态，常大量、频繁进食，故导致肠道吸收更多磷。Ⅱb 型钠磷协同转运体（Ⅱb Na/Pi）是磷在肠道吸收的主要转运蛋白，70% 磷通过该蛋白被吸收入血。而 Graves 病患者中是否可能由于甲状腺激素增加而上调Ⅱb Na/Pi 共转运体表达，目前尚无相关研究证实。

甲亢是继发性骨质疏松的重要病因，可影响钙磷代谢。1999 年 Greenspan 等[17]就发现 Graves 病存在高转换性骨代谢，可以缩短骨重建的周期，每个骨重建的周期可损失 10% 骨矿化。Ma 等[18]研究发现，TRAb 及 TSH 可抑制破骨细胞分化，对骨质流失起保护作用。Sun 等[19]通过对动物间断性注射重组 TSH，发现其可预防卵巢切除动物出现骨质丢失并可修复骨质丢失，验证了 TSH 对骨的保护作用，提出每两周间断注射 TSH 可拮抗骨的重吸收。Bassett 等[20]通过敲除甲状腺素受体 β（TRβ）得到高甲状腺素、高 TSH 的甲亢小鼠模型，后续观察发现，该甲亢小鼠仍出现骨质疏松，提示甲状腺素可影响骨代谢。Yamashita 等[13]发现 Graves 病患者通过抗甲状腺药物治疗后，高钙、高磷逐渐下降至正常水平。以上研究提示，甲状腺激素是影响甲亢患者骨吸收的主要因素，TSH、TRAb 参与骨代谢起保护作用。众所周知，作为自身免疫性疾病，多种炎症因子参与 Graves 病免疫过程。巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）是一种多功能促炎细胞因子，同

时它还是破骨细胞分化的一种必不可少的细胞因子[21]。研究发现,Graves 病患者组血清 M-CSF 含量较正常对照组升高,且通过甲亢组与正常组比较及甲亢组与甲亢治愈组比较发现,TRAb 与 M-CSF 无关,FT_3、FT_4与 M-CSF 明显相关。研究者为进一步了解甲状腺素对 M-CSF 的作用,通过予正常人口服 T_3 1 周后检测其 FT_3和 M-CSF 水平发现,两者均升高,停药后随访 3 周,发现 FT_3和 M-CSF 以相似的幅度下降至基线值,提示甲状腺素通过增加 M-CSF 来促进破骨细胞的分化导致高磷。本研究中也发现,与正常磷组相比,高磷组的 T_3和 FT_3、血钙水平均明显升高,提示甲状腺激素可能通过增加甲亢患者骨转换从而导致高磷、高钙。

总之,本研究发现 Graves 病患者合并高磷血症明显多于高钙血症。与正常血清磷水平患者相比,高磷血症患者 T_3、FT_3、TRAb 及摄碘率均明显升高,进一步分析证实,FT_3和性别、年龄是影响血清磷水平的相关因素。结合既往研究,我们认为异常增高的甲状腺激素为 Graves 病患者血清磷明显升高的主要因素,其可通过增加肠道磷吸收和促进骨转换影响血清磷代谢。

参 考 文 献

[1] Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16): 1552-1565.

[2] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 301-316.

[3] Morshed SA, Latif R, Davies TF. Characterization of Thyrotropin Receptor Antibody-Induced Signaling Cascades[J]. Endocrinology, 2009, 150(1): 519-529.

[4] Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, et al. Increasing Dietary Phosphorus Intake from Food Additives: Potential for Negative Impact on Bone Health[J]. Adv Nutr, 2014, 5(1): 92-97.

[5] Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(7): 1504-1512.

[6] Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka Okumura H, et al. Dietary phosphorus in bone health and quality of life[J]. Nutr Rev, 2012, 70(6): 311-321.

[7] Park SE, Cho MA, Kim SH, et al. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(6): 854-858.

[8] 李慧琪,刘鹏,杨望荣,等. 甲状腺功能亢进症合并重度黄疸、心力衰竭、三系减少一例[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(3): 209-210.

[9] Kebapcilar L, Akinci B, Demir T, et al. Hypercalcemia due to Graves' disease in a patient with thyroid hemiagenesis[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2009, 19(3): 159-162.

[10] Chen K, Xie Y, Zhao L, et al. Hyperthyroidism-associated hypercalcemic crisis[J]. Medicine, 2017, 96(4): e6017.

[11] Baxter JD, Bondy PK. Hypercalcemia of thyrotoxicosis[J]. Ann Intern Med, 1966, 65(3): 429-442.

[12] Bielecki DA, Wolczynski S, Jarocki S. Risk of osteoporosis occurrence and body mass index BMI in the population of women of the Northeastern region of Poland[J]. Ginekol Pol, 2001, 72(7): 561-569.

[13] Ke W, Sun T, Zhang Y, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient[J]. Endocr J, 2017, 64(6): 581-587.

[14] Yamashita H, Yamazaki Y, Hasegawa H, et al. Fibroblast growth factor-23 in patients with Graves' disease before and after antithyroid therapy: its important role in serum phosphate regulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 4211-4215.

[15] Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate and magnesium[J]. Endocr Dev, 2009, 16: 8-31.

[16] Cross HS, Polzleitner D, Peterlik M. Intestinal phosphate and calcium absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1, 25-dihydroxyvitamin D3[J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1986, 113(1): 96-103.

[17] Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(9): 750-758.

[18] Ma R, Morshed S, Latif R, et al. The Influence of Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies on Osteoclastogenesis[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 897-906.

[19] Sun L, Vukicevic S, Baliram R, et al. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(11): 4289-4294.

[20] Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism[J]. Mol Endocrinol, 2007, 21(5): 1095-1107.

[21] Morishita E, Sekiya A, Hayashi T, et al. Increased macrophage colony-stimulating factor levels in patients with Graves' disease[J]. Int J Hematol, 2008, 88(3): 272-277.

(收稿日期:2019-03-04)

(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床内科杂志》微信公众服务号介绍

自 2018 年 7 月,《临床内科杂志》微信公众服务号正式开通。该公众服务号由《临床内科杂志》编辑部负责建设、维护和运营。微信公众号具体功能包括:为作者提供在线阅读查询服务;定期推送临床内科相关专业领域学术论文、医学知识和研究资讯等;通过微信公众号发布编辑部公告、配合《临床内科杂志》网站检索、查询稿件等。

《临床内科杂志》微信公众号是《临床内科杂志》网站和杂志的延伸,将逐步为作者和读者提供更多免费服务,为公众和临床内科医生提供科学信息和学术知识。编辑部将把《临床内科杂志》微信公众号作为拓展杂志业务、扩大杂志社会影响力的重要探索,成为临床内科医师交流学习的园地。感谢您关注《临床内科杂志》微信公众号。在使用过程中如果有任何问题和建议,请及时反馈给我们。联系电话:027-87893477。

《临床内科杂志》编辑部