



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.016

• 论著摘要 •

桥本甲状腺炎患者内脏脂肪 M1 型巨噬细胞与胰岛素抵抗的相关分析

杨敏 张瑞 吴跃跃 孙田歌 丁和远 盛励 王芳 查兵兵 刘军

[关键词] 桥本甲状腺炎; 内脏脂肪 M1 型巨噬细胞; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R581.4 [文献标识码] A

桥本甲状腺炎 (HT) 又名慢性淋巴细胞细胞性甲状腺炎, 发病核心是炎症细胞及炎症因子浸润甲状腺^[1]。最新研究发现, HT 患者可伴有胰岛素抵抗 (IR)^[2-3], 甲状腺功能亢进或减退均伴有不同程度的 IR, 但具体机制尚不清楚。此外, 有学者发现 HT 患者肾脏组织甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO) 染色阳性, 也反映出 HT 患者中多器官的自身免疫损害^[4]。IR 是一种慢性系统性低度炎症, 巨噬细胞 (MØ) 浸润内脏脂肪是 IR 发生的关键步骤^[5]。脂肪组织的 MØ 存在不同的表型: M1 型 MØ, 主要参与促进细胞免疫和炎症; M2 型 MØ, 主要参与减轻炎症的发生^[6], 促进组织的修复。本课题组前期研究发现甲状腺功能正常的 HT 患者及诱导 HT 模型小鼠均伴有 IR, 本研究通过检测 HT 患者大网膜内 MØ 的水平, 明确内脏脂肪 MØ 水平与 IR 的相关性及 MØ 在其中所扮演的角色, 为探讨 IR 治疗新靶点提供依据。

对象与方法

1. 对象: 选取 2018 年 7 月 ~ 2018 年 11 月在我院因单纯性胆结石入院行手术治疗患者 48 例, 其中男 29 例, 女 19 例, 年龄 18 ~ 60 岁, 平均年龄 (43.84 ± 9.12) 岁。根据是否合并 HT, 将全部患者分为 nHT 组 (未合并 HT) 30 例和 HT 组 (合并 HT) 18 例。HT 诊断标准: (1) 具有典型临床表现伴血 TPOAb 和 (或) TGAb 水平升高 (≥40 U/ml), 无明显临床表现伴 2 次 (间

隔 1 周或 1 周以上) 血甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 和 (或) 抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 水平升高 (≥40 U/ml)^[7]; (2) 血清三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、甲状腺素 (TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺素 (TSH) 均在正常参考值范围内。排除标准: (1) 已确诊糖尿病、心血管疾病、脑血管疾病、严重肝肾功不全、恶性肿瘤及严重精神障碍; (2) 血清 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 指标异常; (3) 正在服用糖皮质激素治疗患者; (4) 妊娠或哺乳期。本研究经我院伦理委员会审批通过, 全部患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 一般资料收集: 收集患者一般情况, 包括性别、年龄、身高、体重、既往病史, 计算 BMI。

(2) 实验室检查指标收集: 包括空腹血糖 (FPG)、ALT、甘油三酯 (TG)、TT3、TT4、FT3、FT4、TSH、TGAb、TPOAb 及空腹胰岛素 (FINS)。

(3) IR 评估: 采用稳态模型 (HOMA) 计算 IR 指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG (mmol/L) \times FINS (Umol/ml) / 22.5$ ^[8]。

(4) 免疫组化染色: 所有患者于腹腔镜中取大网膜脂肪, 4% 多聚甲醛溶液固定, 石蜡包埋; 将贴好的切片熔蜡、乙醇脱蜡。加一抗 CD68、CD206、CD11C, 4 °C 冰箱过夜。次日加二抗, 孵育后苏木素复染、脱水, 盖玻片封片; 显微镜观察并计数: 采用抗 CD68 标记 MØ, 抗 CD11C 和抗 CD206 分别标记 M1 型 MØ 及 M2 型 MØ^[9]。将组织切片连续切片 3 张, 光学显微镜在 ×200 的视野下取任意 3 个视野计数。

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (20174Y0118)
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

- [14] Lütge M, Pikor NB, Ludewig B. Differentiation and activation of fibroblastic reticular cells [J]. Immunol Rev, 2021, 302 (1): 32-46.
- [15] Fletcher AL, Malhotra D, Acton SE, et al. Reproducible isolation of lymph node stromal cells reveals site-dependent differences in fibroblastic reticular cells [J]. Front Immunol, 2011, 2 (35): 2.
- [16] Bajénoff M, Egen JG, Koo LY, et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes [J]. Immunity, 2006, 25 (6): 989-1001.
- [17] Roozendaal R, Mempel TR, Pitcher LA, et al. Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles [J]. Immunity, 2009, 30 (2): 264-276.
- [18] Buechler MB, Turley SJ. A short field guide to fibroblast function in immunity [J]. Semin Immunol, 2018, 35 (1): 48-58.
- [19] Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, et al. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25 (3): 119-146.
- [20] Giorgi C, Marchi S, Simoes ICM, et al. Mitochondria and Reactive

Oxygen Species in Aging and Age-Related Diseases [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2018, 340 (5): 209-344.

- [21] Wang Y, Tang C, Cai J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury [J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (11): 1113.
- [22] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation [J]. Redox Biol, 2019, 26 (21): 101254.
- [23] Livingston MJ, Wang J, Zhou J, et al. Clearance of damaged mitochondria via mitophagy is important to the protective effect of ischemic preconditioning in kidneys [J]. Autophagy, 2019, 15 (12): 2142-2162.

(本文编辑: 余晓曼)

(收稿日期: 2021-12-03)

表 1 两组患者一般资料和实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	腹围 (cm)	FPG (mmol/L)	ALT (U/L)	TG (mol/L)	FINS (U/mL)	HOMA-IR	TPOAb (U/L)	TGAb (U/L)
HT 组	18	11/7	42.23 ± 9.69	24.58 ± 3.71	81.35 ± 6.71	5.44 ± 1.92	32.77 ± 24.72	2.39 ± 0.75	84.10 ± 38.47	22.61 ± 16.75	368.96 ± 98.34	278.83 ± 76.12
nHT 组	30	12/18	45.45 ± 8.43	22.76 ± 2.39	82.08 ± 5.65	5.56 ± 1.43	27.28 ± 20.92	2.15 ± 1.12	51.15 ± 32.12	12.43 ± 10.66	23.40 ± 12.34	15.68 ± 10.91
P 值		0.684	0.793	0.032	0.975	0.635	0.361	0.845	0.015	0.034	<0.001	<0.001

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 及 Prism 5 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关分析采用 *Spearman* 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料和实验室检查指标比较:HT 组 BMI、FINS 水平及 HOMA-IR 高于 nHT 组 ($P < 0.05$), HT 组 TPOAb 及 TGAb 显著高于 nHT 组 ($P < 0.01$), 其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者大网膜脂肪组织 MØ 及 M1、M2 型 MØ 的数量和 M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值比较:与 nHT 组相比,HT 组患者大网膜脂肪内 MØ、M1 型 MØ、M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值均显著增加 ($P < 0.05$), M2 型 MØ 在两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者大网膜脂肪组织 MØ 及 M1、M2 型 MØ 的数量和 M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MØ (%)	M2 型 MØ (%)	M1 型 MØ (%)	M1 型 MØ/ M2 型 MØ 比值
HT 组	18	40.02 ± 11.27	21.15 ± 7.34	14.52 ± 3.62	0.59 ± 0.27
nHT 组	30	30.13 ± 12.19	20.61 ± 8.47	8.17 ± 4.39	0.42 ± 0.20
P 值		<0.001	0.462	<0.001	0.007

3. HT 组患者大网膜脂肪内 MØ、M1 型 MØ 及 M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值与 HOMA-IR 的相关性:HT 组患者大网膜脂肪组织 MØ、M1 型 MØ、M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值与 HOMA-IR 呈显著正相关 (*r* 值分别为 0.057、0.093、0.081, *P* 值分别为 0.008、<0.001、<0.001)。

讨 论

HT 是自身免疫性疾病的一种,其发病核心是炎性细胞及炎症因子浸润甲状腺^[1],本课题组前期研究结果发现 HT 患者 BMI 水平更高, FINS 水平及 HOMA-IR 增加,提示 HT 合并 IR,进一步探索发现 HT 患者内脏脂肪大网膜中炎症型 M1 型 MØ 数量显著增加, M2 型 MØ 数量无明显变化,提示 HT 患者 IR 的发生与大网膜内 M1 型 MØ 的浸润增加相关。

既往认为 HT 是甲状腺特异性自身免疫性疾病,但近年研究趋于认为 HT 是全身性慢性炎症性疾病^[4-5]。本研究结果也证实, HT 患者存在显著的 IR, 并且大网膜脂肪内 MØ 浸润增加, 尤其以 M1 型 MØ 显著, 从而导致 M1 型 MØ/M2 型 MØ 比值显著增加, 且与 HOMA-IR 显著正相关, 提示 M1 型 MØ 在 HT 患

者 IR 中发挥重要作用。

本研究也存在一些不足之处, 研究中选取的患者为 HT 甲状腺功能正常患者, 外周血中 TPOAb 和 TGAb 抗体水平较高, 这两个甲状腺抗体是否可直接作用于 MØ 并参与 MØ 的活化, 目前尚未有文献报道, 也是本课题组今后研究的方向, 若这两个高表达的抗体对 MØ 无直接作用, 本课题组前期研发 HT 异常改变的 T 细胞及 B 细胞免疫水平是否也参与 HT 患者 IR? 甲状腺功能异常患者又如何变化? 以上均需我们进一步探究。

IR 是促进 2 型糖尿病 (T2DM) 及心血管疾病流行的首要病因, 严重威胁人类健康, 已成为重大的全球公共卫生问题^[10], 脂肪组织的 MØ 在 T2DM 和心血管疾病发病机制中发挥至关重要的作用。研究 IR 的发病机制并寻求新的指标靶点是目前临床专注的难点, 本研究发现 HT 患者内脏脂肪 M1 型 MØ 与 IR 的发生密切相关, 为 IR 防治策略提供新的研究方向及治疗靶点。

参 考 文 献

[1] Massimo R, Diletta A, Marco F, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10):102649.

[2] Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 13(11):2042018820917869.

[3] Min Yang, Li Su, Qin Tao, et al. Depletion of Regulatory T Cells in Visceral Adipose Tissues Contributes to Insulin Resistance in Hashimoto's Thyroiditis [J]. *Front Physiol*, 2018, 28(9):136.

[4] Sumeet ST. Thyroid autoimmunity and organ damage: systematic stup and analysis of thyroid and kidney tissue staining immunostaining with anti-thyroid peroxidase antibody in Hashimoto's thyroiditis [D]. 天津:天津医科大学. 2013.

[5] 杨敏, 都昌吉, 王引萍, 等. 桥本甲状腺炎患者外周血调节性 B 淋巴细胞和抑制性 T 细胞亚群的免疫改变 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5):427-433.

[6] Vlad S, Clint MU, Michael SS, et al. Macrophage phenotype and bioenergetics are controlled by oxidized phospholipids identified in lean and obese adipose tissue [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(27):e6254-e6263.

[7] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5):391-397.

[8] 雷永富, 李敏. 2 型糖尿病伴高血压患者亚临床甲状腺功能减退与颈动脉斑块的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6):427-430.

[9] Alessandro F, Elena DA, Francesco B, et al. Fat: A matter of disturbance for the immune system [J]. *Gastroenterol*, 2010, 16(38):4762-4772.

[10] 陈艾芸, 黄松, 李励, 等. 甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者促甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9):646-649.

(收稿日期:2020-08-23)
(本文编辑:高婷)