

亚临床甲状腺功能减退症患者血小板参数与凝血 4 项水平及其临床意义

钟善传¹, 安江宏², 陈金超¹, 王爱娥³, 董凤珍¹, 王 丽¹, 余上海¹ (解放军 532 医院: 1. 检验科; 2. 肿瘤内科, 安徽黄山 245041; 3. 第二炮兵总医院呼吸内科, 北京 10088)

【摘要】 目的 探讨亚临床甲状腺功能减退症(亚临床甲减)患者外周血中血小板参数和凝血 4 项的变化及其临床意义。**方法** 选择解放军 532 医院 2011 年 3 月至 2013 年 3 月健康体检中心体检人员 90 例为研究对象, 通过电化学发光免疫法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)水平, 根据 FT3、FT4 和 TSH 水平将研究对象分为轻度亚临床甲减组、重度亚临床甲减组及健康对照组各 30 例。测定各组血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW), 以及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)。**结果** 3 组患者 PLT 差异无统计学意义($P>0.05$); 与对照组相比, 重度亚临床甲减组 MPV 及 PDW 升高, PT、APTT 和 TT 时间延长, FIB 升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 而轻度亚临床甲减组各项指标与健康对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 重度亚临床甲减患者 PT、APTT 及 TT 时间延长提示凝血功能减退, 而 MPV、PDW 及 FIB 升高提示凝血功能亢进, 这种变化可能是导致心血管疾病发生的诱因。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退症; 血小板; 凝血; 电化学发光免疫

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2690-02

Value of platelet parameters and 4 coagulation parameters in subclinical hypothyroidism patients ZHONG Shan-chuan¹, AN Jiang-hong², CHEN Jin-chao¹, WANG Ai-e³, DONG Feng-zhen¹, WANG Li¹, YU Shang-hai¹, (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Medical Oncology, the 532th Hospital of PLA, Huangshan, Anhui 245041, China; 3. Department of Respiratory Disease, General Hospital of the Second Artillery Corps, Beijing 100088, China)

【Abstract】 Objective To study the alteration and the value of platelet parameters and the blood clotting parameters in sub-clinical hypothyroidism (SCH) patients. **Methods** Levels of FT3, FT4 and TSH were detected by Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA) in 90 patients with SCH. According to the levels of FT3, FT4 and TSH, 90 patients were divided into three groups including control group (TSH 0.27—4.2 uIU/mL), mild SCH group (TSH 4.3—10.0 uIU/mL) and severe SCH (TSH 10.1—20.0 uIU/mL) group. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), the platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) of each group were detected and compared. **Results** There were no significant differences on PLT among the three group. Compared with the control group, the levels of MPV, PDW, PT, APTT, TT and FIB in the severe SCH group were significant higher ($P<0.05$), and no significant differences on these indicators were noted between the control group and the mild SCH group. **Conclusion** The disorder of MPV, PDW, PT, APTT, TT and FIB in the severe SCH patients might lead to the occurrence of cardiovascular diseases.

【Key words】 sub-clinical hypothyroidism; platelet; coagulation; Electro-Chemiluminescence Immunoassay

亚临床甲状腺功能减退症(亚临床甲减)是一种血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平正常,而促甲状腺激素(TSH)水平轻度升高的状态,临床症状大多轻微或不具有特异性,其诊断标准为:FT3、FT4 水平正常, TSH >4.2 uIU/mL。有报道认为亚临床甲减是动脉粥样硬化等心血管疾病的诱因,重度亚临床甲减患者发生心血管疾病的概率明显升高,近年更有研究表明亚临床甲减是动脉粥样硬化和心肌梗死的独立危险因素。另外,研究表明血液凝固性质的变化与心血管疾病的发生具有一定的相关性。近年来许多研究认为甲减患者血液处于低凝状态,然而亚临床甲减与凝血功能关系的研究目前罕见报道。本研究对亚临床甲减患者血

小板参数及凝血 4 项水平的变化情况进行探讨,有助于阐明亚临床甲减患者心血管疾病发病率升高的机制,并为临床是否需要亚临床甲减患者进行治疗提供一定的决策依据,有助于预防亚临床甲减进展为临床甲减及其相关并发症。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择解放军 532 医院 2011 年 3 月至 2013 年 3 月健康体检中心体检人员 90 例为研究对象。以 TSH 水平 10.0 uIU/mL 为临界值将亚临床甲减患者分为轻度亚临床甲减组和重度亚临床甲减组,并剔除 TSH 水平大于 20 uIU/mL 的患者。轻度亚临床甲减组 30 例(FT3、FT4 水平正常, TSH: 4.3~10.0 uIU/mL),其中男 15 例,女 15 例,年龄 35~75 岁,

中位年龄 56 岁。重度亚临床甲减组 30 例(FT3、FT4 水平正常, TSH:10.1~20.0 uIU/mL), 其中男 14 例, 女 16 例, 年龄 37~74 岁, 中位年龄 54 岁。另外选取 FT3、FT4、TSH 水平均在正常参考范围内的 30 例健康体检者为健康对照组, 其中男 14 例, 女 16 例, 年龄 36~73 岁, 中位年龄 55 岁。3 组研究对象的年龄、性别差异均无统计学意义($P>0.05$), 组间具有可比性。

1.2 仪器与试剂 发光免疫仪为瑞士罗氏公司生产的 COBAS E411 全自动电化学发光免疫分析仪, 检测试剂盒为罗氏公司产品。血细胞分析仪为 BACKMAN COULTER LH500 五分类细胞分析仪。血凝检测采用 SYSMEX CA-510 全自动血凝分析仪, 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)和纤维蛋白原(FIB)试剂为上海太阳生物公司产品。

1.3 检测方法 所有研究对象空腹 8 h, 清晨抽静脉血 3 mL 于含分离胶促凝管离心, 电化学发光免疫分析法检测 FT3、FT4 和 TSH。乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)真空抗凝管采

血, 血细胞分析测定血小板计数(PLT)、血小板平均体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)等参数, 所有标本在采血后 1 h 内检测完毕。凝血 4 项检测: 血液标本采用 0.129 mol/L 枸橼酸钠 1:10 抗凝, 抽血后立即送检并离心测定。

1.4 统计学处理 利用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析, 正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 偏态分布数据以中位数和范围表示, 采用非参数秩和检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

根据 ANOVA 检验, 3 组间 PLT 计数差异无统计学意义($P>0.05$)。与健康对照组及轻度亚临床甲减组比较, 重度亚临床甲减组 MPV 及 PDW 升高, PT、APTT 和 TT 时间延长, FIB 升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 而轻度亚临床甲减组 PLT、MPV 和 PDW 及凝血 4 项指标与健康对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血小板参数及凝血 4 项测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PLT($\times 10^9$ /L)	MPV(fL)	PDW(%)	PT(s)	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
健康对照组	211.5 $\pm$ 43.1	9.91 $\pm$ 1.49	16.07 $\pm$ 1.32	12.00 $\pm$ 0.69	30.41 $\pm$ 2.77	12.16 $\pm$ 1.94	2.64 $\pm$ 0.35
轻度亚临床甲减组	203.9 $\pm$ 45.1	10.10 $\pm$ 1.31	15.92 $\pm$ 1.03	12.37 $\pm$ 1.26	30.90 $\pm$ 6.57	12.39 $\pm$ 1.35	2.66 $\pm$ 0.45
重度亚临床甲减组	222.0 $\pm$ 46.7	11.14 $\pm$ 1.52 ^{ab}	17.70 $\pm$ 2.08 ^{ab}	14.49 $\pm$ 1.09 ^{ab}	37.86 $\pm$ 4.40 ^{ab}	13.60 $\pm$ 1.61 ^{ab}	3.00 $\pm$ 0.68 ^{ab}

注: 与健康对照组比较, ^a $P<0.05$; 与轻度亚临床甲减组比较, ^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

甲减是由于甲状腺激素合成、分泌不足而引起的一种临床综合征。随着研究深入和甲状腺激素检测方法的不断改进, 临床发现一些患者无明显甲减的症状和体征, 血清 FT3、FT4 水平正常, 但 TSH 水平轻度升高(>4.2 uIU/mL)。这时体内已存在甲状腺激素合成和分泌不足, 但由于代偿性 TSH 分泌增多, 使 FT3、FT4 水平保持正常, 临床症状一般较隐匿, 即患者处于亚临床甲减阶段^[1]。令人忧虑的是, 每年约有 3%~18% 的亚临床甲减患者发展为临床甲减^[2]。

关于亚临床甲减是否需要采取临床治疗的问题已经争论了 20 多年^[3]。心血管系统是甲状腺激素作用的重要靶标, 对血液循环中甲状腺激素的微小变化都十分敏感。有研究提示甲减是动脉粥样硬化和心肌梗死的独立危险因素, 并且甲减患者心血管疾病危险率的升高可能与高胰岛素血症和血脂障碍有关^[4]。最近的研究指出, 对于甲减患者及 TSH 水平大于 10.0 uIU/mL 的重度亚临床甲减患者, 其发生心血管疾病的概率大大升高, 导致心血管疾病的发病率和病死率均升高^[5-6]。因此有研究者建议对 TSH 水平大于 10.0 uIU/mL 的亚临床甲减患者进行甲状腺激素替代治疗^[7]。

近年来不断有关于临床甲减对凝血功能影响的报道, 并且存在不一致的结论。有研究表明, 甲减患者血小板粘附性下降, 出血时间异常, 凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ和Ⅻ水平下降, 以及 VWF 处于低活性状态^[8]。也有研究表明, 甲减患者血液呈高凝状态, PLT 计数及凝血因子Ⅷ活性升高, 而纤维蛋白溶解活性降低^[9]。然而, 亚临床甲减患者 PLT 及血凝参数的改变情况目前尚未见详细报道。本研究结果表明, 重度亚临床甲减患者 PT、APTT 和 TT 时间延长, 提示血液处于低凝状态, 这与 Gullu 等^[10]的研究结果相吻合。研究者认为甲减患者全身系

统性蛋白合成减少, 凝血因子的合成也相对减少, 包括凝血因子Ⅶ、Ⅴ、Ⅸ、Ⅹ等合成减少, 从而导致 PT、APTT、TT 时间延长。本研究结果还显示, 重度亚临床甲减组 MPV、PDW 及 FIB 升高, 这与 Canturk 等^[11]的研究报道相吻合, 提示甲减和重度亚临床甲减患者血液呈高凝状态。Gullu 等^[10]认为 PT、APTT 和 TT 时间延长是由于重度亚临床甲减导致的全身系统性蛋白合成减少, 其中包括凝血因子合成减少。当血液进入低凝状态时, MPV 和 PDW 升高, 同时 FIB 升高, 以代偿性地提高血液的凝血功能。而当进展到临床甲减状态时, MPV 和 PDW 升高不足以代偿这种低凝状态, 此时 PLT 计数也升高^[9]。亚临床甲减的这种凝血功能紊乱状态可能是导致心血管疾病如冠心病的诱因。

本研究结果表明, 重度亚临床甲减患者已开始出现凝血功能的变化, 这可能是导致心血管疾病发病率升高的危险因素。因此, 对重度亚临床甲减患者有必要经临床评估后进行治疗, 以降低亚临床甲减患者发展为临床甲减及发生相关并发症的风险。

参考文献

[1] 吴雪芸, 张健倩, 胡雪玲, 等. 甲状腺激素及自身抗体在亚临床甲状腺功能减退症患者诊疗中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(23): 2876-2877.
[2] Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome [J]. Endocr J, 2007, 54(1): 71-76.
[3] Rodondi N, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: how to end the controversy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2267-2269. (下转第 2695 页)

慎。血清抑癌基因的测定,能为选择靶向药物,监测药物疗效提供新的依据,在胃癌个性化治疗和疗效监测方面意义重大。

综上所述,通过 MSP 能从胃癌患者血清中检测到 RASSF1A、RUNX3、hMLH1、P16、E-Cadherin、TFPI-2 基因启动子超甲基化,阳性率高于萎缩性胃炎患者及健康对照者。6 个基因启动子超甲基化联合测定较单独测定灵敏度更高,可作为筛选肿瘤的分子标志物进行胃癌早期诊断。在甲基化药物疗效预测和监测方面也具有很大的应用前景。为胃癌的诊断、治疗以及预后判断提供了新的方法或依据。

参考文献

[1] 张丽丽,吴建新. DNA 甲基化--肿瘤产生的一种表观遗传学机制[J]. 遗传,2006,28(7):880-885.

[2] 陆俊骏,钱烨,连强. 胃癌遗传学及表遗传学研究进展[J]. 中国医药导报,2013,10(19):43-46.

[3] Sato F, Meltzer SJ. CpG island hypermethylation in progression of esophageal and gastric cancer[J]. Cancer, 2006,106(3):483-493.

[4] Wang YC, Yu ZH, Liu C, et al. Detection of RASSF1A promoter hypermethylation in serum from gastric and colorectal adenocarcinoma patients[J]. World J Gastroenterol, 2008,14(19):3074-3080.

[5] 赵丹,郑威强,张万里. 外周血 RUNX3 基因甲基化在胃癌中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(18): 2451-2452,2453.

[6] 吴安城,刘希双,杨堃. 错配修复基因 hMLH1 甲基化与胃癌的关系[J]. 世界华人消化杂志,2008,16(13):1407-1411.

[7] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006,12(2):192-198.

[8] 姜蕊,赵春明,宋美娟,等. 胃癌组织中 E-cadherin 基因启

动子异常甲基化状态观察[J]. 山东医药,2011,51(50):4-6.

[9] Takada H, Wakabayashi N, Dohi O, et al. Tissue factor pathway inhibitor 2(TFPI2) is frequently silenced by aberrant promoter hypermethylation in gastric cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010,197(1):16-24.

[10] 吕萍,凌志强,余江流,等. 胃癌组织中 p16 基因甲基化状态及临床意义[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(5):332-335.

[11] 赵成海,张宁,卜献民,等. 胃癌多基因甲基化状态分析[J]. 世界华人消化杂志,2006,14(10):1004-1007.

[12] 朱正纲,傅国辉,刘炳亚,等. 分子标志物在胃癌发病机制及转化医学研究中的应用[J]. 上海交通大学学报:医学版,2012,32(9):1185-1197.

[13] Suzuki H, Tokino T, Shinomura Y, et al. DNA methylation and cancer pathways in gastrointestinal tumors[J]. 2008,9:1917-1928.

[14] 马晓杰,李景鹏,赵勇. 血浆中游离核酸:分子诊断的新靶点[J]. 生命的化学,2006,26(2):147-149.

[15] 范保星. DNA 甲基化检测方法[J]. 国外医学. 遗传学分册,2002,25(2):99-101.

[16] Qu YP, Dang SW, Hou P. Gene methylation in gastric cancer[J]. Clinica Chimica Acta, 2013,42(4):53-65.

[17] 周建生,杨生生,繆明永,等. DNA 甲基化/去甲基化与癌症[J]. 生命的化学,2013(4):381-388.

[18] Yamashita S, Tsujino Y, Moriguchi K, et al. Chemical genomic screening for methylation-silenced genes in gastric cancer cell lines using 5-aza-2'-deoxycytidine treatment and oligonucleotide microarray[J]. Cancer Sci, 2006, 97(1):64-71.

(收稿日期:2014-03-26 修回日期:2014-05-29)

(上接第 2691 页)

[4] Weiss IA, Bloomgarden N, Frishman WH. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk; recommendations for treatment[J]. Cardiol Rev, 2011,19(6):291-299.

[5] Mcquade C, Skugor M, Brennan DM, et al. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality Independent of coronary heart disease risk factors; a PreCIS database study[J]. Thyroid, 2011,21(8):837-843.

[6] Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events; an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts[J]. Circulation, 2012,126(9):1040-1049.

[7] Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism; who to treat and how[J]. Drugs, 2012,72(1):17-33.

[8] Setian N, Tanaka CM, Damiani D, et al. Hypopituitarism,

deficiency of factors V and VIII and von Willebrand factor; an uncommon association[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002,15(3):331-333.

[9] Erem C, Kavgaci H, Ersöz HO, et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism[J]. Int J Clin Pract, 2003,57(2):78-81.

[10] Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 152(3):355-361.

[11] Canturk Z, Cetinaraslan B, Tarkun I, et al. Duman, hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism[J]. Thyroid, 2003,13(3):971-977.

(收稿日期:2013-11-23 修回日期:2014-05-03)