

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.019
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0094-04

桥本甲状腺炎自身抗体与甲状腺 功能的相关性分析*

马玲¹, 陈钰琼¹, 杜娟¹, 南笑溪¹, 潘雨婷¹, 许方圆¹, 尚文斌²

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院
内分泌科, 江苏 南京 200029)

摘要: 目的 探讨初诊桥本甲状腺炎 (HT) 患者的抗甲状腺微粒体抗体 (TmAb) 和抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 与甲状腺功能的相关性。**方法** 收集初诊甲状腺肿患者 313 例, 其中 HT 患者 132 例, 非 HT 患者 181 例, 检测血清 TmAb、TgAb、TSH、FT₃、FT₄、TT₃、TT₄ 及 B 超测定甲状腺大小, 分析抗体与甲状腺功能的相关性。**结果** HT 患者年龄低于非 HT 患者, TSH 高于非 HT 患者 ($P < 0.05$); HT 女性患者的 TSH、TmAb 及 TgAb 与男性患者无差异 ($P > 0.05$), 但 FT₃、FT₄、TT₃ 及 TT₄ 低于男性 ($P < 0.05$), 非 HT 女性患者年龄、FT₃ 及 FT₄ 低于男性患者 ($P < 0.05$); HT 患者中 TmAb 与 TSH 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 FT₄ 呈负相关 ($P < 0.05$), TgAb 与 FT₃、FT₄ 及 TT₄ 呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 初诊 HT 患者自身抗体和性别与甲状腺功能存在密切关系, 但抗体在甲状腺损伤过程中呈现不同作用特点。

关键词: 桥本甲状腺炎; 甲状腺微粒体抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺功能

中图分类号: R581.4

文献标识码: A

Correlations between thyroid autoantibodies and thyroid function in patients with newly-diagnosed Hashimoto's thyroiditis*

Ling Ma¹, Yu-qiong Chen¹, Juan Du¹, Xiao-xi Nan¹, Yu-ting Pan¹, Fang-yuan Xu¹, Wen-bin Shang²

(1. The First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To explore the relationships between TmAb, TgAb and thyroid function in the patients with newly-diagnosed Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** The cases of goiter patients ($n = 313$) were collected, which included HT patients ($n = 132$) and non-HT patients ($n = 181$). Serum TmAb, TgAb, TSH, FT₃, FT₄, TT₃ and TT₄ of each patient were detected, and the sizes of thyroid gland were recorded through ultrasonography. The correlations of TmAb and TgAb with thyroid function were analyzed. **Results** Compared with the non-HT group, the patients' age was younger, and the TSH level was higher in the HT group ($P < 0.05$). The levels of TSH, TmAb and TgAb in the female HT patients were comparable to those in the male HT patients. However, the levels of FT₃, FT₄, TT₃ and TT₄ in the female HT patients were lower than those in the male HT patients ($P < 0.05$). The levels of FT₃ and FT₄ in the female non-HT patients were lower than those in the male non-HT patients, and their age was younger than that in the male non-HT patients ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that TmAb was positively correlated

收稿日期: 2016-11-10

* 基金项目: 南京中医药大学校级重点实验室建设项目 (No: 201505)

[通信作者] 尚文斌, E-mail: wbshang@njucm.edu.cn; Tel: 025-85811146

with TSH, and negatively correlated with FT_4 in the patients with HT ($P < 0.05$); TgAb was negatively correlated with FT_3 , FT_4 and TT_4 ($P < 0.05$). **Conclusions** In newly-diagnosed HT patients, TmAb, TgAb and gender are closely correlated with the function of thyroid and these two antibodies indicate different patterns in thyroid damage.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; TmAb; TgAb; thyroid function

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是常见的自身免疫性甲状腺疾病, 发病机制与甲状腺 T 淋巴细胞浸润有关^[1]。高滴度的甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TpoAb) 和甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 几乎存在所有 HT 患者中, HT 的发展和预后及其与甲状腺功能之间的关系需进一步研究^[2-4]。目前检测甲状腺微粒体抗体 (thyroid microsomal antibody, TmAb) 实质就是检测 TpoAb^[5]。本文对初诊断 HT 患者的 TmAb、TgAb 与甲状腺功能的关系进行分析, 进一步了解其对甲状腺功能的影响, 发挥自身抗体在 HT 诊治的作用和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 11 月 -2016 年 10 月于南京中医药大学附属医院内分泌科门诊就诊的甲状腺肿患者 313 例, 均为初诊患者。排除了以下人群: 服用甲状腺素治疗者、Graves 病、亚急性甲状腺炎、合并急性感染、严重心脑血管疾病及肝肾功能损害者、合并垂体和 (或) 下丘脑疾病导致甲状腺功能异常者及甲状腺恶性肿瘤者。其中 HT 患者 132 例作为 HT 组, 非 HT 患者 181 例作为非 HT 组。

1.2 诊断标准

参照中华医学会内分泌分会 2008 年 9 月颁发的《中国甲状腺疾病诊治指南》的诊断标准: ① 凡是弥漫性甲状腺肿大, 质地较韧, 特别是伴峡部椎体叶肿大, 不论甲状腺功能有否改变, 均应怀疑 HT; ② 如血清 TpoAb 和 TgAb 阳性, 诊断即可成立; ③ 细针穿刺细胞学检查有确诊价值; ④ 伴临床甲状腺功能减退症或亚临床甲状腺功能减退症进一步支持诊断。

1.3 临床指标检测

抽取患者清晨空腹静脉血, 免疫荧光法检测血清 TmAb、TgAb、甲状腺球蛋白 (Thyroglobulin, Tg)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT_3)、游离

甲状腺素 (free thyroxine, FT_4)、总三碘甲状腺原氨酸 (total-triiodothyronine, TT_3) 及总甲状腺素 (total thyroxine, TT_4)。由南京中医药大学附属医院检验科测定。根据 B 超结果计算甲状腺大小, B 超均由南京中医药大学附属医院超声科测定。正常参考值范围如下, TmAb: 0 ~ 5.61 IU/ml, TgAb: 0 ~ 4.11 IU/ml, TSH: 0.34 ~ 5.6 μ IU/ml, FT_3 : 2.5 ~ 3.9 pg/ml, FT_4 : 0.61 ~ 1.12 ng/dl, TT_3 : 0.87 ~ 1.78 ng/ml, TT_4 : 60.9 ~ 122.3 ng/ml。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床指标比较

两组患者年龄、TSH 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组患者性别、 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 及甲状腺大小比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者不同性别的临床指标比较

分别对两组患者按性别分组后发现, HT 组患者中男性和女性的年龄、TSH、TmAb 及 TgAb 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), HT 组患者中男性和女性的 FT_3 、 FT_4 、 TT_3 及 TT_4 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。非 HT 组患者男性和女性的年龄、 FT_3 及 FT_4 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 非 HT 组患者男性和女性的 TSH、 TT_3 及 TT_4 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2、3。

2.3 HT 组患者自身抗体与甲状腺功能指标的相关性

HT 组患者 TmAb 水平与 TSH 值呈正相关 ($r = 0.297$, $P = 0.001$), 而与 FT_4 呈负相关 ($r = -0.260$, $P = 0.003$), 与 FT_3 、 TT_3 、 TT_4 无相关性 ($P > 0.05$); 而 TgAb 水平与 FT_3 、 FT_4 及 TT_4 均呈负相关 ($r = -0.241$ 、 -0.212 和 -0.280 , $P = 0.005$ 、 0.015 和 0.006), 与 TSH、 TT_3 无相关性 ($P > 0.05$)。

表 1 两组患者临床指标比较

组别	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	TSH/(μ IU/ ml, $\bar{x} \pm s$)	FT ₃ /(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	FT ₄ /(ng/dl, $\bar{x} \pm s$)	TT ₃ /(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	TT ₄ /(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	甲状腺大小/ (mm ³ , $\bar{x} \pm s$)
HT 组 (n=132)	17/115	34.57 ± 11.68	8.69 ± 15.07	3.23 ± 1.23	0.87 ± 0.43	1.07 ± 0.31	79.01 ± 25.02	36.49 ± 25.86
非 HT 组 (n=181)	31/150	38.01 ± 12.49	3.19 ± 6.91	3.18 ± 0.87	0.94 ± 0.28	1.04 ± 0.28	81.22 ± 16.92	29.16 ± 27.05
χ^2/t 值	1.061	-2.475	4.325	0.483	-1.844	0.853	-0.826	1.874
P 值	0.343	0.013	0.000	0.629	0.066	0.495	0.410	0.062

表 2 HT 组患者不同性别的临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

性别	年龄/岁	TSH/(μ IU/ml)	FT ₃ /(pg/ml)	FT ₄ /(ng/dl)	TT ₃ /(ng/ml)	TT ₄ /(ng/ml)	TmAb/(IU/ml)	TgAb/(IU/ml)
男 (n=17)	34.16 ± 11.35	13.61 ± 27.68	4.05 ± 3.06	1.09 ± 0.98	1.24 ± 0.55	90.51 ± 36.82	612.08 ± 374.06	209.69 ± 281.32
女 (n=115)	34.63 ± 11.77	7.96 ± 12.22	3.11 ± 0.55	0.84 ± 0.26	1.04 ± 0.23 [†]	76.83 ± 21.59	437.61 ± 379.17	2 244.50 ± 303.25
t 值	0.148	-1.450	-3.022	-2.268	-2.443	-1.981	-1.774	0.446
P 值	0.883	0.149	0.003	0.025	0.016	0.050	0.078	0.657

表 3 非 HT 组患者不同性别的临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

性别	年龄/岁	TSH/(μ IU/ml)	FT ₃ /(pg/ml)	FT ₄ /(ng/dl)	TT ₃ /(ng/ml)	TT ₄ /(ng/ml)
男 (n=31)	42.45 ± 15.00	1.83 ± 3.47	3.47 ± 0.68	1.04 ± 0.38	1.05 ± 1.21	86.80 ± 21.84
女 (n=150)	37.09 ± 11.77	3.47 ± 7.53	3.11 ± 0.89	0.92 ± 0.26	1.03 ± 0.30	0.11 ± 15.63
t 值	-2.198	1.203	-2.111	-2.151	-0.340	-1.820
P 值	0.029	0.230	0.036	0.033	0.734	0.071

3 讨论

本文对临床甲状腺肿大就诊的患者中确诊为 HT 的临床特征以及自身抗体与甲状腺功能的相关性进行分析,结果显示初诊的 HT 患者 TSH 较非 HT 患者升高,甲状腺功能较早受到损害,说明自身抗体是 HT 甲状腺功能重要影响因素。此外,HT 女性患者甲状腺功能较男性患者受损更显著,虽然两者的自身抗体并无差异。澳大利亚的 1 项随访 13 年的队列研究表明,女性、TpoAb 及 TgAb 阳性发生甲状腺功能减退的危险度增加,这 3 者是最显著的危险因素^[4]。

目前对于甲状腺自身抗体与甲状腺功能之间关系的临床研究多集中于 TpoAb,诸多研究均显示 TpoAb 与甲状腺功能减退密切相关^[6]。本研究发现 TmAb 和 TgAb 与 HT 的甲状腺功能受损存在关联性,但两者显示出不同的特征。高滴度 TmAb 水平与 TSH 升高关系密切,并且伴有 FT₄ 下降,而 TgAb 与 FT₃、FT₄ 和 TT₄ 呈负相关 ($P < 0.05$),但是与 TSH 值无相关性 ($P > 0.05$)。在 1 项沙特阿拉伯人群筛查中发现,甲状腺自身抗体阳性人群的 TSH 值无论男女均高于

抗体阴性人群,与本文不同的是,甲状腺自身抗体阳性的人群 FT₃ 降低,但是该研究并未分别观察两种抗体对甲状腺功能的影响^[7]。但另一项研究表明 TpoAb 与 TSH 升高和 FT₄ 的下降相关,与本文结果完全一致,其也未观察 TgAb 与甲状腺功能的关系^[8]。由于 HT 患者血中 TmAb 与 TgAb 水平常常不一致,并且两者并无相关性^[9]。所以本研究的结果显示 TgAb 对甲状腺功能的直接影响,对于 HT 的诊治具有一定的临床价值。

与本文中 TmAb 与 TSH 呈正相关不同,TgAb 与 TSH 无相关性。在不孕的女性患者中也发现,血清 TSH 与 TpoAb 呈正相关,而与 TgAb 无相关性^[10]。这种差异的原因并不清楚,可能与两种抗体诱发不同的免疫反应有关。目前普遍认为 TpoAb 主要通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用,损伤甲状腺滤泡细胞,也能结合 Tpo 抑制其活性,继而导致甲状腺功能减退,所以 TpoAb 在自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD) 发病中起主要作用,而 TgAb 在 AITD 发病机制的作用并不十分清楚^[1,5]。有研究表

明 TgAb 具有催化活性, 能够直接结合于 Tg 并导致水解^[11]。此外, TgAb 反映了初始的固有免疫反应, 而 TpoAb 产生于继发的获得性免疫反应, 所以往往在机体中 TgAb 早于 TpoAb 的出现, 代表 HT 早期病变的状态^[12-13]。所以, 本研究中 TgAb 与 FT₃、FT₄ 及 TT₄ 呈负相关, 与 TSH 值无直接关系, 可能源于 TgAb 促使 Tg 水解, 使血及甲状腺中的 Tg 减少, 继而导致 T₃、T₄ 合成减少, 而 TSH 的升高暂时尚未显现有关。

总之, 本研究发现初诊断的 HT 患者的自身抗体和性别与甲状腺功能的减退存在密切的关系, 而且结果提示 TmAb 和 TgAb 在 HT 的甲状腺损伤过程中存在不同的作用特点, 为临床 HT 诊治的进一步研究提供参考价值。

参 考 文 献:

- [1] AJJAN R A, WEETMAN A P. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2015, 47(10): 702-710.
- [2] DUNTAS L H. Environmental factors and autoimmune thyroiditis[J]. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2008, 4(8): 454-460.
- [3] WALSH J P, BREMNER A P, FEDDEMA P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95(3): 1095-1104.
- [4] CZARNOCKA B, ESCHLER D C, GODLEWSKA M, et al. Chapter 44 - thyroid autoantibodies: thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies A2 - shoenfeld, yehuda//meroni PL and ME gershwin[J]. *Autoantibodies*, 2014: 365-373.
- [5] CZARNOCKA B, RUF J, FERRAND M, et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases[J]. *FEBS Lett*, 1985, 190(1): 147-152.
- [6] ORGIAZZI J. Thyroid autoimmunity[J]. *La Presse Médicale*, 2012, 41(12): e611-e625.
- [7] JAMMAH A A, ALSHEHRI A S, ALRAKHIS A A, et al. Characterization of thyroid function and antithyroid antibody tests among saudis[J]. *Saudi Medical Journal*, 2015, 36(6): 692-697.
- [8] GHORAISHIAN S M, Hekmati moghaddam SH and afkhami-ardekani M. relationship between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid function test[J]. *Iran J Immunol*, 2006, 3(3): 146-149.
- [9] CATUREGLI P, DE REMIGIS A AND ROSE N R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(4-5): 391-397.
- [10] UNUANE D, VELKENIERS B, ANCKAERT E, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment[J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2013, 23(8): 1022-1028.
- [11] LI L, PAUL S, TYUTYULKOVA S, et al. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies[J]. *J Immunol*, 1995, 154(7): 3328-3332.
- [12] CHEN C R, HAMIDI S, BRALEY-MULLEN H, et al. Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(9): 4583-4593.
- [13] BRENT L, COHEN I R, DOHERTY P C, et al. Crystal-ball gazing-the future of immunological research viewed from the cutting edge[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2007, 147(1): 1-10.

(李科 编辑)