

【论著】

Graves病¹³¹I治疗前后自身抗体及细胞因子变化与预后相关性分析

马玉琴, 梁华举, 许耀玲, 种冠峰

中图分类号: R817 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)03-0296-02

【摘要】目的 探讨 Graves病¹³¹I治疗前后自身免疫变化规律及预后相关因素。方法 采集 30例正常对照及 70例 Graves病患者¹³¹I治疗前、后 3、6、9、12月空腹血,检测 FT₃、FT₄、sTSH、TRAb、TGA_b、TMA_b、IL-2、IL-6。观察各指标变化规律及与近期预后(未愈、痊愈、甲减)的关系。结果 ①除 sTSH外, Graves病患者各指标均显著高于对照组(P<0.01)。②¹³¹I疗后 TRAb呈升高趋势, IL-2、IL-6、TGA_b、TMA_b均呈降低趋势。③预后与¹³¹I疗前 TRAb呈负相关(P=0.04),与¹³¹I疗后 TMA_b呈正相关(P=0.02), IL-2呈负相关(P=0.00)。结论 TRAb、TGA_b、TMA_b、IL-2、IL-6均参与 Graves病自身免疫反应,但¹³¹I治疗近期预后只与疗前 TRAb及疗后 TMA_b、IL-2密切相关。

【关键词】 Graves病; 自身抗体; 细胞因子; ¹³¹I治疗; 预后

Analysis on the Relativity between Prognosis and the Change of Thyroid Autoantibody, Cytokines in Patients with Graves Disease Before and After ¹³¹I Treatment MA Yu-qin, LIANG Hua-jun, XU Yao-ling et al. Shandong Institute for Endemic Disease Control and Research, Jinan 250014 China

【Abstract】Objective To investigate the rule of change of autoimmunity and the correlation with prognosis in patients with Graves disease before and after being treated with ¹³¹I. Methods To measure Serum FT₃, FT₄, sTSH, TRAb, TGA_b, TMA_b, IL-2, IL-6 in 70 Patients with Graves disease at or before 3, 6, 9, 12 months after being treated with ¹³¹I and 30 healthy persons are chosen as the control group. To observe the rule of change of the indexes and the correlation with prognosis (hyperthyroidism cure, hypothyroidism) one year after treated with ¹³¹I. Results ① Serum indexes except sTSH in the Patients before ¹³¹I treatment were significantly higher than those in controls (P<0.01). ② The changing direction of TRAb was upward and those of IL-2, IL-6, TGA_b, TMA_b were downward after treated with ¹³¹I. ③ The prognosis was negative correlated with TRAb before treated with ¹³¹I (P=0.04) and IL-2 after treated (P=0.00), was positively correlated with TMA_b after treated (P=0.02). Conclusion All of TRAb, TGA_b, TMA_b, IL-2, IL-6 are involved in auto-immunoreaction in Graves disease, however the prognosis one year after ¹³¹I treatment was only correlated with TRAb before treatment with TMA_b and IL-2 after treatment.

【Key words】 Graves Disease; Autoantibody; Cytokines; Iodine Radioisotopes; Prognosis

¹³¹I治疗 Graves病安全、有效、无痛苦,在某些西方国家已作为首选治疗方法,在我国也有逐渐推广的趋势。但¹³¹I治疗 Graves病后甲减的发生率有逐年上升的趋势,其发病机制目前尚不清楚。笔者收集了 70例行¹³¹I治疗的 Graves病患者,观察其¹³¹I治疗前后甲状腺自身抗体、细胞因子的变化规律及其与预后的关系,以探讨¹³¹I治疗 Graves病预后的影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2007年 3月至 2008年 3月在本科确诊为 Graves病并行¹³¹I治疗,资料齐全的甲亢患者 70例,其中男 14例,女 56例,年龄(40±14)岁。分别于¹³¹I治疗前、治疗后 3、6、9、12月采集空腹血,检测血清 FT₃、FT₄、sTSH、TRAb、TGA_b、TMA_b、IL-2、IL-6。预后分级(用于相关性分析):1—未愈、2—痊愈、3—甲减,界定标准为¹³¹I治疗后 12个月时血清检查结果:FT₃、FT₄仍高于正常为未愈;FT₃、FT₄、sTSH均在正常参考值范围内,无临床症状体征为痊愈;FT₄降低, sTSH升高为甲减。对照组 30例,均为健康查体者。

作者单位:山东省地方病防治研究所 省甲状腺疾病防治中心, 山东 济南 250014

作者简介:马玉琴(1970~),女,主治医师,医学硕士,主要从事甲状腺疾病防治及核素治疗。

1.2 观察指标检测 血清 FT₃、FT₄测定用放免法, sTSH测定用包被管免疫放射法,均采用上海奥瑞恩诊断试剂盒; TRAb测定用放射受体分析法,试剂盒购自天津协和医药科技有限公司(进口药盒); TGA_b、TMA_b测定用放免法,试剂盒购自上海放免所; IL-2、IL-6测定用放免法,采用天津九鼎放免试剂盒。正常值参考范围: FT₃ 2.10~5.60 pmol/L, FT₄ 9.11~25.47 pmol/L, sTSH 0.36~5.66 mIU/L, TRAb<5 U/L, TGA_b<30%, TMA_b<15%, IL-2 (4.8±1.5) ng/mL, IL-6 (81.3±50.46) pg/mL。

1.3 ¹³¹I剂量 ¹³¹I治疗用量=计划量×甲状腺重量÷甲状腺最高摄碘率,计划量按每克甲状腺组织 2.96~3.33 MBq (80~90 μCi)并结合年龄、病程、甲亢程度、¹³¹I生物半衰期上下浮动 0.37 MBq/g (10 μCi/g)甲状腺组织,甲状腺重量估算采用 B超与触诊相结合。

1.4 统计学处理 运用 SPSS13.0 版软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较选项中选择方差齐性检验,相关分析选择 Person 相关。

2 结果

2.1 各观察指标检测结果 30例正常对照和 70例 Graves病患者¹³¹I治疗前后各观察指标检测结果见表 1。

不确定度是与测量结果相关联的、合理反映被测量值分散性的一个参数^[3],所以在测试报告中应注明不确定度。根据不确定度计算结果,可以认为,在 CT值线性的检测中,sharp重建算法优于 smooth重建算法。

参考文献:

[1] 中国人民解放军大型医疗设备应用技术评审管理办公室。

X射线计算机断层扫描装置应用质量检测与评审规范 [S]. 1999 3: 36

[2] 余晓镔, 卢文广. CT设备原理、结构与质量保证 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2005. 125-130

[3] 程荣林. 不确定度及其评估方法 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2001, 21(2): 146

(收稿日期: 2009-03-13)

表 1 对照组和 Graves病患者¹³¹I 治疗前后各观察指标检测结果 (x±s)

分组	例数	TSH(μmol/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TRAb(U/L)	TGAb(%)	TMAb(%)	IL-2 (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
对照组	30	1.6±0.6	4.1±1.4	16.8±4.6	2.8±1.0	10.4±5.2	7.5±3.4	4.7±1.5	80.3±41.7
¹³¹ I 治疗前	70	0.2±0.3	15.8±10.1	53.5±26.6	52.6±57.0	42.2±30.5	36.4±25.3	11.3±2.2	143.5±38.5
¹³¹ I 3月	70	3.9±11.3	17.3±22.5	37.6±29.6	95.1±65.2	36.4±25.5	33.6±23.6	8.3±1.9	112.9±44.7
治 6月	58	5.4±23.5	16.0±13.8	37.4±21.9	105.9±66.8	36.6±25.6	30.3±19.2	7.2±1.8	88.6±32.4
疗 9月	52	0.3±0.6	17.0±16.4	35.4±19.1	124.2±64.3	47.1±21.5	42.7±16.0	6.2±2.7	105.1±35.4
后 12月	46	0.4±0.6	8.4±4.9	21.3±9.0	110.2±60.7	30.4±23.1	27.9±18.4	6.0±1.1	85.4±32.1

注: 1 各指标对照组与¹³¹I 治疗前比较, 均 P<0.01; 2 FT3¹³¹I 治疗后 12月与 3、6、9月比较 P<0.05, FT4¹³¹I 治疗前与疗后各组比较 P≤0.01, 疗后 12月与 3、6月比较 P<0.05, TRAb、IL-2¹³¹I 疗前与疗后各组比较 P≤0.01, P<0.05, IL-6¹³¹I 疗前与疗后 6、9、12月比较 P<0.05。

2.2 预后与¹³¹I 治疗前、后各观察指标的相关性分析 (表 2、表 3)

表 2 预后与¹³¹I 治疗前各观察指标的相关性分析

指标	TSH	FT3	FT4	TGAb	TMAb	TRAb	IL-6	IL-2
预 r	0.42	-0.51	-0.64	-0.18	-0.17	-0.24	-0.15	-0.14
后 P	0.00	0.00	0.00	0.13	0.14	0.04	0.28	0.29

表 3 预后与¹³¹I 治疗后各观察指标的相关性

指标	TSH	FT3	FT4	TGAb	TMAb	TRAb	IL-6	IL-2
预 r	0.45	-0.61	-0.78	0.13	0.18	0.08	-0.12	-0.26
后 P	0.00	0.00	0.00	0.11	0.02	0.33	0.17	0.00

3 讨论

Graves病属于自身免疫性甲状腺疾病 (AID), 是最常见的器官特异性自身免疫性疾病, 其环境因素、遗传因素、自身免疫变化过程等发病机制均未完全阐明。文中表 1 示 Graves病患者¹³¹I 疗前 TRAb、TGAbs、TMAbs、IL-2、IL-6 均显著高于正常对照组,¹³¹I 治疗后除 TRAb 呈逐渐升高趋势外, 其余四项指标均呈逐渐降低趋势。TRAb、TGAbs、TMAbs、IL-6 均在¹³¹I 治疗后 9 个月时有一波动高峰, 考虑与滤泡上皮细胞破坏大量释放自身抗原, 刺激机体产生自身抗体及细胞因子有关。本研究结果显示 TRAb、TGAbs、TMAbs、IL-2、IL-6 均参与 Graves 病自身免疫反应,¹³¹I 治疗 9 个月以后免疫状态才逐渐趋于稳定, 但 12 个月时尚不能完全恢复正常。与刘世娟等^[1]报道结果相似。

目前普遍认为 Graves 病是 TRAb 引起的甲状腺功能亢进为主要特征, 甲状腺组织破坏不明显的一种 AID^[2]。TGAbs、TMAbs 的存在反映甲状腺自身免疫状态的存在, 与 Graves 病的发病无直接关系^[1]。文中表 2、3 显示, 预后与¹³¹I 治疗前 TRAb 呈负相关, 与 TMAbs 不相关, 而与¹³¹I 治疗后 TRAb 不相关, 与 TMAbs 呈正相关; 预后与¹³¹I 治疗前、后 TGAb 均不相关。由此推测¹³¹I 治疗前 TRAb 表现为甲状腺刺激性抗体 (TSAb) 的功能, TMAbs 不表现破坏性作用, 而¹³¹I 疗后上皮细胞大量破坏, TSH 受体明显减少, TRAb 相对过量, 虽数量增加, 但 TSAb 功能不占优势, 相反 TMAbs 数量未显著增加, 但其破坏性作用开始趋向主导地位。目前认为在存在甲亢的情况下, 一般都把 TRAb 阳性视为 TSAb 阳性^[3]。本研究结果显示此观点在¹³¹I 治疗后不成立, 分析 TRAb、TMAbs 功能变化的原因, 认为可能与二者所含各种组分或与之功能有关的细胞因子对¹³¹I 敏感性不同有关, 还可能与¹³¹I 疗后 IL-2 水平逐渐降低有关。Pimentel Munoz 等^[4]研究发现 IL-2 在 Graves 病中具有抑制患者 TMAbs 和 TGAb 合成的作用。本研究结果支持 TRAb 是导致 Graves 病发病的直接原因, TGAbs、TMAbs 与 Graves 病的发病无直接关系的观点^[1], 并显示 TMAbs 与¹³¹I 疗后甲减的发生有关,¹³¹I 疗后 1 年内 TRAb 升高对预测近期预后临床价值不大。

有学者研究^[5]表明 TRAb 是由 Th2 型细胞因子诱导产生的, 因而 Graves 病主要表达的是趋向于体液免疫应答。IL-2 由 Th1 细胞分泌, 介导细胞免疫应答。还有文献研究认为在 Graves 病不同时期, Th2 与 Th1 的优势可以互相转化, 有时呈现

Th1/Th2 的双重表达^[6]。本研究结果显示预后与¹³¹I 治疗前 IL-2 不相关, TRAb 呈负相关, 与¹³¹I 治疗后 TRAb 不相关, IL-2 呈负相关, 支持¹³¹I 治疗前 TRAb (Th2) 占优势, IL-2 较正常显著升高只表示患者存在明显的自身免疫异常,¹³¹I 治疗后随着甲亢缓解、甲减出现, 由 Th2 占优势逐渐转为 Th2 与 Th1 双重表达。预后与¹³¹I 治疗前、后 IL-6 均不相关, 与王琛等^[7]报道一致, 认为 IL-6 只参与自身免疫反应, 不直接参与 Graves 病发病。

表 1 示 TSH 变化规律显示本组¹³¹I 治疗后 3~6 个月是早发甲减的高发期, 9~12 个月逐渐恢复。FT3、FT4 3~9 个月持续高水平是早发甲减与滤泡上皮细胞破坏大量释放甲状腺激素的综合因素所致, 12 个月时 FT3、FT4 才基本恢复至正常水平。¹³¹I 生物半衰期为 3~8 d, 分析认为其对甲状腺滤泡上皮细胞直接破坏作用为期较短, 是早发甲减的主要原因; 其长期作用是上皮细胞大量破坏后释放了大量自身抗原, 刺激产生了大量自身抗体及细胞因子, 二者的细胞毒作用进一步不断破坏上皮细胞, 周而复始, 是¹³¹I 疗后晚发甲减呈逐年递增趋势的主要原因之一。

本研究中发现,¹³¹I 治疗后甲状腺自身抗体及细胞因子变化存在较大的个体差异, 表 1 所示为本组病例整体趋势, 少数病例并不完全符合, 甚至恰恰相反, 这可能也是目前相关研究结果不完全一致的原因。¹³¹I 治疗前后甲状腺自身抗体及细胞因子的各种变化趋势对远期疗效的影响尚需大样本长期观察研究。

参考文献:

[1] 刘世娟, 王洪刚, 冯永堂, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 病免疫状态变化的规律及临床意义 [J]. 潍坊医学院学报, 2005, 27 (6): 410-413

[2] Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease [J]. Cell Mol Life Sci 2001, 581: 301-322

[3] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46 (10): 876-882

[4] Pimentel Munoz FX, Munoz Fernandez MA, Fresno M, et al. Control of T Lymphocyte Activation and IL-2 Receptor Expression by Endogenous or Secreted Lymphokines [J]. J Immunol 1994, 152: 5714-5722

[5] Kocjan T, Wrajer B, Repnik U, et al. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves disease [J]. Pflugers Arch 2000, 440: 94

[6] Miyachi S, Matsura B, Onji M. Increased levels of serum interleukin-18 in Graves disease [J]. Thyroid 2000, 10 (9): 815-819

[7] 王琛, 何岚, 郭辉, 等. Graves 病患者血清 IL-6 和 IL-8 水平的研究 [J]. 西安医科大学学报, 2000, 21 (4): 325-327