

Graves 病患者血清白细胞介素及超敏-C 反应蛋白的变化及意义

闵 迅¹, 王靖瑜², 陈 莉¹ (1. 遵义医学院附属医院检验科, 2. 遵义医学院检验系, 贵州遵义 563003)

【摘要】 目的 探讨超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)及白细胞介素-6(IL-6)在 Graves 病(GD)患者发病机制中的作用, 寻找 GD 新的诊疗指标。**方法** 未经治疗的 GD 患者 30 例(未经治疗组), 确诊后经他巴唑治疗大于 1 年的 GD 患者 28 例(治疗组)及健康对照组 33 例, 静脉采血 4 mL。采用全自动生化分析仪测定血清 hs-CRP 水平; 采用放免法检测血清 IL-6 含量。**结果** 未经治疗组与治疗组及对照组 hs-CRP 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。未经治疗组 GD 患者血清 IL-6 水平与治疗组和对对照组比较明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且 IL-6 与 T₃、T₄ 呈正相关。**结论** GD 患者未经治疗组血清 hs-CRP 及 IL-6 水平升高, 他巴唑治疗后明显下降, 它们对于 GD 的诊断和疗效监测不失为一个好的指标。

【关键词】 Graves 病; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 甲状腺激素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.003

中图分类号: R581.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)24-2694-02

Changes and significance of serum IL-6 and hs-CRP in immunopathogenesis of Graves disease MIN Xun¹, WANG Jing-yu², CHEN Li¹. 1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College; 2. Department of Medicine Laboratory, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of serum hs-CRP and serum IL-6 on the pathogenesis of Graves disease(GD) in order to search for new diagnostic parameters of GD. **Methods** 4mL venous blood was collected from 30 untreated patients with GD, 28 GD patients treated with tapazole more than 1 year and 33 healthy persons. Serum hs-CRP level was detected by auto-biochemistry analyzer. The content of IL-6 was tested with radioimmunity kit. **Results** The concentration of serum hs-CRP in the untreated group was significantly higher than that in other two groups($P < 0.05$). The content of IL-6 in the untreated group were significantly higher than that in other two groups($P < 0.05$). IL-6 displayed a positive correlation with T₃ and T₄. **Conclusion** The activity of serum hs-CRP and IL-6 in GD patients increases remarkably, but significantly decreases after using tapazole, which may be as good parameters to diagnose GD and monitor the curative effect.

【Key words】 Graves disease; hs-CRP; IL-6; Thyroid hormone

Graves 病(又称毒性弥漫性甲状腺肿, 简称 GD), 约占甲状腺机能亢进(简称甲亢)的 85%^[1], 它是涉及细胞免疫和体液免疫紊乱的自身免疫性疾病, 但其病因和发病机制至今仍未完全阐明。近年来的研究认为, 免疫调节紊乱包括细胞因子的异常是本病发病的重要原因^[2]。细胞因子是一组由不同细胞产生的可溶性小分子蛋白或糖蛋白, 是体内细胞间相互调控的介质, 是正常生理过程和病理条件下发挥多种功能的生物信号。甲状腺细胞既可表达部分细胞因子受体, 也可合成并释放多种细胞因子^[3]。本研究重点观察 GD 患者血清 hs-CRP 水平变化, 旨在探讨其与炎性细胞因子 IL-6 可能的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 58 例 GD 患者均为本院甲亢专科门诊患者, 其中未经任何抗甲状腺药物治疗的确诊 GD 患者(未经治疗组)30 例(男 7 例、女 23 例), 年龄 15~65 岁, 平均 33.9 岁。所有病例均根据其典型的高代谢症状(疲乏乏力、怕热多汗、脾气焦躁、心悸、手颤等)、弥漫性甲状腺肿大、突眼、T₃ 和 T₄ 增高、促甲状腺激素(TSH)降低, 促甲状腺激素受体抗体(TRAb)

阳性及甲状腺 B 超检查结果确诊。所有病例均排除合并有其他自身免疫性疾病、感染性疾病及心、肝、肾等重要脏器功能异常者。确诊并予口服抗甲状腺药物(他巴唑)治疗大于 1 年且仍在治疗的 GD 患者 28 例(治疗组), 其中男 9 例、女 19 例, 年龄 24~58 岁, 平均 36.2 岁, 排除标准同未经治疗组。本院检验系经体检健康的老师及学生共 33 例(健康对照组), 其中男 15 例、女 18 例, 年龄 19~29 岁, 平均 22 岁。以上各组人员知情同意后, 静脉采集未抗凝外周血 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清 0.5 mL 及时测定血清 hs-CRP, 1 mL -20℃ 保存备用。

1.2 GD 患者药物治疗 治疗组根据 GD 患者临床症状和甲状腺激素水平变化, 在初始阶段给予他巴唑 15~30 mg/d 顿服; 对病情严重或者疗效不佳者加大剂量, 在维持治疗阶段按他巴唑 2.5~5.0 mg/d 顿服。停药前减至更小剂量, 各阶段药量调整依据血清 T₃、T₄、TSH 水平及临床表现, 治愈标准为 T₃、T₄、TSH 恢复正常且无甲亢临床表现。

1.3 测定方法 T₃、T₄ 和 TSH 试剂盒购自 DPC 公司, 在 DPC-Immunit 1000 全自动化学发光免疫分析仪上测定; hs-

CRP 检测试剂盒购自上海科华公司,在 OLYMPUS AU-2700 全自动生化分析仪上测定;IL-6 检测试剂盒购自解放军总医院放免研究所,用放免法在 GC-2010 γ 计数仪上检测;所有项目的检测方法和质控按试剂盒使用说明进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 处理软件,数据均 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较采用单因素方差分析,IL-6 与甲状腺素水平间采用多元相关分析方法, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GD 患者血清 hs-CRP 及甲状腺激素水平的变化 未经治疗组与治疗组及健康对照组 hs-CRP 比较有明显差异($P < 0.05$),但治疗组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经直线回归分析,GD 患者血清 hs-CRP 的升高与 T3、T4 均无相关性(r 分别为 0.118 和 0.085、均 $P > 0.05$)。

表 1 GD 患者血清 hs-CRP 及甲状腺激素水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	TSH (μ U/mL)
未治疗组	30	4.07 $\pm$ 1.55 Δ	7.45 $\pm$ 1.88	264.3 $\pm$ 133.8	0.008 $\pm$ 0.003
治疗组	28	1.64 $\pm$ 1.19	3.43 $\pm$ 0.74	152.3 $\pm$ 78.1	0.71 $\pm$ 0.52
对照组	33	1.40 $\pm$ 0.75	1.71 $\pm$ 0.63	104.1 $\pm$ 64.3	2.51 $\pm$ 0.73

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 未经治疗组 GD 患者血清 IL-6 水平与甲状腺激素的相关性 GD 未经治疗组、治疗组、对照组血清 IL-6 水平分别为 (138.75 $\pm$ 48.57)pg/mL、(92.35 $\pm$ 47.86)pg/mL、(78.71 $\pm$ 25.93)pg/mL,未经治疗组 IL-6 水平明显高于治疗组和健康对照组($P < 0.05$);治疗组仍高于健康对照组($P < 0.05$)。分别以未经治疗组 IL-6 测定结果为自变量(X),然后再以 T3、T4、TSH 的测定结果为因变量(Y),对以上结果进行相关分析。结果见表 2,未经治疗组 IL-6 与 T3、T4 呈正相关,与 TSH 无相关性。

表 2 未经治疗组 GD 患者血清 IL-6 水平与甲状腺激素的相关性分析

项目	T3	T4	TSH
<i>r</i>	0.779	0.639	0.097
<i>p</i>	< 0.05	< 0.05	> 0.05

3 讨 论

CRP 是一种由肝脏合成的球蛋白,既是机体对组织损伤的一种保护性反应,又是提示感染敏感而客观的指标。近年来,超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)对多种疾病的诊断和预测逐渐得到广泛认同^[4],但其与甲状腺疾病的相关文献却甚少报道。CRP 具有免疫识别和免疫调节功能,能激活补体系统,通过体液和细胞免疫清除靶细胞。CRP 除了能识别微生物抗原外,还与组织损伤位点的细胞发生反应,CRP 和相关的分子血清淀粉蛋白 P 成分结合到

核抗原,损伤细胞膜,并且凋亡细胞。研究表明,未经治疗 GD 组 hs-CRP 明显高于治疗组及健康对照组(均 $P < 0.05$),但与甲状腺激素 T3、T4 及 TSH 均无相关性;经他巴唑治疗后 hs-CRP 水平明显下降至正常水平。因此提示炎症反应作为一个独立因素在 GD 的病程发展中发挥了重要作用。

有学者认为,本病在遗传背景的情况下,由于某些因素(病毒感染、应激等)的作用,激活甲状腺滤泡、淋巴细胞等表达细胞因子。CRP 与粒细胞、单核细胞的 CRP 受体结合,使之浸润聚集,产生细胞因子,造成血管损伤。体外实验证明,IL-6 可诱使甲状腺上皮细胞组织相容性复合体(MHC)-II 异常表达,并提呈给 B 淋巴细胞,加上 Ts 细胞功能本身缺陷,导致了 TRAb 产生^[5]。生理条件下,甲状腺滤泡上皮细胞(TEC)仅产生少量 IL-6,但在病理情况下,TEC 受甲状腺浸润淋巴细胞及其他甲状腺调节因子的影响,可异常产生 IL-6,IL-6 可以趋化免疫活性细胞,并激活 T 细胞和 B 细胞。本实验结果表明,未经治疗组 GD 患者外周血 IL-6 水平显著高于治疗组和对照组,且 IL-6 与 T3、T4 呈正相关;经抗甲状腺药物治疗后,其水平明显降低,但仍高于对照组,这与文献报道一致^[6]。TSH 受体抗体使甲状腺细胞产生大量 IL-6,后者则诱导 B 细胞分化,并进一步生成甲状腺自身抗体,从而形成恶性循环。这些结果说明,炎性细胞因子 IL-6 与 GD 发生、发展存在一定的关联。由此可见 IL-6 不仅参与甲状腺功能的调控,更重要的是,它对维持甲状腺稳态具有十分重要的作用。

因此,本文认为在临床工作中 GD 患者在应用他巴唑治疗前、后,同时检测 hs-CRP 及 IL-6,对于 GD 的诊断和疗效监测不失为一个好的指标。

参考文献

[1] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:725-735.

[2] Watson PF,Pickerill AP,Davies R,et al. Analysis of cytokine gene expersion in Graves'disease and multinodular goiter[J]. J Clin Endocrinol Metab,1994,79: 355-360.

[3] 王瑛,周宁,唐哲,等. 细胞因子在 Graves 病发病机理中的作用[J]. 中国综合临床,2003,(2):103-104.

[4] 孙关忠,成军,李早荣. C 反应蛋白在临床应用的进展[J]. 医学研究生学报,2001,14(4): 79-81.

[5] Wang SH,Bretz JD,Phelps E,et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis [J]. J Immunol,2002,168:2470-2474.

[6] 逢曙光,孙金凤,宋志民,等. IL-I β 与 IL-6 在 Graves 病时的改变及相关关系[J]. 山东医药,2002,42(1): 8-9.

(收稿日期:2010-06-18)