

促甲状腺激素和甲状腺自身抗体在甲状腺疾病诊断中的临床应用

沈 莉, 胡恒贵, 秦淑国(安徽省宿州市皖北煤电集团总医院检验科 234000)

【摘要】 目的 通过探讨自身免疫性甲状腺疾病(AITD)患者血清促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)浓度的变化,探讨其在自身免疫性疾病的诊断价值。**方法** 对 30 例毒性弥漫性甲状腺病(GD)、32 例桥本甲状腺炎(HT)、24 例甲状腺机能减退症患者和 39 例健康者采用化学发光法分别检测 TSH、TPOAb、TGAb、TRAb,并观察这 4 种指标在不同疾病中的变化情况。**结果** 甲状腺机能减退症组的 TSH 含量为 (33.90 ± 34.36) mIU/L,明显高于健康对照组,而 GD 组为 (0.05 ± 0.05) mIU/L,则明显低于健康对照组;GD 组、HT 组和甲状腺机能减退症组血清 TPOAb、TGAb 浓度明显高于健康对照组;GD 组 TRAb 的含量为 (11.34 ± 12.07) IU/mL,显著高于其他 3 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TSH 是甲状腺功能的非常敏感的特异性指标,TPOAb、TGAb 的检测对甲状腺疾病诊断有重要意义,而 TRAb 对于 GD 有较高的诊断价值,可以作为诊断 GD 病的特异性指标。

【关键词】 自身免疫性甲状腺疾病; 甲状腺过氧化物酶抗体; 抗甲状腺球蛋白抗体; 促甲状腺激素受体抗体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.23.028 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)23-2968-02

Clinical application of THS and thyroid autoantibodies in the diagnosis of thyroid disease SHEN Li, HU Heng-gui, QIN Shu-guo (Department of Clinical Laboratory, General Hospital Wanbei Coal Electric Group, Suzhou 234000, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of measurement of thyroid stimulating hormone(TSH), thyroid peroxidase antibodies(TPOAb), thyroglobulin antibody(TGAb), thyroid stimulating hormone receptor antibody(TRAb) in the autoimmune thyroid disease(AITD), and to explore its value in the diagnosis of autoimmune diseases. **Methods** the serum levels of TSH, TPOAB, TGAB and TRAB in 30 cases of Graves' disease(GD), 32 cases of Hashimoto thyroiditis(HT), 24 cases of hypothyroidism and 39 normal controls were measured by CLIA. **Results** the serum levels of TSH in patients with GD were significantly lower than that in the normal control, but the serum levels of tsh in patients with hypothyroidism were significantly higher than that in the normal control; the serum levels of TPOAb, TGAb in patients with GD, TH and hypothyroidism were significantly higher than that in the normal control; the serum levels of TRAb in patients with GD were significantly higher than that in TH, hypothyroidism and the normal control. **Conclusion** The serum TSH is very sensitive and special parameter of the function of the hypothyroidism. The comprehensive analysis of TPOAb, and TGAB might be helpful in the differential diagnosis of thyroid diseases. The serum TRAb GD disease had a higher diagnostic value as a specific marker for the diagnosis of GD disease.

【Key words】 autoimmune thyroid disease; thyroid peroxidase antibodies; thyroglobulin antibody; thyroid stimulating hormone receptor antibody

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是临床上一种常见的疾病,包括桥本甲状腺炎(HT)、原发性甲状腺功能减退(甲减)和毒性弥漫性甲状腺病(GD)等。其共同的免疫学特点是患者血清中存在着甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb),是体内重要的甲状腺自身抗体。文献报道这些抗体在自身免疫性甲状腺疾病的发生、发展、转归以及疾病的诊断、鉴别诊断等方面发挥着重要的作用^[1-3]。本文回顾性分析 86 例不同甲状腺疾病患者血清中促甲状腺激素(TSH)、TPOAb、TGAb、TRAb 的浓度,探讨它们在不同疾病中的分布情况及在甲状腺疾病诊治中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 8 月至 2012 年 5 月,在本院门诊就诊及住院的甲状腺疾病患者 86 例。根据患者的病史、症状、体征、实验室检查等辅助检查进行分组,GD 组 30 例,其中

男 4 例,女 26 例,年龄 16~79 岁,平均 (43.36 ± 20.01) 岁,患者有典型的甲状腺功能亢进(甲亢)临床表现和血清学异常;HT 组 32 例,其中男 8 例,女 22 例,年龄 22~79 岁,平均 (41.75 ± 15.5) 岁。甲减组 24 例,其中男 6 例,女 18 例,年龄 22~65 岁,平均 (45.54 ± 11.36) 岁。健康对照组 39 例,其中男 12 例,女 27 例,年龄 18~81 岁,平均 (42.64 ± 17.35) 岁,为本院健康体检者,没有甲状腺疾病及其他自身免疫性疾病、内分泌疾病。

1.2 方法 被检测者均于清晨空腹抽静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后当日检测或置于 -20°C 冰箱保存,次日检测。对 TSH、TPOAb 和 TGAb 均采用化学发光法检测,化学发光仪和试剂盒均为德国索林公司产品。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。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 11.5 统计软件处理,资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TSH 在各组中的血清水平 GD 组和甲减组的 TSH 含量与健康对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$),其中甲减组的 TSH 含量明显高于健康对照组,GD 组则明显低于健康对照组,而 HT 组中 TSH 与健康对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 TSH、TGAb、TPOAb 和 TRAb 的含量($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH(mIU/mL)	TGAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(IU/mL)
健康对照组	39	2.74±1.55	16.37±0.79	8.20±0.78	0.54±0.75
GD 组	30	0.05±0.05	778.83±1 470.09	398.93±762.56	11.34±12.07
HT 组	32	3.00±1.69	673.02±850.48	361.99±641.37	0.50±0.23
甲减组	24	33.90±34.36	785.55±1 259.64	576.24±773.98	0.60±0.28

3 讨 论

甲状腺疾病病因和病理多种多样,其产生的临床表现和机体甲状腺激素及甲状腺抗体的改变也各不相同,不同类型的甲状腺疾病有不同的激素、抗体的改变。合理地检查和分析激素、抗体的改变,对于甲状腺疾病的诊断、治疗和疗效观察具有重要意义。

TSH 是一种相对分子质量为 30×10^3 的蛋白质,由两种亚单位组成。TSH 在垂体前叶的特异性嗜碱胞内生成。垂体释放 TSH 是机体发挥甲状腺激素生理作用的中枢调节机制,刺激甲状腺激素的生成和分泌。游离甲状腺浓度的微小变化就会带来 TSH 浓度向相反方向的显著调整。本文中 GD 组和甲减组患者 TSH 与健康对照组 TSH 相比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 HT 组中 TSH 与健康对照组 TSH 相比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此 TSH 是甲状腺功能非常敏感的特异性参数,能对就诊患者的甲状腺功能状态进行区分^[4]。

血清甲状腺球蛋白(TG)是存在甲状腺滤泡内的一个大分子糖蛋白,是甲状腺激素生物合成的关键前体。在蛋白水解酶的作用下,甲状腺激素脱离 TG 释放入血。正常情况下循环血中有极微量的 TG 存在。TGAb 是甲状腺滤泡内的 TG 进入血液后产生的抗体,这种 TGAb 阳性预示甲状腺自身免疫现象的存在^[5]。甲状腺过氧化物酶(TPO)是甲状腺微粒体(TM)的主要抗原成分,直接参与甲状腺细胞中碘的氧化、酪氨酸的碘化及碘化酪氨酸的偶联。当甲状腺发生病变,滤泡细胞结构受到破坏时,TPO 作为一种重要的自身抗原,刺激机体免疫系统产生 TPOAb,并且通过激活补体和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)对甲状腺造成免疫性损害。

HT、甲减与 GD 均属于与遗传有关的自身免疫性疾病,发病机制基本相同。HT 患者外周血中 TPOAb 的升高与淋巴细胞浸润相关,是甲状腺功能损伤的原因之一。当淋巴细胞浸润甲状腺上皮细胞时,T 淋巴细胞被激活,自身反应性 B 细胞补充进入甲状腺,分泌大量甲状腺自身抗体,从而引发自身免疫疾病^[6-7]。当临床患者 TPOAb 呈阳性并且临床上表现为甲低时,应首先考虑 HT 病^[8]。用化学发光法检测可发现 95% 以上的 HT 患者和多达 85% 的 GD 患者可检测到 TPOAb 升高。本研究结果显示,HT 组、GD 组和甲减组的 TGAb 和 TPOAb 均明显高于健康对照组,TGAb 和 TPOAb 浓度升高

2.2 TPOAb 和 TGAb 在各组中的血清水平 AITD 患者血清 TPOAb、TGAb 浓度超过正常值范围,TPOAb 浓度从高到低依次为甲减组、GD 组、HT 组,各组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 TRAb 在各组中的血清水平 GD 组的含量明显高于健康对照组、HT 组和甲减组,差异有统计学意义($P < 0.05$);HT 组和甲减组的含量与健康对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

程度一致,从高到低依次为甲减组、GD 组、HT 组,HT 组 TPOAb 含量明显低于 GD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 TPOAb 测定对于诊断 HT 具有重要价值,对于鉴别诊断 HT 和 GD 也有一定意义。

TRAb 不是均一体而是一种多克隆抗体,在功能上可分为甲状腺刺激抗体(TSAb)和甲状腺阻断抗体(TSBAbs)两种,分别作用在促甲状腺激素受体(TSHR)胞外区域的不同结合位点上。TSAb 被认为是引起 GD 的主要原因。目前在临床上分别检测两种类型尚有困难,普遍采用检测 TRAb 来替代。文献报道 GD 患者血清 TRAb 阳性率为 70%~90%。本研究中 GD 患者的 TRAb 的含量与健康对照组和 HT 组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道相符,可见 TRAb 对 GD 的诊断有较强的特异性^[9-10]。因此,测定 TRAb 对鉴别各种类型的甲亢具有很高的价值。但须注意的是,少数 GD 患者血清中也测不到 TRAb,这可能是由于 TRAb 测定方法还不够灵敏,含量低的 TRAb 不能被测到。另外,在临床治疗过程中,动态监测 TRAb 活性可以指导临床用药,如果 TRAb 阳性的 GD 患者 TRAb 活性呈下降趋势表明治疗恰当;如果 TRAb 活性不降反而升高,说明病情反复,需要增加治疗量或者是延长药物减量阶段;如果甲状腺功能恢复正常,但 TRAb 值仍为阳性,说明 GD 的发病因素仍然存在,应继续服用维持剂量持续治疗至 TRAb 转为阴性,否则停药数月或数年后易复发,这在临床上已经得到验证。

参考文献

[1] Ghoraishian SM, Hekmati Moghaddam SH, Afkhami-Ardekani M. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody and thyroid function test[J]. Iran J Immunol, 2011, 3(3): 146-149.

[2] Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ, et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy[J]. Med Klin (Munich), 2009, 104(5): 343-346.

[3] Laurberg P, Wallin G, Tallsted L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a (下转第 2971 页)

2.2 MP-IgG、MP-IgG 与液体培养法阳性病例数 844 例患者中液体培养法阳性率与血清特异性抗体 MP-IgG、MP-IgG 的阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明液体培养法比较敏感。见表 2。

3 讨 论

肺炎支原体主要通过飞沫传播,可引起呼吸道各部位的感染。支原体肺炎的特征是咳嗽症状重,常呈阵发性咳嗽,体温 $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右,可为持续性或弛张性,但做影像学检查时肺部体征不明显,很难与病毒感染区分,易被漏诊^[2]。有学者报道 0~14 岁以下呼吸道感染的儿童中,MP 感染率 7~10 岁组最高(30.0%)^[3]。近年研究发现 MP 发病率逐年上升,发病年龄提前,有统计表明在 3~7 岁儿童中阳性率最高,可达 43.6%^[4]。本组资料显示,1 岁以下婴幼儿的 MP 感染率在整个检测患者中阳性率为最低,可能与此组儿童体内尚存母体免疫球蛋白,较少受 MP 感染;或自身免疫系统尚未完善,即使感染亦未能检出。本研究结果发现,1~6 岁儿童的 MP-IgM、MP-IgG 阳性率随着年龄的增长而上升,6~13 岁儿童的 MP-IgM 阳性率逐渐下降,MP-IgG 阳性率随着年龄增大而升高($P<0.01$)。

肺炎支原体感染后最早在血清中出现的是 MP-IgM 抗体^[5]。人感染肺炎支原体的潜伏期一般为 2~3 周,IgM 一般出现在 MP 感染后 7~14 d,3~4 周达到高峰,以后逐渐下降直到转阴,MP-IgG 是后于 MP-IgM 抗体出现的抗体,随着 MP-IgM 抗体的减少,MP-IgG 阳性率逐渐增加。根据大量临床调查还发现,幼儿往往是在发病初期就诊后检测支原体抗体,而较大儿童是在发病一段时间后检测支原体抗体,故幼儿 MP-IgM 阳性率高于较大儿童,而 MP-IgG 阳性率刚好相反,故对于 6~12 岁儿童、成人及感染后期对于 MP-IgG 的检测显得同等重要。所以对于呼吸道感染、气管及支气管炎等儿童患者应及早检测肺炎支原体 MP-IgM^[6]。而对于急性期后期同时还伴有其他系统的并发症的患者,应同时检测 MP-IgM、MP-IgG。

由于血清肺炎支原体抗体出现的特征,且 MP-IgM 阳性率受年龄、时间、体液免疫功能及敏感性等因素的影响,所以不能对 MP 感染的第 1 周内做出早期诊断。为此,将 MP 快速液体培养法和 MP 抗体检测两种检测肺炎支原体的方法进行对

比。MP 快速液体培养法的原理为利用培养基中快速生长因子进行增殖,分解糖类,产生氢离子使培养基中的 pH 值降低,培养基中的指示剂由原来的红色转变为黄色来判断 MP 生长,标本中其他细菌因培养基中加入了生物抑菌剂被抑制^[7]。检查时,以棉拭子采取患儿咽后壁细胞加入培养基中培养,24 h 即可判断有无肺炎支原体生长。此方法敏感且快速,能为临床治疗肺炎支原体感染争取宝贵的早期治疗时间。

本研究显示,液体培养法的阳性率大大高于血清抗体阳性率,且与临床治疗有效性较一致。95% 的 MP 阳性患者临床上应用大环内酯类抗菌药物治疗效显著,表明 MP 快速培养法结果可靠,并且对 MP 感染的早期诊断比 MP-IgM 检测更加有临床参考价值。另外,MP 快速培养法简便快速,实验室条件要求不高,无需特殊仪器设备,所以 MP 快速液体培养法适合基层医院进行儿童肺炎支原体感染的早期诊断。

参考文献

- [1] 赵春虹. 小儿肺炎支原体感染 IgM 抗体检测结果分析[J]. 中国妇幼保健,2009,24(5):637-638.
- [2] 任力群,资捷,林立鹏,等. 儿童肺炎支原体抗体 IgM、IgG 检测的临床意义[J]. 中国热带医学,2009,9(4):724,655.
- [3] 王杰,郑建平,李辉,等. 不同年龄组肺炎支原体 IgM 检测的临床意义[J]. 新疆医学,2008,38(8):79-80.
- [4] 王雪峰,董丹,刘芳,等. 小儿肺炎 840 例常见病原分析[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(4):239-241.
- [5] 王亚华. 4 750 例呼吸道感染患儿肺炎支原体 IgM 抗体检测结果分析[J]. 浙江预防医学,2008,20(5):52-53.
- [6] 方晓霞,陈维媚,林晶华,等. 肺炎支原体抗体 IgM 早期快速检测分析[J]. 世界感染杂志,2008,8(3):244-245.
- [7] 吴晓明,王小燕. 肺炎支原体咽拭子培养诊断儿童肺炎支原体感染的临床分析[J]. 中国当代医药,2009,16(21):58-59.

(收稿日期:2012-05-10)

(上接第 2969 页)

- 5-year prospective randomized study[J]. Eur J Endocrinol,2008,158(1):69-73.
- [4] 朱利国,浦洪波,武红玉,等. 促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体检测在甲状腺疾病中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2010,17(4):241-243.
- [5] 潘云芳. 抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体检测对甲状腺疾病的诊断价值[J]. 医学理论与实践,2010,23(7):852-853.
- [6] 刘金泉,孙楠. 甲状腺过氧化物酶 B 细胞抗原决定簇研究进展[J]. 国外医学:内分泌学分册,2004,24(2):113-116.
- [7] Karanikas G,Schuetz M,Wahl K,et al. Relation of anti-T-PO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine produc-

tion patterns in Hashimoto's thyroidities[J]. Clin Endocrinol(Oxf),2005,63(2):191-196.

- [8] 张颖珍,潘学继,赵永成,等. 检测桥本氏甲状腺炎患者 TPO 抗体的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2008,15(3):184.
- [9] 厉淑红,胡成进. 血清 TGA b、TPOAb 检测在甲状腺疾病中的诊断意义[J]. 中国实验诊断学,2011,15(2):347-348.
- [10] 宋武战,池君,汪静. 促甲状腺激素受体抗体(TRAB)测定的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2007,20(5):399-401.

(收稿日期:2012-08-21)