

· 论 著 ·

3 种血清标志物检测在桥本甲状腺炎中的诊断探讨*

梁修珍, 刘芳[△], 糜晓梅, 杨晓琼, 麻慧磊

(重庆市红十字会医院/江北区人民医院检验科 400020)

摘要:目的 探讨甲状腺过氧化物酶抗体(anti-TPO)、甲状腺球蛋白抗体(anti-Tg)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平对桥本甲状腺的临床诊断意义。方法 收集 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在本院已确诊桥本甲状腺炎(HT)患者 89 例,根据其甲状腺功能分为甲状腺功能低下组(HT1)21 例,甲状腺功能亢进组(HT2)9 例,甲状腺功能正常组(HT3)59 例;临床确认为 Graves 病(GD)35 例;单纯性结节性甲状腺肿(SG)40 例;80 例来本院健康体检者作为对照组,其中男 18 例,女 62 例。用电化学发光免疫分析(CLIA)方法测定 5 组 anti-TPO、anti-Tg、TRAb 水平并统计分析。结果 不同疾病患者血清中的 anti-TPO、anti-Tg 和 TRAb 水平及阳性率间差异均有统计学意义($P < 0.05$);在 HT 患者中,HT1 组 anti-TPO 水平高于 HT2 及 HT3 组,anti-Tg 水平在 HT1、HT2、HT3 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),anti-TPO 和 anti-Tg 水平在 HT 组高于 GD 组,GD 组高于 SG 组及健康对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$),但 SG 组与健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。TRAb 阳性率在 GD 组最高,与其他 4 组阳性率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 联合检测 anti-TPO、anti-Tg 是诊断 HT 的重要指标,TRAb 对鉴别诊断 HT 与 GD 有重要意义。

关键词:桥本甲状腺炎; 甲状腺自身抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 促甲状腺激素受体抗体

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.008 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2092-03

Study on value of 3 serum markers detection in diagnosing Hashimoto's thyroiditis*

LIANG Xiuzhen, LIU Fang[△], MI Xiaomei, YANG Xiaoqiong, Ma Huilei

(Department of Clinical Laboratory, Chongqing Municipal Red Cross Hospital/Jiangbei District People's Hospital, Chongqing 400020, China)

Abstract: Objective To study the clinical diagnostic significance of the three antibodies levels including thyroid peroxidase antibody(anti-TPO), thyroglobulin antibody(anti-Tg) and thyrotropin receptor antibody(TRAb) in Hashimoto's thyroiditis. **Methods** Totally 89 patients with Hashimoto's thyroiditis(HT) in our hospital from Jan. 2014 to Dec. 2015 were collected. The patients were divided into the thyroid hypothyroidism group(HT1, 21 cases), hyperthyroidism group(HT2, 9 cases), euthyroidism group (HT3, 59 cases), Graves disease group(GD, 35 cases) and simple nodular goiter (SG, 40 cases) according to the thyroid function. Eighty individuals undergoing the physical examination in our hospital were selected as the healthy control group, including 18 males and 62 females. The electricity chemiluminescence immunoassay (CLIA) was used to measure the anti-TPO, anti-Tg and TRAb levels in these five groups and the obtained data were statistically analyzed. **Results** The anti-TPO, anti-Tg and TRAb levels and positive rates had statistical differences among different diseases($P < 0.05$); in the patients with Hashimoto's thyroiditis, the anti-TPO level in the HT1 group was higher than that in the HT2 and HT3 group($P < 0.05$), while the anti-Tg level had no statistical difference among the HT1, HT2 and HT3 groups, the anti-TPO and anti-Tg levels in the HT group were higher than those in the GD group, the GD group was higher than the SG group and healthy control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$), but the difference between the SG group and the healthy control group had no statistical significance($P > 0.05$). The TRAb positive rate was highest in the GD group, which had statistical difference between the GD group and the other 4 groups($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of anti-TPO and anti-TG is an important indicator for diagnosing Hashimoto's thyroiditis and TRAb has an important significance to the differential diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis and Graves disease.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; thyroid autoantibodies; thyroid peroxidase antibody; thyroglobulin antibody; thyrotropin receptor antibodies

桥本甲状腺炎(HT)又称自身免疫性甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是 1912 年由日本桥本策博士首先在德国医学杂志上报道了 4 例而命名^[1],是甲状腺炎中最常见的临床类型,也是甲状腺肿合并甲状腺功能减退最常见的原因。目前对 HT 的诊断标准尚未统一,1975 年 Fisher 提出 5 项指标诊断方案。HT 的诊断标准时代久远,目前尚没有一个新版权威标准,而近十年诊断技术的发展迅速,在自身免疫性甲状腺疾病

中,可检测到多种甲状腺相关抗体,其中最重要的有:甲状腺过氧化物酶抗体(Anti-TPO);甲状腺球蛋白抗体(Anti-Tg);促甲状腺激素受体抗体(TRAb)。本研究旨在通过检测 3 种与甲状腺自身免疫性相关的抗体来探讨其与 HT 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来源于本院 2014 年 1 月至 2015 年 12 月内分泌科就诊,并临床确诊的 HT 患者 89 例。病程 5 个

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2015MSXM142)。

作者简介:梁修珍,女,主管技师,主要从事临床免疫方向的研究。△ 通讯作者,E-mail:liufangshuo@126.com。

月至 10 年, 年龄 18~70 岁, 平均(41.2±18.6)岁, 其中男 9 例, 女 80 例, 根据其甲状腺功能分为甲状腺功能低下组(HT1) 21 例, 甲状腺功能亢进组(HT2) 9 例, 甲状腺功能正常组(HT3) 59 例, 临床确认为 Graves 病(GD) 35 例, 单纯性结节性甲状腺肿(SG) 40 例, 将来本院健康体检的健康成年人 80 例作为健康对照组(无甲状腺及相关的疾病, 查体无甲状腺肿大及结节, 甲状腺功能检查正常), 其中男 18 例, 女 62 例, 年龄 22~54 岁, 平均(38.5±18.2)岁。

1.2 仪器与试剂 采用全自动电化学发光免疫分析技术, 用 Roche Cobas e601 分析仪(德国罗氏公司)及原装配套 Cobas 试剂检测, 质控品为 BIO-RAD。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 受检者均于早晨空腹采取静脉血 4 mL 到真空采血管中。静置 2 h, 3 000 r/min 离心 10 min。所有标本当天检测完毕。

1.4 阳性判断标准 Anti-TPO≥34 U/mL, Anti-Tg≥115 U/mL, TRAb>1.75 U/L。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件进行整理分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 组间两两比较采用卡方分割法(校正检验水准 $\alpha' = \alpha/16 = 0.003\ 125$), 检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组人群 Anti-TPO、Anti-Tg、TRAb 水平的比较 不同人群血清 Anti-TPO、Anti-Tg、TRAb 水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Anti-TPO: HT1 组高于其余各组人群, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); HT2、HT3 组分别高于 GD、SG 及对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); GD 组高于 SG 组和对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 其余两两之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Anti-Tg: HT1、HT2、HT3 组分别高于 GD、SG 及对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); GD 组低于 SG 组, 但高于对照组, SG 组高于对照组; 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 其余两两之间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。TRAb: HT1、HT2、HT3 组分别低于 GD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); HT2、GD 组分别高于 SG 组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); HT2、HT3 及 GD 组分别高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 其余两两之间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各同人群血清 Anti-TPO、Anti-Tg、TRAb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Anti-TPO(U/mL)	Anti-Tg(U/mL)	TRAb(U/L)
HT1 组	21	610.00±144.23	160.00±58.62	1.42±0.35
HT2 组	9	512.00±128.21 ^a	140.00±48.96	3.14±1.24
HT3 组	59	478.62±132.54 ^a	145.23±56.98	1.53±0.25
GD 组	35	156.00±60.12 ^{abc}	48.12±11.02 ^{abc}	27.14±4.85 ^{abc}
SG 组	40	16.21±7.12 ^{abcd}	68.50±14.85 ^{abcd}	0.71±0.88 ^{cd}
对照组	80	10.12±5.12 ^{abcd}	25.00±6.68 ^{abcde}	0.68±0.15 ^{bcd}
<i>F</i>		371.890	113.995	1 141.657
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注: 与 HT1 组比较, ^a $P < 0.001$; 与 HT2 组比较, ^b $P < 0.001$; 与 HT3 组比较, ^c $P < 0.001$; 与 GD 组比较, ^d $P < 0.001$; 与 SG 组比较, ^e $P < 0.001$ 。

2.2 各组人群血清 Anti-TPO、Anti-Tg、TRAb 阳性率比较

Anti-TPO: 不同人群血清阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$); 经 χ^2 分割检验, 两两比较可知, SG 组及对照组 Anti-TPO 阳性率均低于 HT1、HT2、HT3 及 GD 组, GD 组阳性率低于 HT2 组, 差异均有统计学意义($P < 0.003\ 125$); 其余组间两两比较 Anti-TPO 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.003\ 125$)。Anti-Tg: 不同人群血清阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$), 经卡方分割两两比较可知, GD 组、SG 组及对照组 Anti-Tg 阳性率均低于 HT1、HT2、HT3 组, 差异均有统计学意义($P < 0.003\ 125$); 对照组阳性率分别低于 GD 组和 SG 组, 差异均有统计学意义($P < 0.003\ 125$); 其余组间两两比较阳性率差异均无统计学意义($P > 0.003\ 125$)。TRAb: 不同人群血清阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$), 经卡方分割两两比较可知, GD 组 TRAb 阳性率分别高于 HT1、HT2 及 HT3 组, 差异均有统计学意义($P < 0.003\ 125$); SG 组及对照组 TRAb 阳性率均低于 HT3 组及 GD 组, 差异均有统计学意义($P < 0.003\ 125$); 其余组间两两比较 TRAb 阳性率差异均无统计学意义($P > 0.003\ 125$)。见表 2。

表 2 不同人群血清 Anti-TPO、Anti-Tg、TRAb 阳性率分析结果[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	Anti-TPO 阳性率	Anti-Tg 阳性率	TRAb 阳性率
HT1	21	20(95.24)	18(85.71)	1(4.76)
HT2	9	9(100.00)	8(88.89)	3(33.33)
HT3	59	56(94.92)	52(88.14)	3(5.08)
GD	35	24(68.57)	11(51.43)	32(91.43)
SG	40	7(17.50)	17(42.50)	1(2.50)
对照组	80	2(2.50)	3(3.75)	0(0.00)
χ^2		167.647	123.289	174.558
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

3 讨 论

HT 是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病。该病的临床表现: 起病较慢, 常在无意间发现甲状腺肿大, 患者一般无特殊感觉, 压迫症状多不明显, 少数病例可见轻微疼痛, 甲状腺质地坚硬, 表面光滑, 呈分叶状, 患者常无明显结节, 与周围组织常无黏连。在临床上病人多为女性占 90% 以上, 多见于青中年, 但儿童少年亦可发生。近年来又发现不少易被忽视的女中学生患有此病, 因而应引起重视。

HT 的表现, 是因为其患者自身产生的甲状腺抗体破坏了自身的甲状腺细胞, 一方面, 甲状腺细胞内存贮的大量 T3、T4 在细胞破坏后释放入血, 可能产生甲亢的临床表现; 另一方面, 甲状腺细胞破坏逐渐增多, T3、T4 的数量最终会慢慢减少, 即产生甲减。因此, 典型的桥本病会经历一过性甲状腺功能亢进期, 病程常为几个月, 临床症状常不典型, 患者常没有血清游离甲状腺素(FT4) 的增高, 这与甲状腺破坏速度相关, 破坏速度快, 短时期释放的多, 就容易甲亢, 但经过时间的推移最终桥本病会走向甲状腺功能减退。本文探讨了 HT 的甲状腺功能的 3 个阶段中可以发现 Anti-TPO 在甲状腺功能减退期要高于甲状腺功能正常期以及甲状腺功能亢进期, Anti-Tg 水平及阳性率无明显差异, 这可能是 B 细胞浸润甲状腺, 产生大量 Anti-TPO(甲状腺过氧化物酶抗体)使甲状腺发生细胞浸润性炎症和上皮细胞损伤, 大量淋巴细胞以及浆细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞浸润, 损伤甲状腺组织, Anti-TPO 在后期大量的释放, 造成在血液检测中 Anti-TPO 在甲状腺减退期增高。而

Anti-Tg 一般认为对甲状腺无损伤作用,故在 HT 的各个期水平及阳性率无明显差异。由于本文的样本量较少,还需进一步探讨。

甲状腺球蛋白(TG)由甲状腺上皮细胞产生并贮存于甲状腺滤泡中,在致病因素作用下,TG 从甲状腺滤泡内溢入血液,可作为抗原产生对甲状腺自身免疫反应的抗体 Anti-Tg,具有高度特异性^[2]。Anti-Tg 是第一个被发现的甲状腺自身抗体。Anti-Tg 在自身免疫性甲状腺病(AITD)中的致病作用主要包括抗体依赖细胞倡导的细胞毒性作用(ADCC)和对 TG 的水解作用^[3]。课题组在分析后发现 Anti-Tg 在 HT 中高于 GD、SG 组及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这与杨杨等^[4]报道结果相似。

Anti-TPO 和 Anti-Tg 的阳性率在 HT 中最高,其次是 GD 组和 SG 组,说明 2 种抗体共同对甲状腺造成的免疫损害程度,以桥本甲状腺炎最为明显,GD 较 HT 低,而在单纯性甲状腺肿的患者中阳性率则大大降低。在临床上,HT 与 GD 的临床表现很难鉴别,从本文探讨中可以得出 Anti-TPO, Anti-Tg 在 2 种疾病中阳性率及水平均存在差异($P < 0.05$),可以作为临床鉴别诊断的重要依据。

TRAb 是 AITD 患者体内产生的针对促甲状腺素受体(TSHR)的异质性多克隆抗体从功能上可分为甲状腺刺激抗体(TSAb)和甲状腺阻断抗体(TSBAb),这 2 种抗体分别作用在促甲状腺素受体(TSHR)胞外区域的不同结合位点上^[5]。国外学者 Cho 等^[6]认为,在患有甲状腺疾病的体内可能同时存在这 2 种抗体,其含量及其与 TSHR 的亲合力决定其最后的生物学效应。据文献报道,刺激性抗体主要存在于毒性弥漫性甲状腺肿伴 GD 患者血清中^[7],而抑制性抗体主要存在于甲减患者血清中^[8]。国内外学者均认为引起 GD 的主要原因是 TSAb。目前在实验室尚不能检测 TSAb 及 TsBAb 2 种抗体类型,通常采用检测 TRAb 来替代。有文献报道 GD 患者血清 TRAb 阳性率为 70%~90%^[9]。本研究探讨中 GD 患者的 TRAb 的阳性率为 91.30%,GD 组 TRAb 水平与健康对照组和 HT 组相比差异均有统计学意义($P < 0.01$),与相关文献报道相一致^[10],可见 TRAb 对 GD 的诊断有较强的特异性^[11]。因此,TRAb 的测定对鉴别诊断各种类型的自身免疫性甲亢具有很高的价值。但值得关注的是,GD 患者血清中 TRAb 也可能出现阴性结果,这可能与检测 TRAb 的方法学及病人的差异相关。同时应引起警惕在 HT 患者的甲亢期 TRAb 仍有 33.33%的阳性,虽然 TRAb 浓度在 HT 患者的水平低于 GD 患者,但在鉴别诊断时仍需值得注意。

本研究结果显示,Anti-Tg、Anti-TPO 在正常组和其他甲状腺疾病组远低于 HT 的甲状腺功能亢进期、正常期、甲状腺功能减退期($P < 0.05$),在 GD 组次之,在单纯性结节性甲状腺

肿及健康对照组阳性率及测定值最低($P < 0.05$),提示了在诊断 HT 中 Anti-TPO, Anti-Tg 测定对其具有重要价值,对于鉴别诊断 HT 和 GD 也有一定意义,对于非 AITD,如单纯性甲状腺肿虽没有诊断意义,但 Anti-TP、Anti-Tg 也存在较低的阳性率。从本研究分析得出:Anti-TPO, Anti-Tg 阴性基本可以排除 AITD。同时从本文结果探讨中可以得出结论:Anti-TPO, Anti-Tg 对诊断 HT 更具敏感性,与其他疾病差别显著,证实 Anti-TPO 可作为 HT 等诊断和鉴别诊断的首选指标。TRAb 可以作为 GD 与 HT 的诊断依据。因而在临床上建议联合定量检测 Anti-Tg 和 Anti-TPO 作为 AITD 的筛选项目,用以作为临床作为相关甲状腺疾病的鉴别诊断的辅助指标。

参考文献

- [1] 高青,简立信,许金国,等. 桥本甲状腺炎病因病机与临床治疗研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(20):3003-3006.
- [2] 张国富,师伟. 甲状腺自身抗体与甲状腺疾病[J]. 实用医技杂志,2010,17(11):1033-1034.
- [3] 陶征,吴洁,李连喜. 自身免疫性甲状腺疾病甲状腺自身抗体的临床研究[J]. 江苏大学学报:医学版,2004,14(2):123-125.
- [4] 杨杨,刘铁峰,韩波. 血清 TGAb 和 TPOAb 在桥本甲状腺炎诊断中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(17):1311-1312.
- [5] 周亚芹,苏谢. 促甲状腺素受体抗体的检测方法[J]. 放射免疫学杂志,2009,22(1):40-43.
- [6] Cho BY. Clinical application of TSH receptor antibodies in thy-roid disease[J]. J Korean Med Sci,2002,17(3):293-301.
- [7] 徐琴芳,朱燕. 血清 TRAb 检测在 Graves 甲亢治疗中的意义[J]. 放射免疫学杂志,2001,14(6):328-330.
- [8] 张文镇,李红,高永棣. 血清 TRAb 放免检测在甲状腺疾病诊治中的价值[J]. 同位素,2001,14(2):122-125.
- [9] 杨晓岚,潘辉,范淑欢. 应用血液测定实验室诊断自身免疫性甲状腺疾病[J]. 中国预防医学杂志,2011,12(6):544-546.
- [10] 厉淑红,胡成进. 血清 TGAb 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.
- [11] 宋武战,池君,汪静. 促甲状腺素受体抗体(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:2016-03-02 修回日期:2016-05-11)

(上接第 2091 页)

用医学杂志,2010,26(16):2943-2944.

- [5] 张亚松,肖登岩,麦富巨. 温度、时间及溶血对全血标本中 NSE 测定的影响[J]. 医学临床研究,2008,25(7):1193-1197.
- [6] Ramont L, Thoannes H, Volondat A, et al. Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cere-brospinal fluid and serum: implications in clinical practice[J]. Clin Chem Lab Med,2005,43(11):

1215-1217.

- [7] 王永安,王家民,韩宝祥,等. 血清分离胶的理论基础及应用[J]. 上海医学检验杂志,1995,10(4):234-236.
- [8] 闫存玲,李志艳,燕蓉,等. 分离胶采血管制备血清对血糖、补体和 NSE 测定结果及稳定性的影响 [J]. 检验医学,2009,24(4):260-263.

(收稿日期:2016-02-15 修回日期:2016-05-21)