

· 论 著 ·

TGAb、TMAb、TPOAb 水平与 Graves 病治疗后甲状腺功能减退发生率的相关性研究

张 敏¹, 罗 嘉¹, 段雨涵^{2△}

(湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院:1. 内分泌科;2. 检验科 445000)

摘要:目的 探讨血清甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平与 Graves 病患者治疗后甲状腺功能减退(简称甲减)发生率的关系。**方法** 选取 2014 年 5 月至 2015 年 6 月在该院接收治疗的 Graves 病患者 90 例作为研究对象,对所有的患者进行分组,按照患者的 TGAb、TPOAb 水平分为阳性组(观察组)和阴性组(对照组),分别对患者在接受治疗前后的 TGAb、TMAb、TPOAb 水平,以及甲减发生率进行比较和分析。**结果** 观察组患者治疗前与治疗后的 TGAb、TPOAb 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组患者在治疗后 TGAb、TPOAb 水平与治疗前相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者的 TMAb 水平治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者的早发甲减发生率为 22.50%,观察组患者为 48.00%,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。以发生甲减患者治疗后的促甲状腺激素(TSH)水平作为应变量,分别以 TGAb、TPOAb、TMAb 为自变量进行直线相关分析,结果显示发生甲减患者 TSH 水平与 TGAb、TPOAb 呈显著正相关(r 分别为 0.401、0.456, $P<0.05$)。**结论** 于治疗前对 Graves 病患者进行甲状腺自身抗体检测,对患者的治疗具有积极的指导意义。对于阳性患者,¹³¹I 的用量应当根据患者的具体情况适当地减少,以避免发生甲减;对于阴性患者,在接受¹³¹I 治疗后 TPOAb、TGAb 水平的升高是否与甲减的发生率降低或者是甲亢复发有关,尚待进一步的探究。

关键词:血清甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺微粒体抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; Graves 病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)06-0816-03

Study on correlation between serum of TGAb, TMAb and TPOAb levels with incidence of hypothyroidism after treatment in Graves disease

ZHANG Min¹, LUO Jia¹, DUAN Yuhuan^{2△}

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between serum TGAb, TMAb and TPOAb levels with the incidence of hypothyroidism after treatment in the patients with Graves disease. **Methods** Ninety cases of Graves disease treated in our hospital from May 2014 to June 2015 were selected as the research subjects and divided into the positive group(observation group) and negative group(control group) according to the TGAb and TPOAb levels. The TGAb, TMAb and TPOAb levels before and after treatment and hypothyroidism occurrence rate were compared between the two groups and analyzed. **Results** The TGAb and TPOAb level in the observation group had no statistical difference between before and after treatment($P>0.05$); the TGAb and TPOAb levels after treatment in the control group were significantly increased compared with before treatment, the difference was statistically significant($P<0.05$); the TMAb level had no statistically significant difference between before and after treatment($P>0.05$); the occurrence rate of early onset hypothyroidism was 22.50% in the control group and which of hypothyroidism in the observation group was 48.00%, the difference was statistically significant($P<0.05$). With the TSH level as the dependent variable and TGAb, TPOAb and TMAb as the independent variables after treatment in the patients with hypothyroidism, the linear correlation analysis was performed, the results showed that the TSH level in the patients with hypothyroidism was significantly correlated with TGAb and TPOAb ($r=0.401, 0.456, P<0.05$). **Conclusion** The detection of thyroid autoantibodies before treatment in the patients with Graves disease has a positive guiding significance for the treatment of patients. For positive patients, the dosage of ¹³¹I should appropriate to reduce according to the specific circumstances of the patients to avoid the hypothyroidism occurrence; for negative patients, whether the increase of TPOAb and TGAb levels being related with the low incidence rate of hypothyroidism or hyperthyroidism recurrence need to be further researched.

Key words: TGAb; TMAb; TPOAb; Graves disease

Graves 病又被称为甲状腺器官特异性自身免疫病,该病会导致患者出现甲状腺功能亢进。据报道显示,80%甲状腺功能亢进是由该疾病引起的^[1]。¹³¹I 在治疗 Graves 病方面具有经济简便、安全有效、疗效高、成本低、复发率低,以及使用范围广

等特点,因而在国内外得到了广泛认可^[2]。但是该方法在治疗 Graves 病中,患者会出现甲状腺功能减退(简称甲减),且该不良反应的发生率较高,一直以来受到了许多甲状腺功能亢进患者以及临床医师的关注^[3]。本文探讨了血清甲状腺球蛋白抗

体(TGAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平与 Graves 病患者治疗后甲减发生率的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2015 年 6 月在本院接受治疗的 Graves 病患者 90 例作为研究对象,本研究均得到患者的同意并在本院伦理委员会的监督之下完成。入选标准:(1)参加本研究之前没有接受过¹³¹I 治疗;(2)均为初次 Graves 病患者。排除标准:(1)合并有甲状腺结节或恶性肿瘤或为其他的甲状腺疾病;(2)Graves 术后复发的患者;(3)有严重的肾功能、心功能及肝功能障碍的患者;(4)合并有其他内科疾病或

是自身免疫性疾病;(5)容易失访的患者。对所有患者进行分组,按照患者的 TGAb、TPOAb 水平分为阳性组(观察组)和阴性组(对照组),观察组患者 50 例,其中男 16 例,女 34 例,平均年龄为(38.3±9.14)岁;对照组患者 40 例,其中男 9 例,女 31 例,平均年龄为(36.6±9.24)岁。分别对患者在接受治疗前后的 TGAb、TMAb、TPOAb 水平以及甲减发生率进行比较和分析。两组患者在性别、年龄、甲状腺质量、24 h 摄碘率、¹³¹I 总剂量、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者接受治疗前的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	甲状腺质量(g)	24 h 摄碘率(%)	¹³¹ I 总剂量(mCi)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
观察组	50	38.6±15.8	6.5±7.0	57.4±27.5	76.1±16.7	3.02±0.51	25.0±14.2	56.5±19.5	0.002±0.032
对照组	40	38.5±12.7	4.7±4.5	49.7±26.9	76.0±13.8	2.91±0.62	23.8±12.4	55.5±16.9	0.002±0.038
t		0.324 9	1.409 0	1.332 7	0.030 4	0.923 6	0.421 1	0.291 6	0.000 0
P		0.746 0	0.162 3	0.186 1	0.975 8	0.358 2	0.674 7	0.771 3	1.000 0

1.2 方法 患者在接受¹³¹I 治疗之前,禁食任何含有碘的食物以及丙硫氧嘧啶,时间至少 2 周,并停止服用甲巯咪唑 1 周以上,¹³¹I 的服用剂量由患者的甲状腺质量和甲状腺最高摄碘率决定。甲状腺质量由 EP-ECT 甲状腺和 B 超结果决定,并由至少两名医师共同确诊,由固定的核医学科医师计算¹³¹I 治疗剂量。每克甲状腺组织的摄取量定为 2.58~4.43 MBq,同时需要根据患者的具体情况进行调整。在治疗之前,抽取患者的静脉血 5 mL,检测患者的 TGAb、TPOAb 水平(化学发光免疫分析法),TGAb、TPOAb 中有一项不小于 60 U/mL 的患者即为抗体阳性的患者。

1.3 观察指标 观察指标包括患者的临床症状、甲状腺质量、24 h 摄碘率、¹³¹I 总剂量、TGAb、TMAb、TPOAb、FT3、FT4、TSH 水平以及甲减的发生率。甲减的评鉴标准:在治疗后 2~24 个月,患者出现四肢水肿、眼睑水肿、易疲劳、食欲减退、怕冷、心跳减慢等症状,TSH 高于正常值,FT3、FT4 低于正常水

平,对患者实施外源性的甲状腺激素补充后,以上 3 个指标均恢复正常^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关对两个变量之间的相关性进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 TGAb、TPOAb、TMAb 水平比较 观察组患者治疗前与治疗后的 TGAb、TPOAb 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组患者在治疗后 TGAb、TPOAb 水平与治疗前相比较明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者的 TMAb 水平治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 TGAb、TPOAb、TMAb 水平比较($\bar{x}\pm s$,IU/mL)

组别	n	TGAb		TPOAb		TMAb	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	50	524.3±181.6	477.3±215.0	474.1±148.0	485.3±198.7	13.47±6.30	21.06±9.20
对照组	40	10.1±6.3	30.1±108.3*	10.5±6.1	76.1±135.0*	30.58±10.3	29.61±10.50
t		1.124 1	1.996 5	0.306 4	3.436 5	4.634 2	0.440 1
P		0.264 0	0.049 0	0.760 0	0.000 9	0.000 0	0.660 9

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者的甲减发生率比较 对照组患者的早发甲减发生率为 22.50%(9/40),观察组患者的早发甲减发生率为 48.00%(24/50),组间比较,差异有统计学意义($t=8.137 4$, $P<0.05$)。

2.3 TSH 和治疗前的基本因素的相关性分析 以发生甲减患者治疗后的 TSH 水平作为应变量,分别以 TGAb、TPOAb、

TMAb 为自变量进行直线相关分析,结果显示发生甲减患者 TSH 水平与 TGAb、TPOAb 呈显著正相关(r 分别为 0.401、0.456, $P<0.05$)。

3 讨论

Graves 病属于自身免疫性甲状腺疾病的范畴,该疾病涉及多种自身抗体,主要有甲状腺受体激素、TGAb、TPOAb,其

中最为重要的是 TGAb^[5-6]。机体中 TGAb 与 TPOAb 的持续存在,是人体疾病呈现慢性特征以及维持自身免疫炎症的关键因素^[7]。在甲状腺炎(自身免疫性)中,这两种抗体均有较高的滴度^[8]。甲状腺过氧化物酶是对甲状腺素合成过程具有关键影响作用的一种酶^[9]。TPOAb 将这一关键的酶视为抗原,导致了机体中的甲状腺激素合成偏少,进而引起甲减^[10]。

临床中,将接受治疗后的 1 年内发生的甲减称作早发甲减^[11]。有关调查显示,早发甲减的发生率在 3%~57%,多数的并发症出现在 2~3 月,半年后,该疾病的发病率则呈现出明显减少的趋势^[12]。本组的研究结果表明,在治疗半年后,对照组患者的早发甲减发生率为 22.50%,观察组为 48.00%,组间比较,差异有统计学意义,本研究结果与大多数的研究结果相吻合。

本组研究结果同时也表明,观察组患者治疗前与治疗后的 TGAb、TPOAb 水平比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),对照组患者在治疗后 TGAb、TPOAb 水平与治疗前相比较明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组患者的 TMAb 水平治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者早发甲减的发生率明显较高,出现这种现象的原因可能与甲状腺组织细胞其本身可能存在免疫性的损伤以及在治疗前抗体的水平过高有关^[13]。此外,还可能受¹³¹I 电离辐射作用的影响,使得甲状腺组织受到了过度的破坏^[14]。也有研究指出,服用¹³¹I 患者机体的甲状腺滤泡细胞需要 2~3 个月完成从逐渐破坏或者是死亡到最终被结缔组织所替代这一过程;还有部分患者,由于治疗进展比较缓慢,需要 3~6 个月才能逐渐地恢复甲状腺功能和体征,因此短期内会出现抗体水平变化不明显的现象^[15-16]。对照组患者甲状腺组织没有出现明显免疫损伤,甲状腺组织在¹³¹I 电离辐射的作用下受到损伤,使得其组织上皮细胞内的微粒抗原进入血液,进而产生了免疫应答,患者在接受治疗 6 个月后 TPOAb、TGAb 水平明显升高很可能就是由此引起的。此外,本研究结果显示,发生甲减患者的 TSH 水平与 TGAb、TPOAb 呈显著正相关,显示在接受¹³¹I 治疗后 TPOAb、TGAb 水平升高与甲减的发生密切相关。

综上所述,于治疗前对 Graves 病患者进行甲状腺自身抗体检测,对患者的治疗具有积极的指导意义。对于阳性患者,¹³¹I 的用量应当根据患者的具体情况适当地减少,以避免发生甲减;对于阴性患者,在接受¹³¹I 治疗后 TPOAb、TGAb 水平升高是否与甲减发生率降低或者是甲亢复发有关,尚待进一步研究。

参考文献

- [1] 袁凤山,孙敬茹,张鸿杰. 抗甲状腺药物联合曲安西龙对 Graves 病的疗效[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(1):72-73.
- [2] 伍宁玲,吕朝晖,杜锦,等. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病中的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(5):501-504.
- [3] Colobran R, Giménez-Barcons M, Marin-Sánchez A, et al. Volumetric modulated arc therapy (VMAT) make a

difference in retro-orbital irradiation treatment of patients with bilateral graves' ophthalmopathy. comparative analysis of dosimetric parameters from different radiation techniques[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2016, 21(5): 435-440.

- [4] Colobran R, Giménez-Barcons M, Marin-Sánchez A, et al. AIRE genetic variants and predisposition to polygenic autoimmune disease: The case of Graves' disease and a systematic literature review[J]. Hum Immunol, 2016, 77(8): 643-651.
- [5] 陆新虹,胡欣,莫子韶,等. 不同抗甲状腺药物系统治疗 Graves 病的对比观察[J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1272-1274.
- [6] 何珂,胡蕴,毛晓明. 甲状腺局部注射地塞米松治疗 Graves 病中调节性 T 细胞变化的研究[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(9):787-791.
- [7] 秦静,李玉妹,滕卫平. Graves 病与甲状腺癌关系研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4):367-369.
- [8] 李青穆,魏军平. 甲亢宁胶囊对 Graves 病小鼠甲状腺功能及 Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9):1119-1124.
- [9] 李莎,于世鹏,孙琳,等. Graves 病和桥本甲状腺炎患者外周血 T 细胞表面及血清中 Fas/FasL 的表达特点[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(5):457-460.
- [10] 李春燕,李素梅,方星星,等. Graves 病甲状腺功能亢进症¹³¹I 治疗前后 TGAb、TPOAb 水平变化及与早发甲状腺功能减退症的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(10):1212-1214.
- [11] Arenas M, Sabater S, Jiménez L, et al. Radiotherapy for graves' disease. the possible role of low-dose radiotherapy [J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2016, 21(3):213-218.
- [12] 李婷婷,张锦,曾华,等. 抗甲状腺药物治疗对 Graves 病患者骨代谢的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(22):3431-3434.
- [13] 曾菁,严悦溶,闫哲,等. Graves 病患者抑郁状态与甲状腺激素水平关系研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 45(3):460-463.
- [14] 陈盼,冯会娟,欧阳伟,等. ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢后甲状腺-(99m)TcO₄-摄取减低与早发永久甲减的关系及其影响因素[J]. 广东医学, 2014, 35(20):3199-3201.
- [15] 谭维琴,崔芹,杨士军,等. 核素甲状腺显像在哺乳期急性甲状腺炎与 Graves 病诊断与鉴别诊断中的价值[J]. 江苏医药, 2011, 37(18):2171-2173.
- [16] 郑莉,陈紫君,刘纯. Th3、Th17 及相关细胞因子在自身免疫性甲状腺疾病发病中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(1):43-47.