

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.14.021

TRAb、TSH、IFN- γ 和 IL-17 水平变化在甲状腺功能亢进患者诊断中的应用

张银仙,赵良宇,方艳玲

广东省开平市中心医院检验科,广东开平 529300

摘 要:**目的** 探讨促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)、促甲状腺激素 (TSH) 及干扰素 (IFN)- γ 、白细胞介素 (IL)-17 水平变化在甲状腺功能亢进 (简称甲亢) 患者诊断中的应用价值。**方法** 选择 2020 年 1—7 月该院收治的甲亢患者 320 例作为甲亢组,选择该院的体检健康者 180 例作为对照组,采用化学发光法检测游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 和 TSH 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IFN- γ 和 IL-17 水平,采用电化学法检测 TRAb 水平;采用 Pearson 相关分析上述指标与甲亢的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响甲亢发生的因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 TRAb、IFN- γ 、IL-17 的诊断价值。**结果** 甲亢组血清 TSH 水平低于对照组,FT₃、FT₄、TRAb 水平高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。甲亢组 FT₃、FT₄、TSH、TRAb 的阳性率高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。甲亢组血清 IFN- γ 水平低于对照组,血清 IL-17 水平高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,TRAb、IFN- γ 、IL-17 水平,以及 TRAb 阳性率与甲亢存在相关性 ($r = 0.683, 0.711, 0.674, -0.634, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,TRAb、IFN- γ 、IL-17 水平,以及 TRAb 阳性率均为导致甲亢发生的影响因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,TRAb、IL-17、IFN- γ 联合诊断甲亢的曲线下面积为 0.729。**结论** 在甲亢患者中 TRAb 水平较高,与甲亢的发生密切相关,TRAb 联合 IL-17、IFN- γ 是诊断甲亢的重要指标。

关键词:促甲状腺激素受体抗体; 甲状腺功能亢进; 促甲状腺激素; 干扰素; 诊断价值

中图法分类号:R581.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)14-2068-04

Application of TRAb, TSH, IFN- γ and IL-17 levels in the diagnosis of patients with hyperthyroidism

ZHANG Yinxian, ZHAO Liangyu, FANG Yanling

Department of Clinical Laboratory, Kaiping Central Hospital, Kaiping, Guangdong 529300, China

Abstract: Objective To investigate the application of thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb), thyroid-stimulating hormone (TSH), interferon (IFN)- γ , and interleukin (IL)-17 in the diagnosis value of patients with hyperthyroidism. **Methods** From January to July 2020, 320 patients with hyperthyroidism admitted to this hospital were selected as the hyperthyroidism group, and 180 healthy patients from the hospital were selected as the control group. Chemiluminescence was used to detect the levels of free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄) and TSH, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum IFN- γ and IL-17 levels, and electrochemical method was used to detect TRAb level. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the above indicators and hyperthyroidism. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the occurrence of hyperthyroidism. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of the TRAb, IFN- γ , IL-17. **Results** The serum TSH level of the hyperthyroidism group was lower than that of the control group, and the levels of FT₃, FT₄, and TRAb were higher than that of the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of FT₃, FT₄, TSH and TRAb in the hyperthyroidism group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum IFN- γ in the hyperthyroidism group was lower than that of the control group, and the level of serum IL-

作者简介:张银仙,女,主管技师,主要从事生化检验相关研究。

本文引用格式:张银仙,赵良宇,方艳玲. TRAb、TSH、IFN- γ 和 IL-17 水平变化在甲状腺功能亢进患者诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(14): 2068-2071.

17 was higher than that of the control group,the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the positive rate of TRAb,the levels of TRAb,IFN- γ ,IL-17 and hyperthyroidism were correlated ($r=0.683,0.711,0.674,-0.634,P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the positive rate of TRAb,the levels of TRAb,IFN- γ ,and IL-17 were all influential factors leading to the occurrence of hyperthyroidism ($P<0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve for the combined diagnosis of hyperthyroidism by TRAb,IL-17,and IFN- γ was 0.729. **Conclusion** In patients with hyperthyroidism,the level of TRAb is relatively high,which is closely related to the occurrence of hyperthyroidism. TRAb combined with IL-17 and IFN- γ are important indicators for the diagnosis of hyperthyroidism.

Key words: thyroid-stimulating hormone receptor antibody; hyperthyroidism; thyroid-stimulating hormone; interferon; diagnostic value

甲状腺功能亢进(简称甲亢),为多种病因导致甲状腺激素分泌过多,引起机体循环、消化、神经系统代谢亢进的临床综合征^[1]。该病在各年龄段均可发病,女性发病率高于男性,以 20~45 岁最多见,严重者可出现甲状腺危象及甲亢性心脏病,危及患者生命^[2]。促甲状腺激素受体(hTSHR)主要存在于甲状腺滤泡细胞膜上,促甲状腺激素(TSH)可通过 hTSHR 调节甲状腺激素的合成和分泌^[3-4]。当机体出现自身免疫性疾病时,可使 hTSHR 结构发生变异,导致机体的 B 淋巴细胞产生特异性抗体,即促甲状腺激素受体抗体(TRAb)^[5]。TRAb 阳性是机体自身免疫功能紊乱的一个主要标志,也是人类特有的抗体^[6]。免疫干扰素(IFN)- γ 水平降低可影响机体的免疫调节作用。Th17 细胞可特征性分泌白细胞介素(IL)-17,具有独立的分化和发育调节机制。本研究探讨了 TRAb、甲状腺激素、IFN- γ 和 IL-17 水平变化在甲亢患者诊断中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1—7 月本院收治的甲亢患者 320 例作为甲亢组,同期选择体检健康者 180 例作为对照组,纳入标准:(1)甲亢组均初次诊断为自身免疫性甲状腺病,触诊、影像学诊断和实验室检查结果均符合甲亢的诊断标准;(2)年龄 18~70 岁;(3)经本院伦理委员批准;(4)所有受试者均签署了知情同意书。排除标准:(1)检查治疗不配合、依从性差者;(2)存在下丘脑及垂体肿瘤等疾病史者;(3)合并其他自身免疫性疾病者;(4)合并心、脑、肾等重要脏器功能严重衰竭者;(5)入院前 1 个月服用影响甲状腺激素表达的药物者。2 组性别、年龄、体质量指数、空腹血糖水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 标本采集 所有受试者在采血前禁食 12 h 以上,于次日清晨抽取空腹静脉血 3 mL 左右,在 4 h 内送到检验科进行检测。

表 1 2 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
甲亢组	320	120/200	36.49 $\pm$ 1.48	22.71 $\pm$ 1.22	5.08 $\pm$ 0.24
对照组	180	61/119	36.67 $\pm$ 0.84	22.65 $\pm$ 1.22	5.12 $\pm$ 0.21
χ^2/t		0.832	1.796	0.528	1.940
<i>P</i>		0.660	0.073	0.598	0.053

1.3 检测方法 游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、TSH 使用化学发光法进行检测,检测仪器为 Roche cobas e602。TRAb 水平送金城医学检验中心检测,检测试剂购自瑞士 Roche 公司。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IFN- γ 、IL-17 水平。正常参考值:FT₃ 3.1~6.8 pmol/L,FT₄ 12~22 pmol/L,TSH 0.27~4.20 mIU/L,TRAb<1.75 μ /L,IFN- γ 1.21~5.51 pg/mL,以上操作均由专业的工作人员负责。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.00 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析各指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响甲亢发生的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析其诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 FT₃、FT₄、TSH、TRAb 水平比较 甲亢组

血清 TSH 水平低于对照组,FT₃、FT₄、TRAb 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组血清 FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、TRAb 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	TSH (mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TRAb (μ/L)
甲亢组	320	0.11±0.02	7.20±0.17	25.88±3.91	12.76±2.14
对照组	180	0.56±0.10	5.28±0.33	18.33±2.14	0.87±0.14
<i>t</i>		59.706	72.813	27.902	99.014
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 2 组 FT₃、FT₄、TSH、TRAb 阳性率比较 甲亢组 FT₃、FT₄、TSH、TRAb 阳性率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、TRAb 阳性率比较[<i>n</i> (%)]					
组别	<i>n</i>	FT ₃	FT ₄	TSH	TRAb
甲亢组	320	133(41.6)	125(39.1)	244(76.3)	312(97.5)
对照组	180	3(1.7)	6(3.3)	11(6.1)	9(5.0)
χ^2		92.599	76.057	226.780	428.862
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 2 组血清 IFN-γ 和 IL-17 水平比较 甲亢组血清 IFN-γ 水平低于对照组,血清 IL-17 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组血清 IFN-γ、IL-17 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)				
组别	<i>n</i>	IFN-γ	IL-17	
甲亢组	320	0.13±0.02	156.29±14.14	
对照组	180	5.45±0.28	82.49±7.49	
<i>t</i>		55.758	76.262	
<i>P</i>		<0.001	<0.001	

2.4 相关性影响因素分析 Pearson 相关分析结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 水平,以及 TRAb 阳性率与甲亢存在相关性($r=0.683、0.711、0.674、-0.634,P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 水平,以及 TRAb 阳性率均为导致甲亢发生的影响因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 影响甲亢发生的多因素 Logistic 回归分析						
指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TRAb	1.293	0.405	4.872	0.001	1.388	1.111~2.942
TRAb 阳性率	1.088	0.501	5.092	<0.001	1.294	1.093~3.872
IFN-γ	1.384	0.672	9.333	<0.001	1.883	1.223~8.724
IL-17	1.229	0.543	7.842	0.002	2.741	1.842~3.892

2.5 诊断价值分析 ROC 曲线结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 联合诊断甲亢的曲线下面积为 0.729。

3 讨 论

甲亢为一种特异性自身免疫性疾病,通常因感染、精神等应激因素而诱发,其发病与患者体内自身抗体的产生、免疫系统功能紊乱等密切相关^[7]。甲亢患者体内可有针对多种甲状腺成分的抗体,如 TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体、甲状腺微粒体抗体等,但以 TRAb 最为常见。TRAb 是在 T 淋巴细胞和细胞因子的辅助下,由 B 淋巴细胞产生的特异性免疫球蛋白抗体^[8]。TRAb 可与 TSH 结合,影响第二信使环磷酸腺苷的产生,调节细胞内腺苷环化系统的活化,从而导致细胞生长、分化及碘摄取的功能紊乱,引起机体出现异常甲状腺功能状态^[9]。同时 TRAb 不受甲状腺激素反馈抑制,从而导致甲亢等疾病的发生^[10]。本研究显示甲亢组血清 TSH 水平低于对照组,FT₃、FT₄、TSH 和 TRAb 的水平及阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中甲亢患者 TRAb 抗体阳性率超过 90%,且平均水平为(12.76±2.14)μ/L,说明 TRAb 阳性率增加可能是甲亢的发病基础,为引起甲亢的主要抗体。在桥本甲状腺炎中 TRAb 阳性率为 25.0%,平均水平为 2.05 μ/L,说明 TRAb 不是引起该病的主要抗体^[11]。本研究显示甲亢组血清 IFN-γ 水平低于对照组,血清 IL-17 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。IFN-γ 主要是由 Th1 细胞分泌,可促进细胞表达 MHC-II 类抗原,能放大免疫应答的识别阶段,具有广谱抗病毒作用。IL-17 是在各种刺激因子(细菌和各种炎症因子)的刺激下产生的,可诱发机体发生炎症反应。

机体体液免疫的异常及细胞免疫的异常均参与甲亢的发生,发病的核心环节是机体内出现了自身抗体 TRAb^[11]。TRAb 是人类特有的抗体,TRAb 水平可反映甲状腺局部自身免疫反应的严重程度,也一定程度的反映了甲亢的病情^[12-13]。本研究 Pearson 相关分析结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 水平,以及 TRAb 阳性率与甲亢存在相关性($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 水平,以及 TRAb 阳性率均为导致甲亢发生的影响因素($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,TRAb、IL-17、IFN-γ 联合诊断甲亢的曲线下面积为 0.729。有研究显示 90%以上的新发甲亢患者呈现 TRAb 阳性,同时 TRAb 对于甲亢与桥本甲状腺炎的鉴别诊断效果比较好^[14]。不过 TRAb 单独检测其诊断价值不高,应与其他生化指标联合检测^[15]。同时本研究调查例数比较少,且动态分析指标比较少,将在后续研究中深入探讨。

综上所述,在甲亢患者中 TRAb 水平较高,与甲

亢的发生密切相关,TRAb 联合 IL-17、IFN- γ 是诊断甲亢的重要辅助指标。

参考文献

[1] 彭林平,陈利强,罗浩元.惠州地区青少年碘营养状况及其体质量指数与甲状腺相关抗体的相关性分析[J].医学临床研究,2020,37(6):834-836.

[2] 李晓辉,尹洁,洪旭.促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病诊治中的应用进展[J].北京医学,2020,42(2):136-138.

[3] 彭扬洋,刘艳秋,邱樊.胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素、促甲状腺激素水平分析[J].检验医学与临床,2019,16(22):3236-3239.

[4] ROGGENBUCK J J, VEICZI M, CONRAD K, et al. A novel third-generation TSH receptor antibody (TRAb) enzyme-linked immunosorbent assay based on a murine monoclonal TSH receptor-binding antibody[J]. Immunol Res,2018,66(6):768-776.

[5] 江巍,白盟盟,王海峰,等.左甲状腺素联合碘 131 对甲状腺功能亢进症患者甲状腺体积、TR-Ab 和 TPOAb 水平的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(7):1305-1308.

[6] 刘晓相,刘玉盒,高晓燕,等. TRAb 在 Graves 病诊治中的变化及与甲状腺功能、用药剂量及时间的相关性[J].医学综述,2020,26(7):1434-1438.

[7] 冯会,孙建平,段薇.甲状腺相关眼病治疗新进展[J].国际内分泌代谢杂志,2020,40(2):104-107.

[8] 尹卓娜,金文胜,张晓宇,等.伴促甲状腺激素瘤的多发性

内分泌腺瘤病 1 型一例报道及文献复习[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):43-50.

[9] 刘玉盒,陈慧.促甲状腺激素受体蛋白 A 亚基的结构特点、重组表达及应用研究进展[J].山东医药,2020,60(3):86-89.

[10] 贾晨雨,郭丹,林震宇,等.甲状腺功能亢进性肝损害与甲疏咪唑继发性肝损害的临床比较研究[J].临床内科杂志,2020,37(1):23-26.

[11] 汪媛,康志强,张小芳,等.自身免疫性甲状腺炎患者血浆中 Th1/Th2 细胞及甲状腺自身抗体水平变化及临床意义[J].实用医院临床杂志,2020,17(1):154-157.

[12] DIANA T, KRAUSE J, OLIVO P D, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease [J]. Clin Exp Immunol,2017,189(3):304-309.

[13] 王利强,郜凤丽.两种抽血处理方法对电化学发光检测促甲状腺激素受体抗体的结果分析[J].检验医学与临床,2013,10(14):1915-1916.

[14] 董自蓬,马玲,陈钰琼,等. Graves 病患者促甲状腺激素受体抗体与肝功能指标的关系[J].中国现代医学杂志,2020,30(11):43-47.

[15] 高荣,王庆祝,吴丽娜,等.血清 TRAb IgG 亚型在甲状腺相关性眼病患者中的特征及临床意义[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(4):315-320.

(收稿日期:2020-11-12 修回日期:2021-03-18)

(上接第 2067 页)

[7] MURRAY P G, DATTANI M T, CLAYTON P E. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence[J]. Arch Dis Child,2016,101(1):96-100.

[8] 梁雁.基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J].中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.

[9] RICHMOND E J, ROGOL A D. Male pubertal development and the role of androgen therapy[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2007,3(4):338-344.

[10] 林祥泉,袁欣.生长激素激发试验在矮小症儿童诊断中的价值及可能影响因素[J].国际检验医学杂志,2015,36(8):1036-1037.

[11] FELICIO J S, JANAU L C, MORAES M A, et al. Diagnosis of idiopathic GHD in children based on response to rhGH treatment; the importance of GH provocative tests and IGF-1[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 638.

[12] IBBA A, GUZZETTI C, CASULA L, et al. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents[J]. Clin Endocrinol

(Oxf),2018,89(6):765-770.

[13] YUEN K C, TRITOS N A, SAMSON S L, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency[J]. Endocr Pract,2016,22(10):1235-1244.

[14] YUEN K, BILLER B, RADOVICK S, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care[J]. Endocr Pract, 2019, 25(11):1191-1232.

[15] IBBA A, GUZZETTI C, CASULA L, et al. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2018,89(6):765-770.

(收稿日期:2020-12-06 修回日期:2021-04-08)