

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.005

# 促甲状腺激素受体抗体在甲状腺相关眼病中表达水平及其临床意义的 Meta 分析\*

李小梅, 王晓蕾<sup>△</sup>, 黄馨月, 龚春蓓, 王 贞, 霍姝佳  
陆军军医大学第一附属医院眼科, 重庆 400030

**摘要:**目的 系统评价促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 在甲状腺相关眼病 (TAO) 中的水平及其临床意义。方法 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science Core Collection、Scopus、中国知网、万方数据库、维普数据库等中英文数据库, 收集建库至 2025 年 1 月发表的比较 TAO 患者与对照人群血清 TRAb 水平的研究, 提取 TAO 组与对照组的血清 TRAb 水平及相关临床数据。采用 RevMan 5.4 和 R 4.4 软件进行 Meta 分析, 通过随机效应模型合并效应量, 分析异质性, 并评估发表偏倚。结果 共纳入 13 篇研究, 总样本量为 2 035 例, 其中 TAO 组 1 290 例, 对照组 745 例。异质性检验显示, 研究之间存在显著异质性 ( $I^2 = 96.4\%$ ,  $Q = 334.47$ ,  $P < 0.001$ )。Meta 分析结果显示, TAO 组血清 TRAb 水平显著高于对照组 [标准平均差 (SMD) = 1.85, 95%CI: 0.90~2.79,  $Z = 3.82$ ,  $P < 0.001$ ]。亚组分析显示, 不同国家或地区的研究不具有异质性 ( $Q = 4.13$ ,  $P = 0.13$ ), 不同检测方法的研究具有异质性 ( $Q = 6.26$ ,  $P = 0.04$ ), 不同 TAO 亚型患者的研究具有异质性 ( $Q = 8.16$ ,  $P = 0.004$ )。漏斗图和 Egger 检验提示, 无发表偏倚。结论 TRAb 在 TAO 患者中水平显著升高, 可作为 TAO 诊断的重要血清标志物。

**关键词:** 甲状腺相关眼病; 促甲状腺激素受体抗体; 诊断; Meta 分析

中图法分类号: R581.4; R771.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)15-2043-07

## Meta-analysis of the expression level and clinical significance of thyroid-stimulating hormone receptor antibody in thyroid-associated ophthalmopathy\*

Li Xiaomei, Wang Xiaolei<sup>△</sup>, Huang Xinyue, Gong Chunbei, Wang Zhen, Huo Shujia  
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Army  
Medical University, Chongqing 400030, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the expression level and clinical significance of thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb) in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science Core Collection, Scopus, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, VIP database and other Chinese and English databases were systematically searched. Studies comparing serum TRAb levels between TAO patients and controls published from the database establishment to January 2025 were collected, and the serum TRAb expression levels and related clinical data of the TAO group and control group were extracted. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and R 4.4 software. The effect size was pooled by random effect model, the heterogeneity was analyzed, and the publication bias was evaluated. **Results** A total of 13 studies were included, with a total sample size of 2 035 cases, including 1 290 cases in the TAO group and 745 cases in the control group. Heterogeneity test showed that there was significant heterogeneity among studies ( $I^2 = 96.4\%$ ,  $Q = 334.47$ ,  $P < 0.001$ ). Meta-analysis showed that the expression level of TRAb in TAO group was significantly higher than that in control group [standard mean difference (SMD) = 1.85, 95%CI: 0.90—2.79,  $Z = 3.82$ ,  $P < 0.001$ ]. Subgroup analysis showed that studies from different countries or regions were not heterogeneous ( $Q = 4.13$ ,  $P = 0.13$ ), studies with different detection methods were heterogeneous ( $Q = 6.26$ ,  $P = 0.04$ ), and studies with different TAO subtypes were heterogeneous ( $Q = 8.16$ ,  $P = 0.004$ ). The funnel plot and Egger test showed that there was no publication bias. **Conclusion** The expression level of TRAb is significantly increased in TAO patients, and it can be used as an

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82401246); 陆军军医大学第一附属医院新技术新业务资助项目 (SWHLJS-202418); 重庆市沙坪坝区科卫联合医学科研面上项目 (2025SQKWLHMS034)。

作者简介: 李小梅, 女, 主管护师, 主要从事甲状腺相关眼病方向的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wangxiaolei@tmmu.edu.cn。

引用格式: 李小梅, 王晓蕾, 黄馨月, 等. 促甲状腺激素受体抗体在甲状腺相关眼病中表达水平及其临床意义的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2043-2048.

important serum marker for the diagnosis of TAO.

**Key words:** thyroid-associated ophthalmopathy; thyroid-stimulating hormone receptor antibody; diagnosis; Meta-analysis

甲状腺相关眼病(TAO)是一种与甲状腺自身免疫密切相关的器官特异性炎症疾病,多见于 Graves 病或桥本甲状腺炎患者<sup>[1]</sup>。TAO 的病理特征包括眼眶成纤维细胞活化和眼外肌肥大,临床表现为眼球突出、眼睑退缩、复视及视力损害,严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。TAO 的发病机制较为复杂,可能与遗传易感性、甲状腺自身抗体、环境因素、炎症反应等有关<sup>[3]</sup>。目前研究认为,促甲状腺激素受体抗体(TRAbs)是 TAO 免疫反应的核心抗体<sup>[4-5]</sup>。TRAbs 作为甲状腺刺激免疫球蛋白的主要成分,不仅能与甲状腺滤泡细胞上的促甲状腺激素受体结合,导致甲状腺功能亢进,还能特异性识别并激活眼眶组织上异常表达的促甲状腺激素受体,激活环磷酸腺苷信号通路,从而刺激眼眶成纤维细胞增殖分化为脂肪细胞或肌成纤维细胞,诱导脂肪组织增生和眼外肌纤维化,并上调炎症因子表达,加剧眼眶局部炎症浸润。因此,TRAbs 水平直接反映了 TAO 的自身免疫活动强度,并与疾病严重程度和活动性密切相关。目前,临床对于 TAO 的诊断主要依赖症状表现和影像学检查,但因 TAO 的早期症状不典型易造成漏诊,且传统方法难以动态监测疾病活动性,甲状腺功能指标及其他甲状腺抗体对 TAO 的诊断灵敏度较低。近年来多项研究表明,TRAbs 水平与 TAO 严重程度密切相关,TRAbs 可作为 TAO 的诊断标志物,但其阈值设定及临床适用性仍存争议<sup>[6-7]</sup>。国际权威指南已逐步将 TRAbs 纳入 TAO 的诊断和评估体系,但不同检测方法、不同厂商试剂盒的检测效能存在显著差异,直接影响临床判读结果,而且 TRAbs 作为诊断标志物的最佳临界值及预测疾病活动的阈值水平仍存争议,缺乏大样本、高质量研究共识。目前针对 TRAbs 在 TAO 表达中的研究较多,但单一研究样本量有限,且缺乏对不同检测方法、不同人群及疾病活动性的系统评价。本研究通过 Meta 分析探讨 TRAbs 在 TAO 中的水平及其临床价值,为临床诊断提供循证依据。

## 1 资料与方法

**1.1 文献来源** 系统检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science Core Collection、Scopus、中国知网、万方数据库、维普数据库等中英文数据库,收集建库至 2025 年 1 月发表的比较 TAO 患者与对照人群血清 TRAbs 水平的研究。检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索式包括("thyroid-associated ophthalmopathy" OR "Graves' orbitopathy" OR "thyroid eye disease" OR "Hyperthyroidism exophthalmos") AND ("thyrotropin receptor antibodies" OR "TSH receptor autoantibodies" OR "TSHR-Ab" OR "TRAbs"),中文检索式包

括("甲状腺相关眼病" OR "Graves 眼病" OR "甲状腺眼病") AND ("促甲状腺激素受体抗体" OR "TSHR-Ab" OR "TRAbs")。同时手动检索相关综述纳入的参考文献,以补充可能遗漏的研究。纳入标准:(1)研究对象为确诊 TAO 的患者,诊断标准符合国际或国内公认的指南《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年)》<sup>[1]</sup>,伴有眼球突出、眼睑肿胀、结膜充血和复视等症状,临床活动性评分 $\geq 3$  分,MRI 或 CT 检查证实眼外肌增粗和眼眶脂肪增多、眼眶软组织炎症;欧洲 Graves 眼病专家组(EUGOGO)指南<sup>[2]</sup>,需满足以下典型眼部表现至少 1 项,如眼球突出、眼睑退缩、眼睑水肿、结膜充血、眼外肌运动受限或复视;美国甲状腺协会指南<sup>[3]</sup>,Graves 眼病史,且具有特征性眼眶影像学表现,如眼外肌肥大或脂肪增生;(2)报道 TRAbs 水平的相关研究;(3)研究设计为病例对照研究、队列研究或横断面研究;(4)提供足够的数据用于 Meta 分析,如血清 TRAbs 水平等。排除标准:(1)重复发表的文献;(2)非原始研究,如综述、会议论文等;(3)数据不完整或无法提取有效数据的文献;(4)研究对象为动物模型或细胞实验;(5)样本量 $< 20$  例的研究;(6)研究对象包含其他自身免疫性疾病或继发性眼病患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料提取** 所有文献检索结果导入 EndNote 软件进行去重。由 2 名研究者独立筛选文献标题与摘要,进行资料提取与交叉核对,并进一步阅读全文以确认纳入研究的适用性。有争议的地方通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。文献提取内容:(1)文献基本信息(第 1 作者、发表年份、国家或地区);(2)研究设计类型(病例对照研究、队列研究、横断面研究);(3)研究对象特征(总样本量、TAO 组与对照组的样本量、年龄、性别);(4)TRAbs 检测方法(放射免疫法、化学发光法、酶联免疫吸附试验等)及试剂厂商;(5)结果数据(TAO 组与对照组的血清 TRAbs 水平)。

**1.2.2 文献质量评价** 文献质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评价,由 2 名研究者独立评分并通过讨论协商一致。NOS 包括研究对象选择、组间可比性、暴露因素的测量 3 个维度,总分为 9 分,评分 $> 6$  分为高质量研究,5~6 分为中等质量研究, $< 5$  分为低质量研究。低质量研究予以剔除。

**1.3 统计学处理** 采用 RevMan5.4 和 R4.4 统计软件进行数据分析。(1)效应量:TRAbs 水平为计量资料,采用标准平均差(SMD)为效应量;(2)异质性检验:采用 Q 检验( $P < 0.05$  提示显著异质性)和  $I^2$  统计量( $I^2 > 50\%$  提示显著异质性)进行异质性检验,若存在异质性时采用随机效应模型,若不存在异质性时

采用固定效应模型;(3)发表偏倚:采用漏斗图进行不对称性评估,若漏斗图基本对称提示不存在发表偏倚。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过系统检索中英文数据库,共获得文献 3 948 篇,其中中文文献 804 篇,英文文献 3 144 篇。剔除 1 537 篇重复文献后,对剩余 2 411 篇进行标题与摘要筛选。排除非原始研究(综述、会议论文等)790 篇、无法获得全文 1 327 篇、研究对象不符(非 TAO 患者或合并其他免疫性疾病)241 篇,最终 53 篇进入全文评估。经全文阅读后,进一步手动筛选,排除样本量过小 8 篇、重复发表 4 篇、无法提取有效数据 28 篇,最终纳入符合标准的文献 13 篇。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征及文献质量评价 13 项研究的研究时间从 2010 年至 2023 年,研究对象来源的国家或地区包括中国 9 项(69.23%)、欧美国家 2 项(15.38%)、其他亚洲国家 2 项(15.38%)。研究设计类型均为回顾性病例对照研究。13 项研究共纳入样本量 2 035 例(TAO 组 1 290 例,对照组 745 例)。有 12 项研究报道了性别,男 558 例,女 1 408 例,男女比

例为 1.00:2.52。有 11 项研究报道了研究对象的年龄,平均年龄为 39.87 岁。TRAb 检测方法包括放射免疫法 3 篇(23.08%),化学发光法 6 篇(46.15%),酶联免疫吸附试验 4 篇(30.77%)。对 13 项研究进行质量评价,高质量 7 项、中等质量 6 项。纳入 13 篇文献的基本特征及文献质量评价见表 1。

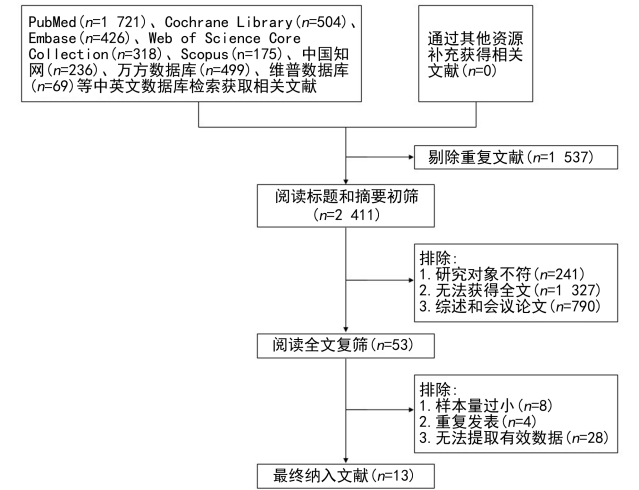


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入 13 篇文献的基本特征及文献质量评价

| 第 1 作者                | 文献年份<br>(年) | 国家或<br>地区 | <i>n</i> | 性别<br>(男/女,<br><i>n</i> / <i>n</i> ) | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | TRAb<br>检测方法 | TAO 组 TRAb<br>[ $M(P_{25},P_{75})$ 或<br>$\bar{x}\pm s,U/L$ ] | 对照组 TRAb<br>[ $M(P_{25},P_{75})$ 或<br>$\bar{x}\pm s,U/L$ ] | 质量评价      |
|-----------------------|-------------|-----------|----------|--------------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| 李艳平 <sup>[5]</sup>    | 2010        | 中国        | 70       | 25/45                                | 35.40±13.40                | 放射免疫法        | 32.04(12.95,48.06)                                           | 10.67(4.60,16.05)                                          | 高质量(7 分)  |
| 韦华 <sup>[6]</sup>     | 2010        | 中国        | 128      | 33/95                                | 33.67±7.75                 | 放射免疫法        | 46.18(8.35,92.36)                                            | 5.48(3.83,8.22)                                            | 中等质量(6 分) |
| 于宏 <sup>[7]</sup>     | 2010        | 中国        | 72       | 26/46                                | 41.00±14.00                | 酶联免疫吸附试验     | 27.54±4.62                                                   | 11.48±3.55                                                 | 中等质量(6 分) |
| 梁蕴谊 <sup>[8]</sup>    | 2011        | 中国        | 115      | 40/75                                | 41.20±12.80                | 酶联免疫吸附试验     | 50.76(14.34,76.14)                                           | 2.47(1.09,3.71)                                            | 中等质量(6 分) |
| 刘艳红 <sup>[9]</sup>    | 2012        | 中国        | 138      | 38/100                               | —                          | 化学发光法        | 17.54(10.10,26.31)                                           | 15.97(10.74,23.95)                                         | 中等质量(5 分) |
| 程妍 <sup>[10]</sup>    | 2014        | 中国        | 76       | 15/61                                | 37.95±14.99                | 放射免疫法        | 21.37±5.34                                                   | 1.05±0.26                                                  | 高质量(7 分)  |
| 吴娜 <sup>[11]</sup>    | 2015        | 中国        | 69       | —                                    | —                          | 化学发光法        | 22.32±5.14                                                   | 18.26±3.41                                                 | 中等质量(5 分) |
| Dong <sup>[12]</sup>  | 2017        | 中国        | 240      | 43/197                               | 39.01±11.42                | 化学发光法        | 25.94±2.71                                                   | 24.82±1.87                                                 | 高质量(7 分)  |
| 秦道峰 <sup>[13]</sup>   | 2021        | 中国        | 135      | 28/107                               | 42.03±6.77                 | 酶联免疫吸附试验     | 18.35(14.06,27.52)                                           | 0.63(0.34,0.95)                                            | 高质量(7 分)  |
| Huang <sup>[14]</sup> | 2022        | 美国        | 52       | 11/41                                | 38.00±13.00                | 化学发光法        | 5.20(3.04,9.64)                                              | 2.57(1.10,6.27)                                            | 高质量(7 分)  |
| John <sup>[15]</sup>  | 2022        | 印度        | 227      | 64/163                               | 41.93±12.67                | 化学发光法        | 13.26(2.14,19.89)                                            | 1.58(0.15,3.16)                                            | 中等质量(6 分) |
| Park <sup>[16]</sup>  | 2023        | 韩国        | 96       | 40/56                                | 51.17±13.91                | 酶联免疫吸附试验     | 15.83(3.92,33.24)                                            | 10.71(0.72,16.06)                                          | 高质量(7 分)  |
| Radhi <sup>[17]</sup> | 2023        | 美国和欧洲     | 617      | 195/422                              | 37.20±13.50                | 化学发光法        | 13.50(1.50,24.30)                                            | 1.30(0.20,1.95)                                            | 高质量(7 分)  |

注:—表示未报道。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 TAO 组与对照组血清 TRAb 水平比较 纳入的 13 项研究(总样本量 2 035 例,其中 TAO 组 1 290 例,对照组 745 例)报道了血清 TRAb 水平数据。异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=96.4\%$ , $Q=334.47$ , $P<0.001$ ),故采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,TAO 组血清 TRAb 水平显著高于对照组( $SMD=1.85,95\%CI:0.90\sim 2.79,Z=3.82,P<0.001$ )。见图 2。

2.3.2 不同国家或地区血清 TRAb 水平的亚组分析

对不同国家或地区进行亚组分析,有 9 项研究<sup>[5-13]</sup>报道了中国患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 1 043 例,其中 TAO 组 553 例,对照组 490 例),异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=97.5\%$ , $Q=319.40$ , $P<0.001$ ),采用随机效应模型合并效应量。有 2 项研究<sup>[14,17]</sup>报道了欧美国家患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 669 例,其中 TAO 组 570 例,对照组 99 例)。异质性检验显示,研究不具有异

质性( $I^2=53.0\%$ ,  $Q=2.13$ ,  $P=0.140$ ),采用固定效应模型合并效应量。有 2 项研究报道了其他亚洲国家患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 323 例,其中 TAO 组 167 例,对照组 156 例),异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=90.0\%$ ,  $Q=10.01$ ,  $P<0.01$ ),采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,中

国( $SMD=2.31$ , 95%  $CI:1.03\sim3.58$ )、欧美国家( $SMD=1.04$ , 95%  $CI:0.82\sim1.26$ )、其他亚洲国家( $SMD=0.86$ , 95%  $CI:0.04\sim1.76$ ),亚组分析的异质性检验显示不同国家或地区的研究不具有异质性( $Q=4.13$ ,  $P=0.13$ )。

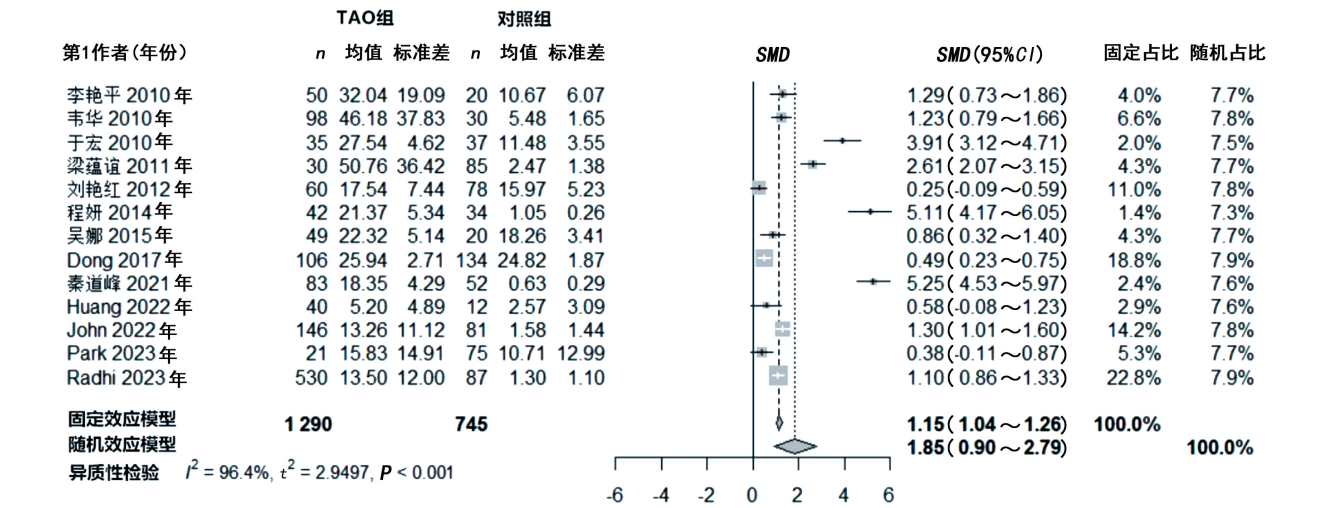


图 2 TAO 组与对照组血清 TRAb 水平比较的森林图

**2.3.3 不同检测方法血清 TRAb 水平的亚组分析** 对不同检测方法进行亚组分析,有 3 项研究<sup>[5-6,10]</sup>报道了放射免疫法检测患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 274 例,其中 TAO 组 190 例,对照组 84 例),异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=96.5\%$ ,  $Q=57.00$ ,  $P<0.001$ )。有 4 项研究<sup>[7-8,13,16]</sup>报道了酶联免疫吸附试验检测患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 418 例,其中 TAO 组 169 例,对照组 249 例),异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=97.9\%$ ,  $Q=140.63$ ,  $P<0.001$ )。有 6 项研究<sup>[9,11-12,14-15,17]</sup>报道了化学发光法检测患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 1 343 例,其中 TAO 组 931 例,对照组 412 例),异质性检验显示,研究具有显著异质性( $I^2=84.9\%$ ,  $Q=33.11$ ,  $P<0.001$ )。不同检测方法亚组分析均采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,放射免疫法( $SMD=2.51$ , 95%  $CI:0.03\sim5.00$ )、酶联免疫吸附试验( $SMD=3.03$ , 95%  $CI:0.99\sim5.06$ )、化学发光法( $SMD=0.78$ , 95%  $CI:0.43\sim1.12$ ),亚组分析的异质性检验显示,不同检测方法的研究具有异质性( $Q=6.26$ ,  $P=0.04$ )。

**2.3.4 不同 TAO 亚型患者血清 TRAb 水平的亚组分析** 对不同 TAO 亚型患者进行亚组分析,有 11 项研究<sup>[5-13,15,17]</sup>报道了浸润性突眼患者的血清 TRAb 水平数据(总样本量 1 887 例,其中 TAO 组 1 229 例,对照组 658 例),异质性检验显示,研究具有异质性( $I^2=96.9\%$ ,  $Q=320.83$ ,  $P<0.001$ )。有 2 项研究<sup>[14,16]</sup>报道了非浸润性突眼患者的血清 TRAb 水平

数据(总样本量 148 例,其中 TAO 组 61 例,对照组 87 例),异质性检验显示,研究不具有异质性( $I^2=0$ ,  $Q=0.22$ ,  $P=0.64$ )。不同 TAO 亚型患者亚组分析均采用随机效应模型合并效应量。Meta 分析结果显示,浸润性突眼( $SMD=2.10$ , 95%  $CI:1.04\sim3.16$ ),非浸润性突眼( $SMD=0.45$ , 95%  $CI:0.06\sim0.84$ ),亚组分析的异质性检验显示,不同 TAO 亚型患者的研究具有异质性( $Q=8.16$ ,  $P<0.01$ )。

**2.4 发表偏倚** 根据 TRAb 水平的 Meta 分析结果,绘制漏斗图,并采用 Egger's 线性回归法评估发表偏倚。将异质性来源的因子检测方法作为漏斗图中的调节因子,校正调节因子影响后,漏斗图显示各研究点基本呈对称分布,无发表偏倚,见图 3。Egger's 检验显示,样本方差对效应量的差异无统计学意义( $t=1.07$ ,  $P=0.31$ ),无发表偏倚。

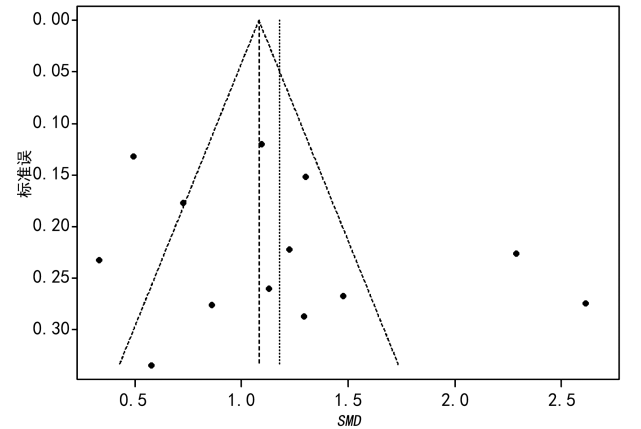


图 3 TAO 组与对照组血清 TRAb 水平比较的漏斗图

### 3 讨 论

本研究通过 Meta 分析系统评估了 TRAb 在 TAO 中的水平。结果显示,TAO 组患者血清 TRAb 水平显著高于对照组,说明了 TRAb 在 TAO 患者中呈现特异性升高,提示 TRAb 可能直接参与 TAO 的病理进程。TRAb 作为一种甲状腺自身免疫抗体,能够与眼眶成纤维细胞膜上的促甲状腺激素受体结合,激活环磷酸腺苷信号通路,刺激眼眶成纤维细胞增殖并分泌糖胺聚糖,导致眼眶组织水肿、炎症细胞浸润及脂肪组织增生,最终引发眼球突出、眼外肌肥大等 TAO 典型症状<sup>[18-19]</sup>。TRAb 可以通过上调眼眶组织中的促炎性细胞因子,加剧 TAO 局部免疫炎症反应,TRAb 在 TAO 特异性自身免疫性疾病中发挥核心作用<sup>[20-21]</sup>,机制为 TAO 患者眼眶成纤维细胞、脂肪细胞及眼外肌细胞表面异常高表达促甲状腺激素受体,TRAb 通过结合并持续激活环磷酸腺苷信号通路,诱导眼眶组织炎症反应和病理性重塑,这一过程涉及眼眶成纤维细胞分化为脂肪细胞或肌成纤维细胞,导致糖胺聚糖过度沉积、脂肪组织增生及眼外肌纤维化,导致 TAO 发生、发展。既往研究表明,TRAb 水平与 TAO 临床分期密切相关,在疾病活动期,TRAb 通过与促甲状腺激素受体结合,促进眼眶成纤维细胞活化和 T 淋巴细胞浸润,导致炎症级联反应<sup>[22-25]</sup>。

本研究异质性分析显示,不同检测方法、不同 TAO 亚型患者的研究存在异质性。Meta 分析结果显示,不同检测方法可能影响效应量估计,是导致研究间异质性的主要原因。化学发光法作为第 3 代 TRAb 检测技术,采用高亲和力的 M22 单克隆抗体作为检测探针,通过化学发光信号放大系统实现高灵敏度检测,且自动化操作流程减少了人为误差<sup>[26]</sup>。而酶联免疫吸附试验依赖双抗体夹心法的酶促显色反应,信号放大能力有限,且检测过程中洗板次数、温育时间等操作环节易受实验室条件影响,可能导致部分低浓度 TRAb 标本被漏检,从而降低了组间差异的检出效能<sup>[27]</sup>。另外,不同厂家的试剂盒在抗原包被浓度、抗体特异性及标准品校准体系上存在一定差异,而且不同品牌仪器也存在检测误差,不同实验室的仪器维护频率、试剂储存条件可能影响检测稳定性,进一步导致检测结果的可比性下降<sup>[28-29]</sup>。因此,TRAb 检测方法的技术差异与标准化缺陷是导致本研究异质性的主要原因,未来临床研究应优先采用灵敏度更高、标准化程度更好的第 3 代化学发光法,并严格规范检测操作流程,以提高研究结果的可靠性。Meta 分析结果显示,不同 TAO 亚型可能影响效应量估计,是导致研究间异质性的主要原因。非浸润性突眼主要由甲状腺激素水平升高引发的交感神经兴奋所致,无明显眼眶组织免疫浸润,TRAb 主要作用于甲状腺

滤泡细胞,非浸润性突眼患者的血清 TRAb 处于较低水平。而浸润性突眼属于眼眶特异性自身免疫性疾病,TRAb 可通过激活眼眶成纤维细胞表面的膜蛋白,触发炎症级联反应,释放大量炎症因子,眼眶 TRAb 表达更活跃,促使血清 TRAb 水平升高<sup>[30]</sup>。而且浸润性突眼患者多处于疾病活动期,表现为眼球突出度超过 20 mm、眼睑水肿、结膜充血等典型症状,TRAb 水平与临床活动度评分呈正相关。建议未来研究对 TAO 亚型进行分层分析,以提高结果的可比性。

本研究通过漏斗图分析未发现显著发表偏倚,说明了本研究 Meta 分析结果的稳健性,研究结果具有较高的借鉴意义。既往研究报道,血清 TRAb > 5 U/L 时对 TAO 的诊断灵敏度可达 82%,特异度达 91%,对 TAO 具有较好的诊断价值<sup>[31]</sup>。不过,仍有少数 TAO 患者的血清 TRAb 水平较低,提示可能存在促甲状腺激素受体基因突变或非 TRAb 抗体依赖的免疫机制参与 TAO 的病理进程<sup>[32-33]</sup>,未来还需要进一步分子机制研究深入探讨。对比既往针对桥本甲状腺炎的 Meta 分析<sup>[34]</sup>,本研究在方法学与临床深度上与其相比具有显著差异。既往研究<sup>[34]</sup>虽证实桥本甲状腺炎患者的多种甲状腺相关抗体,如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、甲状腺微粒体抗体水平均升高,但未解释异质性来源,仅笼统报告阳性率差异。而本研究通过亚组分析从不同检测方法、不同国家或地区、不同 TAO 亚型多角度分析研究异质性,深化了 TRAb 在 TAO 亚型、诊疗标准化中的独特价值,弥补了既往 TRAb 研究在方法学异质性控制与临床转化深度上的不足。

本研究也存在一定局限性:(1)纳入的 13 篇研究之间存在高度异质性,这可能源于不同研究中 TRAb 检测方法的差异、样本来源的地区差异及 TAO 亚型不同、患者病情程度不同,尽管本研究采用随机效应模型合并效应量,但异质性仍可能对结果产生一定影响。不同研究中 TRAb 的检测方法和试剂厂商不同,尽管进行了亚组分析,但仍需谨慎解读不同检测方法之间的差异。(2)本研究仅纳入 13 篇文献,数量不多,有部分研究数据不完整或无法提取有效数据,限制了 Meta 分析的统计效能,且对发表偏倚有一定影响。尽管漏斗图显示无显著发表偏倚,但小样本研究可能存在未被检测到的发表偏倚,尤其是阴性结果的研究可能未被发表,从而影响 Meta 分析最终结果。(3)本研究纳入的文献多为回顾性病例对照研究,缺乏长期随访数据,因此无法评估 TRAb 水平与 TAO 疾病进展或预后的动态关系。建议今后收集更多研究,分析 TAO 患者疾病活动度、严重程度、治疗方案等因素对 TRAb 水平的影响,进一步采取亚组分析探讨这些因素的影响,并评估长期随访下 TRAb 动态水

平与 TAO 预后的关联。

综上所述,TRAb 在 TAO 患者中水平显著升高,可作为诊断 TAO 的重要血清标志物,为 TAO 的早期诊断、疗效评估、预后监测提供重要依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 李小梅:负责研究设计、文献检索、资料信息提取、文献质量评价、文章撰写和校对;王晓蕾:负责资料信息提取、文章校对;黄馨月:负责文献质量评价;龚春蓓:负责文献检索;王贞:负责文献检索和文献质量评价;霍姝佳:负责统计学分析。

## 参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组.中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年)[J].中华眼科杂志,2022,58(9):646-668.
- [2] Bartalena L, Kahaly G J, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4):43-67.
- [3] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10):1343-1421.
- [4] Noh J Y, Hamada N, Inoue Y, et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease [J]. Thyroid, 2000, 10(9):809-813.
- [5] 李艳平.甲状腺相关性眼病血清细胞因子及自身抗体水平的临床关系研究[D].长沙:中南大学,2010.
- [6] 韦华,李凤玲,方文珠,等.测定血清 TRAb、HA 在 Graves 眼病中的临床意义[J].中国现代医药杂志,2010, 12(7):19-21.
- [7] 于宏.甲状腺相关性眼病患者甲状腺自身抗体检测的临床意义[J].中国医药,2010,5(10):902-903.
- [8] 梁蕴谊.甲状腺相关性眼病与甲状腺自身抗体的关系[J].临床和实验医学杂志,2011,10(2):113-114.
- [9] 刘艳红,袁鹰,王雯. Graves 眼病患者促甲状腺激素受体抗体的测定及意义[J/CD].中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(12):3394-3396.
- [10] 程妍.甲状腺相关眼病患者血清及泪液 TPOAb、TRAb 的检测及相关性分析[D].长春:吉林大学,2014.
- [11] 吴娜,孙丰源,李佳,等.甲状腺相关眼病患者血清 TRAb、TPOAb、TGAb 水平变化及意义[J].山东医药, 2015, 55(30):59-60.
- [12] Dong Q, Liu X, Wang F, et al. Dynamic changes of TRAb and TPOAb after radioiodine therapy in Graves' disease [J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2017, 13(1):72-76.
- [13] 秦道峰. Graves 眼病患者血清中自身抗体水平检测及临床意义[J].中国医学工程,2021,29(3):97-100.
- [14] Huang Y, Jin B, Huang Y, et al. Consistency between thyrotropin receptor antibody (TRAb) and thyroid-stimu-

lating antibody (TSAb) levels in patients with Graves disease[J]. Lab Med, 2022, 53(4):412-416.

- [15] John M, Jagesh R, Unnikrishnan H, et al. Utility of TSH receptor antibodies in the differential diagnosis of hyperthyroidism in clinical practice [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2022, 26(1):32-37.
- [16] Park J, Kim J, Kim S S, et al. Prognostic significance of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies in moderate-to-severe Graves' orbitopathy [J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1153312.
- [17] Radhi M A, Alibrahim N T, Mansour A A. Cut-off value of thyrotropin-receptor antibodies in Grave's disease in basrah [J]. Cureus, 2023, 15(10):e47708.
- [18] Duan J, Xu P, Luan X, et al. Hormone- and antibody-mediated activation of the thyrotropin receptor [J]. Nature, 2022, 609(7928):854-859.
- [19] Svensson A, Roth B, Kronvall L, et al. TSH receptor antibodies (TRAb)-a potential new biomarker for endometriosis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022, 278: 115-121.
- [20] Dwivedi S N, Kalaria T, Buch H. Thyroid autoantibodies [J]. J Clin Pathol, 2023, 76(1):19-28.
- [21] De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama P K. Clinical review and update on the management of thyroid storm [J]. Mo Med, 2022, 119(4):366-371.
- [22] Wolf J, Alt S, Krämer I, et al. A novel monoclonal antibody degrades the thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease [J]. Endocr Pract, 2023, 29(7):553-559.
- [23] Khamisi S, Lundqvist M, Emadi P, et al. Serum thyroglobulin is associated with orbitopathy in Graves' disease [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(9):1905-1911.
- [24] Khamisi S, Lundqvist M, Engström B E, et al. Comparison between thyroid stimulating immunoglobulin and TSH-receptor antibodies in the management of Graves' orbitopathy [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2023, 131(4):236-241.
- [25] Zhao S, Shi S, Yang W, et al. RhoA with associated TRAb or FT3 in the diagnosis and prediction of Graves' ophthalmopathy [J]. Dis Markers, 2022, 2022:8323946.
- [26] Kim D H, Lee J, Lee M H, et al. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and Meta-analysis [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2022, 88(3):358-364.
- [27] Tabatabaei M S, Ahmed M. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2508: 115-134.
- [28] Jacob J J. TSH receptor antibodies (TRAb) assay: an underutilized test in India [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2022, 26(1):1-3.
- [29] Vargas-Uricoechea H, Nogueira J P, Pinzón-Fernández M V, et al. The usefulness of thyroid antibodies in the diagnostic approach to autoimmune thyroid disease [J]. Antibodies, 2023, 12(3):48.

(下转第 2055 页)

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 15. 006

# 首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损的关系\*

韩萃杰<sup>1</sup>, 张晓娟<sup>1</sup>, 李 腾<sup>2</sup>, 赵 蕊<sup>2</sup>, 刘海港<sup>3</sup>, 张 顺<sup>2△</sup>

开滦总医院开滦精神卫生中心; 1. 心理疾病科; 2. 普通精神科; 3. 老年精神科, 河北唐山 063000

**摘 要:** **目的** 探讨首发精神分裂症患者血清激肽释放酶 6 (KLK6)、铁调素、磷酸酶张力蛋白同源物 (PTEN) 与病情严重程度及认知功能受损的关系。 **方法** 选取 2023 年 7 月至 2025 年 3 月该院收治的 121 例首发精神分裂症患者纳入精神分裂症组, 另选取同期在该院进行健康体检的 121 例无精神疾病的体检者纳入对照组。根据阳性与阴性症状量表 (PANSS) 评分, 将患者分为轻度组 (60 分 ≤ PANSS 评分 < 75 分)、中度组 (75 分 ≤ PANSS 评分 < 95 分) 和重度组 (PANSS ≥ 95 分)。根据 MATRIS 成套神经认知测试 (MCCB) 评分, 将患者分为认知功能受损组 (MCCB 评分 < 40 分) 和认知功能正常组 (MCCB 评分 ≥ 40 分)。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平。采用多因素 Logistic 回归分析首发精神分裂症患者认知功能受损的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 KLK6、铁调素、PTEN 对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值。 **结果** 精神分裂症组血清 KLK6、铁调素水平高于对照组, PTEN 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。重度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻、中度组, 且中度组血清 KLK6、铁调素水平高于轻度组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。重度组血清 PTEN 水平低于轻、中度组, 且中度组血清 PTEN 水平低于轻度组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。认知功能受损组血清 KLK6、铁调素水平及 PANSS 评分高于认知功能正常组, 血清 PTEN 水平低于认知功能正常组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, PANSS 评分及血清 KLK6、铁调素水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 血清 PTEN 水平升高为首发精神分裂症患者认知功能受损的保护因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 血清 KLK6、铁调素、PTEN 联合预测首发精神分裂症患者发生认知功能受损的曲线下面积 (AUC) 为 0.953, 大于血清 KLK6、铁调素、PTEN 单独预测的 AUC ( $Z = 2.596, 2.751, 2.493$ , 均  $P < 0.05$ )。 **结论** 首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素水平升高, 血清 PTEN 水平降低, 3 项指标水平与病情严重程度及认知功能受损有关, 3 项指标联合检测对首发精神分裂症患者发生认知功能受损的预测价值较高。

**关键词:** 首发精神分裂症; 激肽释放酶 6; 铁调素; 磷酸酶张力蛋白同源物; 病情严重程度; 认知功能受损

中图法分类号: R749.3; R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)15-2049-07

## Relationship between serum KLK6, hepcidin and PTEN levels and disease severity and cognitive impairment in first-episode schizophrenia\*

Han Luojie<sup>1</sup>, Zhang Xiaojuan<sup>1</sup>, Li Teng<sup>2</sup>, Zhao Rui<sup>2</sup>, Liu Haigang<sup>3</sup>, Zhang Shun<sup>2△</sup>

1. Department of Psychological Diseases; 2. Department of General Psychiatry; 3. Department of Geriatric Psychiatry, Kailuan Mental Health Center of Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between serum kallikrein 6 (KLK6), hepcidin, phosphatase and tensin homolog (PTEN), and disease severity and cognitive impairment in patients with first-episode schizophrenia. **Methods** A total of 121 patients with first-episode schizophrenia admitted to the hospital from July 2023 to March 2025 were selected as the schizophrenia group, and 121 people without mental disorders who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control

\* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20241260)。

作者简介: 韩萃杰, 男, 主治医师, 主要从事药物基因检测对首发精神分裂症患者预后影响方向的研究。 △ 通信作者, E-mail: xvjbf@163.com。

引用格式: 韩萃杰, 张晓娟, 李腾, 等. 首发精神分裂症患者血清 KLK6、铁调素、PTEN 水平与病情严重程度及认知功能受损的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(15): 2049-2055.