

# 内分泌性眼病患者外周血中白细胞介素 6 和胰岛素样生长因子 1 水平变化的研究

袁卫红 张怡 罗志航

**【摘要】目的** 测定内分泌性眼病患者外周血中的细胞因子, 包括血清白细胞介素 6 (IL-6), 胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的水平变化, 寻找 IL-6 及 IGF-1 与内分泌性眼病的发病情况以及病情变化的关系。**方法** 30 例内分泌性眼病患者、30 例无突眼甲亢患者、健康对照组 30 例, 用放射免疫分析法分别对以上 3 组患者血清 IL-6、IGF-1 进行测定。**结果** 内分泌性眼病患者血清 IL-6、IGF-1 的水平较无突眼的甲亢组 ( $t=4.20$ 、 $t=4.00$ ,  $P<0.01$ ) 和健康对照组 ( $t=4.20$ 、 $t=4.05$ ,  $P<0.01$ ) 显著升高, 而且 IL-6、IGF-1 的水平变化随内分泌性眼病患者眼病的分级程度增加而升高, 均有显著性差异。**结论** 外周血中 IL-6、IGF-1 水平与内分泌性眼病的发病密切相关, 而且 IL-6、IGF-1 的水平与内分泌性眼病的严重程度呈正相关。

**【关键词】** 格雷夫斯病; 甲状腺功能亢进症; 白细胞介素 6; 胰岛素样生长因子 1

## The investigation of cytokine level in peripheral blood of patients with thyroid eye disease

YUAN Wei-hong, ZHANG Yi, LUO Zhi-hang

(Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital, Kunming Medicine College, Kunming 650101, China)

**【Abstract】Objective** To detect the level of serum interleukin-6 (IL-6) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with thyroid eye disease and to seek the relationship between serum level and the outbreak as well as the condition variety. **Methods** To measure the level of serum IL-6 and IGF-1 by radioimmunoassay in 30 patients with thyroid eye disease after their clinical expression and activity score have been assessed, 30 patients with hyperthyroidism but without ophthalmopathy, 30 healthy subjects. **Results** The level of serum IL-6 and IGF-1 in patients with thyroid eye disease were higher than that of patients with hyperthyroidism but without ophthalmopathy ( $t=4.20$ 、 $t=4.00$ ,  $P<0.01$ ) and healthy subjects ( $t=4.20$ 、 $t=4.05$ ,  $P<0.01$ ). IL-6 and IGF-1 levels tend to elevate with the increase of severity of eye disease. There were significant differences among them. **Conclusion** The level of IL-6, IGF-1 and the cause of thyroid eye disease are closely related, and IL-6 and IGF-1 levels in peripheral blood might reflect the severity of eye disease.

**【Key words】** Graves disease; Hyperthyroidism; Interleukin-6; Insulin-like growth factor-1

内分泌性眼病, 又称为甲状腺相关性眼病, 是一种与甲状腺功能异常密切相关的自身免疫性疾病, 居成年人眼眶病发病率的首位<sup>[1]</sup>。其确切的发病机制目前尚不清楚, 但近年来随着对其病因和发病机制的研究深入, 发现了多种细胞因子可能参与内分泌性眼病的发生和发展<sup>[2]</sup>。为寻找白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、胰岛素样生长因子 1

(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与内分泌性眼病的发病情况以及病情变化的关系, 本研究检测了内分泌性眼病患者外周血中细胞因子 IL-6、IGF-1 的水平变化, 并根据内分泌性眼病的分级和评分方法, 初步寻找 IL-6、IGF-1 与内分泌性眼病的发病以及病情变化的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 主要仪器和试剂

IL-6、IGF-1 的试剂盒均由天津九鼎医学生物

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (06Z177C)

作者单位: 650101, 昆明医学院第二附属医院核医学科

通讯作者: 袁卫红 (E-mail: yuantianhe@163.com)

工程有限公司提供,测量仪器用 SN-68 型放免计数器由上海日环光电仪器有限公司提供。

1.2 对象

内分泌性眼病组:确诊的内分泌性眼病患者 30 例,男性 18 例、女性 12 例,年龄 20~54 岁,平均年龄 32.1 岁。全部患者病程均小于 2 年,均有眼部症状和体征(自诉眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、视力下降等,体征有眼睑肿胀、上睑挛缩、结膜充血水肿、Stellweg 征<sup>[3]</sup>、von Graefe 征<sup>[3]</sup>等);血清甲状腺激素水平测定均高于正常范围;均经眼眶 CT 检查排除其他疾病所导致的突眼。由专人测量双眼的突眼度,根据美国甲状腺学会 1977 年分级标准(表 1)进行眼科分级<sup>[4]</sup>,本组病例均为 2~4 级,其中 2 级组 10 例、3 级组 11 例、4 级组 9 例;根据国际甲状腺学会提出的判断内分泌性眼病程度的临床活动性评分(表 2),本组 2~4 级病例评分均在 3 分以上,判断为内分泌性眼病活动<sup>[5]</sup>。

表 1 内分泌性眼病眼征的分级标准  
(美国甲状腺学会,1977 年)

级别	眼部表现
0	无症状和体征
1	无症状,体征有上睑挛缩、Stellweg 征、von Graefe 征等
2	有症状和体征
3	突眼(>18mm)
4	眼外肌受累
5	角膜受累
6	视力丧失(视神经受累)

表 2 内分泌性眼病眼征活动的评分方法  
(国际甲状腺学会提出)

1. 自发性球后疼痛
2. 眼球运动时疼痛
3. 眼睑红斑
4. 结膜充血
5. 结膜水肿
6. 肉阜肿胀
7. 眼睑水肿

注:以上 7 项表现各为 1 分,积分达到 3 分则判断为疾病活动。

无突眼甲亢组:无突眼的甲亢患者 30 例,男性 16 例、女性 14 例,年龄 20~52 岁,平均年龄 33.6 岁。全部患者均有甲亢的临床表现(如:疲乏无力、怕热、多汗、皮肤温暖潮湿、体重锐减、甲

状腺肿大等),血清甲状腺激素水平的测定均高于正常值范围。

健康对照组:30 例,男性 15 例、女性 15 例,年龄 22~57 岁,平均年龄 30.8 岁。均为本院健康体检中心筛选的无自身免疫性及感染性疾病的健康人员。

1.3 方法

分别抽取以上各组受检者空腹 12 h 以上静脉血 3 ml,常温 3500 转/min(离心半径 16 cm)离心 5 min 后,提取血清于-20 ℃冰箱冷冻保存。测定前将血清标本置于 4 ℃冰箱过夜进行复融、混匀,再离心(方法同前)。

取上清液用放射免疫分析方法按试剂盒操作说明书测定血清中 IL-6、IGF-1 的水平,计算机处理得出数据结果。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 统计处理软件将实测数据进行处理,均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,求出 *P* 值并进行统计学分析。

2 结果

用放射免疫分析法测得内分泌性眼病组、无突眼甲亢组、健康对照组血清 IL-6 和 IGF-1 水平的结果见表 3,结果显示,内分泌性眼病患者血清中 IL-6、IGF-1 的水平随着眼病分级程度的增加而升高,其中 2 级、3 级的 IL-6 和 IGF-1 水平有显著性差异(*t*=4.05, *P*<0.01; *t*=4.00, *P*<0.01),3 级、4 级的 IL-6 和 IGF-1 水平有显著性差异(*t*=3.90, *P*<0.01; *t*=4.10, *P*<0.01),2 级、4 级的 IL-6 和 IGF-1 水平有显著性差异(*t*=3.70, *P*<0.01; *t*=3.90, *P*<0.01),2 级、3 级、4 级均呈有意义的正相关。内分泌性眼病组血清中 IL-6、IGF-1 的水平与无突眼甲亢病组比较有显著性差异(*t*=4.20, *P*<0.01; *t*=4.00, *P*<0.01),内分泌性眼病组 IL-6、IGF-1 的水平与健康对照组比较,有显著性差异(*t*=4.20, *P*<0.01; *t*=4.05, *P*<0.01)。

3 讨论

内分泌性眼病是近年提出来的、与甲状腺疾病相关的、以突眼为重要体征的眼部病变,目前普遍认为是一种器官特异性自身免疫性疾病,具体发病机制尚不清楚。内分泌性眼病患者早期病理改变为一种炎性反应,特征性地表现为淋巴细胞和浆细胞

表3 内分泌性眼病、无突眼甲亢、健康对照者血清中 IL-6 和 IGF-1 水平( $\bar{x}\pm s$ )

	IL-6 (ng/L )	IGF-1 (μg/L)
内分泌性眼病组		
2 级	121.52±14.34	71.47±11.33
3 级	149.18±18.42	94.22±11.47
4 级	175.34±25.02	124.28±18.38
无突眼甲亢组	100.75±10.46	55.72± 9.40
健康对照组	80.24 ±13.26	37.42±8.02

表中, IL-6: 白细胞介素 6; IGF-1: 胰岛素样生长因子 1。

的浸润、刺激眼眶成纤维细胞氨基葡聚糖的分泌沉积和组织水肿(炎症活动期), 晚期表现为眼球后组织纤维化(静止期)。由于大量亲水性大分子物质氨基葡聚糖的堆积, 造成眼外肌水肿、肿胀, 从而使眼后压力增高, 导致患者眼球前突<sup>[6]</sup>。因水肿的眼外肌活动受限而导致复视和眼外肌挛缩, 角膜暴露, 眼睑不能闭合; 也可压迫视神经引起视力下降, 视野缺损。

细胞因子是在机体炎症和免疫应答过程中体内免疫细胞或非免疫细胞产生的一组具有广泛生物学活性的异质性肽类调节因子。近年来, 许多研究者在内分泌性眼病患者眼眶组织及全身发现了多种细胞因子的紊乱与失衡<sup>[7]</sup>, 产生了针对球后细胞或眼外肌细胞的自身抗体, 引起自身免疫反应。眼眶内活性 T 淋巴细胞浸润并释放了各种细胞因子, 多种细胞因子刺激成纤维细胞分泌氨基葡聚糖, 从而导致一系列的症

状。IL-6 主要由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞及纤维母细胞合成, 是一种激素样多肽, 由 212 个氨基酸残基构成, 相对分子质量为  $21\times10^3$ 。正常情况下, 人的甲状腺细胞能够合成和分泌 IL-6, IL-6 能抑制甲状腺过氧化物酶基因表达和甲状腺激素的分泌, 抑制促甲状腺激素诱发的甲状腺细胞内 cAMP 的升高。病理情况下, IL-6 可促发 T 淋巴细胞、B 细胞激活和免疫细胞的化学趋化性, 加重自身免疫。IGF-1 由 70 个氨基酸残基组成, 是相对分子质量为  $7.6\times10^3$  的一种激素样多肽, 它可以与多种因子

协同促进组织细胞的分化和成熟。本研究主要针对 IL-6、IGF-1 在血清中的水平变化, 旨在寻找 IL-6、IGF-1 与内分泌性眼病的发病情况以及病情变化的关系。研究结果表明: 内分泌性眼病组患者外周血中的 IL-6、IGF-1 水平明显高于无突眼甲亢组及健康对照组, 三组的两种细胞因子的统计学差异具有非常显著性意义, 从而得出 IL-6、IGF-1 两种细胞因子水平与内分泌性眼病患者的发病密切相关, 而且与内分泌性眼病严重程度呈正相关。这对今后探讨细胞因子水平及其变化与内分泌性眼病临床表现、治疗疗效和预后评估等具有一定的启发, 并提供一些有用的依据。

参 考 文 献

[ 1 ] 宋国祥. 眼眶病的发病率 [M]. 李凤鸣. 眼科全书. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1100-1130.

[ 2 ] Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, et al. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85( 3): 1194-1199.

[ 3 ] 腾卫平, 曾正陪, 李光伟, 等. 中国甲状腺疾病诊治指南[G]. 地点中华医学会内分泌学学会汇编, 2005. 24-25.

[ 4 ] 赵同涛, 刘翔. 甲状腺相关眼病研究进展 [J]. 重庆医学, 2005, 34( 10): 1547-1549.

[ 5 ] Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88( 9 ): 4246-4250.

[ 6 ] Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of ordiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves, ophthalmopat h [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 15-20.

[ 7 ] El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management[J]. Intern Med J, 2004, 34(8): 482-491.

[ 8 ] Kaspar M, Archibald C, De BA, et al. Eye muscle antibodies and subtype of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2002, 12(3): 187-191.

[ 9 ] Cauwood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent development in thyroid eye disease [J]. BMJ, 2004, 329(7462 ): 385-390.

( 收稿日期: 2007-11-05 )