

# 白细胞介素 1 $\beta$ 在 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢合并内分泌性眼病中的意义

曾志 袁卫红 罗志航

**【摘要】目的** 获得内分泌性眼病的自身免疫病理变化过程中机体的相关细胞因子白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 表达痕迹的数据, 探讨  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢后对合并内分泌性眼病患者外周血中 IL-1 $\beta$  水平的影响。**方法** 采用前瞻性调查方法, 选取内分泌性眼病患者 31 例, 均有眼部症状和体征, 血清甲状腺激素水平高于正常范围, 并经眼眶 CT 检查排除其他疾病所导致的突眼,  $^{131}\text{I}$  治疗剂量按照公式计算 IL-1 $\beta$  的检测采用放射免疫分析法。**结果** 内分泌性眼病组较正常对照组血清 IL-1 $\beta$  水平有不同程度升高: 治疗前 [(0.15 $\pm$ 0.07) ng/ml] > 治疗后 [(0.11 $\pm$ 0.05) ng/ml] > 正常对照组 [(0.10 $\pm$ 0.03) ng/ml],  $H=68.088$ ,  $P<0.001$ ;  $^{131}\text{I}$  治疗后较治疗前内分泌性眼病患者血清 IL-1 $\beta$  水平亦有所下降 ( $H=88.56$ ,  $P<0.001$ ); 治疗后内分泌性眼病患者突眼度亦得到改善。**结论** 外周血中 IL-1 $\beta$  水平与内分泌性眼病发病密切相关, 并且内分泌性眼病患者经  $^{131}\text{I}$  治疗后血清 IL-1 $\beta$  水平较治疗前有所下降, 突眼症状也明显改善。

**【关键词】** 内分泌眼病; 白细胞介素 1 $\beta$ ; 碘放射性同位素; 放射免疫测定

## The roles of IL-1 $\beta$ in hyperthyroid with thyroid eye disease patients treated with $^{131}\text{I}$

ZENG Zhi, YUAN Wei-hong, LUO Zhi-hang

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

**【Abstract】Objective** To obtain the level of IL-1 $\beta$  in auto-immune pathological processes of thyroid eye disease patients treated with  $^{131}\text{I}$ . **Methods** By the prepositive diagnose, a total of 31 patients of thyroid eye disease was investigated. They all had ophthalmic symptoms, their thyroid hormones were higher than that of normal persons. These patients were foreclosed the ophthalmology caused by other diseases making use of the orbit CT. The degree of binocular exophthalmos was measured by a specialist. The dosage of  $^{131}\text{I}$  treatment according to formula calculation. To detect the serum level of IL-1 $\beta$  by radioimmunoassay. **Results** The serum level of IL-1 $\beta$  in thyroid eye disease group is higher than that of control group in some degree (pretherapeutic level of IL-1 $\beta$  is (0.15 $\pm$ 0.07) ng/ml, therapeutic level of IL-1 $\beta$  is (0.11 $\pm$ 0.05) ng/ml, normal control is (0.10 $\pm$ 0.03) ng/ml,  $H=68.088$ ,  $P<0.001$ . After  $^{131}\text{I}$  treatment, serum level of IL-1 $\beta$  were dropped in thyroid eye disease patients ( $H=88.56$ ,  $P<0.001$ ), and the degree of ophthalmic symptom was also mended. **Conclusion** The level of IL-1 $\beta$  in peripheral blood of thyroid eye disease patients is closely associated with morbidity, and there is a reduction of IL-1 $\beta$  level in the serum of thyroid eye disease patient after  $^{131}\text{I}$  treatment compared with that before treatment, also there is a significant improvement after treatment.

**【Key words】** Thyroid eye disease; Interleukin-1 $\beta$ ; Iodine radioisotopes; Radioimmunoassay

内分泌性眼病是指与甲状腺疾病相关的、以突眼为重要体征的眼部病变, 也称为甲状腺相关性眼病。患者自诉眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降; 检查见突眼(眼球凸出度超

过正常值 4 mm), 眼睑肿胀、结膜充血水肿, 眼球活动受限, 严重者眼球固定, 眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全角膜炎, 甚至失明。眶 CT 发现眼外肌肿胀增粗。内分泌性眼病早期组织学变化为大量淋巴细胞浸润, 氨基葡萄糖沉积和水肿(炎症活动期), 晚期为眼球后组织纤维化(静止期)。大量组织学资料证明, 氨基葡萄糖的产生造成眼外

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(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)

肌水肿, 体积增加, 从而使眼球后压力增高, 导致眼球前突。氨基葡萄糖的积聚目前认为是由于眶内组织特异性自身免疫反应造成的<sup>[1]</sup>, 是器官特异性自身免疫性疾病。在整个病理变化过程中, 机体相关的细胞因子表达与疾病的发生、发展、转归有密切的关系。白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 是一种主要由单核巨噬细胞产生的重要细胞因子和多肽调节因子, 主要在细胞免疫激活中发挥调节作用, 可以刺激眼眶部成纤维细胞的增生及氨基多糖的合成, 在内分泌性眼病发病中具有重要作用<sup>[2]</sup>。本研究通过测定内分泌性眼病患者血清中 IL-1 $\beta$  水平, 以达到对整个疾病的自身免疫的病理变化过程中以及 <sup>131</sup>I 治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)前后该细胞因子表达痕迹作出定量的判断, 了解内分泌性眼病患者外周血 IL-1 $\beta$  水平是否存在紊乱, 以及 <sup>131</sup>I 治疗甲亢对患者血清 IL-1 $\beta$  水平的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

内分泌性眼病组: 采用前瞻性调查方法, 选取内分泌性眼病患者 31 例(男性 12 例、女性 19 例), 病程 3 个月~5 年, 平均 (1.7 $\pm$ 0.2) 年, 年龄 16~65 岁, 平均 (34.2 $\pm$ 4.1) 岁, 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、突眼度超过正常值上限 4 mm、Stellwag 征、vov Graefe 征等)。以上患者均经放射免疫分析法测得血清甲状腺激素水平(三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素水平均高于正常范围, 高灵敏促甲状腺激素刺激素水平低于正常), 测甲状腺球蛋白抗体、甲状腺微粒体抗体均为阳性, 甲状腺的摄 <sup>131</sup>I 功能试验在 2 h、4 h、24 h 吸 <sup>131</sup>I 率均高于正常, 并经眼眶 CT 检查排除其他疾病所导致的突眼。

正常对照组: 健康人 40 例(男性 15 例、女性 25 例), 年龄 22~53 岁, 平均 (32.2 $\pm$ 3.4) 岁, 均为本院健康体检中心排除了与甲状腺有关的自身免疫性疾病(甲状腺球蛋白抗体、甲状腺微粒体抗体值均正常), 同时排除了感染性疾病(测血常规、肝肾功能、抗链球菌溶血素“O”、类风湿因子、C 反应蛋白、乙肝五项均为正常)的健康人群, 年龄、性别与病例组相匹配。

### 1.2 <sup>131</sup>I 治疗甲亢方法

按公式计算用药量(剂量):

$$^{131}\text{I 剂量 (kBq)} = \frac{\text{计划量 (kBq/g)} \times \text{甲状腺质量 (g)}}{\text{甲状腺最高 (或 24 h) 摄 } ^{131}\text{I 率}}$$

甲状腺质量由触诊结合  $\gamma$  相机估计, 摄 <sup>131</sup>I 率及有效半衰期按仪器实际所测值。患者的治疗平均剂量为 (218.3 $\pm$ 25.9) MBq, 均为一次性治疗。

### 1.3 IL-1 $\beta$ 检测方法

标本的采集: 分别抽取行 <sup>131</sup>I 治疗甲亢前后内分泌性眼病患者及正常对照者空腹 12 h 静脉血 3 ml, 常温离心 (2620 $\times$ g, 10 min) 分离血清 (4 h 内), -20 $^{\circ}$ C 冻存待测血清。

IL-1 $\beta$  的检测: 采用放射免疫分析法, 测量仪器用 SN-695 型全自动  $\gamma$  免疫分析仪(上海日环光电仪器有限公司), 放射免疫分析试剂盒由北京北方生物技术研究所提供, 检测方法按照使用说明书操作。

### 1.4 突眼度的检测

由专门的医师使用 YZ9 眼球突出计(苏州医疗器械总厂), 按照使用说明书测量内分泌性眼病患者双眼的突眼度(>18mm), 并按照 1977 年美国甲状腺协会的 Graves 病眼征分级均达到 III 级以上者确诊为内分泌性眼病患者(III 级 12 例, IV 级 11 例, V 级 6 例, VI 级 2 例)。

### 1.5 统计方法

偏态分布的计量资料用“中位数 $\pm$ 四分位数间距”来描述, 三组之间的比较用秩和检验分析, 治疗前后之间的比较用配对秩和检验分析。

## 2 结果

### 2.1 <sup>131</sup>I 治疗甲亢结果

内分泌性眼病患者经 <sup>131</sup>I 治疗的疗效判断: 甲亢痊愈者 18 例(58.1%), 甲亢症状和体征完全消失, 连续两次复查血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素均恢复正常; 好转者 13 例(41.9%), 甲亢症状减轻, 体征部分消失, 血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素均明显降低, 但未降至正常水平者视为好转; 无效及复发者为零。

### 2.2 <sup>131</sup>I 治疗甲亢前后内分泌性眼病患者外周血 IL-1 $\beta$ 水平

<sup>131</sup>I 治疗甲亢前后内分泌性眼病患者外周血中

IL-1 $\beta$ 水平见表1。

表1  $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢前后内分泌性眼病患者外周血 IL-1 $\beta$ 水平 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/ml)

	例数	IL-1 $\beta$
内分泌性眼病组		
$^{131}\text{I}$ 治疗前	31	0.16 $\pm$ 0.03
$^{131}\text{I}$ 治疗后	31	0.12 $\pm$ 0.01
正常对照组	40	0.10 $\pm$ 0.01

用秩和检验分析  $^{131}\text{I}$ 治疗前、 $^{131}\text{I}$ 治疗后、正常对照组三组之间 IL-1 $\beta$ 水平的差异,  $H=68.088$ ,  $P<0.001$ , 有统计学意义;  $^{131}\text{I}$ 治疗前后之间的比较用配对秩和检验,  $H=88.56$ ,  $P<0.001$ , 有统计学意义, 即经过  $^{131}\text{I}$ 治疗, 内分泌性眼病组外周血 IL-1 $\beta$ 水平较  $^{131}\text{I}$ 治疗前明显下降, 但仍高于正常对照组, IL-1 $\beta$ 由  $^{131}\text{I}$ 治疗前的 (0.16 $\pm$ 0.03) ng/ml 降为治疗后的 (0.12 $\pm$ 0.01) ng/ml。可见, 内分泌性眼病患者的外周血 IL-1 $\beta$ 水平较正常人群均有不同程度的升高。

### 2.3 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢后内分泌性眼病患者突眼度分级的改变

内分泌性眼病患者经  $^{131}\text{I}$ 治疗后血清 IL-1 $\beta$ 下降的同时, 突眼症状也明显改善, 其中Ⅵ级2例、Ⅴ级6例、Ⅳ级11例、Ⅲ级9例变为低级别(表2)。

表2  $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢后内分泌性眼病患者突眼度分级的改变

	突眼度分级					
	0	I	II	III	IV	V
$^{131}\text{I}$ 治疗前	0	0	0	12	11	6
$^{131}\text{I}$ 治疗后	4	10	9	8	0	0

## 3 讨论

内分泌性眼病是一种器官特异性自身免疫性疾病, 其特异性组织学变化是淋巴细胞和巨噬细胞浸润、糖胺聚糖堆积、眼外肌肿胀、球后脂肪细胞增加, 后期结缔组织增生并发纤维化。研究证实, 眼眶结缔组织是内分泌性眼病的主要靶组织, 而眼眶结缔组织和眼外肌肌束膜的成纤维细胞在球后免疫反应中起着靶细胞和效应细胞的双重作用<sup>[3]</sup>, 眼眶内活化的免疫细胞和成纤维细胞表达的各种免疫调节蛋白可能是 IL-1、肿瘤坏死因子等多种炎性介质所诱导的<sup>[4]</sup>。IL-1 $\beta$ 在 Graves 眼病发病中有重要的作用, 可以诱导主要组织相容性抗原复合物及热休克蛋白的表达, 刺激球后成纤维细胞增生及糖胺聚糖的产生。研究表明, IL-1 $\beta$ 是内分泌性眼病发

病中的主要致炎因子, 在内分泌性眼病患者眼外肌中大量表达<sup>[5]</sup>。本组实验从一定程度说明了内分泌性眼病患者外周血 IL-1 $\beta$ 水平明显升高。研究表明: 眼成纤维细胞对 IL-1 $\beta$ 诱导过氧化物酶和过氧化物歧化酶产生反应性降低, 导致氧自由基清除障碍, 部分阻断 IL-1 $\beta$ 诱导的糖胺聚糖沉积<sup>[6]</sup>。本研究中, 内分泌性眼病患者外周血中 IL-1 $\beta$ 水平明显高于正常对照组, 经  $^{131}\text{I}$ 治疗后病情好转或痊愈的患者血中 IL-1 $\beta$ 有降低的趋势, IL-1 $\beta$ 下降的同时突眼症状也有改善, 支持 IL-1 $\beta$ 在内分泌性眼病发病中有某些作用,  $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢可能抑制了 IL-1 $\beta$ 的表达, 阻断 IL-1 $\beta$ 诱导的糖胺聚糖沉积, 从而达到治疗作用。

本研究主要探讨 IL-1 $\beta$ 与内分泌性眼病发病及其  $^{131}\text{I}$ 治疗效果之间关系, 虽具体机制尚不能完全明确, 但就其临床效果来看, 我们认为  $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢对于内分泌性眼病患者而言仍不失为一种有效、简便的治疗方法。

## 参 考 文 献

- [1] Sera N, Kawakami A, Nakashima T, et al. Fas/FasL mediated apoptosis of thyrocytes in Graves' disease[J]. Clin Exp Immunol, 2001, 124(2): 197-207.
- [2] Diez JJ, Hernanz A, Mdeina S, et al. Serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2002, 57(4): 515-521.
- [3] Ajmone-Cat MA, De Simone R, Niccolini A, et al. Effects of phosphatidylserine on p38 mitogen activated protein kinase, cyclic AMP responding element binding protein and nuclear factor-kappaB activation in resting and activated microglial cells[J]. J Neurochem, 2003, 84(2): 413-416.
- [4] Ugnr-Altun B, Altun A, Arkan E, et al. Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the perimenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism [J]. Endocr Res, 2003, 29 (4): 389-398.
- [5] 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.
- [6] 王爱萍, 蒋琳, 刘超, 等. 细胞因子在 Graves 眼病发病中的作用机理[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(6): 401-402.