

- [12] Bouhamyia L, Chantot-Bastaraud S, Zaidi S, et al. Immunolocalization and cell expression of lung resistance-related protein (LRP) in normal and tumoral human respiratory cells[J]. J Histochem Cytochem, 2007, 55(8): 773-782.
- [13] Ikuta K, Takemura K, Sasaki K, et al. Expression of multidrug resistance proteins and accumulation of cisplatin in human non-small cell lung cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(4): 707-712.
- [14] 徐名金. 肿瘤阳性显像剂 99m 锝-甲氧基异丁基异腈研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(10): 753-755.
- [15] Duan XY, Wang JS, Liu M, et al. Technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutyl-isonitrile scintigraphy and multidrug resistance-related protein expression in human primary lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2008, 22(1): 49-55.
- [16] Ak I, Gülbas Z, Ocak S, et al. Tc-99m MIBI SPECT imaging in patients with lung carcinoma: is it a functional probe of multidrug resistance genes?[J]. J Comput Assist Tomogr, 2007, 31(5): 795-799.
- [17] Akgun A, Cok G, Karapolat I, et al. Tc-99m MIBI SPECT in prediction of prognosis in patients with small cell lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(4): 269-275.
- [18] 薛建军, 杨爱民, 张芬茹, 等. 原发性肺癌摄取 <sup>99m</sup>Tc-MIBI 与耐药蛋白表达的关系[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(7): 1090-1094.
- [19] Dirlik A, Burak Z, Goksel T, et al. The role of Tc-99m sestamibi imaging in predicting clinical response to chemotherapy in lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2002, 16(2): 103-108.
- [20] 韩宝惠, 廖美琳, 王韩雯, 等. <sup>99m</sup>Tc-MIBI 核素显像对预测肺癌化疗疗效的探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2000, 3(3): 224-225.

(收稿日期: 2008-08-27)

## 甲状腺性眼病患者外周血细胞因子的研究

曾志 袁卫红

**【摘要】** 甲状腺性眼病 (TED) 往往与器官特异性自身免疫有关, 已经发现多种细胞因子水平及其变化与 TED 的临床表现、治疗疗效和预后有一定的关系。对 TED 患者外周血中的某些细胞因子 (包括白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 8、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、胰岛素样因子 1) 的水平进行相关性研究意义重大。

**【关键词】** Graves 眼病; 白细胞介素类; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 胰岛素样因子 1

### Research of peripheral cytokine level in thyroid eye disease patients

ZENG Zhi, YUAN Wei-hong

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

**【Abstract】** Thyroid eye disease often associated with organ-specific autoimmune. Relationship has been found between a variety of serum cytokine level and clinical expression as well as the response to the treatment of patients with thyroid eye disease. The research of peripheral cytokine level in thyroid eye disease patients, including interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , insulin-like growth factor-1 is important.

**【Key words】** Graves ophthalmopathy; Interleukins; Tumor necrosis factor alpha; Insulin-line growth factor 1

甲状腺性眼病 (thyroid eye disease, TED) 是与甲状腺疾病相关的以突眼为重要体征的眼部病变, Graves 病 (Graves disease GD) 是其典型代表。目前普遍认为, TED 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 因此也称内分泌性眼病, 其具体发病机制尚不清楚。在整个病理学变化过程中, TED 的发生、

发展、转归与相关的细胞因子表达有密切的关系, 因此探讨多种细胞因子水平及其变化与 TED 临床表现、治疗疗效和预后, 对 TED 的早期诊断、治疗及预后评价有一定的启发, 提供一定的依据。

### 1 TED 的病理学变化及临床表现

TED 的早期病理学改变为一种炎症反应, 特征性的表现为淋巴细胞和浆细胞的浸润、葡糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 的沉积和眼眶结缔组

织水肿(炎症活动期);晚期表现为眼球后组织纤维化(静止期)。GAG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>。由于大量亲水性大分子物质GAG的堆积,造成眼外肌水肿、肿胀,从而使眼后压力增高,导致眼球前突<sup>[2]</sup>。由于水肿的眼外肌活动受限,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。

TED的临床表现为眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降;眼球突出仪检查见突眼(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。眼眶CT发现眼外肌肿胀增粗。

## 2 细胞因子

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类肽类调节因子。目前还认为,细胞因子失调是自身免疫性疾病发生的重要原因之一。细胞因子水平失调导致局部炎症而引起自身免疫反应的机制可能是主要组织相容性抗原II类抗原异常表达或表达增加,或通过黏附分子而增加抗原呈递细胞对T细胞的亲和力,甚至以前不反应的细胞对抗原发生反应<sup>[3]</sup>。

### 2.1 白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-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,其主要在细胞免疫激活中发挥调节作用。IL-1 $\beta$ 可以刺激眼眶部成纤维细胞的增生及氨基多糖的合成,在TED发病中具有重要作用<sup>[4]</sup>。IL-1 $\beta$ 可以诱导主要组织相容性抗原II类分子及热休克蛋白的表达,还可以刺激球后成纤维细胞增生及GAG的产生。目前研究表明,IL-1 $\beta$ 是TED发病中的主要致炎因子,在TED患者眼外肌中大量表达。IL-1 $\beta$ 诱导人眼球后成纤维细胞表达的趋化因子参与了TED眼眶后淋巴细胞浸润<sup>[5]</sup>。研究发现,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的反应性降低,导致氧自由基清除障碍,部分阻断IL-1 $\beta$ 诱导的GAG沉积<sup>[6]</sup>。

用放免法测定显示,IL-1 $\beta$ 是惟一在100~1000 pg/ml的范围内能诱导脂肪酸合成酶(fatty acid

synthetase, Fas)阴性的甲状腺细胞表达Fas的细胞因子,其使Fas表达增加而Fas配体的表达下降,致使Fas和Fas配体介导的甲状腺细胞凋亡减少。此外,IL-1 $\beta$  GD患者甲状腺细胞产生的可溶性Fas同样具有抑制凋亡的作用,而抑制甲状腺细胞凋亡可能是GD患者甲状腺增生的潜在机制<sup>[7]</sup>。

### 2.2 IL-2

IL-2主要由T细胞和自然杀伤细胞产生的一种糖蛋白,参与机体的免疫应答,可促进T淋巴细胞增殖、分化,增强抑制性T细胞活性<sup>[8]</sup>。因此,IL-2减少会影响抑制性T细胞的成熟、分化和增殖,体内免疫自稳机制不能有效发挥监视作用。目前认为抑制性T细胞下降不能抑制“禁株”细胞(forbidden cell)是GD发病的关键环节之一<sup>[9]</sup>,故GD发病与IL-2减少有关。

Pinentel-Murños等<sup>[10]</sup>用放免法测定发现,IL-2对T细胞的增殖活化起着重要的调节作用,且在GD中具有抑制患者抗甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体合成的作用;GD患者IL-2水平明显低于治疗后和正常对照组,而且与甲状腺功能[游离三碘甲腺原酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)]呈显著负相关,随着病情的缓解趋于正常。结果提示,IL-2的缺乏可能影响抑制性T细胞的分化、成熟和增殖,使体内免疫自稳机制不能有效发挥监视作用,某些免疫细胞脱活化而功能亢进,导致GD的发生;另一方面GD患者病情缓解后,IL-2表达正常,说明这一指标在一定程度上反映了GD的活动性。

### 2.3 IL-6

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,能抑制甲状腺过氧化物酶基因表达和甲状腺激素的分泌<sup>[11]</sup>。病理学情况下,IL-6可促使T淋巴细胞、B细胞激活和增强免疫细胞趋化性,导致加重自身免疫。

甲状腺细胞本身具有产生IL-6的能力,但IL-6调节甲状腺功能的机理尚不明确<sup>[12]</sup>。IL-6不减少垂体促甲状腺激素及促甲状腺激素 $\beta$  mRNA水平,也不干扰促甲状腺素释放激素的分泌,提示IL-6可能直接影响甲状腺细胞本身而达到其调节作用。Simsek等<sup>[13]</sup>报道,GD患者活动期外周血IL-6水平显著高于对照组,并与T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>呈正相关,与促甲状腺激素呈负相关,经抗甲状腺药物治

疗后其水平明显降低,但仍高于对照组。有学者认为,IL-6水平显著升高与甲亢参数并不相关,而与TED的活动相关,此病可能是在遗传背景下,某些环境因素(病毒感染、应激等)激活甲状腺滤泡、淋巴细胞等与IL-6基因表达<sup>[14-15]</sup>。IL-6与T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>呈正相关反映了体内免疫系统激活,但此作用系IL-6升高所致还是继发于高甲状腺素血症的改变引起,尚有待进一步研究。Bartalena等<sup>[16]</sup>研究表明,GD患者IL-6水平显著高于正常人,认为IL-6主要与自身抗体有关,可能参与了甲状腺的破坏。

#### 2.4 IL-8

IL-8是一种多源性细胞因子,主要由单核细胞和内皮细胞产生。它是一种多功能活性肽,在免疫反应中可通过对淋巴细胞的趋化作用影响淋巴细胞对抗原的识别,增强对T淋巴细胞的激活。作为一种主要的炎性因子,IL-8在感染及自身免疫性疾病的情况下显著增加。

Campbell等<sup>[17]</sup>用酶免法测定显示,GD患者血清IL-8水平明显增高,提示IL-8在GD的发生、发展中可能起重要作用。在GD患者,由于某些因子启动了甲状腺内浸润的淋巴细胞的IL-8基因,使IL-8合成增多,从而趋化T淋巴细胞和B淋巴细胞向甲状腺组织内聚集,影响淋巴细胞对抗原的识别,增强对T淋巴细胞的激活,可能通过引起抑制性T细胞的功能改变和数量降低,从而减低了甲状腺辅助性T淋巴细胞的抑制作用,活化的B淋巴细胞在T淋巴细胞的辅助下产生大量的自身抗体促甲状腺球蛋白抗体,并产生多种细胞因子(如IL-1,IL-2,IL-6等),这些细胞因子通过自分泌和(或)旁分泌效应辅助和调节B细胞的功能,并与其他细胞产生的细胞因子形成网络,上调或下调机体的炎性反应和免疫应答,共同参与GD的发生发展。

#### 2.5 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$ 是主要产生于单核巨噬细胞,T细胞、自然杀伤细胞在细胞因子作用下也可分泌TNF- $\alpha$ ,具有广泛生物学活性<sup>[18]</sup>。

TNF- $\alpha$ 对机体免疫功能的调节作用表现为诱导主要组织相容性抗原II类分子表达,刺激单核细胞和巨噬细胞前体分化,活化T细胞及自然杀伤细胞,诱导细胞因子合成。TNF- $\alpha$ 可抑制促甲状腺

激素,促进滤泡细胞分泌T<sub>3</sub>,增加甲状腺细胞生成IL-6<sup>[19]</sup>。TNF- $\alpha$ 和IL-1协同在细胞因子网络结构中起重要的调节作用<sup>[20]</sup>。

Diez等<sup>[21]</sup>报道,GD患者TNF- $\alpha$ 水平显著升高,认为可能与GD的发生、发展有关;经抗甲状腺药物治疗后,TNF- $\alpha$ 水平明显降低,但仍高于正常对照组,表明该类物质可能具有一定的免疫调节作用。Pichler等<sup>[22]</sup>研究认为,TNF- $\alpha$ 在GD患者甲状腺功能正常时水平仍高,可能与进行性的抗原抗体反应相关,预示具有自身免疫反应的发生。

#### 2.6 胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)

IGF-1是一种激素样多肽,它可以与多种细胞因子协同促进组织细胞的成熟和分化<sup>[23]</sup>。IGF-1主要由生长激素的介导于肝脏合成,在垂体分泌生长激素的过程中,则由甲状腺激素起介导作用。IGF-1与甲状腺激素作用的平衡通过反馈环路实现。实验也证明,存在于丘脑的生长激素-IGF-1轴可通过影响甲状腺细胞的生长,直接影响其功能、分化、组织相容性抗原表达等来参与调节甲状腺疾病的进展,同时甲状腺激素分泌异常尚能影响生长激素与IGF-1的合成和分泌<sup>[24]</sup>。在甲状腺内,IGF-1由甲状腺滤泡上皮细胞合成,可通过自分泌、旁分泌作用调节甲状腺细胞增殖。Mincione等<sup>[25]</sup>通过对甲状腺肿小鼠实验研究发现,在甲状腺肿形成过程中,甲状腺滤泡上皮细胞中IGF-1 mRNA表达明显增加,并随甲状腺肿的消退而减少。

Geenen等<sup>[26]</sup>研究显示,GD患者血清IGF-1水平及甲状腺组织中IGF-1表达均高于正常人,且血清IGF-1水平与甲状腺体积呈正相关。GD患者甲状腺组织中IGF-1 mRNA合成增加,从而使血清中IGF-1水平增加,甲状腺体积增大,GD患者IGF-1水平越高,甲状腺体积可能越大。另外,IGF-1还参与GD患者甲状腺的免疫调节过程,诱导人甲状腺细胞表面D-相关主要组织相容性抗原的表达,促进T淋巴细胞、B淋巴细胞的增殖,刺激淋巴细胞的趋化作用,并促进T淋巴细胞表达抗原和IGF-1受体合成;活化的淋巴细胞也能促进IGF-1的分泌和表达。IGF-1还能使胸腺上皮细胞增生,增强胸腺素功能,提高抗体反应<sup>[27-28]</sup>,参与GD患者病程的进展。

### 3 结语

综上所述,大多数学者结论均提示 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IGF-1 与 TED 具有相关性,甲亢患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、IGF-1 水平均高于正常人,而 IL-2 水平低于正常人。目前,尚无研究明确表明以上细胞因子水平与 TED 患者突眼度的相关性,有待进一步深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Xia N, Zhou S, Liang Y, et al. CD4<sup>+</sup> T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy[J]. Int J Mol Med, 2006, 17(5): 911-916.
- [2] Hunt PJ, Marshall SE, Weetman AP, et al. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(5): 1984-1988.
- [3] 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.
- [4] Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al. Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during interferon therapy for chronic hepatitis type C[J]. Endocr J, 2005, 52(3): 293-298.
- [5] Vaidya B, Oakes EJ, Imrie H, et al. CTLA4 gene and Graves' disease: association of Graves' disease with the CTLA4 exon 1 and intron 1 polymorphisms, but not with the promoter polymorphism [J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2003, 58(6): 732-735.
- [6] Han R, Smith TJ. Induction by IL-1beta of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human orbital fibroblasts: modulation of gene promoter activity by IL-4 and IFN-gamma [J]. J Immunol, 2005, 174(5): 3072-3079.
- [7] Sera N, Kawakami A, Nakashima T, et al. Fas/FasL mediated apoptosis of thryocytes in Graves' disease [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 124(2): 197-207.
- [8] Koumas L, Smith TJ, Feldon S, et al. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes[J]. Am J Pathol, 2003, 163(4): 1291-1300.
- [9] Hall MC, Yong DA, Waters JC, et al. The comparative role of activator protein 1 and smad factors in the regulation of Timp-1 and MMP-1 gene expression by transforming growth factor-beta 1 [J]. J Biol Chem, 2003, 278(12): 10304-10313.
- [10] Pimentel-Muñoz FX, Muñoz-Fernández MA, Fresno M. Control of T lymphocyte activation and IL-2 receptor expression by endogenously secreted lymphokines[J]. J Immunol, 1994, 152(12): 5714-5722.
- [11] Cawood T, Moriarty P, O'Shea D. Recent development in thyroid eye disease [J]. BMJ, 2004, 329(7462): 385-390.
- [12] Brand OJ, Lowet CE, Heward JM, et al. Association of the interleukin-2 receptor alpha (IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs [J]. Clin Endocrinol(oxf), 2007, 66(4): 508-512.
- [13] Simsek C, Karter Y, Aydin S, et al. Osteoporotic cytokines and bone metabolism on rats with induced hyperthyroidism; changes as a result of reversal to euthyroidism[J]. Chin J Physiol, 2003, 46(4): 181-186.
- [14] Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, et al. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy[J]. Clin Exp Immunol, 2000, 121(3): 453-457.
- [15] Wang SH, Bretz JD, Phelps E, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Immunol, 2002, 168(5): 2470-2474.
- [16] Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6 and the thyroid[J]. Eur J Endocrinol, 1995, 132(4): 386-393.
- [17] Campbell IK, Roberts LJ, Wicks IP, et al. Molecular targets in immune mediated disease the case of tumour necrosis factor and rheumatoid arthritis[J]. Immunol Cell Biol, 2003, 81(5): 354-366.
- [18] Quadbeck B, Stucke M, Eckstein AK, et al. Dysregulation of TNF/TNFR superfamily members: a systemic link between intra- and extrathyroidal manifestations in Graves' disease [J]. Scand J Immunol, 2006, 64(5): 523-530.
- [19] Poulaki V, Mitsiades CS, McMullan C, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by insulin-like growth factor I in thyroid carcinomas [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(11): 5392-5398.
- [20] Senturk T, Kozaci LD, Kok F, et al. Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism[J]. Clin Invest Med, 2003, 26(2): 58-63.
- [21] Dtez JJ, Hernanz A, Medina S, et al. Serum concentrations of tumour 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.
- [22] Pichler R, Maschek W, Hatzl-Griesenhofer M, et al. Soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 and interleukin-6 as markers of activity in thyrotoxic Graves' disease [J]. Horm Metab Res, 2003, 35(7): 427-433.
- [23] Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, 32(2): 385-410.
- [24] Mitsiades CS, Poulaki V, Mitsiades N. The role of apoptosis-inducing receptors of the tumor necrosis factor family in thyroid cancer[J]. J Endocrinol, 2003, 178(2): 205-216.
- [25] Mincione G, Esposito DL, Di Marcantonio MC, et al. TGF-beta 1 modulation of IGF-I signaling pathway in rat thyroid epithelial cells [J]. Exp Cell Res, 2003, 287(2): 411-423.
- [26] Geenen V. The thymic insulin-like growth factor axis: involvement in physiology and disease[J]. Horm Metab Res, 2003, 35(11-12): 656-663.
- [27] Geenen V, Brilot F. Role of the thymus in the development of tolerance and autoimmunity towards the neuroendocrine system[J]. Ann NY Acad Sci, 2003, 992: 186-195.
- [28] Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, et al. The thymus gland: a target organ for growth hormone [J]. Scand J Immunol, 2002, 55(5): 442-452.