

·论著·

TRAb 水平测定在 Graves 眼病中的临床意义探讨

王朝点 史育红 颜兵

【摘要】目的 探讨血清促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 在 Graves 眼病发病机制中的作用。**方法** 选择初发 Graves 病患者 219 例, 其中, Graves 眼病组 121 例, 无 Graves 眼病组 98 例, 血清检测甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 和 TRAb 水平, 并根据欧洲 Graves 眼病专家组共识进行 Graves 眼病临床活动性评分 (CAS) 和严重程度评估。**结果** Graves 眼病组和非 Graves 眼病组的血清游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、TPOAb、TgAb 和 TRAb 水平差异均无统计学意义, TRAb 水平与 Graves 眼病病情的严重程度和 CAS 之间无相关关系。**结论** Graves 眼病患者的 CAS 和病情的严重程度与 TRAb 水平之间不存在相关关系, 因此, TRAb 水平与 Graves 眼病的关系还需要进一步研究。

【关键词】 格雷夫斯病; Graves 眼病; 促甲状腺激素受体抗体

The clinical value of serum thyrotrophin receptor antibody level in patients with Graves ophthalmopathy WANG Chao-dian, SHI Yu-hong, YAN Bing. Department of Nuclear Medicine, Nuclear Industry 416 Hospital of Chengdu, Chengdu 610051, China

Corresponding author: SHI Yu-hong, Email: shiyuhong89@hotmail.com

【Abstract】Objective To explore the value of serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) on the pathological mechanism of Graves ophthalmopathy. **Methods** Two hundred and nineteen newly diagnosed Graves disease patients who were divided into Graves ophthalmopathy group ($n=121$) and without Graves ophthalmopathy group ($n=98$) were tested serum concentration with thyroid function, thyroperoxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TgAb) and TRAb. According to the consensus statement of the European Group on Graves ophthalmopathy, clinical activity score (CAS) and severity evaluation were carried out on Graves ophthalmopathy patients. **Results** There was no significant difference in serum concentration of free thyroxine (FT_4), free triiodothyronine (FT_3), TPOAb and TRAb between the Graves ophthalmopathy group and the without Graves ophthalmopathy group. Serum concentration of TRAb was not correlated with the severity and CAS of Graves ophthalmopathy. **Conclusions** The CAS and the severity of Graves ophthalmopathy were irrelevant to the serum concentration of TRAb. Therefore, the correlation between TRAb and Graves ophthalmopathy still needs further study.

【Key words】 Graves disease; Graves ophthalmopathy; Thyrotrophin receptor antibody

Graves 病是一种器官特异性自身免疫性疾病, Graves 病患者体内存在多种自身抗体, 其中, 促甲状腺激素受体抗体 (thyrotrophin receptor antibody, TRAb) 在 Graves 病发病机制中起着关键的作用。Graves 眼病是一种由自身免疫性系统紊乱引起的球后及眼周组织的浸润性病变, 常与 Graves 病相互并存或先后发生, TRAb 在 Graves 眼病的发生、发展中所起的作用尚存在争议。本研究通过对比分析

新发 Graves 病患者中 Graves 眼病组和非 Graves 眼病组的血清 TRAb 水平, 同时对 TRAb 水平与 Graves 眼病的临床活动性评分 (clinical activity score, CAS) 和病情严重程度进行相关分析, 探讨 TRAb 水平与 Graves 眼病发生发展的关系, 为 Graves 眼病的临床治疗提供理论基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 6 月至 2011 年 10 月在我院核医学科就诊的连续新发 Graves 病患者 219 例, 其中, 女性 163 例、男性 56 例, 年龄 18~77 岁, 中位年

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.02.004

基金项目: 四川省卫生厅项目 (2010100183)

作者单位: 610051, 成都市核工业四一六医院核医学科

通信作者: 史育红 (Email: shiyuhong89@hotmail.com)

龄(39.0 ± 12.2)岁; 219例 Graves病患者中, 伴发 Graves眼病组121例, 女性86例、男性35例, 年龄19~64岁, 中位年龄(39.5 ± 11.6)岁; 非 Graves眼病组98例, 女性77例、男性21例, 年龄18~77岁, 中位年龄(40.0 ± 11.8)岁。Graves眼病组和非 Graves眼病组患者的年龄、性别比差异无统计学意义。

排除标准: 3个月内使用激素或其他免疫抑制剂, 患有其他免疫性、代谢性、感染性疾病和其他恶性肿瘤患者, 极重度 Graves眼病患者、危及视力者。

所有受检者均签署了知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 甲状腺功能亢进症(甲亢)的诊断

①临床高代谢的症状和体征; ②甲状腺体征: 甲状腺肿大和(或)甲状腺结节。少数患者无甲状腺体征; ③血清激素: 总甲状腺素(total thyroxine, TT_4)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT_3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)水平增高, 促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平降低(一般 <0.1 mIU/L)^[1]。

1.2.2 Graves病的诊断

①临床甲亢症状和体征; ②甲状腺弥漫性肿大(触诊和B超证实), 少数患者可以无甲状腺肿大; ③血清TSH水平降低, 甲状腺激素水平升高; ④眼球突出和其他浸润性眼征; ⑤胫前黏液性水肿; ⑥TRAb或甲状腺刺激抗体(thyroid-stimulating antibody, TSA)阳性。以上标准中, ①~③为诊断必备条件, ④~⑥为诊断辅助条件^[1]。

1.2.3 Graves眼病的诊断

参照 Badley 和 Corman 的甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)诊断标准^[2]: ①眼睑退缩, 只要合并以下特征之一者可作出 Graves眼病的诊断: 甲状腺功能异常或调节异常、眼外肌受累、视神经功能障碍; ②无眼睑退缩, 除必须具备甲状腺功能异常外, 还应具备以下特征之一: 眼球突出、眼外肌受累或视神经功能障碍, 并排除其他眼病引起的类似特征。

1.3 方法

1.3.1 甲状腺功能测定

血清 FT_3 、 FT_4 、TSH 和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白

抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)的检测采用免疫化学发光法, 选用 SIMENS 公司 Advia Centaur XP 仪器及配套试剂进行检测。 FT_4 的参考值范围为 11.48~23.22 pmol/L, FT_3 为 3.5~6.5 pmol/L, TSH 为 0.35~5.5 mIU/L。TPOAb 和 TgAb 的参考值范围均 <60 IU/L。因 TPOAb 的测定范围为 ≤ 1300 IU/L, TgAb ≤ 500 IU/L, 因此, 当 TPOAb ≥ 1300 IU/L 时按 1300 IU/L 计, 当 TgAb ≥ 500 IU/L 时按 500 IU/L 计。

1.3.2 TRAb 水平测定

用带有分离胶的试管于清晨空腹采集各组患者静脉血, 待血液完全凝固后分离出血清, 于当日采用电化学发光分析法完成标本的测定。所用试剂为 Roche 试剂, 定标液和质控品为与之配套试剂, 在瑞士 Roche 公司 COBAS E601 型电化学发光免疫分析仪上全自动完成标本测定。此方法的测定范围为 0.3~400 IU/L, 因此, 当 ≤ 0.3 IU/L 时按 0.3 IU/L 计, 当 ≥ 400 IU/L 时按 400 IU/L 计。

1.3.3 CT 扫描

对 42 例 Graves 眼病患者进行了 CT 检查。采用日本东芝公司生产的 Somatom CK3 型 CT 机, 层面像方向为横轴位和冠状位。横轴位扫描基线与听眶下线平行, 扫描范围从眶下缘至眶顶, 冠状位扫描基线与听眶下线垂直, 扫描范围从眼睑至蝶鞍区。扫描层厚 2.5 mm, 层距 2.5 mm, 图像窗宽 300~400 HU, 窗位 35~50 HU。扫描摆位尽量左右对称, 使两侧眼球最大层面在同一层面, 扫描时嘱患者向前凝视, 保持眼球位置不动。

1.3.4 Graves 眼病的 CAS 和病情严重程度判断

根据美国甲状腺协会和临床内分泌医师协会 2011 年甲亢诊治指南^[3], CAS 包含了以下 10 项表现: ①眼球后疼痛, 超过 4 周; ②眼球运动疼痛, 超过 4 周; ③眼睑充血; ④球结膜充血; ⑤眼睑水肿; ⑥复视(球结膜水肿); ⑦泪阜肿胀; ⑧突眼度增加 ≥ 2 mm; ⑨眼球运动(向任何方向) $\geq 5^\circ$; ⑩视力减少 1 行(Snellen 视力表)。以上一项 1 分, CAS ≥ 3 分判定为活动性 Graves 眼病, 反之为非活动性 Graves 眼病。病情严重程度判断: ①轻度: 上睑挛缩 <2 mm, 软组织轻度受累, 突眼度 <3 mm, 无或仅有一过性复视, 无角膜暴露, 无视神经压迫; ②中度: 上睑挛缩 ≥ 2 mm, 软组织中度受累, 突眼度 ≥ 3 mm, 复视不持久, 可有轻度角膜暴露, 无视神经压迫; ③重度: 上睑挛缩 ≥ 2 mm, 软组织

织重度受累,突眼度 ≥ 3 mm,持久复视,轻度角膜暴露,无视神经压迫。

1.4 统计学方法

所有资料输入 MedCalc9.3.9.0 软件包进行统计学分析。所有计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney 检验。计数资料用 Fisher 精确概率检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

219 例 Graves 病患者中,Graves 眼病组 121 例,患病率为 55.3%。其中,轻度 Graves 眼病者 61 例,中度 Graves 眼病者 42 例,重度 Graves 眼病者 18 例;CAS ≤ 2 分者 33 例, ≥ 3 分者 88 例,其中 1 例 CAS 为 9 分(最高分)。Graves 眼病组中,TRAb 阴性者 4 例,阳性者 117 例,阳性率为 96.7%;非 Graves 眼病组中,TRAb 阴性者 6 例,阳性者 92 例,阳性率为 93.9%,两组之间差异无统计学意义(Fisher 确切概率值为 0.348, $P > 0.05$)。

Graves 眼病组和非 Graves 眼病组患者的 FT₃、FT₄、TRAb、TPOAb 和 TgAb 水平差异均无统计学意义($Z=1.115$ 、 1.459 、 1.378 、 1.489 、 0.948 , P 均 > 0.05)(表 1)。

2.1 TRAb 水平与 Graves 眼病患者的 CAS 和病情严重程度的相关性分析

Spearman 相关性分析结果表明,TRAb 水平与 Graves 眼病患者的 CAS 和病情严重程度均不存在显著相关性($r=0.086$ 和 0.140 , P 均 > 0.05)。

2.2 Graves 眼病的 CT 检查结果

42 例行 CT 检查的 Graves 眼病患者中,双侧眼外肌受累 30 例(71.4%),单侧眼外肌受累 12 例(28.6%),其中,内直肌增粗 67 条,下直肌增粗 56 条,上直肌增粗 41 条,外直肌增粗 28 条;眼睑肿胀 10 例;眶尖密度增高 11 例;泪腺增大 7 例;视神经增粗 5 例。

3 讨论

TAO 是指与甲状腺疾病相关的眼病,由于其最常见于 Graves 病中,因此有学者对 TAO 和 Graves 眼病不作区分,互相通用。但严格地讲,Graves 眼病只是 TAO 的一种类型。TAO 除了发生在 Graves 病中,极少数也可发生在桥本甲状腺炎甚至甲状腺癌中。本文讨论的 Graves 眼病是指狭义的 Graves 眼病,即发生于 Graves 病的眼病。

Graves 眼病是 Graves 病最常见的甲状腺外表现,国内有研究报道其发生率约占 Graves 病的 50%^[4],而国外研究中临床 Graves 眼病的发生率为 25~50%^[5-6]。也有学者报道,仅从临床表现判断,Graves 眼病的发生率约为 37.3%,但如果对所有患者进行眼眶 CT 检查,则 Graves 眼病的发生率可高达 83.6%^[7]。由于条件所限,本研究只对部分患者进行眼眶 CT 检查,综合临床表现和 CT 检查结果判断,Graves 眼病的发生率约为 55.3%,略高于国内水平但远低于 83.6%,可能存在一定数量的漏诊患者,这提示在临床工作中应对所有 Graves 病患者进行眼眶 CT 检查,以免漏诊 Graves 眼病。

Graves 眼病是一种与 Graves 病密切相关的自身免疫性疾病,一般认为是由于眼外肌及眼眶结缔组织的炎症反应及纤维化导致眶内容物体积增大,引起眼球突出、眼睑退缩、球结膜水肿、眼球运动障碍、复视、视神经压迫等症状,严重时致盲,严重影响患者的生活质量。一旦 Graves 眼病的诊断明确,就要对其病情进行评估。不同指南对 Graves 眼病的评估指标也不尽相同,主要包括 CAS 和病情严重程度判断。美国甲状腺协会和临床内分泌医师协会 2011 年甲亢诊治指南^[3]中对 CAS 采用最新 10 分制,欧洲 Graves 眼病专家组管理共识也被推荐进行 Graves 眼病的病情严重程度判断,因此本研究采用了上述两个标准进行 Graves 眼病患者的评估。

TRAb 是甲状腺内的淋巴细胞产生的一类多克

表 1 Graves 眼病组和非 Graves 眼病组患者的甲状腺功能及 TRAb 的测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TRAb(IU/L)	TPOAb(IU/L)	TgAb(IU/L)
Graves 眼病组	121	22.5 \pm 11.6	58.7 \pm 30.8	33.5 \pm 50.6	687.4 \pm 592.6	293.2 \pm 200.2
非 Graves 眼病组	98	23.1 \pm 10.2	54.0 \pm 27.9	36.5 \pm 46.3	748.8 \pm 568.5	265.6 \pm 209.4

注:表中,FT₃:游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄:游离甲状腺素;TRAb:促甲状腺激素受体抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;TgAb:甲状腺球蛋白抗体。

隆抗体,它包括刺激性和抑制性两种抗体。在新诊断的 Graves 病患者中,TRAb 阳性率达 75%~96%,TSAb 阳性率达 85%~100%,存在高滴度 TRAb 的患者 TSAb 也阳性^[8]。早期研究发现,Graves 眼病患者眼眶脂肪组织存在 TSH 受体转录产物^[9],RT-PCR 技术证实甲状腺和眼外肌均存在 TSH 受体 mRNA^[10],还有学者报道眼外肌的成纤维细胞上有丰富的 TSH 受体表达,尤其是在疾病的早期阶段,随着病程进展,TSH 受体数目开始下降,且 TSH 受体的数目与 Graves 眼病起病时 TRAb 水平之间存在正相关关系^[11]。上述结果均提示 TRAb 与 Graves 眼病的发生发展有关,因此 TRAb 与 Graves 眼病之间的相关性一直是研究的热点。

有关 TRAb 在 Graves 眼病中的作用的研究意见不一,有报道 TRAb 阳性与 Graves 眼病密切相关,且 Graves 眼病患者血清中 TRAb 的活性和阳性检出率都明显高于非 Graves 眼病组^[12];亦有报道认为 Graves 眼病与 TRAb 之间无任何关系^[13]。为排除 TRAb 的检测方法差异对结果的影响,本研究采用最新电化学发光免疫分析法进行 TRAb 的检测,其检测结果稳定可靠,灵敏度、特异度、精密度、准确率均高于传统方法^[14]。本研究结果表明,非 Graves 眼病组和 Graves 眼病组患者的 TRAb 水平之间的差异无统计学意义,同时 Graves 眼病患者的 CAS 和病情严重程度也与 TRAb 水平无相关关系。其原因可能与 TRAb 的异质性有关,TRAb 具有个体内和个体间差异,变异极大,其中的甲状腺阻断性抗体对 TSH 受体有抑制作用,有学者报道这种抑制成分更多见于亚洲人群^[17];也有学者认为在 Graves 眼病的发病中其抗原不是 TSH 受体,其直接反应的抗原是一组眼肌细胞膜多种膜蛋白的抗原,因此他们的实验并未发现 Graves 眼病与 TRAb 之间有任何联系^[15]。

综上,本研究发现非 Graves 眼病组和 Graves 眼病组患者的 TRAb 水平差异无统计学意义,Graves 眼病患者的 CAS 和病情严重程度与 TRAb 水平之间不存在相关关系,其原因除了 TRAb 的异质性外,不排除还有其他因素参与 Graves 眼病的

发生和发展,因此尚需进一步的研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy. Am J Ophthalmol, 1995, 119(6): 792-795.
- [3] 孟召伟, 谭建. 解读美国甲状腺学会和临床内分泌医师协会 2011 年甲亢诊治指南. 国际放射医学核医学杂志, 2011, 35(4): 193-201.
- [4] 吕红彬, 黄新文, 罗清礼, 等. CT 在甲状腺相关眼病中的诊断价值. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38(1): 167-169.
- [5] Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. Acta Endocrinol, 1989, 120(4): 473-478.
- [6] Brent GA. Graves' disease. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2594-2605.
- [7] Subekti I, Boedisantoso A, Moeloek ND, et al. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. Acta Med Indones, 2012, 44(2): 114-121.
- [8] 陆再英, 钟南山. 内科学. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 717.
- [9] Crisp MS, Lane C, Halliwell M, et al. Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(6): 2003-2005.
- [10] Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, et al. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. Lancet, 1993, 342(8867): 337-338.
- [11] Boschi A, Daumerie Ch, Spiritus M, et al. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. Br J Ophthalmol, 2005, 89(6): 724-729.
- [12] 宋补昌, 李宝兰, 孙斌. 血清 TRAb 检测对 Graves 病突眼的应用价值. 放射免疫学杂志, 2005, 18(6): 478-479.
- [13] 唐武儒, 韦南仕. TRAb 水平测定在甲亢并突眼治疗中的意义探讨. 右江民族医学院学报, 2006, 28(1): 56.
- [14] 王亚萍, 肖锦华, 朱华燕, 等. 全自动电化学发光免疫分析法检测血清 TRAb 的方法学评价. 放射免疫学杂志, 2011, 24(6): 661-664.
- [15] 何建华, 曾钦文. TSH 受体抗体及临床意义. 国外医学: 放射医学核医学分册, 2001, 25(3): 111-114.

(收稿日期: 2012-11-14)