

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.037

弥漫性毒性甲状腺肿患者血清高半胱氨酸蛋白 61 及 Fractalkine 水平的表达及其临床意义*

杜娟¹ 卢晓丽¹ 张雪¹ 王占龙² 周晓红¹ 李玥¹ 夏斌^{3Δ}

(1 河北省邯郸市中心医院普外四科 河北 邯郸 056001;

2 河北医科大学第四医院耳鼻喉头颈外科 河北 石家庄 050000; 3 陕西省汉中市人民医院输血科 陕西 汉中 723000)

摘要 目的:探讨弥漫性毒性甲状腺肿(GD)患者血清高半胱氨酸蛋白 61(CYR61)、Fractalkine 水平的表达及其临床意义。**方法:**选取 2018 年 3 月~2021 年 10 月河北省邯郸市中心医院收治的 57 例 GD 患者作为研究组。另取同期健康体检者 50 例。采集所有受试者的静脉血,检测血清 CYR61、Fractalkine 水平,甲状腺功能及甲状腺自身抗体相关指标。采用 Pearson 检验分析 GD 患者血清 CYR61、Fractalkine 水平与甲状腺功能及甲状腺自身抗体相关指标的相关性。**结果:**研究组血清 CYR61、Fractalkine 水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。研究组血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲腺原氨酸(FT4)均高于对照组,而促甲状腺激素(TSH)水平低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。研究组抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析发现,GD 患者血清 CYR61、Fractalkine 水平与 FT3、FT4、TGAb、TPOAb、TRAb 水平均呈正相关,而与血清 TSH 水平呈负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**GD 患者血清 CYR61、Fractalkine 水平异常高表达,且与患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体有关。

关键词: 弥漫性毒性甲状腺肿;CYR61;Fractalkine;甲状腺功能;甲状腺自身抗体;相关性

中图分类号:R581.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)20-3987-04

Expression of Serum Cysteine Rich 61 and Fractalkine in Patients with Graves' Disease and its Clinical Significance*

DU Juan¹, LU Xiao-li¹, ZHANG Xue¹, WANG Zhan-long², ZHOU Xiao-hong¹, LI Yue¹, XIA Bin^{3Δ}

(1 The Fourth Department of General Surgery, Handan Central Hospital of Hebei Province, Handan, Hebei, 056001, China;

2 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China; 3 Department of Blood Transfusion, Hanzhong People's Hospital of Shanxi Province, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and clinical significance of serum cysteine rich 61(CYR61) and Fractalkine in patients with Graves' Disease (GD). **Methods:** A total of 57 GD patients admitted to Handan Central Hospital of Hebei Province from March 2018 to October 2021 were selected as the research group. Another 50 healthy subjects were selected during the same period. Venous blood was collected from all subjects to detect serum CYR61, Fractalkine levels, thyroid function and thyroid autoantibody related indicators. Pearson test was used to analyze the correlation of serum CYR61 and Fractalkine levels with thyroid function and thyroid autoantibody related indicators in GD patients. **Results:** The serum CYR61 and Fractalkine levels in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Serum free triiodothyronine 3 (FT3) and free tetriodothyronine 4 (FT4) in the study group were higher than those in the control group, while the thyroid stimulating hormone (TSH) level was lower than that in the control group, the differences were statistically significant (all $P<0.05$). The anti-thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) levels in the study group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CYR61 and Fractalkine levels were positively correlated with the FT3, FT4, TGAb, TPOAb and TRAb levels in patients with GD, while negatively correlated with the serum TSH level (all $P<0.05$). **Conclusions:** Serum CYR61 and Fractalkine levels are abnormally high in patients with GD, which are related to thyroid function and thyroid autoantibodies.

Key words: Graves' Disease; CYR61; Fractalkine; Thyroid function; Thyroid autoantibody; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R581.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3987-04

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20181672)

作者简介:杜娟(1982-),本科,女,主治医师,研究方向:甲状腺疾病诊治,E-mail: pws2118772@126.com

Δ 通讯作者:夏斌(1982-),男,本科,主管检验师,研究方向:临床输血与医学检验,E-mail: 411710471@qq.com

(收稿日期:2022-03-06 接受日期:2022-03-31)

前言

弥漫性毒性甲状腺肿(GD)属于临床上较为常见的一种自身免疫性疾病,其主要发病机理有遗传因素以及重要组织相容性复合体密切相关的刺激性T细胞功能缺陷等免疫功能紊乱现象,患者临床表现以甲状腺功能亢进为主,且甲状腺组织破坏特征不明显^[1-3]。随着近年来人类生活环境的日益恶化以及生活方式的改变,GD的发病率正逐渐上升,已严重威胁人类生命健康安全^[4,5]。高半胱氨酸蛋白61(CYR61)的本质为细胞外基质蛋白,主要由379个氨基酸残基组成,其中含有38个保守的半胱氨酸,其在静止细胞中表达水平较低,受到血清生长因子刺激之后可在数分钟内活化、转录,进而参与炎症反应、创伤修复以及自身免疫性疾病过程^[6-8]。Fractalkine属于近年来所发现的一种新型趋化因子,可通过调控核因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子的表达而参与自身免疫性疾病的发生、发展过程^[9,10]。本研究旨在探讨GD患者血清CYR61、Fractalkine水平的表达及其临床意义,以期为GD的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年3月~2021年10月河北省邯郸市中心医院收治的57例GD患者作为研究组。纳入标准:(1)研究组均符合中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南--甲状腺功能亢进症》^[11]中GD的有关诊断标准,且经临床查体及实验室检查等确诊为GD;(2)均出现易激动、乏力、食欲亢进等症状;(3)入组前尚未接受相关治疗;(4)所有受试者均签署知情同意书。排除标准:(1)心、肝、肾等脏器发生严重病变者;(2)伴有其他自身免疫性疾病或(和)炎症性疾病者;(3)既往有甲状腺疾病史或遗传史者;(4)近期接受过免疫抑制剂治疗者;(5)意识障碍或因各种原因无法完成相关研究/调查者。患者男性12例,女性45例;年龄19~65岁,平均(43.28±7.45)岁;病程

1~9个月,平均(4.35±0.51)个月;体质量指数19~26 kg/m²,平均(23.10±1.65)kg/m²。另取同期健康体检者50例,其中男性11例,女性39例;年龄19~64岁,平均(43.35±7.49)岁;体质量指数19~27 kg/m²,平均(23.21±1.70)kg/m²。两组性别分布、年龄、体质量指数比较无差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经河北省邯郸市中心医院医学伦理委员会批准进行。

1.2 研究方法

(1)标本采集:GD患者于入院时,健康体检者于体检当日采集静脉血6 mL,以10 cm为离心半径,3500 r/min为离心速率,进行时长为10 min的离心处理,获取血清保存至-80℃冰箱中备用待测。(2)血清CYR61、Fractalkine检测:检测方式为酶联免疫吸附法,具体操作以试剂盒说明书为准,相关试剂盒选用武汉博士德生物工程有限公司产品。(3)甲状腺功能指标检测:采用cobase 411罗氏电化学发光全自动免疫分析系统(购自上海寰熙医疗器械有限公司)及配套试剂盒检测血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺激素(TSH)。(4)甲状腺自身抗体指标检测:采用cobase 411罗氏电化学发光全自动免疫分析系统及配套试剂盒检测抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)。

1.3 统计学处理

数据处理采用SPSS 22.0软件。所有计量资料均经正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布且具备方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验。计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验。采用Pearson检验分析血清CYR61、Fractalkine水平与GD患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清CYR61、Fractalkine水平比较

研究组血清CYR61、Fractalkine水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

表1 研究组和对照组血清CYR61、Fractalkine水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum CYR61 and Fractalkine levels between study group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CYR61(μ g/L)	Fractalkine(ng/L)
Study group	57	10.53±2.10	632.84±51.39
Control group	50	4.67±1.02	414.97±32.65
T value	-	17.954	25.755
P value	-	0.000	0.000

2.2 研究组和对照组甲状腺功能比较

研究组血清FT3、FT4水平均高于对照组,而TSH水平低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 研究组和对照组甲状腺自身抗体水平比较

研究组血清TGAb、TPOAb及TRAb水平均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 GD患者血清CYR61、Fractalkine水平与甲状腺功能及甲状腺自身抗体的相关性分析

经Pearson相关性分析发现,GD患者血清CYR61、Fractalkine水平与FT3、FT4、TGAb、TPOAb、TRAb水平均呈正相关,而与血清TSH呈负相关(均 $P<0.05$),见表4。

3 讨论

临床上,GD是一种合并甲状腺激素分离异常的自身免疫性疾病,且以弥漫性甲状腺肿、突眼、精神症状以及器官高代谢症候群为主要体征,对患者的身心健康造成极大的影响^[12-14]。相

表 2 研究组和对照组甲状腺功能比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of thyroid function between study group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
Study group	57	18.30±1.59	48.15±7.82	0.30±0.08
Control group	50	5.33±0.78	12.79±2.45	2.63±0.84
T value	-	52.394	30.665	20.848
P value	-	0.000	0.000	0.000

表 3 研究组和对照组甲状腺自身抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of the levels of thyroid autoantibodies in the study group and the control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TGAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(IU/mL)
Study group	57	4.78±0.79	273.19±25.64	16.42±3.45
Control group	50	0.36±0.04	1.45±0.33	0.91±0.20
T value	-	39.495	74.892	31.724
P value	-	0.000	0.000	0.000

表 4 GD 患者血清 CYR61、Fractalkine 水平与甲状腺功能及甲状腺自身抗体的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum CYR61 and Fractalkine levels with thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with GD

Indexes	CYR61		Fractalkine	
	r value	P value	r value	P value
FT3	0.433	0.010	0.485	0.000
FT4	0.479	0.002	0.466	0.004
TSH	-0.522	0.000	-0.514	0.000
TGAb	0.536	0.000	0.504	0.000
TPOAb	0.510	0.000	0.578	0.000
TRAb	0.538	0.000	0.519	0.000

关数据表明,国内的 GD 发病率在 1.1~1.4%,且多发生于青春人群,女性的发病率是男性的 4 倍^[15]。GD 是引起甲亢的最常见原因之一,因此,如何对 GD 患者进行及时有效的诊治显得尤为重要。其中 CYR61 在自身免疫性疾病中已获得了广泛的研究,包括类风湿关节炎以及糖尿病肾病等,且在一定程度上影响着机体的炎症反应、创伤修复以及纤维形成过程^[16-18]。Fractalkine 作为趋化因子超家族成员之一,可被多种炎症因子表达、释放,并在发挥趋化作用的同时参与细胞黏膜以及免疫损伤等过程^[19,20],可能参与了 GD 的发生、发展过程^[21]。因此,对上述两项指标在 GD 患者血清中的表达情况进行分析,可能对 GD 患者的诊治具有一定的潜在价值。

本文结果发现,研究组血清 CYR61、Fractalkine 水平均高于对照组。这提示了 GD 患者血清 CYR61、Fractalkine 表达水平异常升高,两者的异常表达可能参与了 GD 的发生、发展过程。究其原因,主要可能是因为 CYR61 可被多种炎症细胞因子诱导表达,且 CYR61 亦可作用于炎症细胞因子,促进释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等细胞因子,继而刺激血管形成或协同细胞间的作用,介导了自身免疫性疾病的发生、发展^[22]。Fractalkine 对单核细胞、T 细胞以及自然杀伤细胞均有不同程度的化学黏附活性,从而参与了炎症反应过程,且其可在初期内皮细胞中被白细胞介素-1、干扰素- γ 以及肿瘤坏死因子- α

等炎症因子诱导,其表达水平可在一定程度上反映机体炎症反应程度^[23]。此外,研究组 FT3、FT4 水平均高于对照组,而 TSH 水平低于对照组。其中主要原因可能在于:FT3、FT4、TSH 属于循环血中的甲状腺激素活性部分,在血液中维持相对恒定,并维持正常生理功能,从而可在一定程度上反映甲状腺功能状态,且不受血液中甲状腺结合球蛋白以及含碘杂质的影响。而 GD 患者甲状腺存在不同程度的损害,继而导致其甲状腺功能下降,最终引起上述各项指标水平的升高^[24,25]。另外,研究组 TGAb、TPOAb 及 TRAb 水平均高于对照组,这反映了 GD 患者存在明显的甲状腺自身抗体水平异常。分析原因,可能是由于 TGAb 结合甲状腺球蛋白后,可通过 Fc 受体与结合的抗体相互作用激活自然杀伤细胞,攻击靶细胞,导致甲状腺细胞破坏,从而在 GD 的发生、发展过程中起着至关重要的作用;TPOAb 是破坏性的甲状腺的自身免疫抗体,可通过补体起到细胞毒性作用,继而对甲状腺滤泡细胞产生破坏作用,其在血液中的表达水平和甲状腺活动性性腺反应有关^[26,27]。TRAb 可通过 TSH 兴奋性抗体和 TSH 受体结合,进一步发挥兴奋甲状腺滤泡细胞的作用,同时可通过腺苷酸环化酶-cAMP 或(和)磷脂酰肌醇-钙离子等级联反应途径起到和 TSH 相同的生物学效应^[28-30]。本研究经 Pearson 相关性分析发现,血清 CYR61、Fractalkine 水平与 GD 患者 FT3、FT4、TGAb、TPOAb、TRAb 水

平均呈正相关,而与血清 TSH 呈负相关。这提示了血清 CYR61、Fractalkine 水平与 GD 患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体密切相关,即随着上述指标水平的升高,患者甲状腺功能下降、甲状腺自身抗体水平异常程度越明显。考虑原因,可能是 CYR61、Fractalkine 可通过调控炎症细胞因子的表达,从而促进 GD 的发生、发展,对患者甲状腺功能造成损害,最终引发甲状腺相关指标的异常表达。由此可知,在临床实际工作中可能通过检测上述两项血清学指标水平,进一步实现对患者的甲状腺功能及甲状腺自身抗体状况的评估。本研究的创新之处在于较为深入地分析了 CYR61、Fractalkine 水平与 GD 患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体的关系,从而可为临床诊治工作的进行提供新的思路。同时在本次研究过程中,还存在着相应的局限性及不足之处,比如研究样本量较少,未开展与其他医疗机构的多中心协同研究。今后可针对上述方面进行针对性的优化,通过扩充样本容量,开展多中心研究等方式进一步深入地总结并分析数据,从而获得更加精准及具有代表性的研究结论。

综上所述,CYR61、Fractalkine 过表达可能和 GD 的发生、发展密切相关,临床工作中对上述指标进行检测,有利于临床医生对患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体状况的评估。

参考文献(References)

- Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101388-101389
- Allelein S, Schott M. Graves' Disease [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2021, 146(20): 1337-1343
- Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101387
- 李田田,邹小白,范红旗,等.江苏省 Graves 病诊疗现状调查分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(7): 576-580
- 杜娟,王欣,谭贵琴,等. Graves 病易感基因研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(4): 126-132
- 王俊杰,姜艳,付冬冬,等.血管紧张素 II 通过上调富含半胱氨酸蛋白 61 表达诱导 HEK293T 细胞凋亡 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 810-815
- Choi C, Jeong W, Ghang B, et al. Cyr61 synthesis is induced by interleukin-6 and promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 275
- Lee SM, Lee KH, Park SY, et al. Expression of Cyr61 is associated with clinical course in patients with Crohn's disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 129
- 李茂,龙润莹,张焱皓,等. Fractalkine/CX3 CR1 信号轴在炎症疾病中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(19): 2415-2418
- Raspé C, Hücherl K, Rath S, et al. NF-kappaB-mediated inverse regulation of fractalkine and CX3CR1 during CLP-induced sepsis[J]. *Cytokine*, 2013, 61(1): 97-103
- 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 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882
- Jariyawattananat V, Sungkanuparph S, Sriphrapradang C. Characteristics of graves disease in hiv-infected patients on antiretroviral therapy[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(6): 612-618
- Lee C, Chen SF, Yang YC, et al. Association between Graves' disease and risk of incident systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based cohort study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(2): 240-245
- Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(2): 177-182
- 孙涛,侯海峰,李群伟,等. 中国人群 CTLA-4 基因第 49 位点和 CT60 位点多态性与毒性弥漫性甲状腺肿相关性的 Meta 分析[J]. *中国预防医学杂志*, 2016, 17(7): 481-485
- 徐京京,王晓非.富含半胱氨酸蛋白 61(CYR61/CCN1)与风湿病关系的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1423-1426
- 翟天航,孙悦,火蓉芬,等. IL-17 调控类风湿性关节炎滑膜细胞 SENP6 表达与 Cyr61 关系初探[J]. *现代免疫学*, 2015, 35(1): 1-5
- 高兰,郝燕捷,张卓莉.高半胱氨酸蛋白 61 与自身免疫性疾病[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2014, 8(3): 259-264
- 黎娜,朱文玲,陈莲凤,等.单核细胞趋化因子 1 和 Fractalkine 对平滑肌细胞增殖、趋化和组织因子表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(11): 975-978
- 范丽娟,李慧,张慧敏,等.信号转导和转录活化因子 3 通过趋化因子 CX3C 配体 1 促进血管内皮细胞增殖迁移[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(4): 677-686
- Kuzma M, Vaňuga P, Binkley N, et al. High Serum Fractalkine is Associated with Lower Trabecular Bone Score in Premenopausal Women with Graves' Disease[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(8): 609-614
- Muraoka S, Nishio J, Kuboi Y, et al. Rationale for and clinical development of anti-fractalkine antibody in rheumatic diseases [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(11): 1309-1319
- Inoue K, Morimoto H, Ohgidani M, et al. Modulation of inflammatory responses by fractalkine signaling in microglia[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0252118
- 刘欣荣,苏俊平,赵长春,等. Graves 病患者血清炎症因子、骨代谢指标、甲状腺功能与骨密度的关联分析[J]. *河北医药*, 2018, 40(23): 3562-3565
- 赵静,王慧玲. Graves 病患者血清 N-MID、T-P1NP 及 β -CTX 水平与甲状腺功能的相关性[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(20): 18-21
- 马金刚,魏红丽,尚恒. Graves 病患者外周血 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体间的相关性分析[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(1): 21-26
- Birjandi B, Ramezani Tehrani F, Amouzegar A, et al. The association between subclinical hypothyroidism and TPOAb positivity with infertility in a population-based study: Tehran thyroid study (TTS)[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 108
- 郭琳,伍泉,李洁星,等.促甲状腺素受体抗体及白细胞介素 -2、白细胞介素 -6 在 Graves 病 131I 治疗中的变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(10): 1969-1972, 1955
- 牟卫东,朱雪琳,黄小华,等.促甲状腺激素及其自身抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的应用价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(12): 1527-1530
- Suzuki N, Yoshihara A, Yoshimura Noh J, et al. TRAb elevations occurred even in the third trimester; a case of a mother of a child with neonatal thyroid dysfunction, who received radioactive iodine therapy for Graves' disease[J]. *Endocr J*, 2020, 67(10): 1019-1022