

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.17.019

TRAb 在 Graves 病 ^{131}I 治疗中的临床价值

彭 东 徐可为 王荣辉 何 燕 黄德娟 刘徽婷 潘 科

(重庆三峡中心医院核医学科 重庆 404000)

摘要 目的:探讨促甲状腺激素受体抗体(TRAb)在 Graves 病 ^{131}I 治疗中的临床价值。**方法:**回顾性分析我院经 ^{131}I 治疗的 186 例 Graves 病患者,与 70 例健康对照组分别于 ^{131}I 治疗前及治疗后 3、6、12 和 18 月采用电化学发光免疫分析法(ECLA)动态检测血清 TRAb、FT3、FT4、TSH 浓度变化,进行统计分析,并计算 TRAb 的阳性率。**结果:**70 例健康对照组 TRAb 水平 1.09 ± 0.45 IU/L,186 例 Graves 病 ^{131}I 治疗前血清 TRAb 水平 9.95 ± 7.18 IU/L,明显高于健康对照组,两组比较有显著的统计学意义($t=-10.306, P<0.001$)。 ^{131}I 治疗 3 月后 TRAb 水平 14.81 ± 10.37 IU/L,明显高于治疗前($t=-5.26, P<0.001$); ^{131}I 治疗 6 月后 TRAb 水平 12.33 ± 8.73 IU/L 开始下降,治疗 12 月后 TRAb 水平 3.14 ± 0.87 IU/L 明显降低;治疗 18 月后 TRAb 水平 1.19 ± 0.45 IU/L 与健康对照组比较差异无统计学意义($t=-1.588, P=0.113$)。Graves 病 ^{131}I 治疗前 TRAb 阳性率为 93.5%, 治疗后 3、6、12、18 个月 TRAb 阳性率分别为 93.5%、79.6%、27.4%和 8.6%。**结论:**Graves 病 ^{131}I 治疗中检测 TRAb 水平具有指导治疗、判断疗效、预测复发等重要的临床价值。

关键词:格雷夫斯病;促甲状腺激素受体抗体; ^{131}I 碘治疗;电化学发光免疫分析

中图分类号:R581.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)17-3276-04

Clinical Value of Serum TRAb in Graves' Disease Before and After ^{131}I Therapy

PENG Dong, XU Ke-wei, WANG Rong-hui, HE Yan, HUANG De-juan, LIU Hui-ting, PAN Ke

(Department of Nuclear Medicine, Chongqing Shanxia Central Hospital, Chongqing, 404000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical value of serum TRAb in Graves' disease before and after ^{131}I therapy. **Methods:** A total of 186 patients of Graves' disease and 70 normal controls were included in the study. Serum concentration of TRAb were measured by ECLA before and at 3,6,12 and 18 months after ^{131}I radiotherapy. **Results:** The TRAb level of 70 normal controls was (1.09 ± 0.45) IU/L. Abnormally higher TRAb level(9.95 ± 7.18 IU/L) was noted in patients before ^{131}I treatment($t=-10.31, P<0.001$). The TRAb level increased to $(14.81 \pm 10.37$ IU/L) at 3 months after ^{131}I therapy ($t=-5.26, P<0.001$), before it dropped to $(12.33 \pm 8.73$ IU/L) and $(3.14 \pm 0.87$ IU/L) at 6 and 12 months respectively ($t=-2.89$ and $t=12.85, P<0.05$). At 18 months after ^{131}I radiotherapy, the level of TRAb (1.19 ± 0.45 IU/L) was back to normal with no difference to that of normal controls($t=-1.59, P>0.05$). Before ^{131}I treatment of Graves' disease TRAb positive rate was 93.5% and at 3,6, 12,18 months after treatment TRAb positive rates were 93.5%, 79.6%, 27.4% and 8.6%. **Conclusion:** It is of great significance to measure serum concentrations of TRAb after ^{131}I radiotherapy for Graves' disease, which is of important clinical value for therapy guidance, efficacy assessment and recurrence prediction.

Key words: Graves' disease;Thyrotropin receptor antibodies (TRAb); ^{131}I radiotherapy; Electrochemiluminescence immunoassay assay(ECLA)

Chinese Library Classification(CLC): R581.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)17-3276-04

前言

近年来,受多种因素影响,Graves 病(简称 GD)发病率逐年升高,占甲亢发病总数的 70% 以上^[1]。毒性弥漫性甲状腺肿是其临床主要表现,伴有甲状腺功能亢进。目前治疗 GD 的方法以核医学科 ^{131}I 治疗、内科抗甲状腺药物治疗、外科手术治疗为主,由于 ^{131}I 疗法具有安全、简便、复发率低等优势,临床医生和 GD 患者普遍愿意接受。然而 ^{131}I 治疗也存在着如下缺点:部分患者会发生甲状腺功能减低,虽然一半以上早发甲减在 ^{131}I 治疗后半年内能自然恢复,但也有少数转变为晚发甲减;晚发

甲减多为永久性甲减。已有研究证实促甲状腺受体抗体(TRAb)在 Graves 病的发生发展中有着重要作用,其活性的高低是自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的发生、发展或转化的重要原因。在 Graves 病患者血清中可以测到促甲状腺受体抗体(TRAb),而很少在其他类型甲亢患者血清中测出 TRAb,所以 Graves 病的诊断依据、疗效判断和复发预测以血清 TRAb 的测定结果为其指标之一。本文对 186 例 Graves 病患者经 ^{131}I 治疗前、治疗后 3、6、12 和 18 个月的血清 TRAb 变化进行回顾性分析,现将结果汇报如下:

1 材料与方法

1.1 一般材料

对照组:选择无甲状腺疾病史的健康体检者 70 例(男 20,

作者简介:彭东(1975-),男,本科,主治医师,从事放射性核素影像诊断与治疗方面的研究,E-mail:lxfpd@sina.com

(收稿日期:2013-11-25 接受日期:2013-12-20)

女 50), 年龄 18~67 岁, 平均年龄 42.8 ± 11.5 岁, 无心、肺、肾等重要脏器疾病, 血清 FT3、FT4、TSH 检测均在正常范围。

Graves 病组: 为 2008 年 1 月~2011 年 6 月期间在我院核医学科诊治的患者共 186 例, 男 46 例, 女 140 例, 年龄 17~69 岁, 平均年龄 41.9 ± 13.6 岁, 其中初诊 52 例, 术后复发 14 例, 抗甲状腺药物(ATD)治疗效果不佳或复发者 120 例; 所有患者均经过甲状腺 ^{131}I 摄取率测定, 血清甲状腺激素(FT3、FT4、TSH)测定及临床症状证实为 Graves 病, 无心、肺、肾等重要脏器疾病。

1.2 方法

1.2.1 血清各指标的检测方法 清晨空腹采集病例静脉血 4mL, 待血液完全凝固后离心分出血清, 于当日采用电化学发光免疫分析法测定 FT3、FT4、TSH 及 TRAb, 所用仪器为罗氏 Combas 6000 型全自动电化学发光免疫分析仪, 试剂由 Roche 公司提供。

1.2.2 治疗及随访 186 例 Graves 病患者均用 ^{131}I 治疗。在治疗前, 对患者血清 TRAb、FT3、FT4、TSH 进行检测, 并检测患者甲状腺 2、6 和 24h 摄碘率, 甲状腺显像及触诊估算甲状腺质量和甲状腺摄 ^{131}I 的有效半衰期。按公式: ^{131}I 治疗剂量(MBq)= 每克甲状腺组织所需剂量 (MBq/g)×甲状腺质量(g)/ 甲状腺 24h 摄碘率(%), 同时将患者对 ^{131}I 的敏感因素(患者年龄、甲状腺所摄 ^{131}I 的有效半衰期、甲状腺大小与质地、是否用抗甲状腺药物及手术治疗等) 考虑在内, 酌情增减 ^{131}I 给药剂量。于治疗后 3、6、12 和 18 月对患者进行随访检测 FT3、FT4、TSH 及 TRAb。将患者治疗前 TRAb 水平与对照组、治疗后 3、6、12、18 月

TRAb 水平与治疗前比较。患者 TRAb 水平高于 1.67IU/L 为阳性, 并计算 ^{131}I 治疗后不同时期、不同甲状腺功能组的 TRAb 水平阳性率。

1.3 统计学方法

数据统计分析采用 SPSS19.0 软件, 数据以均数± 标准差表示, 检验方法有两独立样本 t 检验、配对 t 检验以及 c2 检验等, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 ^{131}I 治疗前、后 TRAb 变化情况及阳性率

正常对照组血清 TRAb 水平为 1.09 ± 0.45 IU/L, Graves 病组治疗前血清 TRAb 水平为 9.95 ± 7.18 IU/L, 治疗后 3、6、12 和 18 个月血清 TRAb 水平分别为 14.81 ± 10.37 IU/L、 12.33 ± 8.73 IU/L、 3.14 ± 0.87 IU/L 及 1.19 ± 0.45 IU/L, 治疗前血清 TRAb 水平较对照组明显升高, 两组比较有显著的统计学意义 ($P < 0.05$); Graves 病患者经 ^{131}I 治疗后 3、6 个月明显高于治疗前, 以治疗后 3 个月 TRAb 含量升高水平显著; 治疗后 12 月血清 TRAb 水平下降明显, 治疗后 18 个月多数患者血清 TRAb 水平降至正常水平; 但治疗后血清 TRAb 水平与治疗前比较有显著的统计学意义 ($P < 0.05$)。Graves 病 ^{131}I 治疗前 TRAb 阳性率为 93.5% (174/186), 治疗后 3、6、12、18 月 TRAb 阳性率分别为 93.5% (174/186)、79.6% (148/186)、27.4% (51/186) 和 8.6% (16/186), 差异具有统计学意义 ($c2=493.291, P < 0.001$)。结果见表 1。

表 1 两组 ^{131}I 治疗前、后 TRAb 变化情况及阳性率

Table 1 Change and positive rate of TRAb before and after ^{131}I treatment between two groups

组别 Groups	时间 Time	TRAb (IU/L)	TRAb 阳性率 (%) Positive rate of TRAb (%)	t	P
对照组 (n=70) Control group (n=70)		1.09 ± 0.45	0		
Graves 病组 (n=186) Graves disease group (n=186)	治疗前 Before treatment	$9.95 \pm 7.18^*$	93.5(174/186)	-10.31	< 0.001
	治疗后 3 月 3 months after treatment	$14.81 \pm 10.37^{\Delta}$	93.5(174/186)	-5.26	< 0.001
	治疗后 6 月 6 months after treatment	$12.33 \pm 8.73^{\Delta}$	79.6(148/186)	-2.89	0.004
	治疗后 12 月 12 months after treatment	$3.14 \pm 0.87^{\Delta}$	27.4(51/186)	12.85	< 0.001
	治疗后 18 月 18 months after treatment	$1.19 \pm 0.45^*$	8.6(16/186)	-1.59	0.113

注: t 值由比较 TRAb 是否相同获得, “*”表示与对照组比较, “ Δ ”表示与治疗前比较。

Note: t values obtained from whether the comprison of TRAb was the same, “*” means that compared with the control group, “ Δ ” represents that compared with before treatment.

2.2 Graves 病患者 ^{131}I 治疗后不同时期、不同甲状腺功能状态时 TRAb 的阳性率

^{131}I 治疗后甲状腺功能正常、亚临床甲减及临床甲减患者在 3~18 个月内血清 TRAb 水平仍可升高, 但伴随时间的增加, TRAb 阳性率逐渐下降。

3 讨论

促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 是一种由 B 淋巴细胞产生具有异质性的特异免疫球蛋白^[9]。其可分为甲状腺阻断抗体 (TSAb) 和甲状腺刺激抗体 (TSAb) 两种, 分别作用在促甲状腺激素受体

表 2 131I 治疗后不同时期、不同甲状腺功能状态时 TRAb 的阳性率(%,n)
Table 2 Positive rate of TRAb in different times and thyroid function after 131I treatment

组别 Groups	治疗后时间(月) After treatment time(months)				X ²	P
	3	6	12	18		
正常组 Normal group	92.0(115/125)	73.6(89/121)	10.7(12/112)	4.3(5/116)	280.17	9<0.001
亚临床甲亢组 Subclinical hyperthyroidism group	85.0(17/20)	64.3(9/14)	45.5(5/11)	50.0(3/6)	6.04	0.110
甲亢组 Hyperthyroid group	100(20/20)	100(19/19)	100(14/14)	50.0(2/4)	27.46	<0.001
亚临床甲减组 Subclinical hypothyroidism group	92.9(13/14)	90.9(10/11)	77.8(7/9)	40.0(2/5)	7.81	0.050
甲减组 Hypothyroidism group	90.0(9/10)	87.5(21/24)	36.1(13/36)	10.0(4/40)	46.94	<0.001

(TSHR)胞外区域的不同结合位点上^[3]。TSAb 与甲状腺细胞上的 TSH 受体结合,激活 cAMP,增加甲状腺组织增生和 T3、T4 合成、分泌,其主要效仿 TSH 的作用,但 TSAb 没有负反馈机制,甲状腺细胞受 TSAb 的持续刺激,TSH 的调控平衡也受到影响,这是导致的 Graves 病发生、发展的主要原因^[4]。

TRAb 是 Graves 病患者最重要的自身抗体和特征性标志物,成为 Graves 病诊断和监测疗效的主要检测项目之一,其测定方法有生物分析法和受体分析法^[5-8],本文所用为第 3 代受体分析法,以甲状腺刺激单克隆 M22 为标记物,取代了 TSH 标记物,方法的特异性和灵敏度有了很大提高。TRAb 在未经治疗的 Graves 病患者中的检出率在 90% 以上,与 Graves 病的发病、复发和病程有密切的关系^[9-11]。有关 TRAb 在 Graves 病患者¹³¹I 治疗中的应用国外早有报道,国内对 TRAb 的报道也逐年增多^[12,13]。本文资料显示 Graves 病患者¹³¹I 治疗前 TRAb 水平为 9.95±7.18 IU/L 明显高于健康对照组,两组比较有显著的统计学意义(P<0.001)。Graves 病患者¹³¹I 治疗前 TRAb 阳性率为 93.5%,与文献报道的 75%~96% 结果相符^[14]。

本文结果显示,186 例 Graves 病患者接受¹³¹I 治疗后 3、6 个月 TRAb 含量明显高于治疗前,TRAb 升高更为明显(P<0.001)是在治疗后 3 个月,表明 Graves 病患者免疫改变的高峰期集中在经¹³¹I 治疗后半年之内,这是由于经¹³¹I 治疗后,一定程度上破坏了甲状腺滤泡细胞,导致大量甲状腺自身抗原释放,自身抗体在刺激过程中大量产生。Graves 病患者治疗 12 个月后,TRAb 含量与治疗前比较明显降低,差异有统计学意义(P<0.001),说明 Graves 病患者免疫缓解期是经¹³¹I 治疗后一年,与相关文献^[15]结果相符。Graves 病患者治疗 18 个月后,多数患者 TRAb 含量已降至正常水平,说明 Graves 病患者达到完全免疫缓解是在经¹³¹I 治疗后一年半左右。

不同时间、不同甲状腺功能状态下 TRAb 阳性率不同。Graves 病患者经¹³¹I 治疗后,甲状腺功能正常,甲亢症状消失患者 12~18 个月内仍存在血清 TRAb 水平升高的可能性,但伴随时间的增加,TRAb 阳性率逐渐下降;经¹³¹I 治疗后未痊愈的 Graves 病患者 TRAb 持续阳性,因此 Graves 病患者¹³¹I 治疗失败的原因之一是 TRAb 持续阳性;本研究结果示:¹³¹I 治疗后甲减 Graves 患者 TRAb 仍有很高的阳性率,这与 TRAb 中的 TSBAb 起了重要作用有一定程度的关系^[16-19]。因此甲亢、甲减都可以成为 TRAb 升高的原因。同时有研究认为,¹³¹I 治疗后 TRAb 升高是易发生甲减信号的可能性^[20],因为¹³¹I 治疗后抗辐

射的 T 辅助细胞仍保持刺激 TRAb 产生,甲状腺内抑制性 T 细胞对辐射更敏感。

总之,Graves 病患者在¹³¹I 治疗前进行血清 TRAb 水平检测有助于对 Graves 病的诊断;动态监测接受¹³¹I 治疗后血清 TRAb 水平对了解治疗后的疗效评价、免疫反应状态及预测复发方面有着非常重要的临床意义。

参考文献(References)

- [1] 查兵兵,刘军,查英,等. Graves 病患者¹³¹I 治疗前后 CD4+CD25+Foxp3+ 调节性 T 细胞的变化[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(11):1032-1035
Zha Bing-bing, Liu Jun, Zha Ying, et al. The change of CD4+CD25+Foxp3+regulatory T cells in peripheral blood of patients with Graves disease treated by iodine-131 [J]. Chinese Journal of Immunology, 2012, 28(11): 1032-1035
- [2] Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. levance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy: comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay [J]. Eye (Lond), 2013, 27(10):1231
- [3] Hen K, Czarnywojtek A, Florek E, et al. The etiology of Graves' disease-current state of knowledge [J]. Przegl Lek, 2012, 69 (10): 1132-1134
- [4] Arao T, Morimoto I, Kakinuma A, at al. Thyrocyte proliferation by cellular adhesion to infiltrating lymphocytes through the intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function-associated antigen-1 pathway in Graves' disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (1): 382-389
- [5] Shinall MC Jr, Broome JT, Baker A, et al. Is potassium iodide solution necessary before total thyroidectomy for Graves disease [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(9): 2964-2967
- [6] Sato M, Storb R, Loretz C, et al. Inducible costimulator (ICOS) up-regulation on activated T cells in chronic graft-versus-host disease after dog leukocyte antigen-nonidentical hematopoietic cell transplantation: a potential therapeutic target [J]. Transplantation, 2013,96(1): 34-41
- [7] Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis[J]. Eur J Neurol, 2013,20(9):1272-1276
- [8] Couderc E, Cante V, Renaud O, et al. Graves' dermopathy on the big toe [J]. Ann Dermatol Venereol, 2013, 140(5): 382-385

- [9] Szumowski P, Abdelrazek S, Mojsak M, et al. Parathyroid gland function after radioiodine (131I) therapy for toxic and non-toxic goitre[J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(5):340-345
- [10] Li Y, Kim J, Diana T, et al. A novel bioassay for anti-thyrotrophin receptor autoantibodies detects both thyroid-blocking and stimulating activity [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 173(3):390-397
- [11] BW, Buckle AM, Dunn-Walters D, et al. Yersinia enterocolitica provides the link between thyroid-stimulating antibodies and their germline counterparts in Graves' disease [J]. J Immunol, 2013, 190(11): 5373-5381
- [12] Ignjatovic VD, Matovic MD, Vukomanovic VR, et al. Is there a link between Hashimoto's thyroiditis and primary hyperparathyroidism A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients[J]. Hell J Nucl Med, 2013, 16(2):86-90
- [13] Lewis A, Atkinson B, Bell P, et al. Outcome of 131I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen[J]. Ulster Med J, 2013, 82(2): 85-88
- [14] Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2001, 30(2):315-337
- [15] Ayturk S, Demir MV, Yaylac S, et al. Propylthiouracil induced leukocytoclastic vasculitis: A rare manifestation [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(2):339-340
- [16] Aranha AA, Amer S, Reda ES, et al. Autoimmune thyroid disease in the use of alemtuzumab for multiple sclerosis: a review [J]. Endocr Pract, 2013, 19(5):821-828
- [17] Amashukeli M, Korinteli M, Zerekidze T, et al. The negative correlation between thyrotropin receptor-stimulating antibodies and bone mineral density in postmenopausal patients with Graves' disease[J]. J Investig Med, 2013, 61(5): 842-847
- [18] Inaba H, Moise L, Martin W, et al. Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides [J]. Endocrinology, 2013, 154(6): 2234-2243
- [19] Galili U. Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits [J]. Immunology, 2013, 140(1): 1-11
- [20] Sinha A, Abinun M, Gennery AR, et al. Graves' immune reconstitution inflammatory syndrome in childhood [J]. Thyroid, 2013, 23(8): 1010-1014

(上接第 3231 页)

- [15] 李君牧, 廖端芳. 机械应激的血管生物学意义与动脉粥样硬化[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(3):217-219
Li Jun-mu, Liao Duan-fang. Biological significance of vascular atherosclerosis mechanical stress and atherosclerosis [J]. International Journal of Pathology and Clinical Science, 2008, 28(3): 217-219
- [16] 李淑萍, 张宗玉, 童坦君. 衰老细胞相关信号传递系统 [J]. 实用老年医学, 2002, 16(2):60-64
Li Shu-ping, Zhang Zong-yu, Tong Tan-jun. Senescent cells associated signaling systems[J]. Practical Geriatrics, 2002, 16(2):60-64
- [17] H Li, W Wang, X Liu, et al. Transcriptional factor HBP1 targets P16INK4A, upregulating its expression and consequently is involved in Ras-induced premature senescence [J]. Oncogene, 2010, 29(2): 5083-5094
- [18] Mi-Sung Kim, Eun-Jung Lee, Hyeon-Reh Choi Kim. p38 Kinase Is a Key Signaling Molecule for H-Ras-induced Cell Motility and Invasive Phenotype in Human Breast Epithelial Cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(1): 5454-5459
- [19] 何凌峰, 侯树坤, 管考鹏, 等. 热休克蛋白 70 mRNA 在膀胱癌中的表达及与细胞凋亡的关系 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(6): 374-376
He Ling-feng, Hou Shu-kun, Guan Kao-peng, et al. Heat shock protein 70 mRNA expression in bladder cancer and its relationship with apoptosis[J]. Chinese Journal of Urology, 2004, 25(6): 374-376
- [20] Cook SJ, AziZ N, Mc Mahon M. The repertoire of fos and jun protein expressed during the G1 phase of the cell cycle is determined by the duration of the mitogen-activated protein kinase activation[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(1): 330-341