

• 经验交流 •

甲状腺抗体亚临床性甲减患者免疫功能的研究

伊学军, 翟建新

(天津中医药大学第一附属医院检验科, 天津 300193)

摘要:目的 探讨甲状腺抗体阳性的亚临床性甲状腺功能减退(SHO)患者在病情发展的不同阶段, 自身免疫反应的变化。方法 将 95 例住院甲状腺抗体阳性的 SHO 按照甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的浓度, 分为高中低 3 组, 以 30 例健康体检者为正常对照组, 检测甲状腺激素、免疫球蛋白浓度、T 细胞亚群, 分析各组间指标的差异。结果 低浓度组的促甲状腺激素(TSH)、免疫球蛋白 G(IgG)、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于正常对照组 ($P < 0.05$), CD8⁺ 显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); 中浓度组的 TSH、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD16⁺、免疫球蛋白 E(IgE)、显著高于正常对照组 ($P < 0.05$), IgG、免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 M(IgM)、C3、C4、CD8⁺ 显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); 高浓度组的 TSH、CD-CD8⁺、CD16⁺ 显著高于正常对照组 ($P < 0.05$), 血清游离甲状腺素(FT4)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著低于正常对照组 ($P < 0.05$)。结论 甲状腺抗体阳性的 SHO 患者随着甲状腺抗体浓度的增加, 体内自身免疫反应由补体介导的细胞毒反应转为 IV 型变态反应, 再转为抗体依赖细胞介导细胞毒反应, 是由体液免疫到细胞免疫的过程。

关键词: 亚临床性甲状腺功能减退; 甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 自身免疫

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.067

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)15-2109-03

亚临床型甲状腺功能减退(SHO)是以血清促甲状腺素(TSH)升高为主要特征, 伴有或不伴有甲状腺激素的变化及临床症状的内分泌疾病。SHO 虽有一定的自限性, 但是由于病情与个体的差异, 每个患者进展为临床甲减的概率不一样。文献[1]报道 TSH 升高的 SHO 患者, 伴有甲状腺抗体阳性、血脂增高、甲状腺肿大其中任何一项, 就应给予替代治疗。甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性的亚甲减患者发展为临床型甲减的机率可能与患者的免疫反应状态及甲状腺自身抗体的浓度有关^[3]。为此, 研究者将 95 例 TGAb、TPOAb 阳性的 SHO 患者按照抗体的浓度分成低、中、高 3 组, 进行综合分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 7~10 月来自本院的 30 例健康体检者为正常对照组, 女 21 例, 男 9 例, 年龄 30~45 岁。按照 TGAb 和 TPOAb 的浓度分作 3 个病例组, 分别为低浓度组 30 例(TGAb 35~200 IU/mL, TPOAb 15~100 IU/mL)、中浓度组 35 例(TGAb 201~500 IU/mL, TPOAb 101~300 IU/mL)、高浓度组 30 例(TGAb > 501 IU/mL, TPOAb > 301 IU/mL)。纳入标准: TGAb > 34 IU/mL, TPOAb > 12 IU/mL, TSH > 10.0 mIU/L、已经检测了甲状腺激素与 T 淋巴细胞亚群等相关项目, 排除了其他自身免疫性疾病。

1.2 方法 经 TT3、TT4、TSH、FT3、FT4、TGAb、TPOAb 检测全部正常, 晨起空腹取血 5 mL, 分置干管和肝素抗凝管中, 干管 37 °C 水浴 30 min 后分离血清, 检测免疫球蛋白 G、A、M、E 与补体 C3、C4, 肝素抗凝管充分混匀后检测 T 淋巴细胞亚

群; 收集 95 例住院患者的血清 500 μL 冰冻保存。甲状腺激素的检测采用 AXSYM 微粒子发光全自动免疫分析仪(美国 Abbott 公司); 甲状腺激素与 TGAb、TPOAb 的检测配套试剂; 免疫球蛋白的检测: IMMAGE800 特种蛋白分析仪(美国 Beckman 公司), 免疫球蛋白的检测配套试剂; T 淋巴细胞亚群检测采用 FACScalibur 型流式细胞仪(美国 Becton-Dickinson 公司), 试剂为同公司的 Multi TEST IMK 试剂盒。全部标本室温复融后, 检测 IgG、IgA、IgM、IgE 与补体 C3、C4。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计软件, 正常对照组与 3 个病例组的免疫球蛋白、T 淋巴细胞亚群、甲状腺激素进行 *F* 检验和 *Q* 检验, 中浓度组内两部分数据采用 *t* 检验, 相关性分析采用 Pearson 双变量分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组甲状腺激素水平比较 3 个病例组的 TT3、TT4、FT3 水平与正常对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 3 个病例组的 TSH 水平[低浓度组(11.49 ± 0.73) μIU/mL、中浓度组(15.78 ± 2.63) μIU/mL、高浓度组(24.35 ± 4.26) μIU/mL]与正常对照组[(1.80 ± 0.92) μIU/mL]比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高浓度组 FT4 水平[(0.92 ± 0.31) ng/dL]与正常对照组[(1.14 ± 0.33) ng/dL]、低浓度组[(1.14 ± 0.32) ng/dL]、中浓度组[(1.20 ± 0.35) ng/dL]比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 各组免疫球蛋白的比较 见表 1。

2.3 各组 T 淋巴细胞亚群水平比较 见表 2。

表 1 各组免疫球蛋白水平比较(̄x ± s)

项目	正常对照组	低浓度组	中浓度组	高浓度组	<i>F</i>	<i>P</i>
IgG(mg/dL)	1 001.53 ± 179.37	1 972.92 ± 358.39	476.02 ± 590.07	986.66 ± 216.83	61.04	0.00
IgM(mg/dL)	143.13 ± 72.40	157.79 ± 82.16	60.06 ± 85.15	149.33 ± 83.17	7.70	0.00
IgA(mg/dL)	209.89 ± 114.69	254.29 ± 99.10	111.87 ± 146.51	225.45 ± 126.88	6.14	0.00
C3(mg/dL)	113.53 ± 22.36	110.89 ± 21.87	49.80 ± 53.11	107.64 ± 24.03	20.65	0.00
C4(mg/dL)	25.91 ± 7.19	25.02 ± 6.68	11.40 ± 11.54	26.29 ± 5.77	18.75	0.00
IgE(IU/mL)	75.47 ± 41.34	72.94 ± 48.91	115.41 ± 71.93	72.94 ± 48.91	3.41	0.02

表 2 各组 T 淋巴细胞亚群水平比较(±s)

项目	正常对照组	低浓度组	中浓度组	高浓度组	F	P
CD3 ⁺ (%)	69.30±3.17	71.23±3.13	77.82±5.85	56.80±4.12	93.88	0.00
CD4 ⁺ (%)	41.76±4.03	49.77±2.42	57.41±3.90	32.94±3.88	184.16	0.00
CDCD8 ⁺ (%)	27.36±2.94	22.75±1.11	22.43±1.54	35.83±3.39	134.82	0.00
CD4 ⁺ /CDCD8 ⁺	1.53±0.12	2.19±0.11	2.56±0.16	0.93±0.19	542.35	0.00
CD16 ⁺ (%)	15.58±2.05	17.41±1.88	31.07±4.29	41.33±5.86	237.31	0.00

2.4 正常 IgE 与高 IgE 免疫球蛋白水平比较 中浓度组内 35 例患者按照 IgE 的正常值上限(165.3 IU/mL)分为正常 IgE 与高 IgE,正常 IgE 与高 IgE 免疫球蛋白水平比较,见表 3。

表 3 正常 IgE 与高 IgE 免疫球蛋白水平比较

项目	正常 IgE	高 IgE	t	P
IgG(mg/dL)	20.37±16.04	1159.51±250.96	-14.335	0.00
IgM(mg/dL)	5.45±3.51	141.97±83.01	-5.197	0.00
IgA(mg/dL)	16.41±10.84	255.07±138.16	-5.452	0.00
C3(mg/dL)	8.82±6.08	111.27±21.59	-14.626	0.00
C4(mg/dL)	2.73±1.70	24.40±6.14	-10.895	0.00

2.5 相关性分析 甲状腺抗体浓度与 TSH($r=0.800, P=0.00$)、CDCD8⁺($r=0.696, P=0.00$)、NK($r=0.856, P=0.00$)呈正相关,与 CD3⁺($r=-0.472, P=0.00$)、CD4⁺($r=-0.510, P=0.00$)、CD4⁺/CDCD8⁺($r=-0.582, P=0.00$)、IgG($r=-0.503, P=0.00$)呈负相关,与其他指标无相关性。

3 讨 论

甲状腺抗体针对甲状腺的特异性抗原起免疫反应,但由于抗原的特性、机体的反应情况以及病程发展的不同阶段,可以同时或先后出现不同类型的变态反应,自身免疫病造成了机体免疫系统的异常反应导致了甲状腺上皮细胞异常表达人类白细胞抗原,并以组织特异性方式把自身抗原提呈给自身反应性 T 淋巴细胞,从而启动致病性免疫应答^[2],体内的 T 淋巴细胞主要参与细胞免疫活动,所有的 T 淋巴细胞表面识别抗原为 CD3⁺,主要分为两个亚群:CD4⁺为辅助性 T 淋巴细胞(TH),有增强免疫应答的作用,分为 TH1 与 TH2 两部分,TH1 介导细胞免疫,TH2 介导体液免疫;CDCD8⁺为抑制性 T 淋巴细胞(TS),作用是抑制细胞相互作用,抑制自身 T 细胞对同种抗原的增殖作用,抑制 B 细胞产生免疫球蛋白;另外还存在自然杀伤细胞(NK),细胞表面识别抗原为 CD16⁺。

检测结果显示,低浓度组的免疫球蛋白中只有 IgG 显著高于正常对照组,可能是由于 TGAb 与 TPOAb 主要属于 IgG^[3],TGAb 引发补体介导的细胞毒反应(CMC),抗体抗原相结合,固定并激活补体,直接引起甲状腺滤泡细胞膜的损害与溶解,而 TPOAb 是一种阻断性抗体,与甲状腺滤泡内微粒体上的过氧化物酶(TPO)的结合,抑制了 TPO 促进甲状腺素合成的作用^[4],形成负反馈刺激 TSH 上升显著高于正常对照组,T 细胞亚群分布的情况为较正常对照组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著升高,CDCD8⁺显著降低,提示 TH 细胞的作用在增强,TS 细胞的作用在减弱,TH 细胞刺激 B 淋巴细胞产生大量抗体,提示此组患者体内的免疫性损伤以体液免疫为主。

中浓度组患者的 TSH 显著高于正常对照组和低浓度组,加之抗体浓度的增加提示着甲状腺的损伤正在加剧,需要垂体分泌更多的 TSH 刺激使残存的滤泡产生更多的甲状腺激素维持其正常的生理状态,免疫球蛋白(除 IgE)与补体显著低于正常对照组,可能是因为大量消耗所致,IgE 显著高于正常对照组说明此阶段变态反应转变为 I 型或 IV 型变态反应^[5],但 IV

型变态反应可能性最大,IV 型变态反应的发生主要由 TH 细胞介导,TH 细胞分泌细胞因子进行自我激活及巨噬细胞的激活,使血管扩张、通透性加强,为炎性细胞向病灶移行聚集创造条件。CD4⁺继续升高显著高于正常对照组与低浓度组,提示 TH 细胞的活性进一步加强,符合上述推断且与文献报道相似^[6];此组患者按照 IgE 可分为正常、高值,IgE 高组的免疫球蛋白和补体全部显著高于 IgE 正常组,T 细胞相关指标无明显不同,推测原因可能是一部分患者随着体内免疫变态反应的转变,免疫球蛋白和补体消耗大大减少,回升至正常范围,TH 细胞刺激 B 细胞产生免疫球蛋白的作用虽然在减弱,但 TS 细胞显著低于正常对照组,说明 B 细胞还未受到 TS 细胞的强烈抑制,另一部分患者的免疫球蛋白在恢复正常后还会暂时性地升高。说明中浓度组可能是体液免疫向细胞免疫转变的一个过渡状态,NK 细胞显著高于正常对照组也可证实此推断。

高浓度组的免疫球蛋白抗体与补体与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);T 细胞亚群中的 CDCD8⁺、CD16⁺显著高于正常对照组,CD3⁺、CD4⁺显著低于正常对照组,说明体内占绝对优势的是细胞免疫^[7];抗体依赖细胞介导细胞毒作用(ADCC)的反应特征基本符合此组患者的实验数据:甲状腺滤泡细胞为低浓度的 IgG 抗体所包绕,IgG 的 Fc 片段可与具有 Fc 受体的细胞(NK 细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞)相接触而引起靶细胞的溶解,此反应需要消耗能量但不涉及补体的固定,因此不会引起免疫球蛋白抗体与补体的降低,总 T 淋巴细胞与 TH 细胞的减少可能是过多的淋巴细胞迁移到甲状腺造成,TS 细胞功能增强,抑制 B 细胞产生免疫球蛋白,免疫球蛋白由暂时上升恢复到正常,这可能是机体完全过渡到细胞免疫的一个信号;TSH 显著高于其他组提示甲状腺滤泡的破坏仍在继续,部分患者的 FT4 降低说明此时的甲状腺的代偿功能已经达到极限,FT4 降低可能是甲状腺功能减退的先兆。

经相关性分析,TGAb 和 TPOAb 的浓度与 TSH 呈正相关,TSH 是判定 SHO 的首选指标,与 TGAb 和 TPOAb 联合检测可以更加准确地判断甲状腺受损程度、是否需要给予临床干预;与 CDCD8⁺ 和 CD16⁺ 呈正相关,IgG 呈负相关,说明 SHO 患者体内是细胞免疫逐渐加强的过程;与 CD3⁺ 和 CD4⁺ 呈负相关可能是细胞免疫的消耗和病灶的局部趋化造成。随着研究的逐步加深,SHO 患者自身免疫与病程过程必将有更圆满的解释。

参考文献

[1] 李妮,苏俐华,邢柳琼,等.桥本病伴甲减产妇产的婴儿血甲状腺激素和过氧化物酶抗体检测的临床意义[J].天津医药,2010,38(1):52-53.
 [2] 冯海燕,刘瑞凤,张开明.人骨髓间充质干细胞体外分离培养及向血管内皮样细胞分化的研究[J].中国免疫学杂志,2010,26:70-74
 [3] 李玉妹,单忠艳,关海霞,等.甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体阳性界值的确定及其临床意义[J].中华检验医学杂志,

2006, 29(9):780-783.

- [4] 刘坚, 张建团, 高小梅. 神经性皮炎患者甲状腺自身免疫性抗体及其功能状态的研究[J]. 山东医药, 2006, 46(10):53.
- [5] 朱萱萱, 倪文彭, 吴旭同, 等. 消风冲剂抗过敏的实验研究[J]. 内蒙古中医药, 2008, 20(6):39-40.
- [6] 刘晓鹤, 唐汉钧. 扶正清瘦方治疗桥本氏甲状腺炎实验研究[J].

中医药学刊, 2004, 22(3):497-499.

- [7] 叶廷军, 王佳宜, 郭斌. 桥本氏甲状腺炎 T 细胞的免疫分型及其临床意义[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(4):372-376.

(收稿日期:2014-02-28)

• 经验交流 •

肾小球肾炎患者检测 D-二聚体临床价值分析*

付小芬, 姚曼红, 朱良苗[△]

(重庆市开县人民医院检验科, 重庆 405400)

摘要:目的 研究 D-二聚体在肾小球肾炎中病情变化的诊疗价值。方法 检测 D-二聚体在正常对照组、急性肾小球肾炎及慢性肾小球肾炎组的水平变化, 分析浓度变化对肾小球肾炎的诊疗意义。结果 D-二聚体在慢性肾小球肾炎组与急性肾小球肾炎组、正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他凝血指标如凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)无明显变化。结论 D-二聚体水平与肾小球肾炎的病情变化呈正相关, 与其他凝血指标相比, 检测 D-二聚体的体内水平对肾小球肾炎的病情判断更具价值。

关键词: D-二聚体; 肾小球肾炎; 凝血系统

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.068

文献标识码: B

文章编号: 1673-4130(2014)15-2111-02

肾小球肾炎又称肾炎, 是一种常见的肾脏疾病, 常在细菌感染之后发病, 引起以弥漫性肾小球损害为主的免疫增生性疾病, 患者常表现为血尿、少尿、水肿及高血压等情况。该病分为急性和慢性两种, 急性肾小球肾炎起病快, 以血尿、水肿为主要临床表现, 慢性肾小球肾炎起病隐蔽, 主要以蛋白尿、少量血尿为主要临床表现^[1]。已知凝血系统在肾病的发生、发展进程中发挥了重要作用, 本研究首次通过研究急慢性肾小球肾炎的 D-二聚体及凝血指标如凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fbg)水平变化, 初步探讨凝血系统在肾小球肾炎发病中作用机制及其临床诊疗意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 12 月在本院确诊并接受治疗的肾小球肾炎患者 121 例, 其中急性肾小球肾炎 72 例(急性肾小球肾炎组), 男 40 例、女 32 例, 年龄 7~49 岁, 平均年龄 17.8 岁; 慢性肾小球肾炎 49 例(慢性肾小球肾炎组), 男 26 例、女 23 例, 年龄 10~56 岁, 平均 25.3 岁。各肾炎患者为初次发病或复发, 均在治疗前检测凝血指标包括 D-二聚体检测。另选择 50 例健康者为正常对照组, 其中男 31 例、女 19 例, 年龄 23~60 岁, 平均年龄 35.9 岁, 均无心脑血管病症, 检测前无使用抗凝剂、避孕药等干扰凝血功能的药物。

1.2 检测方法 所有患者清晨空腹采血, 用 109 mmol/L 枸橼酸钠按 1:9 抗凝, 仪器 SysmexCA-7000 全自动血凝仪, 检测试剂德国 DADE。

1.3 统计学处理 检测数据在 SPSS17.0 上统计, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数差异用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

急慢性肾小球肾炎组与正常对照组比较, D-二聚体与 Fbg 呈增高变化、APTT 呈缩短变化、PT 无明显变化, 见表 1。慢性肾小球肾炎组 D-二聚体水平与急性肾小球肾炎组、正常对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 Fbg 及 APTT 在

各组中变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 肾炎患者凝血指标的检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-二聚体 (mg/L)	PT (s)	APTT (s)	Fbg (g/L)
正常对照组	50	0.30±0.27	10.1±6.5	28.5±7.1	3.0±0.8
急性肾小球肾炎组	72	0.38±0.50	10.3±7.2	27.3±7.6	3.1±1.3
慢性肾小球肾炎组	49	0.92±0.60*	10.5±6.9	26.1±6.9	3.5±1.1

*: $P < 0.05$, 与其他两组比较。

3 讨论

肾小球肾炎是常见原发性肾小球疾病之一, 慢性肾炎、急性肾炎、急进性肾炎以及各种继发性肾小球疾病均可出现肾炎的各种临床表现^[2]。在其发病过程中, 体内的高凝状态, 血流缓慢, 肾小球局部循环障碍, 微血栓形成, 肾血管内凝血及继发纤溶, 是其进一步发展的因素^[3]。已知肾病综合征患者高凝状态及继发纤溶明显, APTT 缩短、Fbg 及 D-二聚体增高明显, 凝血系统在其疾病的发生发展中起着重要作用^[4]。本研究回顾性分析了本院 121 例急慢性肾小球肾炎患者 D-二聚体水平及凝血指标, 初步探讨其在肾小球肾炎中的致病机制及诊疗价值。

本研究表明, 急慢性肾小球肾炎与正常对照组比较, 随着病程的恶化, D-二聚体与 Fbg 呈增高趋势、APTT 呈缩短趋势、但 Fbg 及 APTT 在各组中变化差异无统计学意义($P > 0.05$), PT 变化不明显。这提示肾小球肾炎患者存在的轻度低蛋白血症, 引发了肝脏合成蛋白代偿能力增强, 肝脏合成的糖蛋白 Fbg 及内源性凝血因子增加, 由于 Fbg 分子量大, 不易从肾脏排出, 造成血中 Fbg 增加, 而抗凝血酶 III 又极易从病变的肾小球滤过, 促使肾小球肾炎患者内源性凝血活性大大提高, 表现为 APTT 有缩短趋势, PT 缩短不明显^[5]。

D-二聚体是交联纤维蛋白纤溶酶降解后产生的一种特异

* 基金项目: 重庆市卫生局资助项目(2013-2-285)。 [△] 通讯作者, E-mail: zhugenmiao2008@163.com。