

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

巨分子促甲状腺激素的筛查策略

包薇萍 刘超

【摘要】 巨分子促甲状腺激素(TSH)是TSH与抗TSH免疫球蛋白形成的大分子复合物,是一种少见的实验室干扰物,可引起TSH假性升高。为了避免误诊亚临床甲状腺功能减退症,临床遇到单纯TSH升高需考虑巨分子TSH的存在。制定巨分子TSH筛查策略是至关重要的。凝胶过滤层析法有助于发现这种罕见的物质。

【关键词】 巨分子促甲状腺激素;筛查;凝胶过滤层析法

Screening strategy for macro-thyroid-stimulating hormone Bao Weiping, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Macro-thyroid-stimulating hormone (TSH) is a macromolecule that is formed between autoimmune anti-TSH Ig and TSH molecule. It is a rare laboratory interference that can interfere with laboratory measurement of TSH, leading to spuriously high results. To avoid misdiagnosis of subclinical hypothyroidism, the possibility of macro-TSH, in cases with TSH values higher than expected should be considered. Screening strategy for macro-TSH is crucially important. Gel filtration chromatography can help to diagnose this rare entity.

【Key words】 Macro-thyroid-stimulating hormone; Screening strategy; Gel filtration chromatography

促甲状腺激素(TSH)是由腺垂体TSH细胞分泌的一种糖蛋白,其所含的氨基酸残基数目因种属而异。人TSH由 α 亚基和 β 亚基两部分组成,相对分子质量约为28 000,其中 α 亚基含89个氨基酸残基, β 亚基含112个氨基酸残基。两个亚基通过多个二硫键相连接。目前认为 α 亚基基因和 β 亚基基因共同编码一个完整的TSH分子^[1]。腺垂体分泌TSH,一方面受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素的调节,另一方面又受到 T_3 、 T_4 反馈性的抑制性调节,二者互相拮抗,组成下丘脑-垂体-甲状腺轴,调节甲状腺功能。

1 血清TSH测定方法

血清TSH测定方法已经经历了4个阶段的改进。第一代TSH测定,主要采用放射免疫测定(RIA)技术,灵敏度较差(1~2 mU/L),下限值为0 mU/L,可以诊断原发性甲状腺功能减退症(甲

减),但无法诊断甲状腺功能亢进症(甲亢);第二代TSH测定以免疫放射法为代表,敏感性和特异性明显提高,灵敏度达0.1~0.2 mU/L,称为敏感TSH测定,其正常值范围为0.3~4.5 mU/L。该方法已经能够诊断甲亢;第三代TSH测定以免疫化学发光法为代表,灵敏度为0.01~0.02 mU/L;第四代TSH测定以时间分辨免疫荧光法为代表,灵敏度可达0.001 mU/L。第三、四代TSH测定方法称为超敏感TSH测定。目前我国大多数实验室使用的是第二代和第三代TSH测定方法。

由于TSH检测技术的进步,无论是诊断甲亢或甲减,其敏感性远高于甲状腺激素中的任一项,因此TSH是诊断甲亢或甲减的首选指标。基于此点,TSH在亚临床甲状腺功能异常的判定、随访、防治策略的制定中发挥了积极作用。而TSH检测的准确性对亚临床甲减的诊断至关重要。TSH水平升高,可见于甲减、TSH瘤、垂体性甲亢、甲状腺激素抵抗综合征,还可见于由于异嗜性抗体引起的假性TSH升高^[2]。

2 巨分子TSH的发现

过去认为,TSH和其他垂体激素一样,是作为一

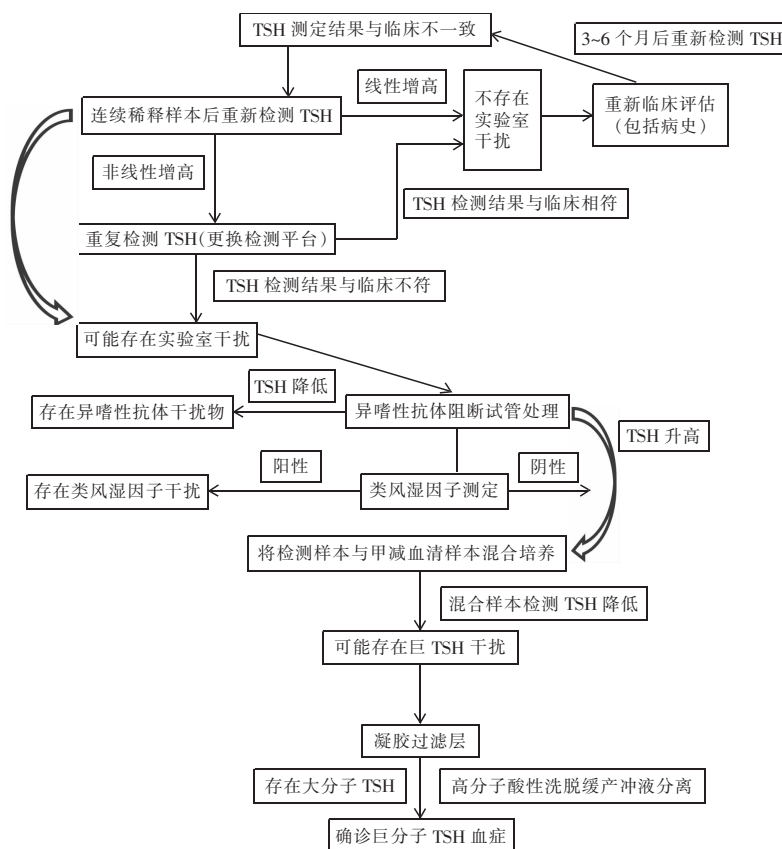
种游离的、非结合的激素在血中循环。早在 20 世纪 70 年代就有多名学者报道发现另一种形式的 TSH 分子^[3]。在 1977 年, Lee 等发现人血清中有特异性结合 TSH 的大分子成分, 这种化合物在凝胶层析中移动的比未结合的激素快的多。同一年, Kulg 和 Adelman 也发现大鼠体循环中有大相对分子质量 TSH, 他们认为这种大分子 TSH 是 TSH 的凝集反应。1981 年 Spitz 报道了 1 例 TSH 水平升高的甲状腺功能正常的案例, 证实存在大相对分子质量的 TSH, 其有与 IgG 结合的特性。Biro 报道称人体中有两种与 TSH 结合的免疫球蛋白, 一种是 A 型, A 型对激素具有较高的亲和力和较低的结合力; 而 B 型球蛋白则具有较高的结合力和较低的亲和力。Graves 病患者两型都有。研究证实, 大鼠和人血清中存在有结合 TSH 的特异蛋白质。

3 巨分子 TSH 分子的临床意义

近年来, 这种大分子 TSH 被称之为巨分子 TSH。巨分子 TSH 是一种少见的, 由 TSH 与抗 TSH 免疫球蛋白形成的免疫复合物^[4]。TSH 本是小分

子物质, 经肾脏代谢, 当 TSH 与抗体形成大分子的免疫复合物(巨分子 TSH)时, 导致 TSH 的肾脏清除率明显下降。因此随着巨分子 TSH 不断蓄积, 可引起 TSH 水平假性升高。巨分子 TSH 作为一种实验室干扰物, 可引起 TSH 检测值假性升高, 临床易导致误诊亚临床甲减。

巨分子 TSH 也可存在于 TSH 水平正常的人群中, 但其生物活性降低, 不引起甲状腺功能异常。一项回顾性研究分析了 12 例经实验室检测确诊巨分子 TSH 血症病例, 发现这 12 例患者中大多数是女性患者, 并且甲状腺功能正常, 没有任何临床表现。在这 12 例患者中, 仅有 1 例患者有甲亢症状, 部分患者存在抗甲状腺球蛋白抗体和抗 TSH 受体抗体^[5]。也有报道存在甲状腺过氧化物酶抗体。结合目前已有报道病例, 不难发现巨分子 TSH 多见于新生儿和其母亲存在抗 TSH 自身抗体的患者中。这也证实了巨分子 TSH 是由 TSH 与抗 TSH 免疫球蛋白形成的免疫复合物, 这些大分子物质虽生物活性降低, 却可以有效与免疫抗体结合。



注: TSH: 促甲状腺激素; 甲减: 甲状腺功能减退症

图 1 巨分子 TSH 血症筛查策略

- [26] 刘光政. 有关亚临床甲状腺功能减退与糖尿病慢性并发症的相关性探究[J]. 大家健康, 2013, 7(6): 105-106.
- [27] Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976. DOI: 10.1002/cphy. c120028.
- [28] Hu Y, Liu F, Shen J, et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(5): 641-648. DOI: 10.1530/EJE-14-0381.
- [29] Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile[J]. Open Cardiovasc Med J, 2011, 5: 76-84. DOI: 10.2174/1874192401105010076.
- [30] Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1365-1374. DOI: 10.1001/jama.2010.1361.
- [31] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. Endocr Rev, 2008, 29(1): 76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
- [32] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. Circulation, 2007, 116(15): 1725-1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.106.678326.
- [33] 王敬军. 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 医疗装备, 2015(7): 43-44. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2015.07.020.
- [34] 田林玉. 亚临床甲状腺功能减退症与 2 型糖尿病及其慢性并发症相关性研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3938-3941. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2015.21.034.
- [35] Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis[J]. Thyroid, 2004, 14(6): 443-446. DOI: 10.1089/105072504323150750.
- [36] Lee SW, Cho KI, Kim HS, et al. The impact of subclinical hypothyroidism or thyroid autoimmunity on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors[J]. Korean Circ J, 2015, 45(2): 125-130. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.2.125.
- [37] Mya MM, Aronow WS. Increased prevalence of peripheral arterial disease in older men and women with subclinical hypothyroidism[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58(1): 68-69.

(收稿日期: 2016-06-21)

(上接第 22 页)

4 巨分子 TSH 血症的诊断

巨分子 TSH 血症的诊断主要依靠实验室检查, 由巨分子 TSH 引起的巨分子 TSH 血症的临床误诊主要取决于是否进行巨分子 TSH 筛检试验。凝胶过滤层析法是分离巨分子 TSH 的主要方法^[5]。加入酸性洗脱缓冲液 (pH 3.0) 通过凝胶过滤层析法来分离抗原-抗体复合物。通过这种方法, 大分子 TSH 会减少, 而小分子 TSH 数量会增加。因为酸性的洗脱液会干扰常规 TSH 检测试剂的免疫原性, 而且这种方法非常昂贵, 因此, 这种方法一般不常规应用于 TSH 的检测。若将巨分子 TSH 血清样本与无干扰物的甲减样本混合一起培养, 发现巨分子 TSH 标本中的抗 TSH 抗体与甲减标本中的 TSH 结合, 形成巨分子 TSH。因此再次检测混合溶液中的 TSH 水平是下降的。此法可用于巨分子 TSH 血症的鉴别诊断。巨分子 TSH 筛查策略见图 1^[5]。

当检测样本经聚乙二醇沉淀法预处理后或与甲减样本混合后检测 TSH 降低, 或检测样本经连续稀释后出现线性升高, 需考虑巨分子 TSH 的存在。需进一步行凝胶过滤层析法可明确诊断^[5]。

虽然, 目前巨分子 TSH 的临床意义及其普遍性并不十分清楚。但早期识别巨分子 TSH 可有效减少实验室误差避免误诊, 还可减少不必要的检查 (或) 治疗。为了避免误诊亚临床甲减, 临床遇到单纯 TSH 水平升高时需考虑巨分子 TSH 的存在。巨分子 TSH 缺乏生物活性, 因此由其引起的 TSH 水平升高患者一般不需要治疗。但对于巨分子 TSH 血

症患者, 需注意随访观察, 尤其是抗甲状腺抗体阳性患者和新生儿患者。因为这部分人群 TSH 检测值并不准确, 还需结合临床症状和 FT₄ 水平, 明确诊断。FT₄ 的检测建议采用平衡透析-液相色谱/串联质谱法检测^[5]。

目前巨分子 TSH 的检测由于其检测方法局限性和价格昂贵等原因, 临床尚不能常规开展。但对于不明原因的 TSH 升高, 且与临床不符时, 需考虑巨分子 TSH 血症。这对减少实验室误差, 协助临床诊断, 避免误诊有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 李继尧. 促甲状腺激素的神经内分泌调节[J]. 生物学通报, 1998, 33(10): 26-28.
- [2] Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH[J]. Endocr J, 2009, 56(3): 435-440.
- [3] Spira O, Gafni M, Ben-David C, et al. TSH binding proteins in rat and human serum[J]. Acta Endocrinol (Copenh), 1987, 115(4): 497-506.
- [4] Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, et al. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice[J]. Thyroid, 2014, 24(3): 411-423. DOI: 10.1089/thy.2013.0119.
- [5] Loh TP, Kao SL, Halsall DJ, et al. Macro-thyrotropin: a case report and review of literature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): 1823-1828. DOI: 10.1210/jc.2011-3490.

(收稿日期: 2016-01-22)