

· 综述 ·

促甲状腺激素受体抗体的检测及其在 Graves 病诊疗中的价值

韩煦 魏军平

【摘要】 血清促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 是 Graves 病的特征性抗体, 伴随生物检验技术的进步, TSAb 的检测方法历经了三代发展。目前的多数研究证实, 检测 TRAb 不仅有助于判断甲状腺毒症发生的原因、评估甲状腺功能、制定诊疗方案, 同时对 Graves 病的相关疾病如 Graves 眼病、胫前黏液性水肿、肝功能损害病情的评估有重要意义, 通过监测 TRAb 可以一定程度上控制 Graves 病及其并发症的加重或者复发。检测有 Graves 病病史的孕妇血清 TRAb 对安全妊娠也有意义。将目前 TRAb 的检测方法及其临床意义的研究进展作一综述, 有助于临床医师通过 TRAb 做出决策并提高临床疗效。

【关键词】 促甲状腺激素受体抗体; 甲状腺功能亢进症; Graves 眼病

基金项目: 首都卫生发展科研专项基金资助项目 (2014-2-4152); 中央保健科研课题 (w2013BJ45); 国家自然科学基金资助项目 (81573961)

Thyroid stimulating hormone receptor antibodies assays and its clinical significance in Graves' disease Han Xu, Wei Junping. Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wei Junping, Email: weijunping@126.com

【Abstract】 Serum thyroid stimulating hormone (TSH) receptor antibodies (TRAb) are considered to be characteristic antibodies of Graves' disease. As the development of immunology examination technology, TRAb assays underwent three generations. Many studies confirmed that TRAb was helpful to determine the cause of thyrotoxicosis, evaluate the function of thyroid and formulate diagnosis and treatment regimen. It is also significant in the evaluation of Graves' disease related diseases, such as Graves' ophthalmopathy, pretibial myxoedema and liver damage of the diseases. Monitoring of TRAb would control the development or recurrence. Testing the TRAb of pregnant women with the history of Graves' disease is meaningful for safety of pregnancy. Rewriting TRAb assays and clinical significance in Graves' disease is useful to clinician in making clinical decision and improving the curative effect.

【Key words】 Thyroid stimulating hormone receptor antibodies; Graves' disease; Graves' ophthalmopathy

Fund program: Special Fund for the Development of Health Science in the Capital (2014-2-4152); Central Health Research Project (w2013BJ45); National Natural Science Foundation of China (81573961)

目前认为, 促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 是 Graves 病的致病性自身抗体。TRAb 主要有 3 类: 甲状腺刺激性抗体 (TSAb)、阻断性抗体 (TSBAb) 及中性抗体。TSAb 与甲状腺细胞膜上的促甲状腺激素 (TSH) 受体结合, 激活细胞膜上的腺苷酸环化酶, 使 cAMP 增高, 促进甲状腺细胞持续分泌 T_3 和 T_4 , 造成

甲状腺功能亢进症 (甲亢)。TSBAb 与甲状腺细胞膜上的 TSH 受体结合, 占据 TSH 受体的位置, 使 TSH 无法与受体结合, 产生抑制效应。大量研究认为, TRAb 的血清浓度与 Graves 病的发生、发展和并发症的发生密切相关。本文就 TRAb 的检验方法和对 Graves 病及其并发症的诊疗作用作一综述, 说明 TRAb 的重要性及其广阔的发展空间和应用价值。

1 TRAb 的检测方法

目前临床检验的基本原理是通过检测患者血清 TRAb 与标记的 TSH 受体配合基和 TSH 受体集合

能力的大小,测定患者血清TRAb水平。根据检验试剂和标记方法大致分为三代^[1]。前两代历经了TSH受体配合基由放射性标记的¹²⁵I-TSH发展至荧光素酶标记,使用的TSH受体从猪甲状腺膜提取物发展至稳定表达TSH受体的重组人TSH受体细胞提取物,第三代试剂用TSH受体的单克隆抗体(目前主要使用的单克隆抗体是M22)代替以往使用的TSH。另一类广泛用于科研检测技术的是嵌合TSH受体(Mc4-TSAb),即在人TSH受体质粒上以262~334位大鼠黄体生成素受体代替262~368位氨基酸,并由SV40与 β 球蛋白内含子作为启动蛋白,质粒连接重复的cAMP反应元件,控制荧光素酶基因的转录,当cAMP应答TSAb或TSBA水平变化时,cAMP激活灵敏度极高的荧光素酶催化剂转录荧光素酶,产生的亮度就会被检测到^[2]。以鼠的黄体生成素受体嵌合到人TSH受体中,可以极大提高cAMP的反应性。

从临床的角度来说,当发生Graves病时分别检测TSAb与TSBA水平的作用有限,因为TSAb在甲状腺毒症的发生中起主导作用,TRAb水平反映了TSAb水平,只有在非甲状腺毒症而又需要检测是否有TSAb的存在,例如监测Graves病缓解期妊娠妇女胎儿或新生儿Graves病风险时,才更加有意义。检测方法的效应差别在Graves眼病的诊治中研究更加广泛。例如Jang等^[3]研究认为,Mc4-TSAb与第一代及第三代试剂相比,三者都与Graves眼病临床活动评分、突眼程度呈正相关,而前者与Graves眼病炎症活动程度及肌肉组织损伤关系更加密切。Woo等^[4]认为,Mc4-TSAb在甲状腺功能恢复正常后,慢性不活跃的Graves眼病中的价值更大。另有研究发现,相比于M22-TRAb,Mc4-TSAb对Graves病的复发预测价值更高,特异性达85.0%,阳性预测值达69.0%^[5]。近年来研究者更多的关注对TSBA的测定,研究发现,人TSBA的单克隆抗体(K1-70)有极高的敏感性^[6]。但由于对TSAb和TSBA的检测方法涉及用血清孵化、多次删选等过程,步骤复杂,通常只用于科学研究而尚未广泛应用于临床。

2 TRAb在Graves病及其并发症诊疗中的价值

2.1 TRAb与Graves病 根据中华医学会内分泌学会2009年发布的《中国甲状腺疾病诊治指南》,TRAb阳性不在Graves病诊断标准之内,在英美等国家TRAb检查也只是在特殊情况下应用^[7]。在欧洲TRAb则被很多临床医生应用于例行检查项目和诊断依据^[8]。我国既往资料显示,Graves病患者中TRAb的阳性率为40%~90%,与检验试剂厂家、检

测人群、国家地区均有关,也可能由于血清TRAb含量过低不能被检出。曲莉等^[9]检测309例Graves病患者的TRAb与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)时发现,Graves病初诊组阳性率达81.3%,且初诊组、未控制组、复发组TRAb水平均显著高于控制组。朱利国等^[10]发现,Graves病患者TRAb水平明显比桥本甲状腺炎(HT)患者高,而HT患者TPOAb水平明显高于Graves病患者,说明当同时具有 T_3 、 T_4 水平升高伴甲状腺毒症时,偏高的TRAb对HT一过性甲状腺毒症和Graves病的鉴别诊断有一定意义。伍宁玲等^[11]研究发现,在718例甲状腺疾病患者中,Graves病患者TRAb阳性率为93.3%,明显高于甲状腺功能减退症(甲减)、甲状腺结节和亚急性甲状腺炎甲亢期患者,且Graves病患者的TRAb水平明显升高,个别亚急性甲状腺炎甲亢期患者TRAb明显升高,经过统计分析认为,Graves病与亚急性甲状腺炎甲亢组的鉴别诊断界点为1.495 U/L,在1.11~13.65 U/L两种疾病重叠较多。

既往研究发现,TRAb水平与 TT_3 、 TT_4 、TPOAb水平无明显相关性^[12]。但TRAb作为自身免疫球蛋白不仅参与了Graves病的发生,同样影响Graves病的进程,检测TRAb有助于判断疾病的严重程度和发展状况。Cappelli等^[13]进行长达10年的前瞻性研究认为,Graves病患者的发病年龄、性别、 FT_4 水平和甲状腺肿大对预后没有预测价值,而发病时的TRAb水平与预后关系密切,若超过46.5 U/L则数年内难以恢复正常(敏感性55%,特异性79.1%),而在Graves病发生并治疗6个月后评价血清TRAb可提高对于复发的预测准确性。停药时的TRAb水平也有助于临床医师判断继续用药或停止给药。Chou等^[14]对116例患者[包括22例甲减患者、37例甲状腺功能正常、57例甲亢患者]的甲状腺功能进行长达(68.8 \pm 37.8)个月的跟踪检查,在观察期结束时,21.1%的甲亢患者仍处于甲亢状态,而70.2%的甲亢患者最终转归为甲减,8.7%的甲亢患者甲状腺功能正常,而处于甲亢状态的患者血清TRAb水平明显偏高。治疗甲状腺疾病的药物主要是硫脲类药物和咪唑类药物,其作用主要是抑制甲状腺内过氧化物酶,从而抑制甲状腺激素的合成,同时在外周组织中抑制 T_4 转换为 T_3 。治疗Graves病过程中撤用抗甲状腺药物时血清TRAb水平与疾病复发的研究早见于1977年《柳叶刀》杂志^[15]。研究认为撤药时的高TRAb水平是两个月内复发的危险因素。宋武战等^[16]研究认为,用药后甲状腺毒症状缓解,TRAb的阳性率及水平也明显下降,但仍高于正常对照组,证

实甲状腺激素水平的降低与甲状腺免疫状态的解除并不一致,因此用抗甲状腺药物治疗Graves病时,需要检测TRAb水平,即使甲状腺激素水平恢复正常也要服用维持量一段时间,争取TRAb转阴。

2.2 TRAb 与 Graves 病并发症

2.2.1 TRAb 与 Graves 眼病 Graves眼病是Graves病的常见并发症,目前大量流行病学及基础研究已经证实,Graves病与Graves眼病有共同的发病机制及相同的致病抗体即TRAb。Graves病患者的眼眶纤维细胞中有比正常人水平更高的TSH受体,TRAb在Graves病发生时同时攻击位于眼部的TSH受体,引起透明质酸和脂肪的增生,造成突眼、眼睑挛缩甚至结膜受累的症状^[17]。也有研究证实泪腺细胞中有TRAb的表达,提示泪腺细胞可能参与免疫^[18]。Eckstein等^[19]证实,Graves眼病的严重程度与TRAb的阳性率成正比,且血清TRAb水平可以反映Graves眼病的严重程度。目前大多数应用糖皮质激素改善Graves眼病,待Graves病病情缓解,甲状腺激素水平正常时可考虑外科手术治疗,同时检测血清TRAb有助于帮助临床医师决定治疗方案,降低Graves眼病复发的风险。

2.2.2 TRAb 与 心血管疾病 研究认为,甲减性心脏病患者升高的心肌酶水平与升高的血清TPOAb和TRAb呈正相关,提示自身免疫损伤参与了甲减性心脏病的发生过程^[20]。Sugiura等^[21]发现,相比于没有肺动脉高压的Graves病患者,肺动脉高压的Graves病患者血清TRAb明显升高,且肺动脉收缩压和TRAb呈正相关,与FT₄和FT₃无关,提示Graves病发生时全身广泛存在的自身免疫现象对血管内皮的损伤和重构提高了肺动脉收缩压。

2.2.3 TRAb 与 肝损害 肝损害是Graves病的常见并发症,以血清转氨酶升高为主,一般认为发生肝损害的原因是升高的甲状腺激素对肝的甲状腺毒性作用。也有人认为,甲亢时的高代谢状态使全身组织需氧量升高,肝内血流缺乏造成肝细胞供氧不足和肝细胞损伤^[22]。有研究发现,新诊断Graves病合并肝功能异常患者的TRAb水平显著高于肝功能正常患者,提示Graves病发生时广泛存在的自身免疫也可能是肝损伤的因素之一^[23]。对1 070例接受¹³¹I治疗之前的甲亢患者的研究发现,当血清TRAb水平超过15 U/L时肝功能损伤的危险性升高^[24]。李菊兰^[25]发现,慢性乙型肝炎病毒感染者TRAb及白细胞介素-6水平显著高于正常对照组,提示乙型肝炎病毒感染者存在自身免疫功能的紊乱,可能由于甲状腺组织成分与乙型肝炎病毒结构有部分相似性而

对其进行攻击,从而导致抗甲状腺自身抗体的产生。

2.2.4 TRAb 与 黏液性水肿 黏液性水肿也是Graves病的常见并发症,异常的皮肤病变通常发生在Graves病的晚期,与Graves眼病的进展密切相关,主要由于TRAb刺激纤维母细胞,使其产生大量黏多糖,使真皮层中淋巴聚集,产生非凹陷性水肿,主要部位为胫前^[26]。黏液性水肿与TRAb的关系目前尚无证据可靠的流行病学调查,多数为案例报道,例如Takasu等^[27]发现一例53岁的男性甲亢患者接受¹³¹I治疗后出现胫前黏液性水肿,同时伴有TRAb的升高,研究者发现,另外5例胫前黏液性水肿患者的TRAb呈阳性,因此猜测黏液性水肿与血清TRAb浓度有关。

2.3 TRAb 与 妊娠 妊娠妇女甲亢的发生率是0.1%~0.4%,其中85%由Graves病所致^[28]。TRAb可通过胎盘屏障影响胎儿的甲状腺功能,从而引起如流产、早产、先兆子痫等不良后果。研究发现,Graves病患者妊娠晚期血清TRAb水平与脐带血TRAb水平以及新生儿静脉血TRAb成正比,并认为妊娠晚期孕妇血清TRAb水平与新生儿甲亢的发生关系更加密切^[29]。即使曾患Graves病并服用抗甲状腺药物甲状腺激素水平恢复正常或经过甲状腺切除术后转为甲减的妊娠妇女,若血清TRAb水平升高,也可能造成胎儿或新生儿甲亢^[30]。目前尚无母亲血清TRAb水平的明确阈值,但多项研究证实,血清TRAb超过正常高值的3倍,即可预测新生儿甲亢^[34]。由此看来检测妊娠前尤其妊娠中、晚期孕妇的血清TRAb水平对于既往甲亢目前处于缓解期的Graves病患者、使用放射性核素治疗或甲状腺切除术后患者、转为甲减患者或者正在服用抗甲状腺药物治疗的Graves病患者来说,都有重要意义。最近的美国甲状腺协会建议妊娠妇女于24~28周检测血清TRAb水平,若TRAb水平高于正常上限3倍,建议密切监视胎儿变化^[31]。

综上所述,TRAb是Graves病发生的主要原因和特征性抗体,TRAb的存在反映了全身广泛存在的免疫损伤,并导致了甲状腺毒症和Graves眼病等各种并发症。TRAb的检测已经逐渐成为临床医师在诊断和治疗决策中的主要参考依据,TRAb的水平与Graves病的发生、发展及预后和Graves眼病等并发症的严重程度密切相关,检测妊娠妇女血清TRAb水平有助于预防胎儿及新生儿甲亢。目前TRAb的灵敏性和特异性都有待提高,TSAb与TSBAbs的分别检测也将是一个很大的挑战,同时各个情况下的阈值也需要大量的流行病学调查,血清TRAb的临床诊断价值值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: clinical utility of TSH receptor antibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(6): 2247-2255. DOI: 10.1210/jc.2012-4309.
- [2] Lytton SD, Li Y, Olivo PD, et al. Novel chimeric thyroid-stimulating hormone-receptor bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162(3): 438-446. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04266.x.
- [3] Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Relevance 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(8): 964-971. DOI: 10.1038/eye.2013.120.
- [4] Woo YJ, Jang SY, Lim TH, et al. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy[J]. Korean J Ophthalmol, 2015, 29(4): 213-219. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.213.
- [5] Hwang S, Shin DY, Song MK, et al. High cut-off value of a chimeric TSH receptor (Mc4)-based bioassay may improve prediction of relapse in Graves' disease for 12 months[J]. Endocrine, 2015, 48(1): 89-95. DOI: 10.1007/s12020-014-0325-8.
- [6] Diana T, Li Y, Olivo PD, et al. Analytical performance and validation of a bioassay for thyroid-blocking antibodies[J]. Thyroid, 2016, 26(5): 734-740. DOI: 10.1089/thy.2015.0447.
- [7] Yamashita S, Amino N, Shong YK. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis guidelines: viewpoints from Japan and Korea[J]. Thyroid, 2011, 21(6): 577-580. DOI: 10.1089/thy.2011.2106.ed1.
- [8] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L. The American Thyroid Association/American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: a European perspective[J]. Thyroid, 2011, 21(6): 585-591. DOI: 10.1089/thy.2011.2106.ed3.
- [9] 曲莉, 万晓艳, 罗艳华. 促甲状腺激素受体抗体和甲状腺过氧化物酶抗体检测对 Graves 病的诊断意义[J]. 中国地方病防治杂志, 2013, 28(6): 429-430.
- [10] 朱利国, 浦洪波, 武红玉, 等. 促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体和促甲状腺激素受体抗体检测在甲状腺疾病中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(4): 241-243. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2010.04.013.
- [11] 伍宁玲, 吕朝晖, 杜锦, 等. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病中的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(5): 501-504.
- [12] 马萍. Graves 病患者血清 TRAb 的检测及其临床意义[D]. 河北医科大学, 2010.
- [13] Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study[J]. Endocr J, 2007, 54(5): 713-720.
- [14] Chou KM, Huang BY, Chen CH, et al. Correlation and presentation of thyroid functional status with thyroid autoantibodies in long-term follow-up of autoimmune thyroiditis: a study of 116 cases[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(11): 1039-1046. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.05.017.
- [15] Davies TF, Yeo PP, Evered DC, et al. Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease[J]. Lancet, 1977, 1(8023): 1181-1182.
- [16] 宋武战, 池君, 汪静. 促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 测定的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(5): 399-401. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9810.2007.05.007.
- [17] Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26(3): 281-289. DOI: 10.1016/j.beem.2011.10.003.
- [18] 程妍. 甲状腺相关眼病患者血清及泪液 TPOAb、TRAb 的检测及相关性分析[D]. 吉林大学, 2014.
- [19] Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3464-3470. DOI: 10.1210/jc.2005-2813.
- [20] 胡长军, 张红, 陆卫平. 甲减性心脏病患者血清促甲状腺激素受体抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 2938-2940. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.14.014.
- [21] Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease[J]. Heart Vessels, 2015, 30(5): 642-646. DOI: 10.1007/s00380-014-0518-3.
- [22] 周静, 王成蹊, 侯连兵. 因宁片对甲亢性肝损害模型大鼠肝功能和氧化应激的影响[J]. 中药材, 2011, 34(2): 278-281.
- [23] 孟信龙. 新诊断 Graves 病患者肝功能异常的临床观察[J]. 临床医学, 2013, 33(9): 73-74. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3548.2013.09.039.
- [24] Li C, Tan J, Zhang G, et al. Risk factors of hyperthyroidism with hepatic function injury: a 4-year retrospective study[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(3): 209-213. DOI: 10.1055/s-0034-1375690.
- [25] 李菊兰. 慢性 HBV 感染者血清甲状腺相关物质和 IL-6 的检测及其临床意义[D]. 福建医科大学, 2014.
- [26] Fatourech V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options[J]. Am J Clin Dermatol, 2005, 6(5): 295-309.
- [27] Takasu N, Higa H, Kinjou Y. Treatment of pretibial myxedema (PTM) with topical steroid ointment application with sealing cover (steroid occlusive dressing technique: steroid ODT) in Graves' patients[J]. Intern Med, 2010, 49(7): 665-669.
- [28] 赵志英, 朱立, 田健. 检测 Graves 病孕妇血清促甲状腺激素受体抗体的临床意义[J]. 生殖医学杂志, 2010, 19(4): 318-321. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2010.04.007.
- [29] 赵志英, 田健, 朱立. 弥漫性毒性甲状腺肿孕妇血清促甲状腺激素受体抗体水平对新生儿甲亢的影响[J]. 生殖医学杂志, 2011, 20(4): 300-303. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2011.04.012.
- [30] Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, et al. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(1): 1-8. DOI: 10.1530/EJE-08-0663.
- [31] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125. DOI: 10.1089/thy.2011.0087.

(收稿日期: 2016-04-02)