

· 短篇论著 ·

低滴度 TRAb 原发性甲状腺毒症患者 TRAb 水平与甲状腺¹³¹I 摄取率的相关性研究娜仁其木格¹ 李冬梅¹ 忻荣荣² 贾海英¹ 郑雁红²¹内蒙古自治区人民医院内分泌科, 呼和浩特 010010; ²内蒙古医科大学, 呼和浩特 010010

通信作者: 李冬梅, Email: ldm1229@126.com

【摘要】 目的 研究无特异性临床表现、低滴度促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 的原发性甲状腺毒症患者中, TRAb 水平与甲状腺¹³¹I 摄取率的相关性。**方法** 选取初诊的成人原发性甲状腺毒症患者 (TRAb < 7.00 IU/L) 158 例。测定患者甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)、TRAb 和¹³¹I 摄取率。根据¹³¹I 摄取率分为非降低组 (正常范围或升高) 98 例和降低组 60 例。比较两组甲状腺激素、TRAb 水平的差异; 按 TRAb 水平将患者分为 5 组, 分析 TRAb 与¹³¹I 摄取率的相关性; 采用受试者工作特征曲线分析 TRAb 判断¹³¹I 摄取率非降低的有效性和实用价值。**结果** (1) 158 例甲状腺毒症患者中¹³¹I 摄取率降低占 38.0%。与¹³¹I 摄取率降低组相比,¹³¹I 摄取率非降低组促甲状腺激素、FT₃、FT₄、TRAb、TPOAb 阳性率均升高 ($Z = 5.159, 4.451, 3.078, 7.417, 3.920$, P 均 < 0.05)。(2) 随着 TRAb 水平的升高,¹³¹I 摄取率非降低患者的比例增多,¹³¹I 摄取率降低患者的比例减少, 各组之间总的差异有统计学意义 ($\chi^2 = 56.801$, $P = 0.000$)。TRAb ≥ 0.20 IU/L 组,¹³¹I 摄取率非降低组的敏感性为 98.0%, 特异性为 33.3%; TRAb ≥ 1.75 IU/L 组,¹³¹I 摄取率非降低组的敏感性为 67.3%, 特异性为 88.3%; TRAb ≥ 3.50 IU/L 组,¹³¹I 摄取率非降低组的敏感性为 35.7%, 特异性为 93.3%; TRAb ≥ 5.25 IU/L 组,¹³¹I 摄取率非降低组的敏感性为 19.4%, 特异性为 95.0%。(3) 以 Youden 指数最大的切点为临界点, TRAb = 1.56 IU/L 为界值时,¹³¹I 摄取率非降低组的敏感性为 73.5%, 特异性为 86.7%。**结论** 无特异性临床表现、低滴度 TRAb 的原发性甲状腺毒症患者中,¹³¹I 摄取率降低并非罕见。TRAb < 3.50 IU/L, 必须行¹³¹I 摄取率鉴别甲状腺毒症病因。

【关键词】 甲状腺毒症; 促甲状腺激素受体抗体;¹³¹I 摄取率

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190314-03016

Association between TRAb level and thyroid iodine uptake rate in primary thyrotoxic patients with low titer TRAb Na Renqimuge¹, Li Dongmei¹, Xin Rongrong², Jia Haiying¹, Zheng Yanhong².¹Department of Endocrinology and Metabolism, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010010, China;²Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China

Corresponding author: Li Dongmei, Email: ldm1229@126.com

【Abstract】 Objective To study the correlation between thyrotropin receptor antibody (TRAb) titer and thyroid iodine uptake rate in patients with primary thyrotoxicosis and low titer TRAb. All patients had no specific clinical symptoms. **Methods** A total of 158 newly diagnosed patients with thyrotoxicosis whose TRAb were lower than 7.00 IU/L were included. Thyroid function, thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TgAb), TRAb, and iodine uptake rate were measured in all patients. According to the iodine uptake rate, they were divided into non-decreased group (at normal range or increased, $n = 98$) and decreased group ($n = 60$). The differences of thyroid hormone and TRAb between the two groups were compared. All patients were further divided into 5 groups according to their TRAb level to analyze the correlation between TRAb and iodine uptake rate. Receiver operating characteristic curves was used to analyze the validity and practicability of TRAb in diagnosing patients with non-decreased iodine uptake. **Results** (1) Among 158 patients with thyrotoxicosis, 38.0% patients had decreased thyroid iodine uptake rate. The level

of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), TRAb, as well as the positive rate of TPOAb were higher in non-decreased group than those in decreased group ($Z = 5.159, 4.451, 3.078, 7.417, 3.920$, all $P < 0.05$). (2) With the increase of TRAb, the proportion of patients with non-decreased iodine uptake were increased and the proportion of patients with reduced iodine uptake were decreased, and the difference between groups was statistically significant ($\chi^2 = 56.801, P = 0.000$). When using $TRAb \geq 0.20$ IU/L to diagnose non-decreased iodine uptake, the sensitivity was 98.0% and the specificity was 33.3%. When using $TRAb \geq 1.75$ IU/L, the sensitivity was 67.3% and the specificity was 88.3%. When using $TRAb \geq 3.50$ IU/L, the sensitivity was 35.7% and the specificity was 93.3%. When using $TRAb \geq 5.25$ IU/L, the sensitivity was 19.4% and the specificity was 95.0%. (3) Based on the maximum tangent point of Youden index, when using TRAb equal to 1.56 IU/L as the boundary value to diagnosing non-decreased iodine uptake rate, the sensitivity was 73.5% and the specificity was 86.7%.

Conclusion Decreased iodine uptake is not uncommon in patients with low-titer TRAb thyrotoxicosis and without specific clinical symptoms. However, if TRAb is lower than 3.50 IU/L, the iodine uptake rate must be performed to identify the cause of thyrotoxicosis.

【Key words】 Thyrotoxicosis; Thyrotropin receptor antibody; Thyroid iodine uptake rate

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190314-03016

引起甲状腺毒症的病因有两大类,包括甲状腺功能亢进症(甲亢)和破坏性甲状腺毒症^[1]。前者是由于甲状腺自主合成、分泌超生理需要量的甲状腺激素导致的甲状腺毒症,如毒性结节性甲状腺肿、高功能腺瘤、Graves病等;后者是由于甲状腺滤泡被炎性反应破坏、滤泡内储存的甲状腺激素短期内过量进入循环引起的甲状腺毒症,如亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎等。

临床中甲亢最常见的病因是Graves病,而破坏性甲状腺炎最常见的病因是自身免疫性甲状腺炎(AIT),如桥本甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、纤维变型甲状腺炎、局灶性甲状腺炎等^[1]。Graves病和AIT统称为自身免疫性甲状腺疾病(AITD)^[2]。二者经典的鉴别方法是 ^{131}I 摄取率。但由于价格昂贵、技术等原因, ^{131}I 摄取率的应用受到限制,尤其是基层医院。随着甲状腺自身免疫性抗体检测技术的发展,通过甲状腺自身抗体鉴别Graves病与破坏性甲状腺毒症受到关注。美国甲状腺协会(ATA)发布甲亢和其他原因导致甲亢的诊断和管理指南(2016版)中指出,采用第三代促甲状腺激素(TSH)结合抑制免疫球蛋白(TBII)检测方法,TSH受体抗体(TRAb)诊断Graves病的特异性为99%,敏感性为97%,推荐TRAb作为Graves病的一线筛查方法^[3,4]。我国广泛采用化学免疫发光法检测甲状腺自身免疫指标,有些学者认为大于正常参考值上限4倍可诊断Graves病^[5]。但低滴度的TRAb是否有鉴别意义,国内未见报道。本研究通过低滴度TRAb水平

与 ^{131}I 摄取率的相关性研究,探讨低滴度TRAb在原发性甲状腺毒症鉴别诊断中的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年12月至2017年12月于内蒙古自治区人民医院门诊初诊的成人临床甲状腺毒症患者158例,其中男性34例,女性124例,年龄 ≥ 18 岁。纳入标准: FT_3 、 FT_4 均 \geq 正常参考值上限(FT_3 1.5~4.1 ng/L, FT_4 0.80~1.80 ng/dl)、TSH < 正常参考值下限(0.40~5.00 mIU/L), TRAb < 参考值范围上限4倍(0~7.00 IU/L)。

排除标准:典型的Graves病(伴内分泌突眼或TRAb \geq 参考值范围上限4倍^[5])、甲状腺自主性高功能腺瘤、毒性多结节性甲状腺肿、人绒毛膜促性腺激素(HCG)相关性甲亢、有典型临床症状的亚急性甲状腺炎、化脓性甲状腺炎、放射性甲状腺炎、产后甲状腺炎(妇女生产或流产后1年内出现的一过性或永久性甲状腺功能异常患者,行甲状腺核素显像进一步明确病因)、服用外源性甲状腺激素的患者及使用干扰素- α 、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)阻断抗体、肿瘤疫苗的患者^[1]。

根据 ^{131}I 摄取率将研究对象分为 ^{131}I 摄取率非降低组(98例)和 ^{131}I 摄取率降低组(3 h、6 h、24 h ^{131}I 摄取率最高不超过25%者为降低^[6], 60例)。根据TRAb值将研究对象分为5组:TRAb < 0.20 IU/L组22例;0.20 IU/L \leq TRAb < 1.75 IU/L组63例;1.75 IU/L \leq TRAb < 3.50 IU/L组34例;3.50 IU/L \leq TRAb < 5.25 IU/L组14例;5.25 IU/L \leq TRAb < 7.00 IU/L组25例。

表 1 ^{131}I 摄取率非降低组和 ^{131}I 摄取率降低组基本资料比较 [$M(P25, P75), n(\%)$]

组别	例数 (女/男)	平均 年龄(岁)	TSH (mIU/L)	FT ₃ (ng/L)	FT ₄ (ng/dl)	TRAb (IU/L)	TPOAb 阳性率 (阳性例数/总数)	TgAb 阳性率 (阳性例数/总数)
^{131}I 摄取率 非降低组	98 (79/19)	41 (18, 72)	0.007 (0.002, 0.026)	9.92 (4.24, 20.00)	3.14 (1.81, 25.87)	2.74 (0.25, 6.97)	76(84.3)	59(60.2)
^{131}I 摄取率 降低组	60 (45/15)	44.5 (8, 70)	0.012 (0.004, 0.070)	7.15 (4.29, 20.00)	2.79 (1.74, 6.23)	0.50 (0.25, 6.86)	25(41.7)	24(60.0)
Z 值		0.702	5.159	4.451	3.078	7.417	3.920	0.402
P 值		0.482	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000	0.687

注: TSH: 促甲状腺激素; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TgAb: 甲状腺球蛋白抗体

1.2 研究方法 所有研究对象均行甲状腺功能(FT_3 、 FT_4 、TSH)、甲状腺抗体[TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)]、甲状腺彩色超声, 超声提示结节者行核素显像。 ^{131}I 摄取率采用合肥众成机电科技有限公司生产的核多功能测定仪, 规格为 DGY, 3 h 正常参考值范围为 15% ~ 25%, 6 h 正常参考值范围为 20% ~ 40%, 24 h 正常参考值范围为 35% ~ 50%。甲状腺功能、甲状腺抗体采用德国西门子 VersaCell® X3 全自动化学免疫发光分析仪检测, TRAb 的正常参考值范围为 0 ~ 1.75 IU/L, 本实验室可测得 TRAb 的最小浓度为 0.2 IU/L; TPOAb 正常参考值范围为 0 ~ 60 IU/ml, 可测得的 TPOAb 最小浓度为 28 IU/ml, 最大浓度为 1 300 IU/ml; TgAb 正常参考值范围为 0 ~ 60 IU/ml, 可测得的 TgAb 最小浓度为 15 IU/ml, 最大浓度为 500 IU/ml。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 24.0 软件进行分析。非正态分布计量资料采用中位数(M)和百分位数间距($P25, P75$)表示, 组间差异比较用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数和率进行描述, 多组间差异比较采用行 \times 列卡方检验。利用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TRAb 判断 ^{131}I 摄取率正常或升高及减少情况的理想阈值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 ^{131}I 摄取率非降低组和 ^{131}I 摄取率降低组在年龄、TgAb 阳性率方面没有统计学意义(P 均 > 0.05), ^{131}I 摄取率非降低组 TSH、 FT_3 、 FT_4 、TRAb、TPOAb 阳性率均高于 ^{131}I 摄取率降低组(P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 TRAb 水平与甲状腺 ^{131}I 摄取率的相关性

2.2.1 不同水平 TRAb 与甲状腺 ^{131}I 摄取率的关系 随着 TRAb 水平的升高, ^{131}I 摄取率非降低患者的比例增多, ^{131}I 摄取率降低患者的比例减少($\chi^2 = 56.801, P = 0.000$)。其中 $3.50 \text{ IU/L} \leq \text{TRAb} <$

5.25 IU/L 组 ^{131}I 摄取率非降低组所占比例最高, 为 92.9%, $\text{TRAb} < 0.20 \text{ IU/L}$ 组 ^{131}I 摄取率非降低组所占比例最低, 为 9.1%, 见表 2。

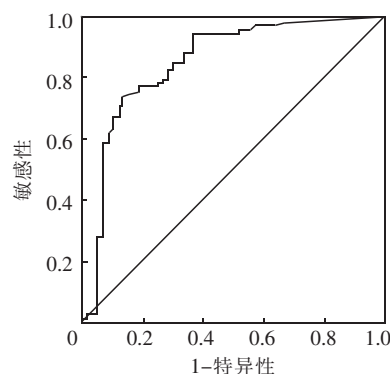
TRAb $\geq 0.20 \text{ IU/L}$ 组, ^{131}I 摄取率非降低的敏感性为 98.0%, 特异性为 33.3%; TRAb $\geq 1.75 \text{ IU/L}$, ^{131}I 摄取率非降低的敏感性为 67.3%, 特异性为 88.3%; TRAb $\geq 3.50 \text{ IU/L}$ 组, ^{131}I 摄取率非降低的敏感性为 35.7%, 特异性为 93.3%; TRAb $\geq 5.25 \text{ IU/L}$ 组, ^{131}I 摄取率非降低的敏感性为 19.4%, 特异性为 95.0%。

表 2 不同 TRAb(IU/L) 水平 ^{131}I 摄取率情况比较 [$n(\%)$]

组别	例数	^{131}I 摄取率 非降低组	^{131}I 摄取率 降低组
TRAb < 0.20 组	22	2(9.1)	20(90.9)
$0.20 \leq \text{TRAb} < 1.75$ 组	63	30(47.6)	33(52.4)
$1.75 \leq \text{TRAb} < 3.50$ 组	34	31(91.2)	3(8.8)
$3.50 \leq \text{TRAb} < 5.25$ 组	14	13(92.9)	1(7.1)
$5.25 \leq \text{TRAb} < 7.00$ 组	25	22(88.0)	3(12.0)
合计	158	98(62.0)	60(38.0)

注: TRAb: 促甲状腺激素受体抗体

2.2.2 TRAb 滴度与 ^{131}I 摄取率情况的 ROC 曲线分析 由图 1 可见, 根据 TRAb 滴度判断 ^{131}I 摄取率正常或升高情况的最大曲线下面积为 0.852。以 Youden 指数最大的切点为临界点, TRAb = 1.56 IU/L 为界值时, ^{131}I 摄取率非降低的敏感性为 73.5%, 特异性为 86.7%, 95% CI: 0.785 ~ 0.919, $P < 0.001$ 。



注: TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; ROC: 受试者工作特征

 图 1 TRAb 滴度与 ^{131}I 摄取率情况的 ROC 曲线

3 讨论

通过本研究,笔者发现甲状腺毒症状态下¹³¹I 摄取率降低组中TRAb最高可达到 6.86 IU/L,明显高于正常参考值范围,但不能说明患者¹³¹I 摄取率升高,切忌盲目给予抗甲状腺药物治疗。其原因为TRAb包括刺激性 TSH 受体抗体(TSAb)^[7]、阻断性 TSH 受体抗体(TBAb)^[8]和无功能的 TSH 受体抗体(TNAb)^[9]。其中TSAb可作为 Graves 病的标志物^[7];阻断性 TSH 受体抗体(TBAb)导致甲状腺功能减退或非典型桥本甲状腺炎^[8]。Evans等^[10]研究表明,同一患者可同时存在 TSAb 与 TBAb 两种类型的抗体,疾病的诊断及治疗取决于体内何种抗体占优势。但目前我国广泛应用于临床的是传统的化学免疫发光法,不能精准替代TSAb作为诊断 Graves 病的标志物^[11]。基于以上原因,导致¹³¹I 摄取率降低组中TRAb水平明显升高,且这种情况在临床中并不少见。

在临床排除非自身免疫性甲状腺毒症的患者、且无明显特异性临床表现的低滴度TRAb的原发性甲状腺毒症患者中,通过¹³¹I 摄取率证实的破坏性甲状腺毒症并非少见,本研究中占 38.0%,提示这类甲状腺毒症的临床鉴别诊断极为重要。TRAb 与¹³¹I 摄取率的相关性显示,当TRAb阳性时(“正常参考”及轻度升高),临床诊断 Graves 病的敏感性达到 98.0%。因此,TRAb是临床排除 Graves 病的敏感指标,如果TRAb阴性,可基本排除 Graves 病;但是TRAb阳性诊断甲亢的特异性仅为 33.3%,不可作为诊断 Graves 病的特异性指标。随着TRAb浓度的升高,诊断 Graves 病的特异性增加,但敏感性降低。以 Youden 指数最大的切点为临界点,TRAb = 1.56 IU/L 为界值时,临床诊断 Graves 病的敏感性为 73.5%,特异性为 86.7%,对临床鉴别诊断有一定的帮助,但缺乏临床诊断或排除 Graves 病的理想切点。

综合本研究结果可见,当 TRAb 在“正常参考范围”,诊断 Graves 病的特异性、敏感性均较低,必须通过¹³¹I 摄取率鉴别;TRAb继续升高,特异性略有增加,达 95.0%,但敏感性较低,仅为 35.7%,提示如果无条件行¹³¹I 摄取率检查,可考虑抗甲状腺药物治疗。当 TRAb < 3.50 IU/L,必须通过¹³¹I 摄取率鉴别。

参 考 文 献

- [1] Jameston JL. The thyroid gland//DeGroot LJ, eds. Endocrinology adult and pediatric [M]. 7th ed. London: W. B. Saunders Company, 2013: 1516-1627.
- [2] Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid disorders//Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al, eds. Williams textbook of endocrinology [M]. 13th ed. Canada: Elsevier, Inc, 2016: 369-373.
- [3] Gharib H, Enrico P, Jeffrey R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management and management of thyroid nodules—2016 update [J]. Endocrine Practice, 2016, 22 (Suppl 1): 1-60. DOI: 10.4158/EP161208. GL.
- [4] Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, et al. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2012, 12 (2): 107-113. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.003.
- [5] Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(1): 90-97. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5415.
- [6] 向光大. 临床甲状腺病学 [M], 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 197.
- [7] Bartalena L, Burch HB, Burman KD, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(1): 115-120. DOI: 10.1111/cen.12688.
- [8] Smith BR, Furmaniak J, Sanders J. TSH receptor blocking antibodies [J]. Thyroid, 2008, 18(11): 1239. DOI: 10.1089/thy.2008.0278.
- [9] Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies [J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 727-734. DOI: 10.1055/s-0035-1559633.
- [10] Evans M, Sanders J, Tagami T, et al. Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(3): 404-412. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03831.x.
- [11] Kahaly GJ, Diana T. TSH receptor antibody functionality and nomenclature [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 28. DOI: 10.3389/fendo.2017.00028.

(收稿日期: 2019-03-14)

(本文编辑: 饶颖)