

Graves 病患者¹³¹I 治疗后 TRAb 变化与 早发甲减的相关性

王付颖¹, 刘晓萌², 董庆玉², 梁翠格², 杜文华², 王月丽², 李文侠², 高冠起²

(1. 泰山医学院研究生部, 山东 泰安 271016; 2. 临沂市人民医院内分泌科, 山东 临沂 276003)

摘要:目的 观察 Graves 病(GD)患者¹³¹I 治疗后促甲状腺激素受体抗体(TRAb)动态变化,并分析其与早发甲减的相关性。方法 ¹³¹I 治疗的 240 例初诊 GD 患者,分为早发甲减组($n=134$)和非早发甲减组($n=106$),测定¹³¹I 治疗前及治疗后 3、6、12 个月时 TRAb 浓度。结果 两组患者 TRAb 浓度在¹³¹I 治疗后 3 个月升高,6 个月时达到高峰,至 12 个月时降至治疗前水平;早发甲减组患者¹³¹I 治疗后 6 个月 TRAb 高于非早发甲减组($F=13.967, P<0.01$)。结论 GD 患者¹³¹I 治疗后 1 年内 TRAb 呈现一过性升高,其与早发甲减密切相关,TRAb 动态变化对早期判断 GD ¹³¹I 治疗预后具有重要的临床价值。

关键词:Graves 病;¹³¹碘;促甲状腺激素受体抗体;早发甲减

中图分类号:R581.1

文献标志码:A

Dynamic changes of serum TRAb concentration after ¹³¹I treatment of Graves' disease and its association with early hypothyroidism

WANG Fuying¹, LIU Xiaomeng², DONG Qingyu², LIANG Cuige², DU Wenhua²,
WANG Yueli², LI Wenxia², GAO Guanqi²

(1. Graduate Department of Taishan Medical University, Taian 271016, Shandong, China;

2. Department of Endocrinology, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, Shandong, China)

Abstract: Objective To observe the change of serum thyrophin receptor antibody (TRAb) in patients with Graves' disease (GD) after ¹³¹I radiotherapy, and to investigate its association with early hypothyroidism. **Methods** A total of 240 patients with GD were divided into two groups: early hypothyroidism group ($n=134$), and non-early hypothyroidism group ($n=106$), according to the occurrence of early hypothyroidism after treatment. Serum concentration of TRAb was measured by radioreceptor assay before, 3, 6 and 12 months after ¹³¹I radiotherapy. **Results** In both groups, serum TRAb titer increased at the 3rd month, reached the highest level at the 6th month, and returned to the baseline level at the 12th month. The TRAb titer of early hypothyroidism group was higher than that of non-early hypothyroidism group at the 6th month, and there was a significant difference between the two groups ($F=13.967, P<0.01$). **Conclusion** The dynamic change of serum TRAb before and after ¹³¹I radiotherapy is closely related to the occurrence of early hypothyroidism, and plays an important role in the prognosis after ¹³¹I treatment of GD.

Key words: Graves' disease; Iodine radioisotopes; Thyrotropin receptors antibodies; Hypothyroidism

Graves病(Graves' disease, GD)是一种器官特异性自身免疫性疾病,其发病是由体内促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptors antibodies, TRAb)直接刺激甲状腺细胞表面的促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)所致^[1]。一项全国10城市甲状腺疾病流行病学研究发现,我国GD患病率明显增加,其中临床GD患病率1.1%,亚临床患病率2.6%^[2]。随着GD发病率不断上升,以及临床上¹³¹I治疗的广泛开展,¹³¹I治疗GD伴随的甲减发生也越来越多。GD¹³¹I患者治疗后甲减的发生受多种因素影响,其中TRAb作为GD最重要的自身抗体和特征性标记物,在GD的发生、发展中起着极其重要的作用,而其在¹³¹I治疗后甲减的发生中所起的作用还有待进一步研究证实。本研究通过观察GD患者¹³¹I治疗后的血清TRAb动态变化,分析其与早发甲减的相关性并进一步探讨¹³¹I治疗后发生甲减的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年3月到2011年10月在临沂市人民医院内分泌科接受¹³¹I治疗的初诊GD患者240例,均符合《中国甲状腺疾病诊治指南》(2007)GD诊断标准^[3]。¹³¹I治疗前未接受抗甲状腺药物或手术治疗,¹³¹I治疗剂量(mCi)=甲状腺质量(g)×预计每克甲状腺组织¹³¹I剂量(uCi/g)×10³/24h吸碘率。甲状腺质量采用手法估计结合甲状腺显像或B超检查结果综合确定,并根据患者病程,甲状腺大小、质地,年龄及既往治疗情况,确定预计每克甲状腺组织剂量。对240例¹³¹I治疗患者随访1年,根据1年内是否发生甲减,将240例患者分为早发甲减组和非早发甲减组(基线资料见表1)。两组在发病年龄、FT3、FT4、甲状腺质量、¹³¹I剂量等一般基线临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组基线临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数(男/女) | 年龄(岁) | FT3(pmol/L) | FT4(pmol/L) | 甲状腺质量(g) | ¹³¹ I剂量(mCi) |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------------------|
| 早发甲减组 | 134(19/115) | 39.01±11.42* | 21.41±7.96* | 63.41±35.23* | 18.37±14.53* | 7.36±2.42* |
| 非早发甲减组 | 106(24/82) | 37.05±11.57 | 18.58±11.5 | 54.23±36.95 | 22.13±16.83 | 7.74±2.94 |

* $P>0.05$ vs 非早发甲减组。

1.2 方法 患者分别于¹³¹I治疗前以及治疗后第3、6、12个月清晨空腹采集静脉血5mL,立即送检FT3、FT4、TSH和TRAb。TSH、FT3、FT4的测定:采用瑞士Roche Diagnostics公司生产的ElecSys1010型全自动电化学发光分析仪及专用配套试剂。TRAb测定采用放射受体分析法,试剂盒购自天津协和医药科技有限公司(进口),检验过程严格按说明书操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0软件,FT3、FT4、甲状腺质量和¹³¹I剂量符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,TRAb以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内数据比较采用配对样本检验,组间数据比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

240例患者中有134例早发甲减,106例非早发甲减。¹³¹I治疗前及治疗后3个月、6个月、12个月TRAb结果见表2。早发甲减组与非早发甲减组TRAb值均随时间呈动态变化,结合各时间点TRAb值平均数的比较,治疗后3个月TRAb值升高,于6个月时达到高峰,继而逐渐下降,至12个月时降至治疗前水平。早发甲减组治疗后6个月与治疗前比

较差异有统计学意义($t=3.859, P<0.01$),治疗后6个月与3个月比较差异有统计学意义($t=2.361, P<0.05$),治疗后12个月与6个月比较差异有统计学意义($t=2.925, P<0.05$);非早发甲减组TRAb浓度治疗前及治疗后3、6、12个月比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间各时间点比较显示,患者¹³¹I治疗后6个月早发甲减组TRAb明显高于非早发甲减组($F=13.967, P<0.01$)。其余各点比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

GD患者¹³¹I治疗后发生的甲减以1年为界限,分为早发甲减和晚发甲减。早发甲减按其最终转归又可分为暂时性甲减和永久性甲减^[4]。多数早发甲减为一过性,经6~9个月可自行恢复,而临床实践发现部分早发甲减若诊断不及时或未及时给予甲状腺激素替代治疗,可能会导致甲减加重,并需终身应用甲状腺激素替代治疗^[5]。因此,明确¹³¹I治疗后甲减的发生机制及早期判断其可能的预后,对指导临床治疗具有重要意义。其中TRAb在GD病程中的预测作用成为近期的研究热点^[6]。

表2 患者¹³¹I 治疗前、后两组各时间点 TRAb 水平($\bar{x} \pm s$, U/L)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 | 治疗后12个月 |
|--------|-----|--------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| 早发甲减组 | 134 | 24.82 ± 1.87 | 26.59 ± 2.68 | 33.81 ± 1.54 ^{*#Δ} | 26.80 ± 2.08 [*] |
| 非早发甲减组 | 106 | 25.94 ± 2.71 | 26.92 ± 2.65 | 28.89 ± 2.46 | 26.15 ± 2.58 |

^{*} $P < 0.01$ vs 本组¹³¹I 治疗前; [#] $P < 0.05$ vs 本组¹³¹I 治疗后3、6个月; ^Δ $P < 0.01$ vs 非早发甲减组。

TRAb 作为自身免疫性甲状腺疾病患者体内产生的重要自身抗体,不是均一抗体^[7],TRAb 分为两种:即 TSH 受体刺激性抗体(TSAb)和 TSH 刺激阻断性抗体(TBAb),TSAb 与甲状腺滤泡细胞膜上 TSH 受体 N 端结合后,模仿 TSH 作用,释放 cAMP 从而使甲状腺滤泡细胞产生和释放甲状腺素。TBAb 与甲状腺滤泡细胞膜上 TSH 受体 C 端结合后,产生阻断 TSH 作用,抑制 cAMP 释放从而抑制甲状腺滤泡细胞产生和抑制甲状腺素释放^[8]。既往研究发现 TSAb 是 GD 发生、发展的主要原因,TBAb 在甲减的发生机制中起重要作用^[9]。也有研究认为,¹³¹I 治疗后血清 TSAb 水平升高可能在早发甲减恢复中起一定作用^[10]。

目前,研究发现 GD ¹³¹I 治疗后,TRAb 可呈现不同的变化趋势。早期由于放射性碘对甲状腺组织的破坏,大量甲状腺自身抗原的释放刺激自身抗体的大量产生,致使治疗后3~6个月 TRAb 呈现短暂的明显升高,治疗6个月后,TRAb 水平逐渐下降,至一年左右恢复至治疗前水平^[11]。Proust 等^[12]亦发现¹³¹I 治疗后3个月,患者 TRAb 滴度明显升高。Andrade 等^[13]的研究也证实了这一点。但关于¹³¹I 治疗后发生甲减患者的血清 TRAb 究竟何时开始变化及如何变化,研究结论并不一致。

本研究结果显示,无论¹³¹I 治疗后1年内是否发生甲减,TRAb 总是在治疗后先出现短期的增高,以6个月时最高,继而逐渐下降,与文献报道一致^[14-15]。TRAb 一过性增高可能是由于¹³¹I 治疗后 TSH 受体分子从被破坏的甲状腺滤泡细胞中释放入血,加重自身免疫反应。随着¹³¹I 作用的逐渐消失,甲状腺组织修复,自身抗原释放减少,同时¹³¹I 也破坏了甲状腺内激活的 T 淋巴细胞,使 TRAb 产生逐渐减少。本研究结果还显示,早发甲减组6个月时 TRAb 值较非早发甲减组升高更明显,可能与发生早发甲减患者对¹³¹I 治疗的敏感性较高,¹³¹I 治疗后甲状腺组织更易遭到破坏、机体自身免疫功能在短期内更加紊乱有关。而12个月时 TRAb 水平却很相近,均接近治疗前水平,可能是由于本研究受 TRAb 测定方法的限制,所测得 TRAb 为 TSAb、TBAb 及 TBII 的总和,不能区分其各类抗体所占比例所致。提示早发甲减组¹³¹I 治疗后12个月时两种

TRAb 抗体相对含量或相对活性可能发生了改变,在刺激性抗体下降的同时,抑制性抗体相对升高,而非早发甲减组此时仍以刺激性抗体为主。

综上所述,患者¹³¹I 治疗后 TRAb 的动态变化与早发甲减的发生有较为密切的关联,并可为早发甲减患者的预后判断及临床治疗提供重要参考信息,但 TRAb 的长期持续变化情况及其与永久性甲减的关联性需要延长随访时间进一步研究。

参考文献:

- [1] 缪婕,赵咏桔,王曙,等. Graves 病患者药物治疗复发的相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(3): 185-188.
- [2] 滕卫平,邢小平,童南伟. 中国十城市甲状腺疾病流行病学调查[R]. 中华医学会内分泌学分会第九次全国内分泌学术大会, 2010, 大连.
- [3] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10):876-882.
- [4] 刘剑锋,张友仁,邢家骥. ¹³¹I 治疗甲亢后早发甲低的临床分析[J]. 中华核医学杂志, 2004, 24(4):245-246.
- [5] Wang R F, Tan J, Zhang G Z, et al. A comparative study of influential factors correlating with early and late hypothyroidism after ¹³¹I therapy for Graves' disease[J]. Chin Med J, 2010, 123(12):1528-1532.
- [6] Kamath C, Adlan M A, Premawardhana L D. The Role of thyrotrophin receptor antibody assays in Graves' disease[J]. J Thyroid Res, 2012, 23(12):52-56.
- [7] Watanabe Y, Tahara K, Hirai A, et al. Subtypes of anti TSH receptor antibodies classified by various assays using CHO cells expressing wild type or chimeric human TSH receptor[J]. Thyroid, 2009, 7(1):9-13.
- [8] Downs H, Meyer A, Flake D, et al. Clinical inquiries: How useful are autoantibodies in diagnosing thyroid disorders? [J]. J Fam Pract, 2008, 57(9):615-616.
- [9] Matthews D C, Syed A A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease[J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(3):213-216.
- [10] Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves disease prevalence mechanism and prognosis[J]. Clin Endocrinol, 1997, 46(1):1-5.

- the diagnosis of adrenal insufficiency in brain-dead patients[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(3):568-574.
- [11] Qian X, Droste S K, Gutiérrez-Mecinas M, et al. A rapid release of corticosteroid-binding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(10):3738-3748.
- [12] Zimmerman J J, Donaldson A, Barker R M, et al. Real-time free cortisol quantification among critically ill children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(5):525-531.
- [13] Nicolas-Robin A, Barouk J D, Amour J, et al. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(5):1204-1210.
- [14] Kleindienst A, Brabant G, Bock C, et al. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9):1435-1446.
- [15] Pervanidou P, Chrousos G P. Neuroendocrinology of post-traumatic stress disorder [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 182:149-160.
- [16] 季祥举, 朱锡德, 李冰, 等. 颅脑创伤病人血清 ACTH 和皮质醇昼夜节律变化[J]. *齐鲁医学杂志*, 2009, 24(1):27-32.
- [17] 石红梅, 徐向东, 时婧, 等. 固相萃取-高效液相色谱法测定人体血清中游离皮质醇[J]. *河北大学学报:自然科学版*, 2009, 29(4):398-402.
- [18] Estrada-Y-Martin R M, Orlander P R. Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock [J]. *Chest*, 2011, 140(5):1216-1222.

(编辑:相峰)

(上接第 57 页)

- [11] Syed A A, Evans C, Ludgate M, et al. Early Changes in thyroid Stimulating antibody activity following radioiodine therapy[J]. *Med Princ Pract*, 2003, 12(4):266-268.
- [12] Proust-Lemoine E, Herbomez M, Marchandise X, et al. Precocious hypothyroidism mechanisms after radioiodine treatment in Graves' disease[J]. *Press Med*, 2011, 40(1):1-8.
- [13] Andrade V A, Gross J L, Maia A L. Serum thyrotropin-receptor autoantibodies levels after ^{131}I therapy in Graves' patients: effects of pretreatment with methimazole evaluated by a prospective randomized study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151(4):467-474.
- [14] Laurberg P, Wallin G, Tallsted L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1):69-75.
- [15] Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, et al. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease: a 120 months prospective study [J]. *Endocr J*, 2007, 54(5):713-720.

(编辑:刘霞)