

Graves 病患者血清可溶性白细胞介素 2 受体水平与甲状腺激素的关系

修玲玲^① 余斌杰 梁奕铨 何哲明

(中山医科大学内分泌研究室, 广州, 510080)

提 要 比较 Graves 病患者血清可溶性白细胞介素 2 受体 (sIL-2 R) 水平及其与甲状腺素 (T₄)、三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 和促甲状腺激素 (TSH) 等水平的相关性。结果显示: 甲状腺机能亢进症未治疗组血清 sIL-2 R 明显升高; 12 例 Graves 病患者经抗甲状腺药物治疗后 sIL-2 R 明显降低; Graves 眼病经治疗临床甲亢症状缓解组血清 sIL-2 R 无明显改变; 血清 sIL-2 R 与 T₃、T₄ 呈正相关, 与 TSH 呈负相关。提示除了自身免疫功能紊乱外, 甲状腺激素水平可能对 Graves 病患者血清 sIL-2 R 水平起重要的调节作用。

主题词 格雷夫斯病/血液; 受体, 白细胞介素 2/血液; 甲状腺激素类/血液

中图分类号 R 581

可溶性白细胞介素 2 受体 (sIL-2 R) 的变化, 在一些自身免疫性疾病、恶性肿瘤中, 可作为一种有效的体内淋巴细胞激活指标。Graves 病 (格雷夫斯病) 是一种常见的自身免疫性疾病, 其与 sIL-2 R 关系的研究报道尚少。为此, 作者对 Graves 病人血中 sIL-2 R 水平进行研究, 探讨其与甲状腺激素的相关性及临床意义。

1 材料与方 法

1.1 对 象

Graves 病病人 108 例, 男 34 例, 女 74 例, 年龄 14~66 岁, 平均 (36.1±14.1) 岁。根据临床表现 (包括突眼度正常与否) 及甲状腺功能检查确诊, 并将其分为 4 组: A 组, 38 例, 平均年龄 (35.8±16.6) 岁, Graves 病无突眼未治疗者; B 组, 41 例, 平均年龄 (35±13.5) 岁, Graves 病无突眼经抗甲状腺药物治疗后, 临床症状及甲状腺功能尚未完全恢复正常者; C 组, 14 例, 平均年龄 (38.4±13.

9) 岁, Graves 病无突眼, 治疗后甲状腺机能亢进症 (简称甲亢) 症状消失, 血清甲状腺激素恢复正常者; D 组, 15 例, 平均年龄 (38.1±14) 岁, Graves 眼病 (Graves ophthalmopathy) 治疗后甲亢症状缓解, 但突眼度仍未恢复。正常对照组 48 例, 男 23 例, 女 25 例, 年龄 20~66 岁, 平均 (35.1±12.1) 岁, 经检查无甲状腺肿大, 甲状腺功能正常。所有对象均除外恶性肿瘤、感染性疾病、肝肾疾病及其它免疫性疾病。

1.2 标本收集

研究对象空腹静脉采血后即刻分离血清, 取部分血清置试管内密封, -20℃ 保存待测 sIL-2 R; 其余测定甲状腺素 (T₄)、三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 和促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)、甲状腺微粒体抗体 (TMAb)、促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)。A 组中 12 例 Graves 病人经抗甲状腺药物 (他巴唑等) 治疗 2~3 个月, 再次抽血测定 T₃、T₄、TSH、TgAb、TMAb 和 sIL-2 R。

^① 第一作者, 1958 年出生, 女, 博士, 助理研究员

1.3 测定方法

1.3.1 T_3 、 T_4 、TSH、TgAb、TMAb、TRAb 测定 采用放射免疫法, T_3 、 T_4 药盒由山东潍坊 3V 诊断技术公司提供,TgAb、TMAb 药盒由上海生物制品研究所提供,TSH(IR-MA)药盒由美国 DPC 提供,TRAb 药盒由天津医学院内分泌研究所提供。

1.3.2 sIL-2 R 测定 采用 ELISA 双抗体夹心法,试剂盒由白求恩医科大学免疫教研室提供。具体操作方法:抗 IL-2R α 单克隆抗体 5G1 包被聚苯乙烯 96 孔板,4℃过夜。以牛血清白蛋白封闭,加入 50 μ l 标准液及待测血清,洗涤后加 100 μ l 的兔抗 IL-2R 抗血清(1:80),各孔再加 100 μ l 的辣根过氧化物酶(HRP)-羊抗兔抗体(1:80),以上各步骤均置 43℃,30 min,反应后均用洗涤缓冲液洗 3 次。常规显色、中止反应,以波长 492 nm 测吸光度(A)值。在标准曲线上查待测样品的 sIL-2 R 含量,以 kU/L 表示。采用 CORNING 板和 DYMATECH MR 500 酶标仪。批内变异系数(CV) 2.7%,批间

CV 5.8%。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本均数比较用 *t* 检验、方差分析和相关分析。

2 结 果

2.1 血清 sIL-2 R 与甲状腺激素及抗体水平的关系

正常对照组、Graves 病各组血清 sIL-2 R、 T_3 、 T_4 、TSH、TgAb、TMAb 及 TRAb 的测定结果见表 1。Graves 病未治疗者(A 组)与 Graves 病治疗后未缓解者(B 组)其 sIL-2 R 水平均较正常对照组有显著增高($P < 0.01$)。B 组经治疗后甲亢症状虽未完全缓解,但 T_3 、 T_4 水平与 A 组比较有明显下降,其 sIL-2 R 水平也随之较 A 组降低($P < 0.01$)。C 组与 D 组,经治疗后甲状腺功能基本正常,其 sIL-2 R 水平与正常对照组间无明显差异($P > 0.05$)。

表 1 各组血清 sIL-2 R、 T_3 、 T_4 、TSH、TgAb、TMAb、TRAb 水平的比较

组别 ¹⁾	n	sIL-2 R (kU/L)	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	TSH (mU/L)	TgAb (%)	TMAb (%)	TRAb (指数)
对照组	48	206.40±94.87	1.99±0.43	130.89±19.68	2.74±0.66	7.40±5.45	5.40±4.07	0.76±0.21
A 组	38	760.10±565.05 ²⁾	9.97±2.35 ²⁾	325.89±72.30 ²⁾	0.06±0.02 ²⁾	48.89±19.48 ²⁾	49.21±19.72 ²⁾	0.92±0.31
B 组	41	296.10±160.52 ^{2),3)}	7.00±2.14 ^{2),3)}	283.63±64.72 ²⁾	0.05±0.01 ²⁾	50.30±19.67 ²⁾	50.84±20.07 ²⁾	0.70±0.20
C 组	14	252.30±124.10 ³⁾	2.10±0.66 ³⁾	121.29±45.23 ³⁾	2.10±0.66 ³⁾	52.15±23.14 ²⁾	53.19±24.65 ²⁾	0.85±0.38
D 组	15	185.00±109.94 ³⁾	4.02±2.81 ^{2),3)}	159.93±85.80 ³⁾	0.70±1.32 ³⁾	14.89±8.65 ³⁾	15.07±8.12	0.72±0.30

1)A 组:Graves 病无突眼未治疗;B 组:Graves 病无突眼治疗后未缓解;C 组:Graves 病无突眼治疗后症状缓解,甲状腺功能正常;D 组:Graves 眼病治疗后临床症状缓解。 2)与正常对照组比较; $P < 0.001$ 。 3)与 A 组比较; $P < 0.01$

2.2 血清 sIL-2 R 与 T_3 、 T_4 的相关性

A、B、C、D 组的血清 sIL-2 R 水平 T_3 水平呈正相关($r = 0.63, P < 0.001$),与 T_4 水平亦呈正相关($r = 0.57, P < 0.001$)。

2.3 血清 sIL-2 R 与 TSH 水平的相关性

Graves 病未治疗者(A 组)与 Graves 病治疗后未缓解者(B 组)其 TSH 水平均较正

常对照组明显降低($P < 0.01$);Graves 病治疗后缓解者(C 组)的 TSH 恢复至正常对照组水平,两者间无明显差异($P > 0.05$);Graves 眼病组(D 组)甲亢病情虽缓解,其 TSH 水平则未完全恢复。但所有病人的 sIL-2 R 水平与 TSH 呈负相关($r = 0.55, P < 0.001$)。

2.4 Graves 病病人治疗前后血清 sIL-2 R 水平的变化

在 A 组中观察了 12 例 Graves 病病人治疗前后 T_3 、 T_4 、TSH 水平及 sIL-2 R 的变化。治疗前的 T_3 、 T_4 平均分别为 (8.40 ± 2.44) nmol/L、 (288.36 ± 95.97) nmol/L, 治疗后分别降至 (2.46 ± 1.64) nmol/L、 (91.18 ± 68.48) nmol/L ($P < 0.001$); TSH 则由治疗前的 (0.08 ± 0.03) mU/L 升高至治疗后的 (1.86 ± 1.98) mU/L ($P < 0.05$)。其 sIL-2 R 水平亦由治疗前的 (775.42 ± 630.52) kU/L, 降至治疗后的 (276.08 ± 226.98) kU/L ($P < 0.001$, 图1)。

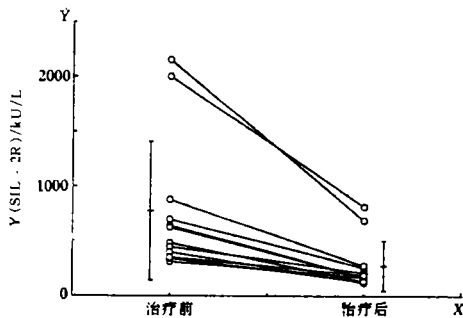


图1 Graves 病病人治疗前后血清 sIL-2R 水平的变化

2.5 sIL-2R 与 TgAb、TMAB、TRAb 水平的相关性

Graves 病病人 A、B、C 组的 TgAb、TMAB 水平均明显高于正常对照 ($P < 0.001$)。各组 TRAb 与正常对照组比较无明显差异 ($P > 0.05$)。各组病人的 sIL-2R 与 TgAb、TMAB、TRAb 均无相关性。

3 讨 论

血清 sIL-2R 的异常可作为自身免疫性疾病淋巴细胞活化的有效指标之一, Graves 病也不例外。但目前尚未定论的是, 在 Graves 病病人血清中的 sIL-2R 增高是由于甲状腺激素引起, 还是与自身免疫失调有关。

本研究发现, Graves 病未经治疗患者血清 sIL-2R 明显增高, 随着抗甲状腺药物的治疗, 临床症状以及甲状腺功能的改善, 其血清的 sIL-2R 水平逐渐降低, 且甲状腺功能正常后大部分病人血清 sIL-2R 水平也恢复正常, 这与文献报道的基本一致^[1~4]。本研究还发现, Graves 病病人的血清 sIL-2R 水平与 T_3 、 T_4 浓度呈正相关, 而与 TSH 呈负相关。有研究者对已恢复正常的 Graves 病病人进行 T_3 抑制试验时, 发现服用 T_3 后病人血清中的 sIL-2R 较试验前明显升高, 而桥本病人经 T_4 治疗后伴随着甲状腺激素水平的提高, 血清 sIL-2R 也明显上升^[1]。这些研究结果说明在自身免疫性甲状腺疾病中, 血清 sIL-2R 升高, 除了免疫过程失调本身对它的作用外, 过高的甲状腺激素可能对调节甲状腺疾病患者血清 sIL-2R 水平起重要作用, 这是一个不可忽视的因素。甲状腺激素使 sIL-2R 升高, 可能是甲状腺激素在体内直接或间接活化淋巴细胞表达或释放白细胞介素 2 受体, 也可能是由于代谢亢进状态使淋巴细胞膜转化增加的结果^[2]。但在本文 C 组中经治疗后甲状腺功能已正常, 仍有 4 例 (占 28.6%) 血清 sIL-2R 高于正常, 故这些病人单以高甲状腺激素血症是难以解释, 可能是由于其自身免疫功能紊乱所引起。

Graves 眼病是一种组织特异性自身免疫性疾病, 研究发现有 45% 甲状腺功能正常的 Graves 眼病患者其血清 sIL-2R 水平升高, 可能与局部眶内淋巴细胞活化有关^[5]。本文作者对 15 例 Graves 眼病病人经抗甲状腺药物、甲状腺素及糖皮质激素治疗后进行 sIL-2R 检测, 其甲亢症状和甲状腺功能基本恢复正常, 虽然少部分病人 T_3 水平仍偏高 (可能与口服甲状腺激素有关), 但 sIL-2R 水平与正常对照组比较无明显差异, 是否与本组病人均接受不同程度的糖皮质激素治疗有关, 值得作进一步研究。

本研究结果提示, Graves 病患者血清 sIL-2R 异常的变化, 甲状腺激素水平可能是

一重要的调节因素,但从4例 Graves 病病人经治疗后,其甲状腺功能已恢复正常而 sIL-2R 仍高于正常,表明自身免疫功能紊乱亦为其中的一个因素。故不能单从 sIL-2R 水平的变化来作为 Graves 病免疫活化和预后判断的有效指标。

参 考 文 献

- 1 谷口嘉康,中西公王,山口修司,他. 自己免疫性甲状腺疾患における血中可溶性インターロイキン-2レセプターの変化. 医学のあゆみ, 1988,12:983
- 2 Marriotti S, Caturegli P, Barbesino G, *et al.* Thyroid function and thyroid autoimmunity in-

dependently modulate serum concentration of soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in thyroid disease. Clin Endocrinol, 1992, 37:415

- 3 Xiu LL. Studies on autoimmune mechanisms of thyroglobulin autoantibody in autoimmune thyroid disease. Hiroshima J Med Sci, 1994, 1:1
- 4 任跃忠,宋作珪. Graves 病与血清可溶性白细胞介素2受体检测的关联研究. 中华医学杂志, 1993,5:264
- 5 Prummel MF, Wiersinga WM, Van-der-Gaag R, *et al.* Soluble IL-2 receptor levels in patients with Graves ophthalmopathy. Clin Exp Immunol, 1992, 3:405

(1995-05-02收稿 1996-02-06修回)

CORRELATION OF SERUM SOLUBLE INTERLEUKIN-2 RECEPTOR WITH SERUM THYROID HORMONES IN GRAVES' DISEASE

Xiu Lingling Yu Binjie Liang Yiquan He Zheming

(Research Unit of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and T_3 , T_4 , TSH were measured in 108 patients with Graves' disease and 48 normal subjects. In untreated patients, the mean levels of sIL-2R were significantly higher than those in the normal subjects and other groups. The levels of sIL-2R in 12 patients were significantly decreased after they were treated. The levels of sIL-2R in any case were well correlated with blood thyroxin levels ($T_3, r=0.63, P<0.001, T_4, r=0.57, P<0.001, TSH, r=-0.55, P<0.001$). Although the immunity disorders may contribute to the changes of concentrations of sIL-2R in some patients, it is strongly suggested that the appearance of sIL-2R in patients with Graves' disease may be dependent on thyroid hormones.

Subject headings Graves' disease/blood; receptors, interleukin-2/blood; thyroid hormones/blood