

甲巯咪唑对 Graves 病患者血清 FCRL3 水平的影响

丹杨萍, 谭丽艳, 刘思聪, 王丽晶, 张超

(佳木斯大学附属第一医院内分泌科, 黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 探讨甲巯咪唑对 Graves 病(GD)患者血清 FCRL3 水平的影响。方法 选取 2018 年 11 月~2019 年 6 月我院收治的初诊 GD 患者 30 例设为初诊组,经 MMI 治疗 3 个月以上 GD 患者 30 例设为治疗组,另选取健康体检者 30 例设为对照组,比较三组实验室检查结果[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、FCRL3 水平],并分析 FCRL3 水平与上述临床检查指标的关系。结果 初诊组 FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb、FCRL3 水平高于对照组和治疗组,且 TSH 水平低于对照组和治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 FCRL3、FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb 水平高于对照组, TSH 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析显示,血清 FCRL3 与 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 呈正相关($P<0.05$),与 TSH 呈负相关($P<0.05$),与 TgAb 无相关性($P>0.05$);多元 Logistic 回归分析显示,TRAb、FCRL3、FT4 是 GD 的独立危险因素。结论 FCRL3 可能参与 GD 的发生发展,甲巯咪唑可能通过抑制 FCRL3 的过量表达,从而抑制机体甲状腺激素的分泌,起到对 GD 的治疗及缓解的作用。

关键词: Graves 病; 甲巯咪唑; FCRL3; 促甲状腺素受体抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体

中图分类号: R581

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.048

文章编号: 1006-1959(2020)07-0149-03

Effect of Methimazole on Serum FCRL3 Level in Patients with Graves Disease

DAN Yang-ping, TAN Li-yan, LIU Si-cong, WANG Li-jing, ZHANG Chao

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of methimazole on serum FCRL3 level in patients with Graves disease (GD). Methods 30 cases of newly diagnosed GD patients admitted to our hospital from November 2018 to June 2019 were selected as the first diagnosis group, 30 cases of GD patients treated with MMI for more than 3 months were set as the treatment group, and 30 healthy patients were selected as the treatment group control group, compare the results of three groups of laboratory tests [free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyrotropin (TSH), anti-thyroglobulin antibody (TgAb), thyroid peroxidase Antibody (TPOAb), thyrotropin receptor antibody (TRAb), FCRL3 level], and analyze the relationship between FCRL3 level and the above clinical examination indicators. Results The levels of FT3, FT4, TPOAb, TRAb, TgAb, and FCRL3 in the newly diagnosed group were higher than those in the control group and the treatment group, and the TSH levels were lower than those in the control group and the treatment group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); The levels of FCRL3, FT3, FT4, TPOAb, TRAb, and TgAb in the treatment group were higher than those in the control group, and the TSH levels were lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Spearman correlation analysis showed that serum FCRL3 was positively correlated with FT3, FT4, TPOAb, and TRAb ($P<0.05$), negatively correlated with TSH ($P<0.05$), and not correlated with TgAb ($P>0.05$); multiple Logistic regression analysis shows that TRAb, FCRL3 and FT4 are independent risk factors for GD. Conclusion FCRL3 may be involved in the occurrence and development of GD. Methimazole may inhibit the excessive expression of FCRL3, thereby inhibiting the secretion of thyroid hormones in the body, and play a role in the treatment and relief of GD.

Key words: Graves disease; Methimazole; FCRL3; Thyrotropin receptor antibody; Thyroid peroxidase antibody

Graves 病(Graves disease, GD)是一种伴有甲状腺激素增多的器官特异性自身免疫疾病,临床以弥漫性增大的甲状腺、高代谢症状为主要表现,是一种多系统临床综合征。GD 是甲状腺功能亢进症的主要类型,发病机制与自身免疫功能紊乱有关^[1],其中 T 细胞和 B 细胞参与介导的炎症免疫应答与其发病存在密切相关性^[2]。目前我国治疗甲亢的有效药物是 MMI 类,即甲巯咪唑,其主要通过抑制甲状腺过氧化物酶活性,将碘的有机活化与碘-酪氨酸偶联予以阻断并抑制,从而抑制甲状腺激素的合成^[3]。研究表明^[4],Fc 受体样基因(FCRLs)及其代理单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP) rs7528684 可能通过刺激 B 细胞信号传导和破坏调

作者简介:丹杨萍(1991.7-),女,辽宁本溪人,硕士,住院医师,主要从事甲状腺疾病发病机制的研究

通讯作者:张超(1975.4-),女,黑龙江佳木斯人,硕士,副主任医师,主要从事甲状腺疾病发病的研究

节性 T 细胞(regulatory cells, Treg)的功能来参与 GD 发生发展。本研究主要探讨甲巯咪唑对 Graves 病患者血清 FCRL3 水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月~2019 年 6 月在佳木斯大学附属第一医院收治的 GD 患者 60 例,均符合《内科学(第 9 版)》^[5]中关于 Graves 病诊断标准(浸润性突眼除外):①高代谢症状和体征、甲状腺肿大、血清甲状腺激素水平增高、TSH 降低;②甲状腺弥漫性肿大;③胫前粘液性水肿;④ TRAb、TPOAb 阳性,以上诊断标准中①、②项为诊断必备条件,③、④项为诊断辅助条件;排除有自身免疫性疾病、结核病或其他可能与细胞或体液免疫力降低相关的慢性疾病的肿瘤治疗或既往治疗史者。根据治疗时间将 30 例初诊 GD 患者设为初诊组,将 30 例经甲巯咪唑治疗 3 个月以上 GD 患者设为治疗组,另选择同

期至我院体检的健康者 30 名设为对照组。初诊组男 13 例,女 17 例;年龄 20~60 岁,平均年龄(40.40±10.94)岁;治疗组男 14 例,女 16 例;年龄 22~61 岁,平均年龄(40.57±11.60)岁;对照组男 17 例,女 13 例;年龄 16~70 岁,平均年龄(40.70±12.80)岁。三组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 治疗组给予甲巯咪唑片(Merck KGaA 德国默克公司,批号:NT001236,规格:10 mg/片),口服,10 mg/次,3 次/d,连续治疗 3 个月以上。

1.2.2 实验室检查 所有研究对象隔夜空腹 8~12 h 以上,采集肘正中静脉血,使用电化学发光免疫法(德国曼海姆罗氏诊断有限公司)测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、低水平的循环甲状腺刺激激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺激素受体抗体(TRAb)。另留取 1 份静脉血血样,室

温下静置 30 min,3000 r/min 离心 10 min,用离心机分离其血清,放置于-80℃保温箱中保存,应用 ELISA 法测定血清 FCRL3 滴度,试剂盒由上海茁叶生物科技有限公司提供,均以试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,非参数分布资料以中位数及四分位间距[M(P_{25} , P_{75})]表示,比较采用方差分析或秩和检验;计数资料以(n)表示,比较采用 χ^2 检验或方差分析。采用 Spearman 相关性分析血清 FCRL3 与临床各指标间的关系,采用多元 Logistic 回归分析 GD 的危险因素。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组实验室检查结果比较 初诊组 FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb、FCRL3 水平高于对照组和治疗组,且 TSH 水平低于对照组和治疗组,差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗组 FCRL3、FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb 水平高于对照组,TSH 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组实验室检查结果比较[M(P_{25} , P_{75})]

临床指标	对照组	初诊组	治疗组	F	P
FCRL3(μg/ml)	25.35(23.03, 27.04)	37.63(33.08, 37.82)*	28.45(26.25, 29.78)*#	28.274	0.000
FT3(pmol/L)	5.20(5.03, 5.45)	17.67(16.06, 24.22)*	5.30(4.99, 7.39)#	48.151	0.000
FT4(ng/dl)	1.17(1.11, 1.25)	3.735(3.45, 5.06)*	1.305(1.26, 1.78)#	49.052	0.000
TSH(mIU/L)	1.86(1.65, 2.66)	0.00(0.00, 0.00)*	0.01(0.45, 1.76)*#	21.242	0.000
TRAb(IU/L)	0.31(0.31, 0.52)	9.34(8.97, 13.92)*	5.31(4.76, 6.97)*#	51.876	0.000
TPOAb(IU/L)	11.77(11.95, 16.44)	191.15(183.66, 321.69)*	105.60(98.40, 233.28)*#	19.623	0.000
TgAb(IU/L)	21.92(20.63, 29.45)	113.00(101.31, 846.75)*	113.40(166.03, 664.58)*	3.717	0.028

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与初诊组比较,# $P<0.05$

2.2 Spearman 相关性分析血清 FCRL3 与临床各指标间的关系 FCRL3 与 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 呈正相关 ($P<0.05$), 与 TSH 呈负相关 ($P<0.05$),与 TgAb 无相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 Spearman 相关性分析血清 FCRL3 与临床各指标间的关系

临床指标	r	P
FT3	0.407	0.000
FT4	0.492	0.000
TSH	-0.423	0.000
TRAb	0.501	0.000
TPOAb	0.328	0.002
TgAb	0.164	0.122

2.3 多元 Logistic 回归分析 GD 的危险因素 将 GD 患者设为因变量,FT3、FT4、TSH、TPOAb、TgAb、TRAb、FCRL3 设为自变量行多元 Logistic 回归分析,结果显示 TRAb、FCRL3、FT4 是 GD 的独立危险因素,见表 3。

表 3 多元 Logistic 回归分析 GD 的危险因素

因素	β	S.E	Wald	P	OR	95%CI
FT3	-0.769	0.370	4.314	0.057	0.463	0.224~0.958
FT4	5.072	2.470	4.216	0.040	159.444	1.259~20189.189
TPOAb	0.073	0.065	1.259	0.262	1.075	0.947~1.221
TRAb	6.732	2.529	7.083	0.008	838.638	5.896~11921.247
TgAb	0.034	0.020	2.897	0.089	1.035	0.995~1.076
TSH	-0.106	0.035	0.088	0.766	0.900	0.448~1.807
FCRL3	0.105	0.163	0.412	0.021	1.110	0.237~1.653

3 讨论

FCRLs 按照其染色体位置的顺序,分为 FCRL1~FCRL6 共 6 个免疫球蛋白超家族,FCRLs 的多态参与了许多自身免疫性疾病的发生发展过程,如自身免疫性甲状腺疾病(AITD)、GD^[6]和多发性硬化^[7]。有研究表明^[8,9],欧洲血统和中国汉族人群中均存在 FCRL3 的高表达,提示 FCRL3 可能为 GD 的易感基因。FCRL3 通过刺激 CpG 寡脱氧核苷酸(CpG ODN)与 Toll 样受体 9(TLR9)结合诱导 B 细

胞中的核转录因子- β (NF- β)和促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路的激活^[10],并且破坏调节性 T 细胞(Tregs)细胞功能^[11],在免疫应答中起到关键作用,FCRL3 表达异常可能是 GD 形成的原因之一。有研究表明^[10],GD 介导 B 细胞和 T 细胞产生炎症免疫反应的发生,在 B 细胞大量异常表达前存在 FCRL3 大量的激活与表达,从而促进 B 细胞及其介导的炎症反应发生,因此在 GD 患者中存在 B 细胞异常表达。

FT3、FT4 是评价甲亢或者甲减,甲亢时其升高,甲减降低;而血清 TPOAb、TRAb、TgAb 是评价甲状腺免疫指标,属于破坏性抗体,其中 TPOAb 的抗体以免疫球蛋白类为主,靶抗原为甲状腺氧化物酶,而 TRAb、TgAb 均为甲状腺刺激性免疫球蛋白,可与 TSH 受体结合,通过换磷酸腺苷信号通路刺激甲状腺激素分泌过多,最终导致甲亢发生。本研究结果显示,初诊组 FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb、FCRL3 水平高于对照组和治疗组,且 TSH 水平低于对照组和治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗组 FCRL3、FT3、FT4、TPOAb、TRAb、TgAb 水平高于对照组,TSH 水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与 Hussain YS 等^[11]研究结果一致,说明甲硫咪唑通过抑制 GD 患者体内的甲状腺过氧化物酶,继而阻碍甲状腺内碘化物和酪氨酸偶联,减少 FT3、FT4,从而促进甲状腺功能恢复。Spearman 相关性分析显示,FCRL3 与 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 呈正相关 ($P < 0.05$),与 TSH 呈负相关 ($P < 0.05$),提示 FCRL3 可能作用于 GD 的发生及发展的过程中,因此治疗组患者中血清 FCRL3 表达水平及其他指标低于初诊组;多元 Logistic 回归分析显示,FCRL3、TRAb、FT4 是 GD 的独立危险因素,表明甲硫咪唑可能作用于 FCRL3 而产生抗 GD 的作用。

综上所述,FCRL3 可能参与 GD 的发生发展,甲硫咪唑可能通过抑制 FCRL3 的过量表达,从而产生

抑制 B 细胞所介导的炎症反应,起到对 GD 的治疗及缓解的作用。但本研究存在一定不足,如样本数量较少及研究人群受地域影响,且属于探索性研究,因此需要进一步证实 FCRL3 与甲状腺功能、甲状腺自身抗体的关系及其在 GD 患者体内病理机制的发展。

参考文献:

- [1]Struja TM,Guebelin L,Kutz A,et al.Does Immunosuppressive Therapy Improve Outcomes in Graves' disease? A Systematic Review and Meta-analysis[J].Thyroid,2016,26(5):634-640.
- [2]Morshed SA,Latif R,Davies TF.Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease [J].Immunologic Research,2012,54(1-3):191-203.
- [3]王锋.免疫抑制剂联合甲硫咪唑对 Graves 病患者血清炎症因子及 A-TPO、TRAb 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(35):3912-3914,3915.
- [4]Zhao SX,Liu W,Zhan M,et al.A Refined Study of FCRL Genes from a Genome-Wide Association Study for Graves' Disease[J].PLoS One,2013,8(3):e57758.
- [5]葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018.
- [6]Piantanida E.Preoperative management in patients with Graves' disease[J].Gland Surg,2017,6(5):476-481.
- [7]Zhang Y,Liang XL,Wei SH,et al.Differential Diagnosis for Multiple Sclerosis-related Optic Neuritis[J].眼科学报:英文版,2015(30):28.
- [8]Khong JJ,Burdon KP,Lu Y,et al.Pooled genome wide association detects association upstream of FCRL3 with Graves' disease[J].BMC Genomics,2016,17(1):939.
- [9]吴静.TSHR 内含子 1 区段与 4p14 区段单核苷酸多态性及基因交互作用与 Graves 病相关性研究[D].蚌埠医学院,2016.
- [10]Bin Dhuban K,d'Hennezel E,Nashi E,et al.Coexpression of TIGIT and FCRL3 identifies Helios+ human memory regulatory T cells[J].J Immunol,2015,194(8):3687-3696.
- [11]Hussain YS,Hookham JC,Allahabadia A,et al.Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data[J].Endocrine,2017(56):568-578.

收稿日期:2019-11-18;修回日期:2019-11-28

编辑/杜帆