

文章编号: 0258-5898 (2009) 10-1269-03

• 短篇论著 •

# 桥本甲状腺炎患者血清 TNF- $\alpha$ 和 IL-4 水平的研究

谢永双, 覃伟武, 彭盛梅, 谭晓丹

(广西医科大学第一附属医院核医学科, 南宁 530021)

**摘要:** **目的** 探讨桥本甲状腺炎(HT)患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素-4(IL-4)的水平及其与甲状腺功能的相关性。**方法** 收集 73 例 HT 患者,按甲状腺功能分为甲状腺功能亢进组( $n=20$ )、甲状腺功能正常组( $n=23$ )和甲状腺功能减退组( $n=30$ ),并以健康采血者为正常对照组( $n=36$ )。采用化学发光法测定各组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及甲状腺微粒体抗体(TmAb)的水平。**结果** HT 患者组的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4、TNF- $\alpha$ /IL-4 及 TgAb 和 TmAb 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );但各患者组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。各患者组的 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\alpha$ /IL-4 与 TgAb、TmAb 呈正相关( $P<0.01$ );IL-4 与 TgAb、TmAb 呈负相关( $P<0.01$ )。**结论** HT 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平及 TNF- $\alpha$ /IL-4 均显著升高,与 TgAb、TmAb 水平存在相关性,但与甲状腺功能无关。

**关键词:** 桥本甲状腺炎;肿瘤坏死因子;白介素-4**中图分类号:** R581**文献标志码:** B

桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)是一种器官特异性自身免疫性疾病,主要特点是特异性甲状腺自身抗体阳性和在甲状腺内出现淋巴细胞浸润,最终导致甲状腺组织结构破坏和甲状腺功能低下<sup>[1-2]</sup>。目前认为,在 HT 发病过程中存在 Th1/Th2 细胞因子不平衡的情况,HT 的表现有赖于调节性和效应性 T 细胞的平衡,包括 Th1 细胞及其释放的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 Th2 细胞及其释放的白介素-4(interleukin-4, IL-4)等细胞因子之间的平衡,前者能够加重 HT,而后者可以发挥抗炎作用,缓解病情<sup>[3-4]</sup>。本文观察了 73 例 HT 患者的血清 TNF- $\alpha$  和 IL-4 水平,以及其与甲状腺相关指标的关系,以探讨 HT 患者部分 Th1/Th2 细胞因子的水平以及其对发病的作用。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2003 年 3 月—2008 年 11 月我院住院及门诊 HT 患者共 73 例,其中男性 28 例,女性 45 例;平均年龄( $40.1 \pm 10.9$ )岁;平均病程( $11.2 \pm 7.2$ )d。所有患者符合 HT 诊断:①甲状腺弥漫性肿大,质地坚韧;②甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TmAb)阳性;③甲状腺穿刺活检符合细针穿刺细胞学改变;④吸<sup>131</sup>I 率 P 偏低;⑤甲状腺显像见甲状腺内核素分布不均匀。按甲状腺功能分为甲状腺功能亢进组( $n=20$ );甲状腺功能正常组( $n=23$ );甲状腺功能减退组( $n=30$ ),所有患者未曾给予抗甲

状腺药物或免疫抑制剂治疗。正常对照组为健康献血者( $n=36$ ),其中男性 16 例,女性 20 例;平均年龄( $49.4 \pm 10.5$ )岁。患者组和对照组年龄和性别差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 材料** TNF- $\alpha$  试剂盒(北京福瑞生物工程公司);IL-4 试剂盒(解放军总医院);TgAb、TmAb 试剂盒(北京北方生物技术研究所);TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、TSH 试剂(配套试剂,Beclunarl);Access 全自动化学发光免疫分析仪(Beclunarl,美国);仪器为中佳光电仪器公司生产的 GC-1200 $\gamma$  放免计数器测定。

## 1.3 方法

**1.3.1 TNF- $\alpha$  和 IL-4 水平检测:**所有受检者于清晨空腹采集静脉血,将血清分离后冰冻保持。采用化学发光法测定 TNF- $\alpha$  和 IL-4 水平(GC-1200 $\gamma$  放免计数器)。

**1.3.2 甲状腺相关指标检测:**采用化学发光法测定 TgAb、TmAb(GC-1200 $\gamma$  放免计数器)和 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、TSH(Access 全自动化学发光免疫分析仪)水平。所有标本均为整批测定,试剂盒均符合质量控制要求。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析, TNF- $\alpha$ 、IL-4 与 TgAb、TmAb 的相关性采用直线相关分析。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平及 TNF- $\alpha$ /IL-4 比较** 甲状腺功能亢进组、正常组和减退组的 TNF- $\alpha$ 、

作者简介:谢永双(1974—),女,主治医师,硕士;电子邮箱:flower\_xie@163.com。

通讯作者:覃伟武,电子邮箱:weiwuqin@sina.com。

IL-4 水平和 TNF- $\alpha$ /IL-4 均较正常对照组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );但甲状腺功能亢进组、正常组和减退组间的 TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平和 TNF- $\alpha$ /IL-4 比较,差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

表 1 HT 患者与正常对照组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平及 TNF- $\alpha$ /IL-4 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	IL-4 (ng/mL)	TNF- $\alpha$ /IL-4
正常对照组	36	1.06 $\pm$ 0.23	0.68 $\pm$ 0.23	1.76 $\pm$ 0.83
甲状腺功能亢进组	20	2.19 $\pm$ 0.49 <sup>①</sup>	0.88 $\pm$ 0.19 <sup>①</sup>	3.12 $\pm$ 1.35 <sup>①</sup>
甲状腺功能正常组	23	2.37 $\pm$ 0.52 <sup>①</sup>	0.82 $\pm$ 0.25 <sup>①</sup>	3.20 $\pm$ 1.46 <sup>①</sup>
甲状腺功能减退组	30	2.43 $\pm$ 0.56 <sup>①</sup>	0.79 $\pm$ 0.28 <sup>①</sup>	3.34 $\pm$ 2.13 <sup>①</sup>

<sup>①</sup>  $P < 0.01$  与对照组比较

**2.2 各组血清中 TgAb 和 TmAb 水平比较** 甲状腺功能亢进组、正常组和减退组的 TgAb 和 TmAb 水平均较正常对照组显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );但甲状腺功能亢进组、正常组和减退组的 TgAb 和 TmAb 水平比较,其差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 2)。

表 2 HT 患者与正常对照组血清 TgAb 和 TmAb 水平比较(%)

组别	n	TgAb(%)	TmAb(%)
正常对照组	36	19.56	9.58
甲状腺功能亢进组	20	43.03 <sup>①</sup>	37.07 <sup>①</sup>
甲状腺功能正常组	23	44.58 <sup>①</sup>	40.27 <sup>①</sup>
甲状腺功能减退组	30	47.02 <sup>①</sup>	42.16 <sup>①</sup>

<sup>①</sup>  $P < 0.01$  与对照组比较

**2.3 HT 患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-4 与 TgAb、TmAb 的相关性** 各 HT 患者组血清中 TNF- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ /IL-4 与 TgAb、TmAb 呈显著正相关( $P < 0.01$ );而 IL-4 与 TgAb、TmAb 呈显著负相关( $P < 0.01$ )(表 3)。

表 3 HT 患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-4 与 TgAb、TmAb 的相关性( $r$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-4	TNF- $\alpha$ /IL-4
甲状腺功能亢进组			
TgAb	0.728 <sup>①</sup>	-0.603 <sup>①</sup>	0.831 <sup>①</sup>
TmAb	0.621 <sup>①</sup>	-0.726 <sup>①</sup>	0.806 <sup>①</sup>
甲状腺功能正常组			
TgAb	0.759 <sup>①</sup>	-0.548 <sup>①</sup>	0.356 <sup>①</sup>
TmAb	0.823 <sup>①</sup>	-0.652 <sup>①</sup>	0.547 <sup>①</sup>
甲状腺功能减退组			
TgAb	0.769 <sup>①</sup>	-0.697 <sup>①</sup>	0.592 <sup>①</sup>
TmAb	0.586 <sup>①</sup>	-0.688 <sup>①</sup>	0.613 <sup>①</sup>

<sup>①</sup>  $P < 0.01$

### 3 讨论

HT 系甲状腺自身免疫性疾病,以体内生成特异

性甲状腺自身抗体(主要产生 TgAb 和甲状腺过氧化物酶抗体)和甲状腺出现淋巴细胞浸润,最后导致甲状腺组织结构破坏和甲状腺功能低下为主要特点,是甲状腺功能减退最常见的原因<sup>[5]</sup>。根据产生的细胞因子不同,Th 可分为 Th1 和 Th2 两个功能细胞群<sup>[6]</sup>。Th1 可分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-2 等细胞因子,主要介导细胞免疫;而 Th2 可分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等细胞因子,主要介导体液免疫。TNF- $\alpha$  是一种免疫介导因子,作为 Th1 类细胞因子可诱导甲状腺组织内淋巴细胞及巨噬细胞的增殖与活化,加强 T 细胞的毒性作用,调节白介素等其他细胞因子的产生,引起甲状腺组织破坏,从而在甲状腺的免疫病理过程中发挥重要作用。IL-4 作为 Th2 类细胞因子,可诱导 B 淋巴细胞增殖、分化和成熟,促使其产生 IgE 和 IgG 等抗体,抑制 Th1 型自身反应性 T 细胞分化激活而介导的免疫反应,从而使 Th1/Th2 细胞因子的平衡向 Th2 型细胞因子优势发展。Th1 和 Th2 分泌的细胞因子水平的比值能够反映机体的免疫倾向<sup>[7]</sup>。

在 HT 等疾病中,细胞因子的表达倾向 Th1 型,以细胞免疫为主。而本文结果显示,与正常对照组比较,各组 HT 患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4 水平和 TNF- $\alpha$ /IL-4 均显著升高,提示介导细胞免疫的 Th1 细胞因子和介导体液免疫的 Th2 细胞因子水平均升高,共同参与 HT 自身免疫反应过程。其中以 Th1 细胞产生的 TNF- $\alpha$  水平升高更显著,提示 HT 中细胞因子类型以 Th1 类占优势,HT 的免疫反应趋向 Th1 型,Th1 介导的细胞免疫在 HT 的病理反应中起主导作用,这与国内外文献<sup>[8-10]</sup>报道相一致。

HT 表现为 Th0 向 Th1 亚群的漂移,IFN、TNF- $\alpha$  及 IL-2 表达增加,其免疫反应以细胞免疫为主。体外研究也证实 IFN 和 TNF- $\alpha$  上调了甲状腺滤泡细胞(follicular epithelial cell, TFC)组织相容性抗原大分子 1 的表达,同时促进了 CD59 和细胞黏附分子 1 的表达,IFN、TNF- $\alpha$  及 IL-6 能够降低 TFC 的功能,促进甲状腺组织淋巴细胞的浸润,导致 TFC 破坏,从而导致甲状腺功能进行性减退。但本研究结果显示,在甲状腺功能不同表现的各组患者间血清 TNF- $\alpha$ 、IL-4、TNF- $\alpha$ /IL-4 比较差异均无统计学意义,分析原因可能是:①病例数有限,因此未出现统计学的差异;②TNF- $\alpha$  和 IL-4 仅是众多 Th1 和 Th2 两型细胞因子之一,故其水平的改变尚缺乏足够的代表意义,还需增加更多的细胞因子检测,以证明 Th1 和 Th2 细胞因子水平与 HT 患者甲状腺功能之间的关系。

此外,本研究还发现不同甲状腺功能的患者 TgAb、TmAb 水平均较正常人群显著升高,且甲状腺功能减退组患者的升高更加明显,提示 TgAb 和 TmAb 水平的改变可能与甲状腺功能的损害密切相关。同时,TNF- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ /IL-4 与 TgAb、TmAb 呈正相关;IL-4 与 TgAb、TmAb 呈负相关,提示 Th1 细胞因子表达越高,TgAb 和 TmAb 水平越高;反之,Th2 细胞因子表达越高,TgAb 和 TmAb 水平越低。临床上大部分 HT 患者 TgAb 和 TmAb 滴度升高,可能与 Th1 细胞因子优势表达有关;部分 HT 患者 TgAb 和 TmAb 水平升高不明显,可能是因为在 Th1 细胞因子优势表达的基础上 Th2 细胞因子有较高表达所致。

由此可见,细胞免疫和体液免疫共同参与了 HT 自身免疫反应过程,Th1 介导的细胞免疫在 HT 的病理反应中起主导作用;HT 患者 TgAb、TmAb 滴度升高,可能与 Th1 细胞因子优势表达有一定关系。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, et al. Autoimmune diseases cooccurring within individuals and within families: a systematic review[J]. *Epidemiology*, 2006, 17(2): 202-217.
- [ 2 ] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213.
- [ 3 ] Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Dual roles for IFN-gamma, but not for IL-4, in spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice[J]. *J Immunol*, 2002, 169(7): 3999-4007.
- [ 4 ] Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Thyroid epithelial cell hyperplasia in IFN-gamma deficient NOD.H-2h4 mice [J]. *Clin Immunol*, 2006, 118(1): 92-100.
- [ 5 ] Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *MJA*, 2004, 180(4): 186-193.
- [ 6 ] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1024(1): 138-146.
- [ 7 ] 石秀林. 自身免疫性甲状腺疾病中 Th1/Th2 细胞平衡[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2003, 23(增刊): 47-48.
- [ 8 ] 许峰嵘, 李昭瑛. 桥本氏甲状腺炎与 Th1/Th2 细胞因子[J]. 医学综述, 2006, 12(24): 1492-1493.
- [ 9 ] Drugarin D, Negru S, Koreck A, et al. The pattern of a T(H)1 cytokine in autoimmune thyroiditis [J]. *Immunol Lett*, 2000, 71(2): 73-77.
- [ 10 ] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213.
- [ 4 ] Kokubo M, Mitsumori M, Ishikura S, et al. Results of breast-conserving therapy for early stage breast cancer: kyoto university experiences[J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(5): 499-505.
- [ 5 ] Foulkes WD, Chappuis PO, Wong N, et al. Primary node negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers has a poor outcome[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(3): 307-313.
- [ 6 ] Thomas JS, Julian HS, Green RV, et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring[J]. *Histopathology*, 2007, 51(2): 219-226.
- [ 7 ] Veronesi U, Gasconelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [ 8 ] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(8): 567-575.
- [ 9 ] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [ 10 ] Krauss DJ, Kestin LL, Mitchell C, et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3): 731-740.
- [ 11 ] Hoeller U, Kuhlmei A, Bajrovic A, et al. Cosmesis from the patient's and the doctor's view[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 57(2): 345-354.

收稿日期: 2009-06-12

本文编辑: 周珠凤

收稿日期: 2009-02-17

本文编辑: 朱宝渊

(上接第 1268 页)