

TSH受体抗体测定的临床意义

天津医科大学总医院核医学科(天津,300052) 卢倜章

摘要:促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)是直接作用于甲状腺细胞膜上的促甲状腺激素 (TSH)受体的多克隆抗体,为自身免疫性甲状腺疾病 (AITD)的体液免疫。TRAb的测定在诊断自身免疫性甲状腺疾病格雷氏病 (GD)及桥本氏病 (HD);鉴别诊断亚急性甲状腺炎、甲状腺功能自主性结节或腺瘤;预测新生儿甲亢;判定 GD疗效与预测 GD复发;检测 GD患者家属中有无自身免疫性甲状腺疾病的倾向以及对其它自身免疫性疾病进行辅助性检测等具有重要以及程度不等的临床意义。

关键词:促甲状腺激素受体抗体 甲状腺刺激抗体 格雷氏病 桥本氏病

为了阐明促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)的临床应用,首先从什么是自身免疫性疾病;什么是自身免疫性甲状腺疾病;什么是自身免疫性甲状腺疾病的体液免疫讲起。

1 自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID)

由于遗传疾病造成的免疫性异常,加上某些外因进一步破坏了肌体内免疫系统的平衡而导致的疾病,称谓自身免疫性疾病,如特发性肾上腺皮质功能减退症、恶性贫血、全身性红斑狼疮、重症肌无力、类风湿关节炎、结节性动脉周围炎、自身免疫性溶血性贫血、胰岛素依赖性糖尿病、特发性垂体炎、特发性甲状腺炎、免疫性卵巢或睾丸炎、格雷氏病 (GD)、桥本氏病 (HD)等。

2 自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD)

有毒性弥漫性甲状腺肿或称格雷氏病 (GD);慢性淋巴细胞性甲状腺炎,又称桥本氏甲状腺炎或桥本氏病 (HD);产后甲状腺炎 (PPT)等。其病因及发病机制是多因素的,有遗传因素、环境因素以及体内免疫系统失调:

(1)遗传因素。以 GD为例,常见到家族中复发现象,有人报道同卵双胞胎同时患 GD 达 30%~60%,异卵双胞胎仅 3%~9%。GD

亲属中甲状腺抗体阳性者高达 34%,而本人并无甲亢;

(2)环境因素。包括感染、外伤、紧张、精神刺激、药物等,为本病发生的外因,在此不多叙述;

(3)细胞免疫中的 B淋巴细胞、T淋巴细胞及 K淋巴细胞(是一种特殊的淋巴细胞亚群,约占淋巴细胞总数的 5%~45%,与抗体同时存在时对靶细胞有杀伤作用)均可导致细胞免疫紊乱。甲状腺细胞具有合成甲状腺球蛋白 (Tg)、甲状腺过氧化物酶 (TPO)及分泌甲状腺激素的功能。正常情况下,甲状腺细胞并不表达组织相容复合体 II 类 (MHC-II)抗原,但是由淋巴细胞、巨噬细胞、纤维母细胞等多种细胞分泌的高活性的激素样多肽统称为细胞因子,如白细胞介素 (ILs)、干扰素 (IFNs)、肿瘤坏死因子 (TNF)等。对甲状腺细胞表达 MHC-II 抗原起到重要的诱导作用,可直接导致自身免疫损伤;

(4)体液免疫。

3 AITD的体液免疫

HD及GD病人中有针对甲状腺结构(作为抗原)产生的抗体,目前认为有以下几种。

(1)甲状腺球蛋白抗体 (TgAb)。

(2)甲状腺微粒体抗体 (TmAb),即(甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb))

TgAb及 TmAb是大家比较熟悉的抗体。在1990年又发现甲状腺球蛋白过氧化物酶抗体(TGPOAb),认为是总TgAb中的一部分,为其亚型,与Tg及TPO均有反应,故称为双特异性抗体。有人报道,其阳性率在HD病人439例中为40.3%,GD(647例)为34.5%,不明原因甲状腺炎(44例)为29.5%,毒性多结节甲状腺肿(115例)为6.1%,甲功正常多结节甲状腺肿(61例)为4.9%,单结节甲状腺肿(67例)3.0%;毒性结节(47例)、亚甲炎(19例)以及Riedel甲状腺炎(75例)均为0%。

(3)第二胶质抗体(CAb)

(4)Fragraeus细胞表面抗体

(5)抗三碘甲腺原氨酸(T₃)及抗甲状腺素(T₄)抗体

上述抗体临床使用最多的是TgAb和TmAb测定,对AITD尤其是HD的诊断意义十分重要。CAb及Fragraeus细胞表面抗体其临床意义不清楚。抗T₃及抗T₄抗体常可干扰临床的正确诊断,应予以注意。

正常人TgAb及TmAb也可阳性。有人在70例无甲状腺病史的尸检中做甲状腺切片检查,同时取心脏血做TmAb测定,其中12/70(17.1%)有甲状腺淋巴细胞浸润,12例中11例TmAb阳性,仅1例为阴性,表明两者关系密切。临床上无明显症状,可能是甲状腺炎比较局限以及症状较轻之故。除了上述抗体外,尚有直接作用于甲状腺细胞膜上的TSH受体抗体TRAb。TRAb是一类多克隆抗体,其中包括:①甲状腺刺激抗体(TSAb)或称甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI);②甲状腺功能抑制抗体(TFIAb)或称甲状腺功能抑制免疫球蛋白(TFII),又称甲状腺刺激阻断抗体(TSBAb);③甲状腺生长刺激免疫球蛋白(TGSI)或称甲状腺生长促进免疫球蛋白(TGPI);④甲状腺生长抑制免疫球蛋白(TGII)。这些克隆之间存在着相对的平衡,平衡的破坏可引起临床症状的变化,而主

要临床表现是由主导的克隆抗体所决定的,例如GD病人TRAb阳性者占4%~60%(有人报道为70%~80%),而TSAb阳性者为90%以上(有人报道为95%~100%),故而认为GD主导的克隆是TSAb,而其它克隆抗体可同时存在。当主导的克隆改变时,则可出现另一种临床症状,自身免疫性甲状腺疾病也随之改变,如GD可转为HD或HD可转为GD。目前临床应用主要是TRAb及TSAb的测定,其它抗体由于技术难度较大,多用于科研方面,未能普遍应用。

4 TRAb的临床应用

根据国内外文献报道,由于学者们所用测定方法不同(细胞生物学方法、酶联方法或放射受体方法),生产厂家不一,测定对象种族地区不同,所得结果难免不一致,甚至发生矛盾,故以下分析仅供参考。

4.1 诊断AITD

其主要疾病为GD及HD。GD患者TRAb及TSAb阳性率较高,分别为70%~80%及90%以上,而TgAb及TmAb(即TPOAb)阳性率较低,分别为50%或60%;HD患者正相反,TRAb及TSAb阳性率较低,分别为50%及35%,而TgAb及TmAb阳性率较高,分别为80%及>90%。因而,当患者TRAb及TSAb阳性而临床上符合甲亢时,应首先考虑GD(此时患者TgAb及TmAb可能为阳性或阴性);当患者TgAb及TmAb阳性而临床上符合甲低时,应首先考虑HD(此时患者TRAb及TSAb可能为阴性或阳性)。另外,当TgAb及TmAb阳性,而患者临床上出现甲亢症状时,还应考虑是否有桥本氏甲亢(或称桥本氏毒症)的可能,这时最好能做甲状腺细针穿刺检查,根据病理结果最后确诊。

4.2 鉴别诊断亚急性甲状腺炎(简称亚甲炎)

患者TRAb及TSAb阴性,但临床上有一

甲亢症状,还应考虑是否有亚甲炎,特别是无痛性亚甲炎。当 TRAb 及 TSAb 为阳性时,也不能完全排除亚甲炎,因为亚甲炎中有 50% 左右的患者可出现 TRAb 及 TSAb 阳性,此时,应做其它有关检查,如血沉快、甲状腺吸 ^{131}I 率低、甲状腺核素显像放射性稀疏等,均提示有亚甲炎。

4.3 鉴别甲状腺功能自主性结节或腺瘤

甲状腺功能自主性结节或腺瘤可出现甲亢,若患者 TRAb 及 TSAb 阴性时,则有利于该病的诊断。但是,极少数患者的 TRAb 及 TSAb 也可出现阳性,此时应做有关功能性结节的检查,如用不同放射性核素进行甲状腺显像检查,以便最后确诊。

4.4 预测新生儿甲亢

妊娠妇女患 GD 时,母亲血内 TRAb 或 TSAb 常为阳性,很容易通过胎盘进入胎儿,引起新生儿甲亢或称新生儿 GD,故可作为预测新生儿甲亢的一项指标。

4.5 判定 GD 疗效的重要指标

资料表明, GD 患者经抗甲状腺药物、 ^{131}I 或手术治疗后,甲状腺激素水平改变比较快,而 TRAb 及 TSAb 改变比较缓慢,当阳性程度降低时(目前已可定量测定 TRAb 水平),表明疗效已取得进展。当 TRAb 或 TSAb 转为阴性,尤其是连续数次转为阴性时,表明疗效显著,若用抗甲状腺药物时可考虑停药,以后基本上不会复发。如果患者 TRAb 或 TSAb 开始时阳性程度较高,且持续时间较长,则预后差,复发机会多。无论是抗甲状腺

药物、 ^{131}I 或手术治疗后, TRAb 或 TSAb 长期阳性者,都应考虑有复发的可能,应该定期随访,继续治疗。

4.6 预测 GD 复发的先兆指标

初发 GD 患者 TRAb 及 TSAb 阳性率高于正在治疗的患者,高于缓解的患者,更高于治愈的患者。甲亢经过治疗后一般 TRAb 或 TSAb 会逐渐下降趋于阴性。一旦 TRAb 或 TSAb 再度升高,可能临床症状及体征以及甲状腺激素水平的变化很不明显,但常常表明患者已处于复发的先兆状态。

4.7 检测 GD 患者家属中是否有甲状腺自身免疫性疾病的倾向

GD 患者家属中可能测得 TRAb 或 TSAb 阳性者,应考虑今后有可能发展为明显的 GD。

4.8 对其它自身免疫性疾病进行辅助性检测

很多自身免疫性疾病如特发性肾上腺皮质功能减退症、恶性贫血、全身性红斑狼疮、重症肌无力、类风湿关节炎、结节性动脉周围炎、自身免疫性溶血性贫血、胰岛素依赖性糖尿病、特发性垂体炎、特发性甲状腺炎、免疫性卵巢或睾丸炎等,均可出现 TRAb 或 TSAb 阳性,当出现 TRAb 或 TSAb 阳性时,可作为辅助诊断该病的一项指标。

参考文献(从略)

(收稿日期: 1999-08-27)