

Medical image fusion

REN Hai-ping

(Department of Nuclear Medicine, Cancer Hospital, Peking Union Medical College,
Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100021, China)

Abstract Image fusion is a research focus of medical image processing. Proper registrations were desired in clinical diagnoses and therapy to obtain complementary information from multi-modality images. Three key techniques, transformation, matching and information acquirement, were introduced. Different regular matching methods, especially various algorithms of intrinsic method, were overviewed and compared. The development trend of registration was also previewed.

Key words medical image fusion; registration; algorithm

文章编号: 1001-098X(2001)03-0111-04

TSH受体抗体及临床意义

何建华,曾钦文

(重庆市第二人民医院核医学科,重庆 400026)

摘要: 促甲状腺素受体抗体 (TRAb)不是均一性抗体,它至少包括四种抗体,这些抗体的测定在自身免疫性甲状腺疾病 GD及其甲状腺以外组织表现以及其他甲状腺疾患的诊断、评估疗效、确定停药时机、预测复发及监测高危人群等方面均具有重要临床意义。

关键词: 促甲状腺素受体抗体; 自身免疫性甲状腺疾病

中图分类号: R446.62

文献标识码: A

1 TRAb(促甲状腺素受体抗体)的一般概念

1.1 TRAb及其抗原

Graves病(GD)又称毒性弥漫性甲状腺肿或Basedow病,是一种伴甲状腺素分泌增多的器官特异性自身免疫性疾病,临床表现除甲状腺肿大和高代谢症群外,尚有突眼、粘液性水肿以及指端粗厚等。GD患者血清中可检出TRAb,这些抗体是在T淋巴细胞和一些细胞因子辅助下,由B淋巴细胞产生的异质性特异免疫球蛋白。

体外培养的皮肤和纤维细胞可与单克隆TRAb结合,眼眶结缔组织膜与TSH(促甲状腺激素)共同

孵育可使cAMP(环一腺磷)活性增高,说明这些组织细胞中存在TSH的受体,具有共同的抗原,对抗这种抗原的自身免疫反应在GD和甲状腺以外组织的发病过程中起着重要作用。已经证实,TSH受体的mRNA及其相应蛋白均可在这些组织细胞中表达,说明这种抗原就是TSH受体。

TSH为垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种激素,属糖蛋白,由 α 和 β 两个亚基组成, β 亚基能和靶细胞上的受体结合,具有专一性识别作用。TSH作用于甲状腺滤泡上皮细胞膜上的特异受体(TSHR)后,激活了腺苷酸环化酶,产生cAMP,迅速增强甲状腺细胞吞噬滤泡腔内的甲状腺球蛋白,并使甲状腺球蛋白水解,增加 T_3 (三碘甲腺原氨酸)、 T_4 (甲状腺素)的分泌。此外,TSH促进细胞摄碘及甲状腺球蛋白碘化,增强激素、RNA和蛋白质的合成。

1.2 TRAb的不均一性^[1]

TRAb不是均一性抗体,其中包括:(1)甲状腺刺激抗体(thyroid stimulating antibody,TSAb),或称甲状腺刺激免疫球蛋白(thyroid stimulating im-

收稿日期: 2001-02-10

作者简介: ①何建华(1963-),男,重庆市人,重庆市第二人民医院核医学科主任,主要从事临床核医学诊断和治疗工作。

②曾钦文(1996-),男,重庆市人,重庆市第二人民医院核医学科主治医师,主要从事临床核素治疗工作。

审校者: ①天津医科大学总医院核医学科 卢调章

②中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 韩佩珍

munoglobulin, TSI), 其与受体 N 端结合^[2]后, 模仿 TSH 作用, 激活 cAMP; (2) TSH 阻断型抗体 (TSH-block antibody, TSBAb), 或称 TSH 结合抑制免疫球蛋白 (TSH-binding inhibitory immunoglobulin, TBII), 一般认为, 此类抗体的抗原决定簇大部分在 TSH 受体细胞外功能区 C 端, 与之结合后, 产生阻断作用, 但是也存在个别不同报道^[3]; (3) 甲状腺生长刺激免疫球蛋白 (thyroid growth stimulation immunoglobulin, TGSI), 也称甲状腺生长促进免疫球蛋白 (thyroid growth promoting immunoglobulin, TGP); (4) 甲状腺生长抑制免疫球蛋白 (thyroid growth inhibitory immunoglobulin, TGI) 这些抗体之间存在着动态平衡, 平衡的破坏可能与临床症状有直接联系。在以下的叙述中, TRAb 是指以 TSHR 为免疫原所得到的多克隆抗体。

20 世纪 80 年代以后, TRAb 的测定开始用于临床甲状腺疾患及 Graves 病甲状腺外表现的诊断指标, 并得到不断发展。目前, 称为第二代产品的诊断药盒使用人的重组 TSH 受体 (由 K562 白血病细胞高密度表达) 和鼠类单克隆抗体, 已不使用动物的放射受体分析 (RRA), 并且使用自身抗体或 TSH 包被聚乙烯试管, 以聚乙二醇 (PEG) 抽提 TRAb, 灵敏度和特异性已有相当提高^[4,5]。

2 TRAb 测定的临床意义

对 TSH 受体的自身免疫是自身免疫性甲状腺病的主要原因。Graves 甲亢患者体内可有针对多种甲状腺成分的抗体, 如 TRAb 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO Ab), 甲状腺球蛋白抗体 (Tg Ab) 等, 但以 TRAb 最为重要, 它与甲状腺细胞上的 TSH 受体结合, 引起甲状腺增生及甲状腺激素产生和分泌过多。

2.1 GD TRAb 的变化

GD 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 在疾病的活动期血循环中, 存在自身抗体及激活的 T 细胞。TRAb 中的刺激性抗体 TSAb 与 TSH 结合后刺激甲状腺, 引起甲状腺功能亢进, 用敏感的方法可以在 95% 以上未治疗的 GD 病人血清中检测出 TSAb。临床上 TRAb 的测定对 Graves 甲状腺肿具有早期诊断意义, 其特异性可达到 90% 以上, 甚至达 100%, 即患有此病者 TRAb 的测定绝大多数为阳性。TRAb 测定的灵敏度一般在 80% 以上, 但是不同方法所得的结果不同, 例如使用 PEG 抽提

TRAb, 阳性率可达 93.8%, 而未处理者的阳性率只有 50%; 同样, TBII 测定的阳性率也从第一代猪抗体的 18.8% 提高到使用人抗体的 81.3%^[6]。

虽然 GD 是由 TSAb 所介导的, 但 TSAb 的滴度并不总是与疾病的严重程度相关。这是由于在 GD 患者体内既有 TSAb, 又有 TSBAb, 而最后的生物学效应取决于这两者抗体的相对量及与 TSH 受体的亲和力。

2.2 桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's disease, HD) TRAb 的变化

HD 又称自身免疫性甲状腺炎或慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 以慢性进行性甲状腺功能低下为特征, 这是甲状腺炎最常见的类型。目前认为本病病因与自身免疫有关, 这是由于抗甲状腺球蛋白抗体与甲状腺微粒体抗原的自身抗体常明显增高。测定 TSAb, GD 患者的阳性率为 85%, 而 HD 患者仅为 10%^[7]。本病患者的淋巴细胞在体外与甲状腺组织抗原接触后可产生白细胞移动抑制因子, 这种情况也发生在 GD 和特发性粘液性水肿患者中, 因此这三种病统称为自身免疫性甲状腺病。

有一例患有 HD 表现为甲状腺萎缩粘液性水肿的患者, 被证实她的 TBII 的抗原决定簇位于 TSH 受体细胞外功能区 N 端而不是 C 端, TBII 与受体结合可以阻断 TSAb 和 TSH 的活性, 从而引起 HD^[3]。

业已证实, HD 的发病是由于甲状腺细胞的细胞凋亡引起的^[8]。HD 的甲状腺细胞表达 Fas, IL-1 β (白介素- β) 促进甲状腺细胞 Fas 的表达, Fas 的交联并在和其配基 FasL 结合后引发甲状腺细胞凋亡。正常的甲状腺细胞不表达 Fas, 但是在某些炎症过程中, 单核细胞和巨噬细胞以及一些活性内皮细胞释放 IL-1 β 而发生 Fas 的表达。

2.3 GD 的甲状腺外组织的 TRAb 变化

Graves 眼征 (GO) 的典型体征包括突眼、眼外肌功能障碍、眼周和眼睑水肿、结膜充血水肿、上睑回缩和暴露性角膜炎。有人检查了 155 例未经治疗的 GD 患者, 同时进行了眼眶 CT 扫描, FT₃ (游离三碘甲腺原氨酸), FT₄ (游离甲状腺素), TBII, TSAb 的测定, 其中 98 例患者具有眼部症状, 分析结果表明 TSAb 与 GO 关系密切, 但是 TBII 却只和甲亢症状有关^[9]。新加坡学者得到的结果是 TSAb 与 GO 关系密切, 同时 TPOAb 表现为阴性^[10]。而荷兰学者却得出了稍有不同的结果: 他们测定了 66 例患者

的 TBII TSAb,发现两者与 GO的相关系数分别是 0.54和 0.50^[11]。

应用多聚酶联反应方法,已经在正常人和 GD患者的眼眶组织中获得了 TSHR的 mRNA,并测到它编码的蛋白。这些都说明了 TRAb在 GO致病过程中的重要作用。由于部分 GO患者 TRAb呈阴性,GO患者的血浆虽可以刺激胶原的产生,但与 TRAb活性无关,所以一些学者认为,在 GO发病机制中,TRAb起着相当的作用,但是其抗原不是 TSHR,而是某些眼肌蛋白。研究证实,GO患者血浆中的抗体直接与眼肌和眼眶结缔组织发生反应的抗原是一组眼肌细胞膜多种膜蛋白抗原。

2.4 亚急性甲状腺炎的 TRAb变化^[12]

亚急性甲状腺炎又称亚急性淋巴细胞性甲状腺炎,近年来有证据提示,本病病因可能与自身免疫有关,除此之外可能还有感染的影响。在发病过程中,B淋巴细胞受到激化,产生了自身免疫抗体 TRAb,从而导致一些患者甲状腺功能低下。

测定亚急性甲状腺炎患者的 TBIAb TSAb TBAb发现,患者出现亚急性甲状腺炎后,表现为 TBIAb阳性,甲减患者出现 TBAb,但是 TBAb并不代表甲状腺功能低下,因为某些无症状者 TBAb的滴度仍然很高。甲亢患者出现 TSAb TBIAb阳性。绝大多数甲亢和甲减患者恢复以后,其 TBIAb均转至阴性。TBIAb阳性患者均具有发病率较高的甲状腺疾患家族史。

2.5 抗甲状腺药物疗效的评估

常用的抗甲状腺药物为硫脲类如甲基硫氧嘧啶(MTU)、丙基硫氧嘧啶(PTU)和咪唑类如甲硫咪唑(MM),它们可以抑制甲状腺过氧化酶活性,抑制碘化物形成活性碘影响酪氨酸残基的碘化,抑制各种碘化甲状腺原氨酸的形成。同时,这两类药物可轻度抑制免疫球蛋白生成,使甲状腺中淋巴细胞减少,血循环中 TSAb下降。

抗甲状腺药物治疗后,血中 TRAb明显下降或转阴者,是减少复发的关键。对 58例 GD患者在抗甲状腺药物治疗期间进行 TSAb TBII测定发现,在治疗期间及治疗以后两项指标的表现是不同的: TSAb TBII均有下降而转阴的 52例患者,其中 39例症状得到缓解在一年以上;另外 6例患者的两项指标持续不下降,它们均表现为临床甲亢^[13]。

据报道^[14],PTU在乳汁和血清中的浓度是MM的十分之一,哺乳期患有GD的妇女日摄入

PTU量可达 750mg,婴儿 FT₄ TSH和 TBIAb仍在允许范围内。临床治疗应用 MTU或 PTU在初治疗期一般为 300~450mg/d,症状缓解或 T₃ T₄恢复正常后即可减量,直至症状完全消除再以维持量治疗。

2.6 ¹³¹I 治疗的疗效评估

¹³¹I 治疗甲亢是核素治疗学最古老、最成熟、应用最广泛的典型治疗方法。由于其疗效好、简便安全(多数病人可门诊治疗),越来越多的学者已将其作为GD的首选治疗方法。

吉田在 1996年曾报告,用¹³¹I 治疗GD患者,发现 48%的未治愈者 TSAb TBII为阳性,两项指标的相关系数为 0.88($P < 0.01$)。放射性碘对于GD患者的治疗可以使促炎性及抗炎性细胞因子 IL-4 IL-6 IL-10, TNF(肿瘤坏死因子)短时增高,细胞刺激因子 INF γ (γ -干扰素)的长时间增高^[15],后者可引起甲状腺细胞膜抗原表达,在刺激 Th细胞和促发这一自身免疫反应过程中起重要作用。

应用¹³¹I 治疗 191例良性甲状腺肿患者 3个月后,发现有 9例患者出现甲亢症状,他们血清内的 TRAb均表现为短时间增高,TPO(甲状腺过氧化物酶)和 T₄水平也有平行增高;5例为放射性甲状腺炎,其 TRAb和对对照组一样在正常范围内,说明¹³¹I 可以在治疗良性甲状腺肿过程中引起甲亢,这也可能是由于产生 TRAb引发GD样甲亢;TPOAb的测定可以作为治疗过程中危险性的评价指标^[16]。

综上所述,TRAb对于自身免疫性甲状腺疾病GD及其甲状腺外表现以及其他甲状腺疾患的诊断、评估疗效、确定停药时机、预测复发及监测高危人群等方面均具有重要临床意义,随着研究工作的不断深入,其作用机制将会得到进一步阐明,临床应用更加广泛。

参考文献:

- [1] 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*, 1997, 7(1): 13-19.
- [2] Akamizu T, Moriyama K, Miura M, et al. Characterization of combinant monoclonal antithyrotropin receptor antibodies (TSHR Abs) derived from lymphocytes of patients with Graves' disease: epitope and binding study of two stimulatory TSHR Abs [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(4): 1594-1601.

- [3] Akamizu T, Kohn LD, Hiratani H, et al. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6): 2116-2121.
- [4] Meller J, Jauho A, Hufner M, et al. Disseminated thyroid autonomy or Graves' disease: reevaluation by a second generation TSH receptor antibody assay [J]. *Thyroid*, 2000, 10(12): 1073-1079.
- [5] Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(1): 90-97.
- [6] Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels [J]. *Thyroid*, 2000, 20(22): 1093-1100.
- [7] Morgenthaler NG, Pampel I, Aust G. Application of a bioassay with CHO cells for the routine detection of stimulating and blocking autoantibodies to the TSH-receptor [J]. *Horm Metab Res*, 1998, 30(3): 162-168.
- [8] Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Science*, 1997, 275: 960-963.
- [9] Noh JY, Hamada N, Inoue Y, et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2000, 10(9): 809-813.
- [10] Khoo DH, Ho SC, Seah LL, et al. The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Graves' disease identifies a group at markedly increased risk of ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 1999, 9(12): 1175-1180.
- [11] Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy [J]. *Clin Endocrinol*, 2000, 52(3): 267-271.
- [12] Itaka M, Momotani N, Hisaoka T, et al. TSH receptor antibody-associated thyroid dysfunction following subacute thyroiditis [J]. *Clin Endocrinol*, 1998, 48(4): 445-453.
- [13] Takasu N, Yamashiro K, Komiya I, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin during antithyroid drug treatment [J]. *Thyroid*, 2000, 10: 891-896.
- [14] Momotani N, Yamashita R, Makino F, et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil [J]. *Clin Endocrinol*, 2000, 53(2): 177-181.
- [15] Jones BM, Kwok CC, Kung AW, et al. Effect of radioactive iodine therapy on cytokine production in Graves' disease: transient increases in interleukin-4 (IL-4), IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha, with long term increases in interferon-gamma production [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 4106-4110.
- [16] Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, et al. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(9): 2926-2930.

Thyrotropin receptor antibodies and its clinical application

HE Jian-hua, ZENG Qin-wen

(Department of Nuclear Medicine, Second People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 400026, China)

Abstract Thyrotropin receptor antibodies (TRAb) are not homogeneous, which are composed by four antibodies at least. TRAb plays very important roles in autoimmune thyroid diseases and off-thyroid symptoms associated, and other thyroiditis in clinical diagnosis, assessment of curative effects, determination of the time to stop medicine, prognostication of recurrence and inspection of high risk population.

Key words thyrotropin receptor antibodies; autoimmune thyroid diseases