

· 论著 ·

# Graves 病眼球突出患者血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 检测的临床意义

孙斌 宋补昌 张原明 李宝兰

**【摘要】 目的** 探讨 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 在 Graves 病 (GD) 患者伴眼球突出发生中的价值。**方法** 采用放射免疫分析法检测 72 例 GD 伴眼球突出患者、88 例 GD 患者及 20 例正常对照组血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 值, 并对三组各指标的检测值及两组患者 TRAb 的阳性检出率进行比较。**结果** 两组患者血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb 值明显高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 两组患者间差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )。血清 TRAb 值在三组间两两比较差异均有显著性 ( $P < 0.01$ )。GD 伴眼球突出组明显高于另外两组 ( $P < 0.01$ )。两组患者血清 TRAb 阳性检出率分别为 86.11% 和 60.22%, GD 伴眼球突出组明显高于 GD 组 ( $P < 0.01$ )。**结论** 两组患者甲状腺均呈高分泌状态, 血清 TRAb 值在 GD 伴眼球突出的诊断中具有重要价值, 血清 TRAb 值的显著增高可考虑为诊断或 / 和预测 GD 伴眼球突出发生的指标之一。

**【关键词】** Graves 病; 眼球突出; 促甲状腺激素受体抗体

**Clinical significance of determination of sera FT3, FT4, STSH, TGAb, TPOAb, TRAb in exophthalmos patients with Graves disease** SUN Bin, SUN Bu-chang, ZHANG Yuan-ming, et al. Department of Ophthalmology, the Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030053, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of sera FT3, FT4, STSH, TGAb, TPOAb, TRAb in exophthalmos patients with GD. **Methods** Sera FT3, FT4, STSH, TGAb, TPOAb, TRAb levels were measured and compared in 72 exophthalmos patients with GD, 88 GD patients as well as 20 controls by radio-receptor assay. **Results** Sera FT3, FT4, STSH, TGAb, TPOAb levels in two patients groups were significantly higher compared with the items in control group ( $p < 0.01$ ). Sera TRAb levels in exophthalmos patients group were significantly higher than in other two groups ( $p < 0.01$ ). Positive rate of TRAb was 86.11% in exophthalmos patients group and 60.22% in GD patients group. The difference was significant ( $p < 0.01$ ). **Conclusion** Sera TRAb levels may play a critical role in the diagnosis of exophthalmos patients with GD.

**【Key words】** Graves disease; Exophthalmos; Thyrotropin receptor antibody (TRAb)

Graves 病 (Graves disease, GD) 是一种器官特异性自身免疫疾病。GD 患者并发眼部表现者称之为 Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO), 也称为甲状腺相关性眼病 (Thyroid associated ophthalmopathy, TAO), 是一种与自身免疫甲状腺疾病密切相关, 且累及眼眶组织的慢性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。眼球突出是 GO 患者最为常见的临床表现之一, 由于其严重程度与甲亢病情不完全一致, 二

者可以伴随发生, 也可以不同时发生。因此, 如何能够比较准确地诊断和 / 或预测其眼球突出的发生是临床医师最为关心的问题, 本研究试图通过对 GD 眼球突出患者血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 的检测来对此进行探讨, 现将资料及结果报告如下。

## 资料与方法

一、研究对象: 本研究共收集我院 2003 年 12 月至 2004 年 6 月门诊及住院患者 160 例, 按照有无眼球突出分为二组: ① GD 伴眼球突出组 (I 组): 共 72

作者单位: 030053 太原, 山西医科大学第三医院眼科 (孙斌, 张原明); 山西医科大学第三医院甲状腺科 (宋补昌, 李宝兰)

通讯作者: 孙斌, E-mail: sunbineye@sina.com

例,其中男性 31 例,女性 41 例,男:女=1:1.32;年龄最小 9 岁,最大 70 岁,平均年龄 34.21 岁;病程最短 3 周,最长 140 月,平均 35.72 月;② GD 组(Ⅱ组):共 88 例,其中男性 34 例,女性 54 例,男:女=1:1.59;年龄最小 12 岁,最大 74 岁,平均年龄 37.44 岁;病程最短 1 月,最长 132 月,平均 38.65 月。另外有 20 例健康志愿者(无眼部疾患和甲状腺病史)被列为正常对照组(Ⅲ组),他们均签署了知情同意书,其中男性 8 例,女性 12 例,男:女=1:1.5,年龄最小 22 岁,最大 67 岁,平均 36.17 岁。

## 二、临床检查

1. 一般检查:包括详细询问病史及全身体检。

2. 眼部检查:包括视力、外眼、屈光系统、眼底和眼球运动。眼球突出度采用 Hertel 突眼计检查。根据我国正常人眼球突出度标准<sup>[2]</sup>:双眼球或单眼球突出度 > 14mm,或双眼球突出度相差 ≥ 2mm 者,为眼球突出(除外生理性或假性突出)。用复视图检查与分析眼外肌功能。部分患者行眼眶 CT、B 超检查,分析眼外肌、视神经及眶内病变状况,以协助诊断。

3. FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb

检测的仪器与方法:空腹抽取静脉血,常规离心后,吸取血清放 -20℃ 冰箱保存,待统一测定。用放射免疫法(美国 Diasorin 公司提供药盒)测定 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb,测定仪器为上海原子能研究所生产的 SN-695 智能型放免 γ 测定仪。正常值范围见表 1。

三、统计学方法:资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm S$ ) 表示。数据采用 SPSS10.0 软件对三组指标进行方差分析,两两样本之间进行 t 检验和 q 检验,两样本率的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 结 果

一、三组血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 测定结果(表 1、表 2):LGFT3、LGFT4、LGSTSH、LGTGAb、LGTPOAb 的血清含量 I、Ⅱ组明显高于Ⅲ组,Ⅰ组与Ⅱ组间差异无统计学意义,TRAb 的血清含量 I、Ⅱ组明显高于Ⅲ组,Ⅰ组与Ⅱ组间差异有统计学意义,Ⅰ组明显高于Ⅱ组。

原始资料不满足正态性和方差齐性,应做对数转换,原始资料经对数转换后基本满足正态性。

表 1 三组血清 FT3、FT4、STSH、TGAb、TPOAb、TRAb 测定结果 ( $\bar{X} \pm S$ )

组别	例数	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	STSH(pmol/L)	TGAb(%)	TPOAb(μ/ml)	TRAb(μ/L)
I	72	22.27 ± 18.11	88.29 ± 84.87	2.42 ± 12.98	40.21 ± 26.91	1254.09 ± 1071.13	137.88 ± 143.23
Ⅱ	88	18.60 ± 17.32	73.79 ± 80.64	4.29 ± 20.52	46.62 ± 39.92	1692.13 ± 2033.95	21.96 ± 92.59
Ⅲ	20	6.05 ± 0.79	17.52 ± 3.45	1.11 ± 0.69	17.57 ± 17.92	5.08 ± 4.45	9.00 ± 3.51
正常值范围		3.18-9.22	8.56-25.60	0.3-5.0	< 30	≤ 15	9*

\* 阴性 > 14, 9-14 为可疑定期复查

表 2 各项指标对数转换后结果 ( $\bar{X} \pm S$ )

组别	LGFT3	LGFT4	LGSTSH	LGTGAb	LGTPOAb	LGTRAb
I	2.59 ± 0.81	3.37 ± 1.28	-2.21 ± 2.32	3.45 ± 0.82	6.49 ± 0.82	9.82 ± 1.20
Ⅱ	2.81 ± 0.78	3.99 ± 1.12	-2.57 ± 2.15	3.26 ± 1.18	6.09 ± 2.14	4.01 ± 1.02
Ⅲ	0.78 ± 0.05	1.23 ± 0.08	-0.05 ± 0.30	1.03 ± 0.46	0.42 ± 0.63	0.91 ± 0.24
F	14.13	7.84	9.56	8.42	67.12	20.59
P	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

注:LGFT3、LGFT4、LGSTSH I、Ⅱ组与Ⅲ组比较 tFT3=9.7062,10.608, tFT4=8.799,9.527, tSTSH=3.927,4.482, P < 0.01。Ⅰ组和Ⅱ组比较 tFT3=1.741, tFT4=1.438, tSTSH=1.034, P > 0.05。LGTGAb、LGTPOAb I、Ⅱ组与Ⅲ组比较, q=9.719,8.747, q=12.830,11.728, P < 0.01。Ⅰ组与Ⅱ组比较, q=1.166 q=1.243, P > 0.05。LGTRAb I、Ⅱ、Ⅲ组两两比较 q=8.429, 9.719, q=10.231, P < 0.01。

二、两组患者血清 TRAb 阳性率结果(表 3):

Ⅰ组、Ⅱ组血清 TRAb 阳性检出率分别为 86.11%, 60.22%, Ⅰ组患者血清 TRAb 阳性率明显高于Ⅱ组患者血清 TRAb 的阳性检出率。

表 3 两组患者血清 TRAb 阳性率结果

组别	阳性数	阴性数	合计	阳性率(%)
I	62	10	72	86.11%
Ⅱ	53	35	88	60.22%
合计	115	45	160	

$X^2=13.124$  P < 0.01

## 讨 论

Graves 眼病(GO)又称甲状腺相关性眼病

(TAO), 甲状腺性眼病 (Thyroid eye disease, TED), 是 GD 最常见的甲状腺外表现, GO 在眼眶疾病中约占 20%, 其发病率在国内外均占首位<sup>[3]</sup>。该病的发病机制至今不明, 过去认为与促甲状腺和甲状腺分泌过多有关。近年来多数学者认为 GO 是一种与甲状腺疾病密切相关的器官特异性的自身免疫性疾病, 其眼眶组织学检查发现 GO 患者眼外肌空隙组织和眼球脂肪结缔组织表现有大量弥漫性的 T 淋巴细胞、巨噬细胞及少量 B 淋巴细胞浸润<sup>[4]</sup>; 同时眼眶组织内出现大量的亲水性糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG)<sup>[5]</sup>。GO 的许多临床症状及体征尤其是眼球突出可能是由于上述病理变化导致局限于眼眶内的组织体积增加所致<sup>[4]</sup>。目前通过对于上述病理学改变产生的原因进行研究后普遍认为免疫学机制是 GO 发病的主要机制<sup>[6]</sup>。

在本文中 GD 伴眼球突出组及 GD 组患者 FT3、FT4、STSH 血清含量明显高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 两组患者间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。表明两组患者甲状腺激素及促甲状腺激素的分泌无明显差别, 两组患者甲状腺功能状况相近, 然而他们的甲状腺及促甲状腺功能较正常对照组来讲仍然呈现亢进状态或高分泌状态。

TGAb 称之为甲状腺球蛋白抗体, 是由于甲状腺球蛋白因病理性原因溢漏到血液中所产生的一种抗体, 属 IgG, 具有高度免疫特异性。TPOAb 称为抗甲状腺过氧化物酶抗体, 是既往检测的甲状腺微粒体抗体 (TMAb) 的免疫核心部位, 由于其敏感度和稳定性大大超过 TMAb, 所以在本组资料中采用 TPOAb 替代 TMAb。TPOAb 可与靶器官甲状腺通过细胞介导和抗体依赖的细胞毒作用破坏甲状腺组织, 使甲状腺激素分泌不足, 具有器官特异性。TGAb 与 TPOAb 均为机体针对甲状腺特异性抗原而产生的自身抗体, 它们的存在反映了机体免疫功能紊乱, 是甲状腺自身免疫过程的重要标志, 已成为诊断和治疗甲状腺自身免疫疾病的首选指标<sup>[7]</sup>。本组资料中两组患者血清 TGAb 与 TPOAb 含量均显著高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 两组患者间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明 GD 伴眼球突出患者机体存在免疫功能的紊乱, 其程度与 GD 组患者相近。

TRAb 属 IgG 类免疫球蛋白, 是由于患者机体内免疫功能紊乱, 致使机体产生的针对自身甲状腺成份—甲状腺激素受体的抗体, 它直接作用于甲状腺细胞上的 TSH 受体部位, 为多克隆抗体, 其中包括: 1. 甲状腺刺激免疫球蛋白 (TSI); 它与 TSH 受体结

合模仿 TSH 的作用, 通过 cAMP 的介导, 促进甲状腺激素的合成和释放, 同时刺激甲状腺细胞增生, 从而导致患者出现多系统兴奋性增加及代谢亢进的表现, 并伴有免疫学异常, 为 Graves 病发生、发展的主导原因。2. 甲状腺生成刺激免疫球蛋白 (TGI): 仅促进甲状腺组织生长, 与甲状腺增大有关。3. 甲状腺功能抑制抗体 (TSBAb): 为自身免疫性甲状腺炎导致甲状腺功能减退的主要原因。4. 甲状腺生长抑制免疫球蛋白 (TGII): 具有抑制 TSH 促进甲状腺细胞生长的作用。这些克隆间存在着相对平衡, 平衡的破坏可能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<sup>[8]</sup>。目前有关 TRAb 在 GD 伴发眼球突出的诊断和治疗中的意义研究不多, 意见不一。有学者认为, TSH 受体可能是甲状腺—眼眶组织的共同抗体, Bahn 等<sup>[9]</sup>用 PCR 技术证实人眼球后的成纤维细胞有 TSH 受体 mRNA 表达, TRAb 升高既可刺激甲状腺细胞产生甲状腺激素, 又可作用于眼球后的成纤维细胞, 使其在受到免疫刺激后激活, 合成了吸水性较强的 GAG 并有大量浸润的淋巴细胞, 造成眼眶压增高, 眼眶周组织水肿, 眼外肌增宽, 这是造成眼球突出的主要原因<sup>[4]</sup>。Pinchera 等<sup>[10]</sup>已发现 TSH 及刺激性 TRAb 均以计量依赖方式增强成纤维细胞产生 cAMP。但也有一些学者持反对意见, 他们认为在 GO 的发病中其抗原不是 TSH 受体, 其直接反应的抗原是一组眼肌细胞膜多种膜蛋白的抗原, 因此他们的实验并未发现 GO 与 TRAb 间有任何联系<sup>[11]</sup>。本文资料显示 GD 伴眼球突出组患者血清 TRAb 阳性检出率为 86.11%, 显著高于 GD 组患者血清 TRAb 的阳性检出率 ( $P < 0.01$ ), 同时 GD 伴眼球突出组血清 TRAb 活性显著高于 GD 组和正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 反映了血清 TRAb 值在 GD 伴眼球突出的诊断中具有重要价值。由此可以得到以下启示: ①支持有关 TRAb 在 GD 伴眼球突出的发病及诊断中具有重要意义的观点。②在患者 TGAb、TPOAb、FT3、FT4、STSH 显著增高的同时伴随有血清 TRAb 的明显增高, 换言之在甲状腺功能受到一定程度的损害 (TGAb、TPOAb 增高) 而甲状腺功能依然呈现亢进状态或高分泌状态的情况下, 血清 TRAb 含量的显著增高可以考虑做为诊断 GD 伴眼球突出或可能伴发眼球突出的指标之一。③在 GD 患者中有一部分患者血清 TRAb 含量的检测为阳性结果且明显高于正常对照组, 但并未并发眼球突出, 推测除 TRAb 外还有其它因素参与 GO 的发生和发展, 这尚需进一步的研究和探讨。

## 参 考 文 献

- 李志杰. Graves 眼病的免疫学. 眼科新进展, 2001, 5: 309-312
- 原惠萍. 眼科测量的正常值. 见惠延年, 主编. 眼科学. 第六版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 278-280
- 李凤鸣, 主编. 眼科全书. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 1232-1233
- Prabhakar B, Bahn R, Smith T. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. Endocrine Reviews 2003, 24(6): 802-835
- Tallstedt L, Norberg R. Immunohistochemical staining of normal and Graves' extrocular muscle. Invest Ophthalmol Vis sci 1988, 29:175-184
- Weetman AP. Graves' disease N Engl J Med .2000,343:1236-1248
- 张承刚, 主编. 甲状腺疾病核素治疗学. 北京: 原子能出版社, 2003, 93-95
- 胡新艳, 吕天河, 李云. Graves 病、Graves 眼病患者 TRAb 测定的临床意义. 放射免疫学杂志, 2001, 14: 342-343
- Bahn RS, Dutten CM, Natt N, et al. Thyrotropin receptor expression in Graves orbital adipose connective tissue: potential cell to antigen in Graves ophthalmopathy. J of clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, 83: 998-1002
- Pinchera A, Bartalena L, Marcocci, et al. Human immunity in endocrine ophthalmopathy. Acta Endocrinol (copenh), 1989,121: 112-116
- 何建华, 曾钦文. TSH 受体抗体及临床意义. 国外医学放射医学核医学分册, 2001, 25: 111-113

(收稿时间: 2006-03)

## · 病例报告 ·

## YAG 激光治疗人工晶状体前膜 44 例体会

朴天华 李英华

我科自 2001~2004 年对 44 例人工晶状体术后前膜形成患者采取 YAG 激光治疗, 治疗效果较好, 现报告如下。

一般资料 患者共 44 例 (44 眼), 男 24 例, 女 20 例。年龄最大 72 岁, 最小 16 岁。其中老年性白内障术后 11 例, 虹膜炎并发性白内障术后 10 例, 糖尿病并发性白内障术后 7 例, 外伤性白内障术后 14 例, 先天性白内障术后 2 例。人工晶状体植入术后视力 0.01~0.2, 平均  $0.14 \pm 0.12$ 。此 44 例患者施行超声乳化人工晶状体植入术 28 例, 现代囊外摘除人工晶状体植入术 16 例。

激光手术方法 术后 1 周经药物治疗后前膜无明显吸收行激光治疗。术前准备: 皮质类固醇眼药水滴眼, 美多丽眼液滴眼散瞳。能量选择: 2mJ 左右, 由小到大逐渐递增, 选择合适能量操作, 勿伤及人工晶状体。具体操作: 由瞳孔缘开始击射, 切断前膜与虹膜的粘连, 膜完全游离后击碎、消失。术后地塞米松 3mg, 庆大霉素 2 万 u 结膜下注射, 1% 阿托品水滴眼 3~7d, 乙酰唑胺片 250mg 每日 2 次口服。

结果 经 1~3 次 YAG 激光治疗后, 44 例患者前膜全部或部分吸收, 视力 0.2~0.8, 平均  $0.47 \pm 0.25$ , 视力提高 42 例, 有效率达 95%。6 例患者术中虹膜出血, 及时压迫止血, 术后止血芳酸静滴后, 出血及时吸收。2 例术后眼压升高, 20% 甘露醇 250ml 静滴后降至正常。5 例患者行 2~3 次激光治疗, 其中 2 例前膜较厚、较大, 激光未完全穿透, 行 3 次激光治疗后, 前膜部分消失。4 例术后第 2 天出现薄膜, 再行激光治疗薄膜消失。

讨论 人工晶体前膜为瞳孔区纤维蛋白渗出形成。少数

病例在后房型人工晶状体植入术后 1~10d 形成, 瞳孔区有明显的纤维蛋白渗出, 是一种眼前段的炎症, 可能与血-房水屏障破坏等因素有关<sup>[1]</sup>。血-房水屏障受损, 术后房水中的蛋白质浓度显著增高, 房水中的细胞成分增多, 它们沉着于人工晶状体表面, 形成人工晶状体前膜<sup>[2]</sup>。年老体弱, 穿通伤、葡萄膜炎患者, 炎症反应重, 加速纤维膜形成。此膜出现引起视力下降, 瞳孔阻滞, 继发青光眼。如出现轻度和中度的纤维蛋白渗出伴虹膜后粘连, 术后常给予皮质类固醇眼药水及 1% 阿托品水滴眼, 或给予庆大霉素 2 万 u, 地塞米松 3mg 结膜下注射, 部分瞳孔膜于 3~5d 全部吸收<sup>[3]</sup>, 如治疗后前膜无明显吸收则需行激光治疗。

YAG 激光能击碎不被吸收的前膜, 对视力恢复有明显的效果。术中及术后并发症易处理, 术中出血及时压迫止血, 术后止血促吸收。术后眼压升高可能因击碎前膜的碎屑阻塞房角而致, 在抗炎促吸收基础上降眼压治疗, 眼压降至正常。如膜较厚, 1 次不能完全击碎或术后又出现薄膜, 则需行 2 次以上激光, 间隔 3~7d 为好, 炎症反应轻, 此法安全有效, 病人痛苦小, 值得应用。

## 参 考 文 献

- 李绍珍, 惠延年. 后房型人工晶状体植入术后并发症及术后处理. 眼科全书, 1686
- 霍鸣, 人工晶体前膜的综合治疗. 中国实用眼科杂志, 1997, 15: 739
- 高例. 人工晶体瞳孔前膜形成与处理. 眼科新进展, 1999, 19: 199

(收稿时间: 2006-06)