

甲状腺自身抗体联合免疫球蛋白 G4 检测 在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的应用

杜沙莎

作者单位: 221006 江苏徐州, 徐州矿业集团总医院 徐州医科大学第二附属医院检验科

通信作者: 杜沙莎, Email: 413757584@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.04.021

【摘要】 **目的** 探讨甲状腺自身抗体联合免疫球蛋白 G4 (IgG4) 在自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 诊断中的应用。**方法** 选择徐州医科大学第二附属医院 2017 年 1 月—2019 年 10 月收治的 90 例确诊 AITD 患者作为研究对象, 其中桥本甲状腺炎 (HT) 和 Graves 病 (GD) 患者各 45 例; 另外选择同期该院 45 名健康体检者作为对照组。采用化学发光法检测所有入组人员血清促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb), 采用免疫散射比浊法检测 IgG4 水平; 比较各组上述指标的差异。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 并计算 ROC 曲线下面积 (AUC), 评估各指标单独及联合检测对 HT、GD 的诊断及鉴别效能。**结果** HT 组和 GD 组的血清 TRAb、TPOAb、TGAb、IgG4 水平均明显高于对照组 [TRAb (kU/L): 4.14 (3.27, 5.41)、22.19 (3.43, 29.26) 比 1.03 (0.80, 1.36), TPOAb (kU/L): 413.85 (23.42, 537.55)、571.21 (28.43, 767.12) 比 22.31 (19.43, 27.26), TGAb (kU/L): 462.08 (10.77, 580.12)、162.85 (10.17, 205.45) 比 35.21 (10.44, 71.48), IgG4 (g/L): 2.50 (0.43, 3.14)、2.24 (0.33, 2.86) 比 0.61 (0.31, 1.46), 均 $P < 0.05$]。HT 组的血清 TGAb 水平明显高于 GD 组, TRAb 和 TPOAb 水平均明显低于 GD 组, 差异均有统计学意义; HT 组和 GD 组的血清 IgG4 水平比较差异无统计学意义。ROC 曲线分析表明, TPOAb 诊断 HT 的 AUC (0.918)、敏感度 (84.4%) 和特异度 (84.4%) 均高于其他单一指标; 各指标联合检测诊断 HT 的 AUC (0.969)、敏感度 (93.3%) 和特异度 (93.3%) 均高于单一指标。TRAb 诊断 GD 的 AUC (0.955)、敏感度 (84.4%) 和特异度 (84.4%) 均高于其他单一指标; 各指标联合检测诊断 GD 的 AUC (0.980)、敏感度 (93.3%) 和特异度 (93.3%) 均高于单一指标。**结论** 血清 TRAb、TPOAb、TGAb 和 IgG4 联合检测相较单独指标检测具有更高的诊断效能, 其中血清 TPOAb、TGAb 和 IgG4 在 HT 诊断中具有较高的特异度和敏感度, 血清 TRAb 对 GD 具有较高的诊断效能, 可为 AITD 的早期临床诊疗提供参考。

【关键词】 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 促甲状腺激素受体抗体; 免疫球蛋白 G4; 自身免疫性甲状腺疾病

Application of thyroid autoantibodies combined with immunoglobulin G4 detection in diagnosis of autoimmune thyroid diseases

Du Shasha. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Mining Group General Hospital, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu, China

Corresponding author: Du Shasha, Email: 413757584@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the application of thyroid autoantibodies combined with immunoglobulin G4 (IgG4) in diagnosis of autoimmune thyroid disease (AITD). **Methods** Ninety cases of AITD patients admitted in the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2017 to October 2019 were selected as research objects, including 45 cases with Hashimoto thyroiditis (HT) and 45 cases with Graves disease. Other 45 physical examiners during the same period were selected as control group. Chemiluminescence method was used to detect thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TGAb) of all the enrolled personnel, and immune scattering turbidimetry was used to detect the level of IgG4, and the differences of the above indicators in each group were compared. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic and differential efficacies of each index alone and combined detection for HT and GD. **Results** The serum levels of TRAb, TPOAb, TGAb and IgG4 in HT group and GD group were significantly higher than those in control group [TRAb (kU/L): 4.14 (3.27, 5.41), 22.19 (3.43, 29.26) vs. 1.03 (0.80, 1.36), TPOAb (kU/L): 413.85 (23.42, 537.55), 571.21 (28.43, 767.12) vs. 22.31 (19.43, 27.26), TGAb (kU/L): 462.08 (10.77, 580.12), 162.85 (10.17, 205.45) vs. 35.21 (10.44, 71.48), IgG4 (g/L): 2.50 (0.43, 3.14), 2.24 (0.33, 2.86) vs. 0.61 (0.31, 1.46), all $P < 0.05$]. The levels

of serum TGAbs in HT group was significantly higher than that in GD group, and the levels of TPOAb and TRAb were significantly lower than those in GD group, with statistically significant differences. There was no significant difference in serum IgG4 levels between the two groups. ROC curve analysis showed that the AUC (0.918), sensitivity (84.4%) and specificity (84.4%) of TPOAb for the diagnosis of HT were higher than those of other single indicators. The AUC (0.969), sensitivity (93.3%) and specificity (93.3%) of combined detection of each index for the diagnosis of HT were higher than those of single indexes. The AUC (0.955), sensitivity (84.4%) and specificity (84.4%) of TRAb for the diagnosis of GD were higher than those of other single indicators. The AUC (0.980), sensitivity (93.3%) and specificity (93.3%) of combined detection for the diagnosis of GD were higher than those of single indexes. **Conclusions** The combined detection of serum TRAb, TPOAb, TGAbs and IgG4 has higher diagnostic efficacy than single index detection. Serum TPOAb, TGAbs and IgG4 have higher specificity and sensitivity for the diagnosis of HT, and serum TRAb has higher diagnostic efficacy for GD, which could provide reference for the early clinical diagnosis and treatment of AITD.

【Key words】 Thyroid peroxidase antibody; Thyroglobulin antibody; Thyroid-stimulating hormone receptor antibody; Immunoglobulin G4; Autoimmune thyroid disease

近年来,随着甲状腺疾病发病率的逐年上升,自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)引起了广大学者和医务工作者的关注^[1-2]。常见的 AITD 包括桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)和 Graves 病(Graves disease, GD)等,具有器官特异性且致病机制不明确^[3-4]。目前有研究表明, AITD 的发病常受遗传、环境等因素影响,继而启动被动的自身免疫应答程序,释放多种相关甲状腺自身抗体,破坏甲状腺细胞和组织,最终导致甲状腺功能亢进症(甲亢)或甲状腺功能减退症(甲减)^[5-7]。本研究通过对甲状腺相关标志物〔促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAbs)和免疫球蛋白 G4 (immunoglobulin G4, IgG4)等〕^[8-9]进行检测,探讨上述指标在 AITD 诊断中的应用,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择本院 2017 年 1 月—2019 年 10 月收治的 90 例 AITD 确诊患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准 符合 AITD 诊断标准^[10-11],即甲状腺功能异常或正常,至少一种甲状腺特异性自身抗体阳性,包括 GD 和 HT。

1.1.2 排除标准 ① 恶性肿瘤、遗传疾病、血液系统疾病及其他自身免疫系统相关疾病患者;② 伴有严重心脏、肝肾功能不全以及合并糖尿病、器官功能衰竭等相关疾病患者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经徐州矿业集团总医院生物医学研究伦理委员会批准(审批号:2016-120401),所有患者均自愿参与本研

究并签署知情同意书,获得家属知情同意。

1.2 观察指标及检测方法 所有研究对象血液标本均为早晨空腹采集的静脉血,对标本进行血清 TRAb、TPOAb、TGAbs 和 IgG4 检测,收集相关实验数据入库分析。使用 Siemens-BN II 特定蛋白仪(德国西门子公司),采用免疫散射比浊法检测 IgG4;使用 Cobase 601 全自动化学发光仪(瑞士罗氏公司),采用化学发光法测定 TRAb;使用 Maglumi 4000 Plus 全自动化学发光仪(深圳新产业生物医学工程股份有限公司),采用化学发光法测定 TPOAb 和 TGAbs。所有试剂均采用原厂检测试剂盒,实验所需操作均根据仪器和试剂说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料符合正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA);非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。各指标诊断的敏感度和特异度以及最佳临界值通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)进行考察,通过计算约登指数确定最佳截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 HT 组、GD 组和对照组的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
HT 组	45	21	24	48.21 ± 5.42	22.31 ± 1.04
GD 组	45	22	23	47.69 ± 5.51	22.24 ± 1.13
对照组	45	23	22	47.83 ± 5.64	22.34 ± 1.32
F/χ^2 值		0.183		1.671	0.134
P 值		0.741		0.159	0.892

注: HT 为桥本甲状腺炎, GD 为 Graves 病, BMI 为体质量指数

2.2 各组甲状腺自身抗体水平比较 HT 组和 GD 组的血清 TRAb、TPOAb、TGAb 和 IgG4 水平均明显高于对照组 (均 $P < 0.05$)。HT 组的血清 TPOAb 和 TGAb 水平均明显高于 GD 组, TRAb 水平明显低于 GD 组 (均 $P < 0.05$)。HT 组和 GD 组的血清 IgG4 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清甲状腺自身抗体和 IgG4 水平比较 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数 (例)	TRAb (kU/L)	TPOAb (kU/L)
HT 组	45	4.14 (3.27, 5.41) ^{ab}	413.85 (23.42, 537.55) ^{ab}
GD 组	45	22.19 (3.43, 29.26) ^a	571.21 (28.43, 767.12) ^a
对照组	45	1.03 (0.80, 1.36)	22.31 (19.43, 27.26)
H 值		103.893	87.593
P 值		0.000	0.000

组别	例数 (例)	TGAb (kU/L)	IgG4 (g/L)
HT 组	45	462.08 (10.77, 580.12) ^{ab}	2.50 (0.43, 3.14) ^a
GD 组	45	162.85 (10.17, 205.45) ^a	2.24 (0.33, 2.86) ^a
对照组	45	35.21 (10.44, 71.48)	0.61 (0.31, 1.46)
H 值		69.592	63.897
P 值		0.000	0.000

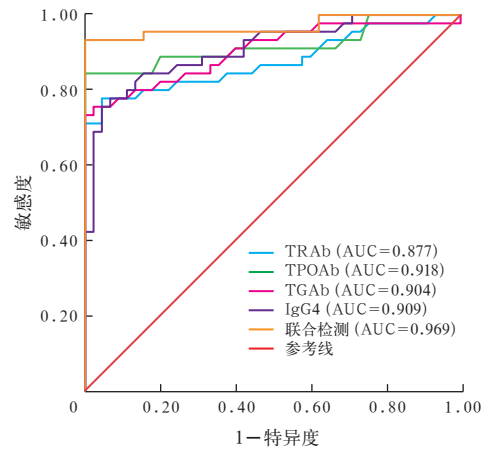
注: HT 为桥本甲状腺炎, GD 为 Graves 病。TRAb 为促甲状腺激素受体抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, IgG4 为免疫球蛋白 G4; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 GD 组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 各指标对 HT 的诊断效能 TPOAb 诊断 HT 的 AUC、敏感度和特异度均高于其他单一指标; 各指标联合检测诊断 HT 的 AUC 为 0.969, 高于所有单一指标, 敏感度 (93.3%) 和特异度 (93.3%) 亦高于所有单一指标。见表 3, 图 1。

表 3 血清甲状腺自身抗体和 IgG4 单独与联合检测对桥本甲状腺炎 (HT) 的诊断效能

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	最佳截断值	约登指数	P 值
TRAb	77.8	73.3	0.877	0.801 ~ 0.954	1.71	0.51	0.000
TPOAb	84.4	84.4	0.918	0.854 ~ 0.983	105.19	0.69	0.000
TGAb	75.6	73.3	0.904	0.838 ~ 0.970	109.53	0.49	0.000
IgG4	75.6	71.1	0.909	0.849 ~ 0.970	1.98	0.47	0.000
联合检测	93.3	93.3	0.969	0.930 ~ 1.000	0.53	0.87	0.000

注: TRAb 为促甲状腺激素受体抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, IgG4 为免疫球蛋白 G4, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: TRAb 为促甲状腺激素受体抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, IgG4 为免疫球蛋白 G4, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

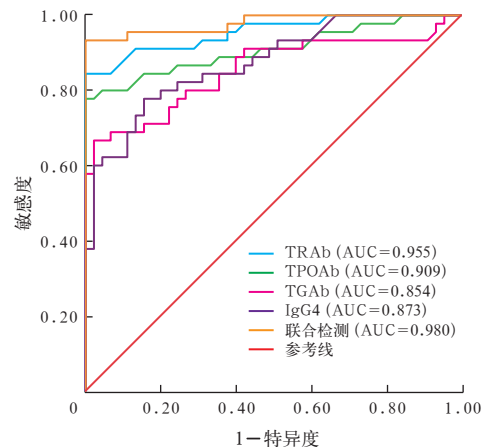
图 1 血清甲状腺自身抗体和 IgG4 单独与联合检测诊断桥本甲状腺炎 (HT) 的 ROC 曲线

2.4 各指标对 GD 的诊断效能 TRAb 诊断 GD 的 AUC、敏感度和特异度均高于其他单一指标; 各指标联合检测诊断 GD 的 AUC 为 0.980, 高于所有单一指标, 敏感度 (93.3%) 和特异度 (93.3%) 亦高于所有单一指标。见表 4, 图 2。

表 4 血清甲状腺自身抗体和 IgG4 单独与联合检测对 Graves 病 (GD) 的诊断效能

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	最佳截断值	约登指数	P 值
TRAb	84.4	84.4	0.955	0.914 ~ 0.996	1.637	0.689	0.000
TPOAb	80.0	77.8	0.909	0.844 ~ 0.974	31.996	0.578	0.000
TGAb	68.9	64.4	0.854	0.771 ~ 0.936	92.146	0.333	0.000
IgG4	80.0	62.2	0.873	0.803 ~ 0.944	1.516	0.422	0.000
联合检测	93.3	93.3	0.980	0.954 ~ 1.000	0.182	0.867	0.000

注: TRAb 为促甲状腺激素受体抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, IgG4 为免疫球蛋白 G4, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: TRAb 为促甲状腺激素受体抗体, TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体, TGAb 为甲状腺球蛋白抗体, IgG4 为免疫球蛋白 G4, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2 血清甲状腺自身抗体和 IgG4 单独与联合检测诊断 Graves 病 (GD) 的 ROC 曲线

3 讨论

AITD 作为一种发病机制尚未完全明确的自身免疫性疾病,一直吸引着诸多学者和专家的研究与探索^[12-16]。目前,临床中血清 TPOAb、TGAb、TRAb 和 IgG4 检测已常规应用于临床,但联合检测应用于 AITD 的早期鉴别诊断和预后评价等方面研究不多,本研究通过对 TPOAb、TGAb、TRAb 和 IgG4 联合检测在 AITD 诊断中的应用进行分析,为临床 AITD 的早期鉴别诊断和预后评价提供参考依据。

本研究结果显示,HT 组与 GD 组的血清 TRAb、TPOAb、TGAb 和 IgG4 水平均明显高于对照组,比较差异均有统计学意义。HT 组的血清 TPOAb 和 TGAb 水平均明显高于 GD 组,血清 TRAb 水平明显低于 GD 组,比较差异均有统计学意义,表明 TRAb、TPOAb、TGAb 和 IgG4 对诊断 AITD 具有重要意义。本研究结果显示,TPOAb 对 HT 的诊断敏感度和特异度均较高,而 TRAb 对 GD 的诊断敏感度和特异度均较高,这可能与自身抗原甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)进入血液,促使机体产生 TGAb,而甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)由甲状腺滤泡破坏后进入血液,导致其在血液中水平增高,从而引起 HT 有关^[17-18]。HT 组和 GD 组的血清 IgG4 水平均明显高于对照组,TRAb、TPOAb 与 TGAb 联合检测对 HT 和 GD 均有较高的诊断效能,这有助于阐明 HT 和 GD 的发病机制,并为进一步研究提供新方向。

综上所述,TPOAb、TGAb、TRAb 等甲状腺自身抗体指标与 IgG4 联合检测相较单独指标检测具有更高的诊断效能,其中 TPOAb 检测在 HT 诊断中具有较高的特异度和敏感度,TRAb 水平在 GD 诊断中具有较高的特异度和敏感度,可为临床 AITD 的早期诊断提供参考。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 肖复茜. 自身免疫性甲状腺病发病机制的研究进展[J]. 河北医学, 2011, 17 (11): 1555-1558. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2011.11.056.
- 郭泽彬, 陈健霞, 徐娟, 等. 促甲状腺激素水平与 ICU 患者预后的关联: 基于 MIMIC-III 数据库的资料分析[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (1): 75-79. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210518-00740.
- 高青, 简立信, 许金国, 等. 桥本甲状腺炎病因病机与临床治疗研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37 (20): 3003-3006. DOI: 10.4268/

- ejcmm20122001.
- BARAKATE M S, AGARWAL G, REEVE T S, et al. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease [J]. ANZ J Surg, 2002, 72 (5): 321-324. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2002.02400.x.
- 王平, 王建凤, 刘善新, 等. 桥本氏甲状腺炎发病机制及治疗方法研究进展[J]. 药学研究, 2015, 34 (10): 599-603. DOI: CNKI:SUN:SDYG.0.2015-10-013.
- 张智慧, 闫朝丽, 侯俊秀, 等. 妊娠甲状腺功能减退症孕妇基于促甲状腺素水平调整左甲状腺素剂量变化规律观察[J]. 疑难病杂志, 2015, 14 (5): 468-471, 475. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2015.05.008.
- 黄杰, 于鹏飞, 杨志平. 促甲状腺激素和甲状腺自身抗体在甲状腺疾病诊断中的临床应用[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30 (1): 65-66.
- 傅金瑞. anti-TGAb 和 anti-TPOAb 抗体亲和力检测在 HT 患者甲状腺功能判断中的临床意义[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (3): 164-168. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.03.008.
- 徐志峰, 林寿榕, 刘奇才, 等. 胰蛋白酶原基因缺失突变导致早发型自身免疫性相关的多器官多发囊肿的研究[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (2): 70-75. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.02.002.
- 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46 (10): 876-882. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- 中华医学内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病防治指南: 甲状腺炎[J]. 中华内科杂志, 2008, 47 (9): 784-788. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.09.032.
- 闵晓霞, 黄星铭. 测定血清 TGAb 和 TPOAb 在自身免疫性甲状腺疾病中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15 (5): 275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2008.05.004.
- 张婷, 段云寿. 特异性自身抗体对自身免疫性疾病的诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (1): 19-21. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.006.
- 李跃松, 朱亚妮, 殷政芳, 等. 血清甲状腺过氧化物酶抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的应用[J]. 检验医学, 2012, 27 (3): 195-198. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2012.03.012.
- 徐冬岩, 于波, 刘锐. 甲状腺自身抗体联合检测在 Graves 病和桥本氏甲状腺炎中的诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14 (9): 1423-1425. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2010.09.026.
- 盛福梅, 韩崇旭, 连旭, 等. 南京六合地区体检人群甲状腺结节发病率及影响因素分析[J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (2): 69-73. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.02.002.
- 段素静, 湛剑飞, 谭薇, 等. 自身免疫性甲状腺疾病肾上腺皮质功能变化与肾虚证的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (19): 2227-2229. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.19.007.
- 袁晓, 倪海洋, 魏佳平, 等. 2 型糖尿病中医证型与自身免疫性甲状腺疾病的关系研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38 (2): 156-158. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2012.05.012.

(收稿日期: 2022-09-16)

(本文编辑: 邵文)