

· 论 著 ·

不同分期白癜风患者 TPOAb、TGAb、TRAb 表达分析

何小亮¹, 罗小娟²

(佛山市第一人民医院:1. 皮肤科;2. 检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 分析不同分期白癜风患者血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)的表达。方法 161 例白癜风患者依据病情分为进展期组($n=84$)和稳定期组($n=77$),并选择健康者 60 例为对照组。检测 3 组血清 TPOAb、TGAb、TRAb 水平,并比较以上指标在 3 组中的表达水平及阳性率差异。结果 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平比较,差异有统计学意义($H=14.371, 6.335, 8.284, P<0.05$)。两两比较,进展期组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平高于稳定期组和对照组($U_{与稳定期组}=9.380, 7.923, 8.381, P<0.05$; $U_{与对照组}=23.244, 19.026, 25.873, P<0.05$);稳定期组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平高于对照组($U=11.356, 12.450, 16.351, P<0.05$)。3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 表达水平由高到低依次为:进展期组、稳定期组、对照组。3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=18.676, 23.618, 23.857, P<0.05$)。两两比较显示,进展期组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率高于稳定期组、对照组($\chi^2_{与稳定期组}=5.273, 6.484, 6.305, P<0.017$; $\chi^2_{与对照组}=14.997, 18.352, 17.829, P<0.017$),稳定期组 TPOAb、TGAb、TRAb 高于对照组($\chi^2=5.233, 5.036, 6.719, P<0.017$)。3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率由高到低依次为:进展期组、稳定期组、对照组。结论 白癜风患者存在甲状腺自身抗体(TPOAb、TGAb、TRAb)表达异常,病情进展与否也与此类抗体表达水平有关。

关键词:白癜风; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 促甲状腺素受体抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)19-2715-03

The expression of TPOAb, TGAb and TRAb in patients with vitiligo at different stages

HE Xiaoliang¹, LUO Xiaojuan²

(1. Department of Dermatology; 2. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To analysis the expression of thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) in vitiligo patients with different stages. **Methods** A total of 161 cases of vitiligo patients were divided into advanced group ($n=84$) and stable group ($n=77$) according to their condition, and 60 healthy subjects were chosen as the control group. The serum levels of TPOAb, TGAb and TRAb were detected in 3 groups, and the difference of the expression level and positive rate between the 3 groups were compared. **Results** The difference of TPOAb, TGAb and TRAb levels among the 3 groups was statistically significant ($H=14.371, 6.335, 8.284, P<0.05$). Multiple comparison showed that: TPOAb, TGAb, TRAb levels of the advanced group were higher than those of the stable group and the control group ($U_{vs. stable group}=9.380, 7.923, 8.381, P<0.05$; $U_{vs. control group}=23.244, 19.026, 25.873, P<0.05$); TPOAb, TGAb, TRAb levels of the stable group were higher than those of the control group ($U=11.356, 12.450, 16.351, P<0.05$). The levels of TPOAb, TGAb and TRAb in the 3 groups were as follows: the advanced group>the stable group>the control group. The positive rates of TPOAb, TGAb and TRAb in the 3 groups were statistically significant ($\chi^2=18.676, 23.618, 23.857, P<0.05$). Multiple comparison showed that: the positive rates of TPOAb, TGAb, TRAb of the advanced group were higher than those of the stable group and the control group ($\chi^2_{vs. stable group}=5.273, 6.484, 6.305, P<0.017$; $\chi^2_{vs. control group}=14.997, 18.352, 17.829, P<0.017$); the positive rates of TPOAb, TGAb, TRAb of the stable group were higher than those of the control group ($\chi^2=5.233, 5.036, 6.719, P<0.017$). The positive rates of TPOAb, TGAb and TRAb in the 3 groups were as follows: the advanced group>the stable group>the control group. **Conclusion** The expression of thyroid autoantibodies (TPOAb, TGAb, TRAb) is abnormal in vitiligo patients, and the progression of the disease is also related to the expression level of such antibodies.

Key words: vitiligo; thyroid peroxidase antibody; thyroglobulin antibody; thyrotropin receptor antibody

白癜风是皮肤科较为常见的疾病,其发病机制目前尚未完全清楚,但在诸多学说中自身免疫机制异常最受重视^[1],也取得了一些研究成果。在自身免疫相关的抗体中,关于甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)的研究非常广泛,研究显示它们在白癜风患者中表达水平显著高于一般健康人群,但不同分期白癜风

患者之间以上指标是否存在差异研究较少^[2]。本研究分析不同分期白癜风患者以上自身免疫抗体表达水平,旨在深入了解其发病机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于 2014 年 6 月至 2016 年 12 月佛山市第一人民医院皮肤科门诊收治的白癜风患者,均符合全国

中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组制定的白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿)^[3],共 161 例。排除标准:(1)合并心脑血管、肝肾及血液系统严重疾病者,罹患甲状腺、自身免疫系统疾病及肿瘤者;(2)合并急性或慢性感染性疾病者;(3)近 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂治疗者;(4)认知障碍、智力障碍及精神病患者;(5)未签署知情同意书者。所有患者依据白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿)中的分期标准分为:稳定期组(就诊前 3 个月内出现新皮损)和进展期组(就诊前 3 个月内无新皮损)。进展期组 84 例,其中男 39 例,女 45 例;年龄 12~54 岁,平均(32.31±6.34)岁。稳定期组 77 例,其中男 34 例,女 43 例;年龄 11~56 岁,平均(33.67±5.98)岁。选择同期医院体检的健康人群 60 例为对照组,其中男 27 例,女 33 例;年龄 12~56 岁,平均(31.74±5.73)岁。进展期组、稳定期组及对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 所有研究对象均于清晨留取空腹 8 h 静脉血 8 mL,3 000 r/min 离心 10 min,温度为 4 ℃,提取上层血清待检。TPOAb、TGAb 采用电化学发光免疫分析仪器(型号:i2000,生产商:美国亚培公司)进行检测;TRAb 采用竞争性的酶联免疫吸附试验法检测,试剂盒为德国 MEDIPAN 公司的 MedizymR T. R. A。TPOAb 正常参考值<5.61 IU/mL;

TGAb 正常参考值<4.11 IU/mL;TRAb 正常参考值<1.75 U/L,各指标高于参考值则判断为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件处理数据。多个率的比较采用 Fisher's 确切概率检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,如进行多个率的两两比较则分割资料为 $2\times C$ 表进行,采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验,并将检验水准校正为 $P<0.017$ 为差异有统计学意义;计量资料符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,3 种抗体滴度呈偏态分布,结果以中位数(M)和第 25、75 百分位数($P_{25}\sim P_{75}$)表示,各组间比较采用 Kruskal Wallis H 检验,如有差异则行 Mann-Whitney U 检验进行进一步两两比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平比较 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平比较,差异有统计学意义($H=14.371$ 、 6.335 、 8.284 , $P<0.05$)。两两比较显示,进展期组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平高于稳定期组和对照组,差异有统计学意义($U_{\text{与稳定期组}}=9.380$ 、 7.923 、 8.381 , $P<0.05$; $U_{\text{与对照组}}=23.244$ 、 19.026 、 25.873 , $P<0.05$);稳定期组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平高于对照组,差异有统计学意义($U=11.356$ 、 12.450 、 16.351 , $P<0.05$)。3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 表达水平从高到低依次为:进展期组、稳定期组、对照组。见表 1。

表 1 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平比较[M($P_{25}\sim P_{75}$)]

组别	<i>n</i>	TPOAb(IU/mL)	TGAb(IU/mL)	TRAb(U/L)
进展期组	84	5.35(2.44~6.32) ^{ab}	3.11(1.33~4.48) ^{ab}	1.45(0.93~1.97) ^{ab}
稳定期组	77	1.47(1.12~5.33) ^a	1.75(1.08~3.59) ^a	1.03(0.58~1.55) ^a
对照组	60	0.26(0.17~0.36)	0.62(0.42~1.03)	0.42(0.38~0.93)

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与稳定期组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率比较 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率比较,差异有统计学意义($\chi^2=18.676$ 、 23.618 、 23.857 , $P<0.05$)。两两比较显示,进展期组阳性率高于稳定期组、对照组,差异有统计学意义($\chi^2_{\text{与稳定期组}}=5.273$ 、 6.484 、 6.305 , $P<0.017$; $\chi^2_{\text{与对照组}}=14.997$ 、 18.352 、 17.829 , $P<0.017$);稳定期组阳性率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=5.233$ 、 5.036 、 6.719 , $P<0.017$)。3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率从高到低依次为:进展期组、稳定期组、对照组。见表 2。

表 2 3 组 TPOAb、TGAb、TRAb 阳性率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	TPOAb	TGAb	TRAb
进展期组	84	28(33.33) ^{ab}	29(34.52) ^{ab}	26(30.95) ^{ab}
稳定期组	77	14(18.18) ^a	13(16.88) ^a	11(14.29) ^a
对照组	60	3(5.00)	2(3.33)	1(1.67)

注:与对照组比较,^a $P<0.017$;与稳定期组比较,^b $P<0.017$ 。

3 讨 论

白癜风的发病机制目前尚未完全阐明,在诸多致病因素中目前最受重视的仍是免疫失常破坏黑素合成这一因素^[1]。免疫失常涉及的内容十分复杂,患者常伴发多种自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺疾病、牛皮癣、干燥综合征、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、炎性肠病等,从数据来看,尤以伴发

自身免疫性甲状腺疾病多见^[4]。白癜风患者存在甲状腺自身抗体异常表达已获初步肯定,但此类抗体表达水平是否与病情进展有关的临床报道尚不多见,本研究观察了白癜风患者进展期、稳定期及健康人群间 TPOAb、TGAb、TRAb 表达水平的差异,可为明确其发病机制积累证据。

白癜风进展期、稳定期之间存在自身免疫状态水平差异,当自身免疫加剧时,疾病发生或由稳定期向进展期发展^[5-6],但目前尚缺乏特异性的检测指标用于该病,那么选择合理的参考指标十分必要。本研究选择的 TPOAb、TGAb、TRAb 检测指标,主要应用于甲状腺疾病的诊疗中,研究显示,随着自身免疫性甲状腺疾病获得有效控制,上述各指标的阳性率会显著下降,且认为即使甲状腺疾病临床症状得已到有效控制,但如果上述指标仍存在阳性表达就意味着自身免疫损伤依然存在,应继续治疗以求指标转阴,这样可有效降低自身免疫性甲状腺疾病的复发率^[7-9]。由此看来,这些指标表达水平具备反映自身免疫状态水平的能力。白癜风会常伴发多种自身免疫性疾病,自身免疫性甲状腺疾病也多伴发系统性红斑狼疮、干燥综合征、类风湿性关节炎等^[10-11],事实上各类型自身免疫性疾病多相互伴发,有理论认为该类疾病均提示机体存在自身免疫状态,临床症状各异仅为受累靶器官存在差异,在本质上极其相似^[12]。本研究定量分析显示,各组 TPOAb、TGAb、TRAb 水平由高到低依次为进展期组、稳定期组、对照组,提示白癜风病

情与甲状腺自身抗体水平存在一定程度的正相关。当然,对照组各指标的表达水平与白癜风两亚组存在数量级上的等级差异,而这些指标作为甲状腺损伤后的继发性免疫反应标志物,提示白癜风患者附带一定程度的甲状腺组织损伤,这种损伤或许并不引起甲状腺功能改变,但客观存在;进展期组各指标水平高于稳定期组,提示进展期组甲状腺组织损伤较稳定期组更明显,有研究显示,白癜风进展期甲状腺功能异常率显著高于稳定期^[13-14],与本研究结果一致。总之,虽然未能发现 TPOAb、TGAb、TRAb 直接参与白癜风发病机制的线索,但这 3 个指标的表达水平能反映白癜风患者自身免疫水平的强弱,在该病治疗中有重要意义。如治疗前后检测 TPOAb、TGAb、TRAb 可预测疾病发展的趋势及转归;稳定期按时复查可预测疾病进展的可能性等^[15]。当然,也可用于提示临床及时排查甲状腺疾病是否发生^[16],以及评估甲状腺疾病发生的风险^[17-18]。

本研究观察了 TPOAb、TGAb、TRAb 在进展期、稳定期及对照组间的阳性表达水平,由高到低依次为进展期组、稳定期组、对照组,与定量分析结果一致,显然这两种分析方法可相互印证。定性分析结果的意义包含在定量分析之内,但不如后者敏感,如当治疗后各指标由阳性转阴性时可推测疾病自身免疫水平有所改善,但对治疗前后均为阳性或均为阴性表达就会丧失一定的参考价值。如何将 TPOAb、TGAb、TRAb 检测更好地应用于白癜风治疗中?笔者认为至少有以下两点:(1)定量分析的意义大于定性分析,有条件者尽量选择前者;(2)这些指标的正常参考值并非为白癜风所设,需要建立适合评估该病进展及预后的参考体系。第 2 条需要大样本的试验研究,期待更多的研究者加入。

参考文献

- [1] Liu M, Murphy E, Amerson EH. Rethinking screening for thyroid autoimmunity in vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(6): 1278-1280.
- [2] Yazdanpanah MJ, Seyedi Noghabi SA, Taghavi M, et al. Comparison of autoimmune thyroid disease in patients with progressive and stable vitiligo [J]. J Cutan Med Surg, 2016, 20(2): 135-138.
- [3] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(7): 440-443.
- [4] Colucci R, Lotti F, Dragoni F, et al. High prevalence of circulating autoantibodies against thyroid hormones in vitiligo and correlation with clinical and historical parameters of patients[J]. Br J Dermatol, 2014, 171(4): 786-798.
- [5] Gey A, Diallo A, Seneschal J, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo; multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms[J]. Br J Dermatol, 2013, 168(4): 756-761.
- [6] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(2): 174-180.
- [7] Ali HH, Alam JM, Hussain A, et al. Correlation of thyroid antibodies(Anti-Thyroid peroxidase and Anti-Thyroglobulin)with pituitary and thyroid hormones in selected population diagnosed with various thyroid diseases [J]. Middle-East J Sci Res, 2015, 23(9): 2069-2073.
- [8] Colucci R, Lotti F, Arunachalam M, et al. Correlation of serum thyroid hormones autoantibodies with Self-Reported exposure to thyroid disruptors in a group of nonsegmental vitiligo patients[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2015, 69(2): 181-190.
- [9] Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N, Jukic T, et al. Vitiligo and autoimmunity[J]. Med Arch, 2013, 67(2): 91-93.
- [10] Shaikh SB, Haji IM, Doddamani P, et al. A study of autoimmune polyglandular syndrome (APS) in patients with type1 diabetes mellitus (T1DM) followed up at a tertiary care hospital[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(2): 70-72.
- [11] Li Y, Yang M, Zhang R, et al. Evaluation of serum immunoglobulins concentrations and distributions in vitiligo patients[J]. Immunol Res, 2016, 64(5/6): 1150-1156.
- [12] Flores-Cantu H, Camara-Lemarrooy CR, Calderon-Hernandez HJ, et al. Anti-GAD antibody, seizures, cerebellar ataxias and vitiligo; a diagnostic challenge[J]. Cerebellum, 2015, 14(3): 375-377.
- [13] Jishna P, Binitha MP, Anilakumari VP. Prevalence of thyroid dysfunction and anti-thyroid peroxidase antibodies in vitiligo patients[J]. Int J Res Dermatol, 2017, 3(1): 140-144.
- [14] Hamid KM, Bitsue ZK, Mirshafiey A. Autoantibodies profile in vitiligo[J]. Pigment Disord, 2015, 2(187): 427-437.
- [15] Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11): 1153-1156.
- [16] Iwasaki H. Vitiligo and alopecia areata as early signs preceding type 1 diabetes mellitus[J]. Gener Med, 2015, 16(1): 47-49.
- [17] Arunachalam M, Colucci R, Berti S, et al. Autoimmune signals in non-segmental vitiligo patients are associated with distinct clinical parameters and toxic exposures[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013, 27(8): 961-966.
- [18] Van Driessche F, Silverberg N. Current management of pediatric vitiligo[J]. Paediatr Drugs, 2015, 17(4): 303-313.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-05-06)