

Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平变化及诊断价值

张瑞萍¹, 刘红凌²

(洛阳市第一人民医院:1. 检验科;2. 肝炎科, 河南洛阳 471002)

摘要:目的 探讨毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平变化及诊断价值。**方法** 选取 53 例初诊 Graves 病患者和 45 例健康者作为研究对象,检测血清中促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、甲状腺球蛋白(Tg)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(A-TG)和抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPOAb)水平,利用全自动特种蛋白分析仪对血清中 IgE 水平进行检测,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清中 IgE、FcεRI 及其抗体水平在预测 Graves 病发病中的价值。**结果** Graves 病患者血清 FT3、FT4、Tg、TRAb、A-TG 和 TPOAb 水平均高于对照组,而 TSH 水平则低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Graves 病患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);相关分析显示,Graves 病患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平与 FT3、FT4 均呈正相关($P<0.05$),IgE 和 FcεRI 均与 TRAb 呈负相关($P<0.05$),而抗 IgE 抗体和抗 FcεRI 抗体水平均与 TRAb 呈正相关($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积分别为 0.851(95%CI:0.776~0.926)、0.964(95%CI:0.920~1.000)、0.940(95%CI:0.890~0.991)和 0.833(95%CI:0.754~0.912),当血清 IgE 取截断值 38.98 IU/mL 时,灵敏度 73.6%,特异度 86.7%,当血清抗 IgE 抗体取截断值 1.28 μg/mL 时,灵敏度 92.5%,特异度 100.0%,当血清 FcεRI 取截断值 4.93 μg/mL 时,灵敏度 83.0%,特异度 100.0%,当血清抗 FcεRI 抗体取截断值 49.07 μg/mL 时,灵敏度 69.8%,特异度 88.9%。**结论** Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平升高,可作为预测 Graves 病发病的辅助指标。

关键词: 毒性弥漫性甲状腺肿; IgE; FcεRI; 抗体; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.021 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2018)14-1736-04 **文献标识码:**A

Changes of serum levels of IgE, FcεRI and their antibodies in patients with Graves' disease and their diagnostic values

ZHANG Rui¹, LIU Hongling²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Hepatitis, the First People's Hospital of Luoyang, Henan Luoyang, 471002)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum levels of IgE, FcεRI and their antibodies in patients with Graves' disease and their diagnostic values. **Methods** 53 cases of patients with Graves' disease and 45 healthy subjects seemed as the control group were selected. The serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroid hormone (FT4), thyroglobulin (Tg), thyrotropin receptor antibody (TRAb), anti-thyroglobulin antibody (A-TG) and anti-thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) were detected. The serum levels of IgE were detected by using the automatic special protein analyzer. The serum levels of anti-IgE antibody, FcεRI and anti-FcεRI antibody were detected by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The values of serum levels of IgE, FcεRI and their antibodies in predicting the occurrences of Graves' disease were analyzed by using the receiver operating characteristic curve (ROC curve). **Results** The serum levels of FT3, FT4, Tg, TRAb, A-TG and TPOAb in patients with Graves' disease were significantly higher than those in the control group, while the serum levels of TSH were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of IgE, anti-IgE, FcεRI and anti-FcεRI antibodies in patients with Graves' disease were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Correlation a-

作者简介:张瑞萍,女,副主任技师,主要从事临床生物化学和分子生物学研究。

本文引用格式:张瑞萍,刘红凌. Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平变化及诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1736-

analysis showed that serum levels of IgE, anti-IgE antibody, FcεRI and anti-FcεRI antibody were positively correlated with FT3 and FT4 ($P < 0.05$), IgE and FcεRI were negatively correlated with TRAb ($P < 0.05$), while the serum levels of IgE antibody and anti-FcεRI antibody were positively correlated with TRAb ($P < 0.05$). The ROC curve analysis showed that the serum levels of IgE, anti-IgE, FcεRI and anti-FcεRI antibodies in predicting the occurrences of Graves' disease, the area under the curves were 0.851 (95% CI: 0.776 to 0.926), 0.964 (95% CI: 0.920 to 1.000), 0.940 (95% CI: 0.890 to 0.991) and 0.833 (95% CI: 0.754 to 0.912), respectively, when the cut-point value of serum level of IgE was 38.98 IU/mL, the sensitivity was 73.6%, specificity was 86.7%, when the cut-point value of serum level of anti-IgE antibody was 1.28 μg/mL, the sensitivity was 92.5%, specificity was 100.0%, when the cut-point value of serum level of FcεRI was 4.93 μg/mL, the sensitivity was 83.0%, specificity was 100.0%, when the cut-point value of serum level of anti-FcεRI antibody was 49.07 μg/mL, the sensitivity was 69.8%, specificity was 88.9%. **Conclusion** The serum levels of IgE, FcεRI and their antibodies in patients with Graves' disease were increased, they could be used as adjunct indexes in predicting the occurrences of Graves' disease.

Key words: Graves' disease; IgE; FcεRI; antibody; diagnostic value

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)作为常见的甲状腺疾病,以甲状腺弥漫性增大、功能亢进为主要表现,是甲状腺功能亢进(甲亢)的主要类型,其发病与免疫功能紊乱有关,是自身免疫性疾病的一种,严重危害人群健康^[1]。研究表明,Graves病发病与T细胞和B细胞介导的炎症应答反应关系密切^[2]。肥大细胞(MC)作为机体天然免疫的主要参与者,在介导过敏反应中发挥重要作用,近年来发现,其亦可能参与了自身免疫性疾病的发病过程^[3]。有研究发现,在Graves病的病变组织中存在大量MC^[4-5]。研究表明,IgE、抗IgE抗体、FcεRI和抗FcεRI抗体作为MC活化相关抗体,4种物质及其形成的免疫或配体复合物均可通过激活MC而参与免疫反应过程^[6]。本研究通过对Graves病患者血清中IgE、抗IgE抗体、FcεRI和抗FcεRI抗体水平检测,探讨它们与Graves病的相关性,以及在该病诊断中的价值,以期为临床实践提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月至2016年9月在本院初诊为Graves病患者53例,其中,男22例,女31例,平均(35.2±9.5)岁。纳入标准:(1)均符合《中国甲状腺疾病诊治指南》中Graves病相关诊断标准;(2)均为初诊患者,未接受过相关治疗。排除标准:(1)合并其他甲状腺疾病者;(2)患有结缔组织病、风湿、过敏及其他自身免疫系统疾病者;(3)肝、肾等重要脏器严重功能障碍者,恶性肿瘤者,急慢性感染者;(4)近30 d使用过免疫抑制剂、免疫调节剂、激素者及孕产妇。同期,从体检中心选取健康者45例作为对照组,其中,男17例,女28例,平均(36.4±9.9)岁。纳入标准:(1)无过敏性疾病家族史,血、尿生化检查正常;(2)过敏原特异性IgE检测阴性。排除标准:(1)免疫系统疾病者;(2)肝、肾疾病患者、急慢性感染者、恶性肿瘤患者;(3)使用免疫调节剂者。两组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),

均衡可比。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象均对本研究知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象均于晨起空腹采集肘静脉血6 mL,室温下静置60 min,上离心机,3 500 r/min离心15 min,留取血清,保存于-80℃冰箱备检。

1.2.2 甲状腺功能指标检测 取部分血清,利用美国Roche公司Elecsys 2010全自动电化学发光分析仪及配套试剂检测血清中促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、甲状腺球蛋白(Tg)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(A-TG)和抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPOAb)水平。

1.2.3 血清IgE、FcεRI及其抗体水平检测 取血清,利用美国Beckman-Coulter公司全自动特种蛋白分析仪对血清中IgE水平进行检测,利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中抗IgE抗体、FcεRI和抗FcεRI抗体水平,试剂盒均购自上海研晶生化试剂有限公司,所有操作均按试剂盒说明在标准实验条件下完成。

1.3 统计学处理 利用SPSS 21.0统计分析软件对数据进行分析,数据均行正态性检验,符合正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$],组间比较采用K-W检验,利用Pearson或Spearman相关分析对变量间相关性进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组甲状腺功能指标比较 Graves病患者血清FT3、FT4、Tg、TRAb、A-TG和TPOAb水平均高于对照组,而TSH水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血清IgE、FcεRI及其抗体水平比较

Graves 病患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平与甲状腺功能指标的相关性 相关分析显示,Graves 病

患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平与 FT3、FT4 均呈正相关($P<0.05$),IgE 和 FcεRI 均与 TRAb 呈负相关($P<0.05$),而抗 IgE 抗体和抗 FcεRI 抗体水平均与 TRAb 呈正相关($P<0.05$),见表 3。

表 1 两组甲状腺功能指标比较

组别	<i>n</i>	TSH(mU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	Tg(ng/mL)	TRAb(IU/L)	A-TG(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
Graves 病组	53	0.04±0.03	24.95±9.34	58.14±18.35	21.38±7.84	7.14±2.83	53.17(24.38,497.26)	89.34(15.92,299.14)
对照组	45	1.81±0.57	4.72±0.48	11.86±1.87	7.72±1.51	0.51±0.04	10.24(9.85,24.38)	7.52(5.54,10.71)
<i>t/Z</i>		32.118	12.267	15.995	11.291	16.803	53.814	26.749
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IgE(IU/mL)	抗 IgE 抗体(μg/mL)	FcεRI(μg/mL)	抗 FcεRI 抗体(μg/mL)
Graves 病组	53	49.63±17.44	2.27±0.74	6.54±2.15	59.27±18.21
对照组	45	33.42±11.35	0.93±0.12	3.15±0.84	35.64±12.38
<i>t/Z</i>		7.677	12.212	10.693	6.832
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平与甲状腺功能指标的相关性(*r* 值)

组别	TSH	FT3	FT4	Tg	TRAb	A-TG	TPOAb
IgE	-0.035	0.385 *	0.268 *	0.094	-0.326 *	0.184	0.108
抗 IgE 抗体	0.085	0.304 *	0.241 *	0.021	0.482 *	0.097	0.129
FcεRI	0.102	0.403 *	0.372 *	0.079	-0.404 *	-0.114	0.084
抗 FcεRI 抗体	0.062	0.376 *	0.406 *	0.102	0.468 *	0.085	0.103

注: * $P<0.05$

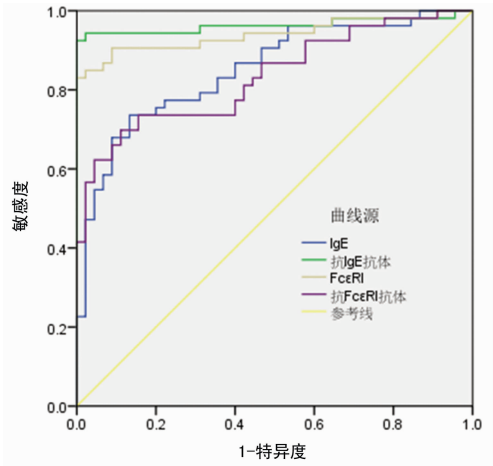


图 1 血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平在预测 Graves 病发病中的价值

2.4 血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平在预测 Graves 病发病中的价值 ROC 曲线分析显示,血清 IgE 水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积 0.851(95% CI :0.776~0.926),当血清 IgE 取截断值 38.98 IU/mL 时,灵敏度 73.6%,特异度 86.7%;血清抗 IgE 抗体水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积 0.964

(95% CI :0.920~1.000),当血清抗 IgE 抗体取截断值 1.28 μg/mL 时,灵敏度 92.5%,特异度 100.0%;血清 FcεRI 水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积 0.940(95% CI :0.890~0.991),当血清 FcεRI 取截断值 4.93 μg/mL 时,灵敏度 83.0%,特异度 100.0%;血清抗 FcεRI 抗体水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积 0.833(95% CI :0.754~0.912),当血清抗 FcεRI 抗体取截断值 49.07 μg/mL 时,灵敏度 69.8%,特异度 88.9%,见图 1。

3 讨 论

Graves 病发病机制较为复杂,涉及性别、感染、遗传、激素、免疫等多种因素,是一种自身免疫性甲状腺疾病,约占甲亢病因的 85%,严重影响患者生活质量[7]。Graves 病以弥漫性甲状腺肿和功能紊乱为主要临床表现[8]。本研究显示,与对照组相比,Graves 病患者血清 FT3、FT4 和 TSH 这些反映甲状腺功能的指标出现了异常。同时,甲状腺自身抗体指标 Tg、TRAb、A-TG 和 TPOAb 均出现升高,进一步说明 Graves 病是一种自身免疫性疾病,产生了与甲状腺相关的自身抗体[9]。已有研究证实,免疫细胞尤其是 T

细胞和 B 细胞在自身免疫性疾病发生中发挥关键性作用^[10]。近年来,越来越多的研究开始关注介导过敏反应的 MC 在炎性、自身免疫性疾病等中的作用^[11-12]。有研究指出,一些患有自身免疫性疾病的患者更容易发生皮肤过敏^[13]。TAKEOKA^[14]指出,Graves 病患者更容易发生季节性过敏,且季节性过敏可作为 Graves 病患者病情波动的指标。研究表明, IgE、FcεRI 及其抗体可通过经典途径、抗 IgE 抗体激活、抗 FcεRI 抗体激活及免疫复合物 4 条途径对 MC 进行活化, IgE 及其抗体、FcεRI 及其抗体形成的免疫或配受体复合物动态变化水平与 MC 活化程度密切相关^[15]。本研究显示, Graves 病患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平均较对照组升高,说明 Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平出现升高,相关分析显示, Graves 病患者血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平与 FT3、FT4 均呈正相关($P<0.05$),说明血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平升高与患者甲状腺功能损伤程度有关,但 IgE 和 FcεRI 均与 Graves 病特异性抗体 TRAb 呈负相关,而抗 IgE 抗体和抗 FcεRI 抗体水平均与 TRAb 呈正相关,分析原因,可能是抗 IgE 抗体和抗 FcεRI 抗体与自身 IgE 和 FcεRI 形成免疫复合物的结果,而形成免疫复合物则可进一步活化 MC,进一步提示 MC 可能参与了 Graves 病发病过程。

本研究进一步分析了血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平变化在诊断 Graves 病发病中的价值,结果显示,血清 IgE、抗 IgE 抗体、FcεRI 和抗 FcεRI 抗体水平在预测 Graves 病发病时,曲线下面积分别为 0.851、0.964、0.940 和 0.833,说明这些指标均对 Graves 病具有一定的诊断价值,分别取截断值 38.98 IU/mL、1.28 μg/mL、4.93 μg/mL 和 49.07 μg/mL 时,具有较好的灵敏度和特异度,提示血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平可作为预测 Graves 病发病的辅助指标。

4 结 论

Graves 病患者血清 IgE、FcεRI 及其抗体水平升高,可作为预测 Graves 病发病的辅助指标,为 Graves 病机制研究提供了新的方向,未来有望从分子或基因水平进一步探讨 IgE、FcεRI 及其抗体在 Graves 病中的作用机制。

参考文献

[1] STRUJA T, GUEBELIN L, KUTZ A, et al. Does immunosuppressive therapy improve outcomes in Graves' disease? A systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 634-640.

[2] MORSHED S A, LATIF R, DAVIES T F. Delineating the

autoimmune mechanisms in Graves' disease[J]. *Immunol Res*, 2012, 54(1-3): 191-203.

[3] KACZMARCZYK-SEKULA K, DYDUCH G, KOSTANSKI M, et al. Mast cells in systemic and cutaneous lupus erythematosus[J]. *Pol J Pathol*, 2015, 66(4): 397-402.

[4] VAN STEENSEL L, PARIDAENS D, VAN MEURS M, et al. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): E400-408.

[5] MARIQUE L, SENOU M, CRAPS J, et al. Oxidative stress and upregulation of antioxidant proteins, including adiponectin, in extraocular muscular cells, orbital adipocytes, and thyrocytes in Graves' disease associated with orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2015, 25(9): 1033-1042.

[6] 王玉萍, 李莉. 肥大细胞及其活化相关抗体在自身免疫病中的作用研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2014, 37(6): 466-470.

[7] ARENAS M, SABATER S, JIMENEZ P L, et al. Radiotherapy for Graves' disease. The possible role of low-dose radiotherapy[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2016, 21(3): 213-218.

[8] 何珂, 胡蕴, 毛晓明. 调节性细胞在 Graves 病发生发展中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(3): 417-419.

[9] LANGENSTEIN C, SCHORK D, BADENHOOP K, et al. Relapse prediction in Graves' disease: Towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(4): 571-581.

[10] 侯振江. 白细胞介素 10 及其受体在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(24): 4823-4827.

[11] VUKMAN K V, LALOR R, ALDRIDGE A, et al. Mast cells: new therapeutic target in helminth immune modulation[J]. *Parasite Immunol*, 2016, 38(1): 45-52.

[12] MONNIER J, GEORGIN-LAVIALLE S, CANIONI D, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 66299-66309.

[13] MOLNAR I. What is the role of allergic sensitization in Graves' disease? [J]. *Orv Hetil*, 2007, 148(29): 1347-1352.

[14] TAKEOKA K, HIDAKA Y, HANADA H, et al. Increase in serum levels of autoantibodies after attack of seasonal allergic rhinitis in patients with Graves' disease[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, 132(3): 268-276.

[15] KOLAWOLE E M, MCLEOD J J, NDAW V, et al. Fluvastatin suppresses mast cell and basophil IgE responses: genotype-dependent effects[J]. *J Immunol*, 2016, 196(4): 1461-1470.

(收稿日期: 2018-01-14 修回日期: 2018-03-18)