

• 论 著 •

血清 IgG4 和 IgGR 在 IgG4 桥本甲状腺炎中的应用

王海滨,赵 娇,石新慧,刘英丽
解放军总医院第四医学中心,北京 100048

摘 要:**目的** 探讨血清甲状腺自身抗体、IgG4、IgG 水平和 IgG 比值(IgGR)等免疫指标在 IgG4 桥本甲状腺炎(IgG4 HT)中的临床应用价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 4 月来该院就诊的 101 例 IgG4 HT 患者为研究对象,结合其临床表现和促甲状腺刺激激素(TSH)结果将其分为 HT 甲状腺功能亢进组(简称 HT 甲亢组)33 例、HT 甲状腺功能正常组(简称 HT 正常甲功组)36 例、HT 甲状腺功能减退组(简称 HT 甲减组)32 例。选择 41 例同时期表观健康者作为正常对照组。分别采集各组的血清标本并检测 IgG4、IgG、IgGR、TSH、抗甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)项目。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析 IgG4、IgG 和 IgGR 的检验效能。**结果** HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与 HT 甲亢组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。HT 甲亢组、HT 正常甲功组和 HT 甲减组 TPO-Ab 和 Tg-Ab 阳性率与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,IgG4+IgGR 联合检测的曲线下面积为 0.74(95%CI:0.66~0.82),当以 0.96 为截断值,灵敏度为 0.56,特异度为 0.90。**结论** 血清 IgG4 及 IgGR 作为血清学标志物在 IgG4 HT 诊断和疾病进展研究方面具有潜在的应用价值。

关键词: IgG4 桥本甲状腺炎; IgG4 相关性疾病; IgG4 与 IgG 比值; 甲状腺自身抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.014 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2023)16-1984-04 **文献标志码:**A

Application of serum IgG4 and IgGR in IgG4 Hashimoto's thyroiditis

WANG Haibin,ZHAO Jiao,SHI Xinhui,LIU Yingli

The Fourth Medical Center of PLA General Hospital,Beijing 100048,China

Abstract:**Objective** To explore the clinical value of serum thyroid autoantibodies,IgG4,IgG and IgG ratio(IgGR) in IgG4 Hashimoto's thyroiditis(IgG4 HT).**Methods** A total of 101 IgG4 HT patients who came to a hospital from January 2019 to April 2022 were selected as the study objects. According to the clinical manifestations and the results of thyroid stimulating hormone(TSH),they were divided into HT hyperthyroidism group($n=33$),HT normal thyroid group($n=36$) and HT hypothyroidism group($n=32$). At the same time,41 apparent healthy subjects were selected as normal control group. Serum samples of each group were collected and IgG4,IgG,IgGR,TSH,anti-thyroglobulin antibody(Tg-Ab) and anti-thyroid peroxidase antibody(TPO-Ab) items were detected. The test efficiency of IgG4,IgG and IgGR was analyzed by the receiver operator characteristic(ROC) curve.**Results** The serum IgG4 and IgGR levels in HT normal thyroid group and HT hypothyroidism group were significantly different from those in normal control group($P<0.05$). The serum IgG4 and IgGR levels in the normal thyroid group and HT hypothyroidism group were significantly different from those in the HT hyperthyroidism group($P<0.05$). The positive rates of TPO-Ab and Tg-Ab in HT hyperthyroidism group,HT normal thyroid group and HT hypothyroidism group were significantly higher than those in normal control group($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of IgG4+IgGR combined detection was 0.74(95%CI:0.66—0.82),and when 0.96 was taken as the cut-off value,the sensitivity was 0.56 and the specificity was 0.90.**Conclusion** Serum IgG4 and IgGR as serological markers have potential application value in the diagnosis of IgG4 HT and the study of disease progression.

Key words: IgG4 Hashimoto's thyroiditis; IgG4 related disease; IgG4/IgG ratio; thyroid autoantibody

桥本甲状腺炎(HT)是一种甲状腺自身免疫性疾病,又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,而抗甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)是 HT 重要的自身免疫性抗体,也是该病诊断的

关键性实验室指标^[1-2]。疾病初期 HT 患者的甲状腺功能多处于正常阶段,但随着病程的发展,甲状腺组织逐渐受到破坏进而出现甲状腺功能亢进现象,而在病程后期甲状腺功能多呈减退的表现^[3-4]。HT 具有许多特殊临床表现,除较为常见的 HT 合并毒性弥漫性甲状腺肿之外,还包括 IgG4 桥本甲状腺炎(IgG4 HT)、桥本脑病和多发性内分泌腺自身免疫综合征等^[5-7],而 IgG4 HT 属于免疫球蛋白 G4 相关性疾病(IgG4-RD)的范畴。通常认为,血清 IgG4 水平、IgG4 与 IgG 比值(IgGR)有助于 IgG4-RD 的诊断,治疗方案的确立及疾病预后的判断^[8-9]。在大多数 IgG4-RD 患者体内,血清 IgG4 抗体水平和 IgGR 均可出现升高,并且血清 IgG4 水平的下降尚可反映免疫炎症得到良好控制,故而其常作为 IgG4-RD 的重要疗效评估指标^[10]。然而,IgG4 HT 的诊断依赖于甲状腺穿刺组织病理中找到 IgG4 阳性的浆细胞为标准,有关血清中 IgG4 水平和 IgGR 等指标在 IgG4 HT 诊断和治疗方面的作用,尤其是对 IgG4 HT 不同甲状腺功能状态下指标的应用价值研究则鲜有报道。本研究通过选取甲状腺功能正常、甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的 IgG4 HT 患者,分析其血清甲状腺自身抗体、IgG4、IgG 水平和 IgGR 等免疫指标,从而探讨这些指标在 IgG4 HT 疾病的相关临床应用前景。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 4 月来本院就诊的 101 例 IgG4 HT 患者作为研究对象,平均年龄(57.46±11.81)岁,其中男性 26 例,女性 75 例。此外,选择同期 41 例表观健康者(男性 10 例,女性 31 例)作为正常对照组。IgG4 HT 诊断标准:需满足 HT 的诊断标准^[11],并且同时满足甲状腺病理组织学检查存在淋巴细胞、浆细胞浸润、纤维化,IgG4 阳性浆细胞浸润情况(即 IgG4/IgG 阳性浆细胞比值>40%,且有 IgG4 阳性浆细胞每高倍镜视野大于 10 个)。确诊的 IgG4 HT 患者结合其临床表现和促甲状腺刺激激素(TSH)结果,将 IgG4 HT 分为 HT 甲状腺功能亢进组(简称 HT 甲亢组)33 例、HT 甲状腺功能正常组(简称 HT 正常甲功组)36 例和 HT 甲状腺功能减退组(简称 HT 甲减组)32 例。纳入标准:研

究对象符合上述 IgG4 HT 诊断标准并签署知情同意书。排除标准:(1)合并有肿瘤,急性心脏、肝或肾等重要器官疾病;(2)近期实施过手术、存在外伤情况;(3)孕、产妇;(4)急性或亚急性甲状腺炎、甲状腺高功能性腺瘤等甲状腺疾病;(5)合并其他甲状腺疾病;(6)近 1 个月服用治疗甲状腺相关药物。

1.2 仪器与试剂 Roche E601 电化学发光仪、Roche C701 全自动生化分析仪,TSH 测定试剂盒,TPO-Ab 测定试剂盒,Tg-Ab 测定试剂盒,以及 IgG 测定试剂盒均购自罗氏诊断产品(上海)有限公司。IgG4 测定试剂盒购自中元汇吉生物技术股份有限公司。

1.3 方法 分别留取受试者空腹静脉血 3~4 mL,3 000 r/min,离心 10 min 以获得血清备检。按仪器操作手册和试剂说明书要求,分别检测血清中的 TSH、TPO-Ab、Tg-Ab、IgG 和 IgG4 项目。IgGR 计算公式为 IgG4/IgG×100%。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析。满足正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,采用单因素方差分析,若组间有差异则进一步采用 LSD 法进行两两比较。计数资料以例数或率表示,若两组间比较采用 χ^2 检验,当多组间比较用行乘列(R×C)检验,组间两两比较则使用 Bonferroni 校正检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 TSH、IgG4、IgG 和 IgGR 水平比较 各组年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HT 甲亢组、HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 TSH 水平与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);正常对照组、HT 正常甲功组、HT 甲减组 TSH 水平与 HT 甲亢组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与 HT 甲亢组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。HT 甲亢组和 HT 甲减组 IgG 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 TSH、IgG4、IgG 和 IgGR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	TSH(μ IU/mL)	IgG4(g/L)	IgG(g/L)	IgGR(%)
正常对照组	41	58.98±11.14	1.69±0.52 ^{##}	1.07±0.13	12.06±1.52	8.96±1.54
HT 甲亢组	33	56.94±13.24	0.22±0.09 ^{***}	1.20±0.49	13.11±1.61 ^{***}	9.32±3.73
HT 正常甲功组	36	56.44±11.27	1.23±0.26 ^{***##}	1.49±0.47 ^{***##}	12.68±1.40	11.94±4.08 ^{***##}
HT 甲减组	32	59.13±11.03	5.35±1.35 ^{***##}	1.54±0.53 ^{***##}	13.11±1.20 ^{**}	11.86±4.28 ^{***##}
<i>F</i>		0.495	323.116	10.521	4.396	7.526
<i>P</i>		0.686	<0.001	<0.001	0.005	<0.001

注:与正常对照组比较,*** $P<0.05$;与 HT 甲亢组比较,## $P<0.05$ 。

2.2 各组 TPO-Ab、Tg-Ab 和 IgG4 阳性率比较 各
组性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HT 甲亢
组、HT 正常甲功组和 HT 甲减组 TPO-Ab 和 Tg-Ab
阳性率与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<$
 0.05)。HT 正常甲功组和 HT 甲减组 IgG4 阳性率

与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);
HT 甲减组 IgG4 和 TPO-Ab 阳性率高于 HT 甲亢
组,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 甲减组 TPO-
Ab 阳性率高于 HT 正常甲功组,差异有统计学意义
($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组 TPO-Ab、Tg-Ab 和 IgG4 阳性率比较[n(%)]

组别	n	性别(男/女,n/n)	TPO-Ab	Tg-Ab	IgG4
正常对照组	41	10/31	0(0.0)	2(4.9)	0(0.0)
HT 甲亢组	33	9/24	12(36.4) **	10(30.3) **	3(9.1)
HT 正常甲功组	36	11/25	18(50.0) **	11(30.6) **	7(19.4) **
HT 甲减组	32	6/26	26(81.3) * * * & &	19(59.4) **	10(31.3) * * * #
χ^2		1.336	51.935	25.674	16.048
P		0.720	<0.001	<0.001	0.001

注:与正常对照组比较, ** $P<0.05$;与 HT 甲亢组比较, # $P<0.05$;与 HT 正常甲功组比较, & & $P<0.05$ 。

**2.3 血清 IgG4、IgG 和 IgGR 检验项目 ROC 曲线分
析** ROC 曲线分析显示,IgG4 的曲线下面积(AUC)
最大,达到 0.72(95%CI:0.64~0.81),当以 1.28 g/
L 为截断值,灵敏度为 0.61,且特异度最高为 0.98。
另外,IgGR 的 AUC 为 0.68(95%CI:0.59~0.76),
当取 12.00%作为截断值时,灵敏度为 0.48,特异度
为 0.95。再以 Logit(P)作为 IgG4 和 IgGR 的联合
检验变量,进行多变量 ROC 曲线分析,建立回归方程
 $\text{Logit}(P)=-1.652+5.550\text{IgG4}-42.393\text{IgGR}$ 。
IgG4+IgGR 联合检测的 AUC 为 0.74(95%CI:
0.66~0.82),当以 0.96 为截断值,灵敏度为 0.56,
特异度为 0.90。见图 1、表 3。

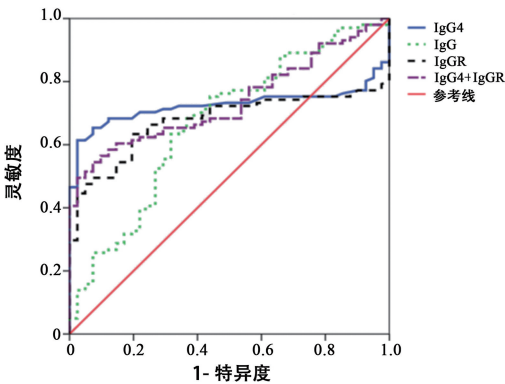


图 1 血清 IgG4、IgG 和 IgGR 的 ROC 曲线

表 3 血清 IgG4、IgG 和 IgGR 的 ROC 曲线分析

项目	AUC	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	95%CI
IgG4	0.72	1.28 g/L	0.61	0.98	0.59	0.64~0.81
IgG	0.67	12.60 g/L	0.63	0.68	0.31	0.57~0.77
IgGR	0.68	12.00%	0.48	0.95	0.43	0.59~0.76
IgG4+IgGR	0.74	—	0.56	0.90	0.46	0.66~0.82

注:—表示无数据。

3 讨 论

IgG4-RD 是近年来新被定义的一种由免疫介导
的慢性炎症伴纤维化的疾病,其主要病理表现为受累

组织以 IgG4 阳性浆细胞为主的淋巴、浆细胞浸润,同
时可伴有席纹状纤维化、闭塞性静脉炎和嗜酸性粒细
胞浸润等对糖皮质激素敏感的纤维炎性疾病^[12]。虽
然仍有部分 IgG4-RD 患者的血清 IgG4 水平和 IgGR
并不升高,但在结合临床表现、病理及影像学检查结
果的情况下,血清 IgG4 水平和 IgGR 对 IgG4-RD 的
诊断方面仍存在较高的应用价值,特别是随着血清
IgG4 水平的升高,其对诊断 IgG4-RD 的特异性亦逐
渐升高,因而具有十分重要的临床意义^[13]。有研究指
出,类似的纤维炎症疾病如 Mikulicz 综合征、腹膜后
纤维化、Küttner 肿瘤和 Riedel 甲状腺炎(RT)已被统
一归于 IgG4-RD^[14-16]。IgG4-RD 的典型特征是血清
IgG4 水平升高和对类固醇治疗的良好反应。根据自
身免疫性腺炎患者甲状腺功能减退表现和甲状腺
自身抗体在疾病中的频繁发生,都能够提示甲状腺参
与了 IgG4-RD 的发展过程。有研究发现 IgG4 阳性
浆细胞的存在,其他富含 IgG4 亚型的甲状腺疾病也
逐渐开始被报道^[17]。目前为止,有关 IgG4 HT 明确
的发病机制,以及其所涉及的遗传因素、抗原抗体反
应和过敏现象等方面仍有许多未知之处。

TSH 作为判断甲状腺功能最敏感的实验室指
标,在甲状腺疾病的诊断和治疗方面发挥着重要作用。
HT 甲亢组、HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清
TSH 水平与正常对照组比较,差异有统计学意义
($P<0.05$);正常对照组、HT 正常甲功组、HT 甲减
组 TSH 水平与 HT 甲亢组比较,差异有统计学意义
($P<0.05$),说明 IgG4 HT 虽然作为一种特殊的 HT
类型,在其疾病的演变发展过程中,甲状腺功能也与
非 IgG4 型的 HT 一样,经历甲状腺激素从增高到下
降的变化过程,IgG4 阳性浆细胞对甲状腺组织和滤
泡细胞的浸润可能并不能改变 HT 疾病的进程。

IgG 按类型可分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四
个亚类。IgG1、IgG2 和 IgG3 均能够激活补体经典途
径,同时也能够介导抗体依赖的细胞毒作用,但 IgG4

却具有阻断补体激活的作用。IgG4 属于一种依赖辅助型 T 细胞的 IgG 亚型,与靶抗原的亲合力相对较低^[18]。本研究中也发现,HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 正常甲功组和 HT 甲减组血清 IgG4 和 IgGR 水平与 HT 甲亢组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 甲亢组和 HT 甲减组 IgG 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),这些结果均说明 IgG4 阳性浆细胞的浸润虽不能明显改变 HT 的发病进程,但随着病情发展 IgG4 阳性浆细胞会使得 IgG4 分泌增多并释放入血液中,造成血清 IgG4 水平增高,尤其是在 IgG4 HT 的中后期升高明显,提示血清 IgG4 水平和 IgGR 结果可作为 IgG4 HT 病情进程的潜在血清学标志物。

TPO-Ab 和 Tg-Ab 是 HT 两个重要的自身免疫性抗体,分别针对 TPO 和 Tg 两种自身抗原而产生。TPO 是一种膜结合糖蛋白,能够活化碘分子,从而参与甲状腺激素的合成,而 Tg 则是甲状腺素合成的原料之一,通过与碘化酪氨酸残基的耦联,最终生成 T3 和 T4。本研究结果可见,HT 甲亢组、HT 正常甲功组和 HT 甲减组 TPO-Ab 和 Tg-Ab 阳性率与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且在 HT 甲减组 TPO-Ab 的阳性率达到 81.30%,也显著高于 HT 正常甲功组和 HT 甲亢组,这可能与 TPO-Ab 可直接阻断碘的活化过程,从而抑制甲状腺激素的合成有关。HT 正常甲功组和 HT 甲减组 IgG4 阳性率与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);HT 甲减组 IgG4 阳性率高于 HT 甲亢组,差异有统计学意义($P<0.05$)。临床上,在面对血清 IgG4 水平异常的 HT 患者时,应考虑 IgG4 HT 的可能,尤其是在甲状腺激素水平正常时的 HT 患者,必要时可进行甲状腺穿刺来明确诊断。本研究中,IgG4 单独检测的 AUC 和特异度数值均为最高,而 IgGR 的 AUC 和特异度数值虽略低于 IgG4,但特异度仍然达到 0.95。此外,当使用 IgG4+IgGR 两者联合检测时,其 AUC 达到 0.74,高于两者各自单独检测的 AUC。这些结果均提示血清 IgG4 和 IgGR 检测在诊断 IgG4 HT 方面具有较高的诊断价值。

综上所述,血清 IgG4 及 IgGR 作为血清学标志物在 IgG4 HT 诊断和疾病进展研究方面具有潜在的应用价值。

参考文献

- [1] 辅容,蒋军,施杲旻,等.桥本氏甲状腺炎血清学、超声检查与组织病理诊断一致性分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(12):1806-1810.
- [2] 赵雪松,王德强. TgAb、TPOAb、TMAb 联合检测在桥本甲状腺炎诊断中的应用[J]. 医疗装备,2019,32(2):49-50.

- [3] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(10):102649.
- [4] 陈勋,郝梦圆,李荣海,等. TPOAb、TgAb 检测在桥本氏甲状腺炎中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(21):2619-2622.
- [5] 张小改,江帆,陈国芳,等. 高 IgG4 水平桥本甲状腺炎患者的临床特征研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(2):133-138.
- [6] 廖寅婷,陈文雄,侯池,等. 儿童仅伴小脑共济失调桥本脑病 13 例分析[J]. 中华儿科杂志,2022,60(1):46-50.
- [7] 狄红杰,陈国芳,刘超. 自身免疫性多发性内分泌腺病综合征病例报道及分子遗传学研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(10):900-903.
- [8] 夏长胜,樊春红,王辉. 血清 IgG4 和 IgG4/IgG 比值诊断 I 型自身免疫性胰腺炎的最佳临界值及性能评价[J]. 检验医学,2019,34(4):322-326.
- [9] 夏长胜,樊春红,刘燕鹰. 血清 IgG4、IgG4/IgG 比值和 IgG4/IgG1 比值在米库利兹病诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志,2017,40(10):805-809.
- [10] LIN W, ZHANG P, CHEN H, et al. Circulating plasma-blasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):25.
- [11] 白耀. 重视桥本病的诊断与治疗[J]. 中国实用内科杂志,1997,17(12):705-706.
- [12] 张文,董凌莉,朱剑,等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2021,60(3):192-206.
- [13] XIA C, FAN C, LIU Y. Diagnostic performances of serum IgG4 concentration and IgG4/IgG ratio in IgG4-related disease [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(12):2769-2774.
- [14] VU D L, THIEU-THI T M, PHAM M T, et al. A case report of Mikulicz's disease[J]. Pan Afr Med J, 2020, 19(37):252.
- [15] KAMIŃSKI B, BŁOCHOWIAK K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases; a review of the literature[J]. Reumatologia, 2020, 58(4):243-250.
- [16] ER-RAHALI Y, MASSINE EL HAMMOUMI M, ISS-OUANI J, et al. Reidel's thyroiditis, a diagnostic and management challenge: a case report and review of the literature [J]. Case Rep Endocrinol, 2021, 2021(1):5185259.
- [17] LI Y, BAI Y, LIU Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis [J]. Pathol Int, 2009, 59(9):636-641.
- [18] KONECZNY I, TZARTOS J, MANÉ-DAMAS M, et al. IgG4 autoantibodies in organ-specific autoimmunopathies: reviewing class switching, antibody-producing cells, and specific immunotherapies[J]. Front Immunol, 2022, 13(1):834342.