

# 桥本甲状腺炎甲状腺功能减退患者血清中 TRAb、TSAb 和 TSBAb 的表达及其意义

薛羽 贾真妍 杜云赛 公倩 杜文华 高冠起

(青岛大学第十一临床医学院,临沂市人民医院内分泌科,山东 临沂 276003)

**[摘要]** 目的 探讨桥本甲状腺炎甲状腺功能减退(HT 甲减)患者血清中促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺刺激性抗体(TSAb)和甲状腺刺激阻断性抗体(TSBAb)表达的变化及其意义。方法 收集 133 例 HT 甲减患者(HT 甲减组)和 125 例健康体检者(对照组)的临床资料,检测研究对象血清中游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)和 TRAb 的水平并进行比较。检测 HT 甲减 TRAb 阳性组(B 组)、HT 甲减 TRAb 阴性组(C 组)和健康阴性组(A 组)血清中 TSAb 和 TSBAb 的水平并进行比较。Pearson 相关分析分析 HT 甲减患者血清中 TSAb、TSBAb 表达水平与血清中 FT3、FT4、TSH、TRAb 水平的关系。结果 与对照组相比,HT 甲减组血清中 TRAb 表达水平升高( $Z = -5.434, P < 0.05$ )。与 A 组相比,B 组血清中 TRAb、TSBAb 表达水平和 TSBAb 阳性表达率升高( $Z = 6.228, F = 17.985, t = 7.767, \chi^2 = 15.273, P < 0.05$ );与 C 组相比较,B 组血清中 TRAb、TSBAb 表达水平和 TSAb、TSBAb 阳性表达率升高( $Z = 5.732, F = 17.985, t = 7.056, \chi^2 = 62.115, 52.000, P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示,HT 甲减患者血清中 TSBAb 表达水平与血清中 TRAb 水平呈正相关( $r = 0.756, P < 0.05$ )。结论 血清中 TSBAb 表达升高可能是 HT 甲减患者发病的重要因素,对于血清中 TRAb 阳性的 HT 甲减患者应注意检测 TSBAb 的表达。

**[关键词]** 桥本病;甲状腺功能减退症;自身抗体;促甲状腺素受体抗体;甲状腺刺激性抗体;甲状腺刺激阻断性抗体

[中图分类号] R581.4;R581.2

[文献标志码] A

**THE EXPRESSION AND SIGNIFICANCE OF SERUM TRAb, TSAb, AND TSBAb IN PATIENTS WITH HASHIMOTO'S THYROIDITIS WITH HYPOTHYROIDISM** XUE Yu, JIA Zhenyan, DU Yunsai, GONG Qian, DU Wenhua, GAO Guanqi (Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, Department of Endocrinology, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the changes in serum thyrotropin receptor antibody (TRAb), thyroid stimulating antibody (TSAb), and thyroid-stimulating blocking antibody (TSBAb) and their significance in patients with Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism (HT hypothyroidism). **Methods** A total of 133 patients with HT hypothyroidism (HT hypothyroidism group) and 125 healthy subjects (control group) were enrolled and their clinical data were collected. The serum levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyrotropin (TSH), and TRAb were measured and compared between the two groups. TSAb and TSBAb were also compared across the patients who were positive for TRAb (group B), who were negative for TRAb (group C), and the healthy subjects who were negative for TRAb (group A). A Pearson correlation analysis was used to examine the relationships between the serum levels of TSAb and TSBAb and the serum levels of FT3, FT4, TSH, and TRAb in patients with HT hypothyroidism. **Results** The serum TRAb level in the HT hypothyroidism group was significantly higher than that in the control group ( $Z = -5.434, P < 0.05$ ). Compared with group A, group B showed significantly higher serum levels of TRAb and TSBAb and positive rate of serum TSBAb ( $Z = 6.228, F = 17.985, t = 7.767, \chi^2 = 15.273, P < 0.05$ ); compared with group C, group B had significantly higher serum levels of TRAb and TSBAb and positive rates of serum TSAb and TSBAb ( $Z = 5.732, F = 17.985, t = 7.056, \chi^2 = 62.115, 52.000, P < 0.05$ ). The Pearson correlation analysis showed that the serum TSBAb level in patients with HT hypothyroidism was positively correlated with their serum TRAb level ( $r = 0.756, P < 0.05$ ). **Conclusion** The increased expression of TSBAb in serum may be an important factor in the pathogenesis of HT hypothyroidism. For HT hypothyroidism patients with positive serum TRAb, attention should be paid to the measurement of their serum TSBAb expression.

**[KEY WORDS]** Hashimoto disease; Hypothyroidism; Autoantibodies; Thyrotropin receptor antibody; Thyroid stimulating antibody; Thyroid stimulating blocking antibody

桥本甲状腺炎(HT)好发于 30~50 岁女性,可引起甲状腺肿大和甲状腺功能减退(甲减),并对全

身多个脏器、组织产生危害,属于自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的范畴。其发病与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)的产生有关,其中 TRAb 又可细分为甲状腺刺激性抗体(TSAb)和甲状腺刺

[收稿日期] 2023-08-12; [修订日期] 2023-10-27

[基金项目] 山东省自然科学基金(ZR2011HM067);临沂市人民医院研究生培养基金(YJS2019015)

[通讯作者] 高冠起,Email:lygqgao@163.com

激阻断性抗体(TSBAb)。研究证明 TRAb 可直接参与AITD 的发生<sup>[1]</sup>,对GRAVES 病(GD)的致病作用已经得到证实,但对 HT 的致病作用仍存在争议。本研究通过检测 HT 甲减患者血清中 TRAb、TSAb 以及 TSBAb 的表达情况,探讨 TRAb、TSAb 和 TSBAb 在 HT 甲减发生发展中的意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象及分组

以 2018 年 10 月—2019 年 10 月在临沂市人民医院确诊的 133 例 HT 甲减患者为 HT 甲减组,男 12 例,女 121 例,年龄(37.97±11.31)岁。纳入标准:患者符合 HT 合并甲减的诊断标准<sup>[2]</sup>。排除标准:其他甲状腺疾病,如 GD、亚急性甲状腺炎、高功能腺瘤、甲状腺癌等;继发性甲减等。选取同期于我院体检的 125 例健康者作为对照组,男 54 例,女 71 例,年龄(40.62±11.47)岁。纳入标准:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)均在参考范围内,超声提示甲状腺无异常。排除标准:GD 患者、甲状腺肿瘤患者、甲状腺功能正常的 HT 患者及伴有自身免疫性疾病、严重的急慢性疾病患者。两组年龄比较差异无显著意义( $P>0.05$ )。所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

检测所有研究对象血清中 FT3、FT4、TSH 以及 TRAb 的水平。根据血清中 TRAb 的参考范围(0~1.75 U/L),将 HT 甲减组血清中 TRAb>1.75 U/L 的患者纳为 HT 甲减 TRAb 阳性组(B 组),以性别和年龄为匹配因素,将 HT 甲减组血清中 TRAb<1.75 U/L 的患者纳为 HT 甲减 TRAb 阴性组(C 组),将对照组血清中 TRAb<1.75 U/L 的对照者纳为健康阴性组(A 组)。采用表达重组人 TSH 受体的中国仓鼠卵巢细胞(CHO-TSHR)生物测定法检测 A、B、C 组血清中 TSAb 以及 TSBAb

水平<sup>[3]</sup>。以 A 组血清中 TSAb 以及 TSBAb 表达水平为标准,高于  $\bar{x}\pm s$  上限者判断为 TSAb 或 TSBAb 阳性。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;偏态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用非参数秩和检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。指标间的相关性采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 HT 甲减组与对照组血清中相关指标比较

与对照组比较,HT 甲减组血清中 TRAb、TSAb 表达水平明显升高,血清中 FT4 表达水平降低,差异均具有统计学意义( $Z=-5.434\sim-2.270, P<0.05$ )。两组血清中 FT3 水平比较差异无显著意义( $P>0.05$ )。见表 1。

### 2.2 A、B、C 组血清中 TRAb、TSAb、TSBAb 表达情况比较

与 A 组比较,B 组血清中 TRAb、TSBAb 表达水平和 TSBAb 阳性表达率升高( $Z=6.228, F=17.985, t=7.767, \chi^2=15.273, P<0.05$ );与 C 组比较,B 组血清中 TRAb、TSBAb 表达水平和 TSAb、TSBAb 阳性表达率均升高( $Z=5.732, F=17.985, t=7.056, \chi^2=62.115, 52.000, P<0.05$ );A、B、C 组血清中 TSAb 水平比较差异均无显著统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

### 2.3 HT 甲减患者血清中 TSAb、TSBAb 表达水平与各指标的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,HT 甲减患者血清中 TSAb 水平与血清中 FT3、FT4、TSH、TRAb 以

表 1 HT 甲减组与对照组血清中相关检测指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	FT3( <i>c/pmol·L<sup>-1</sup></i> )	FT4( <i>c/pmol·L<sup>-1</sup></i> )	TSH( <i>c/mU·L<sup>-1</sup></i> )	TRAb( <i>c/U·L<sup>-1</sup></i> )
对照组	125	4.47(4.12, 4.96)	15.62(14.09, 17.71)	1.76(1.13, 2.79)	0.30(0.30, 0.44)
HT 甲减组	133	4.66(4.07, 5.20)	14.90(12.47, 17.25)	2.25(1.11, 5.18)	0.46(0.30, 0.95)

表 2 A、B、C 组血清中 TRAb、TSAb、TSBAb 表达情况比较

组别	<i>n</i>	TRAb[ <i>c/U·L<sup>-1</sup>, M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)</i> ]	TSAb( <i>%</i> , $\bar{x}\pm s$ )	TSBAb( <i>%</i> , $\bar{x}\pm s$ )	TSAb 阳性表达率[例( <i>%</i> )]	TSBAb 阳性表达率[例( <i>%</i> )]
A 组	20	0.30(0.30, 1.04)	101.60±24.05	−1.45±9.41	0	0
B 组	22	12.06(2.71, 40.00)	84.82±42.18	38.14±30.99	3(13.64)	12(54.55)
C 组	30	0.61(0.39, 0.76)	79.44±26.33	0.30±27.39	0	5(16.67)

及 TSBAb 水平均无相关性( $P > 0.05$ )；血清中 TS-  
BAb 水平与 TRAb 水平呈正相关性( $r = 0.756, P <$   
 $0.05$ )，与血清中 FT3、FT4、TSH、TSAb 水平均无  
相关性( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

TRAb 根据功能不同分为 TSAb 和 TSBAb<sup>[4]</sup>。TSAb 与 TSHR 结合后促进甲状腺素合成，引起甲  
状腺功能亢进(甲亢)，是 GD 的致病性抗体<sup>[5]</sup>；TS-  
BAb 阻断 TSH 与 TSHR 的结合，引起甲减，是 HT  
发生甲减的致病抗体<sup>[6-7]</sup>。

部分 HT 甲减患者血清中可以检测到低水平的 TRAb<sup>[8-9]</sup>，为分析 TRAb 的致病意义，许多学者进一步检测 TSAb、TSBAb 的表达。VITTI 等<sup>[10]</sup>采用 rhTSHR-CHO 细胞生物法检测到 23% 的 HT 甲减患者血清中 TSBAb 表达阳性。周静<sup>[11]</sup>采用 TRAb-C ELISA 法检测到 77.78% 的 HT 甲减患者血清中 TSBAb 阳性。造成检测差异的原因可能与甲状腺功能、治疗情况、检测方法等有关<sup>[12-15]</sup>。本研究结果显示，血清中 TRAb 阳性的 HT 甲减患者血清中 TSBAb 的阳性表达率和表达水平更高，推测 TSBAb 参与了 TRAb 阳性 HT 甲减的发病过程。

TSAb 和 TSBAb 可共存于同一患者体内，两者互相拮抗，最终甲状腺功能取决于抗体之间的量及与 TSHR 的亲和力<sup>[16-17]</sup>。本次研究中，有 2 例患者血清中 TSAb 和 TSBAb 双阳性，但 TSAb 升高幅度远小于 TSBAb，推测 TSBAb 的作用强于 TSAb。TSAb 和 TSBAb 可相互转化，这种转化往往伴随甲  
状腺功能的变化<sup>[18]</sup>，由 TSBAb 引起的甲减可以发展为 TSAb 为主的甲亢，由 TSAb 为主的甲亢也可发展为 TSBAb 为主的甲减<sup>[19-20]</sup>。FURQAN 等<sup>[21]</sup>报道了 1 例 HT 甲减患者经过 5 年 L-T4 治疗以后，转变为 GD 甲亢并伴血清中 TRAb 水平的升高。TAKASU 等<sup>[8]</sup>长达 10 年的随访发现，34 例以 TSBAb 为主的甲减患者有 2 例发展为 TSAb 为主的甲亢，98 例以 TSAb 为主的甲亢患者有 2 例发展为 TSBAb 为主的甲减。抗体转化是引起甲亢和甲减转变的重要原因<sup>[22]</sup>。目前发现，甲状腺功能的转变多见于 L-T4 或抗甲状腺药物治疗后、妊娠期以及新生儿期甲状腺功能紊乱，推测 L-T4 增加 TSAb 的产生，而抗甲状腺药物减少 TSAb 的产生<sup>[23]</sup>。有报道称，年龄促进抗体的转变，因为老年人自身免疫性疾病发病率显著高于年轻人<sup>[20,24]</sup>。本研究未对患者进行随访，因此未观察到甲状腺功能与抗体

转变的关系。

血清中 TSBAb 水平与甲状腺功能的关系尚无  
统一定论，但多项研究表明，随着血清中 TSBAb 水  
平的下降，甲状腺功能会出现好转。CHIOVATO 等<sup>[25]</sup>发  
现发生甲减的 HT 患者血清中 TSBAb 水平高  
于未发生甲减的 HT 患者。DIANA 等<sup>[26]</sup>发现，  
血清中 TSBAb 水平与 TSAb 水平和甲状腺功能呈  
负相关，与 TRAb 水平呈正相关。满娜等<sup>[27]</sup>研究表  
明，血清中 TSBAb 水平与甲状腺萎缩有关，甲状  
腺体积越小，血清中 TSBAb 水平越高。本研究 Pear-  
son 相关分析结果发现，血清中 TSBAb 水平与血清  
中 TRAb 水平呈正相关，未发现 TSBAb 与甲状腺  
功能的关系，可能与纳入的患者多数已接受 L-T4  
治疗，甲状腺功能基本恢复正常有关。

血清中 TRAb 有 TSAb 和 TSBAb 两种表现形  
式，产生不同的致病作用。TSBAb 水平降低提示甲  
减好转，TSAb 水平升高提示甲减有变为甲亢的可  
能。因此，检测血清中 TSAb、TSBAb 较 TRAb 更  
具临床意义<sup>[28]</sup>。随着对 TRAb、TSAb、TSBAb 研  
究的不断深入和检测技术的进展，其致病机制有望  
得到进一步阐明，以期为 HT 甲减患者提供新的治  
疗方法。

**作者声明：**薛羽、贾真妍、杜云赛、高冠起参与了研究设计；薛羽、公倩、杜文华、高冠起参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文，且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

- [1] KAHALY G J, DIANA T. TSH receptor antibody functiona-  
lity and nomenclature [J]. Front Endocrinol (Lausanne),  
2017, 8:28.
- [2] 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.
- [3] KAMIJO K, MURAYAMA H, UZU T, et al. Similar clinical  
performance of a novel chimeric thyroid-stimulating hormone  
receptor bioassay and an automated thyroid-stimulating hor-  
mone receptor binding assay in Graves' disease[J]. Thyroid,  
2011, 21(12):1295-1299.
- [4] MORSHEAD S A, DAVIES T F. Graves' disease mechanisms:  
The role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH  
receptor antibodies[J]. Horm Et Metab, 2015, 47(10):727-  
734.
- [5] TOZZOLI R, D'AURIZIO F, VILLALTA D, et al. Evalua-  
tion of the first fully automated immunoassay method for the  
measurement of stimulating TSH receptor autoantibodies in  
Graves' disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(1):58-64.

- [6] BROWN R S. Autoimmune thyroid disease: Unlocking a complex puzzle[J]. Curr Opin Pediatr, 2009, 21(4):523-528.
- [7] INAMO Y. A 5-year-old boy with atrophic autoimmune thyroiditis caused by thyroid-stimulation blocking antibodies[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(7-8):591-594.
- [8] TAKASU N, MATSUSHITA M. Changes of TSH-stimulation blocking antibody (TSBAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb-positive patients with hypothyroidism and in 98 TSAb-positive Graves' patients with hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-receptor-antibody (TRAb)-positive patients[J]. J Thyroid Res, 2012;182176.
- [9] 葛振江. 促甲状腺激素受体抗体检测在甲状腺疾病临床诊断及治疗中的价值[J]. 吉林医学, 2015, 36(6):1160-1161.
- [10] VITTI P, CHIOVATO L, FIORE E, et al. Use of cells expressing the human thyrotropin (TSH) receptor for the measurement of thyroid stimulating and TSH-blocking antibodies [J]. Acta Med Austriaca, 1996, 23(1-2):52-56.
- [11] 周静. 以重组 TrxTSHRc、TrxTSHRn 蛋白为抗原 ELISA 检测人血清中 TRAb 含量[D]. 天津:天津医科大学, 2008;1-61.
- [12] ALLELEIN S, DIANA T, EHLERS M, et al. Comparison of a bridge immunoassay with two bioassays for thyrotropin receptor antibody detection and differentiation [J]. Horm Et Metab, 2019, 51(6):341-346.
- [13] STRUJA T, JUTZI R, IMAHORN N, et al. Comparison of Five TSH-Receptor Antibody Assays in Graves' disease: Results from an observational pilot study[J]. BMC Endocr Di-sord, 2019, 19(1):38.
- [14] LYTTON S D, SCHLUTER A, BANGA P J. Functional diagnostics for thyrotropin hormone receptor autoantibodies: Bioassays prevail over binding assays[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23:2028-2043.
- [15] 何娟,刘戈力. 自身免疫甲状腺病患儿血清中甲状腺刺激性抗体及甲状腺刺激阻断性抗体检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8):600-603.
- [16] MCLACHLAN S M, RAPOPORT B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: Potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa [J]. Thyroid, 2013, 23(1):14-24.
- [17] BALUCAN F S, MORSHED S A, DAVIES T F. Thyroid autoantibodies in pregnancy: Their role, regulation and clinical relevance[J]. J Clin Endocrinol, 2013, 154(1):1-10.
- [18] LENZNER C, MORGENTHALER N G. The effect of thyrotropin-receptor blocking antibodies on stimulating autoantibodies from patients with Graves' disease[J]. Thyroid, 2003, 13(12):1153-1161.
- [19] GONZALEZ-AGUILERA B, BETEA D, LUTTERI L, et al. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: A study of 24 patients[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(6):609-614.
- [20] KAMATH C, YOUNG S, KABELIS K, et al. Thyrotrophin receptor antibody characteristics in a woman with long-standing Hashimoto's who developed Graves' disease and pretibial myxoedema[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(3):465-470.
- [21] FURQAN S, HAQUE N U, ISLAM N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism[J]. BMC Res Notes, 2014, 7:489.
- [22] WONG M, INDER W J. Alternating hyperthyroidism and hypothyroidism in Graves' disease[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(9):1684-1688.
- [23] FRÖHLICH E, WAHL R. Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases [J]. Front Immunol, 2017, 8:521.
- [24] BANO A, GAN E, ADDISON C, et al. Age may influence the impact of TRAbs on thyroid function and relapse-risk in patients with Graves disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5):1378-1385.
- [25] CHIOVATO L, VITTI P, SANTINI F, et al. Incidence of antibodies blocking thyrotropin EffectIn vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(1):40-45.
- [26] DIANA T, KRAUSE J, OLIVO P D, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(3):304-309.
- [27] 满娜,李玉妹,滕卫平,等. 亚临床甲状腺功能减退症患者的自身免疫特征及预后影响因素[J]. 中华内科杂志, 2005, 44(8):621-622.
- [28] JOSHI K, ZACHARIN M. Hyperthyroidism in an infant of a mother with autoimmune hypothyroidism with positive TSH receptor antibodies[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(5):577-580.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 489 页)

- [18] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5):1060-1072.
- [19] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2):273-285.
- [20] LAN B, GE J W, CHENG S W, et al. Extract of Naotaifang,

a compound Chinese herbal medicine, protects neuron ferroptosis induced by acute cerebral ischemia in rats[J]. J Integr Med, 2020, 18(4):344-350.

- [21] ZHAI Q Y, YE Y H, REN Y Q, et al. Neuroprotective effects of neural stem cells pretreated with neuregulin1 $\beta$  on PC12 cells exposed to oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(3):618-625.

(本文编辑 耿波 厉建强)