

文章编号 1006-8147(2022)02-0165-04

论著

Graves病患者合并胸腺增生的影响因素分析

肖金凤,刘艳静,张欣欣,何庆

(天津医科大学总医院内分泌代谢科,天津 300052)

摘要 目的:分析 Graves 病患者合并胸腺增生的相关影响因素。方法:收集 2018 年 11 月—2020 年 11 月临床确诊的 Graves 病患者 100 例,依据胸部 CT 结果分为两组:合并胸腺增生 51 例,未合并胸腺增生 49 例。分析两组年龄、病程、白细胞、中性粒细胞、肝功能、游离甲状腺功能(甲功)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)等相关指标。结果:本研究中 Graves 病合并胸腺增生发生率为 51%;Graves 病合并胸腺增生组与未合并胸腺增生组相比,年龄较小,谷丙转氨酶(ALT)、FT₃、FT₄ 水平较高($t=-4.216, Z=-2.321, -2.837, 2.633$, 均 $P<0.05$);单因素 Logistic 回归分析结果提示,年龄、FT₃、FT₄ 均与 Graves 病合并胸腺增生相关($OR=0.942, 1.046, 1.040, 95\%CI:0.913\sim0.972, 1.010\sim1.082, 1.008\sim1.073$, 均 $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果提示,年龄是评价 Graves 病合并胸腺增生的独立危险因素($OR=0.946, 95\%CI:0.917\sim0.977, P<0.05$);年龄预测 Graves 病伴胸腺增生的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积为 0.734($95\%CI:0.632\sim0.836$),截断值为 48.5 岁,灵敏度 72.5%,特异性 75.5%($P<0.01$)。结论:Graves 病合并胸腺增生与 TRAb 水平无相关性,但与年龄呈负相关。

关键词 Graves 病;TRAb;胸腺增生

中图分类号 R581.1

文献标志码 A

Analysis of influencing factors in patients with Graves' disease complicated with thymic hyperplasia

XIAO Jin-feng, LIU Yan-jing, ZHANG Xin-xin, HE Qing

(Department of Endocrinology and Metabolism, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To analyze the related influencing factors in patients with Graves' disease complicated with thymic hyperplasia.

Methods: A total of 100 patients with Graves' disease who were clinically diagnosed from November 2018 to November 2020 were enrolled in this study and divided into two groups based on chest CT findings; 51 cases with thymic hyperplasia; 49 cases without thymic hyperplasia. The age, course of disease, white blood cells, neutrophils, liver function, free thyroid function, TRAb, TGAb, TPOAb and other related indicators of the two groups of patients were analyzed. **Results:** In the study, the incidence of Graves' disease with thymic hyperplasia was 51%. Compared with the group without thymic hyperplasia, the age was younger in the group with thymic hyperplasia, while the ALT, FT₃ and FT₄ levels were higher, the difference was statistically significant ($t=-4.216, Z=0.020, -2.837, 2.633$, all $P<0.05$). The univariate Logistic regression analysis showed that age of onset, FT₃, FT₄ were all related to Graves' disease with thymic hyperplasia ($OR=0.942, 1.046, 1.040, 95\%CI:0.913\sim0.972, 1.010\sim1.082, 1.008\sim1.073$, all $P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that the age of onset was an independent risk factor for the evaluation of Graves' disease with thymic hyperplasia ($OR=0.946, 95\%CI:0.917\sim0.977, P<0.05$). The area under the ROC curve of age prediction of Graves' disease with thymic hyperplasia was 0.734 ($95\%CI:0.632\sim0.836$), the cut-off value was 48.5 years old, the sensitivity was 72.5%, the specificity was 75.5% ($P<0.01$). **Conclusion:** There is no relationship between thymic hyperplasia in patients with Graves' disease and TRAb level, but the age of onset is negatively correlated with thymic hyperplasia.

Key words Graves' disease; TRAb; thymic hyperplasia

Graves 病是临床甲状腺功能亢进症(甲亢)的最主要病因,约占全部甲亢的 80%~85%。目前认为 Graves 病的发生主要和自身免疫有关,其主要发病机制是由于机体产生刺激性甲状腺受体抗体(TRAb)而引起的甲亢^[1]。相关研究报道,38%的 Graves 病患者具有组织学胸腺异常^[2],在临床工作中极易误诊误治,但目前研究仅限于病例报道及 Graves 病治疗

前后胸腺增生的变化,Graves 病合并胸腺增生的影响因素并未明确。为此,笔者收集了 2018 年 11 月—2020 年 11 月 100 例 Graves 病患者病例资料,分析报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集自 2018 年 11 月—2020 年 11 月在本医院内分泌科确诊的 Graves 病患者 100 例,依据胸部 CT 结果是否合并胸腺增生分为两组:Graves 病未合并胸腺增生组 49 例;Graves 病合并胸腺增生组 51 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁。(2)经临床

基金项目 天津市卫生健康委员会科技项目(ZC20210)

作者简介 肖金凤(1989-),女,博士在读,研究方向:内分泌与代谢病;通信作者:何庆, E-mail: hech69@163.com。

高代谢症状、甲状腺超声、甲状腺功能指标等检查确诊,且符合《中国甲状腺疾病诊治指南》中有关 Graves 病的诊断标准^[3]。(3)病程小于 1 年。排除标准:(1)结节性甲状腺肿、甲状腺炎、甲状腺瘤。(2) Graves 病以外原因所致甲亢者。(3)合并重要脏器功能异常、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、其他内分泌疾病者。(4)妊娠。本研究方案经天津医科大学总医院机构审查委员会批准,并放弃个人知情同意(批准编号为 IRB2020-YX-029-01)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 询问患者一般情况、性别、年龄、病程、家族史等。

1.2.2 实验室检测 采集空腹肘静脉血 2~3 mL,通过化学发光免疫分析法(美国雅培)测定血清 FT₃、FT₄、促甲状腺激素(TSH),游离甲状腺功能(甲功)参考范围:FT₃ (2.43~6.01 pmol/L)、FT₄ (9.01~19.05 pmol/L)、TSH(0.35~4.94 mU/L);电化学发光免疫分析法(德国罗氏)测定促甲状腺素受体抗体(TRAb,参考范围 0~1.75 IU/L);酶放大化学发光免疫分析法(德国西门子)测定甲状腺球蛋白抗体(TGAb,参考范围 0~40.00 IU/mL)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb,参考范围 0~35.00 IU/mL)。用眼球突出计测量眼球突出度。

1.2.3 影像学检查 所有病例均行胸部计算机断层扫描(computer tomography,CT)平扫检查,报告经放射科两位副主任医师审核。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布资料以中位数(四分位数)[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,两组间采用非参数秩和检验;计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;其中 *P*<0.05 的指标纳入单因素 Logistic 回归方程,并将单因素分析提示有显著性差异的因素纳入多因素 Logistic 回归分析中;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),分析发病年龄预测胸腺增生的预测能力;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 Graves 病合并胸腺增生组年龄小于 Graves 病未合并胸腺增生组,谷丙转氨酶(ALT)高于 Graves 病未合并胸腺增生组(*P*<0.05);两组病程、性别、吸烟史、甲状腺眼病、甲状腺肿、白细胞、中性粒细胞、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)等差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 游离甲功及相关抗体比较 Graves 病合并胸

腺增生组 FT₃、FT₄ 水平均高于 Graves 病未合并胸腺增生组(*P*<0.05);两组促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),见表 2。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

Tab 1 Comparison of clinical data between two groups[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

指标	Graves 病合并胸腺增生组(<i>n</i> =51)	Graves 病未合并胸腺增生组(<i>n</i> =49)	<i>t</i> / χ^2/Z	<i>P</i>
年龄(岁)	42.33±13.63	53.96±13.94	-4.216	0.000
病程(月)	2(1,6)	3.0(1.0,6.5)	-1.808	0.071
性别(男/女)	16/35	13/36	0.285	0.594
吸烟史	12(23.53)	14(28.57)	0.330	0.566
甲状腺眼病	12(23.53)	16(32.65)	1.032	0.310
甲状腺肿大	27(52.94)	25(51.02)	0.037	0.848
白细胞($\times 10^9/L$)	5.51(4.60,7.39)	5.69(4.49,6.85)	-0.142	0.887
中性粒细胞($\times 10^9/L$)	2.68(1.83,3.90)	2.78(2.26,4.32)	-0.821	0.412
ALT(U/L)	32(22,56)	26.0(17.0,37.5)	-2.321	0.020
AST(U/L)	24(18,33)	19.0(16.0,30.5)	-1.784	0.074
ALP(U/L)	87(69,113)	91.0(71.5,120.5)	-0.483	0.629
GGT(U/L)	32(17,51)	27(18,41)	-1.042	0.298
LDH(U/L)	175.69±44.53	175.77±31.43	-0.010	0.992
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	11.5(8.4,14.2)	11.20(8.65,14.85)	-0.186	0.852
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	3.6(2.8,5.0)	3.35(2.60,4.15)	-0.669	0.503

注:ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ALP:碱性磷酸酶;GGT:γ-谷氨酰转肽酶;LDH:乳酸脱氢酶;TBIL:总胆红素;DBIL:直接胆红素

表 2 两组游离甲状腺功能及甲状腺相关抗体比较[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

Tab 2 Comparison of free thyroid function and thyroid related antibodies between two groups[$\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})$]

指标	Graves 病合并胸腺增生组(<i>n</i> =51)	Graves 病未合并胸腺增生组(<i>n</i> =49)	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
FT ₃ (pmol/L)	17.12(8.71,28.21)	9.21(5.64,17.58)	-2.837	0.005
FT ₄ (pmol/L)	31.89±13.63	24.73±13.58	2.633	0.010
TSH(mU/L)	0.004(0.004,0.004)	0.004(0.004,0.004)	-2.492	0.013
TRAb(IU/L)	10.27(5.25,18.87)	7.90(2.69,19.52)	-0.624	0.533
TPOAb(IU/mL)	50.70(12.20,265.00)	109.85(19.8,692.75)	-1.295	0.195
TGAb(IU/mL)	20.00(20.00,60.55)	20.00(20.00,94.33)	-0.082	0.935

注:TSH:促甲状腺激素;TRAb:促甲状腺素受体抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;TGAb:甲状腺球蛋白抗体

2.3 影响 Graves 病合并胸腺增生的相关因素回归分析 以 Graves 病合并胸腺增生为因变量,对表 1、2 中存在显著差异的危险因素进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、FT₃、FT₄ 均与 Graves 病合并胸腺增生相关(*P*<0.05),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以 Graves 病合并胸腺增生为因变量,以上述单因素 Logistic 回归分析中具有统计学意义指标的年龄、FT₃、FT₄、TSH 为自

变量,进行多因素 *Logistic* 回归分析,结果显示,回归模型中发病年龄是评价 Graves 病合并胸腺增生的独立危险因素($P<0.05$),见表4。

表3 评估 Graves 病合并胸腺增生单因素 *Logistic* 回归分析

Tab 3 Univariate *Logistic* regression analysis for evaluating the Graves' disease with thymic hyperplasia

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	-0.059	0.016	13.650	0.000	0.942	0.913~0.972
ALT	0.008	0.007	1.422	0.233	1.009	0.995~1.023
FT ₃	0.045	0.018	6.455	0.011	1.046	1.010~1.082
FT ₄	0.039	0.016	6.213	0.013	1.040	1.008~1.073
TSH	-0.349	0.354	0.975	0.324	0.705	0.353~1.411

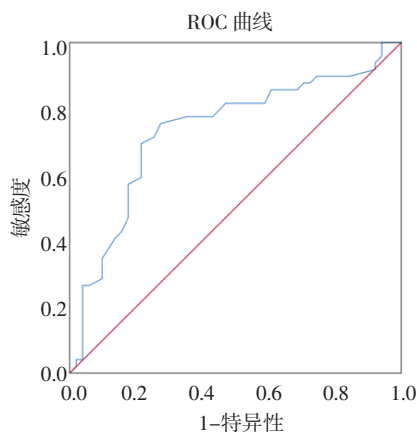
注:ALT:谷丙转氨酶;TSH:促甲状腺激素

表4 评估 Graves 病合并胸腺增生多因素 *Logistic* 回归分析

Tab 4 Multivariate *Logistic* regression analysis for evaluating the Graves' disease with thymic hyperplasia

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	-0.055	0.016	11.721	0.001	0.946	0.917~0.977
FT ₃	0.026	0.035	0.553	0.457	1.026	0.958~1.100
FT ₄	0.014	0.032	0.177	0.674	1.014	0.951~1.080

2.5 分析年龄对 Graves 病合并胸腺增生的预测价值 以灵敏度为纵坐标,(1-特异度)为横坐标,绘制 ROC 曲线,年龄预测胸腺增生的 AUC 为 0.734,95% *CI*:0.632~0.836,年龄截断值为 48.5 岁,灵敏度 72.5%,特异度 75.5%,约登指数 0.480,见图1。



注:ROC:受试者工作特征

图1 年龄预测胸腺增生的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of age of onset in predicting of Graves' disease with thymic hyperplasia

3 讨论

Graves 病合并胸腺增生最早于 1912 年被报道,1964 年 Gunn 等^[4]发现,胸腺髓质淋巴滤泡和 Graves 病之间具有重要联系。胸腺是人体内重要的免疫器官,也是 T 细胞发育成熟的主要部位,与自身免疫耐受密切相关。当胸腺发生病理改变,如胸

腺增生和胸腺瘤时可破坏自身免疫耐受,导致自身免疫性疾病的发生。胸腺增生与淋巴样增生有关,常合并自身免疫性疾病^[5],可能与胸腺蛋白(一种导致 T 细胞分化和增殖的胸腺激素)的升高有关^[6]。由于胸腺在人类自身免疫耐受的发生中具有核心作用,因此有学者假定胸腺异常可能先于 Graves 病的发生,并在 Graves 病的发生、发展中起一定作用^[7]。但 Van Herle 等^[8]发现与重症肌无力不同的是切除胸腺并不能改善甲亢症状。因此推测 Graves 病患者的胸腺增生更有可能是 Graves 病的结果,而不是原因。胸腺增生似乎是甲亢所致;然而,尚不清楚是自身免疫还是甲状腺激素本身起了更大的作用。

1996 年 Murakami 等^[9]从分子生物学水平、蛋白质水平证实,胸腺细胞膜上存在着与甲状腺细胞膜上相同的 TRAb,并提示胸腺 TRAb 可能作为自身抗原参与 Graves 病发生、发展过程,而且在胸腺增生乃至胸腺瘤的发生中起一定作用。Giménez-Barcons 等^[10]证实成熟胸腺细胞中表达功能性 TSH 受体,并且发现甲状腺刺激性抗体(TSAb)可以通过 TSH 受体刺激胸腺细胞增殖。Villa-Verde 等^[11]证实,胸腺上皮细胞中表达功能性 T₃ 受体,并且 T₃ 对胸腺生理具有多效性效应,还可间接刺激胸腺细胞分化。但是 Graves 病合并胸腺增生的机制目前仍未彻底阐明。

本研究结果显示,Graves 病合并胸腺增生的发生率为 51%,而相关研究报道 38%的 Graves 病患者具有组织学胸腺异常^[2],这与本研究结果有所不同,分析可能与本研究样本量较小有关。与未合并胸腺增生组相比,合并胸腺增生组发病年龄较小,FT₃、FT₄ 水平较高(均 $P<0.05$);但在性别、病程、是否伴有甲状腺肿大、甲状腺眼病、肝功能异常、粒细胞减少、TRAb、TPOAb、TGA 方面,差异均无统计学意义差异(均 $P>0.05$),这与张颖辉等^[12]研究结果相似。*Logistic* 逐步回归分析显示,Graves 病患者是否伴胸腺增生与发病年龄呈负相关性($P<0.05$)。Jinguji 等^[15]发现 Graves 病患者胸腺密度和年龄呈显著负相关,与本研究结果一致。ROC 曲线提示胸腺增生年龄截断值为 48.5 岁,灵敏度 72.5%,特异度 75.5%,目前尚无相关研究。因 TSH 检测低值为 0.04,且大部分患者 TSH 检测结果为小于 0.04,进行统计分析时均以 0.04 计算,故可能影响统计结果,故 Graves 病伴胸腺增生组与不伴胸腺增生组 TSH 差异尚不明确。

Dalla Costa 等^[13]报道了 107 例胸腺增生合并 Graves 病,其中只有 4 例为恶性。Jinguji 等^[15]发现 Graves 病患者在接受 ¹³¹I 治疗后胸腺体积和密度降低,且胸腺体积下降率和 TRAb 变化率之间没有显著相关性。

Graves病患者发生胸腺增生的机制尚不清楚,但上述研究证实 Graves病患者合并胸腺增生时绝大多数为良性病变,且给予抗甲状腺药物或放射性碘治疗会导致胸腺退化,建议在控制甲亢后6个月复查胸部CT^[14]。因此,尽管目前微创胸腺切除技术不断提高,但对于Graves病合并的胸腺增生并没有手术切除的必要性。

综上所述,在临床工作中对于发病年龄较小的Graves病患者建议完善胸部CT检查,明确有无合并胸腺增生,对合并胸腺增生的患者应首先积极治疗甲亢,待甲亢控制后再次复查胸部CT明确胸腺变化,而不是考虑手术切除胸腺。由于本研究为样本量较小的回顾性研究,且患者选择可能存在偏差,为了进一步阐明Graves病合并胸腺增生的机制及其治疗后的变化还需要对大样本进行进一步研究。

参考文献:

- [1] PUJOL-BORRELL R, GIMÉNEZ-BARCONS M, MARÍN-SÁNCHEZ A, et al. Genetics of Graves' disease: special focus on the role of TSHR gene[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 753-766.
- [2] SONG Y S, WON J K, KIM M J, et al. Graves' patient with thymic expression of thyrotropin receptors and dynamic changes in thymic hyperplasia proportional to Graves' disease activity[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 795-798.
- [3] 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.
- [4] GUNN A, MICHIE W, IRVINE W J. The thymus in thyroid disease [J]. *Lancet*, 1964, 2(7363): 776-778.
- [5] JINGUI M, NAKAJO M, NAKAJO M, et al. Thymic involution after radioiodine therapy for graves disease: relationships with serum thyroid hormones and TRAb[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(7): 852-860.
- [6] SUH H, ROSEN J E, DOHERTY G M, et al. Graves' disease and thymic hyperplasia[J]. *Surgery*, 2013, 154(6): 1473-1477.
- [7] HAIDER U, RICHARDS P, GIANOUKAKIS A G. Thymic hyperplasia associated with Graves' disease: pathophysiology and proposed management algorithm[J]. *Thyroid*, 2017, 27(8): 994-1000.
- [8] VAN HERLE A J, CHOPRA I J. Thymic hyperplasia in Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1971, 32(2): 140-146.
- [9] MURAKAMI M, HOSOI Y, NEGISHI T, et al. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. Identification of thyrotropin receptors in human thymus[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(10): 2228-2234.
- [10] GIMÉNEZ-BARCONS M, COLOBRAN R, GÓMEZ-PAU A, et al. Graves' disease TSHR-stimulating antibodies (TSAbs) induce the activation of immature thymocytes: a clue to the riddle of TSAbs generation[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4199-4206.
- [11] VILLA-VERDE D M, DEFRESNE M P, VANNIER-DOS-SANTOS M A, et al. Identification of nuclear triiodothyronine receptors in the thymic epithelium[J]. *Endocrinology*, 1992, 131(3): 1313-1320.
- [12] 张颖辉, 王冰, 万娅敏, 等. Graves病与低钾性周期性麻痹和胸腺增生的关系[J]. *中国综合临床*, 2014, 30(2): 174-176.
- [13] DALLA COSTA M, MANGANO F A, BETTERLE C. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(12): 1175-1179.
- [14] KAMATH C, WITCZAK J, ADLAN M A, et al. Managing thymic enlargement in Graves' disease[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 18-0119.

(2021-07-29 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》对医学符号的使用说明

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是英文 \bar{x} ,卡方的符号是希腊字母 χ^2 ,自由度的符号是希腊文“v”,样本的相关系数是英文“r”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Ca^{++} 、 P^{--} 、 Al^{+3} 、 O^{-2} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如 ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的m写在右上角,例如: $^{99}\text{Tc}^m$ 、 $^{133}\text{In}^m$ 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 ^{131}I 碘、 $^{133}\text{In}^m$ 等。

近几年分子生物学发展很快,并已渗透到许多学科,大多数分子生物学名词术语的符号已有统一的确定形式,要对符号的来源及其内涵有深刻的了解,使用时不致发生错误,例如:RNA有rRNA(ribosomal RNA)、tRNA(transfer RNA)、mRNA(messenger RNA)3类。r、t、m是表示类型的符号应小写,RNA应大写。

本刊编辑部