

桥本甲状腺炎患者外周血液 MCP-1 和 CD195 水平检测的临床意义及相关性研究

茹平¹, 黄刚²

(1. 西安市第八医院检验科, 西安 710061; 2. 陕西中医药大学附属医院检验科, 陕西 咸阳 712000)

摘要:目的 探讨桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)患者外周血液单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)及白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)195水平检测的临床意义及相关性。方法 选择2017年7月~2019年7月在西安市第八医院和陕西中医药大学附属医院就诊的82例HT患者作为研究对象,依据患者的甲状腺功能状况分为正常组(40例)和甲状腺功能减退组(甲减组,42例),选择35例同期体检健康者作为对照组。分析促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)及甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab), MCP-1及CD195水平,甲状腺峡部厚径及甲状腺上动脉收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)的变化与HT的相关性。采用流式细胞仪分析CD195阳性细胞百分比,采用酶联免疫吸附法检测血清MCP-1水平,采用彩色超声诊断仪分析甲状腺峡部厚径及PSV。结果 在对照组、正常组和甲减组中, MCP-1 (pg/ml)水平和CD195阳性细胞百分比(%)分别为 17.19 ± 3.27 , 25.38 ± 4.18 , 38.23 ± 4.97 和 13.27 ± 3.52 , 19.39 ± 5.12 , 31.20 ± 8.67 。甲减组和正常组的MCP-1水平和CD195阳性细胞百分比均高于对照组,其中甲减组的MCP-1水平和CD195阳性细胞百分比增高更显著($F=58.67 \sim 62.19$, 均 $P=0.000$)。在对照组、正常组和甲减组中, PSV (cm/s)及峡部厚径(cm)分别为 29.39 ± 8.77 , 32.50 ± 9.21 , 53.12 ± 11.37 和 0.26 ± 0.05 , 0.39 ± 0.08 , 0.52 ± 0.10 , 甲减组和正常组的峡部厚径及PSV均高于对照组,其中甲减组的峡部厚径和PSV增高更显著($F=25.64 \sim 37.36$, 均 $P=0.000$)。相关性分析显示,甲减组和正常组的MCP-1水平和CD195阳性细胞百分比分别呈正相关性($r=0.835, 0.819$, 均 $P<0.01$)。在甲减组中, MCP-1水平和CD195阳性细胞百分比分别与TSH, TPO-Ab, PSV及峡部厚径呈正相关性,而与FT3和FT4水平呈负相关性($r_{MCP-1}=0.827, 0.798, 0.809, 0.772, -0.789$ 和 -0.821 , 均 $P<0.01$; $r_{CD195}=0.813, 0.803, 0.791, 0.783, -0.807$ 和 -0.843 , P 均 <0.01)。在正常组中, MCP-1水平和CD195阳性细胞百分比分别与TPO-Ab, PSV及峡部厚径呈正相关性($r_{MCP-1}=0.772, 0.813$ 和 0.805 , 均 $P<0.01$; $r_{CD195}=0.763, 0.799$ 和 0.817 , 均 $P<0.01$)。结论 分析外周血液MCP-1和CD195水平的变化与HT的相关性,进而为HT的治疗提供更多的依据。

关键词:桥本甲状腺炎; 甲状腺功能减退; 峡部厚径; 收缩期峰值流速; 单核细胞趋化蛋白1; 白细胞分化抗原195;

中图分类号: R581.4; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)01-086-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.023

Clinical Significance and Correlation of Levels of MCP-1 and CD195 in Peripheral Blood of Patients with Hashimoto's Thyroiditis

RU Ping¹, HUANG Gang²

(1. Department of Clinical Laboratory, the Eighth Hospital of Xi'an, Xi'an 710061, China;

2. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine University of Shaanxi, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance and correlation of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and cluster of differentiation (CD) 195 in Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** 82 HT patients who were admitted to Xi'an Eighth Hospital and the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine University of Shaanxi from July 2017 to July 2019 were selected as the study subjects. Based on the condition of the thyroid function, the patients were divided into normal group (40 cases) and hypothyroidism group (42 cases). 35 healthy individuals who had physical examination at the same time were selected as the control group. The correlation between HT and the changes of the levels of TSH, FT3, FT4, TPO AB, MCP-

作者简介:茹平(1984-),男,本科,主管检验师,研究方向:甲状腺疾病的诊断, E-mail: 3383418063@qq.com。

通讯作者:黄刚(1979-),男,大学本科,主管检验师,研究方向:甲状腺疾病的诊断, E-mail: 3436309161@qq.com。

1 and CD195, thickness of isthmus and peak systolic velocity (PSV) of superior thyroid artery were analyzed. The percentage of CD195 positive cells was analyzed by flow cytometry. The level of serum MCP-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The thickness of isthmus and peak systolic velocity (PSV) of superior thyroid artery were analyzed by color ultrasound. The correlation between HT and the changes of the above indexes was analyzed. **Results** In the control group, normal group and hypothyroidism group, the levels of serum MCP-1 (pg/ml) and the percentage of CD195 positive cells (%) were $17.19 \pm 3.27, 25.38 \pm 4.18, 38.23 \pm 4.97$ and $13.27 \pm 3.52, 19.39 \pm 5.12, 31.20 \pm 8.67$, respectively. The levels of MCP-1 and the percentage of CD195 positive cells in hypothyroidism group and normal group were higher than those in the control group, and the percentage of CD195 positive cells increased more significantly ($F = 58.67 \sim 62.19$, all $P = 0.000$). In the control group, the normal group and the hypothyroid group, PSV (cm/s) and isthmus thickness diameter (cm) were $29.39 \pm 8.77, 32.50 \pm 9.21, 53.12 \pm 11.37$ and $0.26 \pm 0.05, 0.39 \pm 0.08, 0.52 \pm 0.10$. The isthmus thickness diameter and PSV of hypothyroidism group and normal group were higher than those of control group, which of hypothyroidism group were significantly higher ($F = 25.64 \sim 37.36$, all $P = 0.000$). Correlation analysis showed that the MCP-1 level and the percentage of CD195 positive cells in hypothyroidism group and normal group were positively correlated ($r = 0.835, 0.819, P < 0.01$). In hypothyroidism group, MCP-1 level and CD195 positive cell percentage were positively correlated with TSH, TPO-Ab level, PSV and isthmus diameter respectively, and were negatively correlated with FT3 and FT4 levels ($r_{MCP-1} = 0.827, 0.798, 0.809, 0.772, -0.789$ and -0.821 , all $P < 0.01$; $r_{CD195} = 0.813, 0.803, 0.791, 0.783, -0.807$ and -0.843 , all $P < 0.01$). In the normal group, MCP-1 level and CD195 positive cell percentage were positively correlated with TPO-Ab level, PSV and isthmus thickness ($r_{MCP-1} = 0.772, 0.813$ and 0.805 , all $P < 0.01$; $r_{CD195} = 0.763, 0.799$ and 0.817 , all $P < 0.01$). **Conclusion** The correlation between the changes of the levels of MCP-1 and CD195 in peripheral blood, and HT was analyzed to provide more basis for the treatment of HT.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; hypothyroidism; isthmus thickness; peak systolic velocity; monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1); cluster differentiation 195 (CD195)

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是一种由免疫介导的自身免疫性疾病^[1]。研究指出, 白细胞分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 195 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 与甲状腺的免疫紊乱有关^[2,3]。笔者通过分析 HT 患者外周血液 MCP-1 和 CD195 水平的变化与 HT 的相关性, 进而为 HT 的临床干预提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 7 月 ~ 2019 年 7 月期间在西安市第八医院和陕西中医药大学附属医院就诊的 82 例 HT 患者作为研究对象, 依据患者甲状腺功能状况分为正常组和甲状腺功能减退 (甲减) 组。其中正常组 40 例, 女性 33 例, 男性 7 例, 平均年龄 46.2 ± 11.7 岁, 病程 2.63 ± 3.28 年; 甲减组 42 例, 女性 35 例, 男性 7 例, 平均年龄 49.3 ± 12.3 岁, 病程 2.79 ± 3.17 年。HT 诊断标准参照《中国甲状腺疾病诊治指南》^[4]: 甲状腺弥漫性肿大; 血清甲状腺球蛋白抗体或甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 滴度明显升高 ($> 50\%$) 即可诊断; 若患者临床表现不典型, 则需抗体滴度连续二次 $\geq 60\%$, 同时患者甲状腺超声结果需呈现弥漫性甲状腺肿大伴低回声。选择 35 例同期体检健康者作为对照组。排除标准: 伴有其他内脏器官恶性肿瘤者; 近 3 个月伴有感染者; 其他自身免疫性疾病患者。各组研究对象的年龄、性别构成无明显差异, 正常组和甲减组的病程比较差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。本研究已获得西安市第八医院和陕西中医药大学附属医院医学伦理委员会批准, 并得到所有研究对象的知情同意。

1.2 试剂和仪器 MCP-1 水平检测试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供, CD195 水平检测采用 FACS Scan 流式细胞仪 (美国 BD 公司), 异硫氰酸荧光素标记的鼠抗人 CD195 抗体购自深圳晶美生物工程有限公司。所有研究对象均接受甲状腺超声检查, 采用 Phlip IU22 彩色超声诊断仪 (探头频率为 10MHz), 正常值参考范围为 FT3: $2.7 \sim 6.5$ pmol/L, FT4: $11.5 \sim 22.7$ pmol/L, TSH: $0.35 \sim 5.5$ uIU/ml, TPO-Ab: $0 \sim 34$ IU/ml。

1.3 方法

1.3.1 研究方法: 观察所有研究对象的外周血液 CD195, MCP-1, TSH, FT3, FT4 和 TPO-Ab 水平的变化, 并对研究对象进行甲状腺超声检查。MCP-1 水平检测采用酶联免疫吸附法, CD195 水平采用流式细胞仪分析, TSH, FT3, FT4 及 TPO-Ab 水平检测采用电化学发光法。

1.3.2 血样采集: 所有研究对象禁食 12h 后被抽取静脉血 10ml, 分成两管各 5ml。将一管血液样本以 3 000r/min 离心分离血清, -20°C 保存备用, 用于检测 MCP-1, TSH, FT3, FT4 和 TPO-Ab 水平, 另一管血样用于检测 CD195 阳性细胞百分比。

1.3.3 外周血液 CD195 水平检测: 将研究对象的静脉血按照 1:1 的比例用磷酸盐缓冲液进行稀释, 取圆

底离心管加入等体积的淋巴细胞分离液,离心分离淋巴细胞。将细胞悬浮液以 3 000 r/min 离心 5min,润洗,并加入异硫氰酸荧光素标记的鼠抗人 CD195 抗体,避光孵育,采用相同方法制作不加入抗体的阴性对照待测液。采用流式细胞仪分析 CD195 阳性细胞百分比。

1.3.4 甲状腺超声检查:所有研究对象检查时保持仰卧位,头部抬高将颈前部充分暴露,采用二维超声模式观察甲状腺大小、形态及回声等,测量甲状腺双叶前后径及峡部厚径;然后采用彩色多普勒超声模式观察甲状腺血流情况。显露右侧颈外动脉后,沿颈外动脉追踪其第一分支(甲状腺上动脉),待频谱图像稳定后,叮嘱患者屏住呼吸,取甲状腺上动脉连续三个以上心动周期的谱图图像,测量其收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速及血流阻力指数等指标。本研究选择峡部厚径和 PSV 指标进行分析。

1.4 统计学分析 实验数据采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。外周血液 CD195, MCP-1, TSH, FT3, FT4 和 TPO-Ab 水平, PSV, 峡部厚径和年龄的组间比较采用单因素方差分析法和 q 检验分析法, HT 患者组间的病程比较采用 t 检验,性别的组间比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 法进行相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 患者甲状腺超声分析 见表 1。82 例 HT 患者甲状腺表现为不同程度的弥漫性肿大, 53 例患者出现峡部增厚, 双侧甲状腺实质回声不均匀增粗、偏高, 其中 70 例患者甲状腺内部可见网格状回声或

条索状强回声。甲减组和正常组的峡部厚径及 PSV 均高于对照组, 其中甲减组的峡部厚径和 PSV 增高更显著, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 HT 患者甲状腺功能分析 见表 1。甲减组的血清 FT3 和 FT4 水平均显著低于对照组和正常组, 而甲减组的 TPO-Ab 和 TSH 水平则显著高于对照组和正常组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。正常组的 TPO-Ab 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。正常组 TSH, FT3 和 FT4 水平与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 HT 患者外周血液 MCP-1 和 CD195 水平分析 见表 1。甲减组和正常组的 MCP-1 水平和 CD195 阳性细胞百分比均高于对照组, 其中甲减组的 MCP-1 水平和 CD195 阳性细胞百分比增高更显著, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 相关性分析 在甲减组和正常组中, MCP-1 水平和 CD195 阳性细胞百分比分别呈正相关性($r = 0.835, 0.819$, 均 $P < 0.01$)。在甲减组中, MCP-1 水平和 CD195 阳性细胞百分比分别与 TSH, TPO-Ab, PSV 及峡部厚径呈正相关性, 而与 FT3 和 FT4 水平呈负相关性($r_{\text{MCP-1}} = 0.827, 0.798, 0.809, 0.772, -0.789, -0.821$, 均 $P < 0.01$; $r_{\text{CD195}} = 0.813, 0.803, 0.791, 0.783, -0.807, -0.843$, 均 $P < 0.01$)。在正常组中, MCP-1 水平和 CD195 阳性细胞百分比分别与 TPO-Ab 水平, PSV 及峡部厚径呈正相关性($r_{\text{MCP-1}} = 0.772, 0.813, 0.805$, 均 $P < 0.01$; $r_{\text{CD195}} = 0.763, 0.799, 0.817$, 均 $P < 0.01$)。

表 1 HT 患者甲状腺功能和超声及外周血液 MCP-1 和 CD195 水平分析($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=35$)	正常组($n=40$)	甲减组($n=42$)	F	P
TSH(uIU/ml)	2.37 \pm 0.63	2.52 \pm 0.73	8.51 \pm 1.77	16.29	0.000
FT4(pmol/L)	15.43 \pm 3.52	14.37 \pm 3.35	8.18 \pm 2.49	29.26	0.000
FT3(pmol/L)	4.17 \pm 1.22	3.87 \pm 1.39	1.48 \pm 0.56	23.97	0.000
TPO-Ab(IU/ml)	11.29 \pm 2.37	79.27 \pm 21.09	153.91 \pm 33.72	72.70	0.000
PSV(cm/s)	29.39 \pm 8.77	32.50 \pm 9.21	53.12 \pm 11.37	37.36	0.000
峡部厚径(cm)	0.26 \pm 0.05	0.39 \pm 0.08	0.52 \pm 0.10	25.64	0.000
CD195(%)	13.27 \pm 3.52	19.39 \pm 5.12	31.20 \pm 8.67	62.19	0.000
MCP-1(pg/ml)	17.19 \pm 3.27	25.38 \pm 4.18	38.23 \pm 4.97	58.67	0.000

3 讨论

HT 是最常见的甲状腺自身免疫性疾病, 也是引起甲状腺功能减退的主要原因^[5]。研究表明, 碘是合成甲状腺激素的重要化学物质, 低碘或高碘营养都会增加甲状腺疾病的风险, 过量的碘会增加自身免疫性甲状腺炎的发生率^[4]。研究证实 MCP-1 是趋化因子家族的成员之一, 其主要由单核细胞和巨噬细胞分泌^[6]。CHEN 等^[7]研究认为内质网氧化应激

可诱导 MCP-1 等因子的过度表达, 该过程可能与甲状腺疾病的发生有关。他们发现 MCP-1 在非正常浓度碘处理的甲状腺细胞中呈现较高的表达, 而在异常碘处理的甲状腺细胞中加入内质网应激阻滞剂后, MCP-1 的表达则明显降低。现已证实碘的营养状况通过影响机体的氧化应激及甲状腺激素水平等参与 HT 的致病过程^[3]。刘锐等^[8]的研究显示 HT 患者血清 MCP-1 的表达显著升高。然而, 碘, MCP-1 和

内质网氧化应激在甲状腺疾病发病过程中的相关性尚不完全清楚^[3],本研究分析82例HT患者的结果显示甲减组MCP-1水平显著增高,相关性分析显示甲减组MCP-1水平与TSH,FT3,FT4和TPOAb水平及PSV,甲状腺峡部厚径呈显著相关性,提示MCP-1升高可能造成甲状腺的自身免疫性损伤进而促进HT的进展,进一步地研究显示HT正常组TSH,FT3,FT4水平与对照组比较无差异,而正常组的MCP-1水平则高于对照组,且与TPOAb,PSV及甲状腺峡部厚径有显著相关性,提示MCP-1水平的变化可以较早地评价HT的发生和发展。

CD195是CD4⁺T淋巴细胞特异性表面因子。研究证实CD195与甲状腺的免疫紊乱有关^[2]。李存杰等^[9]的研究显示CD195可调节HT患者细胞免疫的活性,其过度表达可导致细胞免疫过度活跃进而破坏甲状腺细胞,造成甲状腺功能减退,他们发现HT患者接受治疗后CD195阳性细胞百分比及TPO-Ab水平均显著降低。袁晓岚等^[2]的研究也印证了上述观点,并且还发现甲减组HT患者治疗后CD195水平仍高于健康对照组,且HT甲状腺功能正常组CD195水平也显著高于健康对照组,相关性分析显示HT甲减组患者CD195阳性细胞百分比与TSH及TPO-Ab有明显相关性。本研究的结果也与上述文献的结论相符。提示CD195的异常表达可能诱导细胞免疫活性的增加,进而导致HT患者的甲状腺功能减退。但有关CD195在HT甲状腺功能减退中的价值仍需进一步研究。

综上所述,外周血液MCP-1和CD195水平与HT的发生发展密切相关,其具体机制可通过动物实验进一步明确。本研究通过检测外周血液MCP-1和CD195水平,为HT的早期诊断提供了新思路,并为HT的治疗提供了更多的依据。

参考文献:

- [1] 肖剑鹏,林忆阳,徐向进. 桥本甲状腺炎患者甲状腺肿大程度与自身抗体及组织学改变的关系[J]. 川北医学院学报,2016,31(6):855-856,921.
XIAO Jianpeng, LIN Yiyang, XU Xiangjin. The relationship between the thyroid enlargement degree and thyroid autoantibodies, histologic changes for patients with hashimoto thyroiditis [J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2016,31(6): 855-856,921.
- [2] 袁晓岚,汪琳姣,王为,等. 内脂素、CD195,CD30及ROR α 水平与桥本甲状腺炎甲状腺功能减低的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(6):764-768.
YUAN Xiaolan, WANG Linjiao, WANG Wei, et al. Correlation analysis of serum levels of endolipid, CD195, CD30 and ROR α with hypothyroidism in Hashimoto's thyroiditis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019,40(6): 764-768.
- [3] COPPOLA A, TOMASELLO L, PITRONE M, et al.

Human limbal fibroblast-like stem cells induce immune-tolerance in autoreactive T lymphocytes from female patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Stem Cell Res Ther, 2017,8(1):154.

- [4] 张丹丹,史楠,张岩,等. 老年桥本氏甲状腺炎患者碘营养与SOD,IP-10及甲状腺激素水平相关研究[J]. 重庆医科大学学报,2019,44(3):347-351.
ZHANG Dandan, SHI Nan, ZHANG Yan, et al. A study of the correlation of iodine nutrition with SOD, IP-10 and thyroid hormone in elderly patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2019,44(3): 347-351.
- [5] 赵佳正,王可敬. 基于手术切除标本的桥本甲状腺炎合并甲状腺结节的临床及病理特点[J]. 浙江医学,2016,38(15):1293-1296.
ZHAO Jiazheng, WANG Kejing. Clinical and pathological characteristics of Hashimoto's thyroiditis with thyroid nodule based on surgical resection specimens [J]. Zhejiang Medical Journal, 2016,38(15): 1293-1296.
- [6] 王慧,王博,郭瑄. Toll样受体4和单核细胞趋化蛋白1与急性冠脉综合征的关系研究[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(5):84-87.
WANG Hui, WANG Bo, GUO Xuan. Relationship of Toll-like receptor 4 and monocyte chemoattractant protein 1 with acute coronary syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016,31(5): 84-87.
- [7] CHEN X, HUANG H, LIANG B, et al. Abnormal iodine nutrition-Induced ER stress upregulates MCP-1 expression through P38/MAPK signaling pathway in thyroid cells[J]. Biol Trace Elem Res, 2019,191(1):98-103.
- [8] 刘锐,姜凤伟,任卓,等. 桥本甲状腺炎患者血清中白细胞介素-12,-17,-23和单核细胞趋化蛋白-1的表达[J]. 中国老年学杂志,2017,37(15):3754-3756.
LIU Rui, JIANG Fengwei, REN Zhuo, et al. Expression of IL-12, -17, -23 and monocyte chemoattractant protein-1 in serum of patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017,37(15): 3754-3756.
- [9] 李存杰,雷婷. 复方黄芪建中汤加减结合优甲乐对桥本甲状腺炎患者细胞因子和抗体水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(27):3001-3003.
LI Cunjie, LEI Ting. The effect of compound Huangqi Jianzhong decoction combined with Youjiale on the levels of cytokines and antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2016,25(27): 3001-3003.

收稿日期:2019-11-10

修回日期:2019-12-18