

明显意义,这一结果与 Matsui 等^[9]的报道相符合。

主动脉缩窄发生在弓降部、动脉导管或动脉韧带附着处附近,即主动脉峡部,主动脉偏细的常见部位也为主动脉峡部,两者鉴别还需观察主动脉整体情况,柔软度、僵硬度,不过这些因素主要凭检查者的经验判断,主观性较强。主动脉缩窄常为一段,很少是某个点,而预后良好的主动脉偏细很可能是局部的。

综上所述,发现胎儿主动脉偏细时,应随访观察,若无进一步加重,且无合并室缺时,预测预后良好。胎儿主动脉峡部与肺动脉比值可作为主动脉偏细与主动脉缩窄鉴别的指标之一。胎儿超声心动图对胎儿主动脉偏细与主动脉缩窄的鉴别诊断具有重要的临床意义。

参考文献

- Buyens A, Gyselaers W, Coumans A, *et al.* Difficult prenatal diagnosis: fetal coarctation[J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2012, 4(4):230 – 236
- Mellander M, Sunnegardh J. Failure to diagnose critical heart malformations in newborns before discharge: an increasing problem? [J].

Acta Paediatr, 2006, 95(4):407 – 413

- Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty – year trends in diagnosis of life – threatening neonatal cardiovascular malformations[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2008, 93(1):F33 – F35
- Vriend JW, Mulder BJ. Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management [J]. *Int J Cardio*, 2005, 101(3):399 – 406
- 李治安. 临床超声影像学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:615 – 616, 825 – 826
- Pasquini L, Mellander M, Seale A, *et al.* Z – scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 29(6):628 – 633
- Carvalho JS. Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 28(2):153 – 157
- 何韶铮, 吕国荣, 李伯义, 等. 超声心动图检测正常和主动脉缩窄胎儿主动脉及其意义[J]. *中华超声影像学杂志*, 2011, 20(5):420 – 422
- Matsui H, Mellander M, Roughton M, *et al.* Morphological and physiological predictors of fetal aortic coarctation [J]. *Circulation*, 2008, 118(18):1793 – 801

(收稿日期:2016 – 03 – 14)

(修回日期:2016 – 03 – 29)

¹³¹I 和甲巯咪唑对 Graves 病患者外周血 Treg 细胞及 IL – 10 水平的影响

胡希红 魏广玉 倪 红

摘 要 **目的** 观察¹³¹I 和甲巯咪唑治疗 Graves 病(GD)前后调节性 T 细胞(Treg)和白细胞介素 – 10(IL – 10)的变化,并探讨其相关的临床意义。**方法** 选取 2013 年 4 月 ~ 2015 年 11 月笔者医院收治的 GD 患者 88 例,随机分为¹³¹I 治疗组和甲巯咪唑治疗组,每组 44 例。选择同期笔者医院健康体检者 40 例作为正常对照。血清 IL – 10 的检测使用 ELISA 法,流式细胞仪检测 Treg 细胞。比较两组治疗前后 FT₃、FT₄ 和 TSH。**结果** GD 患者 Treg 细胞比例为 3.25% ± 0.84%,显著低于正常对照组的 7.14% ± 2.13% ($P < 0.01$),GD 患者 IL – 10 因子表达为 8.22 ± 1.73 μmol/L,也显著低于正常对照组的 15.64 ± 3.17 μmol/L ($P < 0.01$)。¹³¹I 和甲巯咪唑组治疗前 GD 患者 Treg 细胞比例和 IL – 10 因子表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后¹³¹I 组 Treg 细胞比例和 IL – 10 因子表达出现显著升高 ($P < 0.05$),但甲巯咪唑组上述指标治疗前后无显著性差异 ($P > 0.05$)。¹³¹I 和甲巯咪唑组治疗前 GD 患者 FT₃、FT₄ 和 TSH 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后两组 FT₃ 和 FT₄ 均显著减低 ($P < 0.01$),TSH 均显著升高 ($P < 0.05$)。但¹³¹I 组对 FT₃ 和 FT₄ 的减低作用以及对 TSH 的升高作用显著优于甲巯咪唑组 ($P < 0.05$)。**结论** ¹³¹I 可提高 Graves 病患者 Treg 细胞比例和 IL – 10 因子表达,临床疗效显著。

关键词 Graves 病 ¹³¹I 甲巯咪唑 调节性 T 细胞(Treg) 白介素 – 10

中图分类号 R581.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.030

Effect of ¹³¹I and Methimazole on Treg Cells and IL – 10 in Graves Disease. Hu Xihong, Wei Guangyu, Ni Hong. Department of Geriatrics, Dalian Friendship Hospital, Liaoning 116001, China

Abstract Objective To detect the effect of ^{131}I and methimazole on Treg cells and IL-10 in Graves disease (GD) and explore its related clinical significance. **Methods** A total of 88 GD patients were enrolled in this study. Patients were randomly divided into: ^{131}I group ($n=44$) and methimazole group ($n=44$). Another 40 health person served as normal control. Serum IL-10 was detected by ELISA method. Flow cytometry was used to detect Treg cells. FT_3 , FT_4 and TSH was compared between the two groups before and after treatment. **Results** The proportion of Treg cells in GD patients was $3.25\% \pm 0.84\%$, which was significantly lower than that of $7.14\% \pm 2.13\%$ in normal control group ($P < 0.01$) and IL-10 expression in GD patients was $8.22 \pm 1.73 \mu\text{mol/L}$, which was significantly lower than that of $15.64 \pm 3.17 \mu\text{mol/L}$ in normal control group ($P < 0.01$). After treatment, Treg cells and IL-10 expression were significantly increased in ^{131}I group ($P < 0.05$), but which was not changed in methimazole group ($P > 0.05$). After treatment, the effect of reducing FT_3 , FT_4 and increasing of TSH in ^{131}I group was significantly higher than that of methimazole group ($P < 0.05$). **Conclusion** ^{131}I can increase Treg cells and IL-10 expression in GD patients, with significantly clinical effect.

Key words Graves disease (GD); ^{131}I ; Methimazole; Treg cells; IL-10

毒性弥漫性甲状腺肿又称 Graves 病 (Graves disease, GD), 是引起甲状腺功能亢进症最常见的病因, GD 的病因和发病机制至今尚未完全明确, 尚缺乏相关的病因学治疗措施, GD 属于自身免疫性疾病, 近年来以调节免疫为靶向的治疗正逐渐受到临床工作者的关注^[1]。调节性 T 细胞 (Treg) 是新发现的一种 CD4^+ T 细胞亚群成员, 其主要功能为诱导自身免疫耐受和抑制自身免疫病的发生, 在 GD 患者中已发现了 Treg 细胞比例的异常^[2,3]。目前 GD 的内科治疗主要有 ^{131}I 和甲巯咪唑两种方法, 临床观察发现 ^{131}I 对于减低甲状腺激素的作用优于甲巯咪唑, 但其具体的机制研究不多。笔者研究观察了 ^{131}I 和甲巯咪唑治疗 GD 前后调节性 T 细胞 (Treg) 和白细胞介素-10 (IL-10) 的变化, 并探讨了其相关的临床意义, 现报道如下。

材料与方法

1. 病例资料: 选取 2013 年 4 月~2015 年 11 月笔者医院治疗的 GD 患者 88 例, GD 诊断参照中华医学会内分泌学会制定的《中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能亢进症》^[4]。排除对象: 心、脑、肝、肺、肾等脏器严重病变者, 曾服用免疫调节剂者, 外周血白细胞数偏低者, 对硫脲类药物过敏者, 合并其他内分泌疾病或自身免疫性疾病者, 妊娠期或哺乳期妇女。88 例患者随机分为 ^{131}I 治疗组和甲巯咪唑治疗组, 每组 44 例。 ^{131}I 治疗组男性 16 例, 女性 28 例, 患者平均年龄 42.6 ± 9.4 岁, 平均病程 9.5 ± 2.7 个月; 甲巯咪唑治疗组男 17 例, 女 27 例, 患者平均年龄 41.8 ± 9.7 岁, 病程平均 9.2 ± 2.8 年, 两组患者在性别、年龄、病程方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。选择同期笔者院健康体检者 40 例作为正常对照组, 其中男性 12 例, 女性 24 例, 年龄平均 40.9 ± 8.6 岁, 性别和年龄与 GD 患者相匹配。

2. 治疗方法: ^{131}I 治疗组: 口服放射性 ^{131}I 剂, 计量为甲状腺重量 $\times$ 每克甲状腺肿 ^{131}I 给予量/24h 摄碘率。甲巯咪唑治疗组: 甲巯咪唑 (德国默克公司, 批号: 191552) 口服, 开始用量 30mg/d , 病情控制后, 逐渐减量, 按病情需要调节为 $5 \sim 15\text{mg/d}$ 维持, 疗程 12 周。12 周后评价两组相关激素指标。

3. 实验室指标的检测: 采集受试者治疗前后不抗凝静脉血, 离心分离上层血清, 血清三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)、促甲状腺激素 (TSH) 的检测使用化学发光法, 检测试剂盒购自美国贝尔曼库尔特有限公司, 血清 IL-10 的检测使用 ELISA 法, 检测试剂盒购自上海盈公生物技术有限公司, 交由检验科按照试剂盒说明书操作使用美国 Bio-Rad 公司酶标仪完成测定。

4. Treg 细胞的流式细胞仪检测: 采集受试者治疗前后抗凝静脉血 1ml, 梯度离心分离淋巴细胞, 每 200ml 悬浮细胞按照 FITC-CD4 和 APC-CD25 荧光抗体说明书加入 $10\mu\text{l}$ 抗体, 避光染色 30min, 荧光抗体购自美国 BD 公司, FACSCalibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司, 用来检测 CD4^+ CD25^+ 的 Treg 细胞比例变化。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 12.0 软件包进行数据处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. GD 患者 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达的变化: GD 患者 Treg 细胞比例为 $3.25\% \pm 0.84\%$, 显著低于正常对照组的 $7.14\% \pm 2.13\%$ ($P < 0.01$), GD 患者 IL-10 因子表达为 $8.22 \pm 1.73 \mu\text{mol/L}$, 也显著低于正常对照组的 $15.64 \pm 3.17 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 GD 患者与正常对照 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达的比较

组别	n	Treg 细胞(%)	IL-10(μmol/L)
正常对照组	40	7.14 ± 2.13	15.64 ± 3.17
GD 组	88	3.25 ± 0.84 *	8.22 ± 1.73 *

与正常对照组比较, * $P < 0.01$

2. GD 患者治疗前、后 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达的变化:¹³¹I 和甲巯咪唑组治疗前 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后¹³¹I 组 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达出现显著升高 ($P < 0.05$), 但甲巯咪唑组上述指标治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 3 ¹³¹I 和甲巯咪唑治疗前、后 FT₃、FT₄ 和 TSH 的比较

组别	n	亚组	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)
¹³¹ I 治疗组	44	治疗前	31.25 ± 6.47	53.66 ± 13.45	0.23 ± 0.04
		治疗后	11.52 ± 3.14 * #	19.27 ± 4.52 * #	2.14 ± 0.46 * #
甲巯咪唑治疗组	44	治疗前	30.83 ± 6.52	54.12 ± 13.63	0.22 ± 0.05
		治疗后	16.36 ± 4.25 *	25.13 ± 6.28 *	1.81 ± 0.38 *

各组治疗后与治疗前比较, * $P < 0.01$; ¹³¹I 组治疗后与甲巯咪唑组治疗后比较, # $P < 0.05$

讨 论

Graves 病是自身免疫性甲状腺疾病, 细胞免疫紊乱在 Graves 病发生、发展中的作用是近年的研究热点, 何珂等^[5]的研究显示使用免疫抑制剂调节了 Graves 病患者的细胞免疫紊乱后可以获得显著的临床治疗效果, Treg 细胞是一类具有显著免疫抑制作用的 CD4⁺T 细胞亚群, Treg 细胞通过分泌 IL-10 因子抑制炎症因子的级联激活, 调节机体的免疫平衡^[6,7]。本研究观察到了 Graves 病患者 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达显著低于健康对照人群, 提示 Treg 细胞失常表达在 Graves 病中起一定的作用。

甲巯咪唑不良反应较丙硫氧嘧啶低, 是临床多选用的硫脲类抗甲状腺药物, 甲巯咪唑可抑制甲状腺内过氧化物酶, 阻碍 T₃ 和 T₄ 的合成^[8]。¹³¹I 治疗是利用了甲状腺细胞对碘化物具有特殊亲和力的特性, 放射性碘衰变时放射出 β 射线, β 射线有效射程仅有 0.5~2.0mm, 故而可选择性地破坏甲状腺腺泡上皮而不影响邻近组织, 降低甲状腺的分泌功能^[9]。本研究观察到¹³¹I 治疗后 Graves 病患者 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达出现了显著升高, 但甲巯咪唑对 Graves 病患者 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达则无

表 2 ¹³¹I 和甲巯咪唑治疗前、后 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达的比较

组别	n	亚组	Treg 细胞(%)	IL-10(μmol/L)
¹³¹ I 治疗组	44	治疗前	3.24 ± 0.83	8.19 ± 1.71
		治疗后	5.21 ± 1.32 * #	11.75 ± 2.31 * #
甲巯咪唑治疗组	44	治疗前	3.26 ± 0.85	8.25 ± 1.74
		治疗后	3.36 ± 0.92	8.41 ± 1.83

各组治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$; ¹³¹I 组治疗后与甲巯咪唑组治疗后比较, # $P < 0.05$

3. ¹³¹I 和甲巯咪唑组治疗前、后 GD 患者 FT₃、FT₄ 和 TSH 的变化:¹³¹I 和甲巯咪唑组治疗前 FT₃、FT₄ 和 TSH 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后两组 FT₃ 和 FT₄ 均显著减低 ($P < 0.01$), TSH 均显著升高 ($P < 0.01$)。但¹³¹I 组对 FT₃ 和 FT₄ 的减低作用以及对 TSH 的升高作用显著优于甲巯咪唑组 ($P < 0.05$, 表 3)。

显著的影响, 吴腾飞等^[8]在瘰疬合剂联合甲巯咪唑治疗 Graves 病的过程中也发现了单独的甲巯咪唑治疗不会影响体内 Treg 细胞比例, 上述发现与笔者的观察结果相一致, 郭泽华等^[9]使用¹³¹I 治疗 Graves 病也观察到了¹³¹I 可以调节 Graves 病患者的细胞免疫紊乱发挥显著的临床疗效。随后的激素检测分析发现¹³¹I 治疗对 FT₃ 和 FT₄ 的减低作用以及对 TSH 的升高作用显著优于甲巯咪唑治疗, 说明了¹³¹I 更有利于患者异常升高激素的控制, 这一临床效果可能与其上调 Treg 细胞的作用相关。

综上所述, 本研究显示¹³¹I 可提高 Graves 病患者 Treg 细胞比例和 IL-10 因子表达, 临床疗效显著。

参考文献

- 郭成, 张海清. Graves 病免疫相关机制的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 416-418
- 黄艳, 马付坚. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在 Graves 眼病中的免疫调节作用[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(3): 412-414
- Glick AB, Wodzinski A, Fu P, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease[J]. Thyroid, 2013, 23(7): 871-878
- 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

(下转第 127 页)

硬化的治疗指明方向^[4]。研究表明,颈动脉粥样硬化程度可以反映全身动脉粥样硬化的程度,与冠心病、脑卒中等存在着密切联系^[5]。

目前,超声诊断技术是准确检测颈动脉粥样硬化程度的主要手段之一,彩色多普勒超声诊断仪通过对颈动脉回声信号的处理不仅可以显示出颈动脉血流状况,还能清晰的显示出颈动脉 IMT 是否改变,有无粥样硬化斑块的形成,以及斑块位置、数量、直径形态等。颈动脉中膜增厚是早期动脉硬化的标志,而颈动脉内膜变得不光滑、粗糙则说明动脉粥样硬化的早期发展,同时伴随着粥样硬化斑块的出现^[6]。通过超声诊断发现,颈动脉粥样硬化的发展过程一般是血管内膜粗糙→内、中膜增厚→粥样硬化斑块形成→管腔狭窄或栓子脱落^[7]。临床上将动脉粥样硬化斑块分为扁平斑块、软斑块、硬斑块及溃疡斑块 4 种类型,扁平斑与硬斑相对稳定,不容易脱落,而软斑和溃疡斑则呈现不稳定性,在血流冲击作用下容易破裂、出血或局部形成血栓或脱落栓子,最终导致动脉阻塞,引起心脑血管事件的发生。在使用超声诊断时,通过对回声信号强弱的分析可以快速准确地判断动脉粥样硬化斑块的稳定程度。

阿托伐他汀对 β -羟- β -甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶具有抑制作用,使血浆内胆固醇浓度降低,是治疗动脉粥样硬化的一线药物,具有良好的降脂、抗炎、抗动脉硬化、改善心肌供血的作用,能够降低心房颤动和心室颤动的发生率。雷春香等^[8]对 35 例使用阿托伐他汀治疗的颈动脉粥样硬化患者实施多普勒超声诊断后发现,治疗后与治疗前相比,患者颈动脉 IMT 明显减小,斑块总数明显减少,稳定性明显提高。夏丽女等^[9]对 40 例颈动脉粥样硬化患者进行超声诊断后发现,经阿托伐他汀治疗后患者颈动脉 IMT 明显减小,AD 明显增大,斑块总积分降低,不稳定斑块数明显减少。本研究对使用阿托伐

他汀治疗的终末期肾脏病患者实施颈动脉粥样硬化超声诊断后发现,治疗后患者 IMT、平均斑块个数、不稳定斑块数、斑块总积分与治疗前相比均有明显下降,AD 比治疗前明显增宽,与文献记载相符合。PSV、EDV 与治疗前相比略有升高,RI 有所降低,但与治疗前相比差异并不明显。

综上所述,超声诊断具有无创性、实时性、可重复性、经济性等优点,对颈动脉粥样硬化的临床诊治提供帮助,在预防心脑血管事件的发生中起着重要的作用。

参考文献

- 1 刘华蓉,杨柱,卫蓉. 刘尚义教授治疗慢性肾病经验介绍[J]. 贵阳中医学院学报,2015,37(6):60-62
- 2 李岩,赵静,颜家欣. 终末期肾病患者动态血压参数与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中外医学研究,2015,13(26):35-36
- 3 Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis is extent with B-mode ultrasound[J]. Stroke, 1986, 17(2):270-275
- 4 Golubenkov MV, Salakhov RR, Makeeva OA. Association of mitochondrial DNA polymorphism with myocardial infarction and prognostic signs for atherosclerosis[J]. Mol Biol/Mosk, 2015, 49(6):968-976
- 5 Ghosh M, Ghosh K, Chatterjee A. Correlation of intracranial atherosclerosis with carotid stenosis in ischemic stroke patients[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2015, 18(4):412-414
- 6 苏玉美. 超声诊断颈内动脉粥样硬化斑块应用价值探讨[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(6):23-24
- 7 蓝丽康,吕锦,李洁,等. 阿托伐他汀钙稳定颈动脉粥样硬化斑块的远期效果评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(8):1035-1037
- 8 雷春香,李奎光. 高频多普勒超声在阿托伐他汀治疗颈动脉粥样硬化疗效观察中的应用[J]. 当代医学, 2012, 18(13):45-46
- 9 夏丽女,罗琳娜,陈文华. 阿托伐他汀联合补阳还五汤治疗颈动脉粥样硬化彩色多普勒超声疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(3):37-38

(收稿日期:2016-01-29)

(修回日期:2016-03-25)

(上接第 116 页)

- 5 何珂,胡蕴,毛晓明. 免疫抑制剂对 Graves 病患者免疫调节细胞的体内外作用研究[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(8):685-690
- 6 Rodriguez - Munoz A, Vitales - Noyola M, Ramos - Levi A, et al. Levels of regulatory T cells CD69(+) NKG2D(+) IL-10(+) are increased in patients with autoimmune thyroid disorders[J]. Endocrine, 2016, 51(3):478-489
- 7 Liang C, DU W, Dong Q, et al. Expression levels and genetic polymorphisms of interleukin-2 and interleukin-10 as biomarkers of

Graves' disease[J]. Exp Ther Med, 2015, 9(3):925-930

- 8 吴腾飞,曾娟花,丛亿蕾,等. 瘦素合剂联合甲疏咪唑对格雷夫斯病患者甲状腺功能及相关细胞因子的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1):19-22
- 9 郭泽华,于世鹏,班博. Graves 病患者 131I-甲疏咪唑治疗前后外周血 Th17 细胞及 IL-17 水平的变化[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1):117-121

(收稿日期:2016-03-10)

(修回日期:2016-03-23)