

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170613

慢性扁桃体炎患者甲状腺自身免疫状态的临床分析

王永森, 张朝赞, 尹 静, 戴秀丽, 周丽娜, 顾世民

沧州市中心医院体检中心, 沧州 061001

[摘要] **目的:**检测反复发作的慢性扁桃体炎患者的甲状腺自身抗体,分析甲状腺自身免疫性疾病患病率,探讨慢性扁桃体炎与甲状腺自身免疫的关系。**方法:**以慢性扁桃体炎患者女 122 例(炎症女组)、男 105 例(炎症男组)为研究对象,以同龄、无慢性扁桃体炎体检者女 172 例(非炎症女组)、男 146 例(非炎症男组)为对照组,进行回顾性分析。检测并对比分析炎症男、女组与相应非炎症组之间甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)等甲状腺自身抗体阳性率的不同;进一步对比分析炎症男、女组与相应非炎症组之间慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)等甲状腺自身免疫性疾病患病率的不同;对比分析炎症男、女组与相应非炎症组之间甲状腺功能异常率的不同。**结果:**炎症男、女组 TgAb、TPOAb 的阳性率(男:14.3%,30.5%;女:30.3%,40.2%)明显高于相应非炎症组($P<0.05$);炎症男、女组 TRAb 的阳性率(2.9%、4.1%)与相应非炎症组比较差异无统计学意义。炎症男、女组 CLT 患病率(16.2%、25.4%)明显高于相应非炎症组的患病率($P<0.01$);炎症男、女组 GD 患病率(2.9%、4.1%)与相应非炎症组比较差异无统计学意义。炎症男、女组亚临床甲状腺功能减退(亚甲减)的患病率(21.9%、27.9%)均明显高于相应非炎症组($P<0.01$);炎症女组临床甲状腺功能减退(甲减)的患病率(6.6%)明显高于非炎症女组($P<0.05$)。炎症男、女组亚临床甲状腺功能亢进(亚甲亢)、临床甲状腺功能亢进(甲亢)的患病率及炎症男组甲减的患病率与相应非炎症组比较差异均无统计学意义。**结论:**慢性扁桃体炎患者甲状腺部分自身抗体阳性率、CLT 患病率、甲状腺功能异常率均明显增高,提示慢性扁桃体炎反复发作与甲状腺自身免疫损伤有相关性。

[关键词] 慢性扁桃体炎;自身免疫;慢性淋巴细胞性甲状腺炎;甲状腺自身抗体;患病率

[中图分类号] R 766.18 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of autoimmune thyroid disease in patients with chronic tonsillitis

WANG Yong-sen, ZHANG Chao-zan, YIN Jing, DAI Xiu-li, ZHOU Li-na, GU Shi-min

Department of Medical Examination Center, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between chronic tonsillitis and thyroid autoimmunity by detecting thyroid autoantibodies and analyzing the morbidity of autoimmune thyroid diseases (AITD) in patients with recurrent chronic tonsillitis. **Methods:** 122 female patients with chronic tonsillitis (female inflammatory group) and 105 male patients (male inflammatory group) were selected as the research objects. 172 female patients (female non-inflammatory group) and 146 male patients (male non-inflammatory group) of the same age and with no chronic tonsillitis were selected as the control group. Retrospective analysis was performed. The differences of the positive rates of thyroid autoantibodies including thyroglobulin antibodies (TgAb), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), and thyrotropin receptor antibody (TRAb) between the two groups were detected and comparatively analyzed. The morbidity of autoimmune thyroid diseases such as chronic lymphocytic thyroiditis (CLT), Graves disease (GD) and other autoimmune diseases was further analyzed and comparatively analyzed between the two groups. The difference of abnormal thyroid function between the two groups was compared. **Results:** The positive rates of TgAb and TPOAb in male and female inflammatory groups (male: 14.3%, 30.5%; female: 30.3%, 40.2%) were significantly higher than those of the non-inflammatory group ($P<0.05$); the positive rates of TRAb in male and female inflammatory groups (male: 2.9%; woman: 4.1%) were not significantly different from that of the non-inflammatory group. The prevalence of CLT in male and female inflammatory patients (male: 16.2%; female, 25.4%) was significantly higher than that in the corresponding non-inflammatory group ($P<0.01$); the prevalence of GD in the male and female inflammatory patients (male: 2.9%; female: 4.1%) was not significantly different from that in the non-inflammatory group. The prevalence of subclinical hypothyroidism in the male and female inflammatory patients (male: 21.9%; female: 27.9%) was significantly

[收稿日期] 2017-07-20

[接受日期] 2017-09-13

[作者简介] 王永森, 硕士, 主治医师. E-mail: chdrsh@163.com

higher than that in the non-inflammatory group ($P < 0.01$). The prevalence of hypothyroidism in the female inflammatory group (6.6%) was significantly higher than that in the female non-inflammatory group ($P < 0.05$). The prevalence of subclinical hyperthyroidism and clinical hyperthyroidism in male and female inflammatory patients and the prevalence of hypothyroidism in the male group were not significantly different from those in the non-inflammatory group. **Conclusions:** The positive rate of thyroid autoantibodies, the prevalence of CLT and the abnormal rate of thyroid function in patients with chronic tonsillitis are significantly higher. Chronic tonsillitis may be a risk factor for autoimmune thyroid damage.

[Key Words] chronic tonsillitis; autoimmunity; chronic lymphocytic thyroiditis; thyroid autoantibodies; morbidity

慢性扁桃体炎是临床上的常见病、多发病,具有导致心、肾等器官和关节等部位免疫损伤的潜在危害^[1-3]。在临床上慢性扁桃体炎与甲状腺自身免疫性疾病常并存,尤其常见于成年女性。由于甲状腺自身抗体(thyroid autoantibody, TAA)与甲状腺自身免疫性疾病的细胞病理学有着较好的相关性^[4],是甲状腺自身免疫性疾病的最重要诊断指标。因此,本研究通过分析慢性扁桃体炎患者 TAA、甲状腺功能及甲状腺自身免疫性疾病患病率,探讨慢性扁桃体炎与甲状腺自身免疫性损伤的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 3 月至 2015 年 9 月于沧州市中心医院就诊,确诊患有慢性扁桃体炎或明确有慢性扁桃体炎病史的成年患者共 227 例。其中女 122 例(炎症女组),平均年龄(37.75 ± 6.50)岁;男 105 例(炎症男组),平均年龄(38.02 ± 6.67)岁。甲状腺疾病女性发病率较高^[5],所以将男、女分别进行分析。排除怀孕者,长期服用性激素、糖皮质激素、锂剂者,因甲状腺结节性疾病行甲状腺切除或大部切除者。除上述情况外,另排除患有急、慢性扁桃体炎及扁桃体切除者,排除患有严重系统性疾病及严重心、肝、肾疾病者。随机抽取在沧州市中心医院体检者 318 例。其中,女 172 例(非炎症女组),平均年龄(37.40 ± 6.33)岁;男 146 例(非炎症男组),平均年龄(38.15 ± 6.47)岁。

1.2 检查方法 扁桃体、甲状腺专项检查与病史采集、病理诊断分别由耳鼻喉科、内分泌科或甲状腺外科及病理科主治及以上职称医师完成。TAA 及功能的检查:受试者均于清晨采集空腹静脉血并抗凝,快速低温分离血浆,采用化学发光进行检测。检验项目包括游离 T3(FT3)、游离 T4(FT4)、结合 T3(TT3)、结合 T4(TT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和促甲状腺素受体抗体

(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)。

1.3 诊断标准 慢性扁桃体炎诊断标准:连续 3 年每年平均发作 2 次以上,连续 2 年每年平均发作 3 次以上,或 1 年连续发作 5 次以上。慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)的诊断符合 2007 年《中国甲状腺疾病诊治指南》^[6-7]。TgAb > 115 U/mL, TPOAb > 34 U/mL, TRAb > 0.30 U/mL 视为抗体阳性。亚临床甲状腺功能亢进(亚甲亢):TSH < 0.27 μ U/mL,但 TT3、TT4 正常;临床甲状腺功能亢进(甲亢):TSH < 0.27 μ U/mL, TT3 > 0.200 ng/mL 和(或) TT4 > 0.141 μ g/mL;亚临床甲状腺功能减退(亚甲减):TSH > 4.2 μ U/mL,但 TT3、TT4 正常;临床甲状腺功能减退(甲减):TSH > 4.2 μ U/mL, TT3 < 0.080 ng/mL 和(或) TT4 < 0.051 μ g/mL。以往有甲状腺功能亢进或减低的诊断目前服用药物维持甲状腺功能正常者依然视为甲亢或甲减。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。采用 χ^2 检验比较各组间甲状腺自身抗体阳性率、自身免疫性疾病患病率与甲状腺功能异常率。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 一般资料及 TAA 指标的比较 炎症男、女组与相应非炎症组之间年龄差异无统计学意义。炎症女组中, TgAb 阳性患者 37 例(30.3%), TPOAb 阳性患者 49 例(40.2%),均明显高于非炎症女组($P < 0.01$); TRAb 阳性患者 5 例,阳性率 4.1%,与非炎症女组差异无统计学意义。炎症男组中, TgAb 阳性患者 15 例(14.3%), TPOAb 阳性患者 32 例(30.5%),均明显高于非炎症男组($P < 0.05, 0.01$); TRAb 阳性患者 3 例,阳性率 2.9%,与非炎症男组差异无统计学意义(表 1)。

2.2 CLT、GD 患病率的比较 炎症女组中, CLT

患者 31 例,患病率 25.4%,明显高于非炎症女组($P<0.01$);GD 患者 5 例,患病率 4.1%,与非炎症女组相比差异无统计学意义。炎症男组中,CLT 患者 17 例,患病率 16.2%,明显高于非炎症男组($P<0.01$);GD 患者 3 例,患病率 2.9%,与非炎症男组相比差异无统计学意义(表 2)。

表 1 各组研究对象 TAA 指标的对比

指 标	炎症女组(N=122)	非炎症女组(N=172)	炎症男组(N=105)	非炎症男组(N=146)
TgAb				
阳性 n	37	23	15	8
阴性 n	85	149	90	138
阳性率/%	30.3**	13.4	14.3△	5.5
TPOAb				
阳性 n	49	37	32	19
阴性 n	73	135	73	127
阳性率/%	40.2**	21.5	30.5△△	13.0
TRAb				
阳性 n	5	2	3	2
阴性 n	117	170	102	144
阳性率/%	4.1	1.2	2.9	1.4

TAA:甲状腺自身抗体;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;TRAb:促甲状腺激素受体抗体。* $P<0.05$,** $P<0.01$ 与非炎症女组相比;△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 与非炎症男组相比

表 2 各组研究对象 CLT、GD 患病率的对比

指 标	炎症女组(N=122)	非炎症女组(N=172)	炎症男组(N=105)	非炎症男组(N=146)
CLT				
阳性 n	31	14	17	6
阴性 n	91	158	88	140
患病率/%	25.4**	8.1	16.2△△	4.1
GD				
阳性 n	5	2	3	2
阴性 n	117	170	102	144
患病率/%	4.1	1.2	2.9	2.7

CLT:慢性淋巴细胞性甲状腺炎;GD:毒性弥漫性甲状腺肿。** $P<0.01$ 与非炎症女组相比;△△ $P<0.01$ 与非炎症男组相比

2.3 甲状腺功能的比较 炎症女组中,亚甲减患者 34 例(27.9%),甲减患者 8 例(6.6%),均明显高于非炎症女组($P<0.01$ 、 0.05);亚甲亢患者 7 例(5.7%),甲亢患者 6 例(4.9%),与非炎症女组相比差异均无统计学意义。炎症男组中,亚甲减患者 23 例,患病率 21.9%,明显高于非炎症男组($P<0.01$);甲减患者 4 例(3.8%),亚甲亢患者 6 例(6.6%);甲亢患者 4 例(4.8%),与非炎症男组差异均无统计学意义(表 3)。

表 3 扁桃体炎患者甲状腺功能异常的对比

疾 病	炎症女组(N=122)	非炎症女组(N=172)	炎症男组(N=105)	非炎症男组(N=146)
亚甲减	34**	19	23△△	11
甲减	8*	2	4	2
亚甲亢	7	5	6	3
甲亢	6	2	4	2

* $P<0.05$,** $P<0.01$ 与非炎症女组相比;△△ $P<0.01$ 与非炎症男组相比

3 讨 论

甲状腺自身免疫性疾病的发病机制目前尚不完全清楚。虽多位学者^[8-9]从病毒、基因、维生素缺乏等不同的方面进行了论证,但目前仍将其作为一种自身免疫性疾病,涉及体液免疫和细胞免疫。

本研究结果显示,慢性扁桃体炎患者 TAA 阳性率显著高于非扁桃体炎症者,进一步研究显示慢性扁桃体炎患者的 CLT 患病率远高于非扁桃体炎症者。由于慢性扁桃体炎是一个明确细菌、病毒感染导致的炎症,而 CLT 是多种原因诱发的机制尚不完全清楚的自身免疫性炎症,结合慢性扁桃体炎患

者 TAA 阳性率显著增高,推测慢性扁桃体炎可能是推进甲状腺自身免疫的危险因素。

慢性扁桃体炎患者 TAA 增高可能是导致甲状腺自身免疫损伤的媒介。TAA 与甲状腺自身免疫性疾病的细胞病理学有较好的相关性^[4],是甲状腺自身免疫性疾病的最重要诊断指标,同时也是造成甲状腺自身免疫损伤的重要因素。其中,TPOAb 是阳性率最高的抗体,是 CLT 发生的主要内环境因素,存在于绝大多数 CLT 患者中。TPOAb 既可以反映淋巴细胞的浸润程度,又参与补体和抗体依赖的细胞毒性作用对甲状腺组织的损伤。TAA 阳性率和部分甲状腺自身免疫性疾病的患病率增加,提示对于慢性扁桃体炎患者,甲状腺自身免疫性损伤的机会增多。

慢性扁桃体炎可以从多个方面促进自身免疫性炎症的发生。慢性扁桃体炎的细菌、病毒的长期感染灶可能是最重要的因素。扁桃体感染灶的细菌和毒素反复、长期进入血液循环,作为异种蛋白反复刺激,可使机体处于致敏状态;细菌或病毒含有与甲状腺抗原相似表位的抗原,产生了交叉反应,进而产生了针对甲状腺的自身免疫。培养阳性率达 82.5% 的链球菌含有多重与人体组织相近的抗原,可诱发风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、川崎病、银屑病等多种自身免疫性疾病^[10]。研究^[10]还表明,链球菌含有超抗原(SAg)。SAg 不需要抗原呈递细胞的加工和处理便可对 T 细胞产生比普通抗原高 $10^3 \sim 10^5$ 倍的激活率;微量的 SAg 即可诱导强烈的免疫应答,包括自身免疫应答。

此外,扁桃体作为免疫器官,在诱发免疫反应包括自身免疫反应方面有其便利性和特殊性。扁桃体的滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh)是来自扁桃体的记忆性 T 细胞,是重要的淋巴组织效应 T 细胞亚群^[11]。Tfh 细胞的功能即是辅助 B 淋巴细胞产生相应的高亲和力抗体以及免疫球蛋白类别的转换。经过机体细胞内、细胞表面以及细胞外的各种抗原反复刺激,在 Tfh 细胞辅助下,高亲和力的 B 细胞分化为浆细胞或记忆细胞,产生过量自身抗体,进而诱发自身的体液免疫应答;同时,Tfh 细胞还可促进淋巴滤泡生发中心的发育,促进自身免疫疾病的进展^[12],且在链球菌等交叉抗原的反复刺激下易诱发自身免疫反应。因此,慢性扁桃体炎可能是诱发和促进甲状腺自身免疫损伤的危险因素。本研究结果显示,慢性扁桃体

炎患者甲状腺功能异常率增加,尤其是亚甲减、甲减的患病率增加尤为明显,进一步说明扁桃体的免疫性损伤可能影响甲状腺功能,值得重视。

综上所述,慢性扁桃体炎患者部分甲状腺自身抗体的阳性率、CLT 的患病率、甲状腺功能异常率均明显增高;慢性扁桃体炎可能是导致甲状腺自身免疫损伤的危险因素。

参考文献

- [1] GOTO T, BANDO H, YOSHIZAKI T, et al. Increase in B-cell-factvation factor(BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligode-oxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy[J]. Clin Immunol, 2008,126(3):260-269.
- [2] KHAVANDI A, WHITAKER J, ELKINGTON A, et al. Acute streptococcal myopericarditis mimicking myocardial infarction[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(5):638. e1-2.
- [3] KAWANO M, OKADA K, MURAMOTO H, et al. Simultaneous,clonally identical T cell expansion in tonsil and synovium in a patient with rheumatoid arthritis and chronic tonsillitis[J]. Arthritis Rheum, 2003,48(9):2483-2488.
- [4] 蒋小红,黄 珊. 甲状腺肿患者血清细胞因子与自身抗体及细胞学类型的相关性研究[J]. 中国全科医学,2013,16(18):2096-2097.
- [5] 张志利,彭国英,李树堂. 太原地区健康体检人群甲状腺功能紊乱患病情况调查[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(6):446-448.
- [6] 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——甲状腺炎[J]. 中华内科杂志,2008,47(9):784-788.
- [7] 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.
- [8] PATUSZAK LEWANDOSKA D, SEWERYNEK E, DOMANSKA D, et al. CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases(Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) [J]. Arch Med Sci,2012,8(3):415-421.
- [9] CAMURDAN O M, DÖĞ ER E, BIDECI A, et al. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25(5-6):467-470.
- [10] 樊剑锋,邓江红,姚开虎. 链球菌超抗原研究进展[J]. 临床儿科杂志,2006,24(6):466-467.
- [11] MOUSER B, SCHAEERLI P, LOETSCHER P. CXCR5+ T cells; follicular froming takes center stage in T-helper-cell responses[J]. Trends Immunol, 2002, 23(5):250-254.
- [12] KING C, TANGYE S G, MACKAY C R. T follicular helper (TFH) cells in normol and dysregulated immune responses [J]. Ann Rev Immunol,2008,26(1):741-766.