“拨乱反正”谈甲功异常

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003125

自身免疫性甲状腺疾病与其他自身免疫性疾病的关系

田国钰，王玉尧，张海清
（山东大学，济南 250021）

【摘 要】自身免疫性甲状腺疾病是最常见的器官特异性自身免疫性疾病，常与其他自身免疫性疾病共患，既有系统性自身免疫病，如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征等，也有器官特异性自身免疫病，如1型糖尿病。自身免疫性甲状腺疾病与这些疾病之间有共同的遗传背景及诱发因素、相似的免疫机制及组织学特征。自身免疫性甲状腺疾病与其他自身免疫病共患时，疾病严重程度、活动度及预后均发生变化，它们之间可能存在因果关系，还需要更深入的研究来证实。

【关键词】自身免疫性甲状腺疾病；自身免疫病；干燥综合征；系统性红斑狼疮；类风湿关节炎；1型糖尿病；IgG4相关性疾病
【中图分类号】R581.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2022-07-05

Relationship between autoimmune thyroid disease and other autoimmune diseases

Tian Guoyu, Wang Yuyao, Zhang Haiqing
(*Shandong University*)

【**Abstract**】Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most common organ-specific autoimmune disease, which is often coexisted with other autoimmune diseases, including systemic autoimmune disease, such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and Sjögrens syndrome, and organ-specific autoimmune diseases, such as type 1 diabetes mellitus. AITD and these diseases have common genetic background and inducing factors, similar immune mechanism and histological characteristics. When AITD coexists with other autoimmune diseases, the severity, activity and prognosis of the disease change. There may be a causal relationship between them, which needs to be confirmed by more in-depth research.

【**Key words**】autoimmune thyroid disease; autoimmune disease; Sjögren's syndrome; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; type 1 diabetes mellitus; IgG4 related disease

自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid disease，AITD）是最常见的器官特异性自身免疫性疾病，以甲状腺内淋巴细胞浸润、血中甲状腺自身抗体升高为特征，主要包括Graves病（Graves disease，GD）、桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis，HT）等疾病。AITD常与其他自身免疫性疾病（autoimmune disease，AD）共患，既有系统性自身免疫病，如系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）、类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）、干燥综合征（Sjögren's syndrome，SS）等，也有器官特异性自身免疫病，如1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）。既往观点认为这些疾病在同一个体出现是自身免疫性疾病的重叠；也有观点认为疾病之间存在因果关系，但缺乏充分证据，还需要更深入的研究来证实。本文将就AITD与其易于共患的其他自身免疫性疾病的关系进行探讨，加深自身免疫性疾病发病机制的认识，开拓自身免疫性疾病防治的新视角。

1 流行病学

1.1 AITD与原发性干燥综合征（primary Sjögren's syndrome，pSS）

Rojas-Villarraga A等[1]分析4个自身免疫性疾病队列的1 083名患者多发性自身免疫性综合征患病情况，发现AITD和SS是最常见的共患自身免疫性疾病。pSS中AITD的患病率为14.6%~38.3%[2-3]；AITD患者中pSS的患病率为3%~32%[3-5]。HT患者的pSS患病率是正常人的10倍，pSS患者的HT患病率是正常人的9倍[6]。关于pSS与GD共患的相关研究较少，并未发现二者之间有明显相关。

1.2 AITD与SLE

SLE患者GD和HT的患病风险均增加[7]。多数研究表

作者介绍：田国钰，Email：202035797@mail.sdu.edu.cn，研究方向：自身免疫性甲状腺疾病。
通信作者：张海清，Email：zhanghq@sdu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81670721）。
优先出版：https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20221114.0911.016.html（2022-11-15）

明，SLE中甲减的患病率明显高于普通人群，而甲亢的患病率仅略高于普通人群，也有些研究发现SLE与甲亢无关[8]。SLE患者甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibodies，TgAb）和甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）的阳性率明显高于普通人群。Liu YC等[9]对台湾2 796名患者进行约10年的回顾性队列研究发现，SLE患者甲状腺疾病的累积发生率高达17.5%（甲亢：6.4%；甲减：8.5%；AITD：5.4%）。反之，AITD患者患SLE的风险也明显增加，患GD或HT的女性患SLE的风险超过正常人群患病风险的10倍，患GD的男性患SLE的风险超过正常人群患病风险的80倍[10]。

1.3 AITD与RA

RA患者中AITD患病率的报道在全世界范围内差异很大，从0.5%~27%不等[11-12]。RA患者甲状腺自身抗体阳性的发生风险明显增高[12]。GD和HT在RA患者的发生率均升高，RA是GD最常见的共患自身免疫性疾病[13]。AITD患者的RA发生率较正常人群增加1~3倍，而RA患者的AITD发生率较正常人群增加1~6倍[14]。

1.4 AITD与T1DM

AITD与T1DM同属于器官特异性自身免疫性疾病，也是自身免疫性多内分泌腺病综合征（autoimmune polyendocrinopathy syndrome，APS）的主要组成疾病。AITD是T1DM最常见的共患自身免疫性疾病[15]。TPOAb存在于15%~30%的成人和5%~22%的T1DM儿童中，而健康对照组中分别只有2%~10%和1%~4%[16]。长期随访表明，30%的T1DM患者会发展为AITD[17]。T1DM患者的GD患病率相对低于HT[16]。反之，意大利的一项横断面研究发现，儿童和青少年HT患者中T1DM的患病率为6.9%，而成人T1DM只有0.4%[18]。GD患者中T1DM的患病率低于HT患者[19]。

1.5 AITD与IgG4相关性疾病

IgG4相关性疾病（IgG4 related disease，IgG4-RD）常累及多种器官组织，表现为自身免疫性胰腺炎、硬化性胆管炎、硬化性涎腺炎等。近年发现该病也可累及甲状腺，并提出IgG4相关性甲状腺疾病（IgG4 related thyroid disease，IgG4-RTD）的概念。AITD与IgG4-RTD存在很大的重叠性，后者的诊断更依赖病理。HT中有5.3%~27%符合IgG4-RTD。部分GD尤其是合并甲状腺相关性眼病（thyroid associated ophthalmopathy，TAO）的患者，也有血清IgG4升高，但阳性率低于HT[20]。虽有报道高达25%的自身免疫性胰腺炎患者合并甲减且甲状腺自身抗体阳性，但甲减是否由IgG4-RTD所致尚不明确[20]。

2 遗传背景和诱发因素

AITD和pSS、SLE、RA及T1DM均属于自身免疫性疾病。随着全基因组关联分析（genome wide association study，GWAS）等技术的普及，多种自身免疫性疾病的共同易感基因被鉴定。HLA-DR3、HLA-DQ及HLA-B8基因是AITD和干燥综合征的共同易感基因[21]。而细胞毒性T淋巴细胞抗原4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4，CTLA4）基因多态性与AITD和包括RA在内的其他自身免疫性疾病的发病有关[22]。AITD与SLE的易感基因均位于5q14.3-q15，HLA-B8与HLA-DR3基因也是二者的主要易感基因[23]。AITD与T1DM的主要共同易感基因是HLA-DR3、DR4、DQ2、DQ8。此外，CTLA4、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体-22（protein tyrosine phosphatase non-receptor-22，PTPN22）、白细胞介素-2受体（interleukin-2 receptor，IL-2Ra）、维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等参与免疫调节的基因多态性也与二者有关[24]。

病毒感染、吸烟、负性情绪等是这些自身免疫性疾病共同的环境诱发因素。紫外线照射、EB病毒感染及多种药物均可诱发SLE。EB病毒感染、吸烟、负性情绪是SS的危险因素，丙肝病毒（hepatitis C virus，HCV）可能参与SS的发展。病毒感染可以启动T1DM的自身免疫反应，引起胰岛B细胞的破坏。

AITD和其他自身免疫疾病很可能是在共同遗传基础和环境因素下的共患病，也就是自身免疫性疾病的重叠。

3 临床表现

AITD与其他自身免疫疾病共患时，不仅是2种疾病临床表现的简单叠加，疾病的活动度、严重程度、预后都发生了改变，提示自身免疫疾病之间还存在其他内在联系。

pSS合并甲减或HT的患者往往唾液腺受损更严重，更易出现眼干、乏力、发热、肺间质病变、甲状腺肿大和浆膜腔积液，其抗Ro/SSA抗体、核糖核蛋白抗体（ribonucleoprotein antibody，nRNP）、类风湿因子（rheumatoid factors，RF）的阳性率更高，血红蛋白、白细胞、白蛋白、补体4（complement 4，C4）、免疫球蛋白M（immuneglobulin M，IgM）降低更明显，血沉增快、IgG增高、肾功能异常更明显。pSS合并AIT患者甲状腺黏膜相关组织（thyroid mucosa associated tissue，MALT）淋巴瘤的风险增加，腮腺淋巴瘤的风险增加[25]。

Domingues SL等[26]的研究发现甲状腺功能异常的SLE患者疾病活动期比甲状腺功能正常者更长。SLE的疾病严重程度与合并HT和甲减相关，并发狼疮肾炎、肝功能异常、心功能不全等器官损害者更易合并HT，合并甲减者疾病活动度更高，器官损伤更严重。合并狼疮肾炎的患者亚临床甲减的患病率更高，且24h尿蛋白定量、血清肌酐水平比甲功正常者更高。SLE合并重叠综合征患甲状腺疾病（甲减和AITD，而非甲亢）的风险更高。

甲状腺功能减退与RA疾病的高活动性有关。此外，血清TSH水平升高与RA疾病活动性参数（血沉、DAS28）和甲氨蝶呤剂量呈正相关，而血清游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）水平与RA疾病活动性呈负相关[27]。与合并其他甲状腺疾病相比，合并甲减的RA患者DAS28水平较高，甲功恢复正常会改善RA的症状。此外，TPOAb阳性的RA患者疾病活动度（贫血、关节肿胀、血清学指标等）较高。继发纤维肌痛或慢性广泛性疼痛的RA患者TPOAb水平更高。研究还发现，甲状腺自身抗体阳性与RA患者的关节破坏独立相关，提示甲状腺自身抗体在RA关节损害中起

有害作用[28]。年轻RA患者合并AITD会导致对甲氨蝶呤治疗反应不佳。

T1DM合并AITD的患者进展缓慢，GAD抗体阳性率更高。T1DM合并甲减的患者糖化血清白蛋白（glycated serum albumin，GA）水平更高，而合并甲亢的患者GA更低，且GA与TSH水平呈明显正相关，与FT3/游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）水平呈负相关[29]。

IgG4甲状腺炎较非IgG4的HT，甲状腺自身抗体水平更高，更快进展为亚临床甲状腺功能减退，甲状腺体积更大，压迫症状更严重，甲状腺组织纤维化更严重，更易怀疑为恶性肿瘤，甲状腺手术的比例更高。IgG4阳性的GD患者对药物治疗的总体反应更好，但TAO发生率更高，且更严重、活动度更高[20]。

4 AITD与其他自身免疫性疾病的关系

AITD与其他自身免疫性疾病的叠加，以往的机制研究主要集中于共同的遗传易感性和环境诱发因素下，共同的免疫紊乱发生发展机制等方面。但是，它们之间除了简单的叠加之外，是否还存在因果关系，一种自身免疫性疾病的发生触发另一种自身免疫性疾病的发生，二者相互促进，维持疾病进展或导致疾病的持续恶化，这也是关于多发自身免疫疾病发病机制中尚未阐明的问题，值得思考。但到目前为止，未见它们相关关系机制研究的报道。

一项纳入8 090例RA患者的研究对RA发生前和发生后AITD发病情况进行了分析，发现在RA发生前2～5年开始出现AITD发病率增加，至RA发生前3个月达到高峰，而RA发生后AITD的发病率5年之内逐渐下降到低于对照水平。AITD的发生似乎促进了RA的发生[30]。治疗甲减后RA的相关症状好转似乎也支持AITD导致RA的推测。此外，关于GD与RA的孟德尔遗传研究发现二者存在双向因果关系[31]。AITD与RA的因果关系的机制研究尚未有报道，还需进一步开展临床和机制研究验证。

Liu YC等[9]的队列研究中，仅有0.4%的SLE患者在新诊断时合并甲状腺疾病，诊断SLE后平均约3.3年后开始患甲状腺疾病，合并狼疮肾炎和中枢神经系统损害的更易出现甲状腺疾病，10年累积发生率为17.5%。该研究结果提示，SLE可能会导致包括AITD在内的甲状腺疾病。SLE是一种系统性自身免疫疾病，累及全身多个器官。血管炎在器官损伤中发挥重要作用，SLE能否通过血管炎或其他免疫机制导致甲状腺的直接损伤还缺乏相关研究。

研究发现，多数pSS出现在自身免疫性甲状腺炎（autoimmune thyroiditis，AIT）之前，提示pSS可能促进了AIT的发生发展。pSS是一种系统性自身免疫性疾病，不仅侵犯泪腺、唾液腺，也可出现其他腺体和系统损害。甲状腺是以上皮组织为主的器官。曾有学者提出AIT是否为pSS累及甲状腺的局部表现的疑问，但缺乏相关证据确认。

AITD是非缺碘地区甲亢和甲减的主要原因，TSH和甲状腺激素均有调节免疫的作用[32]。TSH对巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞的数量或功能有影响。TSH可激活巨噬细胞炎症反应，增强刀豆蛋白A和植物血凝素诱导的T细胞增殖，抑制T4导致的T细胞凋亡，还能促进B细胞产生抗体。甲状腺激素对T细胞的增殖和凋亡也有影响。亚临床甲减的患者补充L-T4治疗纠正TSH异常后，能改善免疫相关指标[33]。AITD患者的甲状腺激素和TSH异常能否加剧机体的免疫紊乱，能否作为诱发因素促进其他自身免疫性疾病的发生发展，需要进一步研究。

5 问题与建议

由于缺乏相关研究，AITD和其他自身免疫性疾病的内在关系未受关注。近年来，虽然已经开始在自身免疫性疾病患者中筛查可能共患的其他自身免疫性疾病，但由于其被认为仅仅是疾病的简单叠加，所以并未重视。而AITD患者在出现临床甲亢或甲减后才进行相应治疗，即使发现其他自身免疫性疾病患者合并AITD时，也没有考虑其与疾病严重程度和药物疗效等方面的内在联系，治疗策略并未考虑疾病之间的相互影响。

针对以上问题，提出如下建议：①由于T1DM、SLE、SS、RA等自身免疫性疾病发生AITD的风险较高，因此建议此类疾病患者在初诊时筛查甲状腺相关抗体，如甲状腺自身抗体阳性，应进一步检测甲状腺功能，必要时完善基因检测，这有助于在疾病全面发生前采取有效措施；②AITD患者也要加强T1DM等其他自身免疫性疾病的标志性自身抗体和相关生化指标的筛查；③AITD患者合并其他自身免疫性疾病时，即使仅有轻度亚临床甲减或甲亢，也建议积极治疗，以延缓其他自身免疫性疾病的发展；④SLE等自身免疫性疾病患者如合并AITD，应引起重视，系统评估疾病的临床严重程度、活动度和其他器官并发症，积极优化治疗策略，提高疗效，改善预后；⑤AITD患者还要注意筛查IgG4-RTD，包括相关临床表现、血清学证据、组织学特征及影像学表现[34]。

6 展望和未来发展方向

明确AITD与其他自身免疫性疾病的因果关系可以了解免疫内分泌在自身免疫性疾病发生中的作用和机制，拓宽包括内分泌疾病的多发自身免疫性疾病的诊断和治疗思路，开发新疗法和新药物，提高疾病的诊治水平。目前关于AITD与其他自身免疫性疾病的研究以横断面研究为主，缺乏队列研究，此外还要考虑反向因果和混杂因素，难以明确疾病之间的因果关系。因此，未来需要充分利用临床大数据，开展前瞻性队列研究，构建动物模型，深入相关机制研究，进一步明确AITD与其他自身免疫性疾病的关系。

参 考 文 献

[1] Rojas-Villarraga A，Amaya-Amaya J，Rodriguez-Rodriguez A，et al. Introducing polyautoimmunity：secondary autoimmune diseases no longer exist[J]. Autoimmune Dis，2012，2012：254319.

[2] 倪 敏，梁 军. 原发性干燥综合征合并甲状腺功能异常的临

床分析[J]. 中华内分泌代谢杂志，2013，29(7)：557-559.
Ni M，Liang J. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicated with thyroid dysfunction[J]. Chin J Endocrinol Metab，2013，29(7)：557-559.
[3] Caramaschi P，Biasi D，Caimmi C，et al. The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjögren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype[J]. Rheumatol Int，2013，33(5)：1271-1275.
[4] Tektonidou MG. Presence of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease[J]. Am J Med，2010，123(10)：e23.
[5] Soy M，Guldiken S，Arikan E，et al. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease[J]. Rheumatol Int，2007，27(6)：575-577.
[6] Hansen BU，Ericsson UB，Henricsson V，et al. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome：clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases[J]. Clin Exp Rheumatol，1991，9(2)：137-141.
[7] Han JY，Kim H，Jung SY，et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus：population-based cohort study in Korea[J]. Arthritis Res Ther，2021，23(1)：270.
[8] Tetikkurt C，Yuruyen M，Tetikkurt S，et al. Propylthiouracil-induced lupus-like or vasculitis syndrome[J]. Multidiscip Respir Med，2012，7(1)：14.
[9] Liu YC，Lin WY，Tsai MC，et al. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease-experience in a single medical center in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect，2019，52(3)：480-486.
[10] Chan ATY，Al-Saffar Z，Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology(Oxford)，2001，40(3)：353-354.
[11] Cárdenas Roldán J，Amaya-Amaya J，Castellanos-de la Hoz J，et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis：a global perspective[J]. Arthritis，2012，2012：864907.
[12] Gonçalves FT，Feibelmann TCM，Ranza R，et al. Autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis[J]. Endocrinol，2009，19(1)：31-34.
[13] Ferrari SM，Fallahi P，Ruffilli I，et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease(with or without ophthalmopathy)：review of the literature and report of a large series[J]. Autoimmun Rev，2019，18(3)：287-292.
[14] Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity：explanations for the expanding spectrum[J]. Clin Endocrinol，2011，74(4)：411-418.
[15] Horie I，Kawasaki E，Ando T，et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population[J]. J Clin Endocrinol Metab，2012，97(6)：E1043-E1050.
[16] Riquetto ADC，de Noronha RM，Matsuo EM，et al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract，2015，110(1)：e9-e11.
[17] Mantovani RM，Mantovani LM，Dias VMA. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus：prevalence and risk factors[J]. J Pediatr Endocrinol Metab，2007，20(6)：669-675.
[18] Ruggeri RM，Trimarchi F，Giuffrida G，et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis：different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence[J]. Eur J Endocrinol，2017，176(2)：133-141.
[19] Sharma H，Sahlot R，Purwar N，et al. Co-existence of type 1 diabetes and other autoimmune ailments in subjects with autoimmune thyroid disorders[J]. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev，2022，16(2)：102405.
[20] Sah RP，Chari ST. Clinical hypothyroidism in autoimmune pancreatitis[J]. Pancreas，2010，39(7)：1114-1116.
[21] Effraimidis G，Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology：autoimmune thyroid disease：old and new players[J]. Eur J Endocrinol，2014，170(6)：R241-R252.
[22] Lazúrová I，Benhatchi K，Rovenský J，et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders[J]. Ann N Y Acad Sci，2009，1173(1)：211-216.
[23] Robazzi TCMV，Adan LFF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases[J]. Rev Bras Reumatol，2012，52(3)：417-430.
[24] Frommer L，Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease-the genetic link[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2021，12：618213.
[25] Warfvinge G，Larsson A，Henricsson V，et al. Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis，with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol，1992，74(3)：288-293.
[26] Domingues SL，Gonçalves FT，Jorge MLMP，et al. High prevalence of hypothyroidism in systemic lupus erythematosus patients without an increase in circulating anti-thyroid antibodies[J]. Endocr Pract，2017，23(11)：1304-1310.
[27] Elattar EA，Younes TB，Mobasher SA. Hypothyroidism in patients with rheumatoid arthritis and its relation to disease activity[J]. Egypt Rheumatol Rehabil，2014，41(2)：58-65.
[28] Chen YL，Lin JZ，Mo YQ，et al. Joint damage is amplified in rheumatoid arthritis patients with positive thyroid autoantibodies[J]. PeerJ，2018，6：e4216.
[29] Koga M，Murai J，Saito H，et al. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels：study on non-diabetic subjects[J]. Diabetes Res Clin Pract，2009，84(2)：163-167.
[30] Waldenlind K，Saevarsdottir S，Bengtsson C，et al. Risk of thyroxine-treated autoimmune thyroid disease associated with disease onset in patients with rheumatoid arthritis[J]. JAMA Netw Open，2018，1(6)：e183567.
[31] Wu DD，Xian W，Hong SB，et al. Graves' disease and rheumatoid arthritis：a bidirectional Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2021，12：702482.
[32] Jaeger M，Sloot YJE，Horst RT，et al. Thyrotrophin and thyroxine support immune homeostasis in humans[J]. Immunology，2021，163(2)：155-168.
[33] Zhao M，Liu L，Wang F，et al. A worthy finding：decrease in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in treated mild subclinical hypothyroidism[J]. Thyroid，2016，26(8)：1019-1029.
[34] Kottahachchi D，Topliss DJ. Immunoglobulin G4-related thyroid diseases[J]. Eur Thyroid J，2016，5(4)：231-239.

（责任编辑：唐秋姗）