临床研究 文章编号：0253-3626(2010)03-0412-03

IL-2 与 IL-10 浓度变化对 Graves 病治疗效果的预测

李春北

（四川攀枝花市中心医院内分泌科，攀枝花 617067）

【摘 要】目的：探讨 IL-2 和 IL-10 变化对 Graves 病（Graves disease，GD）治疗转归的影响。方法：以 2007 年 1 月至 2008 年 12 月入我院治疗的 GD 患者 72 例，分别于治疗前及治疗后 5 月检测 IL-2 和 IL-10 及甲状腺素水平，评价 IL-2 和 IL-10 水平与治疗转归的关系。结果：72 例 GD 患者甲亢未控制者 21 例，甲亢控制者 35 例，早发性甲减者 16 例。IL-2 在甲亢未控制者水平最高，甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低（$P<0.05$）；IL-10 水平则成反变趋势（$P<0.05$）。治疗后甲亢未控制者治疗后 IL-2 升高，甲亢控制者 IL-2 基本不变，而早发性甲减者 IL-2 下降（$P<0.05$）；IL-10 水平也成反变趋势（$P<0.05$）。IL-2/IL-10 水平在甲亢控制者水平最高，甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低（$P<0.05$）；而治疗前后 IL-2/IL-10 水平基本相当（$P>0.05$）。结论：IL-2/IL-10 比值越高甲亢越难控制，比值越低越易产生甲减；IL-2/IL-10 是较好的 GD 治疗效果预测指标。

【关键词】Graves 病；细胞因子；IL-2；IL-10；疗效

【中国图书分类法分类号】R589.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-29

Detecting IL-2 and IL-10 to predicate treatment outcome for Graves disease

LI Chun-bei

(*Department of Endocrinology, the Central Hospital of Panzhihua*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the IL-2 and IL-10 changes impact of treatment outcome in Graves disease (GD). *Methods*: From January 2007 to December 2008, 72 cases of patients with GD in our hospital were detected IL-2 and IL-10 and thyroid hormone levels before and after treatment respectively, the relationship between the IL-2 and IL -10 level with prognosis was evaluated. *Results*: There are 21 cases of GD in patients with uncontrolled hyperthyroidism, 35 cases with hyperthyroidism control, 16 cases of early-onset hypothyroidism. The level of IL-2 in uncontrolled hyperthyroidism were the highest, followed by hyperthyroidism control, and in early-onset hypothyroidism were the lowest ($P<0.05$); IL-10 levels into the trend of anti-change ($P<0.05$). After treatment, IL-2 increased

作者介绍：李春北（1963-），男，副主任医师，研究方向：糖尿病的诊治。

[5] Jing H B, Ning B A, Hao H J, et al. Epidemiological analysis of group A streptococci recovered from patients in China[J]. J Med Microbiol, 2006, 55(8): 1101-1107.

[6] Dicuonzo G, Gherardi G, Lorino G, et al. Group A streptococcal genotypes from pediatric throat isolates in Rome, Italy[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2001, 39(5): 1687-1690.

[7] Tewodros W, Kronvall G. M protein gene (emm type) analysis of group A beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique patterns[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43(9): 4369-4376.

[8] Albertí S, García-Rey C, Domínguez MA, et al. Survey of emm Gene sequences from pharyngeal Streptococcus pyogenes isolates collected in Spain and their relationship with erythromycin susceptibility[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2003, 41(6): 2385-2390.

[9] Freeman A F, Shulman S T. Macrolide resistance in group A streptococcus[J]. Pediatr Infect Dis J, 2002, 21(12): 1158-1160.

[10] 肖永红，刘 健，王 哲，等. 酿脓链球菌对大环内酯类抗菌药物耐药表型与基因型研究[J]. 中国抗生素杂志，2007，32(4)：855-856.

[11] 马耀玲，杨永弘，梁云梅，等. A 群 β-溶血性链球菌药敏试验及大环内酯类抗生素耐药基因检测[J]. 中国感染与化疗杂志，2008，8(5)：338-342.

[12] Kataja J, Huovinen P, Skurnik M Seppälä H. Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(1): 48-52.

[13] Creti R, Imperi M, Baldassarri L, et al. emm types, virulence factors, and antibiotic resistance of invasive Streptococcus pyogenes isolates from Italy: What has changed in 11 years[J]? Journal of Clinical Microbiology, 2007, 45(7): 2249-2256.

[14] Rivera A, Rebollo M, Miro E, et al. Superantigen gene profile, emm type and antibiotic resistance genes among group A streptococcal isolates from Barcelona, Spain[J]. Journal of Medical Microbiology, 2006, 55(8): 1115-1123.

[15] Haukness HA, Tanz RR, Thomson RB Jr, et al. The heterogeneity of endemic community pediatric group a streptococcal pharyngeal isolates and their relationship to invasive isolates[J]. Infect Dis, 2002, 185(7): 915-920.

[16] Broudy TB, Pancholi V, Fischetti VA. Induction of lysogenic bacteriophage and phage-associated toxin from group A streptococci during coculture with human pharyngeal cells[J]. Infect Immun, 2001, 69(3): 1440-1443.

（责任编辑：冉明会）

in uncontrolled hyperthyroidism, in hyperthyroidism control, IL-2 was essentially the same, and in early-onset hypothyroidism, IL-2 decreased ($P<0.05$); IL-10 levels into the anti - change ($P<0.05$). IL-2/IL-10 was highest level in uncontrolled hyperthyroidism, followed by hyperthyroidism control, and in early-onset hypothyroidism was the lowest ($P<0.05$); and the level of IL-2/IL-10 was the same before and after treatment($P>0.05$). *Conclusion*: The higher IL-2/IL-10 ratio shows more difficult for control hyperthyroidism, the lower IL-2/IL-10 ratio shows more easy to produce hypothyroidism; IL-2/IL-10 is a good predictor for GD treatment outcome.

【Key words】Graves disease; Cytokines; IL-2; IL-10; Treatment outcome

Graves 病(Graves disease, GD)是一种涉及细胞免疫和体液免疫紊乱的自身免疫性疾病已经得到公认,很多细胞因子参与了疾病发生发展的病理过程[1]。根据产生细胞因子的不同,主要分为 Th1 和 Th2 两型。文献报道[2]GD 产生与Th1/Th2 的失衡有关,并以 Th1 优势应答为主。IL-2 属 Th1 细胞因子,IL-10 属 Th2 细胞因子。本文探讨 IL-2 和 IL-10 变化对 GD 治疗转归的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2007 年 1 月至 2008 年 12 月入我院治疗的 GD 患者为研究对象。诊断标准:①有典型或不典型高代谢症候群;②体检和(或)彩超提示弥漫性甲状腺肿大,有或无突眼;③实验室检查提示 TSH 降低,FT_3、FT_4 升高,TSH 受体抗体(TR-Ab)阳性;④排除亚急性甲状腺炎、毒性结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎等其它原因所致甲状腺毒症。纳入标准:①符合以上 GD 病诊断标准;②对本研究知情同意;③相关临床资料完整者。排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②既往行手术治疗者;③合并严重心、肝、肾功能不全者;④肿瘤患者;⑤精神病。共入选患者 72 例,其中男 25 例,女 47 例;年龄 18 ~ 57 岁,平均年龄(37.6 ± 9.8)岁;病程 1 ~ 19 年,平均(5.6 ± 2.1)年。

1.2 治疗方法

^{131}I 治疗 43 例,抗甲状腺药物(ATD)治疗组 29 例。^{131}I 治疗剂量按每克甲状腺组织 2 196 ~ 4 144 MBq 给药;ATD 治疗选用他巴唑或丙基硫氧嘧啶,疗程持续 180 d 以上,剂量调整参照血 FT_3、FT_4、促甲状腺激素(TSH)水平及临床表现。

1.3 检测项目及方法

所有 GD 患者在治疗前及治疗后 5 月清晨空腹低脂各抽血 1 次。取 1 ml 血清 -80℃冷冻保存,待样本收集完成后,1 次检测 IL-2、IL-10;另取 4 ml,分离血清,即刻检测 T_3、T_4、FT_3、FT_4 和 s-TSH。检测均采用采用放射免疫分析法。IL-2、IL-10 试剂盒由北京华英生物技术研究所提供;T_3、T_4、FT_3、FT_4 和 s-TSH 试剂盒由北京市福瑞生物工程公司提供。操作按试剂盒说明书,批内差异 <6%,批间差异 <10%。

1.4 疗效判断标准

本组根据治疗后 5 个月时甲状腺功能情况将治疗转归分为 3 类:①甲亢未控制者,T_3、T_4、FT_3、FT_4 高于正常,s-TSH 低于正常;②甲亢控制者,T_3、T_4、FT_3、FT_4 和 s-TSH 均正常;③早发性甲减者,T_3、T_4 低于正常或正常,s-TSH 高于正常。

1.5 统计学方法

连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用 F 检验,两两比较采用 q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS15.0 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 治疗前后 IL-2、IL-10 水平的变化

结合治疗后的甲状腺素检测,根据疗效判断标准,本组 72 例 GD 患者甲亢未控制者 21 例,甲亢控制者 35 例,早发性甲减者 16 例。3 组患者治疗前 IL-2、IL-10 水平就存在不同:IL-2 在甲亢未控制者水平最高,甲亢控制者次之,而早发性甲减者最低;IL-10 水平则成反变趋势。差异均有统计学意义($P<0.05$)。而治疗后 IL-2、IL-10 水平变化也不同:甲亢未控制者治疗后 IL-2 升高,甲亢控制者 IL-2 基本不变,而早发性甲减者 IL-2 下降;IL-10 水平也成反变趋势。差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 IL-2/IL-10 对治疗效果的预测

而比较 IL-2/IL-10 水平,在甲亢控制者水平最高,甲亢控制者次之,而早发性甲减者最低,差异有统计学意义($P<0.05$);同组治疗前后 IL-2/IL-10 水平基本相当($P>0.05$)。详见表 2。

3 讨 论

IL-2 又名 T 细胞生长因子,主要由 Th1 细胞产生,其在 T 细胞生长、增殖和分化的各个阶段都发挥着重要作用。IL-2 能促使 Th0 细胞转化为 Th1 细胞,促进自然杀伤细胞的活性,提高机体的细胞免疫功能;IL-2 有时也可促使 B 淋巴细胞分泌抗体[3]。IL-10 属 Th2 细胞因子,以 Th2 细胞分泌为主。IL-10 具有很强的抗炎及免疫抑制活性,能抑制 Th1 类细胞因子(IL-2、TNF-γ)的合成,抑制 Th0 细胞转化为 Th1 细胞,从而抑制 NK 细胞的活性,最终抑制机体的细胞免疫。IL-10 还与树突状细胞诱导 Th2 反应密切相关,IL-10 可以上调 Th 类细胞因子的合成,促进 Th0 细胞转化为 Th2 细胞,从而刺激抗原特异性 B 细胞增殖,并分化为浆细胞,使机体

表 1 治疗前后 IL-2、IL-10 水平的变化

分组	治疗前		治疗后	
	IL-2 (ng/ml)	IL-10(pg/ml)	IL-2 (ng/ml)	IL-10(pg/ml)
甲亢未控制组(n=21)	10.1 ± 2.6	6.5 ± 0.9	12.7 ± 3.6^{c}	6.0 ± 0.8^{c}
甲亢控制组(n=35)	8.8 ± 2.1^{a}	6.9 ± 0.5a	8.7 ± 1.6^{a}	7.0 ± 0.8^{a}
早发性甲减组(n=16)	7.1 ± 1.4^{ab}	7.4 ± 1.1^{ab}	6.3 ± 1.4^{bc}	8.1 ± 0.9^{abc}

注：a 为同种细胞因子和未控制组相比 P<0.05；b 为同种细胞因子和控制组相比 P<0.05；c 为同组和治疗前相比 P<0.05

表 2 IL-2/IL-10 对治疗效果的预测

IL-2/IL-10	治疗前	治疗后
甲亢未控制组(n=21)	2.5 ± 0.8	2.3 ± 0.7
甲亢控制组(n=35)	1.8 ± 0.6^{a}	1.7 ± 0.5^{a}
早发性甲减组(n=16)	1.2 ± 0.4^{ab}	1.1 ± 0.4^{abc}

注：a 为和未控制组相比 P<0.05；b 为和控制组相比 P<0.05；c 为同组和治疗前相比 P<0.05

体液免疫增强[4]。IL-2 与 IL-10 在 GD 发生与发展中具有重要意义，本文探讨了 IL-2 和 IL-10 变化对 GD 治疗转归的影响。

根据治疗后 5 个月时甲状腺功能情况，本组将治疗转归情况分为甲亢未控制、甲亢控制和早发性甲减 3 类。IL-2、IL-10 检测结果显示次 3 类患者在治疗前 IL-2、IL-10 水平就存在不同，IL-2 在甲亢未控制者水平最高，甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低；IL-10 水平则成反变趋势。这提示治疗前的 IL-2 及 IL-10 细胞因子水平就和治疗效果相关。治疗后 IL-2、IL-10 水平变化也不同：甲亢未控制者治疗后 IL-2 升高，甲亢控制者 IL-2 基本不变，而早发性甲减者 IL-2 下降；IL-10 水平也成反变趋势。这也说明 IL-2、IL-10 水平和 GD 得病情密切相关，治疗影响了病情，同时也改变了 IL-2、IL-10 的水平。以上提示不同治疗转归组治疗前后 IL-2、IL-10 水平均呈反变趋势。因此采用 IL-2/IL-10 对结果的预测更敏感。本组数据表明 IL-2/IL-10 水平，在甲亢未控制者水平最高（主要表现为治疗时间的延长），甲亢控制者次之，而早发性甲减者最低，差异有统计学意义；同组治疗前后 IL-2/IL-10 水平基本相当。这提示 IL-2/IL-10 是较好的 GD 治疗效果预测指标。Fukao A 等[5]研究提示重大生活事件、人格特征、疑病症和情绪抑郁、精神疲劳等是影响 GD 治疗效果的重要因素，而本研究则提示细胞因子 IL-2/IL-10 的水平改变同样也能预测 GD 治疗的预后和病情转归。当然，^{131}I 和药物治疗没有针对免疫紊乱病因治疗，只是破坏细胞和抑制激素的合成。因此，治疗前后免疫的变化，可能与自身免疫保护有关。

总之，本研究发现：IL-2/IL-10 比值越高甲亢越难控制，比值越低越易产生甲减。IL-2/IL-10 是较好的 GD 治疗效果预测指标。早期对 IL-2/IL-10 进行检测，可以预测患者治疗转归情况，并进行相应的干预，可为患者提供更加个性化的治疗方案，从而提高治疗效果。

参 考 文 献

[1] Gianoukakis A G, Khadavi N, Smith T J. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Thyroid, 2008, 18(9): 953-958.

[2] Molnar I. The balance shift in Th1/Th2 related IL-12/IL-5 cytokines in Graves' disease during methimazole therapy[J]. Autoimmunity, 2007, 40(1): 31-37.

[3] Kocjan T, Wraber B, Repnik U, et al. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease[J]. Pflugers Arch, 2000, 440(5): 94-95.

[4] 李 睿. IL-10 与树突状细胞的免疫调控作用[J]. 国外医学：免疫学分册, 2004, 27(3): 129-132.

[5] Fukao A, Takamatsu J, MurakamiY, et al. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease[J]. Clinical Endocrinology, 2003, 58(5): 550-555.

（责任编辑：冉明会）