

慢性荨麻疹与甲状腺功能及自身抗体水平相关性的研究进展

冯柄松, 朱雅琳*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)病因复杂, 病情顽固, 治疗效果较差, 复发率较高。该病发病机制尚不清楚, 但有证据表明可能与部分患者甲状腺功能异常及自身抗体阳性相关, 在临床中发现治疗甲状腺疾病后慢性荨麻疹的病情可得到缓解或治愈, 证明二者之间存在着紧密的联系。本文根据近年的研究文献, 对慢性荨麻疹与甲状腺功能及自身抗体水平相关性的研究进展作一综述。

关键词

慢性荨麻疹, 甲状腺功能, 甲状腺自身抗体, 相关性

Research Progress on the Correlation among Chronic Urticaria and Thyroid Function as Well as Autoantibody Level

Bingsong Feng, Yalin Zhu*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Chronic urticaria has a complex etiology, recalcitrant condition, poor treatment outcomes, and a high recurrence rate. The pathogenesis of the disease is still unclear, but there is evidence that it may be associated with thyroid dysfunction and autoantibody positivity in some patients, and it is

*通讯作者。

found in clinical practice that the condition of chronic urticaria after treatment of thyroid disease can be relieved or cured, demonstrating that there is a close relationship between the two. This article reviews the research progress on the correlation among chronic urticaria and thyroid function and autoantibody levels according to recent research literatures.

Keywords

Chronic Urticaria, Thyroid Function, Thyroid Autoantibody, Correlation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

荨麻疹是临床上一种较常见的变态反应性疾病,其主要表现为风团,伴或不伴血管性水肿及不同程度的瘙痒。根据病程的长短可分为急性荨麻疹(acute urticaria, AU)以及慢性荨麻疹(CU)。慢性荨麻疹指自发性风团和(或)血管性水肿反复发作超过6周以上,且每周发作至少两次。CU在人群发病率约为1%~5% [1],该病病程长,迁延难愈,可对患者的身心健康及生活质量造成较大不良影响[2] [3]。CU的发病机制复杂,通常认为是各种原因导致的肥大细胞等多种炎症细胞活化和脱颗粒,释放具有炎症活性的化学介质,引起血管扩张、血管通透性增加、平滑肌收缩及腺体分泌,而引起肥大细胞等炎症细胞活化的具体机制仍在进一步研究[4]。1983年Leznoff等[5]首次报道了部分CU患者体内存在甲状腺自身免疫性抗体,同时部分合并甲状腺肿或甲状腺功能异常,认为CU的发病具有自身免疫基础。随后国内外学者对此观点进行了一系列临床研究及实验室检查,探究CU与甲状腺功能及自身抗体水平的相关性对于CU的诊断、治疗和评估预后情况具有重要的临床意义。

2. 慢性荨麻疹与甲状腺功能

近年来,不断有学者在临床研究发现部分CU患者并发甲状腺功能异常,且不断有报道关于CU患者并发甲状腺疾病[6] [7]。但是关于CU的发病与患者甲状腺功能之间的关系仍无定论。王迪等[2]检测了72例儿童及428例成人CU患者的甲状腺功能,发现儿童组及成人组比较三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)水平有统计学差异,甲状腺素(thyroxine, T4)、血清促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平均无统计学差异。齐婧等[8]在91例CU患者中发现甲状腺功能异常率为19.78%,78例对照组中甲状腺功能异常率为11.54%,两组间甲状腺功能各项指标均无统计学差异,但经对比两组患者荨麻疹的发病频率,发现甲状腺功能异常者较功能正常者的风团每日发作频率更高($P < 0.05$),并得出结论甲状腺功能可能与慢性荨麻疹的发作频率及病情相关。区洪光等[9]对92例CU患者及45例健康体检者进行甲状腺功能检测后发现两组甲状腺功能指标T4、游离三碘甲状腺原氨酸(free Triiodothyronine, FT3)、反三碘甲状腺原氨酸(reverse Triiodothyronine, RT3)、TSH水平比较,差异均无统计学意义,但考虑到研究中所纳入的病例均为抗组胺药物治疗无效的患者,其结果代表性较差,故仍需扩大样本量进一步研究。陈朋[10]对186例慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)患者及124例健康体检者的甲状腺功能,采用电化学发光免疫分析法进行检测,发现血清游离甲状腺素(free Thyroxine, FT4)水平患者组显著高于对照组,血清FT3、TSH水平两组无统计学差异,并推测甲状腺激素水平对于慢性荨麻疹的参考意义不大,且部分患者甲状腺功能异常极有可能是因为患者体内少量甲状腺自身抗体长期作用

于甲状腺, 导致部分腺体细胞被破坏, 超过甲状腺的反馈调节机制所致。Czarnecka-Operacz 等[11]对参与研究的 148 名 CU 患者及 35 名无皮肤病病史者进行甲状腺功能检测, 发现两组之间的 FT3 ($P = 0.03$) 浓度存在统计学显著差异, TSH 和 FT4 的浓度无统计学差异, 认为 CU 与甲状腺功能之间的联系仍不清晰, 需要更深入的研究。Halilovic 等[12]在对 70 名 CU 患者及 70 名健康对照组人群的研究中发现, 患者组甲状腺功能异常 8 例(11.43%), 对照组仅 1 例(1.42%)存在甲状腺激素异常, 并建议 CU 患者应接受甲状腺功能检查, 皮肤科及内分泌科进行更多的合作诊疗。Demirkan 等[13]的研究中 CSU 组 FT4 水平高于急性荨麻疹(acute urticaria, AU)组及对照组, 并建议 CSU 患者应常规进行甲状腺功能检测, 但不足以将其列为区分荨麻疹分型的证据。以上研究说明, 甲状腺功能的异常与荨麻疹发病之间关系较为密切, 临床上测定 CU 患者的甲状腺功能对于全面了解患者的病情具有一定意义。但因结果受人种、地区、饮食习惯及检测方法等影响, 该结论尚需进一步证实。

3. CU 患者的甲状腺自身抗体水平

甲状腺自身抗体包括抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibody, TGAb)、抗甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TMA)及促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)等, 这些抗体对于甲状腺功能亢进, 桥本氏甲状腺炎等自身免疫性甲状腺疾病的诊断、治疗和预后评估都有十分重要的临床意义。近年来越来越多的国内外学者提出甲状腺自身抗体特别是 TPOAb 和 TGAb 与 CU 发病存在着较为密切的关系, 是慢性荨麻疹发生的重要原因之一, 但也有些研究结果得到了不同的结论。沈思怡等[14]检测了 294 例 CSU 患者血清 TGAb 和 TPOAb 水平, 发现甲状腺自身抗体阳性的 CSU 患者较阴性者比病程更长, 荨麻疹病情活动性评分(UAS)更高、女性比例更高($P < 0.05$)。因此建议当 CU 患者表现出病程长、病情重、特别是女性患者, 应常规检测甲状腺自身抗体, 必要时行甲状腺功能检测及甲状腺超声检查。王迪等[2]研究中 500 例 CU 患者的 TPOAb、TGAb、TRAb 水平无明显差异, 但发现成人患者的抗甲状腺抗体水平高于儿童组。在 153 例患者行甲状腺彩超后发现儿童组有 4.6%异常, 以甲状腺结节 2 级最常见, 成人组有 47.1%异常, 以甲状腺结节 3 级最常见。李晓晴等[15]检测了 80 例 CU 患者的甲状腺抗体, TGAb 阳性率为 15%、TGAb 和/或 TPOAb 阳性率为 25%, 与健康对照组的 2%和 10%相比, 差异有统计学意义, 并认为 CU 的发生可能是因甲状腺自身抗体促发肥大细胞脱颗粒。汪丽俐等[4]检测 348 例 CU 患者 TPOAb 水平, 与健康对照组差异无统计学意义, 并将 CU 组氛围 IgE 升高组与未升高组, 两组 TPOAb 水平差异无统计学意义, 从而得出结论 CU 发病与血清 TPOAb 水平无关, CU 患者血清 IgE 水平与 TPOAb 水平不相关。Marcelino 等[16]在嗜碱性细胞活化试验(BAT)阳性或嗜碱性粒细胞组胺释放实验(BHRA)阳性的 CSU 患者中检测出较高水平的 TPOAb 和 TGAb, 以及低 IgE 水平, 虽然差异无统计学意义, 但仍认为甲状腺自身抗体水平的升高和低 IgE 水平可以作为重要线索, 识别及辅助诊断 IIb 型自身免疫性慢性自发性荨麻疹(TIIbCU)这一亚群的患者。与之相同的, Kolkhir 等[17]的研究也发现 aiCSU 患者体内检测出了高 TPOAb 水平及低 IgE 水平, 且发现以这一检查结果多发生于年龄较高的患者($P < 0.05$)和女性患者($P < 0.001$), 这类患者血管性水肿的发生率更高($P < 0.001$)、病程较短并对抗组胺治疗疗效较差。Ulambayar 等[18]在 125 例 CSU 患者中检测出有 24.8%的患者体内存在抗肥大细胞 IgE 受体(FcεR1a)抗体, 这类患者较抗 FcεR1a 抗体阴性的患者相比有更高的 TGAb 和 TMA 检出率, 因此认为不同的自身免疫性疾病之间存在着共同的遗传易感性。他们同时发现这些 CU 患者中抗甲状腺抗体阳性与自体血清皮肤试验(ASST)阳性正相关。这与 2009 年 Konstantinou 等[19]的研究一致, 他们发现甲状腺自身抗体阳性的 CSU 患者 ASST 阳性率高于抗体阴性的患者, 且 CSU 患者较 AU 患者及健康人群更易患甲状腺炎及甲状腺功能异常, 因此建议 CU 患者应进行常规甲状腺功能及甲状腺自身抗体检测。Rorsman 等[20]于 1962 年便提出 CSU 可能有自身免疫基础,

他们认为抗原-抗体反应是外周血嗜碱性粒细胞减少的潜在原因, 随后有学者提出, 这种自身免疫存在 I 型和 IIb 型。IgE 介导的 I 型自身免疫是在观察到 TPOAb 的 IgE 后提出的, 并在后续研究发展中发现部分 CSU 患者中 IgE 水平升高及奥马珠单抗(抗 IgE)的临床治疗中所体现。IIb 型自身免疫的假说是由皮内注射的自体血清在注射部位产生风团的报道所提出的, 也就是自体血清皮肤试验(ASST)。随后的研究表明, IgE 或其高亲和力受体(FcεRI)的免疫球蛋白抗体有助于在体外引起嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒, 并被认为与荨麻疹的发病直接相关。aiCSU 的诊断标准是体内自身反应性阳性(ASST 阳性), 作为能够产生炎症性风团反应的血清因子的证据; 体外嗜碱细胞反应性(BASO+)阳性(通过嗜碱细胞组胺释放试验(BHRA)或嗜碱细胞活化试验(BAT)), 作为引起组胺释放、嗜碱细胞激活或两者的血清因子的证据; 以及用于特异性鉴定抗 Fc 的 IgG 自身抗体的阳性免疫测定 RI 和/或抗 IgE。到目前为止, 这些标准还没有一起用于定义自身免疫性 CSU 的特定亚群。因此, aiCSU 的临床特征和潜在生物标志物仍在研究当中。Schoepke 等[21]研究了 182 名 CSU 患者, 发现其中 59% 的患者 ASST 阳性, 25% 的患者 BASO 阳性, 58% 的患者抗 FcεRI/IgE 阳性, aiCSU 患者血清总 IgE 水平显著低于对照组($P < 0.0001$), 而抗 Tpo 抗体水平显著高于对照组($P < 0.001$)。因此得出结论 aiCSU 患者在免疫学特征上与非 aiCSU 患者不同。低 IgE 和高 IgG 的 TPOAb 是这种免疫学特征的主要特征, 且两者呈负相关。这一特征在临床中有助于区分 aiCSU 这一亚群的患者。Sánchez 等[22]发现 CSU 患者抗 TPO-IgE 水平较高, 自身免疫性甲状腺疾病(ATD)患者抗 TPO-IgG 水平较高。将抗 TPO-IgE 从 CSU 患者转移到抗 TPO-IgE 阴性的对照受试者的皮肤上, 可引起阳性皮肤反应。且抗 TPO-IgE 阳性的 CSU 患者体内的抗 TPO-IgG 水平显著高于抗 TPO-IgE 阴性的患者($P = 0.03$)。因此得出结论抗 TPO-IgE 不是 CSU 的特异性生物标志物。然而, 抗 TPO-IgE 在一些 CSU 患者中起到了诱导效应细胞激活和加重皮损的致病作用。该团队在另一项研究中[23]发现在临床控制期或急性发作期且体内检测出抗 TPO-IgE 的 CSU 患者有较高的斑贴试验、哮喘激发试验和 NSAIDs 激发试验阳性率, 而在任何临床分期均未检测出抗 TPO-IgE 的 CSU 患者有较高的诱导性荨麻疹激发试验阳性率, 并得出结论抗 TPO-IgE 抗体有助于鉴别 CSU 患者临床表型, 急性发作期的抗 TPO-IgE 升高荨麻疹发病机制相关。以上大部分学者的研究结果表明抗甲状腺抗体与 CU 的发病存在一定的相关性。少数研究存在不同的结果, 其原因可能是多方面的, 如地域、人种、病例入选标准、检测方法等因素有关。是什么导致了抗甲状腺抗体的变化? 抗甲状腺抗体对于 CU 的诊断和评估有何临床意义? 抗甲状腺抗体阳性的 CU 患者的治疗手段或需要何种特殊处理等仍需进一步的研究。

4. 甲状腺疾病的治疗对 CU 的影响

目前 CU 的治疗首选第二代抗组胺药, 根据治疗后的症状调整药物品种和计量, 或使用环孢素、生物制剂如奥马珠单抗等治疗。近年来有研究显示, 在对于抗甲状腺抗体阳性的 CU 患者进行甲状腺相关内分泌治疗后, 可缓解 CU 的发病, 且有明显的临床疗效。区洪光等[9]报告了 28 例 TGA_b 和/或 TGA_b 阳性和 20 例阴性的 CU 患者同期服用 2 周甲状腺素片治疗后, 对患者治疗前后的风团数量、大小及瘙痒症状进行评分, 抗体阳性组有 89.29% 的患者 CU 得到缓解, 而抗体阴性组的总有效率为 0%, 因此建议应对抗组胺治疗疗效差、病情反复发作的 CU 患者进行甲状腺自身抗体的检测, 给予抗体阳性的患者甲状腺素片治疗可以提高疗效。Shahbaz 等[24]报告了一名 58 岁临床症状反复发作的慢性荨麻疹患者, 该患者 TSH、TPOAb、TGA_b 水平较高, FT4 水平较低, 被诊断为桥本氏甲状腺炎, 在接受了 6 个月的左旋甲状腺素片的治疗后, TSH 水平下降、FT4 水平升高、CU 得到了完全缓解, 在后续两年未使用外用药物及抗组胺药物的随访中, CU 也从未复发。该学者提出促甲状腺素释放激素(TRH)会使 IL-1 IL-2 IL-6 TNF-α 激活在下丘脑-垂体轴上相应的细胞因子受体, 从而抑制 TRH 诱导的 TSH 释放, 并导致免疫细胞持续释放 IL-2 等, 让皮肤等把器官处于炎症状态。苏远婷等[6]报道了一例 42 岁 CU 急性发作的女性

患者, 该患者 TT3 和 FT3 均低于正常值, TSH 和抗甲状腺抗体未见异常, 在超声引导下对甲状腺结节行细针穿刺和病理活检提示甲状腺乳头状肿瘤, 乳头状癌可能性大, 随后行甲状腺癌根治术, 术后常规服用甲状腺素片。随访过程中未出现荨麻疹复发。以上研究均提示在治疗甲状腺疾病后可缓解 CU 的发病, 但仍需有大样本的研究来证实两种疾病之间的关联。

综上所述, 部分 CU 和甲状腺自身免疫之间的有显著的联系, 检查甲状腺功能及甲状腺自身抗体均有助于临床医生了解 CU 的发生、发展并对其进行诊断评估及治疗。除甲状腺疾病外, CU 患者中合并银屑病、恶性贫血、胰岛素依赖型糖尿病的发病例也在逐年增高, 这提示我们部分 CU 患者的诊疗过程是一个多学科问题, 需要不同医学领域的医生进行合作。未来的研究应侧重于 CU 与其他自身免疫性疾病之间关系的潜在发病机制, 这可能会开发新的有效治疗慢性荨麻疹的方法。

参考文献

- [1] 赵作涛. 慢性荨麻疹诊治: 现状与展望[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(12): 1105-1109.
- [2] 王迪. 慢性荨麻疹临床分析及生活质量调查[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [3] 于淼, 陈玉迪, 刘攀, 等. 慢性自发性荨麻疹的临床评估体系[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(12): 1117-1121.
- [4] 汪丽俐, 曹钰芹, 郑先喆. 甲状腺过氧化物酶抗体水平与慢性荨麻疹发病及血清 IgE 水平的相关性研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(6): 514-517.
- [5] Leznoff, A., Josse, R.G., Denburg, J. and Dolovich, J. (1983) Association of Chronic Urticaria and Angioedema with Thyroid Autoimmunity. *Archives of Dermatology*, **119**, 636-640. <https://doi.org/10.1001/archderm.1983.01650320010007>
- [6] 苏远婷, 崔伟. 慢性荨麻疹并发甲状腺癌一例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(8): 665-666.
- [7] Lin, D., Quan, H., Chen, K., et al. (2020) An Adolescent Girl with Premature Ovarian Failure, Graves' Disease, and Chronic Urticaria: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **14**, 184. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02491-w>
- [8] 齐婧, 王杰颖, 连石, 等. 慢性荨麻疹患者的甲状腺功能及自身抗体水平分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(12): 713-716.
- [9] 区洪光, 陈智明, 吴继红, 等. 甲状腺自身抗体与慢性荨麻疹的关系及其临床意义的探讨[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(3): 368-370.
- [10] 陈朋. 甲状腺激素及自身抗体水平与慢性自发性荨麻疹的关系[J]. 实用皮肤病学杂志, 2019, 12(5): 277-279.
- [11] Czarnicka-Operacz, M., Sadowska-Przytocka, A., Jenerowicz, D., et al. (2017) Thyroid Function and Thyroid Autoantibodies in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Advances in Dermatology and Allergology*, **34**, 566-572. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.72464>
- [12] Halilovic, E., Beslic, N. and Kurtovic, N. (2017) Thyroid Autoimmunity in Patients with Chronic Urticaria. *Medical Archives*, **71**, 29-31. <https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.29-31>
- [13] Demirkan, S. and Baççioğlu, A. (2019) Rationale for the Autologous Serum Skin Test in Acute versus Chronic Urticaria. *Advances in Dermatology and Allergology*, **36**, 703-706. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.91421>
- [14] 沈思怡, 马丽俐. 慢性自发性荨麻疹伴甲状腺自身抗体阳性的临床特点和中医证型分布规律[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(5): 336-337.
- [15] 李晓晴, 刘乐, 苏亚妮. 慢性荨麻疹患者甲状腺功能状况与 CD4⁺CD25⁺T 细胞水平关系的研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(5): 436-438.
- [16] Marcelino, J., Baumann, K., Skov, P.S., et al. (2021) What Basophil Testing Tells Us about CSU Patients—Results of the CORSA Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 742470. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.742470>
- [17] Kolkhir, P., Kovalkova, E., Chernov, A., et al. (2021) Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 4138-4146.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.043>
- [18] Ulambayar, B., Chen, Y.H., Ban, G.Y., et al. (2020) Detection of Circulating IgG Autoantibody to FcεRIα in Sera from Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **53**, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.10.003>
- [19] Konstantinou, G.N., Asero, R., Maurer, M., et al. (2009) EAACI/GA²LEN Task Force Consensus Report: The Auto-

-
- logous Serum Skin Test in Urticaria. *Allergy*, **64**, 1256-1268. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x>
- [20] Rorsman, H. (1962) Basophilic Leucopenia in Different Forms of Urticaria. *Acta Allergologica*, **17**, 168-184. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1962.tb02937.x>
- [21] Schoepke, N., Asero, R., Ellrich, A., *et al.* (2019) Biomarkers and Clinical Characteristics of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*, **74**, 2427-2436. <https://doi.org/10.1111/all.13949>
- [22] Sánchez, J., Sánchez, A. and Cardona, R. (2019) Causal Relationship between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by *in Vitro* and *in Vivo* Tests. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **11**, 29. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.29>
- [23] Sánchez, J., Sánchez, A. and Cardona, R. (2019) Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels. *Journal of Immunology Research*, **2019**, Article ID: 4202145. <https://doi.org/10.1155/2019/4202145>
- [24] Shahbaz, A., Senapathi, S.H., Aziz, K., *et al.* (2018) Improvement of Chronic Idiopathic Urticaria with Levothyroxine: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*, **10**, e3209. <https://doi.org/10.7759/cureus.3209>