

不同病因甲状腺毒症血常规炎性细胞相关性分析研究

毛恩雯, 王常英, 李 丽, 毛 军*

同济大学附属东方医院胶州医院内分泌科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月28日

摘 要

目的: 观察分析血常规炎性细胞等相关指标与甲状腺毒症不同病因的相关性, 并探讨其在临床中的意义。方法: 选取2022年1月至2022年12月于同济大学附属东方医院胶州医院内分泌科门诊就诊的患者49例, 包括27例Graves病患者(GD组)、22例桥本甲状腺炎患者(HT组)、以及在本院体检中心健康体检的志愿者30名(CON组), 比较三组间白细胞(WBC)、中性粒细胞(NC)、淋巴细胞(LC)、单核细胞(MC)、中性粒/淋巴细胞比值(NLR)、单核/淋巴细胞比值(MLR)等实验室资料及相关资料的差异。相关性分析甲状腺毒症不同病因与实验室检查指标的相关性。结果: HT组与CON组相比, WBC、LC、MLR均呈负相关($p < 0.05$), NC、NLR两组间均无相关性。GD组与CON组相比, NC、MC、NLR、MLR、FT3、FT4、TSH、TRAB均呈负相关($p < 0.05$), LC、WBC两组间均无相关性。HT组与GD组相比, WBC、LC、NC、MC、FT3、FT4、TSH、TRAB均呈负相关($p < 0.05$), MLR、NLR两组间均无相关性。结论: 血常规为一种简单、廉价、临床应用广泛的临床检测指标, 比较计算相关炎性指标有助于更好的指导临床桥本甲状腺炎和Graves病患者的鉴别诊断。

关键词

甲状腺毒症, 炎性细胞, 外周血白细胞计数, 中性粒/淋巴细胞比值

Study on the Correlation Analysis of Blood Routine Inflammatory Cells in Different Causes of Thyrotoxicosis

Enwen Mao, Changying Wang, Li Li, Jun Mao*

Department of Endocrinology, Jiaozhou Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 毛恩雯, 王常英, 李丽, 毛军. 不同病因甲状腺毒症血常规炎性细胞相关性分析研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1480-1486. DOI: 10.12677/acm.2024.1482380

Abstract

Objective: To observe and analyze the correlation between blood routine inflammatory cells and different causes of thyrotoxicosis, and to explore its clinical significance. **Methods:** A total of 49 patients were selected from the endocrinology outpatient department of Jiaozhou Hospital, East Hospital Affiliated to Tongji University from January 2022 to December 2022, including 27 patients with Graves' disease (GD group), 22 patients with Hashimoto thyroiditis (HT group), and 30 volunteers (CON group) who underwent physical examination in the physical examination center of our hospital. The laboratory data of leukocyte (WBC), neutrophil (NC), lymphocyte (LC), monocyte (MC), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR) and other relevant data were compared between the three groups. The correlation between different etiology of thyrotoxicosis and laboratory test indexes was analyzed. **Results:** Compared with CON group, WBC, LC and MLR in HT group were negatively correlated ($p < 0.05$), while there was no correlation between NC and NLR groups. Compared with CON group, NC, MC, NLR, MLR, FT3, FT4, TSH and TRAB in GD group were all negatively correlated ($p < 0.05$), while no correlation was found between LC and WBC groups. Compared with GD group, WBC, LC, NC, MC, FT3, FT4, TSH and TRAB were all negatively correlated ($p < 0.05$), while MLR and NLR were not correlated. **Conclusion:** Blood routine is a simple, inexpensive and widely used clinical indicator, and comparative calculation of relevant inflammatory indicators is helpful to better guide the differential diagnosis of Hashimoto thyroiditis and Graves' disease.

Keywords

Thyrotoxicosis, Inflammatory Cells, Peripheral Blood White Blood Cell Count, Neutrophil/Lymphocyte Ratio

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. 前言

甲状腺毒症是指甲状腺组织在过量甲状腺激素分泌条件下所发生的一组临床综合征，临床上主要表现为交感神经兴奋性增高、甲状腺激素分泌过多所导致的高代谢症候群[1]。自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)，是一组以甲状腺为靶器官的免疫性疾病[1]。桥本甲状腺炎是甲状腺炎中最常见的一种类型，为自身免疫性甲状腺疾病，也是甲状腺功能减退的主要病因[2]。AITD包括HT、Graves病、产后甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、甲状腺眼病等疾病，其中HT与Graves病最为常见[3]。在临床工作中，鉴别诊断Graves病、桥本甲状腺炎等疾病尤为重要。本研究旨在观察分析血常规炎性细胞等指标与甲状腺毒症不同病因的相关性，并探讨其在临床中的意义，以期对疾病的诊疗提供新的治疗靶点。

2. 材料和方法

2.1. 研究对象

本研究选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于同济大学附属东方医院胶州医院内分泌科门诊就诊的患者

49 例, 根据甲功及甲状腺彩超结果, 将患者分为 Graves 病患者 27 例(GD 组)、桥本甲状腺炎患者 22 例(HT 组)以及在本院体检中心健康体检的志愿者 30 名(CON 组)。所有患者均自愿参与本研究并签署知情同意书。

纳入标准: ① GD 组: 有高代谢症状和体征, 血清 FT3、FT4、T3、T4 均升高, 血清 TSH 均降低。② HT 组: 新诊断的甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎的患者, 或既往诊断过桥本甲状腺炎目前甲状腺功能正常的患者。③ 年龄在 18~70 岁之间。

排除标准: ① 既往接受过甲状腺手术治疗的患者; ② 有其他内分泌或者其他自身免疫性疾病的患者, 如甲状腺肿瘤、系统性红斑狼疮、获得性免疫缺陷综合征等; ③ 急性炎症期或者伴有重症躯体疾病的患者; ④ 妊娠期和/或哺乳期妇女; ⑤ 有严重躯体障碍或者难以配合的患者。

2.2. 实验方法

收集患者的年龄、身高等一般资料, 禁食 12 小时后, 于清晨 8 点抽取血样, 测定生化指标包括: 白细胞(WBC)、中性粒细胞(NC)、淋巴细胞(LC)、单核细胞(MC)、中性粒/淋巴细胞比值(NLR)、单核/淋巴细胞比值(MLR)。比较三组患者一般临床资料、生化指标之间的差异, 观察血常规炎症性细胞等相关指标在三组间的分布情况。

2.3. 统计学方法

使用 SPSS21.0 软件进行统计分析。正态分布的数据用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较使用两独立样本 t 检验。非正态分布的数据用中位数和四分位数表示, 组间比较使用 Mann-Whitney U 检验。采用 Spearman 相关分析检验变量之间的相关性。 $p < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究对象一般资料分析

本研究共纳入受试对象 79 名, 包括 HT 组 22 名(6 男 16 女), GD 组 27 名(6 男 21 女), CON 组 30 名(10 男 20 女)。三组患者的性别、年龄等指标差异均无统计学意义($p > 0.05$), HT 组与 CON 组相比, WBC、LC、MLR 均呈负相关($p < 0.05$), NC、NLR 两组间均无相关性。GD 组与 CON 组相比, NC、MC、NLR、MLR、FT3、FT4、TSH、TRAB 均呈负相关($p < 0.05$), LC、WBC 两组间均无相关性。HT 组与 GD 组相比, WBC、LC、NC、MC、FT3、FT4、TSH、TRAB 均呈负相关($p < 0.05$), MLR、NLR 两组间均无相关性。所有受试对象的基本特征及生化指标详见表 1。

3.2. 血常规炎症性指标相关性分析

Spearman 相关分析显示, MLR 与 LC ($r = -0.241, p = 0.032$)、MC ($r = -0.386, p = 0.000$)、FT3 ($r = -0.314, p = 0.005$)、TSH ($r = -0.227, p = 0.044$)呈负相关, MLR 与 NC、FT4、TRAB 均无相关性。NLR 与 LC ($r = -0.698, p = 0.000$)、MC ($r = -0.246, p = 0.029$)、WBC ($r = -0.279, p = 0.013$)、NC ($r = -0.478, p = 0.000$)呈负相关, NLR 与 FT3、FT4、TSH、TRAB 均无相关性(见表 2, 图 1~4)。

4. 讨论

甲状腺毒症是多种因素所致甲状腺组织分泌过量甲状腺激素条件下所发生的一组临床综合征, 临床上主要表现为交感神经兴奋性增高、甲状腺激素分泌过多所导致的高代谢症候群[4]。甲状腺毒症主要包括甲状腺功能亢进和非甲状腺功能亢进两大类, 前者主要包括 Graves 病、甲状腺自主高功能腺瘤、结节性毒性甲状腺肿等, 后者主要为口服甲状腺激素和破坏性甲状腺炎所导致[4]。在临床工作中, Graves 病

是最常见的甲状腺毒症的病因, 约占所有甲状腺毒症患者的 3/4 [5], 桥本甲状腺炎等也可导致暂时性甲状腺毒症, 而桥本甲状腺炎是临床甲减的病因之一, 不同病因所致的甲状腺毒症所致的临床表现相似, 但在治疗上却千差万别, 在临床诊断上, 我们可以依靠甲状腺穿刺活检和甲状腺摄碘率等方式来进一步鉴别诊断病因, 但前者为有创性检查, 后者为口服放射性药物, 此两种检查方式对技术要求高, 病人心理负担重, 推广范围受限[6]。在此基础上, 本研究选取血常规炎性细胞等指标, 对临床上鉴别不同病因甲状腺毒症可能会有一定诊断意义。

有研究证实, 在 Graves 患者中的 NLR 低于暂时性甲状腺毒症患者, 这说明此类患者外周血中的白细胞水平升高、淋巴细胞降低且伴有中性粒细胞浸润, 淋巴细胞是免疫系统基本组成之一, 是免疫监视、免疫编辑的基础, 能反映人体免疫状况的免疫细胞, 而淋巴细胞数目的多少可以反应机体的免疫状态[7]。中性粒细胞属于白细胞成分之一, 在循环中 70%白细胞是中性粒细胞, 若体内中性粒细胞升高, 则反映体内有炎症反应。中性粒细胞的增高会抑制 TNF-A 的分泌, 从而使血管内皮生长因(vascular endothelial growth factor, VEGF)在循环过程中的释放量增高, 而 VEGF 在循环过程中起着至关重要的作用, 更为重要的是 VEGF 主要是中性粒细胞来源的。VEGF 的高水平和基质金属蛋白酶可促进细胞内新生血管形成, 加速了甲状腺细胞的增殖[8] [9]。这表明中性粒细胞可以作为炎症反应细胞参与甲状腺腺体破坏的过程[10] [11]。本研究发现, HT 组与 GD 组相比, WBC、LC、NC、MC、FT3、FT4、TSH、TRAB 均呈负相关($p < 0.05$), 差异有统计学意义, 与上述研究相符, 表明血常规炎性指标有助于临床判断甲状腺毒症病因, 另有相关研究表明, NLR 在亚急性甲状腺炎中敏感性 & 特异性分别达到 80.5%和 76.9% [12], 因此, NLR 有助于临床初步判断甲状腺毒症病因是否为亚急性甲状腺炎所致。

综上所述, HT 组与 CON 组相比, WBC、LC、MLR 均呈负相关($p < 0.05$), NC、NLR 两组间均无相关性。GD 组与 CON 组相比, NC、MC、NLR、MLR、FT3、FT4、TSH、TRAB 均呈负相关($p < 0.05$), LC、WBC 两组间均无相关性。HT 组与 GD 组相比, WBC、LC、NC、MC、FT3、FT4、TSH、TRAB 均呈负相关($p < 0.05$), MLR、NLR 两组间均无相关性。血常规为一种简单、廉价、临床应用广泛的临床检测指标, 比较计算相关炎性指标有助于更好的指导临床桥本甲状腺炎和 Graves 病患者的鉴别诊断。

Table 1. Comparison of general clinical trial data

表 1. 一般临床试验资料的比较

组别	CON 组(n = 30)	HT 组(n = 22)	GD 组(n = 27)
性别(男/女)	10/20	6/16	6/21
年龄(岁)	47.00 ± 1.85	43.54 ± 2.82	42.52 ± 2.39
WBC (×10 ⁹ /L)	6.29 ± 0.29	5.29 ± 0.29*	6.33 ± 0.31 ^{&}
NC (×10 ⁹ /L)	2.98 ± 0.12	2.78 ± 0.13	4.05 ± 1.78 ^{#&}
LC (×10 ⁹ /L)	1.89 ± 0.11	1.48 ± 0.11*	2.04 ± 0.13 ^{&}
MC (×10 ⁹ /L)	0.22 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.39 ± 0.03 ^{#&}
NLR	1.75 ± 1.47	2.17 ± 0.22	2.21 ± 0.17 [#]
MLR	0.13 ± 0.01	0.23 ± 0.04*	0.31 ± 0.07 [#]
FT3 (pmol/l)	2.93 ± 0.17	2.55 ± 0.26	19.50 ± 1.71 ^{#&}
FT4 (pmol/l)	12.52 ± 0.37	11.06 ± 0.72	35.98 ± 3.71 ^{#&}
TSH (uIU/ml)	2.08 ± 0.11	1.92 ± 0.14	0.04 ± 0.01 ^{#&}
TRAB (IU/L)	0.96 ± 0.07	1.18 ± 0.14	10.52 ± 1.26 ^{#&}

注: 与 CON 组相比, * $p < 0.05$, # $p < 0.05$; 与 HT 组相比, & $p < 0.05$ 。

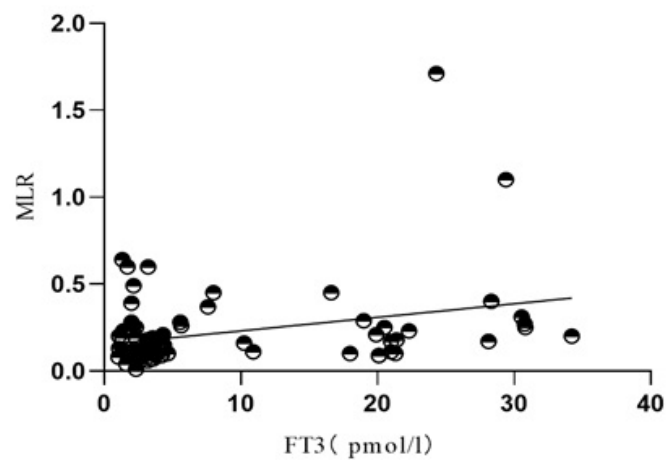


Figure 1. Correlation analysis between MLR and FT3
图 1. MLR 与 FT3 的相关性分析

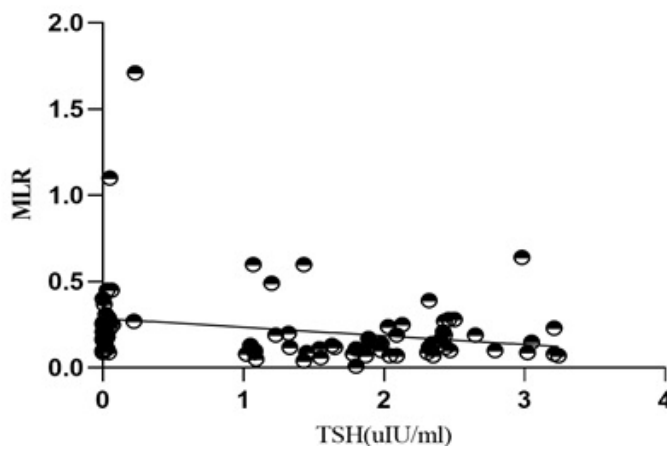


Figure 2. Correlation analysis between MLR and TSH
图 2. MLR 与 TSH 的相关性分析

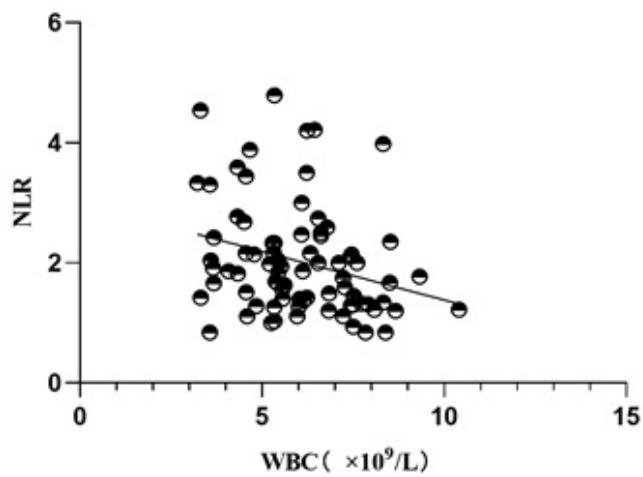
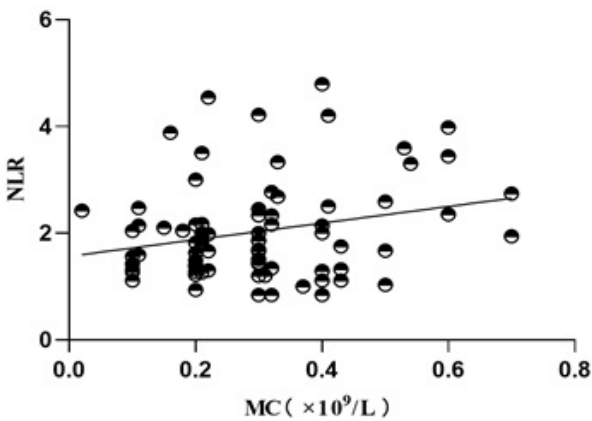


Figure 3. Correlation analysis between NLR and WBC
图 3. NLR 与 WBC 的相关性分析



注：NLR：中性粒/淋巴细胞比值 Neutrophil-lymphocyte ratio；
MLR：单核/淋巴细胞比值 Monocyte-lymphocyte ratio；WBC：
白细胞计数 White blood cell.

Figure 4. Correlation analysis between NLR and MC
图 4. NLR 与 MC 的相关性分析

Table 2. Correlation analysis of MLR, NLR and blood routine inflammatory indexes
表 2. MLR、NLR 与血常规炎症性指标相关性分析

项目	MLR		NLR	
	r	p	r	p
年龄	0.112	0.328	0.002	0.988
WBC	−0.116	0.310	−0.279	0.013
NC	0.186	0.101	0.478	0.000
LC	−0.241	0.032	−0.698	0.000
MC	−0.386	0.000	0.246	0.029
FT3	0.314	0.005	−0.085	−0.457
FT4	0.146	0.200	−0.047	0.679
TSH	−0.227	0.044	−0.163	0.151
TRAB	0.165	0.147	0.110	0.336

参考文献

[1] Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D’Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., *et al.* (2020) Hashimoto’s Thyroiditis: An Update on Pathogenic Mechanisms, Diagnostic Protocols, Therapeutic Strategies, and Potential Malignant Transformation. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>

[2] Klubo-Gwiedzinska, J. and Wartofsky, L. (2022) Hashimoto Thyroiditis: An Evidence-Based Guide: Etiology, Diagnosis and Treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*, **132**, Article No. 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>

[3] Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, **12**, Article No. 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>

[4] Cui, H. and Zhang, X. (2022) Thyrotoxic Myopathy: Research Status, Diagnosis, and Treatment. *Endokrynologia Polska*, **73**, 157-162. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0004>

[5] Segal, R.L. and Wallenstein, S. (2015) The Occurrence of Graves Disease (Autoimmune Thyrotoxicosis) in Endocrinologists at the Mount Sinai Hospital in New York City from 1954 to 2011. *Endocrine Practice*, **21**, 482-487. <https://doi.org/10.4158/ep14342.or>

[6] Clarke, N.J., Zhang, Y. and Reitz, R.E. (2012) A Novel Mass Spectrometry-Based Assay for the Accurate Measurement of Thyroglobulin from Patient Samples Containing Antithyroglobulin Autoantibodies. *Journal of Investigative Medicine*, **60**, 1157-1163. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e318276deb4>

[7] Woelfinger, P., Hauptrock, B., Kriege, O., List, A., Schmitt, T., Kuchen, R., *et al.* (2022) Pre-Transplant Plate-

- let-to-Lymphocyte Ratio Predicts Outcome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 18948. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23344-0>
- [8] Dumitru, C.A., Lang, S. and Brandau, S. (2013) Modulation of Neutrophil Granulocytes in the Tumor Microenvironment: Mechanisms and Consequences for Tumor Progression. *Seminars in Cancer Biology*, **23**, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.02.005>
- [9] Gong, W., Yang, S., Yang, X. and Guo, F. (2016) Blood Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Correlated with TNM Stage in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Clinics*, **71**, 311-314. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)04)
- [10] Umar, H., Muallima, N., Adam, J.M. and Sanusi, H. (2010) Hashimoto's Thyroiditis Following Graves' Disease. *Acta Medica Indonesiana*, **42**, 31-35.
- [11] 刘海娜, 王强, 何苗, 等. NLR、PLR 与分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 清甲效果的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(22): 4354-4358.
- [12] 顾雪疆, 吴森敏, 徐静, 洪逸莲, 杨丽娟, 林怡. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值在甲状腺毒症鉴别诊断中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 491-496.