

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001861

先天性单纯性腋毛缺失与桥本甲状腺炎的相关性分析

刘 赫, 柴晓峰, 连小兰

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

【摘要】目的:探讨先天性单纯性腋毛缺失与桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)之间的关系。**方法:**选取 116 例甲状腺疾病患者, 根据是否伴有先天性单纯性腋毛缺失分为 2 组, 其中伴有先天性腋毛缺失的 A 组 52 例, 男 5 人, 女 47 人, 平均年龄(35.3 ± 11.5)岁, 其中 HT 46 例, Graves 病(GD)2 例, 甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)4 例; 对照(B)组 64 例, 男 26 人, 女 38 人, 平均年龄(41.4 ± 12.6)岁, 其中 GD 25 例, HT 2 例, TC 19 例, 结节性甲状腺肿(nodular goiter, NG)13 例, 亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, ST)5 例, 对所有患者均进行性毛和甲状腺查体、甲状腺功能检测和甲状腺自身抗体检测以及甲状腺超声检查。**结果:**A 组伴发 HT 的概率高达 98.06%, 而对照组仅为 3.13% ($P=0.000$), 且 A 组 55.77% 的患者有先天性单纯性腋毛缺失家族史 ($P=0.000$), 44.23% 的患者有甲状腺疾病家族史 ($P=0.029$), 26.54% 的患者目前为甲状腺功能减退 ($P=0.000$), 94.21% 的患者 TPOAb 和 TGAb 阳性 (均 $P=0.000$)。**结论:**先天性单纯性腋毛缺失可能作为 HT 的遗传标志, 为早期识别 HT 患者并及时干预提供临床依据。

【关键词】先天性单纯性腋毛缺失; 桥本甲状腺炎; 甲状腺自身抗体

【中图分类号】R581.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-11

An analysis of association between congenital simple absence of axillary hair and Hashimoto's thyroiditis

Liu He, Chai Xiaofeng, Lian Xiaolan

(Department of Endocrinology; Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission)

【Abstract】Objective: To investigate the association between congenital simple absence of axillary hair and Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods:** A total of 116 patients with thyroid diseases were divided into two groups according to the presence or absence of congenital simple absence of axillary hair; 52 patients with congenital simple absence of axillary hair as group A and 64 patients without congenital simple absence of axillary hair as group B. In group A, there were 5 male patients and 47 female patients; the mean age was 35.3 ± 11.5 years; there were 46 HT patients, 2 Graves' disease (GD) patients, and 4 thyroid carcinoma (TC) patients. In group B, there were 26 male patients and 38 female patients; the mean age was 41.4 ± 12.6 years; there were 25 GD patients, 2 HT patients, 19 TC patients, 13 nodular goiter patients, and 5 subacute thyroiditis patients. All patients underwent physical examination for sex hair and the thyroid, thyroid function test, measurement of thyroid autoimmune antibodies, and thyroid ultrasound. **Results:** The proportion of HT patients in group A was significantly higher than that in group B (98.06% vs. 3.13%, $P=0.000$). Among all patients in group A, 55.77% had a family history of congenital simple absence of axillary hair, 44.23% had a family history of thyroid diseases, 26.54% had hypothyroidism, and 94.21% were positive for thyroid peroxidase antibody thyroglobulin antibody, and these proportions were significantly higher than those in group B ($P=0.000, 0.029, 0.000, 0.000$, and 0.000). **Conclusion:** Congenital simple absence of axillary hair may be a genetic marker of HT, thus providing clinical evidence for early identification of HT patients and timely intervention.

【Key words】congenital simple absence of axillary hair; Hashimoto's thyroiditis; thyroid autoimmune antibodies

作者介绍: 刘 赫, Email: liuhe1127@msn.com,

研究方向: 自身免疫性甲状腺疾病。

通信作者: 连小兰, Email: lianlanx@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181012.1606.010.html>

(2018-10-17)

慢性淋巴细胞性甲状腺炎又称桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT), 由日本学者 H.Hashimoto 于 1912 年首先报道^[1]。HT 是一组器官特异性疾病, 其主要特征是淋巴细胞浸润腺体和滤泡萎缩^[2]。作为最常见的甲状腺疾病之一, 其发病速度可能还在增加, 妇女中的平均发生率约为 3.5/1 000 人年, 而男性为 0.8/1 000 人年, 任何一个年龄段均可发病, 且发病率随着年龄增加而增加。也有报道, 女性发病率是男性的 15~20 倍, 高发年龄为 30~50 岁。HT 是碘摄入充足地区引起甲减的最主要原因, 在多达 10% 的人群中可以观察到甲状腺功能减退^[3]。由于其起病隐匿, 进展缓慢, 早期的临床表现常不典型, 因此选择一个简便的观察指标, 早期发现、早期干预是非常重要的和有临床价值的。临床工作中注意到一些 HT 患者伴有先天性单纯性腋毛缺失, 为此本研究对伴有和不伴腋毛缺失的甲状腺疾病人群进行了临床分组调查, 旨在探讨先天性单纯性腋毛与 HT 间的相关关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 8 月至 2018 年 8 月 2 年间北京协和医院收治住院病人中确诊甲状腺疾病的患者 116 例, 排除可能影响性毛分布的先天性或获得性疾病患者和服用影响甲状腺激素水平的药物者。根据是否伴有先天性腋毛缺失将患者分为 2 组。A 组: 伴有先天性单纯性腋毛缺失, 共 52 人; 男 5 人, 女 47 人, 平均年龄 (35.3 ± 11.5) 岁, 其中 HT 46 例, Graves 病 (Graves' disease, GD) 2 例, 甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 4 例; B 组: 不伴腋毛缺失, 共 64 例, 男 26 人, 女 38 人, 平均年龄 (41.4 ± 12.6) 岁, 其中 GD 25 例, HT 2 例, TC 19 例, 结节性甲状腺肿 (nodular goiter, NG) 13 例, 亚急性甲状腺炎 (subacute thyroiditis, ST) 5 例。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料记录 记录所有入组对象年龄、性别、完善体毛检查和甲状腺触诊、甲状腺功能 (游离三碘甲状腺原氨酸 FT3、游离四碘甲状腺原氨酸 FT4、促甲状腺素 TSH) 和甲

状腺自身抗体 (甲状腺抗过氧化物酶抗体 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体 TGAb、TSH 受体抗体 TRAb) 及甲状腺超声。考虑亚急性甲状腺炎者完善血沉、吸碘率检查。

1.2.2 标本处理 于早晨 8 点抽取外周血送至中心实验室和核医学科实验室, 离心后放置 4 ℃ 冰箱直至测定。FT3、FT4、TSH 试剂盒由德国西门子公司提供, 由德国西门子 Centaur XP 监测, 采用化学发光法测定, TPOAb、TGAb 由瑞士罗氏 Cobas e601 监测, 采用化学发光法测定, TRAb 由核医学科实验室测定。

1.3 诊断标准

先天性单纯性腋毛缺失: 出生至今无腋毛生长, 但不伴有其他毛发 (头发、毳毛、眉毛、胡须、阴毛等) 异常。HT: 甲状腺抗体滴度升高, 甲状腺超声提示甲状腺弥漫性病变。GD: FT3、FT4 水平升高, TSH 水平下降, TRAb 滴度升高。TC: 病理证实。NG: 甲状腺触诊及和甲状腺超声均提示甲状腺肿大伴结节。ST: 急性起病、发热, 甲状腺疼痛、重大且质硬, ESR 增快, 甲状腺素水平升高, 吸碘率降低。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 计数资料用构成比表示, 采用卡方检验和 Fisher 确切概率法, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组间疾病谱比较

伴有先天性腋毛缺失的 A 组患者中, 共有 46 例 HT 患者, 占 A 组患者总数的 98.06%, 明显高于不伴有腋毛缺失的 B 组 ($P=0.008$), 而 B 组共有 25 例 GD 患者, 占 B 组患者总数的 39.06%, 高于 A 组 ($P=0.042$), A 组中无结节性甲状腺肿和亚急性甲状腺炎患者。见表 1。

2.2 家族史

A 组共有 29 例患者有先天性单纯性腋毛缺失家族史, 占 A 组患者总数的 55.77%, 明显高于 B 组 ($P=0.000$), 共有 23 例患者有甲状腺疾病家族史, 占 A 组患者总数的 44.23%, 亦高于 B 组 ($P=0.029$)。见表 2。

2.3 甲状腺功能

A 组患者中表现为甲亢的共 23 例 (44.23%), 无亚临床甲亢患者, 甲减患者共 19 例 (26.54%), 明显高于 B 组 ($P=0.000$), 甲功正常者 9 例 (17.31%); B 组甲亢患者 27 例 (42.19%), 亚

表 1 2 组疾病谱比较

组别	例数 (男/女)	HT (n, %)	GD (n, %)	TC (n, %)	NG (n, %)	ST (n, %)
A 组	52 (5/47)	46 (98.06)	2 (3.85)	4 (7.67)	0 (0.00)	0 (0.00)
B 组	64 (26/38)	2 (3.13)	25 (39.06)	19 (29.69)	13 (20.31)	5 (7.81)
χ^2 值		78.365	18.001	7.403	—	—
P 值		0.000	0.000	0.007	0.000	0.064

注: —, Fisher 确切概率法

表 2 是否伴有家族史

组别	先天性单纯性腋毛缺失 (n, %)			甲状腺疾病 (n, %)		
	伴	不伴	不详	伴	不伴	不详
A 组 (n=52)	29 (55.77)	4 (7.69)	19 (60.93)	23 (44.23)	9 (17.31)	20 (38.46)
B 组 (n=64)	3 (4.69)	39 (60.93)	22 (34.38)	19 (29.69)	22 (34.38)	23 (35.94)
χ^2 值		45.997			4.796	
P 值		0.000			0.029	

临床甲亢患者 5 例(7.81%),甲减患者 1 例(1.56%),甲功正常者 11 例(17.19%)。见表 3。

表 3 甲状腺功能 (n, %)

组别	甲亢	亚临床甲亢	甲减	正常
A 组 (n=52)	23 (44.23)	0 (0.00)	19 (26.54)	9 (17.31)
B 组 (n=64)	27 (42.19)	5 (7.81)	1 (1.56)	11 (17.19)
χ^2 值	0.049	—	24.597	0.000
P 值	0.825	0.064	0.000	0.986

注: —, Fisher 确切概率法

2.4 甲状腺抗体阳性率

A 组中 TPOAb 和 TGAb 阳性的患者均为 49 例,占 A 组患者总数的 94.21%,而 B 组中 TPOAb、TGAb 阳性的患者分别为 8 例(12.50%)和 6 例(9.38%),均明显低于 A 组(均 $P=0.000$)。见表 4。

表 4 各组甲状腺自身抗体阳性率 (n, %)

组别	TPOAb	TGAb
A 组 (n=52)	49 (94.21)	49 (94.21)
B 组 (n=64)	8 (12.50)	6 (9.38)
χ^2 值	76.681	82.854
P 值	0.000	0.000

3 讨论

HT 的一般病程为甲状腺功能的逐渐丧失^[4]。在具有轻度甲状腺功能减退的患者中,显性甲状腺功能减退每年的发生率约为 5%。一旦出现显性甲状腺功能减退,除了在一些儿童和产后妇女中常常是一过性之外,几乎所有病例都是永久性的。因此,如何早期识别 HT 患者,早期监测患者甲状腺功能,早期发现甲减并及时治疗是临床医生需要关注的问题。

本研究将明确诊断的甲状腺疾病患者根据是否伴有先天性单纯性腋毛缺失分为 2 组,结果显示,先天性单纯性腋毛缺失组伴发 HT 的概率高达 98.46%,而对照组仅为 3.13%,有明确的统计学差

异,且 A 组患者多伴有先天性单纯性腋毛缺失家族史,其甲状腺抗体多为阳性。经文献检索未见类似报道,其可能的机制目前还不十分明确。HT 的发生是遗传和环境因素共同作用的结果。目前公认的病因是自身免疫,主要为 1 型辅助性 T 细胞(Th1)免疫功能异常。可与其他自身免疫性疾病如恶性贫血、干燥综合征、慢性活动性肝炎、系统性红斑狼疮^[5]等并存。患者血清中出现针对甲状腺组织的特异性抗体(TGAb 或 TPOAb)。甲状腺组织中有大量淋巴细胞与浆细胞浸润。促使本病发生的机制迄今尚未明确。可能源于 T 淋巴细胞亚群的功能失衡,尤其是抑制性 T 淋巴细胞的遗传性缺陷,使其对 B 淋巴细胞形成自身抗体不能发挥正常抑制作用,由此导致甲状腺自身抗体的形成。抗体依赖性细胞毒作用、抗原-抗体复合物激活自然杀伤细胞作用、补体损伤作用以及 Th1 型细胞因子的作用均参与了甲状腺细胞损伤的过程^[6-7]。

在循环甲状腺抗原-特异性 T 细胞和甲状腺自身抗体的发现之前,HT 的确诊只有通过甲状腺活检。HT 患者很容易发现高浓度循环抗体和甲状腺抗原-特异性 T 细胞。几乎所有的 HT 患者的血清中都有高浓度的 TGAb 或 TPOAb。在其他甲状腺疾病(包括 Graves 病)患者中以及在一些没有甲状腺疾病的临床或生化证据但推测有轻度甲状腺炎的受试者中也发现了这些抗体,虽然通常浓度更低。平均多达 20%的妇女可能有这样的抗体。此类抗体是多克隆抗体^[8],并且通常为 IgG1 或 IgG3 抗体,但也可能是任何亚类。因此,这些抗体固定补体(主要是 IgG1 和 IgG3)以及通过胎盘的能力各不相同。部分 Tg 和 TPO 抗体可以在体外裂解甲状腺细胞,而且某些 TPO 抗体可能抑制 TPO 的酶活性^[9],但这些观察结果仍存在争议^[10]。这些自身抗体被认为是继发于 T 细胞造成的甲状腺损伤。

甲状腺组织淋巴细胞浸润、循环甲状腺自身抗体,以及与其他自身免疫相关疾病的临床表现和免

疫交叉提示,HT 是自身免疫性甲状腺疾病,且具有遗传易感性,早在 1995 年 Badenhoop 等^[11]就认定人类白细胞抗原(HLA)和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)是 HT 的主要遗传易感基因,近年来关于该病的遗传易感基因的认识越来越多^[12-13]。随着遗传位点的逐渐增多,临床表型也逐渐复杂,如伴发白癜风、斑秃、恶性贫血等^[14],严重者伴发桥本脑病。无论是何种因素介导遗传易感性,HT 都更可能同时伴有其他自身免疫性疾病,成为自身免疫性内分泌多腺体综合征(APS)-II 型的一个组成成分,因 APS-II 的表现与 HLA 基因多态性有密切联系。APS-II 的其他组分还包括原发性性腺功能减退症、1 型糖尿病、艾迪生病等。

腋毛的生长主要受到肾上腺皮质、睾丸和卵巢分泌的雄激素的影响。男孩大约在 14 岁左右出现腋毛,93%的非裔美国女孩大约在 12 岁出现腋毛,相反,白人女孩大约 68%在 12 岁出现腋毛^[15]。甲减患者雄激素和雌激素的代谢都发生改变,雄激素分泌减少,睾酮代谢转变为本胆烷醇酮而非雄酮。关于雌二醇和雌酮,甲减患者类固醇的代谢更倾向于 16 α -羟化途径而非 2-氧化途径,结果导致雌三醇生成减少。血浆中性激素结合球蛋白减少,结果导致血浆睾酮和雌二醇浓度降低,而未结合部分浓度升高。上文中提到,儿童 HT 患者可能出现一过性甲减,且也有 HT 患者甲减自发缓解的报道,如患者在青春期出现一过性甲减,影响了肾上腺皮质和卵巢分泌的雄激素水平,则导致先天性腋毛缺失。且原发性卵巢功能衰竭可作为 APS-II 组分,见于 HT 患者,此类患者亦可表现为先天性腋毛缺失。

综上所述,先天性单纯性腋毛缺失者在 HT 患者中的比例较对照组明显升高,且多有家族史,甲状腺相关抗体阳性率在这类人群中亦明显升高,提示先天性单纯性腋毛缺失可能为 HT 的遗传标志,作为简便的临床标志帮助临床医生早期筛查 HT。

参 考 文 献

- [1] Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa)[J]. Arch Klin Chirurgie, 1912, 97: 219.
- [2] Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis[J]. N Engl J

Med, 2003, 348(26): 2646-2655.

- [3] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-499.
- [4] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 391-397.
- [5] Posselt RT, Coelho VN, Skare TL. Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1): 186-193.
- [6] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(2): 174-180.
- [7] Liu Y, You R, Yu N, et al. Increased proportions of Tc17 cells and NK cells may be risk factors for disease progression in Hashimoto's thyroiditis[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 40: 332-338.
- [8] McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1987, 26(3): 335-346.
- [9] Chiovato L, Bassi P, Santini F, et al. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(6): 1700-1705.
- [10] Chin HS, Chin DK, Morgenthaler NG, et al. Rarity of anti-Na+/I- symporter(NIS) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases (AITD)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(10): 3937-3940.
- [11] Badenhoop K, Walfish PG, Rau H, et al. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen(HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(7): 2112-2117.
- [12] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 979167.
- [13] Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function[J]. Endocr Rev, 2003, 24(5): 694-717.
- [14] Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis[J]. Endocr Dev, 2014, 26: 158-170.
- [15] Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network[J]. Pediatrics, 1997, 99(4): 505-512.

(责任编辑:唐秋姗)