

· 临床研究 ·

伴或不伴甲状腺抗体阳性的甲状腺功能亢进患者的神经电生理分析

付光斌¹ 翟华² 翟宇^{1,3} 毛善平⁴

¹海南西部中心医院神经内科,儋州 571700; ²湖北省枣阳市第一人民医院内分泌科,枣阳 441200; ³上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科,上海 20011; ⁴武汉大学人民医院神经内科,武汉 430000

通信作者:付光斌,Email:guangbinfu8@163.com

【摘要】 目的 观察伴或不伴甲状腺抗体(ATAbs)阳性的甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者的神经电生理变化特征。**方法** 选取符合入选和排除标准的甲亢患者 36 例,将其中 23 例合并 ATAbs 阳性的患者设为观察组,13 例不伴 ATAbs 阳性的患者设为对照组。采用肌电/诱发电位仪检测 2 组患者的交感神经皮肤反应(SSR)、皮质体感诱发电位(CSEP)和听觉事件相关电位(ERP),并进行统计学分析。**结果** 2 组患者上、下肢 SSR 的波幅组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。CSEP 检测结果显示,2 组患者 P40 和 N50 的潜伏期和波幅组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ERP 检测结果显示,观察组 N200 的波幅为(11.4 ± 3.57) μV ,显著低于对照组的(16.3 ± 4.21) μV ,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲亢合并 ATAbs 阳性患者的电生理表现与 ATAbs 阴性患者存在显著差异,两者的疾病发生机制可能不同,且自身免疫抗体可能直接或间接影响甲亢患者的神经系统。

【关键词】 甲状腺功能亢进; 甲状腺激素抗体; 神经电生理; 认知功能**基金项目:**海南省卫生健康行业科研项目(21A200322)**Funding:**Scientific Research Project of Health Industry in Hainan Province(21A200322)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.014

甲状腺自身免疫性抗体包括促甲状腺激素受体抗体、甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)或甲状腺微粒体抗体等^[1],临床上应用较多的为 TGAb 和 TPOAb 两种自身免疫性抗体。TGAb 和 TPOAb 相关的脑病被称为桥本脑病(hashimotoencephalopathy, HE),目前的研究认为,这是一种免疫介导的脑病,但这两种抗体在正常人群中普遍存在,因此它们是否会导致神经功能和认知功能损害一直存在争议^[2]。本研究选取甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者 36 例,分析了伴或不伴 ATAbs 阳性甲亢患者的神经电生理变化特征,旨在从神经电生理的角度探讨甲状腺相关抗体和甲状腺功能异常对自主神经、皮质中枢神经和认知功能的可能的影响。

资料与方法

一、一般资料

入选标准:①均符合第 8 版《内科学》中甲亢诊断标准^[3],有明显的高代谢综合征,且均为首次发病;②有神经系统症状,如头晕、震颤、心慌、多汗、乏力等;③血清甲状腺激素水平升高,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平降低;④无精神异常;⑤受试者签署知情同意书。

排除标准:①既往甲状腺疾病、周围神经病、糖尿病;②有明确的其他原因(如脑梗死、老年性痴呆)所致的认知功能障碍、听力异常者;③遗传性甲亢、垂体性甲亢;④有严重心脏疾病、肝肾功能不全、肿瘤、合并其他免疫性疾病;⑤有意识障碍

或不能合作者。

选取 2018 年 8 月至 2020 年 8 月在海南西部中心医院神经内科住院且符合上述标准的甲亢患者 36 例,根据患者有、无 ATAbs 阳性,将 23 例伴 ATAbs 阳性的甲亢患者分为观察组,剩余 13 例不伴 ATAbs 阳性的甲亢患者分为对照组。观察组年龄 42~64 岁,平均(55.1 ± 10.6)岁;其中男 4 例,女 19 例。对照组年龄 46~61 岁,平均(50.5 ± 8.5)岁;其中男 2 例,女 11 例。

二、检测方法

2 组患者均在海南西部中心医院诱发电位室接受神经电生理检测,室温 25~30℃,肌电/诱发电位仪为丹麦 Dantec Key-point 9033A07 型,检测项目包括交感神经皮肤反应(sympathetic skin response, SSR),皮质体感诱发电位(somatosensory evoked potential, CSEP)和听觉事件相关电位(event-related brain potential, ERP)。

1.SSR 的检测:患者取仰卧位,地线置于右侧前臂,使用单电极刺激腕部正中神经,后刺激胫后神经,双记录电极分别放置于手心和足心,参考电极分别放置在手背和足背。刺激时限 0.2 ms,刺激强度 20~30 mA,带通 0.1~100 Hz,扫描速度 1000 ms/D,灵敏度 0.1~2.0 mV/D。潜伏期测量为起点到第一个阴性波的起始点,波幅为最大阴性波到最大阳性波的峰—峰值,记录双侧的潜伏期和波幅,取平均值。

2.CSEP 的检测:患者取卧位,地线置于小腿部位,参考电极置于额中点(Fz),记录电极置于头顶中央(Cz),极间电阻 $<5 K\Omega$,鞍状电极置于足内踝下胫神经处,电刺激强度 20~30 mA,叠加

次数 200 次,记录 CSEP 的 P40 和 N50,采集其潜伏期和波幅。

3.ERP 的检测:患者取卧位,地线置于耳垂(A1)部位,参考电极置于额中点(Fz),记录电极置于头顶中央(Cz),极间电阻<5 KΩ,灵敏度 5 μV/D,带通范围 0.2~20.0 Hz,叠加 40 次以上。采用 2 套触发刺激系统检测,刺激频率为每秒 1 次,刺激持续时间为 20 ms,非靶刺激强度为 85 dB,频率为 1000 Hz,出现频次占 80%。靶刺激强度为 95 dB,频率为 2000 Hz,穿插在非靶刺激中随机出现,出现频次占 20%。要求患者通过双耳倾听短音刺激。本研究采集的指标为 N200 和 P300 的潜伏期及波幅。

三、统计学方法

采用 SPSS 14.0 版统计学统计软件对本研究所得数据进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者上、下肢 SSR 的潜伏期组间比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),但 2 组患者上、下肢 SSR 的波幅组间比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),详见表 1。CSEP 检测结果显示,2 组患者 P40 和 N50 的潜伏期和波幅组间比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),详见表 2。ERP 检测结果显示,2 组患者 N200 和 P300 的潜伏期,以及 P300 的波幅组间比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),但 2 组 N200 的波幅组间比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),详见表 3。

表 1 2 组患者上、下肢 SSR 的潜伏期和波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	上肢		下肢	
		潜伏期(s)	波幅(mV)	潜伏期(s)	波幅(mV)
对照组	13	1.64±0.15	4.41±1.21	1.81±0.23	3.06±0.67
观察组	23	1.53±0.16	3.56±2.32 ^a	1.73±0.29	2.08±0.73 ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

表 2 2 组患者 P40 和 N50 的潜伏期及波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	P40		N50	
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)
对照组	13	36.80±3.80	2.01±1.21	43.81±4.23	2.16±1.27
观察组	23	42.30±3.28 ^a	1.86±1.41 ^a	51.62±3.87 ^a	2.11±1.32 ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

表 3 2 组患者 N200 和 P300 的潜伏期及波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	N200		P300	
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)
对照组	13	208.2±21.57	16.3±4.21	326.8±31.83	17.6±8.32
观察组	23	213.3±24.43	11.4±3.57 ^a	335.6±26.39	15.4±6.39

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

讨 论

本研究结果显示,伴和不伴 ATAbs 阳性的甲亢患者的 SSR、CSEP 和 ERP 检测结果均有所不同,临床中单纯的 ATAbs 阳性,而无症状和神经功能受损的患者并不少见,因此甲亢对神经系统的影响是其他作用因素的基础^[2]。

甲亢是临床常见病多发,流行病学研究患病率为 1%,目前该病有明显上升趋势^[4]。甲亢患者通过甲状腺激素增加肾上腺素能受体的数目或加强儿茶酚胺与受体的亲和力从而影响交感神经的功能^[5]。甲亢对机体神经系统的影响十分明显,但神经电生理上国内外报告却并不一致,提示甲亢对不同神经系统存在多种作用机制。以下分别从自主神经、中枢神经和高级神经三个方面分析。

甲亢患者存在自主神经功能失常,尤其是交感神经过度兴奋,表现为精神紧张、注意力不能集中和睡眠差等症状。SSR 是因内源性或外源性刺激所引发的皮肤瞬时电位变化,与发汗过程有关,临床上用于检测交感神经节后纤维功能状态评估。本研究 SSR 的检测结果表明,抗体 ATAbs 阳性的甲亢患者的波幅低于单纯甲亢的患者,提示抗体 ATAbs 阳性对自主神经的损害较重,这与 Aramaki 等^[6]的研究结果相近。

目前,采用 CSEP 对甲状腺功能异常患者进行研究的文献相对较少。本研究中观察组 P40 和 N50 的潜伏期和波幅与对照组均有显著差异,该结果提示,观察组中枢神经受损更严重(本研究排除了周围神经病变患者)。有研究报道,甲状腺功能异常患者不仅会出现外周神经传导功能障碍,还可能也出现中枢传导功能异常^[7]。杨玮等^[8]的研究也发现血清游离甲状腺素与 TPOAb 呈正相关,且是血清游离甲状腺素的独立影响因素,这也说明,甲状腺自身免疫抗体对甲状腺激素有选择性的调节作用,免疫系统在甲状腺激素系统之上还有进一步的调节作用,抗体 ATAbs 阳性时免疫对神经系统的损害可能比单纯甲减和甲亢的损害更大。

甲亢可能产生认知功能障碍,这一观点从 19 世纪国外学者就已经提出,其后国内外学者对此方面的研究逐渐增多,但研究结果大多相互矛盾,一直没有明确的一致性结论。TGAb 和 TPOAb 与认知功能的关系非常复杂,特别是这两种抗体均与 HE 相关,而 HE 患者均有明确的认知功能障碍(一种表现为伴轻微认知障碍,主要以血管炎性脑卒中样发作为主要表现;另一种则表现为进行性痴呆,严重者会出现精神症状,甚至意识障碍)^[9]。研究报道,TGAb 和 TPOAb 在无神经症状人群中分别占 17.25%和 20.5%,两者的相关性受到质疑^[2],而导致这种矛盾的原因可能有:①甲亢对神经功能的损害可能不止一种,而对认知功能的损害形式也可能有很多,因此甲亢患者的 ERP 表现也可能多种多样^[10-15]。②TGAb 和 TPOAb 对神经系统和认知功能的损害不止一种形式,有研究报告,单纯抗体 ATAbs 阳性可能直接导致其后代出现认知功能损害^[16],国内的动物实验也有类似的结果^[17]。还有研究提出,中枢神经系统存在的免疫机制可直接影响神经和认知功能^[18-19]。③甲亢合并抗体 ATAbs 阳性,两者之间除了叠加关系外,可能有相互作用^[16]。

综上所述,甲亢合并 ATAbs 阳性患者的电生理表现与 ATAbs 阴性患者存在显著差异,提示两者有着不同的免疫状态,且自身免疫抗体阳性患者的免疫功能可能直接或间接损害甲亢患者的神经系统功能。本课题组认为:①临床上对于 TGAb 和 TPOAb 阳性者应注意观察,不应一概认为是无意义抗体阳性,以避免漏诊;②认知功能表现各异,临床判断困难,神经电生理虽然有一定的作用,但还需进一步探索,寻找良好的生物学标记物,可促进疾病的精准和早期诊断;③本研究仍存在一定的局限性,如样本量小,区域局限于中国南方,且无纵向

研究,下一步需进一步扩大样本和范围,进行深入研究。

参 考 文 献

[1] Kemp EH, Sandhu HK, Watson PF, et al.Low frequency of pendrin autoantibodies detected using a radioligand binding assay in patients with autoimmune thyroid disease[J].J Clin Endocrinol Metab,2013, 98(2) :309-313.DOI: 10.1210/jc.2012-3683.

[2] Waliszewska-Prosoł M, Bładowska J, Budrewicz S, et al.The evaluation of Hashimoto’s thyroiditis with event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy and its relation to cognitive function[J]. Sci Rep,2021,11(1) :2480. DOI: 10.1038/s41598-021-82281-6.

[3] 葛均波,徐永健.内科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013: 685-690.

[4] 江妍斐,孟帅,张进安.吸烟与甲状腺疾病的关系[J].国外医学(医学地理分册), 2014, 35 (4) : 279-282. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2014.04.006.

[5] Landsberg L.Catecholamine and hyperthyroidism [J].Clin Endocrinol Metab,1977,6(3) :697-718.DOI: 10.1016/s0300-595x(77) 80076-5.

[6] Aramaki S, Kira Y, Hirasawa Y. A study of the normal value and habituation Phenomenon of sympathetic skinresponse [J]. Am J Phys Med Rehabil,1997,76(1) :2-7.DOI: 10.1097/00002060-199701000-00002.

[7] 王弘刚,杨思禹,董承统.甲状腺机能障碍患者的体感诱发电位[J].中国病理生理杂志,1992,8(3) :262-265.DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.1992.03.016.

[8] 杨玮,张倩为,陈巧云,等.2 型糖尿病周围神经病变病人甲状腺激素及抗体表达水平变化的研究[J].安徽医药,2022, 26 (4) : 697-701. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.04.013.

[9] Brain L,Jellinek EH, Ball K. Hashimoto’s disease and encephalopathy [J]. Lancet, 1966, 2 (7462) :512-514. DOI: 10.1016/s0140-6736(66) 92876-5.

[10] Covey TJ,Shucard JL,Benedict RHB,et al. Improved cognitive performance and event-related potential changes following working memory training in patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2018, 4 (1) : 2055217317747626. DOI: 10.1177/2055217317747626.

[11] Atchley R,Klee D,Memmott T,et al. Event-related potential correlates of mindfulness meditation competence [J]. Neuroscience, 2016, 320: 83-92. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.051.

[12] Ramautar JR, Kok A, Ridderinkhof KR.Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm[J].Biol Psychol,2006 , 72 (1) :96-109. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.08.001.

[13] Shen IH, Tsai SY, Duann JR.Inhibition control and error processing in children with attention deficit/hyperactivity disorder:an event-related potentials study [J]. IntJPsychophysiol, 2011, 81 (1) : 1-11. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2011.03.015.

[14] 袁莉莉,栾迪,丁贤慧,等.甲状腺功能亢进症患者反应抑制能力的事件相关电位研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2019,40(22) :2784-2787.DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.22.004.

[15] Munte TF,Radamm C,Johannes S,et al.Alterations of cognitive functions induced by exogenous application of thyroid hormones in healthy men: a double-blind cross-over study using event-related brain potentials [J]. Thyroid, 2001, 11 (4) : 385-391. DOI: 10.1089/10507250152039145.

[16] Derakhshan A, Korevaar TIM, Taylor PN,et al. The association of maternal thyroid autoimmunity during pregnancy with child IQ[J].J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 (10) : 3729-3736. DOI: 10.1210/jc.2018-00743.

[17] 徐倩,郑萍萍,惠灿灿,等.孕前甲状腺自身免疫对仔鼠认知功能的影响[J].安徽医学学报,2022,21(1) :83-86.DOI: 10.3969/j.issn.2097-0196.2022.01.031.

[18] 张瑜,林文娟,王玮文.中枢免疫失衡与认知功能障碍:聚焦 TNF α 的作用[J].心理科学进展,2017, 25 (12) : 2036-2042. DOI: 10.3724/SP.J.1042.2017.02036.

[19] 徐巧精,田毅,胡乃元,等.配对免疫球蛋白样受体 B 在认知功能障碍发生机制中作用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2021, 42(3) :321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321761-20200511-00247.

(修回日期:2024-01-23)

(本文编辑:阮仕衡)

《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍 勇	蔡 斌	蔡西国	陈 翔	陈卓铭	丁旭东	何晓阔	黄 怀	贾 杰	江 山
康治臣	兰 月	李旭红	李 哲	刘雅丽	罗 春	舒 彬	宋振华	万春晓	王宏图
王红星	王永慧	温红梅	吴 涛	夏文广	项 洁	胥方元	徐光青	杨初燕	杨永红
余 波	张立新	周 云	朱美兰						