

血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平与甲状腺相关性眼病活动度及病情严重程度的相关性

颜 宇¹, 钟 琴¹, 杨 蕾¹, 张 健², 李爽乐¹

引用: 颜宇, 钟琴, 杨蕾, 等. 血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平与甲状腺相关性眼病活动度及病情严重程度的相关性. 国际眼科杂志, 2025, 25(10):1662-1666.

基金项目: 四川省科学技术厅项目 (No.2025JDKP0174)

作者单位: ¹(643000) 中国四川省自贡市第一人民医院眼科; ²(643000) 中国四川省威远县人民医院眼科

作者简介: 颜宇, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼部肿瘤、眼整形、白内障。

通讯作者: 李爽乐, 硕士研究生, 主任医师, 研究方向: 白内障、眼部肿瘤. m3mwjz@163.com

收稿日期: 2025-02-14 修回日期: 2025-08-22

摘要

目的: 探究血清白细胞介素-35 (IL-35)、免疫球蛋白 4/免疫球蛋白 (IgG4/IgG)、促甲状腺免疫球蛋白 (TSI) 水平与甲状腺相关性眼病 (TAO) 活动度及病情严重程度的相关性分析。

方法: 前瞻性研究。选取 2023 年 1 月至 2024 年 7 月本院收治的 TAO 患者 148 例为观察组, 根据 TAO 活动度分为活动组 75 例和非活动组 73 例, 又根据病情严重程度分为重度组 95 例和轻度组 53 例; 另选取同期体检健康者 148 例为对照组。比较两组参与者血清中 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平; 分析血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平与 TAO 活动度及病情严重程度的相关性; 多因素 Logistic 回归分析影响 TAO 患者病情发展为重度的因素; ROC 曲线分析血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平对 TAO 患者病情发展为重度的诊断价值。

结果: 与对照组相比, 观察组患者血清 IL-35 水平明显降低, IgG4/IgG、TSI 水平明显升高 (均 $P<0.01$)。与非活动组 TAO 患者相比, 活动组患者血清 IL-35 水平明显降低, IgG4/IgG、TSI 水平明显升高 (均 $P<0.01$); 与轻度组相比, 重度组患者血清 IL-35 水平明显降低, 病程、IgG4/IgG、TSI 水平明显升高 (均 $P<0.01$)。血清 IL-35 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈负相关 ($r=-0.529$ 、 -0.554 , 均 $P<0.01$), 血清 IgG4/IgG 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈正相关 ($r=0.625$ 、 0.663 , 均 $P<0.01$), 血清 TSI 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈正相关 ($r=0.594$ 、 0.607 , 均 $P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平均是影响 TAO 患者病情发展为重度的因素 (均 $P<0.01$)。血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平诊断 TAO 患者病情发展为重度的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.868、0.859、0.830, 三者联合诊断的 AUC 为 0.955, 明显高于各单一指标诊断 ($Z_{三者联合-IL-35}=2.893$ 、 $Z_{三者联合-IgG4/IgG}=3.510$ 、 $Z_{三者联合-TSI}=4.157$, $P=0.004$ 、 <0.01 、 <0.01)。

3.510 、 $Z_{三者联合-IL-35}=4.157$, $P=0.004$ 、 <0.01 、 <0.01)。

结论: TAO 患者血清 IL-35 水平明显下调, IgG4/IgG、TSI 水平明显上调, 且 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平与 TAO 活动性及病情严重程度相关, 三者联合对 TAO 患者病情发展为重度具有较高的诊断价值。

关键词: 甲状腺相关性眼病; 白细胞介素-35 (IL-35); 免疫球蛋白 4/免疫球蛋白 (IgG4/IgG); 促甲状腺免疫球蛋白 (TSI)

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.10.20

Correlation of serum IL-35, IgG4/IgG, TSI levels with the activity and severity of thyroid associated ophthalmopathy

Yan Yu¹, Zhong Qin¹, Yang Lei¹, Zhang Jian², Li Shuang¹

Foundation item: Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (No.2025JDKP0174)

¹Department of Ophthalmology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the People's Hospital of Weiyuan, Weiyuan 643000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Li Shuang. Department of Ophthalmology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan Province, China. m3mwjz@163.com

Received: 2025-02-14 Accepted: 2025-08-22

Abstract

• **AIM:** To investigate the correlation of serum interleukin-35 (IL-35), immunoglobulin 4/immunoglobulin (IgG4/IgG), thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) levels with the activity and severity of thyroid associated ophthalmopathy (TAO).

• **METHODS:** Prospective study. A total of 148 TAO patients admitted to our hospital from January 2023 to July 2024 were selected as the observation group. They were assigned into an active group (75 cases) and an inactive group (73 cases) based on their activity level, and were assigned into a severe group (95 cases) and a mild group (53 cases) based on the severity of their condition; another 148 healthy patients who underwent physical examinations were regarded as the control group. The levels of IL-35, IgG4/IgG, and TSI in serum

were compared between the two groups. The correlation between serum IL-35, IgG4/IgG, and TSI levels and TAO activity and severity of illness were analyzed. A multivariate Logistic regression was performed to analyze the influencing factors of TAO patients developing severe symptoms. ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of serum IL-35, IgG4/IgG, and TSI levels for the development of severe TAO in patients.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the serum IL-35 level in the observation group was significantly lower, while IgG4/IgG and TSI levels were significantly higher (all $P < 0.01$). Compared with non-active TAO patients, active TAO patients had significantly lower serum IL-35 level and significantly higher IgG4/IgG and TSI levels (all $P < 0.01$). Compared with the mild TAO patients, severe TAO patients had significantly lower serum IL-35 level and significantly higher disease duration, IgG4/IgG, and TSI levels (all $P < 0.01$). The serum IL-35 level was negatively correlated with TAO activity and disease severity ($r = -0.529, -0.554$, both $P < 0.01$), while serum IgG4/IgG level was positively correlated with TAO activity and disease severity ($r = 0.625, 0.663$, both $P < 0.01$). Serum TSI levels were positively correlated with TAO activity and disease severity ($r = 0.594, 0.607$, both $P < 0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum IL-35, IgG4/IgG, and TSI levels were all factors influencing the progression of TAO patients to severe disease (all $P < 0.01$). The areas under the curve (AUC) for diagnosing the progression of TAO patients to severe disease using serum IL-35, IgG4/IgG, and TSI levels were 0.868, 0.859, and 0.830, respectively. The combined AUC for the three markers was 0.955, significantly higher than that of each individual marker ($Z_{\text{three factors combination-IL-35}} = 2.893$, $Z_{\text{three factors combination-IgG4/IgG}} = 3.510$, $Z_{\text{three factors combination-TSI}} = 4.157$, $P = 0.004, < 0.01, < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Serum IL-35 level is significantly downregulated in TAO patients, while IgG4/IgG and TSI levels are significantly upregulated. The levels of IL-35, IgG4/IgG, and TSI are correlated with the activity and severity of TAO, and their combination has high diagnostic value for TAO developing into severe.

• **KEYWORDS:** thyroid associated ophthalmopathy; interleukin-35 (IL-35); immunoglobulin 4/immunoglobulin (IgG4/IgG); thyroid stimulating immunoglobulin (TSI)

Citation: Yan Y, Zhong Q, Yang L, et al. Correlation of serum IL-35, IgG4/IgG, TSI levels with the activity and severity of thyroid associated ophthalmopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(10): 1662-1666.

0 引言

甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种器官特异性自身免疫性疾病,与甲状腺相关,

是由于眼眶组织发生炎症及自身免疫反应引起^[1]。TAO主要影响眼睛和眼眶,常见的临床表现为眼球突出、视力减退、眼部干涩、结膜及眶周组织红斑等,甚至发展为压迫性视神经病变,严重影响患者的日常生活及身体健康^[2]。目前,TAO的发病机制尚不清楚,增加临床诊断和治疗的难度,并且在所有眼眶疾病中,该疾病的发病率较高,受到各位学者的广泛关注^[3]。因此,寻求生物学指标用于临床辅助诊断及病情评估,可尽早诊断和治疗,对提高诊断准确率及评估病情有重要意义。白细胞介素-35(interleukin-35, IL-35)是一种具有重要治疗前景的抗炎细胞因子,参与多种自身免疫性疾病的发生发展过程,研究发现,IL-35可通过调控T淋巴细胞和B淋巴细胞,进而抑制自身免疫性疾病^[4-5]。免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)是免疫球蛋白中的一种,其中IgG4是一种重要的亚类,在多种免疫炎性相关疾病中发挥重要作用^[6]。IgG4水平升高是IgG相关疾病(immunoglobulin-G 4 related disease, IgG-RD)的重要特征,常用于诊断IgG-RD,而IgG4/IgG比值可提高诊断的准确性^[7]。促甲状腺免疫球蛋白(thyroid stimulating immunoglobulin, TSI)是促甲状腺激素受体自身抗体(thyrotropin receptor antibodies, TRAb)的一种类型,参与激活甲状腺细胞持续的信号转导,研究发现,TSI在TAO患者血清中表达上调,可用于TAO的诊断^[8]。但是关于血清IL-35、IgG4/IgG、TSI水平在TAO中的作用及其与疾病的发生发展的关系仍需探索,基于此,本研究通过检测血清IL-35、IgG4/IgG、TSI水平,进一步分析其与患者TAO活动度及病情严重程度相关性,探究其对TAO患者病情发展为重度的诊断价值,为临床诊断和后续治疗提供新的思路 and 参考。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取2023年1月至2024年7月本院收治的TAO患者148例为观察组。按照TAO程度的临床活动性评分(clinical activity score, CAS)结合眼眶MRI检查结果^[9]分为两组:活动组75例为CAS评分 ≥ 3 分且眼外肌T2加权像(T2WI)与同侧颞肌或脑白质相比呈高信号;非活动组73例为CAS评分 < 3 分且信号强度降低或不提高。根据NOSPECS评分标准对病情严重程度进行分级^[10]:4-6级为重度组95例;0-3级为轻度组53例。另选取同期体检健康者148例为对照组。纳入标准:(1)观察组患者均符合TAO相关诊断标准^[9];对照组无甲状腺疾病、眼部疾病或其他慢性疾病;(2)所有参与者临床资料完整。排除标准:(1)观察组患者入院前接受过相关治疗;(2)恶性肿瘤患者;(3)患有其他自身免疫性疾病者;(4)患感染性疾病者;(5)患精神或认知功能异常者。本研究获得本院伦理委员会批准(批号:2022-12-105)。所有参与者均自愿加入本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 观察组患者入院后次日,对照组参与者体检当日清晨,均抽空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,在-80℃冰箱中保存。采用ELISA对血清IL-35、TSI水平进行检测,吸取50 μ L血清样品加入96孔板中,37℃孵育1 h后洗涤,加入酶标抗体50 μ L,37℃孵

育 1 h 后洗涤,加入显色液显色,加入终止液终止反应,最后用酶标仪测定。采用免疫散射比浊法检测 IgG4、IgG 水平,计算 IgG4/IgG 值。

统计学分析:采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 法分析血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平与 TAO 活动度及病情严重程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 TAO 患者病情发展为重度的因素;ROC 曲线分析血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平对 TAO 患者病情发展为重度的诊断价值,并采用 Delong 检验比较曲线下面积 (area under the curve, AUC)。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组参与者一般资料比较 观察组 148 例中男 70 例,女 78 例,年龄 38-60(平均 50.22 ± 5.85) 岁;对照组 148 例

中男 73 例,女 75 例,年龄 40-60(平均 50.37 ± 5.92) 岁。两组参与者性别、年龄比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.122, t = 0.219$, 均 $P > 0.05$)。

2.2 两组参与者血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平比较 与对照组相比,观察组患者血清 IL-35 水平明显降低, IgG4/IgG、TSI 水平明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1。

2.3 不同 TAO 活动度组患者血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平比较 与非活动组相比,活动组患者血清 IL-35 水平明显降低, IgG4/IgG、TSI 水平明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 2。

2.4 不同病情程度的 TAO 患者临床资料比较 与轻度组相比,重度组病程明显升高,血清 IL-35 水平明显降低, IgG4/IgG、TSI 水平明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),其余临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 3。

表 1 两组参与者血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平比较

组别	例数	IL-35 (pg/mL)	IgG4/IgG (%)	TSI (IU/L)	$\bar{x} \pm s$
观察组	148	6.55±1.82	5.80±1.55	0.75±0.23	
对照组	148	12.34±3.38	2.39±0.84	0.33±0.09	
t		18.349	23.531	20.688	
P		<0.01	<0.01	<0.01	

注:观察组为 TAO 患者;对照组为同期体检健康者。

表 2 不同 TAO 活动度组患者血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平比较

组别	例数	IL-35 (pg/mL)	IgG4/IgG (%)	TSI (IU/L)	$\bar{x} \pm s$
活动组	75	5.46±1.56	6.83±1.85	0.93±0.27	
非活动组	73	7.66±2.08	4.74±1.24	0.57±0.18	
t		7.292	8.051	9.518	
P		<0.01	<0.01	<0.01	

注:活动组为 TAO 患者 CAS 评分 ≥ 3 分且眼外肌 T2 加权像 (T2WI) 与同侧颞肌或脑白质相比呈高信号;非活动组为 TAO 患者 CAS 评分 < 3 分且信号强度降低或不提高。

表 3 不同病情程度的 TAO 患者临床资料比较

指标		重度组 ($n = 95$)	轻度组 ($n = 53$)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		50.33±5.94	50.01±5.68	0.319	0.750
性别 (例, %)	男	48 (50.5)	22 (41.5)	1.110	0.292
	女	47 (49.5)	31 (58.5)		
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		23.65±3.32	23.47±3.09	0.324	0.746
病程 ($\bar{x} \pm s$, mo)		11.74±2.43	9.89±2.21	4.584	<0.01
吸烟史 (例, %)	有	39 (41.1)	18 (34.0)	0.722	0.395
	无	56 (58.9)	35 (66.0)		
饮酒史 (例, %)	有	30 (31.6)	19 (35.9)	0.280	0.597
	无	65 (68.4)	34 (64.1)		
高血压 (例, %)	有	23 (24.2)	15 (28.3)	0.298	0.585
	无	72 (75.8)	38 (71.7)		
糖尿病 (例, %)	有	26 (27.4)	10 (18.9)	1.335	0.248
	无	69 (72.6)	43 (81.1)		
IL-35 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)		5.84±1.57	7.82±2.26	6.258	<0.01
IgG4/IgG ($\bar{x} \pm s$, %)		6.57±1.75	4.43±1.19	7.932	<0.01
TSI ($\bar{x} \pm s$, IU/L)		0.88±0.26	0.53±0.17	8.800	<0.01

2.5 血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平与 TAO 活动度及病情严重程度的相关性 血清 IL-35 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈负相关($r = -0.529$ 、 -0.554 , 均 $P < 0.01$), 血清 IgG4/IgG 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈正相关($r = 0.625$ 、 0.663 , 均 $P < 0.01$), 血清 TSI 水平与 TAO 活动度及病情严重程度呈正相关($r = 0.594$ 、 0.607 , 均 $P < 0.01$)。

2.6 多因素 Logistic 回归分析影响 TAO 患者病情发展为重度的因素 以 TAO 患者病情是否发展为重度(是 = 1, 否 = 0)为因变量, 以病程(实测值)、血清 IL-35 水平(实测值)、血清 IgG4/IgG 水平(实测值)、血清 TSI 水平(实测值)为自变量, 行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平均为影响 TAO 患者病情发展为重度的因素(均 $P < 0.05$), 见表 4。

2.7 血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平对 TAO 患者病情发展为重度的诊断价值 采用 Logistic 回归分析构建血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 联合评估 TAO 患者病情发展为重度的诊断模型, 公式为 $Z = 0.051 \times \text{IL-35} + 0.909 \times \text{IgG4/IgG} + 2.154 \times \text{TSI} - 0.692$ 。ROC 曲线分析显示, IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平诊断 TAO 患者发展为重度的曲线下面积(AUC)分别为 0.868、0.859、0.830, 三者联合诊断的 AUC 为 0.955, 三者联合诊断的 AUC 明显高于各单一指标诊断($Z_{\text{三者联合-IL-35}} = 2.893$ 、 $Z_{\text{三者联合-IgG4-IgG}} = 3.510$ 、 $Z_{\text{三者联合-TSI}} = 4.157$, $P = 0.004$ 、 < 0.01 、 < 0.01), 三者联合诊断的敏感度为 96.84%, 特异度为 81.13%, 见表 5 和图 1。

3 讨论

TAO 是因甲状腺自身免疫疾病引发的眼部疾病, 发病基础是眼眶组织的炎症及自身免疫反应, 其中 T 细胞在甲状腺和球后组织常见自身抗原产生的自身抗体中占据关键作用^[11]。随着免疫学、分子生物学等相关研究不断进展, 对 TAO 的相关研究不断深入, 研究发现, TAO 的发展是一个动态的慢性过程, 并且与甲状腺功能异常密切相关^[12]。目前, TAO 的发病机制尚未明确, 并且对该疾病病情评估受到主观性影响, 缺乏客观的评判标准, 治疗效果欠佳^[13], 因此, 寻求有效指标用于临床诊断和病情评估中, 对后续采取针对性治疗提供一定参考。

IL-35 作为具有免疫抑制功能的细胞因子, 可通过调控 Treg 平衡, 促进分泌炎症细胞因子, 并抑制 Th17 分化, 进而参与免疫调节过程^[14]。研究发现, IL-35 具有抗炎和免疫调节特性, 可诱导 Treg 细胞, 促进调节性 B 细胞, 进

而抑制巨噬细胞以及效应 T 细胞, 发挥抗炎及免疫抑制作用, 在 TAO 的发展中占据关键作用^[15]。Gao 等^[16]研究表明, IL-35 介导的信号通路、细胞因子活性、T 细胞分化等相关基因, 在 TAO 疾病中均存在显著差异, 对维持自身免疫性疾病中免疫平衡发挥重要作用。本研究通过对比 TAO 患者与健康人群、TAO 活动性与非活动性患者, 以及疾病重度与轻度患者的血清 IL-35 水平发现, 与 Gao 等^[16]的前期结论相呼应, TAO 患者血清 IL-35 水平显著低于健康对照, 且随着疾病活动性增强和病情加重, IL-35 水平呈阶梯式下降。这不仅进一步佐证了 IL-35 相关基因在 TAO 疾病进程中的重要性, 更从蛋白表达层面揭示 IL-35 水平下调可能通过引发免疫失衡、削弱抗炎能力, 深度参与 TAO 的病理进展过程。但是其在该疾病中的作用机制仍待进一步探索。

近年来, 随着 IgG-RD 相关研究逐渐深入, 研究发现, IgG4 在自身免疫性疾病中发挥重要作用, IgG4/IgG 是评估病情的重要指标^[17]。Sheremeta 等^[18]发现, TAO 患者血清 IgG4 水平明显上升, 且 IgG4/IgG 比值升高, 与患者病情发展密切相关, 参与调控甲状腺功能。Zhao 等^[19]研究表明, IgG4/IgG 比值与 TAO 患者活动度存在密切联系, 活动期患者 IgG4/IgG 比值明显升高, 并且与 CAS 评分相关。本研究通过对照分析发现, TAO 患者血清 IgG4/IgG 比值

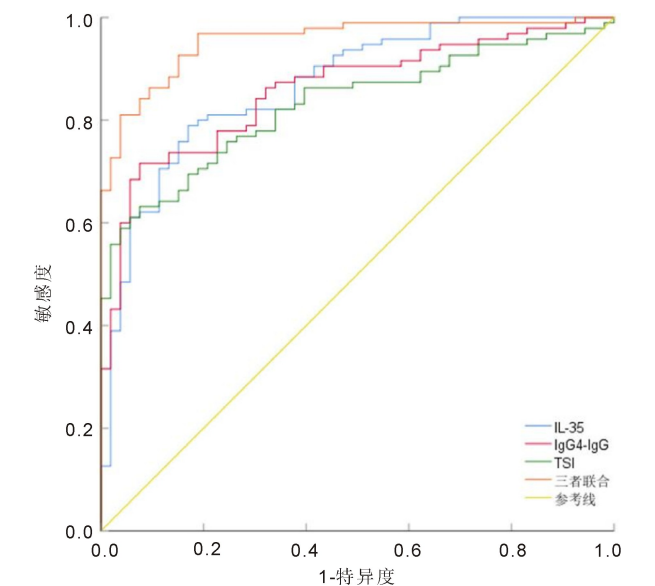


图 1 血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平对 TAO 患者病情发展为重度的 ROC 曲线。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 TAO 患者病情发展为重度的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
病程	0.623	0.319	3.817	0.051	1.865	0.998–3.485
IL-35	-0.152	0.066	5.303	0.021	0.859	0.755–0.978
IgG4/IgG	0.623	0.301	4.280	0.039	1.864	1.033–3.362
TSI	0.700	0.309	5.126	0.024	2.013	1.099–3.689

表 5 血清 IL-35 和 IgG4/IgG 及 TSI 水平对 TAO 患者病情发展为重度的诊断价值

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)	Youden 指数
IL-35	0.868	6.95 pg/mL	0.803–0.918	78.95	83.02	0.620
IgG4/IgG	0.859	5.44 %	0.793–0.911	71.58	92.45	0.640
TSI	0.830	0.79 IU/L	0.759–0.887	63.19	92.45	0.556
三者联合	0.955		0.908–0.982	96.84	81.13	0.780

较健康人群显著升高,且活动性患者较非活动性患者呈现更明显的上调趋势,不仅完整复现了 Sheremeta 等^[18]对 IgG4/IgG 比值异常变化的观察,更与 Zhao 等^[19]提出的活动度关联性结论高度契合。研究结果从不同样本维度进一步验证了 IgG4/IgG 比值作为 TAO 病情监测指标的临床价值,为疾病活动度评估及诊疗提供了新的佐证。

研究发现,TSI 水平在 TAO 发病机制中占据重要地位,经证实,在 TAO 患者血清中 TSI 水平明显升高,并且可能与甲状腺功能、疾病活动度及严重程度密切相关,可作为生物标志物^[20-21]。Hötte 等^[22]研究表明,眼眶成纤维细胞中促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR)表达是 TAO 发展的重要靶点,TSI 可调控 TSHR 的信号传导过程,进而参与 TAO 的发生,TSI 检测可用于评估 TAO 的发生发展。本研究中,TAO 患者血清 TSI 水平明显高于体检健康者,且活动性患者血清 TSI 水平明显高于非活动性患者,进一步分析发现,重度患者血清 TSI 水平明显高于轻度组,说明 TSI 水平变化与 TAO 的发生发展过程密切相关,可作为有效生物标志物用于临床诊断和病情评估中。

经相关性分析可知,血清 IL-35 水平与活动度及严重程度呈负相关,IgG4/IgG、TSI 水平与活动度及严重程度呈正相关,说明血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平与 TAO 的活动度及严重程度相关,可作为有效指标用于临床评估患者病情,为后续制定合理的治疗方案提供一定参考。ROC 曲线分析可知,血清 IL-35、IgG4/IgG、TSI 水平诊断 TAO 患者发展为重度的 AUC 分别为 0.868、0.859、0.830,三者联合诊断的 AUC 为 0.955,三者联合诊断的 AUC 明显高于各单一指标诊断,说明三者联合诊断具有较高的诊断价值,可应用于临床辅助诊断,对提高诊断准确率提供一定参考依据。

综上所述,TAO 患者血清 IL-35 水平明显下调,IgG4/IgG、TSI 水平明显上调。研究证实,IL-35、IgG4/IgG、TSI 不仅与 TAO 疾病活动性、严重程度存在密切关联,且三者联合检测在评估 TAO 患者病情进展风险、预测重度 TAO 发生方面展现出极高的临床诊断效能。该发现为 TAO 疾病的精准化病情评估和早期干预提供了全新的生物标志物组合,有望助力临床医生更高效地识别高风险患者,优化治疗策略,提升诊疗水平与患者预后管理质量。本研究也存在一些不足之处,缺乏对血清指标 IL-35、IgG4/IgG、TSI 在 TAO 发生发展中的作用机制进一步探究,且由于样本量受限,样本间也存在着区域差异和个体差异,需要更多的临床病例对照数据验证此分析结果的可靠性,后续将增加样本量,进行深入的探究和分析。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:颜宇论文选题与修改,初稿撰写;钟琴、杨蕾、张健文献检索,数据分析;李爽乐选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 郭威,李冬梅. OCT 和 OCTA 在甲状腺相关眼病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(10):1576-1581.
[2] Ma C, Li H, Lu S, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy: the role of oxidative stress. Front Endocrinol (Lausanne), 2024,15:1400869.
[3] Huang X, Tang W, Shen Y, et al. The significance of ophthalmological features in diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy. Biomed Eng Online, 2023,22(1):7.

[4] Li LM, Zhang LJ, Zhu SY, et al. Roles of IL-35-producing T and B cells in anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. J Clin Neurosci, 2022,95:75-80.
[5] Reza Lahimchi M, Eslami M, Yousefi B. Interleukin-35 and Interleukin-37 anti-inflammatory effect on inflammatory bowel disease: Application of non-coding RNAs in IBD therapy. Int Immunopharmacol, 2023,117:109932.
[6] Wang W, Li YY, Feng H. The significance of serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 ratio in the diagnosis value of IgG4-related diseases. Discov Med, 2023,35(177):476-482.
[7] Wang WJ, Kang XJ, Ding Y, et al. IgG4-related disease manifested as cutaneous plasmacytosis: a case report. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2023,16:1997-2004.
[8] Liu TQ, Zhang XY, Long L, et al. Clinical evaluation of an automated TSI bridge immunoassay in the diagnosis of Graves' disease and its relationship to the degree of hyperthyroidism. BMC Endocr Disord, 2022,22(1):218.
[9] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组,范先群,等. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年). 中华眼科杂志, 2022(9):646-668.
[10] Tu WL, Yao J, Mei ZJ, et al. Microarray data of lacrimal gland implicates dysregulated protein processing in endoplasmic reticulum in Graves' ophthalmopathy. Front Endocrinol (Lausanne), 2020,11:571151.
[11] Xiong C, Wang Y, Li Y, et al. Identification of optimal feature genes in patients with thyroid associated ophthalmopathy and their relationship with immune infiltration: a bioinformatics analysis. Front Endocrinol (Lausanne), 2023,14:1203120.
[12] 赵静晓,王萍,蒋敏敏,等. 生物制剂在甲状腺相关眼病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(5):772-777.
[13] 胡晓娜,尹雅琪,谷伟军,等. TRAb 水平与甲状腺相关性眼病活动度及严重程度的相关性分析. 国际内分泌代谢杂志, 2022,42(5):334-338.
[14] Gu J, Jiang T, Liu S, et al. Longitudinal Analysis of Ocular Manifestation and Interleukin During Intravitreal Treatment of Vitreoretinal Lymphoma With Methotrexate. Am J Ophthalmol, 2023,251:189-196.
[15] Li Q, Yang CX, Liu C, et al. The circulating IL-35⁺ regulatory B cells are associated with thyroid associated ophthalmopathy. Immun Inflamm Dis, 2024,12(5):e1304.
[16] Gao YN, Li WS. Mechanisms of immune-related differentially expressed genes in thyroid-associated ophthalmopathy based on the GEO database. Ann Transl Med, 2022,10(17):926.
[17] 冯月宁,韩志城,谢宇瑞,等. 血清 IgG₄ 临床分布特征及在 IgG₄ 相关性眼病诊断中的作用. 国际免疫学杂志, 2022,45(6):583-588.
[18] Sheremeta MS, Bessmertnaya EG, Elfimova AR, et al. Clinical and immunological predictors of Graves' orbitopathy after radioiodine therapy of Graves' disease. Probl Endokrinol (Mosk), 2023,69(5):16-24.
[19] Zhao J, Ge Y, Li W, et al. Clinical significance of the detection of serum IgG4 and IgG4/IgG ratio in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. Open Life Sci, 2023,18(1):20220694.
[20] 崔雄鹰,胡杰,阴振晨,等. Graves 病初发患者血清促甲状腺激素受体自身抗体检测的临床效能研究. 标记免疫分析与临床, 2023,30(3):481-486.
[21] Thia B, McGuinness MB, Ebeling PR, et al. Diagnostic accuracy of Immulite[®] TSI immunoassay for thyroid-associated orbitopathy in patients with recently diagnosed Graves' hyperthyroidism. Int Ophthalmol, 2022,42(3):863-870.
[22] Hötte GJ, Kolijn PM, de Bie M, et al. Thyroid stimulating immunoglobulin concentration is associated with disease activity and predicts response to treatment with intravenous methylprednisolone in patients with Graves' orbitopathy. Front Endocrinol (Lausanne), 2024,15(5):415-426.