

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.007

论著·临床

# 血清自分泌运动因子和溶血磷脂酸在弥漫性毒性甲状腺肿中的表达及临床意义

郝晓红 郭海清 郭敏 赵利敏 段拜拜 岳荣荣

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2019MS06034)

作者单位: 012000 内蒙古乌兰察布市中心医院内分泌科

通信作者: 郭敏 E-mail: gh740994666@163.com

**【摘要】** 目的 观察血清自分泌运动因子(ATX)和溶血磷脂酸(LPA)在弥漫性毒性甲状腺肿(GD)中的表达及临床意义。方法 选取2017年4月—2019年5月内蒙古乌兰察布市中心医院内分泌科收治GD患者84例(GD组)并根据甲状腺增大程度分为正常/I度亚组28例、II/III度亚组56例,同期在医院体检健康者62例作为健康对照组。酶联免疫吸附试验检测血清ATX、LPA水平。比较2组血清ATX、LPA表达水平差异及GD组不同亚组血清ATX、LPA水平。Pearson线性相关分析血清ATX、LPA水平与GD血清学指标的相关性,受试者工作特征曲线分析血清ATX、LPA水平对GD的诊断价值。结果 GD组血清ATX、LPA水平高于健康对照组( $t=23.604, 15.810, P$ 均 $<0.001$ );GD组中正常/I度亚组患者血清ATX、LPA水平均显著低于II/III度亚组患者( $t/P=7.591/ <0.001, 6.357/ <0.001$ )。血清ATX与 $FT_4$ 、 $FT_3$ 表达呈显著正相关( $r=0.412, 0.512, P$ 均 $<0.001$ ),与TSH、TGAb、TPOAb、TRAb表达均无明显相关性( $P$ 均 $>0.05$ );血清LPA表达与 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH、TGAb、TPOAb、TRAb表达亦无明显相关性( $P$ 均 $>0.05$ )。血清ATX、LPA单独及联合诊断GD的AUC分别为0.785、0.741、0.862,联合诊断GD的效能较单一指标高( $Z=2.788, 3.375, P=0.005, 0.001$ )。结论 GD患者血清ATX、LPA水平明显升高,血清ATX、LPA联合检测对诊断GD具有较高的诊断价值。

**【关键词】** 弥漫性毒性甲状腺肿;自分泌运动因子;溶血磷脂酸;诊断;临床意义**【中图分类号】** R581.3 **【文献标识码】** A

## Expression and clinical significance of serum autocrine motor factor and lysophosphatidic acid in diffuse toxic goiter

Hao Xiaohong, Guo Haiqing, Guo Min, Zhao Limin, Duan Baibai, Yue Rongrong. Department of Endocrine, Inner Mongolia Ulanqab Central Hospital, Inner Mongolia Ulanqab 012000, China

Corresponding author: Guo Min E-mail: gh740994666@163.com

Funding program: General Project of Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019MS06034)

**【Abstract】 Objective** To observe the expression and clinical significance of serum autotaxin (ATX) and lysophosphatidic acid (LPA) in diffuse toxic goiter (GD). **Methods** A total of 84 GD patients (GD group) were selected from April 2017 to May 2019 in Ulanqab Central Hospital in Inner Mongolia. Group of 56 cases, 62 cases of healthy people in the hospital for physical examination during the same period as the healthy control group. Serum ATX and LPA levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The differences in serum ATX and LPA expression levels between the two groups and different GD sub-groups were compared. The correlation between serum ATX and LPA levels and GD serological indexes was analyzed by Pearson linear correlation analysis, and the diagnostic value of serum ATX and LPA levels in GD was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Serum ATX and LPA levels in GD group were higher than those in healthy control group ( $t=23.604, 15.810$ , both  $P<0.001$ ). Serum ATX and LPA levels in normal/grade I sub-group were significantly lower than grade II/III sub-group ( $t/P=7.591/ <0.001, 6.357/ <0.001$ ). Serum ATX was significantly positively correlated with the expressions of  $FT_4$  and  $FT_3$  ( $r=0.412, 0.512, P<0.001$ ), but had no significant correlation with the expressions of TSH, TGAb, TPOAb and TRAb (all  $P>0.05$ ). There was no significant correlation between the expression of serum LPA and the expression of  $FT_3$ ,  $FT_4$ , TSH, TGAb, TPOAb and TRAb (all  $P>0.05$ ). The AUC of serum ATX and LPA alone and combined to diagnose GD were 0.785, 0.741, and 0.862, respectively. The combined diagnostic efficacy of GD was higher than that of single index ( $Z=2.788, 3.375, P=0.005, 0.001$ ). **Conclusion** Serum ATX and LPA levels

in GD patients were significantly increased ,the combined detection of serum ATX and LPA has a high diagnostic value for the diagnosis of GD.

**【Key words】** Diffuse toxic goiter; Autocrine motility factor; Lysophosphatidic acid; Diagnosis; Clinical significance

弥漫性毒性甲状腺肿( Graves' disease ,GD) 以弥漫性甲状腺肿和甲状腺功能亢进为特征 ,表现为外周血甲状腺素升高且甲状腺特异性自身抗体阳性<sup>[1]</sup>。GD 的发病涉及复杂免疫系统功能的紊乱 ,但目前 GD 的具体发病机制仍不清楚。自分泌运动因子( autotaxin ,ATX) 是一种将溶血磷脂酰胆碱水解成溶血磷脂酸( lysophosphatidic acid ,LPA) 的酶<sup>[2]</sup>。研究发现 ,ATX 参与多种免疫相关性疾病 ,ATX 与原发性胆汁性肝硬化患者的皮肤瘙痒有关<sup>[3-6]</sup> ,GD 患者中亦可观察到同样的临床症状。此外 ,研究发现 ,LPA 能够促进幼稚 T 细胞的运动和迁移 ,促进 T 淋巴细胞进入淋巴结<sup>[7]</sup>。LPA 还可增强 B 淋巴细胞中免疫球蛋白的分泌<sup>[8]</sup>。因此 ,ATX 和 LPA 可能参与 GD 的发生发展。本研究通过检测 GD 患者血清中 ATX 和 LPA 水平变化 ,分析两者与 GD 临床参数的相关性 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 4 月—2019 年 5 月内蒙古乌兰察布市中心医院内分泌科治疗 GD 患者 84 例(GD 组) ,其中男 27 例 ,女 57 例; 年龄 31 ~ 58 (36.15 ± 7.26) 岁; 甲状腺增大程度: 正常/ I 度 28 例 ,II / III 度 56 例; 甲状腺相关眼病 32 例; 有吸烟史 13 例 ,饮酒史 14 例; 有家族遗传史 3 例。选取同期在医院体检中心健康体检者 62 例作为健康对照组 ,其中男 24 例 ,女 38 例; 年龄 30 ~ 61 (37.24 ± 7.51) 岁; 有吸烟史 9 例 ,饮酒史 10 例。2 组性别、年龄、吸烟史、饮酒史比较 ,差异无明显统计学意义 (P > 0.05)。本研究经医院伦理委员会批准(2017-042) ,受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①GD 的诊断符合“中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能亢进症”<sup>[9]</sup>; ②均为汉族患者 ,临床资料齐全; ③初次就诊 ,既往未进行抗甲状腺治疗; ④均接受抗甲状腺药物甲硫咪唑治疗。(2) 排除标准: ①发热患者; ②妊娠期或哺乳期妇女; ③心、肝、肾功能严重障碍者; ④合并其他内分泌疾病、自身免疫性疾病; ⑤合并甲状腺癌、单纯性甲状腺肿等甲状腺功能异常。

1.3 观测指标与方法 健康对照组体检当日、GD 组抗甲状腺药物治疗前清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml。常规分离血清备用。

1.3.1 血清 ATX、LPA 水平检测: 采用酶联免疫吸附

试验检测血清 ATX、LPA 水平 ,试验步骤按照试剂盒说明书进行( ATX 试剂盒购自上海百奥莱博生物公司 ,LPA 试剂盒购自上海茁彩生物公司)。

1.3.2 甲状腺相关指标检测: 采用全自动免疫化学发光分析仪及其配套试剂( Roche Diagnostics GmbH 公司 ,型号 cobas 6000 e 601) 测定血清游离三碘甲状腺原氨酸( free triiodothyronine ,FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素( free thyroxine ,FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素( thyroid stimulating hormone ,TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体( thyroid peroxidase antibody ,TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体( thyroglobulin antibody ,TGAb)、促甲状腺素受体抗体( thyroid stimulating hormone receptor antibody ,TRAb) 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料用频数或率(%) 表示 ,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 采用 Pearson 相关性分析血清 ATX、LPA 水平与 GD 血清学指标的相关性; 采用受试者工作特征曲线( ROC) 分析血清 ATX、LPA 对 GD 的诊断价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ATX 和 LPA 水平比较 与健康对照组比较 ,GD 组血清 ATX、LPA 水平显著升高 (P 均 < 0.01); GD 患者正常/ I 度亚组血清 ATX、LPA 水平均显著低于 II / III 度亚组 ,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01) ,见表 1。

表 1 健康对照组及 GD 组血清 ATX、LPA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 1 Comparison of serum ATX and LPA levels between healthy control group and GD group

组 别	例数	ATX( mg/L)	LPA( $\mu$ mol/L)
健康对照组	62	0.51 ± 0.12	2.25 ± 0.34
GD 组	84	1.49 ± 0.31	4.81 ± 1.24
正常/ I 度亚组	28	1.13 ± 0.34	3.56 ± 1.55
II / III 度亚组	56	1.67 ± 0.29	5.44 ± 1.12
t/P 组间值		23.604/ <0.001	15.810/ <0.001
t/P GD 亚组间值		7.591/ <0.001	6.357/ <0.001

注: ATX. 自分泌运动因子; LPA. 溶血磷脂酸

2.2 2 组甲状腺相关指标比较 与健康对照组比较 ,GD 组血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TgAb、TPOAb、TRAb 明显升高

( $P$  均  $< 0.05$ ) ,血清 TSH 水平降低 ( $P < 0.01$ ) ,见表 2。

表 2 健康对照组和 GD 组甲状腺功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of parathyroid function indexes between healthy control group and GD group

项 目	健康对照组 ( $n = 62$ )	GD 组 ( $n = 84$ )	$t$ 值	$P$ 值
FT <sub>3</sub> ( pmol/L)	4.56 ± 1.79	26.84 ± 11.21	15.491	<0.001
FT <sub>4</sub> ( pmol/L)	16.54 ± 3.69	68.65 ± 22.78	17.825	<0.001
TSH( mIU/L)	1.27 ± 0.65	0.02 ± 0.01	17.659	<0.001
TgAb( IU/ml)	阴性	678.82 ± 122.36	-	-
TPOAb( IU/ml)	阴性	213.65 ± 32.92	-	-
TRAb( IU/ml)	阴性	16.65 ± 4.78	-	-

注: FT<sub>3</sub>. 游离三碘甲状腺原氨酸; FT<sub>4</sub>. 游离甲状腺素; TSH. 促甲状腺激素; TgAb. 抗甲状腺球蛋白抗体; TPOAb. 抗甲状腺过氧化物酶抗体; TRAb. 促甲状腺激素受体抗体

### 2.3 血清 ATX、LPA 水平与 GD 血清学指标的相关性

血清 ATX 与 FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub> 表达呈显著正相关 ( $P$  均  $< 0.01$ ) ,与 TSH、TGAb、TPOAb、TRAb 表达无明显相关性 ( $P$  均  $> 0.05$ ) ;血清 LPA 表达与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH、TGAb、TPOAb、TRAb 表达均无明显相关性 ( $P$  均  $> 0.05$ ) ,见表 3。

表 3 血清 ATX、LPA 水平与 GD 血清学指标的相关性

Tab. 3 Correlation between serum ATX and LPA levels and GD serological indexes

指标	ATX		LPA	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
FT <sub>3</sub>	0.412	<0.001	0.216	0.154
FT <sub>4</sub>	0.512	<0.001	0.332	0.070
TSH	0.223	0.321	0.202	0.191
TGAb	0.314	0.129	0.374	0.059
TPOAb	0.275	0.303	0.301	0.083
TRAb	0.134	0.457	0.146	0.406

注: ATX. 自分泌运动因子; LPA. 溶血磷脂酸; FT<sub>3</sub>. 游离三碘甲状腺原氨酸; FT<sub>4</sub>. 游离甲状腺素; TSH. 促甲状腺激素; TgAb. 抗甲状腺球蛋白抗体; TPOAb. 抗甲状腺过氧化物酶抗体; TRAb. 促甲状腺激素受体抗体

### 2.4 血清 ATX、LPA 水平诊断 GD 的价值 血清 ATX、

LPA 单独及联合检测诊断 GD 的 AUC 分别为 0.785、0.741、0.862 ,血清 ATX、LPA 联合诊断 GD 的效能优于各单项指标 ( $Z = 2.788、3.375$  , $P = 0.005、0.001$ ) ,见表 4、图 1。

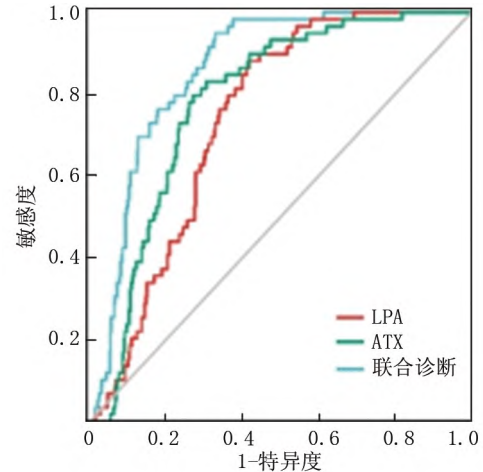


图 1 血清 ATX、LPA 单独及联合诊断 GD 的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curves of serum ATX and LPA alone and in combination in the diagnosis of GD

### 3 讨论

GD 是甲状腺功能亢进症最常见的病因 ,女性较为常见 ,年发病率为 20/10 万 ~ 50/10 万<sup>[10]</sup>。目前 GD 的标准治疗是使用抗甲状腺药物如甲硫咪唑等抑制甲状腺激素的合成和分泌;然而 ,部分 GD 患者由于疾病的活动性单独用药难以控制 ,需要使用放射性碘或消融手术进行治疗<sup>[11]</sup>。此外 ,部分 GD 患者药物治疗缓解后仍有复发的风险<sup>[12]</sup>。目前认为 GD 的发生与免疫紊乱有关 ,针对促甲状腺激素受体的自身免疫抗体过度刺激可促进甲状腺激素的分泌 ,导致 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 过度释放入血。然而 ,GD 发生免疫紊乱的机制仍有待充分阐明。因此 ,研究 GD 的发病机制 ,寻找新的疗法和血清生物标志物是近年来 GD 的研究热点。

ATX 作为一种水解酶 ,能将溶血磷脂酰胆碱水解成 LPA。ATX 主要负责产生大部分细胞外 LPA ,广泛表达于脂肪组织、肺支气管上皮、脑脉络丛上皮等人体

表 4 血清 ATX、LPA 单独及联合诊断 GD 的 ROC 曲线分析

Tab. 4 The ROC curve analysis of serum ATX and LPA alone and in combination in the diagnosis of GD

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	$P$ 值	敏感度	特异度	约登指数
血清 ATX	1.54 mg/L	0.785	0.730 ~ 0.824	0.009	0.693	0.785	0.478
血清 LPA	4.87 $\mu$ mol/L	0.741	0.719 ~ 0.832	0.008	0.918	0.433	0.351
两项联合	—	0.862	0.822 ~ 0.913	0.005	0.898	0.756	0.654

注: ATX. 自分泌运动因子; LPA. 溶血磷脂酸

多种正常组织。ATX 基因的表达受多种促炎介质诱导,包括许多细胞中的 Toll 样受体配体、I 型干扰素、肿瘤坏死因子和白介素 6 等,ATX 通过调节 LPA 表达水平,参与和放大炎症反应信号通路<sup>[13]</sup>。ATX 基因表达还受其酶解产物 LPA 的负调控<sup>[14]</sup>。LPA 是一种小的水溶性生物活性脂质,LPA 通过与 G 蛋白偶联 LPA 受体或晚期糖基化末端受体结合,影响多种细胞和组织活动,包括增殖、存活、趋化性和组织发育。据报道,ATX、LPA 参与包括支气管哮喘、炎症肠病等多种免疫性疾病的发生发展<sup>[15-16]</sup>。GD 的发生涉及复杂免疫系统的功能紊乱。因此推测,血清中 ATX、LPA 可能参与 GD 的发生发展。本研究中,GD 患者血清 ATX、LPA 水平升高,并且血清 ATX 水平与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 呈显著正相关。因此推测血清 ATX 水平可能受到甲状腺素水平的调节。有学者在甲状腺切除的 GD 患者中发现,血清 ATX 水平较低,亦提示 ATX 可能受到甲状腺素的调节。Nojiri 等<sup>[17]</sup>研究表明,ATX 主要来源于脂肪细胞,在细胞实验中亦证实,用 FT<sub>3</sub> 或 FT<sub>4</sub> 处理 3T3L1 脂肪细胞 24 h 后,3T3L1 脂肪细胞中的 ATX 表达显著升高,并加速脂肪堆积,进一步证实上述推测。LPA 作为 ATX 的酶解产物,在 ATX 表达水平升高时,LPA 表达亦显著升高,LPA 进一步通过激活甲状腺自身免疫反应,促进 GD 的疾病进展。研究表明,ATX/LPA 途径激活能够促进基质金属蛋白酶 13 的表达,加重骨关节炎自身免疫炎症反应的进展<sup>[18]</sup>。而基质金属蛋白酶 13 的表达增加导致眼窝软组织的再生功能障碍及细胞外基质的重塑能力异常,合成和降解稳态失调,导致 Graves 眼病的发生<sup>[19]</sup>。

有研究报道,GD 患者血清 ATX、LPA 水平与 Graves 病的活动性相关,并可能是 GD 新的治疗靶点。目前 ATX、LPA 在 GD 发病机制中的作用尚不清楚。研究表明,ATX 能够通过诱导分泌炎症细胞因子、趋化因子和血小板衍生生长因子,加重甲状腺炎症反应<sup>[20]</sup>。研究发现,LPA 可诱导 B 细胞增殖,刺激 B 细胞分泌产生 TRAb 等免疫球蛋白,作用于甲状腺上皮细胞,刺激甲状腺激素的释放<sup>[21-22]</sup>。此外,LPA 能够诱导未成熟树突细胞的趋化性,促进白介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎细胞因子的分泌,促进 T 细胞的激活和黏附,加重甲状腺自身免疫炎症反应损伤<sup>[23-24]</sup>。因此,ATX、LPA 可能通过加重甲状腺的自身免疫功能紊乱导致 GD 病情恶化,监测治疗前后血清 ATX、LPA 可能有助于判断 GD 的疾病活动性,值得临床深入研究。本研究表明,血清 ATX、LPA 联合检测对 GD 具有较高的诊断价值,并且具有较高的诊断敏感度和特异

度。既往研究亦证实,在其他引起甲状腺功能亢进症的疾病,如亚急性甲状腺炎、Plummer 病中,血清 ATX、LPA 水平均未发生变化<sup>[25]</sup>,表明 GD 中血清 ATX、LPA 水平升高具有较高的特异性,是新的 GD 血清生物标志物。因此,血清 ATX、LPA 升高对 GD 具有较高的诊断及鉴别诊断价值,值得临床深入探索。

综上所述,GD 患者血清 ATX、LPA 水平明显升高,血清 ATX、LPA 联合检测对诊断 GD 具有较高的诊断价值。血清 ATX、LPA 与 FT<sub>4</sub>、TRAb 表达呈显著正相关,可能是新的 GD 诊断和治疗的分子标志物。但是,目前 ATX、LPA 在 GD 中的具体作用机制尚不清楚,需要进一步的基础研究进行探索。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郝晓红:设计研究方案、研究过程,论文撰写;郭海清:分析、收集和整理数据,进行统计学分析;郭敏:提出研究方向和思路,分析、收集和整理数据,论文审核;赵利敏:实施研究过程,文献搜集整理,论文修改;段拜拜:进行统计学分析;岳荣荣:课题设计

参考文献

- [1] 黄彩虹,吕岩. 毒性弥漫性甲状腺肿患者游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、抗甲状腺过氧化物酶抗体表达变化及其对疾病严重程度的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(10): 1230-1232, 1236.
- [2] Huang CH, Lyu Y. Expression changes of free triiodothyronine, serum free thyroxine and anti-thyroid peroxidase antibody in patients with toxic diffuse goiter and their effects on disease severity [J]. Chinese Journal of Hygienic Inspection 2021, 31(10): 1230-1232, 1236.
- [3] Magkrioti C, Galaris A, Kanellopoulou P, et al. Autotaxin and chronic inflammatory diseases [J]. J Autoimmun 2019, 104(6): 1023-1037. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102327.
- [4] Ninou I, Magkrioti C, Aidinis V. Autotaxin in pathophysiology and pulmonary fibrosis [J]. Front Med (Lausanne) 2018, 5: 180-191. DOI: 10.3389/fmed.2018.00180.
- [5] 卫中,张刚,甘洪颖. 血清自分泌运动因子诊断非酒精性脂肪肝合并肝纤维化的价值研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(11): 789-791. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.010.
- [6] Wei Z, Zhang G, Gan HY. Study on the value of serum autocrine exercise factor in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver complicated with liver fibrosis [J]. Journal of Clinical Internal Medicine 2020, 37(11): 789-791. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.010.
- [7] Benesch MGK, Tang X, Brindley DN. Autotaxin and breast cancer: Towards overcoming treatment barriers and sequelae [J]. Cancers (Basel) 2020, 12(2): 374-383. DOI: 10.3390/cancers12020374.
- [8] Sun Y, Zhang W, Evans JF, et al. Autotaxin, pruritus and primary biliary cholangitis (PBC) [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(8): 795-800. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.03.019.
- [9] Matas-Rico E, Frijlink E, van der Haar òvila I, et al. Autotaxin impedes anti-tumor immunity by suppressing chemotaxis and tumor in-

- filtration of CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Cell Rep* , 2021 , 37 ( 7 ) : 110013. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110013.
- [8] Lin S ,Haque A ,Raeman R ,et al. Autotaxin determines colitis severity in mice and is secreted by B cells in the colon [J]. *FASEB J* , 2019 ,33 ( 3 ) : 3623-3635. DOI: 10.1096/fj.201801415RR.
- [9] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志* 2007 ,46 ( 10 ) : 876-882. DOI: 10.3760/j.issn:0578-4426.2007.10.035.  
Compilation group of "Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid diseases in China" of endocrinology branch of Chinese Medical Association. hyperthyroidism [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine* ,2007 ,46 ( 10 ) : 876-882 DOI: 10.3760/j.issn:0578-4426.2007.10.035.
- [10] Zimmermann MB ,Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol* ,2015 ,3 ( 4 ) : 286-295. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6.
- [11] 董佳佳 ,章斌 ,韩江琴 ,等. 305 例 Graves 病患者<sup>131</sup>I 治疗后 1 年疗效及影响因素分析 [J]. *中国血液流变学杂志* 2021 ,31 ( 2 ) : 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2021.02.028.  
Dong JJ ,Zhang B ,Han JQ ,et al. Analysis of curative effect and influencing factors of 305 patients with Graves disease <sup>131</sup>I one year after treatment [J]. *Chinese Journal of Hemorheology* 2021 ,31 ( 2 ) : 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2021.02.028.
- [12] 崔雯锦 ,赵月婷 ,徐书杭 ,等. 影响抗甲状腺药物治疗 Graves 病预后因素的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志* 2021 ,37 ( 9 ) : 773-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210316-00167.  
Cui WJ ,Zhao YT ,Xu SH ,et al. Study on prognostic factors of Graves disease treated with antithyroid drugs [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism* ,2021 ,37 ( 9 ) : 773-781. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210316-00167.
- [13] Song J ,Guan M ,Zhao Z ,et al. Type I interferons function as autocrine and paracrine factors to induce autotaxin in response to TLR activation [J]. *PLoS One* , 2015 ,10 ( 8 ) : e0136629. DOI: 10.1371/journal.pone.0136629.
- [14] Benesch MG ,Zhao YY ,Curtis JM ,et al. Regulation of autotaxin expression and secretion by lysophosphatidate and sphingosine 1-phosphate [J]. *J Lipid Res* ,2015 ,56 ( 6 ) : 1134-1144. DOI: 10.1194/jlr.M057661.
- [15] Kim SJ ,Moon HG ,Park GY. The roles of autotaxin/lysophosphatidic acid in immune regulation and asthma [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* , 2020 ,1865 ( 5 ) : 158641. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158641.
- [16] Hozumi H ,Hokari R ,Kurihara C ,et al. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration [J]. *Lab Invest* , 2013 ,93 ( 5 ) : 508-519. DOI: 10.1038/labinvest.2013.45.
- [17] Nojiri T ,Kurano M ,Araki O ,et al. Serum autotaxin levels are associated with Graves' disease [J]. *Endocr J* ,2019 ,66 ( 5 ) : 409-422. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0451.
- [18] 李雪 ,张长杰. 自分泌运动因子-溶血磷脂酸途径对大鼠膝关节关节炎软骨内基质金属蛋白酶 13 的影响 [J]. *华西医学* , 2020 ,35 ( 5 ) : 550-554. DOI: 10.7507/1002-0179.202003505.  
Li X ,Zhang CJ. Effect of autocrine exercise factor lysophosphatidic acid pathway on matrix metalloproteinase 13 in articular cartilage of rats with knee osteoarthritis [J]. *West China Medicine* ,2020 ,35 ( 5 ) : 550-554. DOI: 10.7507/1002-0179.202003505.
- [19] Taskina ES ,Kharintseva SV. Matrix metalloproteinases-1 , -13 and their tissue inhibitor-1 in endocrine ophthalmopathy [J]. *Probl Endokrinol ( Mosk)* 2019 ,65 ( 1 ) : 10-18. DOI: 10.14341/probl9750.
- [20] Jia Y ,Li Y ,Xu XD ,et al. Design and development of autotaxin inhibitors [J]. *Pharmaceuticals ( Basel)* ,2021 ,14 ( 11 ) : 1203-1211. DOI: 10.3390/ph14111203.
- [21] Miao Y ,Zhao Y ,Han L ,et al. NSun2 regulates aneurysm formation by promoting autotaxin expression and T cell recruitment [J]. *Cell Mol Life Sci* 2021 ,78 ( 4 ) : 1709-1727. DOI: 10.1007/s00018-020-03607-7.
- [22] 杨健 ,刘秋霞. 彩色多普勒超声技术在结节性甲状腺肿及甲状腺腺瘤诊断中的作用分析 [J]. *中国医药* ,2020 ,15 ( 10 ) : 1554-1557. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.016.  
Yang J ,Liu QX. The role of color Doppler ultrasonography in the diagnosis of nodular goiter and thyroid adenoma [J]. *China Medicine* , 2020 ,15 ( 10 ) : 1554-1557. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2020.10.016.
- [23] 范会利 ,薛刚 ,吴靖芳. 溶血磷脂酸在甲状腺癌中的作用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志* 2021 ,27 ( 1 ) : 39-44. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103127.  
Fan HL ,Xue G ,Wu JF. Research status of lysophosphatidic acid in thyroid carcinoma [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-skull Base Surgery* ,2021 ,27 ( 1 ) : 39-44 DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202103127.
- [24] 杨甫臣 ,张世超. 基于网络药理学的"海藻-昆布"治疗甲状腺肿的作用机制研究 [J]. *中国医药导报* ,2021 ,18 ( 5 ) : 133-138 ,封 3.  
Yang FC ,Zhang SC. Study on the mechanism of " seaweed-tangle " in the treatment of goiter based on network pharmacology [J]. *China Medical Herald* 2021 ,18 ( 5 ) : 133-138 ,cover3.
- [25] Lee JH ,Choi SY ,Park SY ,et al. Enpp2 expression by dendritic cells is a key regulator in migration [J]. *Biomedicines* ,2021 ,9 ( 11 ) : 1727-1733. DOI: 10.3390/biomedicines9111727.

( 收稿日期: 2022 - 03 - 11)