

共病状态下 HT 自身抗体与 SLE 疾病活动性及免疫学指标的关系*

刘欢¹, 杨李桦², 尹耕³, 谢其冰^{1△}

1. 四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041); 2. 南昌大学玛丽女王学院 临床医学系(南昌 330031);

3. 四川大学华西医院 金卡国际医疗中心/全科医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨桥本氏甲状腺炎(HT)与系统性红斑狼疮(SLE)在共病状态下,甲状腺相关自身抗体和功能指标与 SLE 疾病活动性和免疫学指标等的相关性。**方法** 63 例 SLE 与 HT 共病患者,按 SLE 疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)评分进行 SLE 活动度分组:基本无活动组(5 例)、低度活动组(19 例)、中度活动组(12 例)、高度活动组(27 例),收集患者临床资料,以及同期检测的血清甲状腺功能指标和自身抗体、SLE 相关免疫学指标、补体(C3、C4)、C-反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、血常规等,进行甲状腺功能指标及自身抗体在不同 SLE 活动度组患者间的比较,以及与 SLE 相关免疫学、实验室其它指标的相关性分析。**结果** 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)在不同 SLE 活动度组间差异有统计学意义($P < 0.05$),FT3 水平与 SLE 活动度评分呈负相关($P = 0.007$);其余指标在不同活动度组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。甲状腺功能指标及自身抗体与 SLE 相关抗体关系分析结果显示,患者抗双链 DNA 抗体(dsDNA)与 FT3 水平呈负相关,促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与抗 La 抗体(SSB)均呈负相关(P 均 < 0.05)。与补体等其它指标的关系分析结果显示,抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)与 C4 呈负相关,与 IgA 呈正相关(P 均 < 0.05)。FT3 与 C3 之间,游离甲状腺素(FT4)与 C4 之间, TgAb 与 IgA 之间, TPOAb 与 ESR、IgM、Hb、IgA 之间均呈正相关(P 均 < 0.05)。其余甲状腺相关指标与 SLE 免疫学指标和常见的其它指标间的关联均无统计学意义。**结论** SLE 与 HT 共病状态下,甲状腺指标与 SLE 的疾病活动度和免疫学等指标有一定的相关性,提示 HT 发病和 SLE 疾病整体活动性可能有关。

【关键词】 系统性红斑狼疮 桥本氏甲状腺炎 疾病活动度 自身抗体

Correlation of Thyroid Autoantibodies, System Lupus Erythematosus Immunologic Indicators and Disease Activity in SLE with HT LIU Huan¹, YANG Li-hua², YIN Geng³, XIE Qi-bing^{1△}. 1. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Nanchang University Queen Mary College, Nanchang 330031, China; 3. Department of International Medical Center/General Practice, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: xieqibing1971@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of disease activity and thyroid indicators, immunologic markers of system lupus erythematosus (SLE) in SLE with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** The clinical data of 63 cases of SLE with HT were collected. According to Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2000), we classified the patients into four groups, which were remission group (5 cases), low (19 cases), moderate (12 cases) and high (27 cases) disease activity group. Each patient received the measurement of thyroid function indicators and autoantibodies, SLE immunologic indicators, serum complement (C3, C4), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and routine blood test. The correlation of thyroid indicators, immunologic markers and disease activity were analyzed. **Results** The difference of free triiodothyronine (FT3) level in the four groups was statistically significant ($P < 0.05$), and FT3 was negatively correlated with SLE disease activity ($P = 0.007$). There was no significant difference in other thyroid indicators and autoantibodies between the different groups ($P > 0.05$). Negative correlation was found between FT3 level and anti-double-stranded DNA (dsDNA), level of anti-La antibody (SSB) and thyroid stimulating hormone (TSH) or thyroid peroxidase antibody (TPOAb). Thyroglobulin autoantibody (TgAb) was negatively related with C4, and positive correlation between FT3 and C3, FT4 and C4, TgAb and IgA. **Conclusion** The pathogenesis of HT is associated with the disease activity in the patients of SLE with HT.

【Key words】 System lupus erythematosus Hashimoto's thyroiditis Disease activity Autoantibody

* 国家自然科学基金项目(No. 30901339、No. 81172869)和四川省科技厅应用基础重点项目(No. 2016JY0021、No. 2017JY0025)资助

△ 通信作者, E-mail: xieqibing1971@163.com

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多器官的全身性结缔组织疾病^[1]。桥本氏甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是较为常见的一种自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)^[2]。两种疾病均多见于中年女性,起病隐匿、病程较长。为进一步探讨两种疾病间的关联性,本研究回顾性分析了我院近 5 年诊治的 63 例 SLE 与 HT 共病患者的临床资料,分析总结两种疾病在共病状态下甲状腺相关自身抗体和功能指标与 SLE 疾病活动性和免疫学指标等的相关性,对探讨两种疾病的发病机制、以及对临床工作中两种疾病的筛查和治疗有一定的指导意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料及诊断标准

回顾性收集 2012 年 3 月至 2017 年 3 月于四川大学华西医院住院诊治的 63 例 SLE 合并 HT 患者临床资料。患者诊断均符合 2009 年国际临床协作组修改的美国风湿病学会 SLE 分类标准^[3],中华医学会内分泌学会 2008 年中国甲状腺疾病诊治指南中对 HT 的诊断标准^[4]。将患者按 SLE 疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)^[5]进行 SLE 活动度评分分组。所有患者均知情同意。

1.2 临床资料及血标本的采集

所有研究对象隔夜空腹 8 h 以上,于次日晨抽取空腹静脉血 4 mL,采用电化学发光法检测甲状腺功能指标及甲状腺自身抗体:包括血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、TSH 受体抗体(TRAb);采用免疫比浊法检测 SLE 免疫学指标:包括抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)、抗 Smith 抗体(Sm)、抗 SSA 抗体(SSA)、抗 SSB 抗体(SSB)、抗核糖体抗体(RIB)、抗核糖核蛋白抗体(RNP)、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA),免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA、IgE,补体 C3、C4、C-反应蛋白(CRP);采用沉降法检测血沉(ESR),常规检测血常规、血生化、尿常规等。收集患者胸部影像学检查、甲状腺彩色超声波检查、经皮甲状腺活检等临床资料。

1.3 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单样本 K-S 拟合

优度检验判断数据是否符合正态分布,正态分布数据资料两组间比较采用 t 检验,非正态分布数据资料比较采用 Mann-Wallis U 检验,多组样本使用 Kruskal-Wallis H 检验进行多重比较。相关性使用 Spearman 等级相关检验进行统计分析,均为双侧检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 与 HT 共病患者一般临床资料

63 例 SLE 与 HT 共病患者中,男性 3 例,女性 60 例,男女比例为 1:20,年龄为 16~74 岁,平均 (36.60 ± 16.67) 岁。按 SLEDAI-2000 评分分组:基本无活动组(0~4 分)5 例,轻度活动组(5~9 分)19 例,中度活动组(10~14 分)12 例,重度活动组(≥ 15 分)27 例。30 例患者(47.62%)同时诊断患 SLE 和 HT;30 例患者(47.62%)先诊断患 SLE,后诊断患 HT,平均病程差距为 3.67 年;3 例患者(4.76%)先诊断患 HT,后诊断患 SLE,平均病程差距为 4.70 年。47 例患者(74.6%)伴有甲状腺功能减退(包括亚临床甲状腺功能减低),3 例患者(4.76%)伴有甲状腺功能亢进。在临床表现上,其中 18 例患者(28.57%)出现皮疹,23 例(36.51%)出现关节炎,22 例(34.92%)出现肾脏受累,9 例(14.29%)出现发热(体温 $> 38^\circ\text{C}$),19 例(30.16%)出现胸膜炎,18 例(28.57%)出现心包炎,9 例(14.59%)出现神经精神症状。36 例患者行甲状腺彩色超声波检查,33 例患者(91.67%)结果显示甲状腺不均匀改变,血供丰富。

2.2 SLE 与 HT 共病患者甲状腺功能指标及甲状腺自身抗体在 SLE 不同活动度患者间的比较

由表 1 可见,FT3 在不同 SLEDAI-2000 评分分组的差异有统计学意义,中度、重度组患者 FT3 低于基本无活动组和轻度活动组($P < 0.05$),其余甲状腺功能指标在不同活动度患者中的差异无统计学意义。进一步进行 Spearman 相关检验发现,FT3 与 SLE 活动度评分呈负相关($r = -0.345, P = 0.007$)。

2.3 SLE 与 HT 共病患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体指标与 SLE 相关抗体指标的相关性

由表 2 可见,FT3 与 dsDNA 呈负相关($r = -0.398, P = 0.002$),TPOAb、TRAb 均与 SSB 呈负相关($r = -0.264, P = 0.047; r = -0.400, P = 0.019$),而其余甲状腺相关指标与 SLE 相关抗体均无相关性($P > 0.05$)。63 例患者 ANA 均为阳性,ANCA 均为阴性。

表 1 不同 SLEDAI-2000 评分组患者甲状腺功能指标及自身抗体的比较

Table 1 The levels of thyroid function indicators and thyroid autoantibodies in four SLEDAI-2000 score groups						
Group	<i>n</i>	TSH/(mU/L)	FT3/(pmol/L)	FT4/(pmol/L)	TgAb/(IU/m L)	TPOAb/(IU/mL)
Remission	5	5.66±5.39	4.43±0.67	17.32±6.83	2 394.00±1 336.34	365.41±274.73
Low	19	16.03±26.34	4.82±3.13	16.63±11.45	1 109.70±1 185.68	260.38±211.95
Molderate	12	29.20±42.72	2.75±1.46 *	10.57±6.69	1 942.18±1 663.94	250.99±231.07
High	27	21.13±32.90	4.39±6.40 *	13.01±6.13	1855.03±1796.23	250.14±232.02

SLEDAI-2000 score: Remission, 0-4 score; Low, 5-9 score; Moderate, 10-14 score; High, ≥15 score; TSH: Thyroid stimulating hormone; FT3: Free trimethyl-methionine; FT4: Free thyroxine; TgAb: Thyroglobulin autoantibody; TPOAb: Thyroid peroxidase antibody; * $P<0.05$, vs. remission and low groups

表 2 SLE 与 HT 共病患者甲状腺功能指标及甲状腺自身抗体与 SLE 相关抗体的相关性(*r*)

Table 2 Correlations of thyroid function indicators and thyroid autoantibodies and SLE antibodies in SLE with HT (<i>r</i>)							
Index of thyroid	SLE antibody						
	ANA	dsDNA	Sm	SSA	SSB	RIB	RNP
TSH	0.134	0.088	0.202	0.231	0.021	0.058	0.034
FT3	0.020	-0.398 * *	0.135	0.071	0.193	0.186	0.101
FT4	-0.020	0.078	-0.046	-0.124	0.191	-0.166	0.044
TgAb	-0.065	0.159	0.026	0.049	0.029	0.055	-0.238
TPOAb	0.079	0.126	-0.003	-0.064	-0.264 *	0.079	0.053
TRAb	0.085	0.047	-0.204	-0.165	-0.400 *	0.241	-0.04

ANA: Anti-nuclear antibody; dsDNA: Anti-double-stranded DNA antibody; Sm: Anti-Sm (Smith) antibody; SSA: Anti-Ro antibody; SSB: Anti-La antibody; RIB: Anti-ribosomal antibody; RNP: Anti-ribonucleoprotein antibody; TRAb: Thyrotropin receptor antibody; TSH, FT3,FT4, TgAb,TPOAb: Note the same as table 1; * $P<0.05$, * * $P<0.01$

2.4 SLE 与 HT 共病患者甲状腺功能指标及自身抗体与实验室其它指标的相关性分析

由表 3 可见,FT3 与 C3 之间、FT4 与 C4 之间呈正相关(P 均 <0.05)。TgAb 与 C4 呈负相关,与

IgA 呈正相关(P 均 <0.05)。TPOAb 与 ESR、IgM、Hb、IgA 均呈正相关(P 均 <0.05)。其余甲状腺相关指标与实验室活动性指标均无相关性($P>0.05$)。

表 3 SLE 与 HT 共病患者甲状腺功能及甲状腺自身抗体指标与实验室其他指标的相关性(*r*)

Table 3 Correlations of the thyroid function indicators and thyroid autoantibodies and laboratory indicators in SLE with HT (<i>r</i>)						
Item	Index of thyroid					
	TSH	FT3	FT4	TgAb	TPOAb	TRAb
CRP	0.038	0.176	0.073	0.012	-0.053	-0.174
ESR	0.171	0.072	0.046	-0.033	0.304 *	0.285
C3	0.025	0.421 * *	0.137	-0.242	-0.012	-0.008
C4	-0.051	0.239	0.283 *	-0.319 *	-0.036	-0.052
IgG	0.164	0.218	-0.037	0.168	0.208	0.289
IgM	0.194	-0.272	-0.142	-0.014	0.308 *	0.263
IgA	0.120	0.030	-0.066	0.285 *	0.421 * *	0.142
IgE	-0.010	-0.004	-0.019	-0.072	0.117	0.238
Hb	-0.095	0.152	-0.003	-0.196	0.325 *	0.130
WBC	0.032	-0.135	0.080	-0.062	-0.151	0.053
PLT	0.011	0.091	0.180	-0.159	0.012	0.102

CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; Hb: Hemoglobin;WBC: White blood cell; PLT: Platelet; TSH,FT3, FT4, TgAb,TPOAb: Note the same as table 1; TRAb: Notes the same as table 2; * $P<0.05$, * * $P<0.01$

3 讨论

SLE 是一种累及多系统、多器官并有多种自身抗体出现的自身免疫性疾病^[1]。HT 是一种较为常见的以免疫功能紊乱而破坏甲状腺细胞为特征的器官特异性免疫性疾病,诊断主要以 TgAb、TPOAb

阳性为主^[2,4]。目前,国内外已有多项研究结果显示 SLE 患者出现 HT 的阳性率明显高于正常对照组^[6-7],出现甲状腺自身抗体(TgAb、TPOAb)阳性的约占 15%~30%^[7],这些研究表明 SLE 与 HT 之间存在一定相关性。对此,我们将这种系统性自身免疫疾病合并器官特异性免疫疾病的现象统称为

共病现象。并在此基础上进一步研究共病状态下这两种疾病的相关性以及发病机制和临床意义。

本组 SLE 与 HT 共病患者中,大多数患者伴有甲状腺功能降低(包括亚临床甲状腺功能减低),而甲亢极为少见。而且,绝大多数患者是先诊断 SLE 或两种疾病同时发现并诊断,这些与既往研究结果均相符^[8]。患者甲状腺激素水平及自身抗体与 SLEDAI-2000 活动度评分的相关性分析结果显示,FT3 在中度、重度组低于基本无活动和轻度活动组($P<0.05$),其余甲状腺功能指标在不同活动度患者中的差异无统计学意义,进一步分析发现 FT3 与 SLEDAI-2000 评分活动度呈负相关。出现以上临床特征可能是由于 SLE 病情处于活动期,导致患者的免疫系统处于失衡状态,甲状腺滤泡细胞受到损伤,使得甲状腺素合成减少,引发甲状腺功能减退^[6]。因此出现 SLE 病情越活动、越严重,甲状腺激素水平下降越明显。另一方面,在分析甲状腺功能指标与 SLE 相关免疫学指标的相关性后,我们发现这些共病患者的 ANA 表达均为阳性,而且 FT3 与具有特异性及与疾病活动性相关的 dsDNA 呈负相关,这一结果也证实了 SLE 活动性越高,患者的甲状腺功能越低。此次纳入研究的患者(除先发生 HT 后出现 SLE 的 3 位患者)均是初次诊断为 HT,仅发现 FT3 与活动度相关,可能是甲状腺激素合成与代谢的规律导致,也可能是样本规模有限。

本研究中我们还分析了甲状腺自身抗体与 SLE 相关免疫学指标及活动性指标的相关性,并发现 SSB 与 TPOAb、TRAb 均有负相关性,TgAb 和 TPOAb 与多种活动性指标有相关性,尤其是 TPOAb。可能原因是 SLE 与 HT 均属于自身免疫性疾病,具有相同的遗传学基础,含有相同的组织相容性抗原,如已有报道人类白细胞抗原(HLA) DR2^[9]、HLA DR3、HLA DR8^[10] 是 SLE 与自身免疫性甲状腺疾病共同携带的等位基因,不同的自身抗原与这些共同的 HLA 抗原相结合,活化 T 淋巴细胞,产生细胞毒性导致甲状腺甚至其他器官出现炎症,或者经过体液途径激活 B 淋巴细胞产生相应的自身抗体^[11-12],从而导致 SLE 以及 HT。另外,还有一些非 HLA 基因 IRF8^[13]、CTLA-4^[14]、PTPN22^[15] 等也被报道是 SLE 并发自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的危险因素。一项家族调查研究还发现 5q14.3-15^[16] 作为 SLE 的易感性基因位点也是 AITD 的易感位点,证实了两种疾病之间可能有遗传学联系,但是具体的相关机制很复杂,两者之

间的因果关系也需要更多的研究证实。

综上所述,共病状态下 SLE 患者合并 HT 的发病率相对较高。SLE 病情活动度越高者,甲状腺功能下降也越明显,并且甲状腺自身抗体与多种 SLE 免疫学指标和活动指标也具有相关性,提示 HT 发病和 SLE 疾病整体活动性可能有关。而这两种疾病发病隐匿、无明显特异性,病程较长,容易忽略。因此,在 SLE 患者的诊治随访中,尤其是 SLE 中重度活动性患者,要注意常规检查甲状腺功能以及自身抗体筛查合并 HT。

参 考 文 献

- [1] ADRIANA RV, TORO CE, GERARD E, *et al.* Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(4): 229-232.
 - [2] CATUREGLI P, REMIGIS AD, ROSE N, *et al.* Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5): 391-397.
 - [3] PETRI M, ORBAI AM, ALARCON GS, *et al.* Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(8): 2677-2686.
 - [4] 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-甲状腺炎:慢性淋巴细胞性甲状腺炎. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 785-786.
 - [5] GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002, 29(2): 288-291.
 - [6] POSSELT RT, COELHO VN, SKARE TL. Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*, 2017[2017-09-10]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13089/abstract?jsessionid=7A82A6AC43D725DE05AF59D9F744024F.f04t04>.
 - [7] PAN XF, GU JQ, SHAN ZY. Patients with systemic lupus erythematosus have higher prevalence of thyroid autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123291 [2017-09-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0123291&type=printable>. doi: 10.1371/journal.pone.0123291
 - [8] 张红卫, 蒋明, 黄英伟. 系统性红斑狼疮患者甲状腺功能异常. *广东医学*, 2001, 22(1): 58-59.
 - [9] MACOMB PA, CHALK JB, PENDER MP. Familial occurrence of multiple sclerosis with thyroid disease and systemic lupus erythematosus. *J Neurol Sci*, 1990, 97(2/3): 163-171.
 - [10] DAGENAIS P, UROWITZ MB, GLADMAN DD, *et al.* A family study of the antiphospholipid syndrome associated with other autoimmune diseases. *J Rheumatol*, 1992, 19(9): 1393-1396.
- (下转第 194 页)

- [18] YE S, CHEN XX, LU XY, *et al.* Adult clinically amyopathic dermatomyositis with rapid progressive interstitial lung disease; a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(10):1647-1654.
- [19] SATO S, HIRAKATA M, KUWANA M, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(5):1571-1576.
- [20] KOBAYASHI N, TAKEZAKI S, KOBAYASHI I, *et al.* Clinical and laboratory features of fatal rapidly progressive interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(5):784-791.
- [21] KIVANC T, KULAKSIZOGLU S, LAKADAMYALI H, *et al.* Importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea and their relationship with cardiovascular diseases. *J Clin Lab Anal*, 2017[2017-07-21]. <https://doi.org/10.1002/jcla.22199>
- [22] OZTURK ZA, KUYUMCU ME, YESIL Y, *et al.* Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(8):593-599.
- [23] ARTAÇ M, UYSAL M, KARAAĞAÇ M, *et al.* Prognostic Impact of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet Count, CRP, and Albumin Levels in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with FOLFIRI-Bevacizumab. *J Gastrointest Cancer*, 2017, 48(2):176-180.
- [24] YANG W, WANG X, ZHANG W, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clin Chim Acta*, 2017, 465:11-16 [2017-10-23]. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.007>.

(2017-11-09 收稿, 2017-12-25 修回)

编辑 沈进

(上接第 182 页)

- [11] ROBAZZI TC, ADAN LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52(3):417-430.
- [12] FRANCO JS, AMAYA-AMAYA J, MOLANO-GONZÁLEZ N, *et al.* Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(6):943-950.
- [13] LIN JD, WANG YH, LIU CH, *et al.* Association of IRF8 gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(7):711-719.
- [14] PULLMANN RJ, LUKÁČ J, SKERENOVÁ M, *et al.* Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) dimorphism in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 1999, 17(6):725-729.
- [15] HAMZA RT, AWWAD KS, TEMSAH KA, *et al.* R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: relation to thyroid autoimmunity. *Int J Adolesc Med Health*, 2013, 25(2):143-149.
- [16] NAMJOU B, KELLY JA, KILPATRICK J, *et al.* Linkage at 5q14.3-15 in multiplex systemic lupus erythematosus pedigrees stratified by autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11):3646-3650.

(2017-11-12 收稿, 2017-12-23 修回)

编辑 沈进