

引用本文:原悦,甄莉.斑秃与甲状腺疾病及其相关指标相关性的荟萃分析[J].安徽医药,2021,25(10):1921-1924.

DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.003.



◇综述◇

斑秃与甲状腺疾病及其相关指标相关性的荟萃分析

原悦,甄莉

作者单位:山西医科大学第一医院皮肤科,山西 太原 030001

通信作者:甄莉,女,硕士生导师,教授,研究方向为皮肤免疫,Email:zhenli0351@163.com

摘要: **目的** 探讨斑秃与甲状腺疾病及相关指标的关系。**方法** 检索万方数据库、中国知网、CBM、维普网、SCIE、PubMed,检索范围为1989年4月至2019年4月,选择符合纳入及排除标准的相关文献,质量评价后运用R软件进行分析,明确斑秃与甲状腺疾病及甲状腺自身抗体、甲状腺功能的相关性。**结果** 共纳入18篇文献,斑秃组268 713例,对照组1 345 687例。荟萃分析结果显示斑秃与以下疾病及指标相关:桥本甲状腺炎1.21(1.13~1.29),格雷夫斯病1.53(1.43~1.63),抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)4.39(2.75~7.01),抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)2.82(1.45~5.47),四碘甲状腺素原氨酸(T4)升高2.92(1.15~7.43);斑秃与以下疾病及指标不相关:甲状腺功能亢进(甲亢)0.47(0.16~1.41)、甲状腺功能减退(甲减)1.86(0.63~5.51)、三碘甲状腺素原氨酸(T3)升高2.00(0.64~6.27)、促甲状腺激素(TSH)升高1.07(0.56~2.04);T4下降、T3下降、TSH下降的研究仅纳入一例,未进行荟萃分析。**结论** 斑秃与桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、TPOAb、TGAb、T4升高相关;与甲亢、甲减、T3升高、TSH升高不相关。**关键词:** 斑秃; 甲状腺疾病; 甲状腺炎,自身免疫性; 格雷夫斯病; 甲状腺过氧化物酶抗体; 抗甲状腺球蛋白抗体; 三碘甲状腺原氨酸; 甲状腺素; 促甲状腺素; Meta分析

A meta-analysis of the correlation between alopecia areata and thyroid disease and related indicators

YUAN Yue,ZHEN Li

Author Affiliation:Department of Dermatology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Abstract: **Objective** To explore the correlation between alopecia areata and thyroid diseases and related indicators.**Methods** Literature published from April 1989 to April 2019 was retrieved via a literature search of Wanfang Database, CNKI, CBM, VIP, SCIE and PubMed. The relevant literatures, which met the inclusion and exclusion criteria, were selected. After quality evaluation, R software was used to analyze the correlation between alopecia areata and thyroid disease, thyroid autoantibodies, and thyroid function.**Results** A total of 18 papers were included, involving 268 713 patients with alopecia areata and 1 345 687 people without alopecia areata. Meta-analysis results showed that alopecia areata was correlated with the following diseases and indicators: Hashimoto's thyroiditis 1.21 (1.13, 1.29), Graves' disease 1.53 (1.43, 1.63), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) 4.39 (2.75, 7.01), thyroglobulin antibody (TGAb) 2.82 (1.45, 5.47), increased thyroxine (T4) 2.92 (1.15, 7.43); alopecia areata was uncorrelated with the following diseases and indicators: hyperthyroidism 0.47 (0.16, 1.41), hypothyroidism 1.86 (0.63, 5.51), increased triiodothyronine (T3) 2.00 (0.64, 6.27), increased thyroid stimulating hormone (TSH) 1.07 (0.56, 2.04). There was only one included case with declined T4, T3 and TSH, thus no meta-analysis was conducted.**Conclusion** Alopecia areata was associated with Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, TPOAb, TGAb, and increased T4. It was not related to hyperthyroidism, hypothyroidism, increased T3 and increased TSH.

Key words: Alopecia areata; Thyroid disease; Thyroiditis, autoimmune; Graves disease; Thyroid peroxidase antibody; Anti-thyroglobulin antibodies; Triiodothyronine; Thyroxine; Thyrotropin; Meta analysis

斑秃是一种多见的非瘢痕性脱发,突然发生,无自觉症状。斑秃病因复杂,目前认为可能与遗传、情绪、免疫等因素有关,其中多种证据表明免疫机制是其发病的重要环节。甲状腺疾病、甲状腺功能及抗体异常可合并斑秃发生^[1-2],尤其是自身免疫性甲状腺炎及自身抗体,其是否相关,国内外学者进行了诸多研究,但并未达成一致认识,而我们临

床工作中对斑秃病人是否行甲状腺相关指标的检测也感到迷茫,本研究旨采用了荟萃分析的方法综合评价其相关性以指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以斑秃、免疫、甲状腺、并发症、alopecia areata、pelada、complication、thyroid、autoimmunity为检索词,对万方数据库、中国知网、CBM、维普

网、SCIE、PubMed 进行检索,时限为 1989 年 4 月至 2019 年 4 月,并查阅文章所附参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 国内外于 1989 年 4 月至 2019 年 4 月的发表的涉及斑秃与甲状腺疾病及其功能、自身抗体的全部文献,研究方法为病例对照研究,无种族、国籍限制;纳入病例组均临床确诊为斑秃的病人,且符合美国皮肤科学杂志 2004 年 Olsen 等^[3]制定的临床诊断,对照组为诊断明确无斑秃病史人群;文献可获得原始数据或能够转换为 OR 值和 95%CI。

1.2.2 排除标准 重复发表的文献,病案报道及综述;文献数据缺失或信息不全。

1.3 文献质量评价与数据提取 由两名研究者独立进行,按照以上标准对检索到的相关文献进行筛选,采用纽卡-渥太华(NOS)量表^[4]评价其质量后提取所需数据录入。对结果进行核对,有异议时可请另外的研究者进行裁决或探讨解决。

1.4 统计学方法 运用 ReMan 5.3 软件进行荟萃分析。各研究间异质性采用 I^2 检验,若 $I^2 < 50\%$,认为各研究间异质性可接受,采用固定效应模型进行合并;反之,采用随机效应模型进行合并。

2 结果

按检索策略初检得到相关文献 4 304 篇(中文 2 521 篇,英文 1 783 篇),剔除综述及重复文献 1 029 篇,阅读文献题名、摘要再次剔除 3 255 篇,经阅读全文后最终共纳入 18 篇,中文 5 篇,英文 13 篇。纳入的所有研究 NOS 量表评分均大于等于 6 分,质量较好,提取数据后分析。各文献涉及的甲状腺疾病相关指标、基本特征及质量评价见表 1。

2.1 斑秃与甲状腺疾病及相关指标相关性的分析

2.1.1 斑秃与自身免疫性甲状腺疾病及自身抗体 经过异质性检验,斑秃与桥本甲状腺炎、格雷夫斯病的相关性研究存在异质性($P \geq 50\%$),因其难以进行亚组分析,故采用随机效应模型合并。斑秃与 TPOAb、TGAb 的相关性研究也存在异质性,选择其中对异质性影响最大的文献进行剔除后采用固定效应模型合并。本研究结果显示:各研究均差异有统计学意义, $P < 0.001$,表示斑秃与桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、TPOAb、TGAb 相关。

2.1.2 斑秃与甲状腺功能及其指标 经过异质性检验,斑秃与甲亢、甲减的相关性研究存在异质性($P \geq 50\%$),剔除其中对异质性影响最大的文献后采用固定效应模型合并。斑秃与 T4、T3 升高的相关性研究也存在异质性,但因其纳入文献数量少遂采用随机效应模型合并。斑秃与 TSH 升高的相关性研究具有同质性,采用固定效应模

表 1 各文献涉及的甲状腺疾病相关指标、基本特征及质量评价

纳入研究	甲状腺疾病指标	纳入地点	样本量/例		质量评分
			AA	对照组	
岳晓玉 1989 ^[5]	③	中国南京	36	74	6
郑玉明 2003 ^[6]	⑦⑨⑪	中国山东	36	30	7
Thomas 2008 ^[7]	⑤⑥⑬	印度	71	71	7
Barahmani 2009 ^[8]	⑤⑥	美国	2 055	558	7
Chu 2011 ^[9]	⑬	中国台湾	4 334	784 158	6
Serarslan 2012 ^[10]	⑬	土耳其	81	114	7
Bakry 2014 ^[11]	③④	埃及	50	50	8
Noso 2015 ^[12]	③④	日本	110	1 818	8
Diaz-Angulo 2015 ^[13]	③④⑤⑥	西班牙	54	282	7
Bin 2016 ^[14]	③④	沙特阿拉伯	100	50	7
何磊 2016 ^[15]	③	中国包头	132	100	8
徐艳艳 2016 ^[16]	③④⑦⑧ ⑨⑩⑪⑫	中国遵义	157	157	8
何迅 2017 ^[17]	③④	中国成都	111	85	7
Conic 2017 ^[18]	⑬	美国	584	172	7
Wang 2017 ^[19]	③④⑪⑬	中国	158	158	8
Seo 2018 ^[20]	①②	韩国	12 199	60 995	6
Tae 2018 ^[21]	①②	韩国	248 370	496 740	7
Marahatta 2018 ^[22]	⑬	尼泊尔	75	75	7

注:AA 为斑秃。①桥本甲状腺炎,②格雷夫斯病,③甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),④TGAb,⑤甲亢,⑥甲减,⑦T4 升高,⑧T4 降低,⑨T3 升高,⑩T3 降低,⑪TSH 升高,⑫TSH 降低,⑬未分类甲状腺疾病。

型。荟萃分析结果显示:斑秃与 T4 升高的研究结果显示差异有统计学意义, $P < 0.001$,表示斑秃与 T4 升高相关,斑秃与甲亢、甲减、T3 升高、TSH 升高的研究差异无统计学意义, $P > 0.05$,表示斑秃与甲亢、甲减、T3 升高、TSH 升高不相关。T4、T3、TSH 下降的研究仅纳入一例,其差异无统计学意义,提示与斑秃不相关。

2.1.3 斑秃与未分类甲状腺疾病 斑秃与未分类甲状腺疾病相关性研究存在异质性,剔除对异质性影响最大的文献后,其异质性下降,采用固定效应模型合并,差异有统计学意义, $P < 0.001$,表示斑秃与未分类甲状腺疾病相关。具体见表 2。

2.2 敏感性分析及偏倚分析 部分研究在对其进行合并时存在异质性,对其中纳入文献数量较多的研究探讨其异质性来源,考虑各研究间样本量差异较大,遂对其中样本量最小及最大的文献分别剔除,发现仅一项研究的异质性在剔除最小样本量的文献后下降,其余无明显变化,表明其异质性的主要来源并非样本量,剔除其中异质性最大的文献后进行合并;对存在异质性但纳入文献数量少的研究

表2 斑秃与未分类甲状腺疾病相关性研究各因素
合并结果汇总

异质性分析	I ² /%	P值	OR(95%CI)	文献/篇	AA组/例	对照组/例
桥本甲状腺炎	96	0.00	1.21 (1.13~1.29)	2	260 569	557 735
格雷夫斯病	95	0.00	1.53 (1.43~1.63)	2	260 569	557 735
TPOAb	44	0.00	4.39 (2.75~7.01)	8	854	2 492
TGAb	55	0.00	2.82 (1.45~5.47)	6	290	2 550
甲亢	0	0.18	0.47 (0.16~1.41)	2	2 126	629
甲减	40	0.26	1.86 (0.63~5.51)	3	2 180	911
T4上升	85	0.02	2.92 (1.15~7.43)	2	193	187
T3上升	69	0.23	2.00 (0.64~6.27)	2	193	187
TSH上升	0	0.39	1.07 (0.56~2.04)	3	351	345
未分类甲状腺疾病	49	0.00	2.07 (1.51~2.85)	5	5 228	784 673

注:AA为斑秃,TPOAb为甲状腺过氧化物酶抗体,TGAb为抗甲状腺球蛋白抗体,T4为四碘甲状腺素原氨酸,T3为三碘甲状腺原氨酸,TSH为促甲状腺激素。

难以进行亚组分析或剔除某项研究后再合并,故均采用随机效应模式,对这些研究在分别采用固定和随机效应模型下合并的OR值及95%CI进行比较,结果见表3,各因素结果相似;表明其结果稳定性较好。发表偏倚运用漏斗图进行分析,推断TPOAb、TGAb两个项目存在发表偏倚,余无明显发表偏倚。如图以未分类甲状腺疾病漏斗图为例,其基本对称。见图1。

表3 斑秃与未分类甲状腺疾病相关性研究敏感性分析结果

异质性分析	I ² /%	P值	固定效应模型	随机效应模式
			OR(95%CI)	OR(95%CI)
桥本甲状腺炎	96	0.00	1.56(0.85~2.86)	1.21(1.13~1.29)
格雷夫斯病	95	0.00	1.71(1.18~5.51)	1.53(1.43~1.63)
T4上升	85	0.01	3.46(0.14~84.42)	2.92(1.15~7.43)
T3上升	69	0.07	2.41(0.13~43.81)	2.00(0.64~6.27)

注:T4为四碘甲状腺素原氨酸,T3为三碘甲状腺原氨酸。

3 讨论

斑秃是皮肤科的常见病,在我国人群中发病率为0.27%^[23]。根据现有证据可以认为斑秃是在遗传易感的基础上,由内源性、外源性等复杂的多因素激发头皮局部环境出现炎症反应,造成毛囊免疫豁

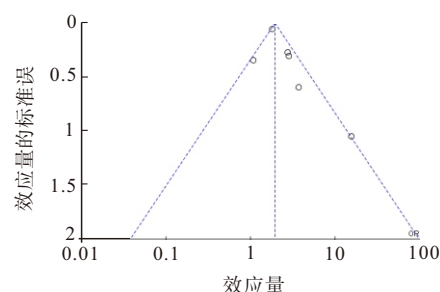


图1 有关甲状腺疾病文献发表偏倚的漏斗图

免机制被破坏,进而发生炎细胞浸润、细胞因子释放、细胞毒性T细胞作用,致局部生长期毛囊停止生长脱落^[24]。斑秃一般局限于局部且可自愈,但其易复发,部分病人随疾病进展可累及全身任何毛发部位且迁延不愈。脱发影响病人精神面貌,进而影响其人际交往,因此大部分病人求治心切,但其目前治疗方法及效果有限,要求我们积极寻找并为他们带来新的更有效的治疗方法。

3.1 斑秃与免疫 本次荟萃分析结果,斑秃与桥本甲状腺炎、格雷夫斯病其自身抗体TPOAb、TGAb相关,并与文献^[25-26]报道的一致。格雷夫斯病和桥本甲状腺炎是最常见的自身免疫性甲状腺病,淋巴细胞浸润其组织中,Th1/Th2细胞比例失衡、细胞因子紊乱等参与了它们的发生发展^[27-28],近来研究表明斑秃病人同样存在此类改变^[29],其是T淋巴细胞依赖的自身免疫性疾病。自身免疫性甲状腺病病人血清中的自身抗体以TPOAb、TGAb多见,显著升高的同时与疾病严重程度呈正比;斑秃病人中该两种抗体阳性率较正常人群显著增高,且有研究发现本类病人中此两种抗体水平也显著增高^[30]。上述均提示斑秃与自身免疫性甲状腺病均为自身免疫性疾病且密切相关,对斑秃病人检测TPOAb、TGAb等自身抗体有一定意义,对抗体水平高的病人定期随访,监测甲状腺功能。虽然斑秃的免疫机制尚不清楚,但其是自身免疫性疾病已被众多学者所认可,部分学者已经进行了免疫抑制剂治疗的相关探索,疗效良好,进一步证明其免疫相关性。目前免疫抑制剂主要用于常规治疗无效及病情严重的病人,主要药物为环孢素。在一项对重度斑秃病人给予环孢素治疗的研究中,坚持服药的病人约半数有明显疗效^[31]。此外,鲁索利替尼、托法替尼等对斑秃也有良好效果^[32-33]。

3.2 斑秃与甲状腺功能 本研究结果,T4升高与斑秃相关,甲亢、甲减、T4下降、T3及TSH升高或下降与斑秃均不相关。斑秃与甲状腺功能各指标结果应一致,不除外T4升高因研究中的各种因素影响致结果错误可能,需更多研究进行评估。

3.3 斑秃与未分类甲状腺疾病 甲状腺疾病种类众

多,还有甲状腺结节及囊肿、单纯性甲状腺肿、甲状腺腺瘤及甲状腺癌等。本研究结果,斑秃与未分类甲状腺疾病相关,提示可能存在除自身免疫性甲状腺病以外的其他的甲状腺疾病与斑秃相关。本研究对斑秃与甲状腺功能、自身抗体及疾病相关性进行了荟萃分析。本研究纳入文献较少,影响结论可靠性,需要更多高质量的多中心大样本随机对照研究充实,各个国家、地区的检验精度及各个研究者的经验难免存在一定的差异,以及一些其他因素等对结果也有一定的影响。

综上所述,我们在临床中应对斑秃病人进行TPOAb、TGAb等甲状腺自身抗体的检测,并对抗体水平高的病人随访,并进行相关治疗。

参考文献

- [1] 杨竹生,杨秀敏,金星姬,等.成人斑秃与甲状腺自身免疫的关系分析[J].中华皮肤科杂志,2015,48(10):697-699.
- [2] RANAWAKA RR. An observational study of alopecia areata in Sri Lankan adult patients[J]. Ceylon Med J, 2014, 59(4): 128-131.
- [3] OLSEN EA, HORDINSKY MK, PRICE VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. National Alopecia Areata Foundation[J]. J Am Acad Dermatol, 2004, 51(3):440-447.
- [4] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. European Journal of Epidemiology, 2010, 25(9):603-605.
- [5] 岳晓玉,张怀亮,刘一平,等.斑秃患者抗甲状腺抗体及甲状腺功能的研究[J].中华皮肤科杂志, 1989,22(3):165-166.
- [6] 郑玉明,程霞.斑秃患者血清甲状腺激素水平测定[J].放射免疫学杂志, 2003, 16(3):167.
- [7] THOMAS EA, KADYAN RS. Alopecia areata and autoimmunity: a clinical study[J]. Indian J Dermatol, 2008, 53(2):70-74.
- [8] BARAHMANI N, SCHABATH MB, DUVIC M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 61(4):581-591.
- [9] CHU SY, CHEN YJ, TSENG WC, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study[J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(5):949-956.
- [10] SERARSLIAN G, SAVAŞ N, YENIN JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia areata? A comparative study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26(6):720-723.
- [11] BAKRY OA, BASHA MA, SHAFIEE MKE, et al. Thyroid disorders associated with alopecia areata in Egyptian patients[J]. Indian J Dermatol, 2014, 59(1):49-55.
- [12] NOSO S, PARK C, BABAYA N, et al. Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(5):1976-1983.
- [13] DÍAZ-ANGULO S, LÓPEZ-HOYOS M, MUÑOZ-CACHO P, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata and vitiligo: a controlled study[J]. Australas J Dermatol, 2015, 56(2):142-143.
- [14] SAIF GABIN. Severe subtype of alopecia areata is highly associated with thyroid autoimmunity[J]. Saudi Med J, 2016, 37(6):656-661.
- [15] 何磊,郝勇.132例斑秃患者抗核抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体的检测及意义[J].中国实用医药, 2016, 11(29):50-52.
- [16] 徐艳艳.斑秃患者血清甲状腺自身抗体、甲状腺激素及细胞因子水平的测定与分析[D].遵义:遵义医学院,2016.
- [17] 何迅.斑秃患者甲状腺激素水平及甲状腺自身抗体的测定及分析[J].临床皮肤科杂志, 2017,46(2):107-109.
- [18] CONIC RZ, MILLER R, PILIANG M, et al. Comorbidities in patients with alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(4):755-757.
- [19] WANG H, GAN H, MEI L, et al. The association between Alopecia areata and thyroid autoimmunity in Chinese adult patients: a controlled study[J]. Biomedical Research (0970-938X), 2017, 28(8): 3517-3521.
- [20] SEO HM, HAN SS, KIM JS. Cancer risks among patients with alopecia areata: a population-based case-control study in Korea[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(1):209-211.
- [21] HAN TY, LEE JH, NOH TK, et al. Alopecia areata and overt thyroid diseases: a nationwide population-based study[J]. J Dermatol, 2018,45(12):1411-1417.
- [22] MARAHATTA S, AGRAWAL S, MEHATA KD. Alopecia areata and thyroid dysfunction association — a study from eastern Nepal[J]. Kathmandu University Medical Journal, 2018, 16(62): 161-165.
- [23] 王婷琳,沈伏藏,周城,等.中国六城市斑秃患病率调查[J].中华皮肤科杂志, 2009, 42(10):668-670.
- [24] 杨淑霞.斑秃发病机制的研究进展[J].中国医学文摘(皮肤科学),2016,33(4):465-470,477.
- [25] LEE S, LEE YB, KIM BJ, et al. Screening of thyroid function and autoantibodies in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(5): 1410-1413.
- [26] 张诗雪,苏维广.甲状腺自身抗体在免疫性甲状腺疾病中的临床意义研究[J].医药前沿,2018,8(14):203.
- [27] ESHAGHKHANI Y, SANATI MH, NAKHJAVANI M, et al. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with Graves' disease[J]. Minerva Endocrinol, 2015, 41(1): 28-36.
- [28] 薛海波,马蕾,王秀云,等.桥本甲状腺炎患者外周血调节性T细胞/Th17细胞平衡动态变化的研究[J/CD].中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(8): 2075-2079. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.08.025.
- [29] HANN YM, SHENG YY, XU F, et al. Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata[J]. J Dermatol, 2015, 42(10):981-988.
- [30] 李霞.斑秃患者甲状腺激素水平及甲状腺自身抗体的测定及分析[J].心理医生,2018,24(18):330.
- [31] ACIKGOZ G, CALISKAN E, TUNCA M, et al. The effect of oral cyclosporine in the treatment of severe alopecia areata[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2014, 33(3): 247-252.
- [32] XING L, DAI Z, JABBARI A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition[J]. Nat Med, 2014, 20(9):1043-1049.
- [33] LIU LY, CRAIGLOW BG, DAI F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(1):22-28.

(收稿日期:2019-10-20,修回日期:2019-11-19)