

自身免疫甲状腺疾病进展与 25(OH)D 水平相关性研究

陈立波 崔艳凤 李 静 黎丽萍 高志强

摘要 **目的** 探讨自身免疫甲状腺疾病(AITD)与 25(OH)D 水平的相关性。**方法** 选取初诊 Graves 病(GD)42 例,缓解期 GD 38 例,慢性淋巴细胞性甲状腺炎(HT)24 例,健康对照组 38 例。检查血清 25(OH)D、促甲状腺受体抗体(TR - Ab)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO - Ab)、总甲状腺素(TT₄)、总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、促甲状腺素(TSH)水平。并对 25(OH)D 水平、甲状腺功能及甲状腺抗体进行相关性分析。**结果** 与对照组相比,初诊 GD 组、缓解 GD 组及 HT 组的血清 25(OH)D 均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GD 组(初诊期、缓解期)血清 25(OH)D 与 FT₃、FT₄、TT₃、TT₄ TSH TR - Ab 水平无相关性。HT 组 25(OH)D 与 TPO - Ab、FT₃、FT₄、TT₃、TT₄ 之间无相关性($P > 0.05$)。**结论** AITD 患者血中 25(OH)D 水平的不足,显示其可能在甲状腺自身免疫反应的发生、发展中起重要作用。

关键词 25(OH)D Graves 病 慢性淋巴细胞性甲状腺炎 自身免疫甲状腺疾病

中图分类号 R581

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.030

Study on the Relationship Between the Development of Autoimmune Thyroid Disease and the Level of 25 - Hydroxy Vitamin D₃. Chen Li-bo, Cui Yanfeng, Li Jing, et al. Shenzhen Nanshan Hospital, Guangdong 518052, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between autoimmune thyroid disease (AITD) and the level of 25 - hydroxy vitamin D₃. **Methods** Forty two cases of newly diagnosed Graves disease (GD), 38 cases of GD in remission, 24 cases of Hashimoto's thyroiditis (HT) and 38 cases of healthy control group were selected. Serum 25 - hydroxyvitamin D₃, thyrotropin receptor antibody (TRAb), anti thyroid peroxidase antibody (TPOAb), total thyroxine (TT₄), total three triiodothyronine (TT₃), free thyroxine (FT₄), free three triiodothyronine (FT₃), thyrotropin (TSH) were measured were tested. Analysis of the correlation between 25 - hydroxyvitamin D₃ levels and thyroid function and thyroid antibody was performed. **Results** Compared with the control group, the serum levels of 25 - hydroxyvitamin D₃ in newly diagnosed GD group and GD group in remission and HT group were significantly decreased, and the difference was statistically significant. Serum 25 - hydroxyvitamin D₃ levels were not associated with the levels of serum TT₃, TT₄, FT₃, FT₄, TSH, TRAb in GD group (initial diagnosis and remission). There was no correlation between 25 - hydroxyvitamin D₃ and TPOAb, TT₃, TT₄, FT₃, FT₄ and TSH in HT group ($P > 0.05$). **Conclusion** The level of 25 - hydroxyvitamin D₃ in AITD patients is insufficient, which shows that it may play an important role in the occurrence and development of thyroid autoimmune reaction.

Key words 25 - Hydroxyvitamin D₃; Graves disease; Hashimoto's disease; Autoimmune thyroid disease.

自身免疫性甲状腺疾病(AITD),是一组作用于甲状腺的细胞和体液免疫反应的综合征。传统的 AITD 包括 Graves 病(GD)和慢性淋巴细胞性甲状腺炎(HT)及伴有多腺体自身免疫综合征的甲状腺炎等。AITD 属于器官特异性自身免疫疾病。

维生素 D 是维持人体生命所必需的营养素,是调节钙磷代谢最重要的生理调节因子。近年来国内外很多研究证明维生素 D 与自身免疫疾病的发生、发展有关。但关于维生素 D 与 AITD 的相关性研究

较少,因此本研究在探讨自身免疫甲状腺疾病与维生素 D 之间的关系,现将结果报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2014 年 3 月 ~ 2016 年 3 月笔者医院内分泌门诊 AITD 患者 104 例,其中包括初诊 Graves 病(GD)组 42 例(有甲状腺毒症,血 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 增高, TSH 降低, TR - Ab > 30U/L),其中,男性 16 例,女性 26 例,患者年龄 35.2 ± 6.72 岁。缓解期 GD 组 38 例,(无甲状腺毒症,血 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 恢复正常, TSH 正常或降低,曾有 TR - Ab > 30U/L),其中男性 12 例,女性 26 例,患者年龄 42.00 ± 7.24 岁。慢性淋巴细胞性甲状腺类共 24 例,(有或无甲状

毒症,血 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 增高或降低,TSH 减低或增高, $TPO - Ab > 200 IU/ml$),其中男性 8 例,女性 16 例,患者年龄 37.24 ± 8.02 岁。另在笔者医院选取自愿者 38 例健康人作为对照组,其中,男性 18 例,女性 20 例,患者年龄 34.5 ± 7.2 岁。排除自身免疫病、肝、肾疾病,排除内分泌病疾病史的患者,并对研究对象进行组间均衡分析,组间性别、年龄均相匹配。

2. 方法:(1)25(OH)D 水平的检测:清晨空腹抽取静脉血 5ml 送检,采用 Maglumi2000 全自动化学发光仪检测,血清 25(OH)维生素 D 检测试剂盒为深圳新产业生物一些工程股份有限公司,正常值($30 \sim 150mg/ml$)。(2)甲状腺激素及甲状腺过氧化物酶抗体:清晨空腹静脉血 5ml 送检,采用雅培 I2000SR 全

自动化学发光免疫分析仪检测:总甲状腺素 TT_4 ($62 \sim 150nmol/L$) 血清总三碘甲状腺原氨酸 TT_3 ($0.88 \sim 2.44nmol/L$),游离甲状腺素 FT_4 ($9 \sim 19pmol/L$),游离三碘甲状腺原氨酸 FT_3 ($2.63 \sim 6.7pmol/L$),促甲状腺素 TSH($0.35 \sim 4.94mU/L$),抗甲状腺过氧化物酶抗体 $TPO - Ab(< 5.6U/ml)$ 。(3)促甲状腺素受体抗体 $TR - Ab$:清晨空腹静脉抽血 5ml 送检,采用 Maglumi4000 全自动化学发光仪测定代测量 $TR - Ab(0 \sim 30U/L)$ 。

3. 统计学方法:采用 SPSS 10.0 统计学软件进行统计分析,数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验。相关性研究采用 *Pearson* 法分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 血清 25(OH)D、甲状腺功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TT_4 (nmol/L)	TT_3 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	25(OH)D (mg/ml)
对照组	38	82 ± 16	1.6 ± 0.8	2.1 ± 0.9	4.2 ± 0.8	10.1 ± 0.7	28.7 ± 8.2
GD(初发组)	42	173 ± 42	3.6 ± 1.2	0.02 ± 0.1	11.2 ± 5.6	32 ± 12	$21 \pm 7.1^*$
GD(缓解组)	38	132 ± 26	2.3 ± 0.8	1.3 ± 0.7	5.4 ± 2.3	14.2 ± 6	$20 \pm 6.4^*$
HT 组	24	104 ± 12	2.2 ± 0.9	1.5 ± 0.91	5.0 ± 1.2	13.1 ± 5	$18 \pm 2.4^*$

与对照组比较,* $P < 0.05$

结 果

血清 25(OH)D 正常对照组略低于参考值范围。AITD(GD 初发组、GD 缓解组、HT 组)25(OH)D 明显低于正常对照组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。AITD(GD 初发组、GD 缓解组、HT 组)25(OH)D 与甲状腺功能指标无明显相关性($P > 0.05$)。GD(初发组)25(OH)D 与 $TRAb(r = -0.178, P = 0.37)$ 无相关性。GD(缓解组)25(OH)D 与 $TRAb(r = -0.132, P = 0.165)$ 无相关性。HT 组 25(OH)D 与 TPO 抗体($r = 0.216, P = 0.153$)无相关性(表 1)。

讨 论

维生素 D 是维持人体生命所必须的营养素,是调节钙磷代谢最重要的生物调节因子之一。维生素 D 的来源有两条途径:①是人的皮肤内的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转变为维生素 D_3 (vitamin D_3 , VD_3);②是从食物中获得。摄入体内的维生素 D 尚无生物活性,维生素 D_3 需经过 2 次羟化后最终被转化成有较强活性的 $1,25(OH)_2D_3$,经血液循环输送到各个靶器官发挥作用。 $1,25(OH)_2D_3$ 是体内生物活性最强的维生素 D 代谢物。 $1,25 - (OH)_2D_3$ 系维生素 D 在体内的高度活性形式,因其半衰期长,比较稳定,目前临床工作中通常采用测定 25(OH)D 来反

映体内维生素 D 营养状况。传统观念认为维生素 D_3 的活性形式 $1,25 - (OH)_2D_3$ 在机体骨钙代谢和细胞的生长、分化中具有重要作用,而近期研究发现维生素 D_3 的 2 次羟化也可在活化的巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞中进行, $1,25 - (OH)_2D_3$ 具有调节免疫功能特性^[1]。

维生素 D 通过与维生素 D 受体(VDR)结合发挥作用,VDR 于 1983 年被 Provedini 等^[2]首次在人单核-吞噬细胞中发现。随着对 VDR 的深入研究,发现很多与免疫系统功能有关的细胞含有维生素 D 受体。维生素 D 通过与靶细胞上的 VDR 结合发挥作用。VDR 存在于包括免疫细胞、胰腺、甲状旁腺等多细胞和组织中。维生素 D 作为配体与核内 VDR 结合,使其构象发生改变,并特异性地与 DNA 上的特定基因结合,从而启动或调控启动子上相关基因的转录,影响 mRNA 的表达及蛋白质的合成。与细胞膜上的 VDR 结合,作用于各种免疫细胞的始动阶段,通过其亲脂性改变细胞膜的流动性,或作用于钙离子通道、蛋白激酶 C 等发挥非基因组作用,并对核内 VDR 途径起到调控作用^[3]。维生素 D 的免疫学功能已经越来越受到关注。血清维生素 D 水平与自身免疫疾病的关系近年来备受关注,但在临床调查和试验中其

水平与人体免疫反应的关系仍有争议。多数提示其在自身免疫疾病发生发展过程中的有益影响。维生素 D 缺乏或不足与自身免疫性疾病如 1 型糖尿病、多发性硬化、系统性红斑狼疮以及自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 均有密切关系^[4]。

自身免疫甲状腺疾病属于器官特异性自身免疫病,源于机体免疫状态异常,自身免疫因素在甲状腺疾病的发生发展中占重要地位。自身免疫甲状腺疾病是临床常见病多发病。发生率呈逐年增高趋势,由于自身免疫甲状腺疾病发生率逐年增高,且疾病易反复,给临床治疗带来一定的困难。如研究证实 1,25 (OH)₂D₃ 具有抑制多种免疫疾病的发生,将对自身免疫甲状腺疾病的治疗上起非常重要的意义。杜丽莉^[5]研究发现 HT 患者血清维生素 D 水平显著低于正常对照组,提示 HT 组患者存在低维生素 D 血症,表明维生素 D 在甲状腺自身免疫反应的发生、发展中起着重要作用。Łacka 等^[6]也认为 HT 的发生与维生素 D 缺乏相关,其作用机制可能与维生素 D 能影响免疫细胞的调节和分化,降低淋巴细胞,特别是 Th1 细胞的活性,减少炎症因子的表达。有研究表明,维生素 D 在 AITD 中也有重要作用^[7]。在 HT 和 GD 患者中存在严重的维生素 D 缺乏^[8,9]。本研究结果证实,自身免疫甲状腺疾病包括 Graves (初发期、缓解期) 桥本低甲状腺炎患者中血 25OHD 的水平显著的低于正常对照组;而与甲状腺功能状态无相关性。与杜丽莉^[5]研究维生素 D 在甲状腺自身免疫反应的发生发展中起着重要作用、Łacka 等^[6]认为 HT 的发生与维生素 D 缺乏相关相一致,说明维生素 D 缺乏与 AITD 密切相关。

AITD 属于器官特异性自身免疫性疾病,主要包括 GD 和自身免疫甲状腺炎,后者最常见的亚型为 HT,涉及体液免疫和细胞免疫^[10]。GD 患者以 Th2 细胞介导的免疫应答在 Th1/Th2 细胞平衡中占优势,HT 患者以 Th1 细胞介导的免疫应答在 n1/r1112 细胞平衡中占优势^[11]。GD 主要以 TRAb 引起的甲状腺功能亢进为主要特征,甲状腺组织破坏不明显。HT 患者 Th1 细胞分泌的细胞因子可激活甲状腺巨噬细胞;促进淋巴细胞浸润,增强靶细胞效应和杀伤作用,从而加剧甲状腺组织细胞损伤,导致隐蔽性抗原甲状腺球蛋白以及甲状腺过氧化物酶的释放,诱导 TGAb 和 TPOAb 的形成^[12]。本研究自身免疫甲状腺

疾病 AITD 患者的 25 (OH) D 水平与患者的甲状腺抗体并无明显相关性,可能样本量小,样本选择及患者基因等内在因素在发病过程中起着关键作用有关^[13,14]。有待进一步大样本量及基因研究而得到进一步证实。

本研究发现正常对照组 25 (OH) D 平均水平略低于参考值下线,可能与应用美国内分泌学会参考值有关,可能与深圳地区有所差异,也仍需扩大样本量来进一步研究。

参考文献

- Marshall TG. Vitamin D disease outpaces FDA decision making [J]. *Bioessays*, 2008, 30 (2) : 173 - 182
- Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, *et al.* 1, 25 - dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes [J]. *Science*, 1983, 221 (4616) : 1181 - 1183
- Mareinkowska E. A rim for a vitamin D receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 10: 341 - 349
- Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review [J]. *Br J Biomed Sci*, 2013, 70 (4) : 161 - 172
- 杜丽莉. 维生素 D 缺乏与桥本氏甲状腺炎的相关性研究 [J]. *贵州医药*, 2014, 38 (12) : 1064 - 1066
- Łacka K, Maciejewski A. Vitamin D in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis [J]. *Pol merkur lekarski*, 2013, 34 (203) : 281 - 285
- D'Ambrosio D, Cipitelli M, Cocciolo M G, *et al.* Inhibition of IL - 12 production by 1, 25 - dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF- κ B downregulation in transcriptional repression of the p40 gene [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101 (1) : 252 - 262
- Tamer G, Arik S, Tamer I, *et al.* Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2011, 21 (8) : 891 - 896
- Kivity S, Agmon Levin N, Zisapel M, *et al.* Vitamin D and autoimmune thyroid diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8: 243 - 247
- 张健, 李翠, 秦秋, 等. 细胞趋化因子受体 5 和 CD57 在自身免疫性甲状腺疾病中的表达及意义 [J]. *中国综合临床*, 2012, 28 (4) : 337 - 340
- 赵宏, 王玉华, 朱奋勇, 等. 自身免疫性甲状腺疾病患者血清 Th1/Th2 水平及临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2005, 21 (1) : 45 - 46
- 刘新慧, 张会娟. 血清 25 - (OH) D₃ 与自身免疫性甲状腺疾病体液免疫的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2012, 28 (9) : 1455 - 1457
- Song R, Qin Q, Yan N, *et al.* Variants in IRAK1 - MECP2 region confer susceptibility to autoimmune thyroid diseases [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 399: 244 - 249
- Yan N, Meng S, Zhou J, *et al.* Association between STAT4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in a Chinese population [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (7) : 12280 - 12293

(收稿日期: 2016 - 12 - 15)

(修回日期: 2017 - 01 - 16)