

· 论 著 ·

骨化三醇治疗对桥本甲状腺炎合并 甲状腺功能减退的影响

韩英¹, 陈玉娟¹, 李咏梅², 江雁琼³, 张少峰⁴

1. 广州医科大学第五附属医院内科, 广东 广州 510700; 2. 广州医科大学第五附属医院药剂科, 广东 广州 510700;
3. 广州医科大学第五附属医院检验科, 广东 广州 510700; 4. 荔湾区第三医院内科, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 研究桥本甲状腺炎(HT)合并甲状腺功能减退(甲减)采用骨化三醇[1,25(OH)₂D₃]治疗对患者甲状腺激素及自身抗体的影响。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2014 年 3 月内科门诊诊治的 62 例 HT 合并甲减患者,随机分为联合组 32 例及单纯组 30 例。两组均常规给予甲状腺激素替代治疗,联合组加用骨化三醇[1,25(OH)₂D₃] 0.25 μg,1 次/d 口服。治疗 24 周后观察两组血清 25 羟维生素[25(OH)D₂、25(OH)D₃]及游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)、血清甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的变化,另检测 20 例健康人(健康对照组)的血清 25(OH)D₂、25(OH)D₃。对上述指标进行对比分析。**结果** 62 例患者 25(OH)D₃ 及总 25(OH)D 水平较健康对照组显著降低($P < 0.01$)。治疗 24 周后,联合组和单纯组 FT₃、FT₄ 明显上升,TSH、TGAb、TPOAb 下降(P 均 < 0.01),且以联合组改善更明显(P 均 < 0.01)。单纯组 25(OH)D₃ 水平无明显改变($P > 0.05$),联合组明显上升($P < 0.01$),且高于单纯组($P < 0.01$)。两组 25(OH)D₂ 水平治疗前后组间及自身对照差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。HT 合并甲减患者血清 25(OH)D₃ 水平与 TGAb($r = -0.426, P < 0.01$)、TPOAb($r = -0.675, P < 0.01$)、TSH($r = -0.438, P < 0.01$)呈负相关;与 FT₃($r = 0.382, P < 0.05$)、FT₄($r = 0.370, P < 0.05$)呈正相关。**结论** HT 合并甲减患者存在低 25(OH)D₃ 血症,可能与其发病相关;应用活性维生素 D₃ 有助于改善甲状腺自身免疫调节,对 HT 合并甲减具有一定的治疗作用。

关键词: 桥本甲状腺炎; 甲状腺功能减退; 25(OH)D₂; 25(OH)D₃; 1,25(OH)₂D₃; 甲状腺激素; 甲状腺自身抗体

中图分类号: R 581 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)01-0017-04

Impact of calcitriol treatment on Hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism

HAN Ying*, CHEN Yu-juan, LI Yong-mei, JIANG Yan-qiong, ZHANG Shao-feng

* Department of Internal Medicine, Fifth Affiliated hospital, Guangzhou Medical University,

Guangzhou, Guangdong 510700, China

Abstract: Objective To study the influence of calcitriol [1,25(OH)₂D₃] treatment on thyroid hormones and thyroid autoantibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) combined with hypothyroidism. **Methods** Sixty-two HT complicated with hypothyroidism patients were selected who were diagnosed and treated in outpatient department of internal medicine between January 2013 and May 2014. The patients were randomly divided into combined treatment group ($n = 32$) and simple thyroid hormone treatment group ($n = 30$). The replacement therapy of thyroid hormones was all given in two groups, and 1,25(OH)₂D₃ (0.25 μg, qd) was added in combined treatment group. The changes of serum 25(OH)D₂, 25(OH)D₃, free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) 24 weeks after treatment were observed. In addition, 20 healthy subjects were selected as control group. **Results** The serum 25(OH)D₃ and total 25(OH)D levels in 62 patients were all significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). Twenty 24 weeks after treatment, 25(OH)D₃ level in simple thyroid hormone treatment group remained unchanged ($P > 0.05$), while it in combined treatment group significantly elevated compared with before treatment ($P < 0.01$) and with simple thyroid hormone treatment group ($P < 0.01$). The 25(OH)D₂ levels before treatment in two treatment groups were similar and remained unchanged after treatment in two

treatment groups (all $P > 0.05$). In two treatment groups, the FT_3 , FT_4 levels increased significantly, while the TSH, TGAb, TPOAb levels decreased significantly (all $P < 0.01$), and the aforementioned changes in combined treatment group were more obvious than those in simple thyroid hormone treatment group (all $P < 0.01$). In 62 cases of HT combined with hypothyroidism, $25(OH)D_3$ was negatively correlated with TGAb ($r = -0.426, P < 0.01$), TPOAb ($r = -0.675, P < 0.01$), TSH ($r = -0.438, P < 0.01$) and was positively correlated with FT_3 ($r = 0.382, P < 0.05$), FT_4 ($r = 0.370, P < 0.05$). **Conclusions** HT combined with hypothyroidism patients exist low $25(OH)D_3$ viremia, and this might be associated with the pathogenesis. The application of activated Vitamin D_3 contributes to the improvement of thyroid autoimmune regulator and has a certain therapeutic effect in HT combined with hypothyroidism patients.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; Hypothyroidism; $25(OH)D_2$; $25(OH)D_3$; $1,25(OH)_2D_3$; Thyroid hormones; Thyroid autoantibody

有关 25 羟维生素 D_3 [$25(OH)D_3$] 与自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 体液免疫的相关性研究发现, AITD 患者存在低 $25(OH)D_3$ 血症^[1], 对 AITD 患者及时补充维生素 D_3 是否可有效抑制甲状腺自身免疫反应的发生发展, 相关的临床报道不多。本研究旨在探讨使用活性维生素 D_3 (骨化三醇) 治疗桥本甲状腺炎 (HT) 合并甲状腺功能减退 (甲减) 对患者甲状腺激素及自身抗体的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取符合中国甲状腺疾病诊治指南的诊断标准^[2] 的 2013 年 1 月至 2014 年 3 月我院内科门诊诊治的 HT 合并甲减患者 62 例, 男 9 例, 女 53 例; 年龄 (35.7 ± 7.3) 岁。随机分为两组, 联合组 (加用骨化三醇) 32 例, 女 27 例, 男 5 例; 年龄 (34.8 ± 8.2) 岁; 病程 (4.76 ± 3.28) 年。单纯组 (不用骨化三醇) 30 例, 女 26 例, 男 4 例; 年龄 (35.2 ± 7.1) 岁; 病程 (4.55 ± 3.14) 年。两组均无合并其他严重内科疾病如心脑血管疾病、肝炎、结核病、糖尿病、肾病等。另选取健康人 20 例作为健康对照组, 男 4 例, 女 16 例; 年龄 (34.6 ± 7.2) 岁。3 组对象年龄和性别构成均衡 (P 均 > 0.05), 两组 HT 合并甲减患者病程亦无统计学差异 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 (1) 基础治疗: 常规甲状腺激素替代治疗。(2) 联合组联合应用骨化三醇 [$1, 25(OH)_2D_3$] $0.25 \mu g$, 1 次/d 口服; 单纯组不用骨化三醇。均治疗 24 周后观察两组 $25(OH)D_2$ 和 $25(OH)D_3$ 、甲状腺激素及自身抗体的变化。

1.3 检测方法 (1) $25(OH)D$ 检测: 所有患者均于治疗前后清晨空腹抽取静脉血 1~2 ml 置于干燥管中, 离心机分离出血清置于 $-80^\circ C$ 冰箱保存进行样本前处理, 包括分离、萃取、提纯及加入 $25(OH)D_2$ 和 $25(OH)D_3$ 的同位素内标, 采用高效液相色谱-串联质谱法定量检测。仪器为日本岛津公司 LC-20AD 高效液相色谱仪, 美国 AB Sciex 公司 API4000 + 串

联质谱仪。健康对照组 20 例亦同时进行 $25(OH)D_2$ 和 $25(OH)D_3$ 的检测。(2) $25(OH)D$ 水平评价标准: 血清总 $25(OH)D \leq 20.0 \text{ ng/ml}$ 诊断为维生素 D 缺乏; 血清总 $25(OH)D 20.1 \sim 30.0 \text{ ng/ml}$ 为维生素 D 不足; 血清总 $25(OH)D 30.1 \sim 100.0 \text{ ng/ml}$ 为维生素 D 适宜; 血清总 $25(OH)D > 100.1 \text{ ng/ml}$ 为维生素 D 过量。(3) 甲状腺激素及自身抗体检测: 应用放射免疫分析法检测血清甲状腺球蛋白抗体 (TGAb), 应用电化学发光法检测游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)、促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 相关分析采用 Pearson 相关法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 合并甲减患者与健康对照组 $25(OH)D_3$ 及 $25(OH)D$ 水平比较 62 例 HT 合并甲减患者中 31 例 (50.0%) 维生素 D 缺乏, 健康对照组中无 1 例维生素 D 缺乏, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 患者 $25(OH)D_3$ 及 $25(OH)D$ 水平较健康对照组显著降低 (P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 联合组与单纯组 FT_3 、 FT_4 、TSH 及 TGAb、TPOAb、 $25(OH)D_2$ 、 $25(OH)D_3$ 水平比较 治疗后两组 FT_3 、 FT_4 较前上升 (P 均 < 0.01), TSH、TGAb、TPOAb 均下降 (P 均 < 0.01), 且以联合组改善更明显 (P 均 < 0.01)。两组 $25(OH)D_2$ 水平治疗前后组间及自身对照差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 联合组治疗后 $25(OH)D_3$ 水平明显上升 ($P < 0.01$), 单纯组治疗前后均无明显改变 ($P > 0.05$), 联合组治疗后高于单纯组 ($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 62 例患者 $25(OH)D_3$ 水平与甲状腺激素及自身抗体的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 62 例

HT 合并甲减患者的血清 25(OH)D₃ 水平与 TGAb ($r = -0.426, P < 0.01$)、TPOAb ($r = -0.675, P < 0.01$)、TSH ($r = -0.438, P < 0.01$) 呈负相关,与 FT₃ ($r = 0.382, P < 0.05$)、FT₄ ($r = 0.370, P < 0.05$) 呈正相关。

表 1 HT 合并甲减患者与健康人血清 25(OH)D 及 25(OH)D₂ 水平比较

组别	例数	25(OH)D (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D ₃ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D ₂ ≤ 20 ng/ml [例(%)]
病患组	62	20.05 ± 5.44 *	18.02 ± 5.42 *	31 (50.0) *
健康组	20	58.54 ± 6.21	56.28 ± 6.42	0

注:与健康组比较, * $P < 0.01$ 。

表 2 联合组与单纯组血清甲状腺激素与自身抗体及 25(OH)D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pg/ml)	FT ₄ (ng/dl)	TSH (μIU/L)	TGAb (%)	TPOAb (IU/ml)	25(OH)D ₂ (ng/ml)	25(OH)D ₃ (ng/ml)
联合组	32							
治疗前		1.36 ± 0.72	0.73 ± 0.26	20.81 ± 7.59	89.4 ± 6.51	458.12 ± 69.74	2.25 ± 0.38	17.91 ± 6.59
治疗后		3.46 ± 0.65 *#	1.58 ± 0.19 *#	2.62 ± 1.24 *#	34.4 ± 8.28 *#	50.08 ± 23.48 *#	2.52 ± 0.88	27.75 ± 3.37 *#
单纯组	30							
治疗前		1.37 ± 0.83	0.74 ± 0.31	21.24 ± 7.04	86.87 ± 7.13	423.12 ± 70.36	2.26 ± 0.25	18.22 ± 5.19
治疗后		2.34 ± 0.74 *	1.10 ± 0.23 *	5.83 ± 1.32 *	55.57 ± 8.25 *	200.36 ± 61.53 *	2.50 ± 0.86	20.18 ± 5.02

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.01$;与单纯组治疗后比较, # $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前认为,HT 的病因主要为辅助性 T 细胞 1 型 (Th1) 免疫功能异常,患者血清中出现针对甲状腺组织的特异性抗体,主要包括 TGAb、TPOAb 以及甲状腺刺激阻断性抗体 (TSAb),尤其是甲状腺过氧化物酶 (TPO),位于甲状腺细胞上,参与碘化酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的耦联等过程,是甲状腺激素合成过程的关键酶,不仅参与甲状腺激素的合成与分泌,也是诱发 AITD 的最重要自身抗原^[3-5]。有研究认为,TPOAb 是 HT 的特异性诊断指标^[6]。目前已经明确 TPOAb 的阳性结果与甲减的相关性更可靠^[7]。本研究发现 HT 合并甲减患者 25(OH)D₃ 水平较健康对照组显著降低,其血清 25(OH)D₃ 与 TGAb、TPOAb、TSH 呈负相关,与 FT₃、FT₄ 呈正相关,其中以 25(OH)D₃ 与 TPOAb 相关性最高,提示 HT 合并甲减患者存在低 25(OH)D₃ 血症,可能与其发病相关。

1,25-二羟维生素 D₃ 是维生素 D 的活性形式,和维生素受体结合发挥作用,可调节钙磷代谢,控制细胞的增殖和分化,产生免疫调节作用。除了直接作用于 T 细胞外,还可通过各种机制调节抗原递呈细胞的表型和功能,尤其是树突细胞。它可抑制单核细胞向树突细胞分化,抑制树突细胞成熟,下调其表面共刺激分子主要组织相容性复合体 (MHC) II、CD40、CD80、CD86 等的表达,并且可以诱导调节性 T 细胞的产生。同时,1,25-二羟维生素 D₃ 可通过降低甲状腺细胞凋亡而对 AITD 产生治疗作用。我国学者以猪甲状腺球蛋白致敏小鼠,然后以 5 mg/kg 剂量的 1,25-二羟维生素 D₃ 进行治疗,发现致敏小鼠体内的自身抗体、IFN-γ 和 IL-12 显著降低,IL-4 和 IL-10 水

平显著升高。表明 1,25-二羟维生素 D₃ 可以改善实验性 AITD 的细胞因子失衡^[8],从而从病因角度治疗甲减。

HT 患者以 Th1 细胞介导的免疫应答在 Th1/Th2 细胞平衡中占优势^[9],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。王栋刚等^[10]在体外培养儿童 HT 患者外周血单个核细胞,利用 1,25-(OH)₂D₃ 进行干预,结果表明 1,25-(OH)₂D₃ 可下调 HT 患者和正常人外周血单个核细胞产生 IFN-γ,使 IL-10/IL-12 比值显著高于干预前,并可恢复到正常范围内,有利于恢复 Th1/Th2 的平衡。本研究结果显示 62 例 HT 合并甲减患者经 24 周的治疗后,与单纯甲状腺激素治疗者相比,骨化三醇联合甲状腺激素的联合组 FT₃、FT₄ 的上升及 TSH、TGAb、TPOAb 的下降均更为显著;治疗后联合组 25(OH)D₃ 水平明显上升,对照组治疗前后均无明显改变;两组 25(OH)D₂ 水平治疗前后无明显变化。提示应用活性维生素 D₃ 有助于改善具有抗体依赖细胞介导细胞毒作用而导致的甲状腺细胞损伤,对 HT 合并甲减具有一定的治疗作用。

Tamer 等^[11]认为维生素 D 不足与 HT 相关,也有多项研究证实维生素 D 缺乏与 AITD 的发病显著相关^[12],但明确维生素 D 介导 HT 合并甲减的发生机制及如何使用维生素 D 干预和治疗 HT 合并甲减,还需要更多的前瞻性研究。

(下转第 23 页)

综上所述,肺癌患者新辅助化疗后围术期炎症反应较重,乌司他丁可在一定程度上抑制化疗后肺癌患者炎症因子的释放,保护肺功能。

参考文献

[1] Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(9): 1166-1196.

[2] 谭凯丽, 金环, 张晓琳. 乌司他丁的临床应用 [J]. *中国药物与临床*, 2010, 10(2): 186-187.

[3] 钱小英, 金晓盛, 邵美琴, 等. 乌司他丁联合维拉帕米在大鼠急性肺缺血再灌注损伤中的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(5): 1054-1056.

[4] Bryant AS, Cerfolio RJ, Minnich DJ. Survival and quality of life at least 1 year after pneumonectomy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(5): 1139-1143.

[5] 骆志忠, 肖源芬. 右美托咪啶对肺癌根治术患者的肺保护作用 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 76-77.

[6] 吴朝晖, 刘玳瑄, 刘与友, 等. 老年肺癌全胸腔镜肺癌根治术后免疫代谢变化及 3 年复发率 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(21): 5340-5341.

[7] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 944-952.

[8] Simonson DA, Adams AB, Wright LA, et al. Effects of ventilatory pattern on experimental lung injury caused by high airway pressure [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 781-786.

[9] Novoa N, Varela G, Jiménez MF. Morbidity after surgery for non-small cell lung carcinoma is not related to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001, 20(4): 700-704.

[10] 黎阳, 黄冰, 彭丹晖, 等. 乌司他丁对单肺通气麻醉患者肺缺血-再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(2): 124-126.

[11] 邵志华, 赵建, 徐进, 等. 乌司他丁对小鼠全氟异丁烯吸入性肺损伤的作用 [J]. *中国临床研究*, 2013, 26(1): 1-4.

收稿日期: 2014-08-17 修回日期: 2014-08-24 编辑: 石嘉莹

(上接第 19 页)

参考文献

[1] 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.

[2] 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 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784-788.

[3] Gerenova JB, Manolova IM, Tzoneva VI. Clinical significance of autoantibodies to parietal cells in patients with autoimmune thyroid diseases [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2013, 55(2): 26-32.

[4] Aliesky H, Courtney C L, Rapoport B, et al. Thyroid autoantibodies are rare in nonhuman great apes and hypothyroidism cannot be attributed to thyroid autoimmunity [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4896-4907.

[5] Li Y, Kim J, Diana T, et al. A novel bioassay for anti-thyrotrophin receptor autoantibodies detects both thyroid-blocking and stimulating activity [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173(3): 390-397.

[6] 厉淑红, 胡成进. 血清 TGAb、TPOAb 检测在甲状腺疾病中的诊

断意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(2): 347.

[7] 褚晓秋, 刘超. 甲状腺功能减退症患病因素思考 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(4): 313-316.

[8] 刘杉, 熊丰, 刘恩梅, 等. 1, 25(OH)₂D₃ 干预实验性自身免疫性甲状腺炎 TH1/TH2 细胞失衡的研究 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(7): 1573-1576.

[9] 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.

[10] 王栋刚, 熊丰, 雷培芸. 维生素 D₃ 对儿童桥本甲状腺炎 Th1/Th2 型细胞因子的影响 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(12): 936-938.

[11] Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 891-896.

[12] Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D₃ are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women [J]. *Thyroid*, 2014, 24(4): 655-661.

收稿日期: 2014-09-25 修回日期: 2014-10-04 编辑: 石嘉莹