

内分泌专题

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001734

维生素 D 缺乏与 Graves 病及其并发症关系的临床研究

赵长英¹, 甘西伦², 王明霜², 钟海花³, 徐 勇³

(1. 西南医科大学附属医院中医肾病内分泌科, 泸州 646699; 2. 西南医科大学附属医院第一医院核医学科, 泸州 646000;

3. 西南医科大学附属医院第一医院内分泌科, 泸州 646000)

【摘要】目的:研究弥漫性甲状腺肿伴甲亢(Graves disease, GD)、甲亢性眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)、甲亢性心脏病(hyperthyroid heart disease, HHD)患者血清 25-(OH)D₃ 水平与甲状腺功能、病程、甲状腺大小等的相关性。**方法:**选取符合试验标准的对象 150 例, 分为: GD 组($n=50$), GO 组($n=50$), HHD 组($n=50$), 同期与实验组匹配的 50 例体检正常者为正常对照组($n=50$), 检测所有对象的 free triiodothyronine (FT3)、free thyroxine (FT4)、thyroid stimulating hormone (TSH)、thyroid peroxidase antibody (TPOAb)、thyrotrophin receptor antibody (TRAb) 及 25-(OH)D₃ 水平。血清 25-(OH)D₃ 水平参照国际标准: <20 ng/mL 视为缺乏, 20~30 ng/mL 视为不足, ≥ 30 ng/mL 视为充足。结果使用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。**结果:**①与正常组相比, GD 组、GO 组和 HHD 组血清 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 均明显升高($P=0.000$), TSH、25-(OH)D₃ 均明显降低($P=0.000$); GD 组、GO 组和 HHD 组血清 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 和 TSH 差异均无统计学意义($P>0.05$); 血清 25-(OH)D₃ 水平 GO 组和 HHD 组均明显低于 GD 组($P=0.000$), 而 GO 组和 HHD 组间差异($P=0.320$)无统计学意义。②GO 组 25-(OH)D₃ 水平与 FT4($r=0.40$, $P=0.004$)、FT3($r=0.39$, $P=0.006$)呈显著正相关, 与 TSH 未见统计学相关性($P>0.05$); 其余组未见统计学相关性($P>0.05$)。**结论:**低 25-(OH)D₃ 血症可能与 GD 及相关并发症的出现密切相关, 25-(OH)D₃ 水平缺乏还可能参与了 GO 和 HHD 的发生和进展。

【关键词】弥漫性毒性甲状腺肿; 浸润性突眼; 甲亢性心脏病; 维生素 D

【中图分类号】R581

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-04-21

Clinical research on the deficiency of vitamin D with autoimmune thyroid disease

Zhao Changying¹, Gan Xilun², Wang Mingshuang², Zhong Haihua³, Xu Yong³

(1. Department of Nephropathy and Endocrinology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southwest Medical University; 2. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Southwest Medical University; 3. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Southwest Medical University)

【Abstract】Objective: To study the correlation among serum 25-(OH)D₃ level and thyroid function, thyroid disease duration, size in patients with Graves disease (GD) or Graves' ophthalmopathy (GO) or hyperthyroid heart disease. **Methods:** Totally 150 cases of patients diagnosed with the corresponding diagnosis were selected. All the cases were divided into GD group ($n=50$), GO group ($n=50$), HHD group ($n=50$), and the other 50 cases of healthy people at the same age were selected as the control group ($n=50$). Then all the cases were taken the morning fasting venous blood, in which the FT3 and FT4, TSH, TRAb, TPOAb, serum 25-(OH)D₃ were tested. The study of 25-(OH)D₃ level takes the rule of the international consensus for references; serum 25-(OH)D₃ level < 20 ng/mL means vitamin D deficiency, and serum 25-(OH)D₃ level 20~30 ng/mL means vitamin D is not enough, when the level ≥ 30 ng/mL suggests vitamin D is sufficient. All the data were analyzed by SPSS 17.0 statistical software, and the significant inspection standards is $P<0.05$. **Results:** ① Compared with the control group, serum FT3, FT4, TPOAb, TRAb levels were significantly increased ($P=0.000$), and TSH, 25-(OH)D₃ levels were significantly decreased in GD group, GO group and HHD group ($P=0.000$). There was no significant difference in serum FT3, FT4, TPOAb, TRAb and TSH among GD group, GO group and HHD group ($P>0.05$). Serum 25-(OH)D₃ level was sig-

nificantly lower in GO group and HHD group than in GD group ($P=0.000$), and no statistical significant difference was observed between GO group and HHD group ($P=0.320$). ② The serum 25-(OH)D₃ levels in group GO were significantly positively correlated with FT3 ($r=0.390$, $P=0.006$) and FT4 ($r=0.40$, $P=0.004$), but there was no statistically significant corre-

作者介绍: 赵长英, Email: zhaocy540@163.com,

通信作者: 徐 勇, Email: xywyl@aliyun.com。

基金项目: 四川省教育厅重点资助项目 (编号: 10ZA036); 四川省国际
合作项目 (编号: 14GH0003)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180606.1722.006.html>
(2018-06-07)

lation with TSH ($P>0.05$). There was no statistical correlation between the remaining groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The low level of 25-(OH) D_3 maybe closely related with the pathogenesis of Graves disease and its complications, and the deficiency of serum 25-(OH) D_3 may also be involved in the development and progression of GO and HHD.

[Key words] Graves disease; Graves' ophthalmopathy; hyperthyroid heart disease; vitamin D

弥漫性甲状腺肿伴甲亢(Graves disease, GD)主要由甲状腺刺激抗体(thyroidstimulating antibody, TSAb)引起,甲状腺激素合成增多,导致甲状腺增大及甲亢的一种器官特异性自身免疫性疾病,受生活方式、精神、情绪、环境等诸多因素的影响。甲亢性眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)是 GD 最常见的甲状腺外表现,两者可同时发生,也可相隔 1~2 年发生,甚至数年后发生;而甲亢性心脏病(hyperthyroid heart disease, HHD)是 GD 最严重的慢性并发症,是甲亢患者死亡的主要原因,它的特点是甲亢控制后心脏病变可基本完全恢复。遗传、环境及自身免疫紊乱均可导致 GD 发病。而维生素 D 在骨钙代谢平衡中的重要作用为世人所知,研究^[1]提示维生素 D 可以调节免疫,尤其在固有免疫和适应免疫中的作用备受大家关注。研究表明自身免疫性疾病与维生素 D 减少有关,维生素 D 受体基因多态性(BsmI 或 TaqI)是导致自身免疫性疾病的关键^[2]。但目前维生素 D 缺乏在 GO 及 HHD 中的相关参数未见报道,基于以上原因,本研究探讨维生素 D 缺乏与 GD、GO 及 HHD 的关系,为临床使用维生素 D 及其类似物治疗该类疾病提供更多依据。

1 临床研究方法

1.1 试验对象

入选标准:选 2014 年 4 至 10 月西南医科大学附属医院内分泌科、眼科、心血管住院病例符合 GD、GO、HHD 诊断标准^[3],年龄在 16 岁以上、70 岁以下者。

排除标准:排除亚临床甲亢,仅有明显突眼而无甲亢症状及甲状腺功能正常的,妊娠期和哺乳期妇女,合并有骨折、脑、肝、肺、造血系统等严重疾病及精神病患者,合并有消化性溃疡活动期、消化道肿瘤不能正常进食者。

甲状腺大小分三度^[4]:不能看出肿大但能触及者为 I 度;能看到肿大又能触及,但在胸锁乳突肌以内者为 II 度;超过胸锁乳突肌外缘者为 III 度。

1.2 研究方法

实验设备:迈格鲁米(MAGLUMI)全自动化学发光测定

仪(Maglumi2000)和全自动化学发光测定仪(AIA-2000ST);试剂是 AIA-2000 全自动化学发光测定仪甲状腺项目测定试剂盒和 25-OH 维生素 D 测定试剂盒(化学发光法)。维生素 D 范围 30~100 ng/mL 或 75~250 nmol/L。

方法:用不含抗凝剂的试管抽取实验对象空腹静脉血 5 mL,用离心机按 3 000 r/min 离心 15 min,取部分上清液当日检验 FT3、FT4、TSH,剩余部分放置在 -80 ℃ 冰箱中冷冻备用,最后一次性测定所有对象的维生素 D 水平。

1.3 统计分析

使用分析软件 SPSS 17.0 进行数据分析。研究为多组设计,组间两两比较应采用事后多重比较方法,如 SNK 或 Tukey 法,多组间比较采用单因素方差分析,正态分析资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,相关性分析采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 各组间临床特征比较

如表 1 所示 各组间性别构成无显著性差异,正常对照组、GD 组、GO 组间年龄构成无显著性差异,HHD 组与各组年龄构成有差异。

表 1 各组间性别年龄比较
Tab.1 Comparison on sex and age among groups

组别 (n=50)	性别		年龄 (岁)
	男	女	
正常对照组	18	32	39.20 ± 13.28
GD 组	16	34	37.48 ± 14.15
GO 组	20	30	31.78 ± 11.22
HHD 组	19	31	54.08 ± 9.96

2.2 各组 25-(OH) D_3 水平缺乏、不足、正常的情况

如表 2 所示 正常对照组维生素 D 不足+缺乏的比例为 12%,GD 组 66%,GO 组 92%,HHD 组 100%。

2.3 各组血清相关指标检测及甲状腺大小情况

和正常对照组相比,GD 组、GO 组和 HHD 组血清 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 均明显升高 ($P=0.000$),TSH、25-(OH) D_3 均明显降低 ($P=0.000$);GD 组、GO 组和 HHD 组血清 FT3、FT4、TPOAb、TRAb 和 TSH 差异均无统计学意义 ($P>0.05$);HHD 组和 GO 组血清 25-(OH) D_3 均明显低于 GD 组 ($P=0.000$),而 HHD 组和 GO 组间差异无统计学意义 ($P=0.320$),

见表 3。

2.4 各组血清 25-(OH)D₃ 水平与 TSH、TPOAb、TRAb、FT3、FT4 的相关性分析

GO 组 25-(OH)D₃ 水平与 FT4($r=0.40$, $P=0.004$)、FT3($r=0.39$, $P=0.006$)呈显著正相关,与 TPOAb、TSH、TRAb 未见统计学相关性;正常组、GD 组、HHD 组 25-(OH)D₃ 水平与 FT4、FT3、TPOAb、TSH、TRAb 均未见统计学相关性(表 4)。

2.5 甲状腺大小与 25-(OH)D₃、FT3、FT4、TSH、TPOAb、TRAb 的相关性分析

GD 组甲状腺大小与 TSH($r=-0.37$, $P=0.008$)呈显著负相关,HHD 组甲状腺大小与 25-(OH)D₃ ($r=-0.62$, $P=0.000$)呈

显著负相关,甲状腺大小与其余各项均未见统计学相关性(表 5、表 6)。

3 讨 论

GD 是自身免疫性甲状腺疾病,GD 自身免疫反应的起始改变是特异性甲状腺辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)的活化和增生,Th 细胞释放大细胞因子,细胞因子增强杀伤性 T 淋巴细胞(Tc 细胞)的增生分化,介导免疫损伤,改变甲状腺细胞的功能状

表 2 各组维生素 D 缺乏、不足的比例

Tab.2 The proportion of vitamin D deficiency and insufficiency in each group

组别 (n=50)	25-(OH)D ₃ <20 ng/mL	25-(OH)D ₃ 20~30 ng/mL	25-(OH)D ₃ >30 ng/mL	维生素 D 不足+缺乏的比例(%)
	缺乏	不足	充足	
正常对照组	0	6	44	12
GD 组	1	32	17	66
GO 组	16	30	4	92
HHD 组	18	32	0	100

表 3 各组甲状腺大小、血清 25-(OH)D₃、甲状腺功能水平情况

Tab.3 Thyroid gland size, serum 25-(OH)D₃, thyroid function in each group

组别 (n=50)	大小 (°)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)	TSH (IU/L)	25-(OH)D ₃ (ng/mL)	TPOAb (IU/mL)	TRAb (IU/mL)
正常组	1.16 ± 0.25	2.42 ± 0.39	1.16 ± 0.25	2.54 ± 1.04	36.19 ± 4.07	0.49 ± 0.65	3.87 ± 1.99
GD 组	3.69 ± 1.65 ^a	10.87 ± 6.47 ^a	3.69 ± 1.65 ^a	0.02 ± 0.03 ^a	28.14 ± 4.40 ^a	5.33 ± 2.51 ^a	43.83 ± 9.36 ^a
GO 组	3.82 ± 2.01 ^a	11.92 ± 6.87 ^a	3.82 ± 2.01 ^a	0.03 ± 0.05 ^a	22.59 ± 6.60 ^{ab}	7.11 ± 7.33 ^a	42.75 ± 10.65 ^a
HHD 组	4.54 ± 1.72 ^a	13.03 ± 5.45 ^a	4.54 ± 1.72 ^a	0.03 ± 0.08 ^a	20.32 ± 5.42 ^{ab}	7.11 ± 7.33 ^a	43.61 ± 10.18 ^a

注:a,与正常对照组相比, $P=0.000$;b:与 GD 组相比, $P=0.000$

表 4 GO 组 25-(OH)D₃ 水平与 TSH、FT3、FT4、TPOAb、TRAb 的相关性分析

Tab.4 The correlation between the levels of 25-(OH)D₃ and TSH, FT3, FT4, TPOAb and GO in group TRAb

项目	FT3	FT4	TSH	TPOAb	TRAb
r 值	0.39	0.40	-1.00	0.17	0.08
P 值	0.006	0.004	0.500	0.250	0.560

表 5 GD 组甲状腺大小与 25-(OH)D₃、FT3、FT4、TSH、TPOAb、TRAb 的相关性分析

Tab.5 The correlation between the size of thyroid gland and 25-(OH)D₃, FT3, FT4, TSH, TPOAb and TRAb in GD group

项目	FT3	FT4	TSH	TPOAb	TRAb	25-(OH)D ₃
r 值	0.19	0.31	-0.37	-0.19	0.10	-0.23
P 值	0.200	0.300	0.008	0.180	0.470	0.120

表 6 HHD 组甲状腺大小与 25-(OH)D₃、FT3、FT4、TSH、TPOAb、TRAb 的相关性分析

Tab.6 The correlation between the size of thyroid gland and 25-(OH)D₃, FT3, FT4, TSH, TPOAb and TRAb in HHD group

项目	FT3	FT4	TSH	TPOAb	TRAb	25-(OH)D ₃
r 值	-0.10	0.24	0.02	0.21	0.05	-0.62
P 值	0.510	0.090	0.910	0.150	0.730	0.000

态。研究表明 Th1/Th2 平衡偏移和 Th1/Th2 细胞因子与 GD 的病情演变和发生发展有密切联系^[6]。而维生素 D 结合特异的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)才能表现出明显的生物学活性^[7]。VDR 除了存在于骨骼系统、肾脏及肠道,还存在于免疫系统、生殖系统、内分泌系统、肌肉、大脑、皮肤及肝脏等器官组织中^[8]。VDR 基因多态性与 GD 发病有关^[9]。研究发现^[10]低维生素 D 水平可能参与 GD 的病理过程。GD 患者甲状腺细胞分泌的细胞因子以 IL-10、IL-4 等 Th2 型因子为主,表现为体液免疫为主的 Th1/Th2 平衡偏移向 Th1 优势应答^[6]。那么维生素 D 水平降低怎样参与 GD 发病呢?本课题组认为可能的机制有:维生素 D 水平降低,它与特定的 VDR 结合减少,APC 和 T 细胞内核因子- κ B 的表达增加,细胞因子的产生增多,一方面选择性抑制 Th2 的生成,另一方面使白细胞介素-10 分泌减少、白细胞介素-12 分泌增加,促进 Th1 的产生,Th2 和 Th1 动态平衡被打乱,正常体液免疫和细胞免疫发生改变。血清中的维生素 D 水平低下还会使 Th1 向 Th2 转化减少,Th1 占优势,体液免疫增强,浆细胞和 B 淋巴细胞的功能增强,产生大量甲状腺抗体,从而刺激 TRAb 增加,诱发甲状腺病理学改变,激发并维持体内的自身免疫反应,从而导致 Graves 病发生和发展。

GO 是器官特异性自身免疫性疾病,它是由于自身免疫机制稳定性发生紊乱导致的,体液免疫和细胞免疫共同作用的结果,并且是以细胞免疫占主导地位^[11],也是 Th1/Th2 细胞之间的平衡以及相关的细胞因子的作用。大量的细胞因子释放到组织中,直接引起糖胺聚糖合成、纤维细胞增生^[12]。细胞因子使一系列炎症反应在甲状腺、眼外肌眼眶周围组织发生,导致细胞外基质和脂肪大量堆积在眼眶周围的间隙,导致组织纤维化、糖胺聚糖堆积、眼外肌纤维化和水肿,出现 GO 的临床症状。维生素 D 减少或缺乏使细胞因子的产生增多,选择性抑制 Th2 的生成、促进 Th1 的产生,同时维生素 D 减少或缺乏会影响 Th1 细胞向 Th2 细胞转化,增强浆细胞和 B 细胞的功能,导致大量抗体的产生。

HHD 的心肌病变为退行性损伤,病理改变以脂肪变性、心肌坏死和纤维化黏多糖沉积、淋巴细胞浸润为主,与 GO 眼外肌的病理学有相似变化,可以推断 HHD 的发病机制与 GO 有着相似的自身免疫损伤过程。有研究发现 HHD 患者血管紧张素 II 受

体 1 的抗体(AT1-AA)明显升高,提示自身免疫参与了甲心病心脏扩张的发生^[13]。国外有研究指出维生素 D 缺乏是通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与心血管病的发生^[13]。鉴于有研究发现 HHD 患者血管紧张素 II 受体 1 的抗体(AT1-AA)明显升高,我们推测维生素 D 缺乏参与甲心病的发病也可能与激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关。

本研究 GO 组血清 25-(OH) D_3 明显低于 GD 组。GO 组血清 25-(OH) D_3 水平处于维生素 D 不足(占 60%)与缺乏(占 32%)的范围。由此本课题组认为维生素 D 缺乏或低 25-(OH) D_3 血症可能与 GD 相关并发症 GO 的出现密切相关。有研究指出维生素 D 缺乏可导致眼病的发生,尤其是糖尿病视网膜病变发生^[14-15],提示维生素 D 缺乏与免疫介导的炎症有关,进一步佐证维生素 D 缺乏可能参与 GO 的发病。GD 并发症中维生素 D 缺乏发生率更高,提示低 25-(OH) D_3 血症可能与 GD 相关并发症的出现密切相关。HHD 维生素 D 水平最低,一方面反映了维生素 D 参与了 HHD 发生发展,另一方面也反映了维生素 D 缺乏可能是 HHD 发病的独立危险因素。苗巍等^[16]发现 GD 病人 25-(OH) D_3 的浓度明显低于对照组,GD 病人的血清 FT4、FT3、TSH 水平与 25-(OH) D_3 水平无显著相关。但本研究发现 GO 组患者血清 25-(OH) D_3 水平与 FT3($r=0.39, P=0.006$)、FT4($r=0.40, P=0.004$)呈显著正相关,与 TSH、TPOAb、TRAb 未见统计学相关性,这说明甲状腺的激素水平高低不是 GO 发病的唯一决定的因素。这是否说明 GO 发病存在与 GD 不一样的机制还有待大样本、更全面的临床研究来证实。还有目前我国大部分地区存在维生素 D 的不足及缺乏,尤其是女性更为明显。泸州地区维生素 D 的不足也存在,本实验健康对照组的维生素 D 水平不足仅有 12%,可能与研究对象过少有关。

参 考 文 献

- [1] Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review[J]. Nat Rev Cardiol, 2009, 6(10): 621-630.
- [2] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid disease[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(3): 243-247.
- [3] Misharin A, Hewison M, Chen CR, et al. Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thy-