

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001942

老年桥本氏甲状腺炎患者碘营养与 SOD、IP-10 及甲状腺激素水平相关研究

张丹丹¹, 史楠², 张岩³, 史丽芳¹, 甄麟⁴, 张雅中¹, 房辉¹, 李婧¹(1. 唐山市工人医院内分泌二科; 2. 唐山市工人医院神经内科, 唐山 063000; 3. 唐山市协和医院超声科, 唐山 063000;
4. 唐山市第二医院麻醉科, 唐山 063000)

【摘要】目的:探讨老年桥本氏甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)患者碘营养状况与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力、干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein 10, IP-10)和甲状腺激素水平的相关性。**方法:**通过检测 92 例唐山市工人医院内分泌科就诊的老年桥本氏甲状腺炎患者, 及同期体检的 40 例临床健康老年人的尿碘、血清 SOD 活力、IP-10 水平及甲状腺功能等相关指标, 比较不同碘营养状况对 SOD 活力、IP-10 水平、HT 发病和甲状腺激素水平的影响, 分析碘、SOD 和 IP-10 三者之间的相关性。**结果:**与对照组相比, 老年桥本患者尿碘(216.63 $\mu\text{g/L}$)和 IP-10 水(194.41 ng/L)平均较高, 而 SOD (92.99 U/mL)活性较低。碘充足组促甲状腺激素、血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素和 IP-10 水平明显升高, SOD 活力明显降低。相关分析发现尿碘与 SOD 活性呈负相关, 与血清 IP-10 水平成正相关, 血清 SOD 活性与 IP-10 水平呈负相关($r=0.662$)。**结论:**过量碘摄入与老年桥本氏甲状腺炎相关, 高碘能够影响患者甲状腺功能、氧化应激状态和趋化因子水平。

【关键词】桥本氏甲状腺炎; 老年; 碘; 超氧化物歧化酶; 干扰素诱导蛋白-10

【中图分类号】R581.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-05-04

A study of the correlation of iodine nutrition with SOD, IP-10, and thyroid hormone in elderly patients with Hashimoto's thyroiditis

Zhang Dandan, Shi Nan, Zhang Yan, Shi Lifang, Zhen Lin, Zhang Yazhong, Fang Hui, Li Jing

(1. Department of Endocrinology Tangshan Gongren Hospital; 2. Department of Neurology, Tangshan Gongren Hospital; 3. Department of Anesthesiology, The Second Hospital of Tangshan;
4. Department of Anesthesiology, Tangshan Union Medical College Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of iodine nutritional status with superoxide dismutase(SOD) activity and levels of interferon-inducible protein 10(IP-10) and thyroid hormone in elderly patients with Hashimoto's thyroiditis(HT). **Methods:** A total of 92 elderly patients with HT who visited the Department of Endocrinology in Tangshan Workers' Hospital and 40 clinically healthy elderly subjects who had physical examinations during the same period were tested for their serum SOD activity, levels of urine iodine and IP-10, and other indices related to thyroid function. SOD activity, the levels of IP-10 and thyroid hormones, and the incidence of HT were compared between the subjects with different nutritional status. The correlation between iodine, SOD, and IP-10 was analyzed. **Results:** Compared with the control group, the elderly patients with HT had higher mean levels of urinary iodine(216.63 $\mu\text{g/L}$) and IP-10(194.41 ng/L), but lower SOD activity(92.99 U/mL). The group with adequate iodine had significantly increased levels of thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine, and IP-10, but significantly decreased SOD activity. A correlation analysis showed that urinary iodine was negatively correlated with SOD activity and positively correlated with serum IP-10 level, and serum SOD activity was negatively correlated with the IP-10 level($r=0.662$). **Conclusion:** Excessive iodine intake is associated with HT in the elderly. High iodine level can affect the thyroid function, oxidative stress, and chemotactic factor level of patients.

【Key words】Hashimoto's thyroiditis; elderly; iodine; superoxide dismutase; interferon-inducible protein 10

作者介绍: 张丹丹, Email: azhangdandan@163.com,

研究方向: 甲状腺疾病相关临床与基础研究。

通信作者: 房辉, Email: Fanghui@medmail.com.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181130.0911.004.html>

(2018-11-30)

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎或自身免疫性甲状腺炎, 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 以甲状腺内单核细胞浸润为特征^[1]。近年来随着人口老龄化速度的加快, 老年桥本氏甲状腺炎发病率也有所上升^[2-3]。由于老年患者起病缓慢, 临床症状常不典型, 很容易造成误诊和漏诊^[4]。目前该病的发病机制还不十分清楚, 研究表明桥本甲状腺炎的发病与遗传基因、环境因素、机体的免疫因素有关, 还与微量元素失衡、氧化应激等相关^[5]。碘是甲状腺激素合成过程中的必需微量元素, 碘的营养状况在桥本氏甲状腺炎致病过程中是否影响机体氧化应激水平、甲状腺激素水平及其他趋化因子, 目前研究较少。本研究旨在探讨老年桥本氏甲状腺炎患者碘营养状况与超氧化物歧化酶活力、干扰素诱导蛋白-10(interferon-inducible protein 10, IP-10) 和甲状腺激素水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 3 月到 2017 年 11 月在河北省唐山市工人医院门诊就诊的 92 例老年桥本氏甲状腺炎患者 (年龄 ≥ 60 岁) 作为桥本组。所有患者进行病史、临床表现及体征的采集, 同时进行甲状腺功能检查、血清甲状腺抗甲状腺球蛋白抗体 (antithyroglobulin antibody, TG-Ab), 甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 测定、甲状腺超声检查及穿刺细胞学检查, HT 诊断标准参照《中国甲状腺疾病诊治指南》^[6], 若患者甲状腺肿大、质韧的典型临床表现, 只要血清甲状腺 TG-Ab 或 TPO-Ab 滴度明显升高 ($>50\%$) 即可诊断; 若患者临床表现不典型, 则需抗体滴度连续二次 $\geq 60\%$ 。同时患者甲状腺超声结果需呈现弥漫性甲状腺肿大, 伴低回声。穿刺细胞学检查示滤泡细胞嗜酸性改变, 可见浆细胞、巨细胞和淋巴细胞浸润。要求患者均为初诊或既往有桥本氏甲状腺炎病史但未应用药物干预, 排除桥本氏甲状腺炎合并 Graves 病或其他类型的甲状腺炎, 近期有感染史、肿瘤、女性妊娠及哺乳、严重并发症、合并其他免疫性疾病史等^[7]。所有入选患者无特殊饮食习惯, 未合并其他甲状腺疾病、严重肝肾疾病、其他免疫性疾病、肿瘤、糖尿病、高血压、冠心病等, 未应用精神抑制药物或免疫抑制治疗。其中 HT 甲状腺功能正常者 77 例, HT 甲减者 15 例。男性 18 例, 女性 74 例, 平均年龄 (65.20 ± 1.97) 岁。同时从医院健康体检中心选取性别、年龄相匹配的健康老年人群 40 例作为对照组, 男性 8 例, 女性 32 例, 平均年龄 (65.43 ± 2.35) 岁。实验征得患者及家属同意, 并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 尿碘检测 采集所有受试者的随机尿样 5 mL, 置于洁

净的聚乙烯塑料管中 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 密闭保存, 采用过硫酸铵消化-砷铈催化分光光度法检测尿碘含量, 尿碘检测试剂盒购自武汉众生化技术有限公司 (WS/T 107-2016)。碘营养水平评定标准参考国际组织共同推荐的方法^[8]; 成人尿碘中位数 $\geq 300\text{ }\mu\text{g/L}$ 为碘过量, $200\sim 299\text{ }\mu\text{g/L}$ 为超过碘适宜量, $100\sim 199\text{ }\mu\text{g/L}$ 为碘适宜, $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ 为碘不足。再将所有受试者尿碘 $\geq 200\text{ }\mu\text{g/L}$ 的定义为碘充足组, $100\sim 199\text{ }\mu\text{g/L}$ 为碘适宜组, $<100\text{ }\mu\text{g/L}$ 为碘不足组, 对 3 组的桥本发病率、甲状腺功能、血清 SOD 和 IP-10 水平进行比较。

1.2.2 甲状腺功能检测 所有受试者晨起空腹抽取肘正中静脉血 3 试管, 各 5 mL, $3\text{ }000\text{ r/min}$ 离心 10 min 后, 分离血清放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待用。取其中一试管血清应用化学发光法测促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4), 正常值参考范围: FT3: $2.7\sim 6.5\text{ pmol/L}$, FT4: $11.5\sim 22.7\text{ pmol/L}$, TSH: $0.35\sim 5.5\text{ }\mu\text{IU/mL}$ 。

1.2.3 血清 SOD 活力和 IP-10 检测 血清中 SOD 活力的检测应用邻苯三酚自氧化法进行 (总超氧化物歧化酶测定试剂盒 A001-3, 南京城建生物公司)。血清 IP-10 的检测采用酶联免疫吸法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA, 美国 Peprotech 公司 900-TM39), ELISA 实验流程严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料正态数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态数据用中位数 (四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示。计数资料以率表示。符合正态分布的计量资料采用独立样本 t 检验, 非正态分布的计量资料用非参数秩和检验; 计数资料比较用卡方检验; 单因素相关性分析用 Pearson 或 Spearman 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组基线资料及实验室指标

在收集的 132 例研究对象中, 正常对照组 40 例, 男 8 例, 女 32 例, 平均年龄为 (65.43 ± 2.35) 岁。桥本组老年患者共 92 例, 其中甲状腺功能正常的桥本氏甲状腺炎患者 77 例, 男 15 例, 女 62 例, 平均年龄 (65.20 ± 1.97) 岁; 甲状腺功能减退的桥本氏甲状腺炎患者 15 例, 男 3 例, 女 12 例, 平均年龄 (65.48 ± 3.39) 岁, 见表 1。与对照组相比, 桥本组患者 FT3、FT4、尿碘和 IP-10 水平平均较高 ($P<0.05$), 而 SOD 活性低于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。在桥本组中, 与桥本甲减组相比, 甲状腺功能正常组桥本患者 FT4 水平较高, TSH 水平较低 ($P<0.05$), 尿碘、SOD 活性和 IP-10 水平差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 2 组患者一般资料比较

一般资料	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男, $n, \%$)
桥本组 ($n=92$)	65.20 ± 1.97	18 (19.57)
对照组 ($n=40$)	65.43 ± 2.35	8 (20.00)
χ^2/t 值	-0.579	0.003
P 值	0.562	0.954

表 2 2 组患者实验室指标比较[$M(Q_1, Q_3)$]

指标	桥本组 (n=92)	对照组 (n=40)	统计量值	P 值
TSH(μ IU/mL)	3.78 (3.08, 5.60)	3.30 (3.00, 5.60)	-0.975	0.330
FT3(pmol/L)	4.79 (4.21, 5.15) ^a	3.17 (2.65, 4.02)	-6.061	0.001
FT4(pmol/L)	15.77 (14.96, 16.13) ^a	14.17 (13.57, 15.02)	-5.123	0.001
尿碘(μ g/L)	216.63 (188.57, 268.83) ^a	179.22 (168.78, 186.40)	-5.459	0.001
SOD(U/mL)	92.99 (80.25, 95.16) ^a	153.75 (141.41, 174.25)	-8.377	0.001
IP-10(ng/L)	194.41 (189.10, 214.67) ^a	150.00 (123.88, 166.50)	-6.763	0.001

注:a,与对照组比较, $P<0.05$ 表 3 桥本甲状腺功能正常者与桥本甲减者实验室指标比较[$M(Q_1, Q_3)$]

指标	桥本甲状腺功能正常 (n=77)	桥本甲减 (n=15)	统计量值	P 值
TSH(μ IU/mL)	3.45 (2.91, 4.48) ^a	5.83 (5.59, 6.91)	-4.866	0.001
FT3(pmol/L)	4.84 (4.37, 5.13)	3.91 (3.52, 5.80)	-0.856	0.392
FT4(pmol/L)	15.84 (15.36, 16.13) ^a	13.80 (12.35, 16.52)	-2.986	0.003
尿碘(μ g/L)	208.80 (174.87, 262.31)	232.29 (216.63, 271.44)	-1.841	0.066
SOD(U/mL)	92.88 (78.00, 95.16)	93.45 (91.74, 96.12)	-1.676	0.094
IP-10(ng/L)	194.41 (190.00, 220.90)	194.41 (188.54, 198.17)	-1.068	0.285

注:a,与桥本甲减组比较, $P<0.05$ 表 4 不同尿碘浓度受试者实验室指标的比较[$M(Q_1, Q_3)$]

指标	碘充足组 (n=64)	碘适宜组 (n=64)	碘不足组 (n=4)	统计量值	P 值
尿碘中位数(μ g/L)	242.73 ^a (216.63, 285.80)	175.31 ^b (167.04, 186.40)	92.27 ^{ab} (91.94, 115.07)	128.973	0.001
桥本发病率(%)	95.30 ^a	46.90 ^b	25.00 ^{ab}	39.450	0.001
TSH(μ IU/mL)	3.70 (3.09, 5.90) ^a	3.92 (3.00, 5.60)	2.57 ^b (1.35, 3.29)	3.823	0.024
FT3(pmol/L)	4.94 (4.35, 5.28) ^a	3.92 ^b (3.02, 4.63)	4.07 (2.85, 4.79)	19.506	0.001
FT4(pmol/L)	15.92 (15.05, 16.28) ^a	14.92 ^b (14.02, 15.63)	14.57 (12.35, 15.54)	4.812	0.010
TPO(IU/mL)	93.73 (84.24, 96.09) ^a	18.01 ^b (13.10, 60.00)	10.81 ^b (7.00, 25.41)	88.510	0.001
SOD(U/mL)	94.02 (84.24, 98.55) ^a	131.88 ^b (81.00, 155.00)	182.50 ^b (83.07, 186.50)	14.526	0.001
IP-10(ng/L)	194.41 (180.70, 214.67) ^a	172.00 ^b (142.06, 199.50)	133.50 ^b (117.94, 152.75)	5.110	0.007

注:a,与碘适宜组比较, $P<0.05$;b:与碘充足组比较, $P<0.05$

2.2 不同尿碘浓度受试者的实验室指标的比较

碘充足组、碘适宜组和碘不足组 3 组尿碘中位数分别为 242.73、175.31、97.27 μ g/L,碘充足组桥本氏甲状腺炎发生率为 95.30%,明显高于碘适宜组(46.90%)和碘不足组(25.00%)。与碘适宜组相比,碘充足组 FT3、FT4、TPO 和 IP-10 水平显著升高,TSH 和 SOD 活力降低。见表 4。

2.3 受试者尿碘、血清 SOD 活性和 IP-10 三者相关性分析

相关分析发现尿碘与 SOD($r=-0.172$, $P<0.05$)呈负相关,与血清 IP-10 水平成正相关($r=-0.177$, $P<0.05$),但相关性不十分明显。血清 SOD 活性与 IP-10 水平呈负相关($r=-0.662$, $P<0.01$)。见表 5。

表 5 桥本患者尿碘与血清 SOD 活性和 IP-10 的相关性分析

	尿碘	SOD	IP-10
尿碘	-	-0.172 ^a	0.177 ^a
SOD	-0.172 ^a	-	-0.662 ^b
IP-10	0.177 ^a	-0.662 ^b	-

注:a, $P<0.05$;b: $P<0.01$

3 讨 论

桥本氏甲状腺炎作为自身免疫性甲状腺疾病的一种,是甲状腺功能减退的主要原因之一。桥本氏甲状腺炎患者在全球范围内普遍存在,每 1 000 人中的患病率高达 0.3~1.5,以中老年女性多见^[9]。桥本氏甲状腺炎的发病机制除与遗传易感性、T 细胞缺陷和滤泡细胞毒性和凋亡等有关外^[10],碘摄入、硒缺乏、氧化应激和炎症反应也起着非常重要的作用^[5,11-12]。

目前研究表明,碘作为人体甲状腺激素合成的重要营养素,其摄入量对人群甲状腺疾病谱有重要影响^[13],过量的碘与自身免疫性甲状腺炎的发病有关^[14-15]。Kolypetri 等^[16]通过饮用水使自身免疫性甲状腺炎的非肥胖糖尿病动物模型 NOD.H2h4 小鼠摄

入过量的碘,研究显示过量碘增加自身免疫性甲状腺炎的发生率,而且其严重程度与碘呈剂量依赖性。作为甲状腺激素合成过程中的限速酶,甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)及其抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)自身免疫性甲状腺疾病相关,同时研究表明过量碘摄入能够抑制甲状腺激素合成功能,表现为血清中和组织内甲状腺激素水平偏低^[17]。本研究中与碘适宜组和碘不足组相比,碘充足组 TPO 表达水平较高,桥本氏甲状腺炎发生率也高,与碘适宜组相比,碘充足组 FT3、FT4 水平显著降低,这之前研究结果相符,陈祖培等显示高碘摄入会引起代偿性的 TPO mRNA 的高表达^[18]。另外 Teng 等^[19]研究发现过量碘摄入患者能够引起甲状腺功能减退的累积发生率增加,亦可导致自身免疫性甲状腺炎。该团队在 5 年内随访了 3 018 名受试者,研究表明高碘摄入是 TPOAb 和 TgAb 抗体阳性受试者发生甲状腺功能减退的危险因素,TPOAb 和 TgAb 同样可致甲状腺损伤,两者同时阳性会增加甲状腺损伤率^[20]。另有研究发现 HT 患者中针对 TPO 和 Tg 的新型天然双特异性抗体(nBsAbs)在 HT 发病中具有保护作用,而这种属于 IgG4 亚型的 nBsAbs 能够使 HT 患者的血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)显著下降^[21]。

碘影响桥本氏甲状腺炎的机制可能为:①高碘增加甲状腺球蛋白的免疫原性;②碘激活甲状腺细胞和树突细胞的自体抗原的呈递活性;③通过抑制 Tregs 而损害外周碘耐受性;④高碘引起氧化应激导致甲状腺组织损伤;⑤激活自身反应性 T 细胞,从而增加细胞因子的分泌并最终触发细胞凋亡途径,导致甲状腺的破坏^[22-23]。有动物实验表明,碘过量能够引起甲状腺细胞的氧化应激损伤,降低 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性,甲状腺组织内抗氧化防御能力也明显减低^[24]。SOD 作为人体自由基代谢状态的重要指标之一,它的高低间接反映了机体清除自由基能力。本研究中,与对照组相比,甲状腺功能正常组桥本患者和桥本甲减组患者尿碘水平增高,而 SOD 活性明显降低。甲状腺功能正常组桥本组患者和桥本甲减组尿碘和 SOD 活性差异无统计学意义。与老年尿碘适宜组和碘不足组相比,碘充足组 SOD 活力显著降低。同时相关分析发现尿碘与 SOD 呈负

相关。这可能是由于碘参与甲状腺激素合成过程中也产生一系列活性氧簇(ROS),其中就包括 H_2O_2 和 SOD,碘过量时,在 H_2O_2 和 TPO 催化下, I⁻被氧化生成 I⁺,过量 I⁻与 I⁺反应生成 I_2 。 I_2 可与核酸、脂质和蛋白质反应生成各种碘脂化物,并伴有脂质过氧化和活性氧产生,同时 I_2 也能够与 H_2O_2 反应生成氧自由基,导致细胞膜和线粒体膜结构的损伤^[25]。本实验同样表明高碘摄入影响受试者甲状腺细胞氧化应激水平,致使氧化与抗氧化系统失衡,影响桥本氏甲状腺炎的发生率,但 SOD 不受桥本患者甲状腺功能的影响。

另有研究显示,给予自身免疫性甲状腺炎大鼠过量碘摄入,能够导致甲状腺组织中 CD4⁺T 细胞增加,炎症浸润加重,干扰素诱导蛋白 IP-10 的表达增加^[26]。干扰素诱导蛋白-10 也称为 CXCL10, IP-10 通过与趋化因子受体配体-10(CXCL10), IP-10 通过与趋化因子受体(CXCR3)结合,从而激活和募集白细胞(包括 T 细胞、单核细胞和自然杀伤细胞)来调节免疫反应^[27]。有越来越多的报道显示,在各种自身免疫性疾病中, IP-10 在血清或组织中的表达都增加^[28]。本研究结果显示,与对照组相比,甲状腺功能正常组桥本患者和桥本甲减组患者血清 IP-10 水平增高;甲状腺功能正常组桥本组患者和桥本甲减组 IP-10 差异无统计学意义。虽然碘不足组人数较少,不足以充分说明碘缺乏与血清炎症因子之间的关系,但与老年尿碘适宜组和碘不足组相比,碘充足组 IP-10 显著增高。相关分析发现尿碘与血清 IP-10 呈正相关,可见 IP-10 水平在桥本组与对照组中存在明显差异,提示高碘可能增加了甲状腺的炎症反应,这与 Cui 等^[26]的研究结果一致。甲状腺细胞中聚集的 Th1 T 细胞产生干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α ,同时刺激 IP-10 分泌,形成反馈通路从而放大自身免疫过程。因此,血清 IP-10 水平的表达升高是与 Th1T 细胞免疫应答有关的标志物^[29]。与此同时,本实验相关分析结果显示,血清 SOD 活性与 IP-10 水平呈显著负相关。氧化应激水平的失衡和趋化因子的表达被认为在自身免疫性疾病中普遍存在,机体氧化还原状态的改变可以调节炎症趋化因子的表达,导致炎症过程,在自身免疫性疾病中加剧炎症反应和组织损伤^[30]。

综上所述,老年桥本患者尿碘水平普遍较高,

尿碘含量与血清 IP-10 和 SOD 活性密切相关,但其具体机制尚不明确,可行动物实验进一步明确。本实验为优化老年人群科学摄碘方案提供了新思路,为研究碘致甲状腺免疫性损伤提供了实验依据。

参 考 文 献

- [1] Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis[J]. N Engl J Med, 1996, 335(2): 99-107.
- [2] Anand A, Singh KR, Kushwaha JK, et al. Papillary thyroid cancer and hashimoto's thyroiditis; an association less understood[J]. Indian J Surg Oncol, 2014, 5(3): 199-204.
- [3] 陈明华, 郝国彩. 中国人口老龄化地区差异分解及影响因素研究[J]. 中国人口资源与环境, 2014, 24(4): 136-141.
- [4] 王 征, 李伟汉, 张 浩. 老年患者甲状腺结节与甲状腺功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(21): 5346-5347.
- [5] Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 702-710.
- [6] 单忠艳. 《中国甲状腺疾病诊治指南》导读[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(4): 260-261.
- [7] Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer; are they immunologically linked?[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(12): 656-664.
- [8] Hetzel BS. Iodine-deficiency disorders[J]. Lancet, 2008, 1(8599): 1386-1387.
- [9] Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma; is there a correlation?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 474-482.
- [10] Sgarbi JA, Maciel RM. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2009, 53(1): 5-14.
- [11] Mikoš H, Mikoš M, Obara-Moszyńska M, et al. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD)[J]. Endokrynol Pol, 2014, 65(2): 150-155.
- [12] Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4037-4047.
- [13] Laurberg P. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(1): 13-27.
- [14] Teng X, Shan Z, Chen Y, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis; a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6): 943-950.
- [15] Hu S, Rayman MP. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2017, 27(5): 597-610.
- [16] Kolypetri P, King J, Larijani M, et al. Genes and environment as predisposing factors in autoimmunity: acceleration of spontaneous thyroiditis by dietary iodide in NOD.H2(h4) mice[J]. Int Rev Immunol, 2015, 34(6): 542-556.
- [17] 房 辉, 阎玉芹, 陈祖培, 等. 不同碘摄入量大鼠甲状腺功能及其 TG、TPO mRNA 的表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 83-85.
- [18] 聂秀玲, 林来祥, 叶振坤, 等. 高碘对大鼠甲状腺 TPO、TgmRNA 表达及血清甲状腺激素的影响[J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(3): 258-261.
- [19] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. N Engl J Med, 2006, 354(26): 2783-2793.
- [20] Li Y, Teng D, Shan Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1751-1757.
- [21] Li W, Fan G, Chen L, et al. A new type of natural bispecific antibody with potential protective effect in Hashimoto thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): E1602-1609.
- [22] Luo Y, Kawashima A, Ishido Y, et al. Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(7): 12895-12912.
- [23] Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 721-726.
- [24] 高天舒, 齐腾澈. 碘过量与富碘中药对碘缺乏大鼠甲状腺内氧化应激的比较研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(10): 855-858.
- [25] 刘伟旗, 刘伟玲, 黎志全, 等. 妊娠女性尿碘和超氧化物歧化物与甲状腺激素的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 769-770.
- [26] Cui S, Yu J, Shoujun L. Iodine intake increases IP-10 expression in the serum and thyroids of rats with experimental autoimmune thyroiditis[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 581069.
- [27] Jinquan T, Jing C, Jacobi HH, et al. CXCR3 expression and activation of eosinophils; role of IFN-gamma-inducible protein-10 and monokine induced by IFN-gamma[J]. J Immunol, 2000, 165(3): 1548-1556.
- [28] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(3): 272-280.
- [29] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(2): 174-180.
- [30] Shah D, Wanchu A, Bhatnagar A. Interaction between oxidative stress and chemokines: Possible pathogenic role in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. Immunobiology, 2011, 216(9): 1010-1017.

(责任编辑:唐秋姗)