

维生素 D 缺乏治疗对自身免疫性甲状腺疾病影响的研究

何静 张春辉 李慧 张健 李世秀 孙筱竹 郑淑梅

【摘要】 目的 探讨维生素 D 缺乏治疗对自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid diseases, AITD) 的影响。**方法** 选择 2019 年 2 月—2020 年 2 月本院内分泌科诊断为 AITD 且维生素 D 缺乏的患者 60 例作为研究对象,随机分为治疗组 and 对照组两组,每组各 30 例。治疗组给予维生素 D₃ 滴剂治疗 12 周,每天 1000 iu。对照组未进行维生素 D₃ 滴剂替代治疗,但被告知要每日晒太阳>30 分钟。所有患者分别在治疗前后检测血清促甲状腺激素 (Thyroid Stimulating Hormone, TSH)、游离甲状腺素 (Free Thyroxine, FT4)、甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin Antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid Peroxidase Antibody, TPOAb) 和 25-羟基维生素 D 水平。**结果** 治疗组甲状腺 TgAb 及 TPOAb 水平较治疗前显著降低,对照组 TgAb 及 TPOAb 水平无显著变化。**结论** 维生素 D 缺乏治疗可以降低 AITD 的抗体水平。维生素 D 可能成为 AITD 治疗的一部分,特别是对维生素 D 缺乏的患者。

【关键词】 自身免疫性甲状腺疾病; 维生素 D 缺乏; TgAb; TPOAb

[中图分类号] R581 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2020.09.021

自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,主要包括 Graves 病 (Graves Disease, GD) 和桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's Thyroiditis, HT), 是一种多因素导致的疾病,发病率高达 5%^[1]。它们的共同特征是血清存在针对甲状腺的自身抗体,如 TgAb、TPOAb 等。治疗上,目前尚未发现有效阻止 AITD 患者甲状腺免疫破坏的治疗方法。维生素 D 是一种脂溶性维生素,属于类固醇化合物,可从食物摄取或紫外线照射皮肤进行合成获得,是钙、磷和骨代谢的主要调节因子。最近研究表明维生素 D 在自身免疫病中也发挥着重要作用,研究发现 AITD 的患者中存在严重的维生素 D 缺乏现象。但维生素 D 缺乏是否促进了 AITD 病情发展,补充治疗效果如何尚不清楚。本研究旨在探讨维生素 D 缺乏治疗对 AITD 患者自身免疫标志物 TgAb、TPOAb 的影响,以期找到减少 AITD 免疫破坏的治疗方法。

一、资料与方法

1. 一般资料:选择 2019 年 2 月—2020 年 2 月本院内分泌科新诊断为 AITD 且维生素 D 缺乏的患者 60 例作为研究对象,年龄 18~45 岁,男 7 例,女 53 例,将研究对象随机分为治疗组和对照组两组,每组各 30 例。所有患者自愿参加并签署知情同意书。排除标准:过去 12 个月有维生素 D 替代治疗史的 AITD 患者和服用甲状腺素等影响甲状腺功能的药物的患者。GD 及 HT 均经临床表现、体征、甲状腺功能及甲状腺超声检查确诊。所有患者均患有 GD 或 HT,且血清中 25-羟基维生素 D 值<20 ng/ml。此研究经本院医学伦理委员会审批同意后开展。

基金项目:齐齐哈尔市科学技术计划一般指令项目 (SFGG-201940)

作者单位:161006 黑龙江齐齐哈尔,齐齐哈尔医学院附属第二医院

通信作者:何静, Email: hejingliyuanchun@163.com

2. 方法:所有参与者被治疗组给予维生素 D₃ 滴剂 (Ddrops, 加拿大) 治疗 3 个月,每日口服 1000 IU。对照组未补充维生素 D₃ 滴剂,但被告知要每日晒太阳>30 分钟。如果患者出现甲减症状,FT4 低于正常范围,TSH 水平高于正常范围,则开始进行左甲状腺素替代治疗。如果患者表现出甲亢症状,FT4 高于正常范围,TSH 水平低于正常范围,则开始使用甲硫咪唑。有 8 例患者接受了左甲状腺素替代治疗 (其中治疗组及对照组各 4 例),其他 HT 患者均被诊断为亚临床甲减;5 例 GD 患者给予甲咪唑治疗 (治疗组 2 例,对照组 3 例),其余患者均为亚临床 GD。整个研究期间未见明显不良反应及并发症,依从性为 100%。

3. 观察指标:治疗前及治疗 12 周后对两组患者进行血清 TSH、FT4、TPOAb、TgAb、25-羟基维生素 D (25[OH]D) 检测。

4. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。数据正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验。定量数据组间的比较采用两个独立样本 *t* 检验 (正态分布数据)。定性变量采用卡方检验。对于正态分布的数据,采用配对样本 *t* 检验,以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;对于非正态分布的数据,采用 Wilcoxon 秩和检验,中位数 (范围) 表示。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者在年龄、性别及自身免疫性甲状腺疾病分布情况进行比较,差异无统计学意义 (*P*>0.05),具有可比性,见表 1。

2. 治疗前两组患者 TSH、FT3、FT4、25(OH)D、TPOAb、TgAb 水平比较:治疗前,两组患者 TSH、FT3、FT4、25(OH)D、TPOAb、TgAb 水平无显著统计学差异 (*P*>0.05)。见表 2。

3. 两组患者治疗前后 TSH、FT4、25(OH)D、TPOAb、TgAb 结果比较:治疗 12 周后,治疗组维生素 D 水平显著性升高 (*P*<0.001), TgAb 及 TPOAb 水平较治疗前显著降低

($P<0.05$), 对照组维生素 D、TgAb 及 TPOAb 水平较治疗前无显著变化($P>0.05$), FT4 及 TSH 水平在两组中均无显著性差异($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者年龄、性别及自身免疫性甲状腺疾病分布情况比较

项目	治疗组($n=30$)	对照组($n=30$)	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	32.2 \pm 5.6	31.5 \pm 5.5	0.841
男/女[n (%)]	3(10.0)/27(90.0)	4(13.0)/26(86.7)	0.490
HT/GDb[n (%)]	24(80.0)/6(20.0)	23(76.7)/7(23.3)	0.679

表 2 两组患者治疗前 TSH、FT4、25(OH)D、TPOAb、TgAb 结果比较

项目	治疗组($n=30$)	对照组($n=30$)	P 值
TSH($\bar{x}\pm s$, uIU/ml)	4.9 \pm 2.4	4.6 \pm 2.3	0.570
FT4($\bar{x}\pm s$, pg/ml)	11.6 \pm 1.2	12.3 \pm 1.0	0.260
25(OH)D($\bar{x}\pm s$, ng/ml)	17.8 \pm 1.2	18.2 \pm 1.3	0.343
TPOAb(IU/ml)	396	379	0.415
TgAb(IU/ml)	535	530	0.611

注:数据以均数 \pm 标准差或中位数(范围)表示。实验室指标参考范围:TSH=0.3~4.5 uIU/ml, FT4=8.9~17.2 pg/ml, 25(OH)D=20~100 ng/ml, TPOAb=0~60 IU/ml, TgAb=0~95 IU/ml。

表 3 两组患者治疗前后 TSH、FT4、25(OH)D、TPOAb、TgAb 结果比较

组别	项目	治疗前	治疗 12 周后	P 值
治疗组 ($n=30$)	TSH($\bar{x}\pm s$, uIU/ml)	4.9 \pm 2.4	4.5 \pm 1.8	0.490
	FT4($\bar{x}\pm s$, pg/ml)	11.6 \pm 1.2	14.3 \pm 0.8	0.225
	25(OH)D($\bar{x}\pm s$, ng/ml)	17.8 \pm 1.2	33.1 \pm 4.6	<0.001
	TPOAb(IU/ml)	396	387	0.015
	TgAb(IU/ml)	535	517	0.011
对照组 ($n=30$)	TSH($\bar{x}\pm s$, uIU/ml)	4.6 \pm 2.3	4.5 \pm 2.0	0.230
	FT4($\bar{x}\pm s$, pg/ml)	12.3 \pm 1.0	11.2 \pm 1.1	0.110
	25(OH)D($\bar{x}\pm s$, ng/ml)	18.2 \pm 1.3	18.8 \pm 1.9	0.170
	TPOAb(IU/ml)	379	372	0.605
	TgAb(IU/ml)	530	527	0.451

实验室指标参考范围:TSH=0.3~4.5 uIU/ml, FT4=8.9~17.2 pg/ml, 25(OH)D=20~100 ng/ml, TPOAb=0~60 IU/ml, TgAb=0~95 IU/ml。

讨论 AITD 以甲状腺自身相关抗原暴露激活为特征^[2], 通过细胞和抗体介导的免疫过程来破坏甲状腺细胞, 表现为 TPOAb 和/或 TgAb 阳性, 该疾病发病率高, 需要终身治疗。所以如何抑制相应抗体的水平, 治疗或延缓病情发展有十分重要的临床意义。最近越来越多的实验数据表明免疫系统存在维生素 D 的受体, 维生素 D 在免疫系统调节中起着重要的作用, 可以增强先天性免疫应答并抑制适应性免疫系统^[3], 进一步研究发现活化的巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞等具有 25-(OH)D₃-1 α 羟化酶, 可以合成 1, 25(OH)₂D₃。可见维生素 D 与免疫系统疾病相关。因此, 本研究选取 AITD 且维生素 D 缺乏的患者进行维生素补充治疗, 观察补充维生素 D 后甲状腺功能和 TPOAb 和/或 TgAb 变化情况。

本研究显示维生素 D 补充治疗后 AITD 患者的甲状腺抗体 TPOAb 和 TgAb 滴度明显下降。因为 TPOAb 和 TgAb 能够

通过抗体介导的细胞毒作用或自然杀伤细胞的直接杀伤作用等破坏甲状腺的滤泡, 所以, 补充维生素 D 后, AITD 患者的 TPOAb 和 TgAb 滴度下降说明甲状腺的炎性破坏降低, 即补充缺乏的维生素 D 可以改善 AITD 患者的病情。既往研究显示 AITD 患者的维生素 D 水平较正常甲亢对照组低, 且维生素 D 水平与甲状腺抗体水平呈负相关^[4], 提示维生素 D 缺乏可能是 AITD 的发病机制之一。还有研究发现与抗体阴性者相比, TPOAb 或 TgAb 阳性者更易于伴发维生素 D 缺乏和不足的情况^[5]。Reza Chahardoli 等^[6]研究发现维生素 D 可能在 HT 向甲状腺功能减退的发展和进展中都有潜在的作用, 补充维生素 D 有助于缓解 HT 患者的疾病活动。还有研究发现 Graves 病患者血清 25(OH)D 与 TSH 受体抗体呈负相关, 再次强调了维生素 D 与甲状腺自身免疫的关系^[7]。

维生素 D 缺乏症是一个全球性的健康问题。越来越多的证据表明维生素 D 具有免疫调节作用, 所以自身免疫性疾病的患者是否更易伴发维生素 D 缺乏受到大家关注。Tamer 等^[8]发现维生素 D 缺乏(<30 ng/dl)在 HT 患者中比对照组更常见。Mansournia 等^[9]发现维生素 D 水平每增加 5 ng/ml, 桥本甲状腺炎的发病风险就会降低 19%。本研究显示给予血清中 25-羟基维生素 D 值<20 ng/ml 的 AITD 患者补充维生素 D 可以降低其抗体水平, 抗体水平降低意味着甲状腺炎性破坏降低, 使 AITD 患者的病情较前好转。

综上所述, 本研究证实补充维生素 D 可以降低 AITD 伴发维生素 D 缺乏患者的抗体水平, 建议对于维生素 D 缺乏的 AITD 患者给予补充维生素 D 治疗。本研究存在的不足是入组人数较少及观察时间较短, 进一步研究时应扩大入组人数并延长随访时间, 以观察补充维生素 D 对 AITD 伴发维生素 D 缺乏患者的长期获益情况。

参 考 文 献

[1] Yoo WS, Chung HK. Recent advances in autoimmune thyroid diseases [J]. Endocrinol Metab, 2016, 31(3): 379-385.

[2] Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases [J]. Neuroimmunomodulation, 2008, 15(1): 68-75.

[3] D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, et al. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? [J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(5): 363-369.

[4] Unal AD, Tarcin O, Parildar H, et al. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis [J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(4): 493-497.

[5] Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin [J]. Thyroid, 2013, 23(1): 25-30.

[6] Chahardoli R, Saboor-Yaraghi AA, Amouzegar A, et al. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(5): 96-301.

[7] Zhang H, Liang L, Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in graves disease [J]. Endocr Pract, 2015, 21(3): 258-263.

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

[9] Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, et al. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis [J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(5): 473-476.

(收稿日期: 2020-03-12)