

· 临床研究 ·

Graves 病患者血清 25(OH)D 水平变化及其临床意义

雷艺 王小英 阳琰 高琳* 黄琦 李思成 李豪鹏

遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563000

中图分类号: R581.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 04-0473-04

摘要: 目的 探讨血清 25 羟维生素 D [25(OH)D] 水平与 Graves 病的关系。方法 选取 2014 年 9 月至 2016 年 3 月遵义医学院附属医院门诊及住院的 Graves 病患者及健康体检者共 367 例, 将 Graves 病患者分为初发组、未控制组、控制组, 以健康体检者作为对照组。采用电化学发光法(罗氏™, 601 型)测定促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)及 25(OH)D 水平, 采用化学发光法(西门子™, CentaurXP 型)检测游离甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、甲状腺素(thyroxine, T₄)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)等相关指标, 探讨血清 25(OH)D 水平变化及其临床意义。结果 未控制组血清 25(OH)D 水平低于初发组($P < 0.01$), 初发组血清 25(OH)D 水平低于控制组($P < 0.01$)。血清 25(OH)D 水平与 TSH、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)呈正相关, 与 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 呈负相关。结论 血清 25(OH)D 水平降低可能与 Graves 病的发生及严重程度相关。

关键词: 25 羟维生素 D; Graves 病; 甲状腺激素; 甲状腺自身抗体

The change of serum 25(OH)D levels in Graves' disease patients and its clinical significance

LEI Yi, WANG Xiaoying, YANG Yan, GAO Lin*, HUANG Qi, LI Sicheng, LI Haopeng

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China

Corresponding author: GAO Lin, Email: lgzymc@sina.com

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum 25-OH vitamin D [25(OH)D] levels and Graves' disease status. **Methods** A total of 367 Graves' disease patients and healthy controls were randomly selected from September 2014 to March 2016 in the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College. Graves' disease patients were divided into initial Graves' disease group, uncontrolled Graves' disease group and controlled Graves' disease group. 92 healthy people were selected as the health control group. The level of serum 25(OH)D and thyroid autoantibodies were determined using electrochemical luminescence immune method. The level of thyroid hormones were detected by chemical luminescence method, and the change of serum 25(OH)D levels and its clinical significance were discussed. **Results** The group with uncontrolled Graves' disease had lower serum 25(OH)D levels compared with the initial Graves' disease group and the group with initial Graves' disease had lower serum 25(OH)D levels compared with the controlled Graves' disease group. Serum 25(OH)D positively correlated with thyroid stimulating hormone (TSH), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), while it was negatively correlated with free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine, triiodothyronine (FT₄) and Thyroxine (T₄). **Conclusion** These results suggest that low level of serum 25(OH)D may be associated with the pathogenesis and the severity of Graves' disease.

Key words: Serum 25-OH vitamin D; Graves' disease; Thyroid hormone; Thyroid autoantibodies

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)病因中以 Graves 病最常见, Graves 病每年发病率约为 14/10

万左右^[1]。近来的研究发现, 维生素 D 降低不仅与类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、1 型糖尿病等疾病的发病相关^[2], 而且还与 Graves 病等自身免疫甲状腺疾病密切相关^[3]。维生素 D 可调节机体免疫, 通过影响免疫的状态来参加自身免疫性甲状腺疾病的发生发展^[4]。本研究观察 Graves 病患者不同阶段

基金项目: 国家自然科学基金(81460168); 遵义市社会公益发展项目(遵市科合社字[2013]39)

* 通讯作者: 高琳, Email: lgzymc@sina.com

血清维生素 D 水平,探讨血清 25(OH)D 水平在 Graves 病患者发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2014 年 9 月至 2016 年 3 月遵义医学院附属医院内分泌科门诊及住院的 Graves 病患者及健康体检者共 367 例,平均年龄 43 ± 14 岁,其中男 73 例,女 294 例。

Graves 病初发组:初发 Graves 病且未用药的患者,共 113 例,其中男 20 例,女 93 例。入选标准:①符合 2007 年中国甲状腺疾病诊疗指南 Graves 病诊断标准^[5],必备条件为临床甲亢症状和体征,甲状腺弥漫性肿大(经甲状腺超声检查证实),血清 TSH 浓度降低,甲状腺激素浓度增高;②外院或我院新诊断且未接受过抗甲治疗;③新诊断患者病程不超过 6 个月;④外院诊断后至我院第 1 次就诊时间不超过 6 个月;⑤所有研究对象均签署知情同意书。排除标准:①甲状腺超声检查提示结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、亚急性或桥本氏甲状腺炎等不符合 Graves 病甲状腺超声表现的病例;②合并出现过发热、甲状腺部位疼痛类似亚急性甲状腺炎症状;③患有其他内分泌疾病、自身免疫性疾病或全身疾病;④妊娠;⑤6 个月内服用维生素 D 及钙剂者。

控制组:将经过正规抗甲药物治疗后停药 1 年,甲亢症状和体征消失,FT₃、FT₄、TSH 水平恢复至正常,促甲状腺素受体抗体(TRAbs)转阴,病情稳定者纳入,共 82 例,其中男 19 例,女 63 例。

未控制组:将经过正规抗甲药物治疗后甲亢症状和体征无明显改善或加重,血清 FT₃、FT₄ 水平无明显降低,以及部分患者 FT₃、FT₄ 水平一度恢复正常后又升高,症状再次出现者纳入,共 80 例,其中男 12 例,女 68 例。

对照组:同期的健康体检者,甲状腺功能正常、甲状腺自身抗体阴性、甲状腺无肿大的纳入对照组,共 92 例,其中男 22 例,女 70 例。

1.2 研究方法

所有研究对象均空腹 10h 以上于清晨取空腹静脉血 10 mL,离心取血清,采用电化学发光法(罗氏™,601 型)测定 TGAbs、TPOAbs、TRAbs、25(OH)D 水平,化学发光法(西门子™,CentaurXP 型)检测 T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH。采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、TC、

高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C、血钙(serum calcium, Ca²⁺)、血磷(serum phosphorus, P)。采用己糖激酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。因各组对象血清 25(OH)D 水平符合正态分布,计量资料组间比较使用方差分析。相关性分析用 pearson 相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间基本临床资料比较

初发组、未控制组、控制组、对照组的性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),未控制组和控制组病程均较初发组显著增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 四组基本临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic clinical characteristics among all groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数(男/女) N(male/female)	年龄(岁) Age(year)	病程(月) Duration(month)
CON	92(22/70)	45 ± 14	
IGD	113(20/93)	42 ± 14	2.3 ± 0.9
UCGD	80(12/68)	51 ± 14	27.4 ± 9.6 ^b
CGD	82(19/63)	39 ± 13	22.6 ± 7.4 ^b

注:IGD 初发 Graves 病组(initial graves disease group);UCGD Graves 病未控制组(uncontrolled graves disease group);CGD Graves 病控制组(control graves disease group);CON 对照组(health control group);与 IGD 组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 各组间血清 25(OH)D 水平及甲状腺激素水平比较

未控制组血清 25(OH)D 水平(7.01 ± 2.72) ng/mL 低于初发组血清 25(OH)D 水平(11.45 ± 6.02) ng/mL,初发组血清 25(OH)D 水平低于控制组血清 25(OH)D 水平(16.51 ± 7.18) ng/mL,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。初发组和未控制组在 FT₃、FT₄、T₄ 水平上与正常对照组比较升高,在 TSH 水平上与正常对照组比较降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 血清 25(OH)D 水平与甲状腺激素水平、甲状腺自身抗体及代谢指标的相关性分析

血清 25(OH)D 水平与 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 呈负相关,与 TSH、TC、LDL-C 呈正相关,见表 3。

表 2 各组间血清 25(OH)D 水平和甲状腺激素水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum vitamin D concentrations and thyroid hormone indexes among all groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	25(OH)D (ng/mL)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (uIU/mL)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)
IGD	11.50 ± 6.02 ^b	20.03 ± 8.61 ^b	67.04 ± 37.66 ^b	0.011 ± 0.030 ^b	6.61 ± 3.43 ^b	288.63 ± 94.63 ^b
UCGD	7.01 ± 2.72 ^b	17.47 ± 11.48 ^b	64.03 ± 48.34 ^b	0.549 ± 1.799 ^b	5.37 ± 4.19	258.77 ± 131.04 ^b
CGD	16.51 ± 7.18	4.82 ± 0.70	16.09 ± 2.75	2.215 ± 1.346	1.75 ± 0.36	116.77 ± 18.94
CON	18.57 ± 6.91	5.47 ± 0.75	17.48 ± 2.45	1.832 ± 1.262	1.63 ± 0.30	111.67 ± 22.91
Reference range	20 ~ 50	3.5 ~ 6.5	11.50 ~ 22.70	0.5 ~ 4.8	0.92 ~ 2.79	58 ~ 140

注:IGD 初发 Graves 病组(initial graves' disease group);UCGD Graves 病未控制组(uncontrolled graves' disease group);CGD Graves 病控制组(control graves' disease group);CON 对照组(health control group);与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

表 3 血清 25(OH)D 水平与甲状腺激素水平、甲状腺自身抗体及代谢指标的相关性分析

Table 3 The correlation analysis between thyroid hormone, thyroid autoantibodies, thyroid volume, metabolic indexes and serum vitamin D concentrations

	FT ₃	FT ₄	TSH	T ₃	T ₄	TRAb	TPOAb	TGAb
<i>r</i>	-0.220	-0.234	0.277	-0.214	-0.297	-0.118	0.050	0.046
<i>P</i>	0.003	0.002	0.000	0.044	0.005	0.204	0.708	0.731
	BMI	FPG	TG	TC	HDL-C	LDL-C	Ca ²⁺	P
<i>r</i>	0.141	0.008	0.033	0.299	0.163	0.222	0.206	-0.030
<i>P</i>	0.473	0.924	0.738	0.002	0.095	0.022	0.069	0.790

注:TRAb 促甲状腺素受体抗体;TPOAb 甲状腺过氧化物酶抗体;TGAb 甲状腺球蛋白抗体;FPG 空腹血糖;TG 甘油三酯;TC 总胆固醇;Ca²⁺ 血钙;P 血磷。

3 讨论

Graves 病是一种自身免疫甲状腺疾病,其特点是 TSH 受体抗体阳性引起甲状腺功能亢进。Graves 病的发病机制复杂,主要与固有免疫和适应免疫有关,其根治亦成为医学难题。而维生素 D 降低不仅与类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、1 型糖尿病等疾病的发病相关^[2],还可调节机体免疫,通过影响免疫的状态来参加自身免疫性甲状腺疾病的发生发展^[4],它的降低与 Graves 病等自身免疫甲状腺疾病密切相关^[3]。25(OH)₂D₃ 和 1-25(OH)₂D₃ 是维生素 D 的代谢产物,25(OH)₂D₃ 和 1-25(OH)₂D₃ 在许多自身免疫性疾病患者中血清水平较低,并且维生素 D 减少的免疫调节可能引起自身免疫反应^[6-8]。

以往研究显示,25(OH)D₃ 水平与骨质疏松症关系密切,姜礼红等^[9]的研究建议老年人应该将定期检测 25(OH)D₃ 水平作为骨质疏松症治疗的常规实验室检查。而 Inoue N^[10]的研究显示,维生素 D 相关的基因多肽性及维生素 D 结合蛋白基因与 Graves 病的产生有关,维生素 D 受体基因的差异可能是 Graves 病发生发展的因素。Graves 病患者 rs7975232 多态性的 C 等位基因的频率明显高于健康对照组,顽固 Graves 病的 GC 多态性的 Gc1Gc1 基

因和 CYP2R1 多态性的 AG 基因型频率低于缓解中的 Graves 病。维生素 D 受体基因可能是一个增加 Graves 病易感性的基因^[11]。Xu MY^[12]的荟萃分析指出,低维生素 D 水平可能增加 Graves 病的风险,对于本身没有维生素 D 缺乏的人,维生素 D 水平越低,发展成为自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)的风险越高^[13]。本研究显示,Graves 病患者血清 25(OH)D 水平较正常对照组明显降低,且 Graves 病未控制组较初发 Graves 病组的血清 25(OH)D 水平更低,与 Inoue N^[10]的研究结果相符合。这可能表明,由于 Graves 病属于自身免疫性疾病,血清 25(OH)D 在固有免疫和适应免疫中扮演重要角色,故而 Graves 病的发生及严重程度与血清 25(OH)D 水平的高低有关。因此,临床应该更加重视循环内血清 25(OH)D 水平,对于 Graves 病甚至自身免疫性甲状腺疾病,纠正循环内低的维生素 D 水平可能使 Graves 病患者受益,故而更应积极治疗维生素 D 缺乏。

体外研究显示,T₃ 可抑制肾脏近曲小管细胞 1-α 羟化酶基因(CYP27B1) mRNA 的表达^[14],甲状腺激素水平的升高可降低活性维生素 D 的水平。Chailurkit 等^[15]对青年健康人群的研究显示,循环中的高 25(OH)D 水平与低 TSH 水平相关,而 Kim D 等^[16]的研究显示,低血清维生素 D 水平与高的血清

TSH 水平具有独立的相关性。Hadidy 等^[17]的研究也表明, Graves 病患者血清 25(OH)D 水平与血清 FT₃、FT₄ 呈正相关, 与 TSH 呈负相关, 甲亢状态的持续时间与骨代谢标志物的水平呈正相关。而本研究显示, 循环内的血清 25(OH)D 水平与 TSH 水平呈正相关, 与 FT₃、FT₄、T₃、T₄ 呈负相关, 与以往的研究相符。进一步猜测, 在 Graves 病患者发病过程中由于血清 25(OH)D 水平的减低, 可能加重甲状腺自身免疫过程, 促使甲状腺自身免疫改变。TRAb 是 Graves 病发生、发展的重要原因, 有学者认为, TRAb 是影响 Graves 病¹³¹I 治疗治愈率的危险因素^[18]。而本研究中血清 25(OH)D 水平与甲状腺自身抗体间无明显相关性, 其原因可能与研究的样本量较小有关。

总之, 到目前为止, 多数关于自身免疫性甲状腺疾病中维生素 D 缺乏的研究都是流行病学研究, 低水平的维生素 D 也可能由自身免疫性甲状腺疾病所致, 也可能是自身免疫性甲状腺疾病的结局。而本研究为横断面研究, 尚不能确定因果关系, 虽然初发 Graves 病组和未控制组的血清 25(OH)D 水平均较正常对照组明显降低, 但是到底是低的血清 25(OH)D 水平导致了 Graves 病, 还是 Graves 病导致了低的血清 25(OH)D 水平仍不明确, 还需进一步行前瞻性队列研究明确。Marshall 等的研究虽倾向是自身免疫性疾病导致低的维生素 D 水平, 但该结论在自身免疫性甲状腺疾病中尚缺乏有力证据, 仍需更多的临床研究进一步来证明其确切的作用机制及临床作用, 或许, 我们的研究能为临床上 Graves 病防治提供一定的思路。

【 参 考 文 献 】

- [1] Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2003, 2(3): 119-125.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [3] Tamer GS, Arik I, Tamer D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 891-896.
- [4] Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, active, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation[J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2405-2411.
- [5] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊断指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南·甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- Endocrinology branch of Chinese Medical Association, Guidelines for the diagnosis of thyroid diseases in China, editorial board.
- Guidelines for the diagnosis of thyroid diseases in China. Hyperthyroidism[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2007, 46(10): 876-882. (in Chinese)
- [6] Abd El Gawad SS, Abdul Samee ER, Metwali AA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and its association with 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients with graves disease in Egyptian population; a pilot study[J]. Endocr Pract, 2011, 18(2): 132-139.
- [7] Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis[J]. Brain, 2009, 132: 1146-1160.
- [8] Tamer G, Arik S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 891-896.
- [9] 姜礼红, 王秋军, 周萍, 等. 老年骨质疏松症患者 25 羟维生素 D₃ 水平的季节变化[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(11): 1357-1359.
- Jiang LH, Wang QJ, Zhou P, et al. Seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D level in patients with senile osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, 20(11): 1357-1359. (in Chinese)
- [10] Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(2): 262-269.
- [11] Meng S, He ST, Jiang WJ, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms[J]. Ann Endocrinol, 2015, 76(6): 684-689.
- [12] Xu MY, Cao B, Yin J, et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update[J]. Nutrients, 2015, 7(5): 3813-3827.
- [13] Ma J, Wu D, Li C, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Disease[J]. Medicine, 2015, 94(39): e1639.
- [14] Kozai M, Yamamoto H, Ishiguro M, et al. Thyroid hormones decrease plasma 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D levels through transcriptional repression of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene (CYP27B1)[J]. Endocrinology, 2013, 154(2): 609-622.
- [15] 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.
- [16] Kim D, Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. Hormones, 2016, 15(3): 385-393.
- [17] El Hadidy el H M, Ghonaim M, El Gawad S Sh, et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men[J]. BMC Endocr Disord, 2011, 11: 15.
- [18] Zheng W, Jian T, Guizhi Z, et al. Analysis of¹³¹I therapy and correlation factors of Graves' disease patients: a retrospective study[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(1): 97-101.

(收稿日期: 2016-10-13, 修回日期: 2016-11-14)