

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.05.010

关于维生素 D 与桥本甲状腺炎的研究进展

王卓然¹, 苏鑫洪², 贺晓生² (空军军医大学:¹学员二大队,²西京医院神经外科,陕西 西安 710032)

Research progress of vitamin D and Hashimoto's thyroiditis

WANG Zhuo-Ran¹, SU Xin-Hong², HE Xiao-Sheng²¹Cadets Second Team, ²Department of Neurosurgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Vitamin D is a fat soluble vitamin and a sterol derivative. In the past, it was often known by playing a typical role in the skeletal muscle system and calcium / phosphorus homeostasis. However, in the last decade, more and more experimental data had shown that vitamin D was also playing an important role in non skeletal systems, such as autoimmune diseases. Low vitamin D status may be associated with autoimmune thyroid diseases such as Hashimoto's thyroiditis (HT). This article reviews the recent progress in the study of the role of vitamin D in Hashimoto's thyroiditis.

【Keywords】 Vitamin D; Hashimoto's thyroiditis(HT); autoimmune thyroid disease (AITD); Vitamin D receptor(VDR)

【摘要】 维生素 D 是一种脂溶性维生素,是固醇类衍生物。在过去人们经常了解到它在骨骼肌系统和钙/磷稳态中发挥着主要的作用,然而在最近的十几年中,越来越多的实验数据表明维生素 D 在非骨骼系统中,例如在自身免疫病中也发挥着重要作用,低维生素 D 状态与自身免疫性甲状腺疾病例如桥本甲状腺炎(HT)可能存在联系。本文就维生素 D 在桥本甲状腺炎中作用的研究新进展进行了综述。

【关键词】 维生素 D;桥本甲状腺炎;自身免疫性甲状腺疾病;维生素 D 受体

【中图分类号】 R581.4 **【文献标识码】** A

0 引言

维生素 D 是一种类固醇分子,主要产生于皮肤,调节人体大量基因的表达^[1]。维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)存在于人体的大多数组织和细胞中。维生素 D 的主要作用是调节骨代谢和钙磷平衡。有证据表明,维生素 D 在非骨骼系统活动中,例如自身免疫性疾病、癌症、代谢综合征、心血管病和感染以及全因死亡率中,也扮演着重要的角色^[2-3]。低水平的维生素 D 可能与自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)有关,例如桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)。AITD 是由于自身免疫紊乱导致的疾病,通过细胞和抗体介导的免疫过程来破坏甲状腺细胞,这是甲状腺机能减退最常见的原因。HT 是常见的 AITD,该病的病理特征包括抗甲状腺自身抗体的形成,并攻击甲状腺组织,引起进行性纤维化。AITD 的女性患病率明显高于男性,女性和男性的比例至少是 10 : 1。本综述旨在总结近年来维生素 D 与桥本甲状腺炎关系的新进展。

1 维生素 D 的来源、代谢和作用

维生素 D 有两种形式:维生素 D3(或胆钙化醇)和维生素 D2(或麦角钙化醇)。前者主要是由皮肤中的 7-脱氢胆固醇受紫外线 B(Ultraviolet B, UVB)照射后合成,同时它也可以从一些饮食来源得到(鱼肝油、野生鲑鱼、沙丁鱼和乳制品等),而后者是由植物和真菌产生^[5-6]。这两种形式的维生素 D 被运送到肝脏,通过 25 羟化酶(CYP27A1, CYP2R1)转化为 25 羟基维生素 D(25(OH)D 或骨化二醇)。25(OH)D 是维生素 D 主要的循环和存储形式,它在血清中的水平是衡量整个个体维生素 D 状况最好的标志^[4-7]。25(OH)D 的水平低于 50 nmol/L 通常被定义为维生素 D 缺乏症,而 25(OH)D 水平处于 50~75 nmol/L^[8]之间则被定义为维生素 D 不足,当然目前这是有争议的。在生理浓度上,25(OH)D 是没有生物活性的,必须通过 1 α 羟化酶(CYP27B1)在肾脏转化为有生物活性的 1,25 二羟维生素 D

收稿日期:2018-04-20;接受日期:2018-05-08

基金项目:国家自然科学基金(81471264)

作者简介:王卓然。E-mail:994999816@qq.com

通讯作者:贺晓生。教授,主任医师。E-mail:hexiaos@fmmu.edu.cn

[1,25(OH)2D或骨化三醇]。而 1α 羟化酶的活性是由甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)严格控制的,并被高水平的1,25(OH)2D和成纤维细胞生长因子23(FGF23)抑制。此外,1,25(OH)2D又被24-羟化酶抑制(CYP24A1)^[4-7]。然而,其他类型的细胞,包括免疫细胞也表达 1α 羟化酶,而且能够通过自分泌或旁分泌的方式将非活性状态的25(OH)D转化为有活性的1,25(OH)2D,并且没有上述的反馈调节^[6]。而血清中25(OH)D的水平是肾外1,25(OH)2D合成的主要决定因素这个观点已经被提出。事实上,维生素D的水平状态与骨骼外系统的许多联系都已经被发现,然而维生素D与血清1,25(OH)2D浓度相关的结果却很少被发现^[4]。维生素D可以储存在脂肪细胞中,并可以从中释放出来,其与维生素D结合蛋白(Vitamin D binding protein, DBP)结合在一起。大约88%的25(OH)D和85%的1,25(OH)2D与DBP结合,而12%~15%的循环维生素D是与白蛋白结合。有活性的1,25(OH)2D结合到细胞核维生素D受体(Vitamin D receptor, VDR)上,并作用于维生素D反应元件(Vitamin D reaction element, VDRE)靶基因发挥其作用^[4]。1,25(OH)2D直接或间接控制超过200个基因的表达,包括负责调节细胞增殖、分化、凋亡和血管生成的基因^[2]。其中,脑、前列腺、乳腺、结肠组织以及免疫细胞都表达VDR,并受到1,25(OH)2D的作用影响。1,25(OH)2D还可以降低正常细胞和癌细胞的细胞增殖并诱导它们终末分化。除此之外,它还是有效的免疫调节剂^[2]。而膜结合的VDR也可能存在,这将更直接迅速地调节与1,25(OH)2D相关的非基因活动^[7]。

2 维生素D与桥本甲状腺炎

2.1 机制

自身免疫性甲状腺疾病,例如HT,是最常见的器官特异性自身免疫性疾病^[10]。AITD是由遗传倾向性的基因组合(甲状腺特异基因和免疫调节基因)和环境因素(碘、硒、药物、辐射、吸烟、感染、应激等)导致的多基因遗传病,以甲状腺淋巴细胞浸润与甲状腺特异性自身抗体的产生为特点的疾病^[10-11]。慢性自身免疫性甲状腺炎,或HT,是典型的T细胞介导的自身免疫病,特征为弥漫性甲状腺肿,在血清中可以发现有抗甲状腺过氧化物酶(抗TPO)和/或抗甲状腺球蛋白抗体(抗TG)存在,并且甲状腺功能有不同程度的减退,B淋巴细胞与T淋巴细胞(以Th1亚型为优势)会浸润甲状腺内部。总之,在遗传易感个体中,由环境因素导致的这些内分泌

免疫相互作用的破坏可以改变免疫反应中Th1与Th2之间的平衡,这一结果使得Th1细胞介导的自身免疫参与甲状腺细胞破坏和甲状腺功能减退,从而导致HT。

维生素D在免疫系统调节中起着重要的作用,它可以增强先天性免疫应答并抑制适应性免疫系统^[9]。大多数的免疫细胞,包括T细胞、B细胞和抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)例如树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞表达VDR和 1α 羟化酶^[12]。在APC水平,1,25(OH)2D抑制细胞表面MHC II类抗原和共刺激分子的表达,并防止DC的分化、成熟、活化和存活,从而减少抗原提呈和T细胞活化。此外,1,25(OH)2D能通过抑制白细胞介素-12(IL-12)和IL-23的产生和增强IL-10的释放来调节DC衍生细胞因子表达。因此,1,25(OH)2D间接改变了T细胞的极化,使其从Th1和Th17表型转向Th2表型^[14-15]。此外,1,25(OH)2D还直接导致细胞从促炎症状态到更免疫耐受状态的转变,包括对T细胞亚型的不同影响。1,25(OH)2D不但可以抑制Th1细胞的增殖、分化,并抑制IL-2、干扰素- γ 以及Th17衍生物(IL-17和IL-21)等细胞因子的产生,还可以促进抗炎Th2型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-3和IL-10)的产生,从而改变平衡,使Th2细胞表型占据优势。1,25(OH)2D通过调节DCs甚至直接作用于T细胞来调节T细胞(Treg)的发育,从而阻断Th1的发展。最后,1,25(OH)2D不但可以抑制B细胞增殖和分化为浆细胞,从而抑制免疫球蛋白(IgG和IgM)的分泌,还可以抑制记忆B细胞的生成,并诱导B细胞凋亡^[12-14]。1,25(OH)2D抑制适应性免疫系统的能力可以促进免疫耐受,并且有利于一些自身免疫性疾病^[5-6]。

2.2 人类研究

在过去的几年中,一些研究已经调查了AITD患者中维生素D的循环水平。维生素D不足与AITD患者之间存在微弱的联系这点在印度人群实验中得到了鉴定^[15],而在泰国受试者的实验中,维生素D与Ab-Tg抗体没有相关性^[16]。

通过实验对照,Kivity等^[17]发现维生素D缺乏症患者中抗甲状腺抗体更容易升高。然而,同一研究表明,在有AITD和无AITD的甲减患者中维生素D缺乏症的患病率趋于相似(72% vs 52%, $P=0.08$),当然不排除维生素D缺乏是由甲减引起的,而不是AITD发病机制中的原发现象。

Tamer等^[18]通过年龄和性别相匹配的对照组进行对比实验,发现HT患者的维生素D水平较低。此外,相对于健康人群,HT患者更容易患有维生素D

不足(<30 ng/mL)。然而,Tamer 等并不能证明维生素 D 缺乏的严重程度在 HT 中甲状腺功能减退者、甲状腺功能正常者和甲状腺功能亢进者之间存在显著差异,这表明维生素 D 的水平高低与甲状腺细胞损伤进程之间没有联系。相反,维生素 D 在 HT 的发展或进展中的潜在作用已由 Bozkurt 等^[19]提出,实验显示维生素 D 缺乏的严重程度与 HT 的持续时间、抗体水平和甲状腺体积之间存在相关性。

Choi 等^[20]在一项大型横向研究中观测了 AITD 和 25(OH)D 之间的关联,该研究涉及大约 6700 名参与者。结果表明,患有 AITD 的妇女在绝经前血清中维生素 D 水平较绝经后明显降低。

Shin 等^[21]在研究中发现,与正常人相比,抗甲状腺抗体升高的患者血清中的 25(OH)D₃ 水平会显著降低。此外,在调整年龄、性别和体重指数后,发现在 AITD 患者中 25(OH)D₃ 和 TPOAb 水平之间呈负相关($r=-0.252, P<0.001$)。

Unal 等^[22]在研究中通过将新患 AITD 的患者与年龄相匹配的健康对照组比较,发现 HT 和 GD 患者的 25(OH)D₃ 循环较对照组偏低。

Camurdan 等^[23]研究了维生素 D 水平与儿童 HT 的关系。作者通过将新患 HT 的患者与年龄、性别相匹配的对照组比较,发现新患 HT 儿童的维生素 D 水平偏低,且患有维生素 D 缺乏症的概率增高。而在最近进行的 56 名埃及儿童队列研究^[24]中,通过将 56 名健康儿童作为对照组,进一步研究了维生素 D 和 AITD 儿童的关系。这项研究表明,相比于健康对照组,AITD 患者更容易发生维生素 D 的缺乏,除此之外还发现血清 25(OH)D 与年龄、病程、BMI、抗 TPO、抗 TG 抗体、TSH 呈显著的负相关。在这些观察的基础上,作者认为维生素 D 的水平不是 AITD 进展为临床甲状腺功能减退的独立风险因素^[24]。Sönmezgöz 等^[25]通过由 136 名土耳其儿童组成的实验中证实了这些结果,HT 患者维生素 D 缺乏的患病率(76%)高于对照组(35%),所有甲状腺功能减退的 HT 患者也有维生素 D 缺乏症。Evliyaoglu 等^[26]也发现并报道了同样的结果,他测量了 169 名受试者血清 25(OH)D₃的水平,并发现血清 25(OH)D₃的水平低于 20 ng/mL 与儿童、青少年 HT 密切相关。

总之,尽管研究维生素 D 与 AITD 关联的论文数量不断增加,但这些数据仍然不具有决定性。这些论文的实验数据表明维生素 D 的缺乏可能是患 AITD 的一个高风险因素,但目前尚不清楚维生素 D 的缺乏是否在 AITD 的发病机制中扮演着特定的角色,还是说它只是由疾病所导致的一项异常结果。此外,补

充维生素 D 是否可以有效调节 AITD 的进展或治疗目前尚不明确。

2.3 维生素 D 在桥本甲状腺炎治疗中的进展 美国内分泌学会指南指出,每日维生素 D 的摄入量需要达到 1500~2000 iu 来使 25(OH)D 在血中的浓度时常保持在 30 ng/mL^[27],同时美国医学研究所报告了可耐受的最高摄入量,通过考虑了长期使用后可能增加潜在的不良健康影响,定义了每日最大摄入量为每天 4000 iu。25(OH)D 的血中浓度水平在 30~40 ng/mL 是足够避免代谢和自身免疫性疾病的^[28],而超过 97%的人口,在不考虑过度暴露于紫外线 B(UVB)照射^[29]的情况下,可以通过约 2000 iu 维生素 D 的每日最佳摄入量达到这个水平。维生素 D 过度剂量的主要不良影响是高钙血症(血清钙水平超过 11 mg/dL)和肾结石。为了避免冠状动脉钙化[心血管疾病(CVD)的重要因素],维生素 D₃ 可与维生素 K₂(甲基萘醌类)同时使用^[30]。肾脏疾病患者不能将 25(OH)D 转换为 1,25(OH)₂D₂,所以需要胆骨化醇而不是维生素 D₃ 来治疗。此外,我们还必须考虑某些药物与维生素 D 补充剂的潜在相互作用^[31-33]。除了使用维生素 D₃ 或骨化三醇[1,25(OH)₂D₂]来治疗以外,经常暴露在阳光下可能有助于预防和管理 HT 患者的维生素 D 缺乏症,但是由于皮肤癌(特别是黑色素瘤)的高风险因素,患者在补充维生素 D 的同时也应避免过度日晒甚至是晒伤^[32]。

总之,所提出的数据表明,维生素 D 不足与 HT 的发病机制、甲状腺功能低下和自身免疫性疾病息息相关。考虑到低成本以及补充维生素 D 的最小不良影响,可以通过每月检测钙和 25(OH)D 的水平,筛选发现维生素 D 不足,并谨慎的补充维生素 D,必要时,可推荐用于 HT 患者^[33-34]。

3 结论与展望

维生素 D 的多效性作用已通过临床前和观察性研究证实,大多数的数据表明,维生素 D 不足或缺乏可能与甲状腺自身免疫风险增加有关,但机制尚不完全清楚,且维生素 D 在甲状腺疾病的治疗中可能起到有益的作用。然而,必须指出的是,数据仍然没有定论,许多论文呈现出矛盾的结果,迄今为止只有一个模糊的因果关系和很少的介入研究。在科学文献中已经报道了几个种族差异,可能表明维生素 D 代谢也与种族有差异,这至少可以部分解释所观察到的差异,因此维生素 D 及其类似物在甲状腺疾病中的预防和治疗潜力仍存在争议。为了更好地了解维生

素 D 在甲状腺疾病中的作用,很有必要进行更广泛的前瞻性研究。

【参考文献】

- [1] Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al. Novel roles of vitamin D in disease; what is new in 2011 [J]. *Eur J Intern Med*, 2011, 22(4):355-362.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- [3] Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12):941-955.
- [4] Kmieć P, Sworcak K. Vitamin D in thyroid disorders[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(7):386-393.
- [5] Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(1):26-34.
- [6] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function[J]. *Nutrients*, 2013, 5(7):2502-2521.
- [7] Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation[J]. *Nutrients*, 2013, 5(1):111-148.
- [8] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1911-1930.
- [9] 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.
- [10] Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2008, 15(1):68-75.
- [11] Fountoulakis S, Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease; a unifying hypothesis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 60(4):397-409.
- [12] Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2010, 10(4):482-496.
- [13] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents [J]. *Trends Mol Med*, 2002, 8(4):174-179.
- [14] Hewison M. An update on vitamin D and human immunity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(3):315-325.
- [15] Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey [J]. *Br J Nutr*, 2009, 102(3): 382-386.
- [16] 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.
- [17] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappi M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 243-247.
- [18] Tamer G, Arık S, Tamer I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2011, 21(8):891-896.
- [19] Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(3):479-484.
- [20] 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.
- [21] Shin DY, Kim KJ, Kim D, et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(2):476.
- [22] 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.
- [23] Camurdan OM, Döğ er E, Bideci A, et al. Vitamin D status in children with Hashimoto thyroiditis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(5-6):467-470.
- [24] Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T, et al. Vitamin D status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(7):793-797.
- [25] Sönmezgöz E, Ozer S, Yılmaz R, et al. Hypovitaminosis D in children with Hashimoto's thyroiditis [J]. *RevMed Chil*, 2016, 144(5):611-616.
- [26] Evliyaoğlu O, Acar M, Özcabı B, et al. Vitamin D deficiency and hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a critical vitamin d level for this association [J]. *J Clin Res Pediatric Endocrinol*, 2015, 7(2):128-133.
- [27] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7):1911-1930.
- [28] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- [29] Heaney RP. The case for improving vitamin D status [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103(3-5):635-641.
- [30] Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, et al. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health [J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(8):1357-1368.
- [31] Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, et al. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature [J]. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28(2):194-208.
- [32] van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 97:34-37.
- [33] Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. Current aspects [J]. *Hell J Nucl Med*, 2014, 17(1):37-40.
- [34] Caprio M, Infante M, Calanchini M, et al. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskelatal effects [J]. *Eat Weight Disord*, 2017, 22(1):27-41.