

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.04.011

硒与自身免疫性甲状腺疾病关系的研究进展*

谭 艳¹ 左新河^{1,2,△} 赵 勇² 谢 敏² 付 畅²

¹湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430065

²湖北省中医院甲状腺疾病诊疗中心,武汉 430060

关键词 硒;自身免疫性甲状腺疾病;桥本甲状腺炎

中图分类号 R581 **文献标志码** A

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是临床多发的器官特异性自身免疫性疾病,发病率约为 5%,在甲状腺疾病中占 90%,主要分为桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)和格雷夫斯病(Graves disease, GD)。该病患者近年来不断增加,但发病机制尚不明了,可能是由于遗传因素、环境原因及内分泌激素共同导致免疫系统失衡、甲状腺产生自身免疫攻击反应而发为本病^[1]。自然界的硒分为无机和有机两种,无机硒包含亚硒酸钠、硒酸钠,有机硒是硒经过生物作用转化之后并结合氨基酸而成^[2]。硒是生物体必不可少的微量元素,参与人体各种组织细胞的生理、生化、代谢过程,有抗氧化、抗炎、调控免疫等作用。甲状腺是人体组织中含硒最多的腺体,甲状腺激素的合成、分泌、代谢,甲状腺功能的维持,AITD 的发生发展均与硒有紧密联系^[3-5]。本文对硒元素、硒与甲状腺、硒与 AITD 的关系和临床应用予以综述,以期为 AITD 的治疗提供思路。

1 硒元素

1817 年,瑞典化学家 J. J. Berzelius 发现了元素硒——人体中不可或缺的微量元素之一^[6]。硒主要以硒蛋白的形式在内分泌系统中发挥作用,免疫细胞的激活、增殖以及分化,人体免疫系统的驱动都与其密不可分。摄入适量的硒、硒蛋白对增强机体免疫力和免疫调控能力,预防自身免疫性疾病具有一定的积极作用^[7]。现有研究^[3]发现,人体中的硒蛋白最少有 30 种,其发挥作用的主要是谷胱甘肽过氧化物酶家族

(glutathione peroxidase, GPx)、硫氧化还原蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)、碘甲腺原氨酸脱碘酶(iodothyronine deiodinase, DI)、硒蛋白 P、硒蛋白 S 等。

GPxs 的主要作用是中和细胞内外的过氧化氢和有机过氧化物,防止氧化损伤,他们与维生素 E 共同作用,避免上述物质在细胞内大量堆积,保护细胞膜的持续完整性^[8]。它有 6 种同工酶,其中 GPx3 是肾脏合成的分泌糖蛋白,为血浆中第 2 大硒蛋白,是细胞外液中的抗氧化剂,可保护甲状腺细胞免受过氧化氢导致的损伤。TrxR 则构成了细胞的氧化还原系统,存在于诸多生物体内,对于细胞发育和增殖尤为重要。DI 的 3 种同工酶均为跨膜整合蛋白,可催化前体甲状腺氨酸转变为三碘甲状腺原氨酸,是三碘甲状腺原氨酸的主要来源途径。这些硒酶能从抗氧化、修饰氧化还原状态、调控甲状腺激素新陈代谢等方面改变细胞的功能。除此以外,硒也参与了细胞生长凋亡的过程、细胞信号系统和转录因子的修饰。在甲状腺激素合成时,GPX1、GPX3 和 TR1 三者均被上调,减轻了过氧化造成的损伤,进而保护甲状腺细胞。

硒对人类健康产生的影响是硒作为硒代半胱氨酸的构成成分整合到多肽链,进一步形成硒蛋白而发挥作用;而其他金属元素一般是以辅因子的形式协助蛋白在体内发挥作用^[9]。这便是硒与一般微量元素的差别。另外,硒元素含量的不足会导致诸多疾病的发生,如克山病、肿瘤、阿尔茨海默病、帕金森病等。其中,克山病、横纹肌瘤和大骨节病是世界公认的硒缺乏性疾病^[10]。

2 硒元素与甲状腺

2.1 硒元素与甲状腺抗氧化系统的关系

体内合成的甲状腺激素需要碘的氧化、甲状腺球

* 国家中医药管理局第三届全国名中医传承工作室建设项目(No. 国中医药办人教函[2018]119 号);国家中医药管理局全国中医学学术流派传承工作室第二轮建设项目(No. 国中医药人教函[2019]62 号)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: fl1976@163.com

蛋白酪氨酸残基的碘化共同参与,在过氧化氢的存在下,甲状腺过氧化物酶可氧化碘为活性碘,进一步碘化酪氨酸残基。生理状态下,甲状腺细胞表面会产生过氧化氢来中和氧化应激过程中的电离子,但它的生成量远超过了球蛋白碘化过程的需要量,故需要强大的抗氧化系统来减轻过氧化氢及活性氧中间产物对甲状腺细胞的损害^[11]。

多项研究显示,甲状腺滤泡囊内含有硒,甲状腺可高表达 GPx,甲状腺滤泡上皮细胞顶端也可向腺腔内分泌血清 GPx。GPxs 属于抗氧化酶,催化还原过氧化氢和有机过氧化物,能去除过氧化氢、脂质和磷脂过氧化物,维持膜的完整,辅助细胞抵御氧化损伤,控制炎症反应。谷胱甘肽过氧化物酶家族包含细胞内 GPx、血清 GPx、胃肠道 GPx,此三者可分解过氧化氢,另一种磷脂过氧化物 GPx 侧重于分解磷脂过氧化物。此外,在甲状腺上还发现了硒蛋白 P 和硫氧还原蛋白还原酶。正是由于这些硒蛋白共同构成抗氧化系统,维持了甲状腺组织的正常功能^[12]。

2.2 硒元素与脱碘酶

硒在甲状腺中作用颇多,甲状腺素脱碘酶是一种能将无活性的前体甲状腺氨酸转变为有活性的三碘甲状腺原氨酸的硒蛋白,可分为 3 型: I 型甲状腺素脱碘酶多分布于甲状腺、肝、肾和垂体, II 型甲状腺素脱碘酶存在于甲状腺、中枢神经系统、骨骼肌, III 型甲状腺素脱碘酶分布于皮肤、胎儿、新生儿大脑。此 3 种脱碘酶可使甲状腺素、前体甲状腺氨酸、三碘甲状腺原氨酸、反-三碘甲状腺原氨酸、二碘甲状腺原氨酸在一定条件下互相转化。在 GD、甲状腺功能减退症等甲状腺激素代谢严重紊乱的疾病中,都可见到异常表达的甲状腺素脱碘酶。硒的含量会影响甲状腺素脱碘酶酶的活性,其中 I 型甲状腺素脱碘酶受硒元素的影响最大,硒以硒代半胱氨酸的形式存在于 I 型甲状腺素脱碘酶的活性中心,当机体硒缺乏时, I 型甲状腺素脱碘酶的活性和表达量都会受到抑制,故而可导致甲状腺激素的代谢紊乱^[13]。

3 硒元素与 HT

HT 是一种常见的 AITD,其主要特征是甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)呈现高滴度水平。目前的研究已经证实了 HT 的发生与硒缺乏相关,通过硒制剂来治疗 HT 得到了广泛关注。施秉银等^[14]对我国陕西富硒与缺硒地区的甲状腺疾病发病情况进行调查后发现,富硒地区甲状腺疾

病的发生率明显低于缺硒地区。屈春梅等^[15]将 120 例甲功正常的 HT 患者分为 2 组,对照组给予随访观察,治疗组口服硒酵母片每天 200 ug,6 个月后治疗组患者 TPOAb、TGAb 抗体滴度水平较对照组降低;表明补硒治疗能降低甲状腺抗体水平,提高免疫功能。周路路等^[16]将 60 例 HT 受试者随机分为 A、B 两组,再分为甲功正常的 A1、B1 组和甲状腺功能减退的 A2、B2 组, A 组予以左甲状腺素钠片和硒酵母片联合治疗, B 组仅予以左甲状腺素钠片治疗,治疗 3 个月;研究显示,与健康人群相比, HT 患者的血硒水平较低,补硒治疗可明显升高血硒水平;补硒组甲状腺自身抗体滴度明显降低,说明了补硒治疗对降低 HT 患者甲状腺自身抗体滴度是有利的,此结果与屈春梅等^[15]研究结果相一致;与治疗前相比,治疗后的补硒组丙二醛水平明显下降,谷胱甘肽过氧化物酶活性明显升高,而仅给予左甲状腺素钠片组的上述指标变化则不明显,这提示了补硒可降低 HT 患者的氧化水平,提高抗氧化能力,减轻氧化损伤。覃东红等^[17]也对 60 例 HT 患者进行研究,分为补硒与左甲状腺素片联合治疗的观察组和仅给予左甲状腺素片治疗的对照组,6 个月后,观察组甲状腺自身抗体滴度、甲状腺长径等指标显著低于对照组,与之前的研究结果相近;表明对 HT 患者进行补硒治疗,能降低患者自身抗体水平,缩小甲状腺大小,延缓病情进展。

4 硒元素与 GD

GD 也是常见的 AITD,临床可见多食易饥、怕热多汗、心悸、体重下降等高代谢症状,其特征是促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)被激活后大量分泌。当硒严重缺乏时,甲状腺细胞内过氧化物断裂减少,过量的过氧化氢破坏甲状腺组织,释放激素入血,从而加重 GD 的严重程度^[18]。周斌等^[19]对 121 例 GD 患者进行观察研究,治疗 6 个月后发现,抗甲亢药物联合补硒治疗可以降低 TPOAb、TGAb、TRAb 的抗体滴度,以及免疫球蛋白 IgA、IgG 水平,减轻免疫炎症反应,更快恢复甲状腺功能,提高治疗效果。刘九惠等^[20]将 62 例 GD 患者进行分组,观察组给予甲巯咪唑片及硒酵母片,对照组仅给予甲巯咪唑片,6 个月后,观察组游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、FT₄、TPOAb、TGAb、TRAb 均低于对照组,说明补硒对改善 GD 患者血清甲状腺激素水平与降低 TPOAb、TRAb 水平是有积极作用的;这与张岩松等^[21]的 Meta 分析结果相一致。格雷夫斯眼病(Graves' ophthalm-

mopathy, GO) 是一种主要以眼眶组织受累的自身免疫炎症性疾病, 发病率居眼眶疾病的首位。90% 的 GO 由 GD 引起, 临床症状可见突眼、眼球活动受限、复视、眼睑退缩, 重者可导致失明^[22]。研究^[23]表明, GO 患者眼外肌纤维化、眶周组织肿胀与致炎因子密切相关, 缺硒患者体内活性氧类生成增加, 由此形成的超氧化环境导致前列腺素、白三烯等致炎因子大量生成, 引起严重的炎症反应, 使机体免疫能力低下, 加重 GO 眶周组织损伤。另有研究发现, 在澳大利亚缺硒的人群里, GO 患者血清硒水平低于 Graves 病患者, 表明硒的缺乏是 GO 发病的一个独立危险因素; 也有研究显示, GO 患者的低血清硒蛋白 P 与硒消耗增加引起的炎症反应有关^[24]。经过补硒治疗, 一定程度上能减少细胞因子的分泌和促炎细胞因子的产生, 改善甲状腺眼病患者的突眼症状和体征, 提高患者的生活质量^[11]。

5 硒元素与其补充治疗的安全性

补硒治疗也存在一定的安全隐患, 过量补充硒制剂会降低细胞氧化应激水平, 血浆硒水平升高会增加代谢综合征风险, 如促进胰岛素抵抗、升高空腹血糖水平、导致肥胖和 2 型糖尿病的发生^[25-26], 在心血管疾病和癌症的预防方面同样需要谨慎使用。美国和加拿大开展的 2 项人群试验发现, 以每日 200 μg 的剂量补硒数年后, 补硒组的 2 型糖尿病发病率高于对照组。目前含元素硒的药物种类包括亚硒酸钠、硒代蛋氨酸和硒酵母, 相对于补充无机硒来说, 有机硒应用更为安全。针对不同硒营养状态人群, 可采用梯度补硒的策略, 随时调整硒的摄入剂量, 以确保补硒安全。

6 小结

综上, AITD 的发生发展与淋巴细胞的遗传缺陷有关, 甲状腺形成自身抗体, 刺激、激活杀伤细胞, 产生细胞毒性, 进而破坏自身甲状腺细胞。因此, 控制该病进展的关键是降低甲状腺抗体滴度。硒元素存在于多种与甲状腺相关的物质中, 是硒蛋白的重要组成部分。硒蛋白又可参与机体内的氧化及还原反应, 在抗氧化、调节甲状腺激素代谢等方面有着不可或缺的作用。近年来, AITD 患病率逐年上升, 对甲状腺组织的破坏是呈进展性的, 补硒治疗能提高硒依赖酶的活性, 减轻甲状腺炎症反应、降低抗体滴度, 维持甲状腺形态和功能正常, 缩短 HT 和 GD 的病程, 减轻患者痛苦。尽管补充硒剂在 AITD 防治中达到了可喜的效果, 但补充何种形式的硒及对缺硒的诊断、补硒的剂量、评价硒营养状态的指标仍需要进一步的研究,

以期为临床应用提供有效参考。

参 考 文 献

- [1] 李扬, 左新河, 华川, 等. T、B 淋巴细胞在自身免疫性甲状腺疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(23): 49-52.
- [2] 张亚萍, 王文英, 刘增加, 等. 硒与内分泌疾病的关系研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2019, 40(8): 524-529.
- [3] 李江平, 晋建华. 微量元素硒与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(26): 5-7.
- [4] Köhrle J. Selenium and the thyroid[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(5): 392-401.
- [5] Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life[J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 756-775.
- [6] Tian X, Li N, Su R, et al. Selenium supplementation may decrease thyroid peroxidase antibody titer via reducing oxidative stress in euthyroid patients with autoimmune thyroiditis[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 9210572.
- [7] 陈玉, 张芳, 高雪娟, 等. 硒制剂及含硒中药治疗 Graves 眼病的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(9): 85-89.
- [8] 潘利斌, 范辉政, 蒋建东, 等. 微量元素硒的体内过程及生物学效应研究进展[J]. 药学学报, 2017, 52(12): 1849-1858.
- [9] 刘国新, 金剑虹, 洪郁芝. 硒剂治疗自身免疫性甲状腺炎作用机制研究进展[J]. 浙江医学, 2017, 39(14): 1230-1232.
- [10] 吴丽楠, 张少玲. 硒与甲状腺[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(12): 713-718.
- [11] 梁钟智, 于红松. 表观遗传学在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展[J]. 遵义医学院学报, 2019, 42(4): 475-480.
- [12] 刘莉. 硒缺乏与甲状腺疾病[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2003, 23(6): 386-388.
- [13] 陈长兰, 郇丰宁, 孟雪莲, 等. 硒对人体的作用机理及科学补硒方法[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2016, 43(2): 155-168, 92.
- [14] 赵丽, 王晓燕, 朱珺, 等. 硒治疗桥本甲状腺炎的研究进展[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 53(6): 737-739.
- [15] 屈春梅, 李颖, 陈书梅. 补硒治疗对 HT 患者甲状腺功能、免疫应答及氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(5): 367-370.
- [16] 周路路, 金国玺, 吕高友, 等. 硒对桥本甲状腺炎的临床疗效及氧化抗氧化系统的作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2019, 44(11): 1468-1472.
- [17] 覃东红, 黄海珍, 蔡月娣, 等. 补硒治疗对桥本氏甲状腺炎的临床疗效分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(22): 2653-2654.

真阴仅存一二。大定风珠方中鸡子黄、阿胶均为血肉有情之品,甘平滋润,滋阴补血,滋水涵木,配伍合用,为滋阴息风之主药;五味子气温味酸,益气敛阴生津,同时配以大队厚味之品填补真阴、牡蛎等介属之品潜阳镇定,全方合用增阴液、潜浮阳、息虚风,共奏滋阴息风之效。

6 结语

总之,对于“脉结代、心动悸”之证,仲景《伤寒论》中复脉汤治疗伤寒、心阳不振者,而吴鞠通在《温病条辨》中将仲景复脉汤加减化裁,匠心独运而创“复脉辈”方,治疗温病伤阴者。二者虽病因病机不同,治疗方法迥异,遣方用药亦有所区别,但均以《内经》阴阳学说为理论根基加以发挥应用,尊古而不泥古,实属吾辈潜心钻研而发扬光大经典之楷模。

参 考 文 献

[1] 李妍佳,董晓英. 吴鞠通对《临证指南医案》中复脉辈的继承与发展[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2088-2090.
 [2] 徐鑫,崔正昱,崔文成. 炙甘草汤方证探析[J]. 山东中医

杂志, 2021, 40(5): 530-532.
 [3] 李雪苓,徐桂琴,徐松龄,等. 论生脉散、复脉汤与“复脉辈”的临床应用[J]. 中国中医急症, 2012, 21(12): 1982-1984.
 [4] 王政,周永学. 浅析加减复脉汤去大枣[J]. 河南中医, 2016, 36(9): 1491-1493.
 [5] 吕茜倩,宋俊生. 基于循证医学炙甘草汤及其《温病条辨》变方治疗优势病症(证)规律研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 711-713.
 [6] 徐重明,汪自源. 加减复脉汤与下焦温病证治浅析[J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(7): 41.
 [7] 何丽娟,初杰,宋因,等. 从左归丸与右归丸探究张景岳之阴阳观[J]. 中医杂志, 2014, 55(1): 83-85.
 [8] 杨朔,欧阳建军. “阳病治阴,阴病治阳”释义[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(10): 118-120.
 [9] 卞颖. “形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”之食治观[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 40-41.
 [10] 宋传坤. 经方炙甘草汤临床应用心得[J]. 中医临床研究, 2017, 9(34): 89, 91.

(收稿日期: 2022-03-10)

(上接第 261 页)

[18] 王鑫,刘东方. 碘、硒、维生素 D 与 Graves 病相关性的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(11): 194-196.
 [19] 周斌,刘辉文,封芬. 微量元素硒联合甲巯咪唑治疗 Graves 病疗效观察[J]. 中国现代医生, 2020, 58(13): 36-38, 42.
 [20] 刘九惠,刘阳,魏畅,等. 硒对 Graves 病的甲状腺激素水平及 TPOAb、TRAb 的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13(24): 121-122.
 [21] 张岩松,王可可,赵春阳,等. 硒补充治疗 Graves 病临床疗效的 Meta-分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 545-552.
 [22] 柴佩韦,周慧芳,范先群. 硒补充疗法对甲状腺相关眼病治疗机制的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35

(9): 857-861.
 [23] 韦艳鸿,庞翠军. 硒制剂治疗格雷夫斯眼病作用机制研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(16): 3242-3247.
 [24] Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP, et al. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center a transversal study [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61(6): 600-607.
 [25] 黄芙萌,赵莉,程丽荣,等. 硒元素及硒蛋白在糖尿病肾病中的表达变化[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 562-566.
 [26] 董清,郭雷. 硒与自身免疫性甲状腺病关系的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(8): 573-574.

(收稿日期: 2022-02-18)