

硒对经 ^{131}I 治疗 Graves 病患者血清甲状腺过氧化物酶抗体水平的影响

胡小春 蒋宁一 李敬彦 张弘 刘生 卢献平 梁九根 张占磊

【摘要】 目的 探讨 Graves 病患者经 ^{131}I 治疗后, 补硒对患者血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平的影响。方法 选取 TPOAb 水平为 10~1300 IU/ml 的 Graves 病患者 266 例, 其中, TPOAb 范围在 10~60 IU/ml 为阴性, TPOAb>60 IU/ml 为阳性。将所有患者随机分成对照组(112 例)和硒治疗组(154 例), 对照组经 ^{131}I 治疗后行常规治疗, 硒治疗组经 ^{131}I 治疗后行常规治疗及服硒制剂(100 μg /次, 2 次/d), 比较两组治疗后 6、12 个月 TPOAb 水平及 TPOAb 阳性率的变化。结果 治疗后 6 个月, 两组 TPOAb 水平较治疗前均明显上升, 且差异有统计学意义(对照组: $Z=-2.084$, $P<0.05$; 硒治疗组: $Z=-2.112$, $P<0.05$), 但两组之间的差异无统计学意义($Z=-0.764$, $P>0.05$); 治疗后 12 个月, 对照组 TPOAb 水平与治疗前相比差异无统计学意义($Z=-1.538$, $P>0.05$), 硒治疗组 TPOAb 水平与治疗前相比差异有统计学意义($Z=-5.465$, $P<0.01$), 两组间比较差异有统计学意义($Z=-2.180$, $P<0.05$); 两组 TPOAb 水平阳性率在治疗后 6、12 个月与治疗前相比无明显变化(对照组: $\chi^2_1=0.720$ 、 $\chi^2_2=0.103$, P 均 >0.05 ; 硒治疗组: $\chi^2_1=0.023$ 、 $\chi^2_2=0.340$, P 均 >0.05), 两组间比较差异亦无统计学意义($\chi^2_1=0.001$ 、 $\chi^2_2=0.366$, P 均 >0.05)。结论 补硒能有效降低经 ^{131}I 治疗的 Graves 病患者的血清 TPOAb 水平, 对血清高水平 TPOAb 的降低尤为明显。

【关键词】 硒; 碘放射性同位素; 格雷夫斯病; 甲状腺过氧化物酶抗体

Effect of additional selenium on the levels of serum thyroid peroxidase antibody in patients with Graves disease treated with ^{131}I Hu Xiaochun, Jiang Ningyi, Li Jingyan, Zhang Hong, Liu Sheng, Lu Xianping, Liang Jiugen, Zhang Zhanlei. Department of Nuclear Medicine, Sun Yet-san Memorial Hospital, Sun Yet-san University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Jiang Ningyi, Email: ningyij@163.net

【Abstract】 Objective To explore the effect of additional selenium on the serum levels of thyroid peroxidase antibody(TPOAb) after treatment of Graves disease with ^{131}I . **Methods** A total of 266 patients with TPOAb levels between 10 and 1300 IU/ml participated in this study. TPOAb levels within 10 IU/ml to 60 IU/ml were considered negative, and levels greater than 60 IU/ml were considered positive. All patients were randomly divided into control ($n=112$) and selenium treatment group ($n=154$). After treatment with ^{131}I , the control group received conventional therapy, whereas the selenium treatment group received additional selenium(100 μg twice a day). The TPOAb levels and positive ratios of the two groups were compared with pre-therapy levels after treatment for 6 and 12 months. **Results** After 6 months, the TPOAb levels in both groups significantly increased compared with the pre-therapy levels (control group: $Z=-2.084$, $P<0.05$; selenium treatment group: $Z=-2.112$, $P<0.05$). However, no significant difference existed in the TPOAb levels between the two groups ($Z=-0.764$, $P>0.05$). After 12 months, the TPOAb levels in the control group did not change significantly compared with the pre-therapy levels($Z=-1.538$, $P>0.05$), whereas the TPOAb levels in the selenium treatment group significantly decreased compared with the pre-therapy levels ($Z=-5.465$, $P<0.01$). The difference between the two groups were statistically significant ($Z=-2.180$, $P<0.05$). The positive ratios of TPOAb for both groups did not change significantly 6 or 12 months after ^{131}I therapy (control group: $\chi^2_1=0.720$, $\chi^2_2=0.103$, both $P>0.05$; selenium treatment

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.02.008

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院核医学科

通信作者: 蒋宁一(Email: ningyij@163.net)

group: $\chi^2_1=0.023, \chi^2_2=0.340$, both $P>0.05$). Overall, the positive ratios were not statistically significant between the two groups ($\chi^2_1=0.001, \chi^2_2=0.366$, both $P>0.05$). **Conclusion** Additional treatment with selenium after ^{131}I therapy for Graves disease can effectively decrease the TPOAb levels, especially for patients with high initial TPOAb levels.

【Key words】 Selenium; Iodine radioisotopes; Graves disease; Thyroid peroxidase antibody

Graves病又称弥漫性甲状腺肿,属自身免疫性甲状腺疾病的一种,常伴发甲状腺功能亢进,并且患者可产生甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)等甲状腺自身免疫性抗体。高浓度抗体易导致 Graves 病的复发^[1],近年来,有少量研究报道补硒能降低患者血清 TPOAb、TGAb 的水平^[1-2],而补硒对经 ^{131}I 治疗后的 Graves 病患者 TPOAb 水平的影响报道很少,本研究旨在观察 Graves 病经 ^{131}I 治疗后,补硒对患者血清 TPOAb 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2009 年 1 月至 2013 年 1 月就诊于我院核医学科的 Graves 病患者 266 例,其中男性 29 例、女性 237 例,男女患者比例为 1:8.17,年龄 14~73 岁,平均年龄为(39±11.7)岁。入选标准:性别不限;患者典型高代谢症状(疲乏无力、怕热多汗、脾气焦躁、心悸、手颤等),弥漫性甲状腺肿大,血清游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素升高, TSH 降低, 2、24 h ^{131}I 摄碘率均增高,促甲状腺激素受体抗体阳性, TPOAb 为 10~1300 IU/ml,其中 TPOAb 范围在 10~60 IU/ml 时为阴性, TPOAb>60 IU/ml 为阳性;同意治疗并签署书面知情同意书。排除标准:对药物过敏者;有严重肝肾疾病及心血管疾病或其他自身免疫性疾病者;近期服用免疫调节剂者;资料不全或失访者。将入选者随机分成对照组(112 例)和硒治疗组(154 例),两组性别、年龄、治疗前 TPOAb 水平及治疗前 ^{131}I 剂量差异无统计学意义。

1.2 治疗方法

对照组经 ^{131}I 治疗后行常规治疗,硒治疗组经 ^{131}I 治疗后行常规治疗加服硒制剂(牡丹江灵泰药业股份有限公司)(规格:50 μg , 50 片/瓶;用法:100 μg /次, 2 次/d)。硒制剂主要适用于低硒的疾病,

如肿瘤、肝病、心血管疾病或其他低硒引起的疾病。

1.3 血清标本测定

采用电化学发光法测定两组 Graves 病患者治疗前、治疗后 6 个月和 12 个月的 TPOAb 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,组内比较采用 Wilcoxon 非参数检验,组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验,偏态分布用中位数表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

治疗后 6 个月,两组 TPOAb 水平较治疗前明显升高(对照组: $Z=-2.084, P<0.05$; 硒治疗组: $Z=-2.112, P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($Z=-0.764, P>0.05$);治疗后 12 个月,对照组 TPOAb 水平较治疗前无明显变化($Z=-1.538, P>0.05$),硒治疗组 TPOAb 水平较治疗前明显降低($Z=-5.465, P<0.01$),组间比较差异有统计学意义($Z=-2.180, P<0.05$),硒治疗组 TPOAb 水平降低明显低于对照组;两组治疗前及治疗后 TPOAb 阳性率差异无统计学意义(对照组: $\chi^2_1=0.720, \chi^2_2=0.103, P>0.05$; 硒治疗组: $\chi^2_1=0.023, \chi^2_2=0.340, P>0.05$)(表 1)。对 TPOAb 水平进行分组,从表 2

表 1 对照组和硒治疗组治疗前后 TPOAb 水平和 TPOAb 阳性率比较

Table 1 Comparison of positive rate of TPOAb and TPOAb levels before and after treatment between control group and selenium group

组别及时间点	例数	TPOAb 水平(IU/ml)	TPOAb 阳性率
对照组	112		
治疗前		342.0	78.6%(88/112)
治疗后 6 个月		906.5	83.0%(93/112)
治疗后 12 个月		232.5	76.8%(86/112)
硒治疗组	154		
治疗前		450.0	82.5%(127/154)
治疗后 6 个月		1 087.0	83.1%(128/154)
治疗后 12 个月		180.0	79.9%(123/154)

注:表中, TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体。

可以看出,治疗后12个月,硒治疗组TPOAb阴性比例未见明显增加,但TPOAb水平为61~450 IU/ml的患者比例明显增加,901~1300 IU/ml的患者比例明显减少,而对照组变化不明显。

表2 对照组和硒治疗组治疗前后患者血清TPOAb水平分组情况(例)

Table 2 Grouping of serum TPOAb levels in both control group and selenium group after and before treatment

组别及时间点	TPOAb 分组(IU/ml)				合计
	0~60	61~450	451~900	901~1300	
对照组					
治疗前	24	38	8	42	112
6个月后	19	18	14	61	112
12个月后	26	42	14	30	112
硒治疗组					
治疗前	27	52	15	60	154
6个月后	26	26	21	81	154
12个月后	31	85	22	16	154

注:表中,TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体。

3 讨论

Graves病属自身免疫性疾病,目前认为其发病机制主要与遗传、免疫、感染及环境等因素有关。有研究报道,74%的Graves病患者可出现TPOAb水平的升高^[3]。当机体免疫功能紊乱时,产生TPOAb等各种自身抗原的抗体,从而导致甲状腺代谢异常及甲状腺的免疫损伤。硒元素是一种人体必需的微量元素,是人体中硒蛋白和抗氧化酶的重要组成部分,在体内有抗氧化、增强免疫力的作用^[4-5]。人体内甲状腺是含硒丰富的器官,其内含有多种硒蛋白,大多是功能酶,主要包括谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧蛋白还原酶及碘化甲状腺原氨酸脱碘酶等^[6]。其中,多种含硒蛋白参与甲状腺激素的合成,维持强烈氧化应激下甲状腺的完整性,以及控制甲状腺激素在非甲状腺组织中的代谢。低硒时谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,清除H₂O₂、氧自由基的能力降低,造成氧自由基对甲状腺的破坏,并加重及延续甲状腺的自身免疫反应,影响甲状腺的功能。国内学者刘莉等^[7]研究也表明,Graves甲亢和桥本甲状腺炎患者的血清硒浓度明显降低。因此,一些研究通过补硒使机体抗氧化系统的活性增强,调节甲状腺的自身免疫反应,进而促进TPOAb水平的降低。本研究中两组患者经¹³¹I治疗

后6个月,TPOAb水平较治疗前明显上升,同组间差异有统计学意义,但组间比较差异无统计学意义,分析原因可能是:一方面,¹³¹I电离辐射破坏了部分甲状腺组织,使隐藏在组织细胞内的抗原暴露和释放出来,刺激机体自身免疫系统产生甲状腺组织成分抗体即TPOAb;另一方面,因TPOAb所针对的抗原就是甲状腺激素生物合成所必需的关键酶(甲状腺过氧化物酶),TPOAb具有抗体依赖细胞介导细胞毒作用^[8],进一步损伤甲状腺细胞,这种效果可能在治疗后持续数月,进而导致TPOAb水平的上升。治疗后12个月,对照组自身抗体较6个月前下降,但和治疗前比较无明显下降,可能是患者经¹³¹I治疗后随着时间的推移,其甲状腺激素的水平及免疫功能逐步恢复,对患者自身抗体的下降起到了一定的促进作用,同时也提示在Graves病的转归过程中,自身免疫功能的缓解及改善有积极的促进作用。硒治疗组与治疗前比较,TPOAb水平下降明显,且显著低于对照组,原因可能是补硒使机体抗氧化系统的活性增强,快速调节甲状腺的自身免疫反应,进而促进TPOAb水平的降低,该结果提示补硒能有效地降低TPOAb水平。国外学者Turker等^[9]研究发现,补硒可降低自身免疫性甲状腺炎患者TPOAb水平,每日补硒200 μg,在3、6个月后TPOAb水平分别降低了26.2%和23.7%。本研究中也观察到治疗后12个月,对照组及硒治疗组TPOAb水平分别下降了32.0%和60.0%,也证实了硒能降低患者的TPOAb水平。

本研究对两组TPOAb水平的阳性率进行了统计,两组治疗后6、12个月与治疗前TPOAb水平阳性率相比无明显变化,差异无统计学意义。本研究对TPOAb水平进行分组,从表2可以看出,治疗后6个月,两组TPOAb水平为901~1300 IU/ml的患者比例明显增加,而61~450 IU/ml的患者比例减少;治疗后12个月,尤其是硒治疗组的TPOAb水平为61~450 IU/ml的患者比例显著增加,而901~1300 IU/ml的患者比例减少较明显,与治疗前相比有显著变化,对照组与治疗前相比变化不明显,这提示补硒对高水平TPOAb的降低效果显著,这与国外学者的研究结果一致^[10-11]。本研究还观察到部分低水平TPOAb患者TPOAb下降不明显,这与国外Anastasilakis等^[12]的研究结果一致,可能与TPOAb免疫球蛋白G部分蛋白亚型有关。国内有

学者认为高浓度的免疫球蛋白 G1 可能是导致抗体水平不易下降的一个因素^[13]。

因此,对经 ¹³¹I 治疗的 Graves 病患者,补硒能有效降低 TPOAb 水平(对高水平 TPOAb 效果更为显著),但是硒治疗组补硒治疗后 6 个月,效果不明显,具体原因是 ¹³¹I 破坏甲状腺组织使自身免疫功能紊乱的持续作用导致 TPOAb 的高水平,还是补硒持续时间不够或者其他原因,还需要更多的研究,但是本研究观察到用药时间 1 年以上,降低 TPOAb 水平的效果明显,但是具体疗程多长,需要更多可靠的临床研究证据。

参 考 文 献

- [1] 朱翠颜,王筱菁,邓承宗. 硒对弥漫性毒性甲状腺肿自身免疫抗体的影响[J]. 吉林医学, 2013, 34(16): 3147-3148.
- [2] 姜云生. 硒酵母治疗桥本病 100 例分析 [J]. 吉林医学, 2014, 35(11): 2303-2304.
- [3] Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(3): 661-669.
- [4] Rayman MP. Selenium and human health[J]. Lancet, 2012, 379(9822): 1256-1268.
- [5] Fairweather-Tait SJ, Bao YP, Broadley MR, et al. Selenium in hu-

man health and disease[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(7): 1337-1383.

- [6] Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5180-5188.
- [7] 刘莉,平智广,朱本章. 自身免疫性甲状腺病患者血清硒水平[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 537-538.
- [8] 屈伟,王社教,封娟毅,等. Graves 甲亢患者 131 碘治疗后血清 TPOAb、TGAb 抗体变化的临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(2): 205-207.
- [9] Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses[J]. J Endocrinol, 2006, 190(1): 151-156.
- [10] Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148(4): 389-393.
- [11] Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1687-1691.
- [12] Anastasilakis AD, Toulis KA, Nisianakis P, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective quasi-randomised trial[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(4): 378-383.
- [13] 朱琳,白雪,滕卫平,等. 硒对自身免疫性甲状腺炎自身抗体的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(32): 2256-2260.

(收稿日期: 2014-10-22)

(上接第 139 页)

颞骨 MSCT 高分辨率扫描能清晰显示内耳畸形,结合手术需求,应用多种后处理重建技术,可为人工耳蜗植入术前提提供更精确的颞部解剖影像信息,并能准确评估术后效果。

参 考 文 献

- [1] Kimura K, Koga S. Basic principles and clinical applications of helical scan[M]. Tokyo: Iryokagakusha, 1993: 242-256.
- [2] Hemmy DC, Tessier PL. CT of dry skulls with craniofacial deformities: accuracy of three-dimensional reconstruction[J]. Radiology, 1985, 157(1): 113-116.

- [3] Czerny C, Franz P, Imhof H. Computed tomography and magnetic resonance tomography of the normal temporal bone[J]. Radiologe, 2003, 43(3): 200-206.
- [4] Purcell DD, Fischbein NJ, Patel A, et al. Two temporal bone computed tomography measurements increase recognition of malformations and predict sensorineural hearing loss[J]. Laryngoscope, 2006, 116(8): 1439-1446.
- [5] 李幼瑾,杨军,李蕴. 感音神经性聋患儿中先天性内耳畸形的构成、影像学及临床听力学特征[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(1): 1-5.
- [6] 虞春堂,全显跃,梁文. 螺旋 CT 颞骨三维重建及计算机辅助模拟耳科手术技术. 影像诊断与介入放射学, 2000, 9(1): 34-36.

(收稿日期: 2014-08-23)