



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.034

http://www.lcbl.net/articles/665

硒对TPOAb的影响研究进展及其在甲状腺疾病中的应用

王超 综述 马维青 审校

(安徽医科大学第三附属医院内分泌科, 合肥 230061)

[摘要] 硒是人体必需的微量元素, 近年来, 硒与自身免疫性甲状腺炎的关系引起了越来越多的医学研究者的关注。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)是甲状腺免疫性自身抗体, 它通过免疫介导反应可引起甲状腺滤泡细胞损伤, 现有大量研究数据表明TPOAb的滴度随着硒的含量的变化而波动, 提示硒的含量与TPOAb的滴度密切相关, 进而影响甲状腺疾病的发生。

[关键词] 硒; 甲状腺过氧化物酶抗体; 自身免疫性甲状腺炎; 弥漫性甲状腺肿

Selenium on TPOAb and its application in thyroid disease

WANG Chao, MA Weiqing

(Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

Abstract As one of essential trace elements, selenium and autoimmune thyroiditis relationship has rised widespread attention within the medical researchers in recent years. Thyroid peroxidase antibody (TPOAb) is a kind of autoimmune thyroid autoantibodies. It causes thyroid follicular cell damage by immune-mediated reaction. There is a lot of research data show that the concentration of TPOAb fluctuates with the change of the contents of selenium, suggested selenium content is closely related to the concentration of TPOAb, then affect thyroid diseases

Key words selenium; thyroid peroxidase antibody; autoimmune thyroiditis; Graves

1 硒的概述

硒元素是人体必需的微量元素, 它是瑞典化学家Berzelius于1817年首次发现的, 随着时间的推移, 人们对硒元素的认识越来越深, 现研究^[1-3]发现硒的缺乏与心血管疾病、中风、克山病、阿尔茨海默病、癌症、糖尿病、甲状腺疾病、不育症、听力受损、切口愈合不良、痴呆和帕金森病

等有关, 人体甲状腺组织中硒含量较高, 缺硒可以造成甲状腺功能紊乱, 引起甲状腺疾病。硒在人体主要以硒代半胱氨酸形式存在^[4-5]。硒蛋白主要有6类: 谷胱甘肽过氧化物酶家族(GSH-Px)、硒蛋白W、硒蛋白P、碘甲腺原氨酸脱碘酶(ID)家族、硫氧还蛋白还原酶(TR)和硒代磷酸合成酶(SPS)。它们具有合成并调节三碘甲状腺原氨酸, 并具有抗氧化作用, 参与DNA的合成, 并调节

收稿日期 (Date of reception): 2014-05-05

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

DNA的表达;具有保护内皮细胞和肌肉组织的正常功能,促进生殖发育等广泛生理作用^[2,6]。

2 TPOAb 的概述

甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)属IgG类免疫球蛋白,以IgG1及IgG4亚类为主。人甲状腺过氧化物酶(TPO)是TPOAb的靶抗原。甲状腺过氧化物酶是一种糖基化血红蛋白的蛋白质,位于甲状腺细胞顶缘的细胞膜上,具有催化活性的是伸向充满胶质的滤泡腔的部分。目前,甲状腺过氧化物酶是导致人类桥本氏病的主要自身抗原。甲状腺过氧化物酶在甲状腺激素合成的过程中,能催化碘化酪氨酸的氧化反应,直到甲状腺激素T3和T4形成,甲状腺过氧化物酶起着关键的作用。有学者推测,TPOAb可能通过抑制甲状腺过氧化物酶的活性而抑制甲状腺激素合成,最终引起甲状腺功能减退症。在体外,TPOAb通过抗体依赖细胞介导的细胞毒效应(ADCC)破坏甲状腺细胞。Graves病和桥本氏甲状腺炎主要机制是细胞损伤或甲状腺过氧化物酶和TPOAb的免疫反应引起的抗原决定簇表达异常。TPOAb滴度升高常提示甲状腺功能异常,即使是在自身免疫性甲状腺疾病的亚临床时期。部分Graves病患者亦可发现TPOAb阳性,TPOAb阳性也是产后甲状腺炎的诊断标准之一。TPOAb亦与恶性贫血、糖尿病、结缔组织病、荨麻疹、乳腺癌、炎症性肠病、心理疾病、过敏性鼻炎、多囊卵巢综合症、系统性血管炎、不孕等相关^[7-8]。

3 硒与 TPOAb

甲状腺激素的合成经过碘的摄取、碘的活化、碘化酪氨酸形成、碘化酪氨酸偶联4个步骤实现。其中碘的活化、酪氨酸碘化和碘化酪氨酸偶联三个步骤都是在过氧化氢(H₂O₂)参与下,经过氧化还原反应,通过甲状腺过氧化物酶的作用完成的。因为H₂O₂本身是体内最强的氧化剂之一,所以H₂O₂的不断分泌超过了碘化过程中所需要的就会引起H₂O₂对甲状腺的损伤,因此,甲状腺内同时存在一套抗氧化酶,能有效地将产生的H₂O₂迅速还原成水和氧气。硒蛋白之一的谷胱甘肽过氧化物酶属于抗氧化酶,可以去除H₂O₂、脂质和磷脂过氧化物,从而维护细胞膜的完整性,它同时还可以调控花生四烯酸合成、控制炎症反应及氧化

损伤。同样硫氧还蛋白还原酶(TR)也是硒蛋白之一,其也是属于抗氧化酶,它和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)构成了硫氧还蛋白系统,一个主要的还原系统在所有的活生物中,其去除H₂O₂的能力比谷胱甘肽的能力更强^[2,9]。

3.1 在自身免疫性甲状腺炎患者中硒与 TPOAb 的关系

硒与自身免疫性甲状腺炎的关系已经研究多年,Roland等人在德国通过研究发现当所有患者均用左旋甲状腺素替代治疗,使TSH维持在正常范围内,去除TSH控制不佳的病人,以排除TSH控制不佳引起TPOAb异常的影响,以亚硒酸钠200 μg/d治疗3个月后,发现硒治疗组TPOAb滴度显著下降至平均63.6%($P=0.013$),安慰剂组下降至88%($P=0.95$)。在实验中另外发现其中TPOAb大于1 200 IU/mL的患者分组分析显示,采用硒治疗的患者其TPOAb平均减少40%,而采用安慰剂组TPOAb相比增加了10%。硒治疗组有9个患者的抗体转阴;从而发现,硒替代治疗可能会提高自身免疫性甲状腺炎患者的抗炎活性,尤其是在那些含有高抗炎活性的患者^[10]。Omer等人在土耳其通过研究发现运用左旋硒基蛋氨酸200 μg/d得出与Roland相似的结论,更加确认了TPOAb滴度越高,补硒后TPOAb滴度下降的越快,其中一组患者先采用200 μg/d的硒元素后采用100 μg左旋硒基蛋氨酸未能使自身抗体滴度下降,指出更换治疗剂量必须高于先前使用硒治疗的剂量,以补充谷胱甘肽过氧化物酶中存储硒的不足^[11]。Csaba等人在匈牙利通过研究得到相似的结论^[12];先前均是大剂量硒的补充对TPOAb的影响,现有类似生理剂量的硒的补充对TPOAb的影响,DAVIDE等人通过80 μg/d补充12个月硒,测量它的TPOAb初始的滴度和6个月、12个月治疗后的滴度,发现TPOAb在6个月以后没有变化,12个月后降低30%,其中有5个病人TPOAb变为阴性^[13],这是首个生理剂量的硒对TPOAb的影响;曾有实验证明若在刚开始予以硒50 μg/d 8个月治疗,患者的TPOAb没有下降,然后在100 μg/d 4个月治疗,TPOAb滴度下降^[14]。目前对自身免疫性甲状腺炎的治疗硒元素的剂量仍不确定,硒元素的补充对于TPOAb滴度影响的机制,有可能通过强化免疫功能免疫细胞。

3.1.1 在桥本氏甲状腺炎患者中硒与 TPOAb 的关系

Anastasilakis等人在塞萨洛尼基经过研究^[15]发现,用200 μg/d硒代蛋氨酸治疗3个月和6个月,

对于桥本氏甲状腺炎病人治疗后TPOAb水平较治疗开始前没有明显的差异, 然而Mazokopakis等人在希腊克里特干尼亚研究^[16]发现对桥本氏甲状腺炎的患者予以200 ug/d左旋硒基蛋氨酸治疗6个月, 其TPOAb下降了9.9%, 继续治疗6个月, 则其TPOAb减少了21%(相对于实验开始记录的数值来说)而停止治疗后6个月, TPOAb就上升了4.8%(相对于前6个月记录的数值来说), Duntas和Turker均发现用左旋硒基蛋氨酸可以使TPOAb的滴度下降, 但是下降的滴度均不同; 可以发现在不同地区的补充硒对甲状腺抗体的影响是不同的, 血清硒水平的低下并不代表甲状腺中的硒的水平也是低下的, 不同地区的土壤中含量硒的水平不同, 所以不同地区对硒的补充也不同, 患者存储硒达到饱和和所需的必要时间和反应率不同, 或者调整硒依赖细胞功能水平所需要代谢硒的量不同。寿岚等人^[17]在中国杭州对桥本氏甲状腺患者予以200 ug/d亚硒酸钠治疗6个月后, TPOAb滴度下降, 指出硒缺乏时, 与甲状腺有关的硒蛋白的抗氧化能力降低, 使甲状腺滤泡上皮细胞受到损伤或凋亡, 导致甲状腺自身抗体产生增多, 引起自身免疫性甲状腺炎的发生。目前国内有研究^[18]发现硒联合抑亢丸和甲硫咪唑治疗桥本甲状腺炎可以使TPOAb的滴度下降最快, 治疗效果最好; 国内朱琳等人^[19]现有研究发现补硒元素后TPOAb的滴度可下降, 下降主要以IgG1和IgG3为主, 高浓度的IgG1可能是导致TPOAb不易下降的一个因素; 国外最新研究^[20]发现把肌醇和硒联合治疗桥本甲状腺炎可以使治疗效果更好。

3.1.2 在产后甲状腺炎患者中硒与 TPOAb 的关系

相对于正常分娩的孕妇来说, 在流产的孕妇中存在高滴度的TPOAb, 而且对于反复流产的孕妇来说她们头发中的硒元素的含量是低于正常分娩的孕妇的。在怀孕期间就已经是TPOAb阳性的妇女相对于TPOAb阴性的妇女产后甲状腺炎的发生率是高的^[21]。有研究表明给予妊娠期间TPOAb阳性的孕妇硒基蛋氨酸200ug/d治疗, 在妊娠10个月, TPOAb相对于没有予以硒补充的孕妇明显下降, 在产后(产后12个月)抗体滴度明显是低于没有补充的孕妇。Gartner等人给TPOAb(+)妇女200 ug/d亚硒酸钠(与LT4一起替代治疗)3个月, 结果显示TPOAb滴定度显著减少, Duntas等人^[22]证实了Gartner的结果, 在6个月的随访研究中, TPOAb滴定度降低了55%。

3.2 在弥漫性甲状腺肿患者中硒与 TPOAb 的关系

Inge等人^[23]在丹麦初发的弥漫性甲状腺肿(Graves, GD)的患者发现低硒水平; Claudio等人^[24]研究发现在Graves病程中, 患者每天给予100 ug两次硒治疗3个月后, 可使患者的TPOAb滴度降低, 但是这项实验中补硒控制组的病人来自相对于硒比较缺乏的地区, 所以实验结论具有相对的局限性; Tina等人^[25]在德国曾做过一项回顾性分析, 对首次发现患有Graves眼病的病人在用甲硫咪唑或甲亢平治疗平均5个月后, 在随后的大约20个月评估病人, 发现在缓解组有一个相对高浓度的血清硒的水平 and 相对低的TRAb; 朱翠颜等人在山西发现硒治疗12个月对GD患者的TPOAb是降低的^[26]。

4 展望

综上所述, 硒与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的关系非常密切, 硒缺乏时, 与甲状腺相关的硒蛋白的抗氧化能力降低, 使甲状腺滤泡上皮细胞受到损伤或凋亡, 导致甲状腺自身抗体产生增多, 引起甲状腺自身免疫性疾病的发生。而临床诊治甲状腺疾病时发现, 在某些土壤中缺硒的地区, 对自身免疫性甲状腺炎和Graves病患者补充硒治疗可使其TPOAb的滴度降低, TPOAb滴度的变化可作为自身免疫性甲状腺疾病诊断与治疗疗效的实验室监测指标之一, 目前对于补硒的剂量多少对不同地区TPOAb滴度的变化仍需要深入研究。

参考文献

1. Kurokawa S, Berry MJ. Selenium. Role of the essential metalloid in health[J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 13: 499-534.
2. Weeks BS, Hanna MS, Cooperstein D. Dietary selenium and selenoprotein function[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(8): RA127-132.
3. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, et al. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions[J]. *Molecules*, 2013, 18(3): 3292-3311.
4. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(4): 585-590.
5. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(3):

- 160-171.
6. 黄峙, 向军检, 郭宝江. 硒蛋白的分子生物学研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2001, 28(5): 642-645.
HUANG Zhi, XIANG Junjian, GUO Baojiang. Progress in Molecular Biology Research of Selenoproteins[J]. Progress In Biochemistry And Biophysics, 2001, 28(5): 642-645.
 7. 刘超, 陈立立, 董吉祥. 甲状腺过氧化物酶抗体检测的临床意义[J]. 中华内分泌与代谢杂志, 2010, 26(2): 171-174.
LIU Chao, CHEN Lili, DONG Jixiang. Clinical implication of thyroid peroxidase antibody detection[J]. Chinese Journal Of Endocrinology And Metabolism, 2010, 26(2): 171-174.
 8. 程英, 黄雯, 张万胜. 甲状腺自身抗体的研究现状[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(15): 1643-1644.
CHENG Ying, HUANG Wen, ZHENG Wangsheng. The current research status of thyroid autoantibodies[J]. Laboratory Medicine And Clinic, 2010, 7(15): 1643-1644.
 9. Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity[J]. Biologics, 2008, 2(2): 265-273.
 10. 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.
 11. Turker O, Kumanlioglu K, Karapolat I, et al. Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses[J]. J Endocrino, 2006, 190(1): 151-156.
 12. Balazs C, Feher J. The effect of selenium therapy on autoimmune thyroiditis[J]. Clinical Studies, 2009, 3(2): 269-277.
 13. Nacamulli D, Mian C, Petricca D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis[J]. Clin Endocrinol, 2010, 73(4): 535-539.
 14. Zagrodzki P, Ratajczak R. Selenium supplementation in autoimmune thyroiditis female patient--effects on thyroid and ovarian functions (case study) [J]. Biol Trace Elem Res, 2008, 126(1-3): 76-82.
 15. 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.
 16. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2007, 17(7): 609-612.
 17. 寿岚, 刘玉华, 任跃忠. 硒治疗桥本甲状腺炎时T淋巴细胞亚群的变化[J]. 中国基层医药, 2012, 20(8): 1241-1242.
SHOU Lan, LIU Yu hua, REN Yuezhong. Selenium treatment of hashimoto's thyroiditis with the changes of T lymphocyte subsets[J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2012, 20(8): 1241-1242.
 18. 雷水红, 蔡霞, 李经. 硒联合抑亢丸、甲硫咪唑治疗桥本甲状腺炎性甲亢的疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(37): 88-89.
LEI Shuihong, CAI Xia, LI Jing. Selenium combined syndrome pill suppression, a sulfhydryl imidazole curative effect observation of treatment of hashimoto inflammatory hyperthyroidism thyroid[J]. Shandong Medical Journal, 2011, 51(37): 88-89.
 19. 朱琳, 白雪, 滕卫平. 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): 2256-2259.
ZHU Lin, BAI Xue, TENG Weiping. Effects of selenium supplementation on antibodies of autoimmune thyroiditis[J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(32): 2256-2259.
 20. Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis[J]. J Thyroid Res, 2013, 2013: 424163.
 21. Koukkou E, Ilias I, Alexiou M, et al. Urine selenium changes during pregnancy do not correlate with thyroid autoantibodies in a mildly iodine deficient population[J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 157(1): 9-13.
 22. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1263-1268.
 23. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(4): 584-590.
 24. Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 769-770.
 25. Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease[J]. Med Chem, 2007, 3(3): 281-284.
 26. 朱翠颜, 王菝菁, 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, 6(34): 3147-3148.
ZHU Cuiyan, WANG Youqing, DENG Chengzong. Selenium on the influence of diffuse toxic goiter autoimmune antibody[J]. JiLin Mdeical Journal, 2013, 6(34): 3147-3148.

本文引用: 王超, 马维青. 硒对 TPOAb 的影响研究进展及其在甲状腺疾病中的应用 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(5): 626-629. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.034

Cite this article as: WANG Chao, MA Weiqing. Selenium on TPOAb and its application in thyroid disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(5): 626-629. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.034