

## 中老年血清维生素 D 水平与甲状腺自身免疫病

张青青,孙敏,王知笑,付麒,施云,杨帆,郑帅,徐晶晶,黄晓萍,刘晓云,崔岱,杨涛\*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:评估中老年人甲状腺自身免疫与不同程度 25 羟-维生素 D[25(OH)D]缺乏的关系。方法:研究纳入 2 374 例中老年人,检测血清 25(OH)D 及甲状腺自身抗体水平,比较甲状腺抗体阳性组和阴性组间 25(OH)D 水平及 25(OH)D 缺乏比例的差异,采用二元 Logistic 回归分析 25(OH)D 水平及 25(OH)D 缺乏对甲状腺自身抗体的影响。结果:女性甲状腺自身抗体阳性比例以及 25(OH)D 缺乏比例显著高于男性;血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性组 25(OH)D 水平显著低于血清 TPOAb 阴性组;甲状腺自身抗体阳性组血清 25(OH)D< 50 nmol/L 的比例显著高于甲状腺自身抗体阴性组;在矫正年龄、性别、体质指数(BMI)、血清 FT3 和 FT4 后,血清 25(OH)D< 50 nmol/L 是 TPOAb 阳性及 TPOAb 和(或)甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性的危险因素,OR 值分别为 1.313 和 1.287。结论:甲状腺自身抗体阳性人群维生素 D 缺乏[25(OH)D< 50 nmol/L]比例较高,25(OH)D< 50 nmol/L 是甲状腺自身抗体阳性的危险因素。

**[关键词]** 维生素 D 缺乏;甲状腺自身抗体;甲状腺自身免疫性

**[中图分类号]** R581

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)04-486-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20140417

## Relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and thyroid autoimmunity among middle-aged and elderly individuals

Zhang Qingqing, Sun Min, Wang Zhixiao, Fu Qi, Shi Yun, Yang Fan, Zheng Shuai, Xu Jingjing, Huang Xiaoping, Liu Xiaoyun, Cui Dai, Yang Tao\*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] deficiency and thyroid autoimmunity among middle-aged and elderly population. **Methods:** A total of 2374 middle-aged and elderly patients were enrolled in this study. Serum 25(OH)D and thyroid autoantibody were determined. The levels of 25(OH)D and the prevalence of 25(OH)D deficiency were compared between the positive thyroid autoantibody group and the negative thyroid autoantibody group. Binary logistic regression was conducted to investigate the relationship between the levels of 25(OH)D and the prevalence of 25(OH)D deficiency and thyroid autoantibody. **Results:** Females had higher prevalence of 25(OH)D deficiency and positive thyroid autoantibody than males. The serum 25(OH)D level in the positive TPOAb group were significantly lower than those in the negative TPOAb group, and the prevalence of 25(OH)D deficiency (25(OH)D< 50 nmol/L) were significantly higher in the positive thyroid autoantibody group compared with those in the negative thyroid autoantibody group. Binary logistic regression analysis revealed that 25(OH)D< 50 nmol/L was a risk factor for positive TPOAb and positive TPOAb and/or TgAb after controlling for age, gender, body mass index (BMI), serum FT3 and FT4 (OR = 1.313 and OR = 1.287, respectively). **Conclusion:** Patients with positive thyroid autoantibody have a high prevalence of 25(OH)D deficiency, and 25(OH)D< 50 nmol/L was a risk factor for positive thyroid autoantibody.

**[Key words]** 25(OH)D deficiency; thyroid autoantibody; thyroid autoimmunity

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(04): 486-489]

维生素 D(VitD)是一种脂溶性维生素,主要用于调节机体钙磷代谢。最近研究显示 VitD 缺乏除了可以引起小儿佝偻病和成人骨软化症外,还与自身免疫性疾病如多发性硬化、1 型糖尿病、系统性红斑

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81270897)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: yangt@njmu.edu.cn

狼疮等有关<sup>[1-3]</sup>。Grave's 病和慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)是临床常见的两种自身免疫性甲状腺疾病(AITD),但目前关于 VitD 缺乏对 AITD 影响的研究较少且结果不统一<sup>[4-6]</sup>,本研究主要目的是通过对社区中老年人群 VitD 和甲状腺自身抗体的检测来评估 VitD 缺乏对甲状腺自身免疫的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

研究对象来自南京鼓楼社区的中老年人群,排除有甲状腺疾病史、最近使用碘造影剂者,最终纳入 2 374 例研究对象。其中男 866 例,女 1 508 例,平均年龄为(59.60 ± 8.43)岁。

### 1.2 方法

所有研究对象测量身高、体重,计算体质指数(BMI)。采用酶联免疫法(IDS 公司,英国)检测血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平,采用化学发光免疫法(AutoBio 公司,郑州)检测甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。血清 TgAb 水平超过 40 U/mL 定义为血清 TgAb 阳性,血

清 TPOAb 水平超过 110 U/ml 定义为血清 TPOAb 阳性,甲状腺自身抗体阳性包括 TgAb 阳性、TPOAb 阳性 TgAb 和(或)TPOAb 阳性 3 种情况,甲状腺自身抗体阴性包括 TgAb 阴性、TPOAb 阴性及两者均阴性 3 种情况。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计量资料采用平均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料采用率表示。两组计量资料间比较采用 *t* 检验,两组计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,使用二元 Logistic 回归分析甲状腺自身抗体与 25(OH)D 水平,以及不同程度 25(OH)D 缺乏的关系, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究人群一般情况分析

在本研究人群中,女性的年龄、BMI 及 25(OH)D 水平均低于男性,而甲状腺自身抗体阳性比例以及 25(OH)D 缺乏[25(OH)D < 75 nmol/L、25(OH)D < 50 nmol/L 及 25(OH)D < 25 nmol/L]比例均高于男性,差异均有统计学意义(表 1)。

表 1 研究人群一般情况分析  
Table 1 General conditions of the study population

	女性(n=1 508)	男性(n=866)	P 值
年龄(岁)	59.22 ± 8.19	60.26 ± 8.79	0.005
BMI	24.63 ± 3.42	24.96 ± 3.16	0.021
血清 FT3(pmol/L)	4.43 ± 2.10	4.43 ± 1.19	0.960
血清 FT4(pmol/L)	15.44 ± 4.68	15.56 ± 4.43	0.543
血清 TPOAb 阳性比例(%)	16.3	10.3	0.000
血清 TgAb 阳性比例(%)	14.0	6.1	0.000
血清 TPOAb 和(或)TgAb 阳性比例(%)	23.9	13.4	0.000
血清 25(OH)D(nmol/L)	43.55 ± 14.70	47.76 ± 14.80	0.000
25(OH)D < 75 nmol/L(%)	97.8	96.0	0.009
25(OH)D < 50 nmol/L(%)	72.3	58.4	0.000
25(OH)D < 25 nmol/L(%)	6.6	3.8	0.004

### 2.2 甲状腺自身抗体与血清 25(OH)D 水平及 25(OH)D 缺乏的关系

在甲状腺自身抗体阳性组和阴性组间,年龄和 BMI 差异无统计学意义。甲状腺自身抗体阳性组女性所占比例显著高于甲状腺自身抗体阴性组,差异有统计学意义。关于 25(OH)D 水平,血清 TPOAb 阳性组显著低于血清 TPOAb 阴性组,而在血清 TgAb 阳性组 TgAb 阴性组、血清 TPOAb 和(或)TgAb 阳性组、TPOAb 和 TgAb 均阴性组尚未发现此种差异。关于 25(OH)D 缺乏,25(OH)D < 75 nmol/L 及 25

(OH)D < 25 nmol/L 患者所占比例在甲状腺自身抗体阳性组和阴性组间差异无统计学意义;而 25(OH)D < 50 nmol/L 患者比例,甲状腺自身抗体阳性组显著高于甲状腺自身抗体阴性组(表 2)。

### 2.3 二元 Logistic 回归分析甲状腺自身抗体与血清 25(OH)D 水平及 25(OH)D 缺乏的关系

以血清 TPOAb、TgAb 及 TPOAb 和(或)TgAb 分别作为因变量,以 25(OH)D 水平、25(OH)D < 75 nmol/L、25(OH)D < 50 nmol/L 及 25(OH)D < 25 nmol/L 分别作为自变量,行二元 Logistic 回归分析,

表2 甲状腺自身抗体与血清25(OH)D水平及25(OH)D缺乏的关系

Table 2 Correlation between thyroid autoantibody and serum 25(OH)D and deficiency of 25(OH)D

	血清 TPOAb			血清 TgAb			血清 TPOAb 和(或)TgAb	两者均 阴性	P 值
	阳性	阴性	P 值	阳性	阴性	P 值	阳性		
n	335	2 039		264	2 110		476	1 898	
年龄(岁)	60.60±8.64	59.43±8.38	0.019	59.38±8.38	59.63±8.44	0.646	60.18±8.63	59.45±8.37	0.094
性别(男/女)	89/246	777/1262	0.000	53/211	813/1297	0.000	116/360	750/1148	0.000
BMI	24.87±3.61	24.73±3.28	0.478	24.68±3.29	24.76±3.34	0.729	24.82±3.47	24.73±3.29	0.598
血清 FT3(pmol/L)	4.78±3.94	4.37±1.15	0.059	4.69±3.83	4.40±1.38	0.221	4.67±3.36	4.37±1.15	0.052
血清 FT4(pmol/L)	15.67±7.43	15.45±3.93	0.606	14.93±3.92	15.55±4.66	0.038	15.52±6.52	15.47±3.96	0.874
血清 25(OH)D(nmol/L)	43.50±13.00	45.34±15.15	0.019	44.05±16.48	45.21±14.66	0.232	43.96±15.32	45.37±14.75	0.066
25(OH)D< 75 nmol/L(%)	97.61	97.06	0.573	98.48	96.97	0.163	97.69	97.00	0.418
25(OH)D< 50 nmol/L(%)	73.43	66.26	0.009	72.73	66.59	0.045	72.90	65.86	0.003
25(OH)D< 25 nmol/L(%)	5.67	5.59	0.953	5.68	5.59	0.953	5.04	5.74	0.552

表3 二元 logistic 回归分析甲状腺自身抗体与血清25(OH)D水平及25(OH)D缺乏的关系

Table 3 Binary logistic regression analyzes the relationship between the levels of 25 (OH)D and the prevalence of 25(OH) D deficiency and thyroid autoantibody

	血清 TPOAb		血清 TgAb		血清 TPOAb 和(或)TgAb	
	OR(95%可信区间)	P 值	OR(95%可信区间)	P 值	OR(95%可信区间)	P 值
血清 25(OH)D(nmol/L)	0.993(0.985~1.001)	0.103	0.998(0.989~1.007)	0.687	0.996(0.989~1.003)	0.280
25(OH)D< 75 nmol/L(%)	1.158(0.545~2.460)	0.703	1.729(0.620~4.828)	0.296	1.183(0.610~2.295)	0.619
25(OH)D< 50 nmol/L(%)	1.313(1.008~1.710)	0.044	1.207(0.901~1.617)	0.208	1.287(1.024~1.617)	0.031
25(OH)D< 25 nmol/L(%)	0.923(0.556~1.530)	0.755	0.887(0.507~1.552)	0.674	0.775(0.489~1.227)	0.277

同时矫正年龄、性别、BMI、血清 FT3 和 FT4。血清 25(OH)D< 50 nmol/L 是 TPOAb 阳性及 TPOAb 和(或)TgAb 阳性的危险因素,OR 值分别为 1.313 和 1.287(表 3)。

### 3 讨论

本研究对象主要为中老年人群,平均年龄为(59.60 ± 8.43)岁,血清 25(OH)D 平均水平为(45.08 ± 14.87)nmol/L,其中 VitD 缺乏[25(OH)D< 50 nmol/L]者比例为 67.3%,与 Lu 等<sup>[7]</sup>报道的中国人 VitD 缺乏比例(69.2%)相符。

AITD 是最常见的一种自身免疫性疾病,多见于女性。甲状腺自身抗体阳性尤其是 TPOAb 阳性者与临床自身免疫性疾病的发生密切相关<sup>[8]</sup>,本研究结果发现女性血清 TPOAb、TgAb 阳性比例均显著高于男性。荷兰的一项针对老年人群的研究结果显示男性血清 VitD 水平显著高于女性<sup>[9]</sup>,本研究结果与之相符,且本研究发现女性不同水平 VitD 缺乏比例均显著高于男性。可能与中老年男性户外活动较女性多,饮食品种更为宽泛相关。

VitD 缺乏对各种自身免疫性疾病的影响是最近研究热点,但是关于 VitD 缺乏与 AITD 关系的研

究较少且结果不一致。一项研究结果显示, VitD 缺乏者在 AITD (包括 Grave's 病和 Hashimoto's thyroiditis)人群和非 AITD 的甲状腺疾病人群中所占比例无统计学差异<sup>[10]</sup>。另一项研究发现,Hashimoto's thyroiditis 患者 VitD 水平明显低于年龄、性别相匹配的对照组<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,甲状腺自身抗体阳性人群 VitD 缺乏[25(OH)D< 50 nmol/L]比例明显高于抗体阴性人群,且 VitD 缺乏 [25 (OH)D< 50 nmol/L] 是甲状腺自身抗体阳性的危险因素。提示 VitD 缺乏患者具有较高的发生甲状腺自身免疫性疾病的风险。另有一项研究显示血清 TgAb 阳性人群 VitD 缺乏[25(OH)D< 50 nmol/L]比例明显高于抗体阴性人群<sup>[6]</sup>,与本研究结果相符。近年来关于 VitD 缺乏在 AITD 发生机制的研究很多,研究显示 VitD 具有免疫调节作用,能够同时调节固有免疫和获得性免疫。一项体外试验发现 VitD 能够降低抗原提呈细胞的数量<sup>[11]</sup>,同时还能直接抑制树突状细胞和细胞因子的活性<sup>[12]</sup>。还有研究发现 VitD 可以通过调节 CD4<sup>+</sup>T 细胞的分化、活化来阻止自身免疫性疾病的发生<sup>[13]</sup>。

关于 VitD 缺乏界值的设定尚无统一的标准,目前最常采用 25(OH)D< 75 nmol/L 为 VitD 不足,25

(OH)D $<$  50 nmol/L 为 VitD 缺乏, 25 (OH)D $<$  25 nmol/L 为 VitD 严重缺乏。采用 25 (OH)D $<$  25 nmol/L 作为 VitD 缺乏界值的一项研究显示, VitD 缺乏组与非 VitD 缺乏组相比, 血清 TPOAb 阳性比例差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。本研究发现, 甲状腺自身抗体阳性组 VitD 缺乏[25(OH)D $<$  25 nmol/L 或者 25(OH)D $<$  75 nmol/L]患者比例与抗体阴性组相比差异无统计学意义。而采用 25 (OH)D $<$  50 nmol/L 时发现甲状腺自身抗体阳性组和阴性组间 VitD 缺乏比例有显著差异。提示 25(OH)D $<$  50nmol/L 可能更适合应用于评估 VitD 缺乏对甲状腺自身免疫疾病的影响。

VitD 缺乏越来越成为一个全球性健康问题, 中年人群由于皮肤合成 VitD 能力逐渐下降, 胃肠道吸收功能逐渐减弱, 使得 VitD 缺乏情况较为严重<sup>[15]</sup>。本研究通过对社区中老年人群的调查, 发现甲状腺自身抗体阳性人群 VitD 缺乏情况严重, 25 (OH)D $<$  50 nmol/L 是甲状腺自身抗体阳性的危险因素。

#### [参考文献]

- [1] 杨 苏, 杨 潇, 李 敏, 等. 儿童白癜风患者血清中 25-羟维生素 D 水平的检测[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2012, 32(10): 1436-1438
- [2] 罗 娜, 杨 涛, 王知笑, 等. 新诊断的 1 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D3 水平与转铁蛋白自身抗体的相关性研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2013, 33(10): 1430-1434
- [3] Hector FD, Lori AP. Vitamin D deficiency diminishes the severity and delays onset of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 513(2): 140-143
- [4] Grigoris E, Klaus B, Jan GPT, et al. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(1): 43-48
- [5] Gonca T, Safiye A, Ismet T, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis [J]. Thyroid, 2011, 21(8): 891-896
- [6] Laor C, Wichai A, Boonsong O. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin[J]. Thyroid, 2013, 23(1): 25-30
- [7] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1278-1283
- [8] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(2): 489-499
- [9] Kuchuk NO, Pluijm SMF, van Schoor NM, et al. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4): 1244-1250
- [10] Shaye K, Nancy AL, Michael Z, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(3): 243-247
- [11] Hector FD, Margherita TC. Vitamin D: its role and uses in immunology[J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2579-2585
- [12] Giuseppe P, Luciano A. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation[J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2405-2411
- [13] Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2004, 229(11): 1136-1142
- [14] 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
- [15] Kellie L, Linda GF, Julian L, et al. Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey [J]. Health Rep, 2010, 21(1): 47-55

[收稿日期] 2013-12-22