

亚急性甲状腺炎患者氧化应激状态的研究

康健¹,冯亚敏²,唐莹²,祝群^{2*}

(¹南京医科大学第一附属医院急诊中心,江苏 南京 210029;²南京医科大学第二附属医院内分泌科,江苏 南京 210011)

[摘要] 目的:探讨亚急性甲状腺炎(亚甲炎)患者氧化应激状态以及糖皮质激素、非甾体消炎药治疗对患者氧化应激的影响。方法:选取60例亚甲炎患者为亚甲炎组,62例正常健康体检者为对照组。观察两组氧化应激指标丙二醛(malondialdehyde, MDA)以及反映机体抗氧化能力的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAOC)的不同;并比较亚甲炎组糖皮质激素及非甾体消炎药治疗前后MDA、SOD和TAOC的变化。结果:与正常健康对照组相比较,亚甲炎患者MDA显著增高($P < 0.01$)、SOD及TAOC显著降低(P 均 < 0.05)。亚甲炎患者在接受糖皮质激素及非甾体消炎药治疗后MDA均显著降低($P < 0.01$, $P < 0.05$);与非甾体消炎药治疗相比,糖皮质激素治疗患者MDA下降更明显($P < 0.01$)。此外,亚甲炎患者在接受糖皮质激素治疗后TAOC及SOD均显著增高($P < 0.05$)。结论:亚甲炎患者的氧化应激水平显著增高,并存在着抗氧化能力下降;糖皮质激素治疗能显著改善亚甲炎患者的氧化应激状态。

[关键词] 亚急性甲状腺炎;氧化应激;糖皮质激素

[中图分类号] R581.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)03-349-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20140315

亚急性甲状腺炎(简称亚甲炎),又称为肉芽性甲状腺炎、巨细胞性甲状腺炎、de Quervain 甲状腺炎,是一种临床较常见的甲状腺疾病。亚甲炎的发病机制目前还不确切,可能涉及病毒感染与自身免疫异常^[1]。氧化应激是机体在某些有害物质刺激作用下,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)产生过多,超出机体对氧化物的清除能力,或由于机体内源性抗氧化保护能力下降,最终导致体内氧化与抗氧化作用失衡和组织氧化损伤^[2]。越来越多的证据显示氧化应激在炎症性疾病中扮演着重要角色^[3];同时,氧化应激也被认为与Graves病、桥本氏甲状腺炎、Graves眼病等甲状腺疾病关系密切^[4-6]。然而,氧化应激是否与亚甲炎相关,目前国内外尚未见研究报告。本研究将通过观察亚甲炎患者的氧化应激状态,并且比较糖皮质激素与非甾体消炎药治疗前后氧化应激状态的变化,以期进一步阐明亚甲炎的发病机制,并为其治疗提供新的靶点。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2011年1月~2013年7月于南京医科大

学第一及第二附属医院诊治的亚甲炎患者60例为亚甲炎组,其中男16例,女44例,年龄为23~58岁,平均 (41.6 ± 3.9) 岁。所有研究对象均无其他疾病病史。亚甲炎诊断主要依据:临床表现有发热等炎症表现,甲状腺肿大且触痛明显;实验室及辅助检查示血沉增快,典型者甲状腺摄碘率明显降低、血清甲状腺激素增高或正常(即双向分离现象),并除外桥本氏甲状腺炎、化脓性甲状腺炎及甲状腺结节破裂出血等甲状腺疾病^[7]。病例来源的两所医院在甲状腺激素、甲状腺摄碘率等相关指标的测定方法上无明显差异。亚甲炎患者随机分为糖皮质激素强的松治疗组和非甾体消炎药消炎痛治疗组,两组的病程、血沉、性别、年龄等方面差异无显著性,具有可比性。并除外对糖皮质激素和非甾体消炎药治疗有禁忌证和不能耐受者。正常对照组62例为来院体检的健康人群,其中男17例,女45例,年龄22~56岁,平均 (40.3 ± 4.1) 岁,并排除有明显心脑血管、肝、肾等疾病患者。亚甲炎组与正常对照组在年龄、性别、血压、血糖、血脂、体重等方面差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 强的松和消炎痛治疗方法

强的松治疗组起始剂量为强的松20~30 mg/d口服,并根据症状好转和血沉监测,每7d左右减量1次直至停药^[7]。消炎痛治疗组消炎痛剂量为

[基金项目] 江苏省自然科学基金面上项目(BK2011861)

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

75 mg/d,分3次口服,至症状缓解后停药。

1.2.2 氧化应激指标检测

氧化应激指标检测按照已报道的研究方法进行:所有测试者均清晨空腹采取静脉血5 ml,并分离血清样本于-80℃保存,按照试剂盒说明书检测氧化应激标志物——丙二醛(malondialdehyde,MDA)以及反映机体抗氧化状况的总抗氧化能力(total antioxidant capacity,TAOC)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)^[8]。

1.3 统计学方法

所得数据采用SPSS13.0统计学软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 亚甲炎组和正常对照组氧化应激指标的比较

表1显示,与正常健康人群相比,亚甲炎患者氧化应激指标MDA显著升高($t = -7.7, P < 0.001$),反映机体总抗氧化能力的SOD、TAOC显著降低,两者差异均具有统计学意义($t = 2.7, P = 0.010; t = 2.7, P = 0.010$)。

表1 两组氧化应激指标及抗氧化能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(nmol/ml)	SOD(U/ml)	TAOC(U/ml)
正常对照组	4.0 ± 0.7	115.0 ± 13.4	17.6 ± 3.1
亚甲炎组	5.2 ± 1.0*	108.3 ± 13.7*	16.1 ± 3.0*

与正常对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 亚甲炎患者强的松与消炎痛治疗前后氧化应激状况的比较

亚甲炎患者在分别接受强的松与消炎痛治疗2周后,测定其MDA、SOD与TAOC值。表2结果显示,强的松治疗后患者的MDA显著降低($t = 6.6, P < 0.001$),SOD及TAOC显著增高($t = -2.5, P = 0.010; t = -2.2, P = 0.030$);消炎痛治疗后,患者MDA显著降低($t = 2.5, P = 0.020$),SOD、TAOC与治疗前相比则无显著性差异($t = -0.9, P = 0.400; t = -1.7, P = 0.100$)。另外,强的松治疗组与消炎痛治疗组相比较,其治疗后MDA降低更为显著($t = 3.3, P < 0.001$),而SOD和TAOC两组差异无统计学意义($t = -1.5, P = 0.150; t = -0.7, P = 0.470$)。

3 讨论

亚甲炎发病率约占甲状腺疾病的5%,女性多于男性,是一种较为常见的甲状腺疾病。然而,目前亚甲炎的发病机制并不清楚,病毒感染、自身免疫

表2 亚甲炎患者强的松与消炎痛治疗前后氧化应激状况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA(nmol/ml)	SOD(U/ml)	TAOC(U/ml)
强的松治疗组			
治疗前	5.3 ± 0.8	107.7 ± 13.2	16.3 ± 3.0
治疗后	4.7 ± 0.7**	113.2 ± 10.1*	17.5 ± 2.7*
消炎痛治疗组			
治疗前	5.2 ± 1.1	108.9 ± 14.2	15.9 ± 3.0
治疗后	5.0 ± 0.8*	110.4 ± 9.3	16.6 ± 2.7

与治疗前相比,* $P < 0.05$;与消炎痛治疗组比较,** $P < 0.05$ 。

异常可能与其发生有关^[1]。近来研究表明,氧化应激在Graves病、桥本氏甲状腺炎等自身免疫甲状腺疾病^[4-6]和胰腺炎、慢性阻塞性肺病、慢性肾炎等炎症性疾病^[9-12]中扮演着重要角色。亚甲炎作为一种与自身免疫及炎症相关的甲状腺疾病,氧化应激是否参与其起病,目前尚未见研究报道。本研究发现,亚甲炎患者氧化应激标志物MDA显著增高,而反映机体抗氧化能力的SOD及TAOC显著降低,说明亚甲炎患者存在明显的氧化与抗氧化水平的失衡。

氧化应激在甲状腺疾病中的作用正日益受到重视。Ademoğlu等^[4]发现,Graves病患者的血清及甲状腺组织的氧化应激标志物显著增高,抗氧化水平显著降低;类似的发现还见于桥本氏甲状腺炎及Graves眼病^[5-6]。Poncin等^[13]甚至认为,机体的氧化与抗氧化机制失衡是甲状腺炎症发生的关键因素。甲状腺疾病多与自身免疫紊乱有关,有学者发现免疫细胞Th1功能异常通过ROS的积聚从而导致甲状腺炎症及甲状腺毒症^[6]。除了参与自身免疫性甲状腺疾病外,氧化应激在胰腺炎、慢性肾炎、慢性阻塞性肺病等炎症性疾病中也扮演着重要角色。例如,氧化应激产生的过多ROS、RNS,可通过激活补体,促进炎症细胞黏附、活化和迁移,并损伤内皮细胞的完整性,导致微循环障碍,加重胰腺和肺的炎症损伤^[9-11]。亚甲炎的发生目前认为与病毒感染及自身免疫紊乱有关。然而病毒感染及自身免疫紊乱如何导致甲状腺炎症的发生,目前并不清楚。本研究发现亚甲炎患者存在显著的氧化应激水平增高及抗氧化能力的减弱,初步提示机体的氧化与抗氧化失衡可能在亚甲炎发生过程中扮演着重要角色,而氧化应激水平增高是否是病毒感染及自身免疫紊乱导致甲状腺炎症发生的中间重要环节,需要进一步的研究加以揭示。

亚甲炎的药物性治疗目前主要有糖皮质激素和非甾体消炎药两类。对于症状较重的亚甲炎患者糖

皮质激素效果要优于非甾体消炎药。本研究发现,在分别使用强的松和消炎痛治疗亚甲炎患者2周后,其MDA均显著降低,而强的松治疗组降低更明显,表明此两种药物均能降低患者氧化应激水平,并且强的松改善氧化应激状态更为显著;此外,强的松治疗组能显著恢复患者的抗氧化能力,而消炎痛则无明显作用,说明糖皮质激素促进亚甲炎患者氧化与抗氧化平衡的作用要优于非甾体消炎药,这亦可能有助于改善患者的炎症状态。

本研究显示亚甲炎患者的氧化应激水平显著增高,并存在着抗氧化能力下降,因此对于使用糖皮质激素及非甾体消炎药物治疗效果欠佳或无法使用该两种药物的患者,应用抗氧化药物治疗能否有效改善其症状,需要临床进一步探索研究。

[参考文献]

[1] Noh JY. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis [J]. *Nihon Rinsho*, 2012, 70(11): 1945-1950
[2] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling [J]. *Biochem J*, 2012, 441(2): 523-540
[3] López-Armada MJ, Riveiro-Naveira RR, Vaamonde-García C, et al. Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(2): 106-118
[4] Ademoğlu E, Ozbey N, Erbil Y, et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves' disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(8): 545-550

[5] Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2010, 138(1-3): 107-115
[6] Zarković M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves' disease [J]. *J Thyroid Res*, 2012, 2012: 302537
[7] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784-788
[8] 倪正平, 祝群. 硫辛酸对2型糖尿病合并颈动脉硬化患者氧化应激指标和内皮素的影响 [J]. *中国医师进修杂志*, 2011, 34(19): 47-48
[9] Bhardwaj P, Yadav RK. Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants [J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(11): 941-949
[10] Armstrong JA, Cash N, Soares PM, et al. Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? [J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(11): 917-933
[11] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273
[12] Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, et al. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1029-1041
[13] Poncin S, Gérard AC, Boucquoy M, et al. Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1): 424-433

[收稿日期] 2013-10-24



欢迎投稿 欢迎订阅