

维生素 D₂ 联合甲巯咪唑治疗自身免疫性甲状腺炎的效果 及对干扰素 - γ 、白细胞介素 -17、转换生长因子 - β 水平的影响

甘露, 李煜洪

(宁夏医科大学总医院内分泌普内科, 宁夏 银川 750000)

【摘要】目的 分析维生素 D₂ 与甲巯咪唑联合治疗对自身免疫性甲状腺炎患者的临床治疗效果及血清干扰素 - γ (IFN- γ)、白细胞介素 -17 (IL-17)、转换生长因子 - β (TGF- β) 水平的影响, 为提升该疾病的临床治疗效果提供参考依据。**方法** 按随机数字表法将 2022 年 1 月至 2023 年 1 月宁夏医科大学总医院收治的 60 例自身免疫性甲状腺炎患者分为对照组 (30 例) 和试验组 (30 例)。给予对照组患者甲巯咪唑治疗, 试验组患者在对照组的基础上加用维生素 D₂ 注射液进行治疗。两组患者均治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后血清 IFN- γ 、IL-17、TGF- β 水平及甲状腺功能、免疫功能指标的变化情况。**结果** 治疗后, 试验组患者的总有效率高于对照组; 两组患者治疗后血清 IL-17、IFN- γ 指标较治疗前均降低, 且试验组各项指标更低, 血清 TGF- β 指标均上升, 且试验组更高; 治疗后两组患者抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 及 CD8⁺ 百分比均降低, 且试验组较对照组更低, CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值均升高, 且试验组较对照组更高 (均 $P<0.05$)。**结论** 甲巯咪唑联合维生素 D₂ 治疗自身免疫性甲状腺炎不仅能改善患者血清因子, 抑制炎症反应、提高免疫力, 而且能够有效改善其甲状腺功能, 临床治疗效果较为显著。

【关键词】 维生素 D₂; 甲巯咪唑; 自身免疫性甲状腺炎; 干扰素 - γ ; 白细胞介素 -17; 转换生长因子 - β ; 甲状腺功能; 免疫功能

【中图分类号】 R581.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.01.0063.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.01.021

自身免疫性甲状腺炎是一种由自身免疫反应引起的疾病, 多发于 30~50 岁女性, 伴随疲劳、怕冷、水肿及记忆力减退等症状, 其发病机制尚未明确, 可能与免疫系统的异常功能及环境因素的变化等有关。目前临床治疗以纠正甲状腺功能减退, 缓解炎症症状为主^[1]。甲巯咪唑通过抑制甲状腺内过氧化物酶作用, 阻碍甲状腺素 (T₄) 和三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 的合成, 减少体内甲状腺素的水平, 起到治疗的效果, 但单独应用该药物治疗自身免疫性甲状腺炎并不能使其根治, 且停药后易复发, 不利于患者预后^[2]。维生素 D₂ 是一种调节机体钙和促进细胞生长的类固醇激素, 有抑制炎症及氧化应激、调节免疫等作用^[3], 但关于维生素 D₂ 联合甲巯咪唑在自身免疫性甲状腺炎中的治疗效果尚不明确。基于此, 本研究旨在分析自身免疫性甲状腺炎患者应用维生素 D₂ 与甲巯咪唑联合治疗对临床治疗效果及血清转换生长因子 - β (TGF- β)、干扰素 - γ (IFN- γ)、白细胞介素 -17 (IL-17) 指标的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据随机数字表法将 2022 年 1 月至 2023 年 1 月宁夏医科大学总医院收治的自身免疫性甲状腺炎患者 60 例分为对照组和试验组, 各 30 例。对照组

患者中男性 20 例, 女性 10 例; 病程 11~32 个月, 平均 (20.62 \pm 2.53) 个月; 年龄 21~65 岁, 平均 (42.60 \pm 3.61) 岁; 甲状腺增大分级^[4]: I 级 17 例, II 级 13 例。试验组患者中男性 18 例, 女性 12 例; 病程 12~30 个月, 平均 (20.55 \pm 2.49) 个月; 年龄 22~65 岁, 平均 (42.63 \pm 3.52) 岁; 甲状腺增大分级: I 级 19 例, II 级 11 例。比较两组患者的一般资料, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 两组间可进行比较。纳入标准: ①符合《甲状腺疾病》^[5] 中自身免疫性甲状腺炎的诊断标准; ②年龄 ≥ 18 岁; ③明显伴有甲状腺区疼痛。排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②合并意识障碍、精神障碍; ③伴有恶性肿瘤。本研究经院内医学伦理委员会批准, 且所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者甲巯咪唑片 (Merck KGaA, 注册证号 H20120405, 规格: 10 mg/片) 进行口服治疗, 1 次/d, 10 mg/次。在对照组的基础上, 试验组患者进行维生素 D₂ 注射液 (江西赣南海欣药业股份有限公司, 国药准字 H20054433, 规格: 1 mL: 5 mg) 肌肉注射治疗, 1 次/月。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①临床效果。包括显效: 治疗后, 患者的水肿及记忆力减退等临床症状完全恢复, 且甲状腺功能及免疫功能相关指标均恢复正常; 有效: 治疗后, 患者的临床症状发生明显改善, 且甲状腺功能及免疫功能

相关指标均有所改善，接近正常；无效：治疗后，患者的临床症状无改善或出现加重，且甲状腺功能及免疫功能相关指标均没有任何改善^[6]。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。②血清因子。分别于患者治疗前、后采集空腹静脉血 3 mL，行常规离心处理（转速为 3 000 r/min，时间为 10 min），取血清，采用酶联免疫吸附法检测血清 IL-17、IFN- γ 、TGF- β 水平。③甲状腺指标。血液采集及血清制备方法同②，应用化学发光法检测抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）、游离三碘甲腺原氨酸（FT₃）、抗甲状腺球蛋白抗体（TGAb）水平。④免疫功能。采集血液的方法同②，采用全自动流式细胞仪（贝克曼库尔特，型号：SC）测定 CD4⁺、CD8⁺ 百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 24.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，行 χ^2 检验；计量资料符合正态分布，以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较行独立 t 检验，治疗前后比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 试验组患者治疗后总有效率显著高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	9(30.00)	11(36.67)	10(33.33)	20(66.67)
试验组	30	14(46.67)	13(43.33)	3(10.00)	27(90.00)
χ^2 值					4.812
P 值					<0.05

表 2 两组患者血清 IFN- γ 、IL-17 及 TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (μ g/L)		IL-17(ng/L)		TGF- β (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	1.18 \pm 0.11	1.06 \pm 0.08*	7.40 \pm 1.12	6.56 \pm 0.74*	336.05 \pm 55.36	388.56 \pm 58.49*
试验组	30	1.20 \pm 0.13	0.90 \pm 0.04*	7.36 \pm 1.01	6.01 \pm 0.16*	335.31 \pm 55.26	423.51 \pm 59.67*
t 值		0.643	9.798	0.145	3.979	0.052	2.291
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。IL-17：白细胞介素 -17；IFN- γ ：干扰素 - γ ；TGF- β ：转换生长因子 - β 。

表 3 两组患者甲状腺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)		TPOAb(U/mL)		TGAb(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	12.51 \pm 1.40	5.03 \pm 1.04*	42.42 \pm 3.36	28.56 \pm 4.14*	141.30 \pm 6.68	92.75 \pm 11.51*
试验组	30	12.43 \pm 1.37	2.61 \pm 0.71*	42.38 \pm 3.21	20.61 \pm 3.04*	141.21 \pm 6.64	73.71 \pm 10.21*
t 值		0.224	10.526	0.047	8.478	0.052	6.778
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。FT₃：游离三碘甲腺原氨酸；TPOAb：抗甲状腺过氧化物酶抗体；TGAb：抗甲状腺球蛋白抗体。

2.2 两组患者血清 IL-17、IFN- γ 、TGF- β 水平比较 治疗后，两组患者血清 IL-17、IFN- γ 指标较治疗前均下降，且试验组更低；血清 TGF- β 指标升高，且试验组更高，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者甲状腺功能指标比较 治疗后，两组患者 TGAb、FT₃、TPOAb 水平均降低，且试验组更低，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者免疫功能比较 治疗后，两组患者 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前均升高，且试验组更高；两组患者 CD8⁺ 百分比较治疗前均降低，且试验组更低，差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)，见表 4。

3 讨论

自身免疫性甲状腺炎为器官特异性自身免疫性疾病之一，主要包括颈部疼痛、肿胀和不适感及疲劳、怕冷、水肿和记忆力减退等症状。目前治疗自身免疫性甲状腺炎主要围绕纠正甲状腺功能减退和缓解炎症症状为主，其中甲硫咪唑可抑制酪氨酸的偶联反应、碘化物的氧化，阻止合成甲状腺激素 T₄、T₃，对于治疗自身免疫性甲状腺炎有一定的疗效^[7]。但单独应用该药物治疗不能使其根治，具有一定局限性。

表 4 两组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	22.71±1.49	28.46±2.40*	33.80±1.46	28.36±1.54*	0.77±0.06	0.99±0.08*
试验组	30	22.73±1.50	35.16±2.31*	33.78±1.41	23.12±1.24*	0.75±0.04	1.31±0.04*
t 值		0.052	11.017	0.054	14.516	1.519	19.596
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。

自身免疫性疾病的发生与体内维生素D的缺乏有直接关系，自身免疫性甲状腺炎患者适量补充维生素D可以降低甲状腺激素自身抗体水平，起到更好的治疗效果。

本研究中，治疗后，试验组患者的总有效率高于对照组，提示维生素D₂与甲硫咪唑联合治疗可提高自身免疫性甲状腺炎的临床治疗效果。有研究显示，自身免疫性甲状腺炎发病与患者体内炎症因子有关，炎症因子水平异常可促进病情发展，降低甲状腺功能^[8]。IFN-γ、IL-17、TGF-β均是免疫反应的关键调节因子，IFN-γ和IL-17在自身免疫性甲状腺炎的发病过程中发挥促炎作用，而TGF-β则发挥抗炎作用，在自身免疫性甲状腺炎中均起到重要作用^[9]。本研究中，两组患者经治疗后血清IL-17、IFN-γ指标较治疗前均下降，且试验组更低，血清TGF-β指标均升高，且试验组更高，提示维生素D₂与甲硫咪唑联合治疗自身免疫性甲状腺炎，能够切实缓解患者的临床症状，并减轻炎症反应。分析其原因，由于维生素D₂可抑制树突状细胞依赖的T细胞激活，进而减少IFN-γ指标的分泌；调节T细胞可通过分泌IL-10抑制Th1细胞的发展并抑制效应T细胞分泌IL-17，对免疫功能有着重要的调节作用^[10]。

免疫性甲状腺炎在临床上属于一种自身免疫性疾病，发病机制主要是由于患者体内的甲状腺组织免疫调节失衡，致使患者机体内产生大量的高效价免疫抗体，从而损坏正常甲状腺组织的功能。在本研究中，治疗后试验组患者的甲状腺功能（TGAb、FT₃及TPOAb）指标及CD8⁺百分比较对照组均更低；试验组患者的CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值较对照组更高，提示甲硫咪唑联合维生素D₂对改善自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺相关指标及调节免疫系统功能效果较好。维生素D₂能够抑制T淋巴细胞群分泌白细胞介素，调节T细胞活性和T淋巴细胞亚群比例，还可减少免疫球蛋白产生，维持全身免疫系统的平衡^[11-12]。

综上，甲硫咪唑联合维生素D₂可以改善IFN-γ、TGF-β、IL-17的指标水平，提高患者免疫力及降低炎症反应，改善甲状腺指标，对自身免疫性甲状腺炎有较好的临床治疗效果。

参考文献

- [1] 山峰,邓翠,韩涛.疏肝健脾方对桥本甲状腺炎患者甲状腺功能和免疫炎症反应的影响[J].实用药物与临床,2021,24(8): 692-695.
- [2] 王翠英,任丽萍,范琳,等.地塞米松联合甲硫咪唑治疗自身免疫性甲状腺炎效果及对T细胞免疫功能、炎症因子影响观察[J].临床误诊误治,2021,34(1): 31-36.
- [3] 李芳渊,张潞潞,金琳琳,等.维生素D₂注射液对老年女性维生素D缺乏患者血清甲状旁腺激素的影响[J].浙江医学,2021,43(24): 2695-2697.
- [4] 郭俊敏,王青平,桑志萍,等.自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺体积与自身抗体关系研究[J].中华地方病学杂志,2021,40(10): 845-848.
- [5] 吕晓红.甲状腺疾病[M].北京:中国医药科技出版社,2014: 50-52.
- [6] 谷巍,侯丽萍,李晓龙,等.硒酵母联合维生素D对不同年龄分层的桥本甲状腺炎患者甲状腺相关抗体水平的影响[J].内科理论与实践,2021,16(6): 392-396..
- [7] 方永碧,何德全.地塞米松联合甲硫咪唑治疗慢性自身免疫性甲状腺炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(22): 2250-2253.
- [8] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(10): 102649.
- [9] 金红梅,王飞娟.中西医结合治疗自身免疫性甲状腺炎疗效及对血清标志物、细胞因子水平变化分析[J].中华中医药学刊,2020,38(12): 245-247.
- [10] 张楠,时鹏,年娣.维生素D在自身免疫性疾病中的研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(21): 3197-3200.
- [11] 代宝春,徐俊利,王雅坤,等.维生素D₂注射液联合抗生素对社区获得性肺炎患儿炎症因子和免疫功能的影响[J].河北医药,2022,44(7): 1018-1021.
- [12] 王颖,苏娟.维生素D在自身免疫性疾病中的研究进展[J].风湿病与关节炎,2017,6(2): 76-80.