

body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases a preliminary report from a phase 2 trial [J]. *Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2):336.

- [9] EVANI SJ, PRABHU RG, GNANARUBAN V, *et al.* Moneytes mediate metastatic breast tumor cell adhesion to endothelium under flow [J]. *FASEB J*, 2013, 27(8):3017.
- [10] CHUAT C, SAXENA A, LIAUW W, *et al.* Hepatic resection for metastatic breast cancer: a systematic review [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(15):2282.
- [11] FASOL U, FROST A, BUCHERT M, *et al.* Vascular and pharmacokinetic effects of EndoTAG-1 in patients with advanced cancer and liver metastasis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(4):1030.
- [12] TABARIES S, OUELLET V, HSU BE, *et al.* Granulocytic immune infiltrates are essential for the efficient formation of breast cancer liver metastases [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 27(3):11.
- [13] 饶智国, 高建飞, 秦必成, 等. 全身化疗联合肝动脉栓塞化疗治疗乳腺癌术后肝转移的临床疗效观察 [J]. *现代肿瘤学*, 2013, 21(9):1994.

- [14] LIEDTKE C, HESS KR, KAM J, *et al.* The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(2):591.
- [15] GE QD, LV N, KENG YN, *et al.* Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases [J]. *Asian Pacific J Cancer Prevention*, 2012, 13(4):5081.
- [16] DUAN XF, DONG NN, ZHANG T, *et al.* The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 18(1):26.
- [17] SCHOELLHAMMER HF, HSU F, VITO C, *et al.* Complete pathologic response of HER2-positive breast cancer liver metastasis with dual anti-HER2 antagonism [J]. *BMC Cancer*, 2014, 4(14):1471.

(本文编辑 刘梦楠)

[文章编号] 1000-2200(2016)11-1477-03

· 临床医学 ·

微量元素硒对弥漫性毒性甲状腺肿治疗效果的影响

李 丽¹, 王鹏远², 池莲祥¹, 薛冀苏¹, 郑信华¹, 钟丽娣¹

[摘要] 目的: 观察在抗甲状腺药物治疗的同时补充硒酵母胶囊, 对弥漫性毒性甲状腺肿(GD)患者甲状腺功能恢复正常所需时间及缓解率的影响。方法: 选取初发 GD 患者 64 例, 随机分为: 赛治加硒组, 每天服用硒酵母胶囊 200 μg 加甲巯咪唑; 赛治组, 仅服用甲巯咪唑。治疗前后检测患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、谷胱甘肽过氧化物酶-1(GPx-1)活力水平。结果: 治疗 12 个月后赛治加硒组的 FT3、FT4、TPOAb 及 TRAb 水平均较治疗前明显下降, 促甲状腺素水平和 GPx-1 酶活力水平均明显升高($P < 0.01$), 且 TPOAb、GPx-1 酶活力水平与赛治组差异均有统计学意义($P < 0.01$)。赛治加硒组抗甲药物治疗 12 个月后的缓解率为 90.63%, 优于赛治组的 68.75% ($P < 0.01$)。结论: 硒制剂能降低 TPOAb、TRAb 的水平, 增加 GPx-1 酶活力水平, 缓解自身免疫及抗氧化损伤, 从而提高 GD 患者抗甲药物治疗的缓解率。

[关键词] 甲状腺肿; 硒; 谷胱甘肽过氧化物酶-1

[中图分类号] R 581.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.023

弥漫性毒性甲状腺肿(GD)是临床上常见的器官特异性自身免疫疾病, 可引起患者疲乏无力、心悸多汗, 严重者引起甲状腺功能亢进(甲亢)性心脏病及甲状腺危象, 危及生命^[1]。高滴度的促甲状腺素受体抗体(TRAb)是 GD 发病及高复发率的主要原因, 目前尚未找到针对病因的有效治疗方法。GD 发病包括自身免疫、氧化应激损伤等多种机制^[2]。硒是人体必需的微量元素, 是谷胱甘肽过氧化物酶

(GPx)的活性中心, GPx 的活性与缺硒和缺硒引起的病变呈正相关。硒在甲状腺抗氧化系统、免疫系统中发挥重要作用, 缺硒与甲状腺自身免疫性疾病有一定的关联^[3]。已有研究^[4]表明, 补硒对自身免疫性甲状腺功能减退症和甲亢眼病是有益的, 但硒对 GD 的影响尚不明确。本研究对 GD 患者在抗甲状腺药物治疗的同时补充硒酵母胶囊, 观察其对 GD 缓解率的影响。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1-8 月在深圳市宝安区人民医院内分泌科门诊确诊的, 年龄 > 18 岁的初发 GD 患者 64 例, 均符合 GD 诊断标准(2007 中

[收稿日期] 2015-11-04

[基金项目] 深圳市医疗卫生类科研项目(201303124); 深圳市科技计划项目(JCYJ20140414112101551)

[作者单位] 1. 广东省深圳市宝安区人民医院 内分泌科, 518100;
2. 广东省深圳市南山区蛇口人民医院 口腔科, 518067

[作者简介] 李 丽(1976-), 女, 硕士, 副主任医师。

国甲状腺疾病诊治指南):有甲亢症状;甲状腺弥漫性肿大;促甲状腺素(TSH)降低,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)升高,TRAb阳性。排除标准:有其他自身免疫性疾病或慢性疾病,正在应用其他免疫制剂者,甲亢危象、浸润性突眼、妊娠期或哺乳期妇女。其中男18例,女46例;年龄18~60岁;病程1~10个月;所有患者均自愿参加研究并签署知情同意书,患者的依从性均较好。患者随机分为2组:赛治加硒组32例,男8例,女24例;年龄18~56岁;病程2~10个月;每天服硒母胶囊200 μg加甲硫咪唑。赛治组32例,男10例,女22例;年龄21~60岁;病程1~10个月;只服用甲硫咪唑。根据甲状腺功能调整甲硫咪唑剂量。2组患者年龄、身高、性别等一般资料均具有可比性。

1.2 观察指标 治疗前检测患者甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)、TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和谷胱苷肽过氧化物酶-1(GPx-1)活力,治疗1、2、3、6、9个月检测甲状腺功能,治疗12个月后再次检测上述全部指标并计算缓解率(每组甲状腺功能及TRAb均恢复正常的人数/本组人数×100%)。定期复查血象、肝功能。甲状腺功能及TPOAb应用雅培i2000SR型全自动免疫化学发光分析仪,化学发光微粒子免疫分析法检测^[7],血清TRAb测定应用电化学发光酶免疫分析方法。试剂

盒由Abbott Ireland Diagnostics Division提供。正常参考值范围为:TRAb 0~1.75 IU/L, TPOAb 0~9.00 IU/mL, FT3 3.0~6.0 pmol/L, FT4 7.9~17.4 pmol/L, TSH 0.34~5.6 mIU/L。GPx-1测试盒由南京建成生物工程研究所生产。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、秩和检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后甲状腺功能、TPOAb、TRAb和GPx-1酶活力变化比较 2组患者治疗12个月后FT3和FT4水平均较治疗前明显下降,TSH水平和GPx-1酶活力均显著升高($P < 0.01$)。治疗前2组间FT3和FT4水平和GPx-1酶活力差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后赛治加硒组的FT3和FT4水平与赛治组差异均无统计学意义($P > 0.05$),而GPx-1酶活力较对照组显著升高($P < 0.01$)。2组治疗12个月后TRAb水平较治疗前明显下降($P < 0.01$),赛治加硒组的TPOAb水平较治疗前明显下降($P < 0.01$),且GPx-1酶活力水平较治疗前明显升高($P < 0.01$)。治疗前2组患者TPOAb及TRAb水平均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后赛治加硒组的TPOAb水平较赛治组明显下降($P < 0.01$)(见表1)。

表1 2组治疗前后甲状腺功能、TRAb、TPOAb及GPx-1酶活力变化比较($n_i = 32$)

分组	FT3/(pmol/L)	FT4/(pmol/L)	rTSH/(mIU/L)	TPOAb/(IU/mL)	TRAb/(IU/L)	GPx-1酶活力/ ($U \cdot g^{-1} \cdot Hb^{-1}$)
治疗前($\bar{x} \pm s$)						
赛治组	14.27 ± 4.34	35.53 ± 7.98	0.02 ± 0.01	10.78 [△] (65.73 [#])	7.27 [△] (6.10 [#])	68.95 ± 9.25
赛治加硒组	13.06 ± 4.88	32.26 ± 8.43	0.02 ± 0.01	22.70 [△] (348.38 [#])	7.27 [△] (4.89 [#])	72.23 ± 8.89
t	1.05	1.59	0.00	300.00 ^{△△}	286.00 ^{△△}	1.46
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗12个月后($\bar{d} \pm s_d$)						
赛治组	-11.25 ± 1.59 ^{**}	-22.04 ± 3.59 ^{**}	1.83 ± 2.09 ^{**}	0.08 [△] (10.11 [#])	-4.62 [△] (5.52 [#]) ^{##}	16.24 ± 6.02 ^{**}
赛治加硒组	-10.39 ± 2.24 ^{**}	-21.44 ± 4.04 ^{**}	2.03 ± 2.85 ^{**}	-15.61 [△] (303.62 ^{##})	-5.60 [△] (5.05 [#]) ^{##}	43.24 ± 9.99 ^{**}
t	1.77	1.67	0.32	103.00 ^{△△}	266.00 ^{△△}	13.10
P	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

组内配对 t 检验: ** $P < 0.01$; Δ 示中位数(M);[#]示四分位间距; Δ Δ 示配对资料的符号秩和检验的 T 值;组内配对符号秩和: $##P < 0.01$

2.2 2组治疗后FT3、FT4恢复正常所需时间比较

本研究中赛治加硒组FT4恢复正常所需时间为(5.4 ± 2.9)周,明显少于赛治组的(7.6 ± 3.4)周($t = 2.78, P < 0.05$)。赛治加硒组FT3恢复正常所需时间为(4.9 ± 2.1)周,少于赛治组的(6.5 ± 3.2)周($t = 2.36, P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗后GD缓解率比较

赛治加硒组抗甲药物治疗12个月后GD缓解率为90.63%,明显优于赛治组的68.75%($P < 0.01$)(见表2)。

3 讨论

GD的治疗方法包括抗甲状腺药物、放射性碘

表 2 2 组患者治疗后 GD 缓解率比较 (n)

分组	n	缓解	未缓解	缓解率/%	χ^2	P
赛治组	32	22	10	68.75		
赛治加硒组	32	29	3	90.63	4.73	<0.01
合计	64	51	13	79.69		

治疗及手术治疗。在大多数国家首选的治疗方法是抗甲状腺药物,包括甲巯咪唑、卡比马唑和丙硫氧嘧啶。甲巯咪唑已经成为最常见的处方抗甲状腺药物^[5]。甲巯咪唑治疗时间应持续至少 12 个月,在此期间甲状腺功能通常可恢复正常,但缓解期的持续时间是不可预测的,复发率可高达 50%。FT3、FT4 水平可以判定抗甲状腺药物治疗甲亢的效果,FT3、FT4 恢复正常后患者的临床症状缓解,可增加患者治疗的信心及依从性^[6]。

有证据^[7]表明,在 GD 患者中补硒是有效和安全的。硒在体内发挥抗癌作用、抗氧化作用、清除自由基、免疫调节、代谢调节等多种生物学作用。甲状腺是含硒量最多的器官,硒对维持正常的甲状腺功能有重要意义。硒以硒蛋白形式存在于甲状腺中,与甲状腺激素合成、活化、代谢和甲状腺的抗氧化损伤密切相关,缺硒可导致甲状腺激素代谢紊乱、降低抗氧化能力。硒的生物学效应主要由硒蛋白显著的抗氧化作用来实现的,而硒蛋白的抗氧化作用主要是通过谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)介导的。已有报道^[8]GPx 在 GD 患者血清及甲状腺滤泡细胞中明显升高。GD 患者代谢处于亢进状态,细胞耗氧量增加导致线粒体功能障碍,产生氧自由基(ROS)并导致氧化及抗氧化防御机制失衡,引起氧化应激和组织损伤^[9]。通过激活 GPx,硒调节的抗氧化防御系统被激活。但随着疾病持续时间延长和疾病的严重程度加重,该系统可能会趋于饱和,因此补硒是必要的。同时 GD 患者体内存在免疫紊乱和炎症反应,甲状腺球蛋白及甲状腺过氧化物酶经由被破坏的甲状腺细胞释放入血,引发自身免疫反应。硒是有效的免疫调节剂,在甲状腺免疫调节机制中有重要的作用。硒酵母胶囊是纯天然生物态制剂,硒经酵母进行生物转化,符合人体最佳硒需求量,安全无不良反应,到目前为止,并没有使用后出现不良反应的病例。本研究中赛治加硒组甲状腺功能恢复正常所需时间比赛治组明显缩短($P < 0.01$),这与 DOMOSLAWSKI 等^[10]研究一致。治疗 12 个月后赛

治加硒组 TPOAb 水平明显下降,其下降幅度均大于赛治组的下降幅度($P < 0.01$),同时 GPx-1 酶活力明显升高($P < 0.01$)。抗甲药物治疗 12 个月缓解率明显高于单服用抗甲药物的赛治组($P < 0.01$)。提示硒制剂能降低 TPOAb 的水平,提高 GPx-1 活力,缓解自身免疫,加强抗氧化防御机制,从而提高 GD 患者抗甲药物治疗的缓解率。

综上,硒影响 GD 的免疫调节及抗氧化过程,在抗甲状腺药物的协同作用下,补硒可能给 GD 患者带来一种新的治疗方法。长期的补硒是否具有相同的效果及是否能减少 GD 的复发率尚需进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] WU CT, TZENG JN, LAI JN, *et al.* Prescription profile of Chinese herbal products containing coumestrol, genestein, and/or daidzein among female users; an analysis of national health insurance data in Taiwan between 1997 and 2007 [J]. *Chin Med*, 2012, 7(1): 22.
- [2] DUMONT E, VANHAECKE F, CONELIS R. Selenium speciation from food source to metabolites; a critical review [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2006, 385(7): 1304.
- [3] CHAILURKIT LO, AEKPLAKORN W, ONGPHIPHADHANAKUL B. The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(1): 63.
- [4] GARTNER R, GASNIER BC. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis [J]. *Biofactors*, 2003, 19(3/4): 165.
- [5] EMILIANO AB, GOWERNALE L, PARKS M. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2227.
- [6] TAKAMATSU J, KUMA K, MOZAI T. Serum triiodothyronine to thyroxine ratio; a newly recognized predictor of the outcome of hyperthyroidism due to Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 62(5): 980.
- [7] MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE, *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1920.
- [8] KIHARA M, KONTANI K, YAMAUCHI A, *et al.* Expression of thioredoxin in patients with Graves' disease [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 15(5): 795.
- [9] KÖHRLER J. Selenium and the control of thyroid hormone metabolism [J]. *Thyroid*, 2005, 15(8): 841.
- [10] DOMOSLAWSKI P, PULA B, LUKIENCZUK T. Expression of estrogen and progesterone receptors and Ki-67 antigen in Graves' disease and nodular goiter [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2013, 51(2): 135.

(本文编辑 刘梦楠)