

◇ 综 述 ◇

维生素 D 与 Graves 病的研究进展

王玉婵 综述 邢学农 审校

摘要 人体维生素 D (Vit D) 主要来自紫外线照射皮肤后合成和膳食获取, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 是 Vit D 主要的活性形式, Vit D 具有调节钙磷代谢的作用, 与自身免疫性疾病有密切关系。Graves 病 (GD) 是一种器官特异性自身免疫性疾病。Vit D 与 GD 患者甲状腺刺激抗体 (TSAb) 及甲状腺功能相关, 其可能机制包括 Vit D 受体 (VDR) 基因多态性、 1α -羟化酶 (CYP27B1) 基因多态性及 Vit D 抑制 CXCL10 分泌等。Vit D 不足与 GD 患者骨量减少相关。

关键词 维生素 D; Graves 病; 骨密度

中图分类号 R 581.11

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)01-0130-04

Graves 病 (Graves disease, GD) 又称毒性弥漫性甲状腺肿, 是一种伴甲状腺素合成增多的器官特异性自身免疫性疾病, 主要由甲状腺刺激抗体 (thyroid-stimulating antibody, TSAb) 引起, 约占临床全部甲状腺功能亢进症 (甲亢) 的 80% 以上。随着生活方式的改变, 精神、情绪、环境等因素影响, GD 患病率呈逐年上升趋势。研究^[1]显示维生素 D (vitamin D, Vit D) 有免疫调节作用, 近年来研究者开始关注 Vit D 与 GD 之间的关系。

1 Vit D 代谢及生理作用

1.1 Vit D 的代谢 Vit D 是人体必需的一种维生素, 主要是由皮肤内的 7-脱氢胆固醇经 270 ~ 300 nm 紫外线激活生成, 也可以通过膳食获取。人体中的 Vit D 首先在肝脏线粒体经 25-羟化酶作用转变为 25-羟维生素 D [$25(\text{OH})\text{D}$]。 $25(\text{OH})\text{D}$ 在肾小管上皮细胞的线粒体内 1α -羟化酶 (CYP27B1) 作用下生成 $1,25$ -二羟维生素 D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]。 $25(\text{OH})\text{D}$ 是肝内储存及血液中运输的形式, 在肝内可与葡萄糖醛酸或硫酸结合, 随胆汁排出体外。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 是 Vit D 主要的活性形式。当 $1,25$

($\text{OH})_2\text{D}$ 足量时, 它可进一步在肾脏 24-羟化酶 (CYP24) 作用下转化为 $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的分解代谢与 $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的途径相类似, 24 位羧基化后进一步氧化成 24 位氧络物, 然后侧链分裂。 Vit D 的分解代谢主要场所在肝内, 其代谢物排入胆汁中。

1.2 Vit D 水平的评估 Vit D 水平通常用血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 的浓度表示, 最佳血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 浓度尚未达成共识, 目前国际上普遍认同以下定义: 血清 $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ 为 Vit D 缺乏, $20 \sim 30 \text{ ng/ml}$ 为不足, $\geq 30 \text{ ng/ml}$ 为充足^[2]。然而, 美国医学研究所 (IOM) 近期的一项报告定义血清 $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ 为 Vit D 不足, $20 \sim 50 \text{ ng/ml}$ 为“正常”, 而 $> 50 \text{ ng/ml}$ 被视为“过度”^[3]。 Vit D 中毒较罕见, 直至 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平 $> 150 \text{ ng/ml}$ 才可出现^[4], 其特点是高钙血症, 长期可导致肾或膀胱结石, 甚至肾衰竭。

1.3 Vit D 的生理作用 Vit D 的经典作用是参与调节钙、磷代谢, 随着对 Vit D 作用研究的深入, 人们发现 Vit D 具有越来越多的生物学效应, 其涉及的功能扩展到影响细胞增殖分化、细胞凋亡、免疫调节、基因组稳定、中枢神经系统神经发育等。 Vit D 缺乏人群罹患骨质疏松、肿瘤、糖尿病、心衰和精神等疾患的风险明显增加。

2 Vit D 与 GD

近年来不少学者证实 Vit D 与 GD 存在相关性, 但结果尚不完全一致。 Yamashita et al^[5] 对 208 例 GD 患者 (146 例女性, 62 例男性) 的血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平进行评估, 发现 Vit D 缺乏症在女性患者中的患病率为 40%, 在男性患者中的患病率为 18%, 且女性 GD 患者血清中 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平明显低于男性 GD 患者。 刘新慧等^[6] 检测 50 例 GD 患者和 20 例健康人的血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 、TSAb 及甲状腺功能, 并对 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与其他检测指标进行相关分析, 结果发现 GD 组 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 显著低于对照组, GD 组 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与 TSAb、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 呈负相关, 与促甲状腺

2013-06-14 接收

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院内分泌科, 合肥 230001

作者简介: 王玉婵, 女, 硕士研究生;

邢学农, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-

mail: xinsyl@126.com

激素(TSH)呈正相关。Yasuda et al^[7]对26例初发GD的女性患者和46例甲状腺功能正常且甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与甲状腺球蛋白抗体(TgAb)均为阴性的健康女性进行病例对照研究,结果提示GD患者血清25(OH)D₃明显低于对照组[(14.4±4.9) vs (17.1±4.1) ng/ml],Vit D缺乏症患病率在GD患者中明显高于对照组(65.4 vs 32.4%)。此外,血清25(OH)D₃水平与甲状腺大小呈显著负相关。但未发现血清25(OH)D₃与TSH、FT3、FT4及TSH受体抗体存在相关性。目前的临床试验研究结果尚不能明确Vit D缺乏与GD的发生发展有关。但有动物实验进行了相关描述,Misharin et al^[8]用表达促甲状腺激素受体或其亚A单位的腺病毒免疫BALB/c小鼠,诱导GD甲状腺功能亢进,并将这些小鼠分为2组,分别予以Vit D缺乏饮食和正常饮食,结果发现正常饮食组GD甲亢的比例逐渐下降,而Vit D缺乏饮食组GD甲亢比例一直保持较高水平。

3 Vit D影响GD的可能机制

3.1 Vit D受体(VDR)基因多态性与GD Vit D通过与靶细胞VDR结合发挥对结构基因表达的调节作用,VDR基因存在单个碱基突变,这种突变在人群中有一定的分布频率,这种单个核苷酸突变称为单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),可以通过多聚酶链反应限制性内切酶进行识别,即为限制性片段长度多态性。目前普遍受关注的VDR基因多态性分别对应限制性内切酶Fok I、Bsm I、Apa I、Taq I的酶切位点,依次位于第2外显子、第8内含子、第8内含子及第9外显子。根据特定限制性内切酶酶切位点的存在与否分类,将含有Apa I、Bsm I、Fok I、Taq I酶切位点的分别称为a、b、f、t型,不含相应酶切位点的称为A、B、F、T型。近年来不少研究者注意到VDR基因多态性与GD易感性之间的关系,并对此进行了大量的研究。Zhou et al^[9]针对亚洲人和高加索人的一项大样本调查研究表明,VDR基因Apa I、Bsm I和Fok I的多态性与亚洲人GD的易感性相关,而VDR基因Apa I、Bsm I、Fok I、Taq I的多态性均与高加索人GD无关。康东红等^[10]对天津地区汉族人VDR基因多态性与GD的关联性进行研究,发现正常人与GD患者VDR-Apa I、VDR-Bsm I基因型、等位基因的频率差异无统计学意义。因此推断VDR-Apa I、VDR-Bsm I基因型不能作为预

测中国汉族人发生GD的危险性遗传标志。Horst-Sikorska et al^[11]选取了75例GD女性患者与163例无GD既往史及家族史的健康女性进行基因多态性分析,结果发现显性等位基因F与GD有一定相关性($OR=1.93$)。携带等位基因F的个体患GD的比率高出非携带者近2倍。由此推断等位基因F携带者易患GD。Chen et al^[12]对中国台湾88例GD患者和90例健康者VDR基因Fok I基因多态性进行了对照研究,结果显示与正常对照组比较,GD患者中的C(或F)等位基因分布频率显著增高(65.9% vs 47.2%),而T(或f)等位基因明显减少(34.1% vs 52.8%)。从而推测VDR-FokI基因T/C多态性可能是预测GD发生的一个遗传标记。

3.2 CYP27B1基因多态性与GD CYP27B1是活性Vit D的关键限速酶,CYP27B1基因位于12号染色体(12q13.1~q13.3),由9个外显子和8个内含子组成。近年来有研究显示CYP27B1基因多态性与GD有一定关联性。Kurylowicz et al^[13]对波兰326例GD患者和175例健康对照者进行CYP27B1基因的分析,发现GD患者CYP27B1启动子-1260 C/A的CC基因型及C等位基因频率显著高于对照组(47% vs 33%; 67% vs 56%)。我国杨静等^[14]的研究结果显示,CYP27B1启动子-1260位点基因型和等位基因的频率分布在GD组与对照组之间存在显著差异。但康毓芝等^[15]的研究则表明CYP27B1启动子-1260C/A位点多态性与宁夏汉族成年人GD患者易感性未见相关。CYP27B1基因多态性与GD之间的相关性尚不明确,有待进一步研究。

3.3 Vit D对趋化因子配体-10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)的影响 CXCL10属于趋化因子家族的非ELR亚组趋化因子,CXCL10在淋巴细胞、单核/巨噬细胞及成纤维细胞和多种组织上皮细胞中由干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导而合成。CXCL10主要趋化已活化的T淋巴细胞和单核细胞,在慢性炎症、自身免疫性疾病和肿瘤等多种疾病的病理过程中起重要作用。CXCL10在GD初发阶段有重要的病理生理学作用。Antonelli et al^[16]在对33例GD患者和11例毒性结节性甲状腺肿患者的研究中发现血清CXCL10水平在初发的GD患者中显著增高。Crescioli et al^[17]的体外研究发现甲硫咪唑(methimazole, MMI)可降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)对IFN- γ 的协同作用,使IFN- γ 诱导的CXCL10分泌减少,从而起到免疫调节作用。Borgogni et al^[18]比较了Vit D类似物

elocalcitol 与 MMI 对 CXCL10 分泌的作用,发现 elocalcitol 可抑制 IFN- γ 和 TNF- α 诱导的 CXCL10 分泌,而后者只抑制 IFN- γ 途径,且 elocalcitol 的抑制作用明显强于 MMI。

4 Vit D 与 GD 骨密度 (bone mineral density, BMD)

甲状腺激素与骨的生长关系密切^[19],它可促进骨骼的发育,维持成人骨骼结构和强度。文献^[20]报道甲亢可导致继发性骨质疏松。有研究^[21]表明男性 GD 患者的骨代谢标志物较正常对照组明显增高,其 BMD 较正常对照组显著降低,骨代谢标志物与血清 FT3、FT4 呈明显正相关,与 TSH 呈负相关,甲亢状态的持续时间与骨代谢标志物的水平呈正相关,与 BMD 的 Z 值呈负相关。另有研究^[22]表明 GD 患者的 BMD 明显低于正常对照组(均为绝经前女性),经(18 $\pm$ 3)个月的抗甲状腺药物治疗后,BMD 较前明显改善,然而停药 18 个月后股骨颈 BMD 再次降低,且 BMD 与 TRAb 呈正相关,与 FT4 呈负相关,从而推断在绝经前女性 GD 患者中,甲状腺功能对骨代谢有一定影响。Jyotsna et al^[23]发现 GD 患者的髌部、脊椎及前臂 BMD 较正常对照组明显减低,且经治疗后各部位 BMD 显著改善。但 Jyotsna et al^[23]发现这些 GD 患者普遍存在 Vit D 不足,因此提出疑问若予以补充 Vit D,这些患者的 BMD 是否有更大程度的提高。王朝迅等^[24]对未治疗的 136 例 GD 患者用抗甲状腺药物 MMI 或丙基硫氧嘧啶治疗,其中 47 例加用 Vit D 或 1,25(OH)₂D 及钙剂,治疗 1 年后,随着甲亢的控制,甲亢患者血清中碱性磷酸酶和 24 h 尿钙水平恢复正常,BMD 明显升高,其骨量减少与骨质疏松发生率也有不同程度改善;进一步分析显示,加用 Vit D 和钙剂治疗的患者上述指标改善较单纯抗甲状腺药物治疗者明显。Dhanwal et al^[25]将 30 例甲亢患者分为 Vit D 缺乏组和 Vit D 充足组,分别测量其 BMD,结果表明,Vit D 缺乏组的髌部及前臂 BMD 明显低于 Vit D 充足组,提示 Vit D 不足与甲亢患者骨量减少有一定的相关性。

目前有关 Vit D 与 GD 的研究结果尚不一致,可能与年龄、性别、种族、环境及女性的绝经状态等因素相关。因此还需要进一步针对不同人群进行大样本临床研究,从而更好地为临床治疗提供依据。

参考文献

[1] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapil M, et al. Vitamin D and auto-

immune thyroid diseases[J]. *Cell Mol Immunol* 2011 8(3): 243-7.

[2] Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review[J]. *Nat Rev Cardiol* 2009 6(10): 621-30.

[3] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know[J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 96(1): 53-8.

[4] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med* 2007 357(3): 266-81.

[5] Yamashita H, Noguchi S, Takatsu K, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease[J]. *Endocr J* 2001 48(1): 63-9.

[6] 刘新慧, 张会娟. 血清 25-(OH) D₃ 与自身免疫性甲状腺疾病体液免疫的相关性[J]. *实用医学杂志* 2012 28(9): 1455-7.

[7] Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease[J]. *Endocrine* 2012 42(3): 739-41.

[8] Misharin A, Hewison M, Chen CR, et al. Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thyrotropin receptor immunization[J]. *Endocrinology* 2009 150(2): 1051-60.

[9] Zhou H, Xu C, Gu M. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and Graves' disease: a meta-analysis[J]. *Clin Endocrinol* 2009 70(6): 938-45.

[10] 康东红, 邱明才, 高 硕, 等. 天津地区汉族人维生素 D 受体基因多态性与 Graves 病的关联性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志* 2005 21(2): 128-9.

[11] Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density in young women with Graves' disease[J]. *Acta Biochim Pol* 2008 55(2): 371-80.

[12] Chen RH, Chang CT, Chen HY, et al. Association between vitamin-D receptor gene FokI polymorphism and Graves' disease among Taiwanese Chinese[J]. *J Clin Lab Anal* 2007 21(3): 173-7.

[13] Kurylowicz A, Badenhoop K. CYP27B1 gene polymorphism is associated with Graves' disease in a Polish population study[J]. *Thyroid* 2005 15(9): 1107-8.

[14] 杨 静, 熊 丰. CYP27B1 基因启动子多态性与自身免疫性甲状腺疾病的相关性[J]. *南方医科大学学报* 2008 28(4): 606-7.

[15] 康毓芝, 陈耀平, 杨宝珍, 等. 宁夏汉族 Graves 病与 CYP27B1 基因启动子 -1260C/A 多态性相关性研究[J]. *宁夏医科大学学报* 2011 33(6): 540-2.

[16] Antonelli A, Fallahi P, Rotondi M, et al. Increased serum CXCL10 in Graves' disease or autoimmune thyroiditis is not associated with hyper- or hypo-thyroidism per se, but is specifically sustained by the autoimmune, inflammatory process[J]. *Eur J Endocrinol* 2006 154(5): 651-8.

麻醉与老年患者术后认知功能障碍的研究进展

陈琛 综述 徐光红 李元海 审校

摘要 术后认知功能障碍(POCD)是手术麻醉后一种常见的并发症,是麻醉学和认知神经科学研究的热点,但其发病机制至今尚未清楚。越来越多的证据表明麻醉可以导致或增加老年患者POCD的发生风险,而且老年患者术后阿尔茨海默病(AD)的发生与麻醉的潜在关系也是近年来的研究热点。现主要从麻醉药物、麻醉方法等方面对麻醉与老年患者包括POCD与AD在内的术后认知功能改变的关系作一综述,为临床麻醉方案实施及POCD防治提供参考,减少老年患者术后并发症的发生,促进患者的恢复。

关键词 麻醉; 术后认知功能障碍; 发病机制

中图分类号 R 614

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)01-0133-04

近年来麻醉方法与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的关系逐渐成为研究热点^[1],即麻醉方法选择是否会导致术后老年患者认知功能障碍,以及不同的麻醉方法是否对术后老年患者认知功能障碍的发生率产生不同的影响,这与麻醉方式及麻醉药物的选择有直接关联。文献^[2]报道显示不同的麻醉方式、麻醉药物对老年术后早期认知功能障碍有不同的影响,POCD可影响疾病的恢复、延长住院时间、降低生活质量、增加

死亡率、加重社会经济负担等。现总结近年来国内外文献资料,对麻醉导致老年患者POCD的可能机制作一归纳。

1 认知功能障碍概述

认知是机体认识和获取知识的智能加工过程,涉及学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列随意、心理和社会行为。认知的基础是大脑皮层的正常功能,任何引起大脑皮层功能和结构异常的因素均可导致认知功能障碍。本文所侧重讨论的是与手术麻醉相关的认知功能障碍。

1.1 POCD POCD是指患者在麻醉或手术后出现精神活动、人格、社交活动以及认知能力等功能的变化,表现为记忆力、注意力及语言理解能力等的损害和社交能力的降低,多见于接受大手术、急诊手术后的老年患者^[3]。目前认为POCD是多因素相互影响、协同作用的结果,其危险因素包括年龄、受教育程度、动脉粥样硬化疾病、麻醉、手术、围术期并发症等^[4]。一般认为POCD是在中枢神经系统退化的基础上,由手术和麻醉、多种因素联合诱发或加重的神经功能退行性改变,涉及中枢神经、内分泌和免疫3大系统的紊乱^[5]。

1.2 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD是一种以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病,特征性病理改变为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)沉积形成细胞外

2013-08-07 接收

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院麻醉科, 合肥 230022

作者简介: 陈琛, 女, 硕士研究生;

李元海, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: liyuanhai-1@163.com

- [17] Crescioli C, Cosmi L, Borgogni E, et al. Methimazole inhibits CXC chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes [J]. *J Endocrinol* 2007, 195(1): 145-55.
- [18] Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells [J]. *Endocrinology* 2008, 149(7): 3626-34.
- [19] Williams G R. Actions of thyroid hormones in bone [J]. *Endokrynol Pol* 2009, 60(5): 380-8.
- [20] Safi S, Hassikou H, Hadri L, et al. Evaluation of bone mineral density in hyperthyroid patients before and after medical therapy [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2006, 67(1): 27-31.
- [21] El Hadidy el H M, Ghonaim M, El Gawad S Sh, et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men [J]. *BMC Endocr*

- Disord*, 2011, 11: 15.
- [22] Belsing T Z, Tofteng C, Langdahl B L, et al. Can bone loss be reversed by antithyroid drug therapy in premenopausal women with Graves' disease [J]. *Nutr Metab* 2010, 7: 72.
- [23] Jyotsna V P, Sahoo A, Ksh S A, et al. Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population [J]. *Indian J Med Res* 2012, 135: 36-41.
- [24] 王朝迅, 陈小盼. 甲亢患者治疗前后骨生化指标和骨密度变化的临床研究 [J]. *中国热带医学* 2011, 11(5): 624-6.
- [25] Dhanwal D K, Kochupillai N, Gupta N, et al. Hypovitaminosis D and bone mineral metabolism and bone density in hyperthyroidism [J]. *J Clin Densitom* 2010, 13(4): 462-6.