

硒与自身免疫性甲状腺疾病

张怡 袁卫红

【摘要】 硒作为人体必需的一种微量元素,在机体中参与甲状腺激素的合成、活化及代谢,从而影响甲状腺功能。在自身免疫性甲状腺疾病(AITD)中,硒的水平低于正常值。低硒可能通过影响甲状腺的滤泡上皮细胞内多种含硒蛋白酶和(或)影响机体的免疫功能而导致 AITD 的发生与发展。给 AITD 患者补硒,为该病的治疗和预后开辟了一条新路。

【关键词】 硒;自身免疫;甲状腺疾病

Selenium and autoimmune thyroid disease ZHANG Yi, YUAN Wei-hong. Department of Nuclear Medicine, the Secord Affiliated Hospital of Kunming University, Kunming 650101, China

Corresponding author: YUAN Wei-hong, Email: yuantianhe@163.com.

【Abstract】 As one of the essential trace elements, selenium takes part in the synthesis, activation and metabolism of thyroid hormones so as influencing thyroid function. In autoimmune thyroid disease, the level of selenium is lower than normal. The low serum selenium level may have impact on the multiple selenoproteinase on the surface of follicular epithelial cell or on the immune system of the body resulting in the occurrence and progression of thyroid disease. Selenium supplementation should be one of the potential and new measures for the prevention and therapy of autoimmune thyroid disease.

【Key words】 Selenium; Autoimmune; Thyroid disease

1 硒的简介

硒是人体必需的微量元素,对人类健康极为重要。1817年,瑞典化学家 Berzelius 首次发现硒元素,早期的研究认为,硒是一种毒性物质。直到1957年 Schwarz 和 Foltz^[1]才发现硒作为微量元素在哺乳动物体内所发挥的作用,如:促进人和动物的生长,而且低浓度的硒可有助于防止肝坏死。1973年,Rotruck 等^[2]首次发现硒是红细胞谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的基本组成成分。近年来的研究发现,硒还具有许多重要的生物学功能,硒代半胱氨酸(selenocysteine, Sec)已被科学家们称为21世纪的氨基酸^[3]。目前的研究发现,多种疾病与硒缺乏有关,如甲状腺疾病、克山病、癌症、心脑血管疾病、糖尿病、不育症、阿尔茨海默病、帕金森病和免疫系统功能紊乱等^[4-7]。

硒在体内的重要生物活性形式是 Sec,硒以 Sec 的形式形成的蛋白质,称为硒蛋白。目前人体内已发现 30 余种硒蛋白,主要有 6 大类:GPx、

脱碘酶、硒蛋白 P、硒蛋白 W、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase, TrxR)和硒代磷酸合成酶,其中后两者是最新发现的含硒酶。硒在体内除硒蛋白外,还有多种存在形式,如硒代氨基酸、硒的烷基化物、硒谷胱甘肽等。由于硒在体内存在的多种生物活性形式都具有氧化还原活性^[8-9],所以他们能促进机体的生长发育及维持机体正常代谢。

2 硒的生物学功能

2.1 抗氧化作用

硒是一些抗氧化酶的组成成分,特别是 GPx,可以消除活性氧及自由基,维护细胞膜正常结构和功能。同时,TrxR 也可以维持细胞内还原状态。研究表明,GPx 和 TrxR 均能去除过氧化氢和减少超氧化物的产生^[10-11]。

2.2 增强机体免疫功能

硒几乎存在于所有免疫细胞中,具有免疫激发效应。硒可以上调淋巴细胞和自然杀伤细胞表面的白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)受体的表达,从而促进其与 IL-2 的相互作用,对活化 T 细胞的增殖和细胞毒 T 细胞的分化都相当重要,达到增强机体的非特异性免疫,调节细胞因子的分泌的作

用。研究表明, 硒可以影响机体免疫功能^[12-14]。

2.3 拮抗有毒物质

硒在体内能与汞、镉、铅等对人体有害的重金属离子结合, 将其排出体外, 从而起到解毒和排毒的作用^[15-16]。

2.4 对人体多个器官的作用

硒还具有维持血液及心血管结构及功能、调节血糖、维持雄性生殖能力以及维持脑功能的正常发挥的作用。

3 硒参与甲状腺的生理功能

甲状腺是人体器官中含硒量最高的, 其次为肝脏和肾脏。甲状腺的滤泡上皮细胞能表达众多功能性含 Sec 的酶, 已确定的酶有 4 类: GPx、脱碘酶、TrxR 及硒蛋白 P。其中, 与甲状腺关系最密切的为 GPx 和脱碘酶。它们在甲状腺的抗氧化系统、免疫系统以及甲状腺激素的合成、活化、代谢过程中发挥重要作用。

3.1 硒与甲状腺抗氧化系统

在甲状腺激素合成过程中, 甲状腺的滤泡上皮细胞不断产生 H_2O_2 , 其浓度大于甲状腺碘化过程的需要。由于甲状腺的滤泡囊内含硒, 甲状腺可以高度表达 GPx。GPx 属于抗氧化酶, 可以去除甲状腺滤泡上皮产生的 H_2O_2 脂质和磷脂过氧化物, 从而维持甲状腺细胞膜的完整性。细胞内 GPx、血清中的 GPx、胃肠道的 GPx、磷脂氢谷胱甘肽过氧化物酶(phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, PHGPx)也均可以在甲状腺表达^[17-18], 它们均由 4 个相同的亚基构成, 每个亚基含有一个硒原子, 均可分解 H_2O_2 。正是存在上述硒蛋白组成的抗氧化系统, 甲状腺才能维持其正常功能。

3.2 硒对甲状腺激素代谢的调节

脱碘酶包括 I、II、III 3 种类型。脱碘酶 I 分布于甲状腺、肝脏、肾脏和脑垂体, 催化甲状腺素(tetraiodothyronine, T_4)的 5 位脱碘, 转化为三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3), 控制血循环中 T_3 水平。脱碘酶 II 存在于甲状腺、中枢神经系统和骨骼肌中, 催化局部组织 T_4 的 5 位脱碘, 控制局部组织的 T_3 水平。脱碘酶 III 分布于妊娠子宫、胎盘、胚胎肝脏、新生儿的脑组织和皮肤中, 可将 T_3 转化为逆三碘甲状腺原氨酸, 并可将 T_3 转化为二碘甲状腺原氨酸。所以, 硒参与甲状腺激素代谢的调

节过程。其中, 脱碘酶 I 对甲状腺激素代谢的影响最大。当机体缺少硒时, 脱碘酶 I 的活性或者表达量会受到影响, 这就导致甲状腺激素代谢的异常, 表现为垂体-甲状腺轴的功能紊乱, 即血浆中促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高及 T_3 下降, 或者 T_4 升高。

4 硒与自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)

4.1 AITD 的简述

AITD 是一组作用于甲状腺细胞和体液免疫反应的综合征, 也是一种临床上常见的器官特异性自身免疫性疾病。目前提出的 AITD 包括 Graves 病、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、Graves 眼病、特发性黏液性水肿、产后甲状腺炎和甲状腺功能减退、药物诱导性甲状腺炎^[19]等。AITD 的发病机制十分复杂, 目前尚未彻底阐明, 与多种因素协同作用有关, 包括遗传、内外环境因素、免疫因素、细胞凋亡等。

4.2 硒与甲状腺自身免疫紊乱的关系

4.2.1 硒影响甲状腺自身免疫发生发展的机制

已有研究表明, 硒能有效地提高机体的体液免疫和细胞免疫功能, 增强 T 细胞介导的特异性免疫反应, 有利于诱导细胞毒性 T 淋巴细胞, 并明显增强其细胞毒活性, 还能显著提高吞噬过程中吞噬细胞的存活率和吞噬率^[20]。缺硒会伴有免疫力的下降, 细胞免疫及 B 淋巴细胞功能均可受损。当机体处于低硒状态下时, 可导致甲状腺组织的免疫紊乱及慢性炎症的发生, 而且, 低硒会使抗氧化酶 GPx 活性下降, 导致甲状腺细胞损伤, 使甲状腺自身免疫反应加重。研究表明, AITD 患者处于低硒状态可能是导致 AITD 的病因或诱因^[21], 其原因为: 硒蛋白既是抗氧化剂又是抗炎剂, 低硒时自由基清除系统活性不足, 导致甲状腺细胞损伤, 加重甲状腺的自身免疫状态。硒可以拮抗自由基水平增高造成的细胞凋亡异常状态, 从而使具有遗传易感的个体发病或病情加重。低硒将导致脱碘酶活性低下, T_4 转化为 T_3 障碍, 甲状腺激素水平紊乱, 从而参与甲状腺功能减退症(甲减)的发生。同时, 甲状腺激素在 RNA 的水平下, 可以影响参与硒蛋白生物合成的数种酶的血清浓度^[22]。硒还具有减少甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)浓度的作用, 以此对甲状腺功能产生密切影响^[23]。低硒时宿

主难以维持良好的免疫功能和适当的氧化还原状态,易于感染病原微生物,增加 Graves 病发病的危险。低硒还可使抑郁等负面情绪增加,从而诱发 AITD。

低硒加重 AITD 的机制是由于促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)模拟 TSH 作用于 TSH 受体,致使大量甲状腺激素合成,在这一过程中生成了过量的 H_2O_2 。低硒时,继发 GPx 及 TrxR 抗氧化活性降低,引起甲状腺氧化系统和抗氧化系统失衡,氧化应激加重了甲状腺组织损伤^[24]。也有学者认为,Graves 病的发生与低硒状态下 T 淋巴细胞亚型——辅助性 T 淋巴细胞 1 型(helper T lymphocyte type 1, Th1)和 Th2 的失衡有关。当 Th1 占优势时,分泌大量炎性细胞因子与甲状腺炎性反应损伤有关^[25]。硒的这种作用可能是影响 Graves 病预后的机制之一。

4.2.2 硒与不同甲状腺功能状态的关系

当低硒引起的免疫紊乱以 Th1 型细胞因子介导的细胞免疫为主时,引起甲状腺组织淋巴细胞浸润,释放细胞因子并产生大量氧自由基,破坏甲状腺滤泡细胞,导致甲减发生;当以 Th2 型细胞因子介导的体液免疫为主时,产生大量甲状腺兴奋性抗体,刺激甲状腺激素合成,导致甲状腺功能亢进症(甲亢)发生。Graves 病和桥本氏甲状腺炎(Hashimotos thyroiditis, HT)患者的硒水平无显著性差异,可能是因为低硒诱发的免疫紊乱和慢性炎症可使一部分患者发生 Graves 病,而另一些患者发生 HT。Cinaz 等^[26]研究证实,硒的水平与 TSH 呈负相关,当硒水平低于 $80 \mu\text{g/L}$ 时, TSH 明显增高。且高于硒浓度在 $80\sim 120 \mu\text{g/L}$ 范围内的 TSH 值,这提示硒营养状态的变化确实可以通过影响甲状腺激素代谢及下丘脑-垂体轴的负反馈作用来调节甲状腺功能。硒还可抑制甲状腺激素受体的活性,降低甲状腺激素与之结合的概率,其基础代谢率随之降低,可以缓解缺氧,防止大量自由基的产生,抑制甲状腺疾病的发生和发展,对甲状腺激素代谢稳态的维持具有重要作用^[27]。

4.2.3 补硒对 AITD 的作用

有临床研究证实, AITD 患者可受益于补充硒制剂。Mittag 等^[22]观察了补充硒在治疗 AITD 中的疗效,结果表明,硒可以降低甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平。颜美

珠等^[28]研究了 115 例确诊为 HT 的患者,其中 59 例给予亚硒酸钠联合左旋甲状腺素(levothyroxine, LT_4)治疗,其余 56 例患者以单纯 LT_4 治疗,随访 3 个月后,结果发现,硒联合治疗组中 56% 患者 TPOAb 降低, 61% 患者甲状腺球蛋白抗体(thyroid globulin antibody, TgAb)降低,此结果优于单纯 LT_4 治疗组。Wertenbruch 等^[29]对 83 例 Graves 病患者的研究发现,硒浓度大于 $120 \mu\text{g/L}$ 的患者全部缓解,提示硒水平大于 $120 \mu\text{g/L}$ 时可影响 Graves 病的转归。Bacic-Vrca 等^[30]对 56 例 Graves 病患者给予甲硫咪唑联合硒制剂的治疗发现,与单纯使用甲硫咪唑治疗的另一组 Graves 病患者相比,联合治疗组的甲状腺功能较快恢复正常。Negro 等^[31]对甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的 169 例孕妇进行研究,随机分为两组,一组 85 例孕妇给予硒蛋氨酸治疗;另一组 84 例孕妇服用安慰剂,干预时间从孕 12 周后至产后一年,结果发现,补硒组的孕妇产后甲状腺炎和甲减的发生率显著降低。Nacamulli 等^[32]研究发现,使用生理剂量的硒($80 \mu\text{g/d}$)治疗较轻的 AITD 患者,12 个月后患者 TPOAb 及 TgAb 分别下降了 30% 及 19%,这个试验表明,长期固定服用生理剂量的硒能够治疗 AITD。

4.2.4 硒与 AITD 相关临床症状的关系

从甲状腺无肿大到甲状腺 II 度肿大,硒水平有下降趋势。目前 AITD 患者甲状腺损害的机制仍不十分明确,可能是多种因素相互作用的结果。硒可能通过调节炎症、免疫反应或促使细胞凋亡等手段使甲状腺尽可能保持正常状态。硒在甲状腺突眼的发生和发展中,虽然不占主要地位,但对眼部症状仍有一定影响。其机制可能是通过改善免疫紊乱以及过氧化损伤密切相关的炎症状态来发挥作用。病程长的 AITD 患者硒水平仍低,也许是因为常规治疗不能有效控制炎症反应,致使抗氧化机制在慢性炎症进展中逐渐衰竭,导致许多患者虽然经过长期治疗,但甲状腺肿和眼部症状仍不满意。还有一些患者可能在持续的低硒状态下由亚临床症状发展为临床症状或甲状腺功能异常。

5 结语

综上所述,硒对于维护人体正常机能以及垂体-甲状腺轴的功能具有重要作用,缺硒与 AITD 发病有关。鉴于大多研究都发现 AITD 患者硒水平

显著低于健康人群, 给 AITD 患者补硒, 为 AITD 患者的治疗和预后开辟了新的临床思路。

参 考 文 献

- [1] Schwarz K, Foltz CM. Factor 3 activity of selenium compounds. *J Biol Chem*, 1958, 233(1): 245-251.
- [2] Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathion peroxidase. *Science*, 1973, 179(4073): 588-590.
- [3] Kvicala J. Selenium and the organism. *Cas Lek Cesk*, 1999, 138(4): 99-106.
- [4] Combs GF, Clark LC, Turnbull BW. An analysis of cancer prevention by selenium. *Biofactors*, 2001, 14(1-4): 153-159.
- [5] Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*, 2000, 356(9225): 233-241.
- [6] Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*, 2008, 168(4): 404-410.
- [7] Beckett GJ, Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*, 2005, 184(3): 455-465.
- [8] Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6): 815-827.
- [9] Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuzniarz-Rymarz S, et al. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 141(1-3): 65-75.
- [10] Miranda SG, Purdie NG, Osborne VR, et al. Selenomethionine increases proliferation and reduces apoptosis in bovine mammary epithelial cells under oxidative stress. *J Dairy Sci*, 2011, 94(1): 165-173.
- [11] Plano D, Baquedano Y, Ibanez E, et al. Antioxidant-prooxidant properties of a new organoselenium compound library. *Molecules*, 2010, 15(10): 7292-7312.
- [12] Erdamar H, Cimen B, Culcernal H, et al. Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma. *Clin Biochem*, 2010, 43(7-8): 650-654.
- [13] Zagrodzki P, Nicol F, Arthur JR, et al. Selenozymes, laboratory parameters, and trace elements in different types of thyroid tumor. *Biol Trace Elem Res*, 2010, 134(1): 25-40.
- [14] Brozmanová J, Mániková D, Vlčeková V, et al. Selenium: a double-edged sword for defense and offence in cancer. *Arch Toxicol*, 2010, 84(12): 919-938.
- [15] Lazarus M. Cadmium and selenium interaction in mammals. *Arch Hig Rada Toksikol*, 2010, 61(3): 357-369.
- [16] Kubasova ED, Kubasov RV. Effect of trace elements on thyroid structural and functional state(a review). *Gig Sanit*, 2008, (5): 79-81.
- [17] Gärtner R. Thyroid disorders during pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134(3): 83-86.
- [18] Sunde RA. mRNA transcripts as molecular biomarkers in medicine and nutrition. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(8): 665-670.
- [19] No authors. Autoimmune thyroid diseases and associated diseases. Continuing medical education seminar on endocrinology and immunology. *Srp Arh Celok Lek*, 2005, 133 Suppl1: 9-91.
- [20] Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1337-1387.
- [21] Kucharczyk M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases. *Biol Trace Elem Res*, 2002, 88(1): 25-30.
- [22] Mittag J, Behrends T, Hoefig CS, et al. Thyroid hormones regulate selenoprotein expression and selenium status in mice. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12931.
- [23] Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(12): 5180-5188.
- [24] Negro R. Selenium and thyroid autoimmunity. *Biologics*, 2008, 2(2): 265-273.
- [25] 汪新宇, 李全忠, 罗国春. 自身免疫性甲状腺疾病 Th1/Th2 相关细胞因子不同极化方向漂移的研究. *山东医药*, 2007, 47(31): 30-31.
- [26] Cinaz P, Karakas DS, Camurdan MO, et al. Goiter prevalence, serum selenium, and urine iodine status in a previously iodine-deficient area in Turkey. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 100(3): 185-193.
- [27] Chadio SE, Kotsampasi BM, Meneqatos JG, et al. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone levels and selenoenzyme activities in growing lambs. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 109(2): 145-154.
- [28] 颜美珠, 王曙, 缪婕, 等. 硒在桥本甲状腺炎中的作用. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(2): 194-195.
- [29] Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease. *Med Chem*, 2007, 3(3): 281-284.
- [30] Bacic-Vreca V, Skreb F, Cepelak I, et al. The effect of antioxidant supplementation on superoxide dismutase activity, Cu and Zn levels, and total antioxidant status in erythrocytes of patients with Graves' disease. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(4): 383-388.
- [31] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1263-1268.
- [32] Nacamulli D, Mian C, Petricca D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2010, 73(4): 535-539.

(收稿日期: 2012-07-24)