桥本甲状腺炎患者血清维生素D水平检测及其临床意义分析

刘　昭
安新县刘李庄镇卫生院　河北　保定　071600

摘　要：本文总结桥本甲状腺炎患者血清维生素D水平检测相关研究进展，分析该人群维生素D缺乏的流行现状与诱因，探讨血清维生素D水平与甲状腺自身抗体、甲状腺功能、甲状腺超声表现的关联，评价维生素D补充干预的临床效果。结果表明，桥本甲状腺炎患者血清25-羟维生素D水平普遍降低，低维生素D水平与疾病活动度及病情进展存在相关性；但二者因果关系尚不明确，补充维生素D能否改变桥本甲状腺炎病程，仍有待进一步研究证实。本文旨在为临床合理开展维生素D检测及结果解读提供参考依据。

关键词：桥本甲状腺炎；维生素D；25-羟维生素D；自身免疫；免疫调节

引言

桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis, HT）是遗传、环境多因素介导，以甲状腺淋巴细胞浸润、滤泡结构破坏为特征的自身免疫性甲状腺疾病，表现为TPOAb和TgAb增高，最终引起低甲状腺素血症。HT是原发性甲状腺功能减退症最常见病因，女性发病率远高于男性，中老年人群更为常见。维生素D除参与钙磷代谢调节外，还具备重要的免疫调控作用。维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）广泛表达于各类免疫细胞，1,25-二羟维生素D通过一系列信号转导调控免疫应答，维持机体免疫耐受。因此，维生素D缺乏被认为是HT等多种自身免疫性疾病的潜在危险因素，但二者确切关联仍有待进一步探讨。本文通过文献综述梳理HT患者血清维生素D相关研究进展，为临床医师提供参考。

1　桥本甲状腺炎的免疫病理机制与维生素 D 的调节作用

1.1 桥本甲状腺炎的核心免疫失衡

HT的发生是遗传易感性和环境因素相互影响所致，在HLA-DR等基因型基础上，过量摄入碘或感染可使甲状腺滤泡上皮细胞表达主要组织相容性复合体-Ⅱ（MHC-Ⅱ）和共刺激分子，提呈甲状腺过氧化物酶（TPO）和甲状腺球蛋白（Tg）给CD4+T细胞，使后者向Th1/Th17转化并分泌炎症介质，促使B细胞产生自身抗体；另一方面由于调节性T细胞（Treg）减少造成免疫耐受不足而出现甲状腺损伤、纤维化以及功能减退。

1.2 维生素D的免疫调节网络

活性维生素D（$1,25(OH)_2D$）通过VDR发挥多重生物学效应，在适应性免疫方面，它可以抑制Th1以及Th17细胞的分化及其所释放的炎症细胞因子如干扰素-γ、白介素-17，而有利于Th2以及Treg细胞的发展，增加IL-10、TGF-β等抗炎细胞因子，达到免疫平衡的目的；另一方面，在固有免疫中，维生素D可以改变树突状细胞的成熟状态，使其趋于耐受，降低其提呈抗原的能力；另外，维生素D也可以直接抑制B淋巴细胞的增殖和产生抗体的能力，减少自身抗体的产生[1]。由于HT的主要病变为Th1/Th17优势偏移以及Treg功能低下，理论上维生素D可干预上述免疫失衡，进而延缓或阻断疾病进展。

2　桥本甲状腺炎患者血清维生素 D 水平的流行病学特征

2.1 维生素D缺乏的高流行率

许多横断面研究以及病例对照研究发现，HT患者的血清25-羟维生素D（25(OH)D）水平低于正常人群，而且维生素D不足（＜20 ng/mL）或者缺乏（＜12 ng/mL）的比例较高。汇总多个Meta分析的研究结果表明，在所有HT患者中有60%-80%存在维生素D缺乏的情况，显著高于普通人群。另外，即使排除年龄、性别、季节以及日照等因素的影响之后，这些差异依然十分明显，提示二者存在相互关联，桥本甲状腺炎疾病本身有可能加重维生素D缺乏，但尚不能排除低维生素D作为疾病危险因素的可能性。

2.2 与甲状腺功能状态的关系

进一步分析显示，维生素D水平与HT患者甲状腺功能分期有关，在甲状腺功能正常的HT早期阶段，维生素D水平已经低于正常人；而到亚临床甲减和临床甲减时，维生素D水平逐渐降低并且与血清促甲状腺激素（TSH）水平呈负相关。一种观点认为甲状腺功能减退造成肠道

运动迟缓、脂质代谢障碍以及肾小管中1α-羟化酶活性变化等，从而影响维生素D摄取以及活化。但也有学者提出低维生素D水平出现于甲减前，说明它可能是引起疾病的危险因素而不是单纯的结果。

2.3 地理和季节差异的影响

维生素D水平受日照强度、纬度、季节、肤色以及生活方式等多种因素的影响而有所不同，不同的地区HT患者中维生素D缺乏的比例也不同，高纬度地区（北欧、加拿大北部等）维生素D缺乏率显著高于低纬度地区，多数研究于冬季、初春开展检测，该时段人群维生素D水平偏低，夏、秋季维生素D水平相对较高，因此，临床判读HT患者维生素D检测结果时，应结合地域、季节因素综合评估，避免套用统一参考标准造成误判，对临床诊疗具有现实指导意义。

3 血清维生素 D 水平检测的方法学考量与结果判读

3.1 检测指标的选择与标准化

临床上常用的维生素D测定值是血清总25(OH)D，即25(OH)D_2和25(OH)D_3，因其半衰期较长（约2～3周），浓度相对恒定，不受膳食或昼夜节律的影响，可客观反映人体内维生素D水平。目前常用的方法有竞争性蛋白结合法、化学发光免疫法、酶联免疫法和液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）。而LC-MS/MS被认为是金标准，因为它具有更高的特异性和敏感度，可以同时测定D_2和D_3两种形式[2]。受检测仪器、抗体试剂交叉反应影响，不同实验室检测结果存在差异，临床医师需熟知本机构检测方法及其参考区间。

3.2 最佳阈值的争议

关于维生素D充足的标准尚无统一意见，美国内分泌学会标准：25(OH)D < 20 ng/mL为维生素D不足，< 12 ng/mL为缺乏，> 30 ng/mL为充足；但美国国立医学科学院认为 ≥ 20 ng/mL可以满足97.5%的人群需求，在自身免疫病情况下，部分学者认为保持免疫平衡可能需要更高浓度（> 30～40 ng/mL）。目前尚无HT人群专属的维生素D最佳阈值，临床需结合患者基线水平、季节、合并疾病、用药情况等，个体化设定目标，不宜采用统一标准。

3.3 检测时机与动态监测策略

由于25(OH)D水平受日晒以及季节变化的影响较大，一次检查不能反映全年的平均水平，在HT病人中，建议在冬季末期至春季初期（即维生素D水平最低时段）进行基线检测，如果低于正常范围，则开始给予相应补充，并在补充3～6个月之后再次复查以评价效果，而对于已经明确缺乏者需定期监测，每年至少复查一次，在甲状腺功能减退加重或者服用会影响维生素D代谢药物（如糖皮质激素、抗癫痫药等）的情况下更应该密切观察。不建议对无高危因素、无相关临床表现的HT患者开展大规模筛查，提倡选择性、针对性检测。

4 维生素 D 水平与桥本甲状腺炎临床指标的关联及潜在机制

4.1 与甲状腺自身抗体的关系

多项横断面研究表明，血清25(OH)D浓度与TPOAb和TgAb水平之间存在负相关关系，维生素D水平越低，自身抗体水平越高。而一些纵向研究也表明，在基线时有较低的维生素D水平的HT患者，在随后几年中其抗体水平更有可能升高，并且更易发生甲状腺功能减退。从机制上讲，维生素D缺乏可能会降低Treg的功能，从而使自身反应性的T细胞和B细胞更为活跃，造成更多的抗体生成[3]。值得注意，甲状腺自身抗体下降不能直接等同于临床获益，其作为替代终点的有效性仍有待验证。

4.2 与甲状腺超声特征的相关性

维生素D缺乏还与HT患者甲状腺超声异常相关。研究显示，维生素D水平较低的HT患者，甲状腺实质回声不均匀、弥漫性减低以及出现纤维条索等超声表现更多见，同时甲状腺体积缩小也更严重。而这些超声结果说明了更加严重的组织损伤及纤维化程度，提示维生素D除免疫调节作用外，假说层面还可能参与甲状腺组织修复及纤维化过程，但现有证据不能证明补充维生素D可以改善甲状腺超声表现。

4.3 与甲状腺功能减退进展的关系

维生素D缺乏是否促进HT患者由甲状腺功能正常发展为甲减，是临床最关心的问题。现有多为小样本、短随访的前瞻性研究，研究结论不一致。部分研究提示低维生素D是甲减进展独立危险因素，亦有研究未证实该结论。Meta分析提示二者存在弱相关性，但受发表偏倚与混杂因素干扰。因此尚不能认定维生素D缺乏是甲减进展的致病原因，其更可能为疾病活动的生物标志物或伴随现象。

4.4 潜在的作用通路

综上所述，目前的研究显示，维生素D可能在HT的不同方面发挥功能：抑制Th17分化而降低由IL-17介导的炎症浸润；促进Treg而增加自身耐受；通过自噬影响甲状腺滤泡细胞凋亡；同时参与碘摄取及甲状腺激素合成，进而影响激素分泌水平等。但上述结论多来源于体外及动物实验，人体内部作用机制与剂量效应关系仍有待进一步研究。

5 维生素 D 补充治疗的临床价值与争议

5.1 补充治疗的现有研究证据

已有若干干预试验探讨维生素D补充对HT患者自身抗体作用，但结论不一。一些随机对照研究表明，给予一定量维生素D（剂量800～4000 IU/d，干预疗程3～12个月不等）可以有效减少TPOAb以及TgAb浓度，尤其是在那些初始时维生素D极度不足的人群中更为显著。但也有一些研究未发现抗体浓度的变化。这些不同的结果可能是由于所使用的剂量不同、疗程长短、起始时的抗体水平高低、所用的剂型不同或者患者的基因型不同所致。而且，迄今为止没有足够的证据证明补充维生素D能改善甲状腺功能（降低TSH或升高FT4），也不能推迟开始使用替代疗法的时间点。部分研究虽观察到甲状腺自身抗体滴度下降，但相关研究异质性高、重复性较差，抗体仅属于替代观察终点，不等同于患者真实临床获益。

5.2 争议焦点：因果关系与临床获益

当前最大争论点在于：维生素D缺乏是HT原因还是结果或仅仅是一种伴发情况？这三种情况并非互相排斥，但其因果关系决定补充是否作为常规治疗方法。若为致病原因，则维生素D补充可作为常规辅助治疗手段；若为疾病结果（如甲状腺功能减退引发吸收不良），补充虽可获益，但并非根本性治疗措施；若仅为伴发现象（如共同受阳光照射和生活习惯等因素影响），补充则可能无效[4]。目前证据显示维生素D缺乏与HT之间有双向相关性，但缺乏充分证据说明它们之间的因果关系。因此，临床应将维生素D补充作为HT综合管理的一部分，而非特异性治疗手段。

5.3 临床检测与补充的实践建议

根据目前的研究结果，我们给出如下建议：首次诊断为HT且有维生素D缺乏风险因素（例如高纬度地区生活或工作、冬季、长期室内活动、深肤色人群、年龄较大、超重或肥胖、合并骨质疏松等）的患者，建议检查血清25(OH)D基线水平。如果检测结果小于20 ng/mL，则建议补充维生素D（成人常规剂量800～2000 IU/d），严重缺乏时可短期给予负荷剂量补充，需要监测尿钙及血钙。补充3～6个月后复查，目标可设定 > 30 ng/mL，无需盲目追求更高浓度。不推荐依靠补充维生素D降低自身抗体滴度，亦不能替代甲状腺功能监测及甲状腺激素替代治疗。应告知患者：补充维生素D有益于骨骼及免疫功能，但该干预对HT病情进展的确切作用仍有待进一步证实。

结束语

桥本甲状腺炎（HT）患者普遍存在血清25-羟维生素D水平降低，这与自身抗体滴度升高、超声异常及甲减进展风险相关，提示其参与免疫病理过程，但因果关系尚不明确。血清25(OH)D检测作为评估营养状态的成熟手段，在HT中具有临床适用性，但应针对高危人群精准使用，避免盲目扩大检测范围。尽管维生素D补充具备一定免疫调节潜力，现有证据尚不支持其作为改变HT病程的独立干预措施，建议将其定位为维持整体健康的辅助策略。未来研究需聚焦于设计严谨的大型随机对照试验，明确补充剂量-效应关系及对硬终点（如甲减发生率、生活质量）的影响，并探索VDR基因多态性对个体反应的修饰作用，从而推动HT患者中精准化维生素D管理策略的实施与应用。

参考文献

[1]王婷,刘超,陈欢.桥本甲状腺炎患者维生素D水平与甲状腺自身抗体的相关性研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2023,39(2):167-172.

[2]李妍,周健,张敏.维生素D对桥本甲状腺炎免疫调节作用的研究进展[J].中国免疫学杂志,2024,40(6):1288-1293.

[3]陈璐,赵永强,孙丽.血清25-羟维生素D水平与甲状腺功能减退进展关系的队列研究[J].中华内科杂志,2023,62(8):945-951.

[4]刘阳,王辉,张华.维生素D补充对自身免疫性甲状腺炎患者抗体水平影响的随机对照试验荟萃分析[J].中国循证医学杂志,2025,25(3):301-308.