

· 论著 · 甲状腺乳腺 ·

维生素D2补充干预对慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者及血清25-羟维生素D水平的影响*

徐 岩*

首都医科大学石景山教学医院/北京市石景山医院内分泌科(北京 100043)

【摘要】目的 探讨维生素D2补充干预对慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者的影响。方法 招募北京市石景山医院内分泌科住院及门诊慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者60例，随机分为维生素D2低剂量组、维生素D2高剂量组及对照组，每组各20例。于基线、干预8周及12周测定体质量指数(BMI)、血压及血清25-羟维生素D水平，并计算临床症状总分。结果 三组基线、8周、12周BMI、血压的时间效应、组间效应及交互效应均不显著($P>0.05$)，组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。三组25(OH)D水平的时间效应、组间效应及交互效应均显著($P<0.05$)，低剂量组与高剂量组的25(OH)D水平均升高，高于对照组，且高剂量组高于低剂量组($P<0.05$)。三组临床症状评分的时间效应、组间效应及交互效应均显著($P<0.05$)，治疗8周和12周低剂量组与高剂量组的临床症状评分低于对照组，且治疗后12周高剂量组的临床症状评分低于低剂量组($P<0.05$)。结论 外源性补充维生素D2是治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎具有前景的方案，高剂量(4000单位·d⁻¹)治疗可能是最佳剂量，且治疗时间至少达12周。

【关键词】慢性淋巴细胞性甲状腺；维生素D2；甲状腺抗体；25-羟维生素D

【中图分类号】R581.4

【文献标识码】A

【基金项目】北京市石景山医院院级科研项目(sjsky-202408)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.022

The Impact of Vitamin D2 Supplementation Intervention on Thyroid Autoantibodies and Serum 25-Hydroxyvitamin D Level in Patients with Chronic Lymphocytic Thyroiditis*

XU Yan*

Department of Endocrinology, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing Shijingshan Hospital, Beijing 100043, China

Abstract: Objective To explore the impact of vitamin D2 supplementation intervention on chronic lymphocytic thyroiditis. **Methods** A total of 60 patients with chronic lymphocytic thyroiditis admitted to the Endocrinology Department of Shijingshan Hospital in Beijing (both inpatients and outpatients) were recruited and randomly divided into three groups: a low-dose vitamin D2 group, a high-dose vitamin D2 group, and a control group, with 20 cases in each group. Body mass index (BMI), blood pressure, and serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were measured at baseline, 8 weeks, and 12 weeks of intervention. The total clinical symptom score was also calculated. **Results** For BMI and blood pressure, there were no significant time effects, group effects, or interaction effects among the three groups at baseline, 8 weeks, and 12 weeks ($P>0.05$), and no statistically significant differences were observed in inter-group comparisons ($P>0.05$). The time effect, group effect, and interaction effect of 25(OH)D levels were significant among the three groups ($P<0.05$). Both the low-dose and high-dose groups showed increased 25(OH)D levels, which were higher than those in the control group, and the high-dose group had higher levels than the low-dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The time effect, group effect, and interaction effect of clinical symptom scores were significant among the three groups ($P<0.05$). At 8 and 12 weeks of treatment, the clinical symptom scores in the low-dose and high-dose groups were lower than those in the control group, and at 12 weeks after treatment, the clinical symptom score in the high-dose group was lower than that in the low-dose group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Exogenous supplementation with vitamin D2 is a promising treatment option for chronic lymphocytic thyroiditis, and high-dose (4000 units-day⁻¹) treatment may be the optimal dosage, with a treatment duration of at least 12 weeks.

Keywords: Chronic Lymphocytic Thyroiditis; Vitamin D2; Thyroid Antibodies; 25-Hydroxyvitamin D

慢性淋巴细胞性甲状腺炎又称桥本甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)，是一种甲状腺自身免疫性疾病，常以甲状腺肿大、淋巴细胞浸润和甲状腺特异性抗体阳性为特征。全球的总体患病率为7.5%，女性患病率为4.8%~25.8%，男性为0.9%~7.9%^[1-2]。该疾病起病隐匿、病程进展缓慢，在疾病早期，其症状缺乏特异性，患者可能表现出情绪波动异常、注意力水平下降、皮肤干燥缺水、脱发量增多、周身疲乏无力以及体重增加等非特异性临床表现；随着甲状腺组织损伤加重，会逐渐发展为甲状腺功能减退，且症状加重，患者会同时出现

甲状腺肿大相关的局部症状和全身性症状，并面临着各种近远期健康风险与影响，包括心血管疾病、甲状腺良恶性病变、桥本脑病等。目前临床治疗方案主要依据患者的甲状腺功能状态制定，而部分患者即便接受甲状腺激素治疗，症状仍会持续存在^[3]。维生素D核心作用是维持人体骨骼健康与钙代谢调节。近年研究表明，维生素D具有多效性作用，维持适宜的维生素D水平对预防自身免疫性疾病等诸多基本具有重要作用^[4-5]。维生素D可通过抑制树突状细胞依赖的T细胞活化、下调甲状腺组织中人类白细胞抗原II类基因的表达、恢复Th17/Tregs的比例平

【第一作者】徐 岩，女，副主任医师，主要研究方向：糖脂代谢性疾病诊治。Email: xuyan9250@126.com

【通讯作者】徐 岩

衡、调控B细胞等机制抑制HT的免疫反应过程^[6]。针对维生素D缺乏这类可干预的风险因素进行干预,有望成为改善HT患者免疫调节功能、优化临床结局的有效策略。在前期研究中,我们对HT患者进行了为期8周的维生素D3干预,发现患者的甲状腺抗体水平显著下降,且下降与维生素D3补充剂量成正相关。为此,本研究开展了随机对照研究,系统地评估维生素D2对HT患者的影响,以为临床治疗HT提供了新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 招募北京市石景山医院内分泌科住院及门诊HT患者60例,采用开放、随机对照的研究设计。将患者按1:1:1随机分为3组:维生素D2低剂量组20例、维生素D2高剂量组20例、对照组20例。

纳入标准:年龄在18到70岁范围;通过临床和实验室检查,被确诊为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,甲状腺抗体里的抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb),只要有一项是阳性;甲状腺功能正常,或者只是处于促甲状腺激素(TSH)小于 $10\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 的亚临床甲状腺功能减退情况;存在维生素D缺乏,具体是 $25(\text{OH})\text{D}$ 小于 $20\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;没有其他严重的内科或者外科疾病;最近没有接受过甲状腺激素治疗,也没用过其他可能影响甲状腺功能的药物;愿意参加本研究,并且已经签了知情同意书。排除标准:伴有除目标疾病外的其他自身免疫性疾病;合并存在1型糖尿病,或肝肾功能出现异常,或罹患急慢性感染性疾病,或存在贫血状态,或患有恶性肿瘤,或患有甲状旁腺疾病,或存在神经性厌食症状,或有胃肠短路手术既往史;出现无法明确病因的高钙血症;正在使用可能干扰维生素D代谢的药物;近6个月内曾服用钙剂或维生素D类制剂;发生急性心、脑血管相关事件;近6个月内服用过减肥药物或可能影响BMI的药物,例如轻泻药;处于妊娠期或哺乳期的妇女。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 药物为维生素D2(大连水产药业有限公司,国药准字H20073445,规格:400单位),口服,低剂量组为 $1000\text{单位}\cdot\text{d}^{-1}$,高剂量组为 $4000\text{单位}\cdot\text{d}^{-1}$ 。对照组不予任何干预。观察时间为12周。

1.2.2 样本采集 选取三组患者,在其清晨空腹状态下,使用采血管采集静脉血10mL。将采集后的血液置于室温环境中静置,随后进行离心操作,分离出血清。分离出的血清在 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 条件下可稳定保存12小时;若保存时间超过12小时,需先对血清进行分装处理,之后置于 -20°C 环境中保存,保存期限为30天。在此过程中,应避免血清反复经历冰冻和解冻操作,且反复次数不得超过2次。

1.2.3 实验室指标测定 采用电化学发光法测定 $25\text{-羟维生素D}[25\text{-hydroxyvitamin D}, 25(\text{OH})\text{D}]$ 水平。

1.3 观察指标 所有患者分别在基线、8周及12周随访时测量身高、体重、血压,计算体质质量指数(body mass index, BMI);测定 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平;制定症状分级量化表,包括反应迟钝、记忆力减退、疲乏无力、怕冷、食欲不振、腹胀、便秘、大便次数、皮肤发黄、粗糙等,按无(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分)4个级别量化,计算症状总分。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件分析处理数据,符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用单因素方差检验,两组间比较采用独立样本t检验,组内比较用配对t检验,多时点比较行一般线性重复测量方差检验。计数资料,以n表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般情况比较 三组的性别、年龄及甲状腺功能分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。三组基线、8周、12周BMI、血压的时间效应、组间效应和交互效应均不显著,组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 三组 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平比较 三组基线、8周、12周 $25(\text{OH})\text{D}$ 水

表1 三组一般情况比较

组别	男/女	年龄	甲状腺功能		BMI($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)		
			正常	亚临床甲状腺功能减退	基线	8周	12周
对照组(n=20)	4/16	49.65 ± 6.21	4	16	23.46 ± 1.56	23.58 ± 1.80	23.90 ± 2.03
低剂量组(n=20)	7/13	51.77 ± 8.93	5	15	23.70 ± 2.43	23.78 ± 1.69	23.86 ± 1.57
高剂量组(n=20)	4/16	48.67 ± 7.60	4	16	22.94 ± 2.08	23.02 ± 1.77	23.27 ± 1.84
χ^2/F	1.600	1.025	0.196		0.583	0.691	0.727
P	0.449	0.219	0.907		0.570	0.503	0.485

续表1

组别	舒张压(mmHg)			收缩压(mmHg)		
	基线	8周	12周	基线	8周	12周
对照组(n=20)	82.23 ± 7.19	82.76 ± 6.23	83.94 ± 7.17	134.85 ± 5.04	136.32 ± 7.65	136.12 ± 7.03
低剂量组(n=20)	79.86 ± 9.74	79.14 ± 7.56	80.76 ± 7.88	137.01 ± 7.78	135.32 ± 6.55	134.34 ± 8.32
高剂量组(n=20)	83.29 ± 8.41	80.56 ± 7.47	80.63 ± 8.62	135.93 ± 6.22	135.01 ± 5.96	133.19 ± 7.57
χ^2/F	1.642	1.720	2.031	0.922	0.736	1.772
P	0.183	0.149	0.162	0.204	0.291	0.120

平的时间效应、组间效应及交互效应均显著。与基线比较，对照组25(OH)D水平无明显改变，差异无统计学意义($P>0.05$)，低剂量组与高剂量组均升高($P<0.05$)；组间比较，治疗8周和12周低剂量组与高剂量组的25(OH)D水平高于对照组，高剂量组高于低剂量组($P<0.05$)。见表2。

2.3 三组临床症状评分比较 三组基线、8周、12周临床症状评分的时间效应、组间效应及交互效应均显著。与基线比较，对照组无明显改变无差异($P>0.05$)，低剂量组与高剂量组均下降($P<0.05$)；组间比较，治疗8周和12周低剂量组与高剂量组的临床症状评分低于对照组，治疗后12周高剂量组低于低剂量组($P<0.05$)。见表3。

表2 三组25(OH)D水平比较($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)

组别	基线	8周	12周
对照组($n=20$)	13.02 ± 2.59	12.54 ± 2.66	13.97 ± 2.24
低剂量组($n=20$)	11.77 ± 2.67	17.42 ± 1.41^{①②}	22.73 ± 2.38^{①②}
高剂量组($n=20$)	12.41 ± 2.04	32.66 ± 2.58^{①②③}	43.19 ± 2.96^{①②③}
F	1.166	6.835	22.117
P	0.092	<0.001	<0.001

注：与本组基线比较，^① $P<0.05$ ；与对照组比较，^② $P<0.05$ ；与低剂量组比较，^③ $P<0.05$ 。

表3 三组临床症状评分比较(分)

组别	基线	8周	12周
对照组($n=20$)	34.83 ± 5.16	36.15 ± 7.09	34.31 ± 6.79
低剂量组($n=20$)	36.01 ± 6.88	31.87 ± 5.48^{①②}	29.86 ± 5.33^{①}
高剂量组($n=20$)	34.76 ± 6.92	29.29 ± 6.05^{①②}	23.09 ± 5.74^{①②③}
F	0.723	6.835	10.117
P	0.436	<0.001	<0.001

注：与本组基线比较，^① $P<0.05$ ；与对照组比较，^② $P<0.05$ ；与低剂量组比较，^③ $P<0.05$ 。

3 讨论

本研究选取的HT患者多为甲状腺功能正常，少数亚临床甲状腺功能减退，且存在维生素D缺乏，主要观察不同剂量、疗程维生素D2干预所产生的影响，结果显示，连续观察12周，无论有无接受维生素D2干预，患者的BMI和血压无明显改变，而接受维生素D2干预的患者血清25(OH)D水平明显提高。有研究认为，维生素D2对维生素D水平的维持作用不及维生素D3，但也有研究认为二者的效果相似^[7]。本研究显示，维生素D2能有效改善HT患者的维生素D水平至充足状态，低剂量一般需12周，高剂量8周即可使平均25(OH)D水平达到 $30\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上。

当前维生素D与HT的关联性仍存争议。研究表明HT患者普遍存在维生素D水平不足现象，维生素D受体基因多态性或影响HT发病倾向，特定基因变异可增加患病概率^[8]。维生素D缺乏程度与HT病程进展、甲状腺组织体积及血清抗体水平均呈现相关性^[6]。但也有部分研究并未发现维生素D水平与HT

之间存在关联^[9-10]。HT患者补充维生素D后，其甲状腺抗体滴度并未显著降低，甲状腺功能也未得到明显改善^[11]。而本研究证明到，维生素D2治疗不仅改善了HT患者的维生素D缺乏状态，也显著降低了甲状腺抗体滴度，同时患者临床症状也得到减轻，这提示HT发生与维生素D缺乏有关，维生素D补充治疗有助于优化临床结局，抑制甲状腺抗体对甲状腺组织的进行性破坏，或许能阻止或延缓其进展为临床甲状腺功能减退的风险。维生素D2治疗HT的具体机制不清楚，动物实验提示，维生素D可能通过调节CD4⁺T细胞的分化，从而降低TPOAb和TgAb水平，达到治疗作用^[12]。未来，可从这一方面作为切入点进行临床研究来揭示维生素D2治疗HT的机制。

综上所述，外源性补充维生素D2是治疗HT具有前景的方案，高剂量($4000\text{单位}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗可能是最佳剂量，且治疗时间至少达12周。本研究存在的局限性在于为单中心研究，样本数较少，期待大样本多中心研究进一步证实。

参考文献

[1]Hu X,Chen Y,Shen Y,et al.Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults:a systematic review and meta-analysis[J].Front Public Health,2022,10: 1020709.

[2]Groenewegen K L,Mooij C F,van Trotsenburg A S P.Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels:Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review[J].J Transl Autoimmun,2021,4: 100101.

[3]张杰,汪奇峰,密玮诺,等.农村老年人维生素D水平与自身免疫性甲状腺炎的横断面研究[J].实用老年医学,2025,39(5): 456-460.

[4]Lebiedziński F,Lisowska KA.Impact of vitamin D on immunopathology of hashimoto's thyroiditis:from theory to practice[J].Nutrients,2023,15(14): 3174.

[5]郑晓敏,刘梦扬,肖新华,等.维生素D₂对糖尿病肾病患者蛋白尿水平的影响[J].首都医科大学学报,2024,45(3): 420-428.

[6]侯丽萍,谷巍,耿建林,等.硒酵母联合维生素D治疗不同年龄桥本甲状腺炎临床效果观察[J].临床军医杂志,2021,49(6): 656-658.

[7]Karakaya RE,Tam AA,Demir P,et al.Unveiling the link between vitamin D,Hashimoto's Thyroiditis, and Thyroid Functions:aRetrospective Study[J].Nutrients. 2025,17(9): 1474.

[8]Hanna H W Z,Rizzo C,Abdel Halim R M,et al.Vitamin D status in hashimoto's thyroiditis and its association with vitamin D receptor genetic variants[J].J Steroid Biochem[J].Mol Biol, 2021,212: 105922.

[9]Cvek M.,Kalianin D,Bari A,et al.Vitamin D and hashimoto's thyroiditis:observations from CROHT biobank[J].Nutrients, 2021,13: 2793.

[10]Vahabi Anaraki P,Aminorroaya A,Amini M,et al.Effect of vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis:a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial[J].J Res Med Sci, 2017,22: 103.

[11]房方,刘雅馨,冯文利,等.补充维生素D在桥本甲状腺炎动物模型中的作用及其机制研究[J].中华内分泌代谢杂志,2024,40(6): 515-520.

(收稿日期: 2024-05-30)
(校对编辑: 翁佳鸿)
(排版编辑: 刘淮嘉)