

硒补充疗法对甲状腺相关眼病治疗机制的研究进展

柴佩韦 综述 周慧芳 范先群 审校

200023 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科

通信作者:范先群,Email:xianqun_fan@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.018

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是一种器官特异性自身免疫性疾病,其发病率居眼眶疾病的首位,许多复杂的病理过程参与其中。其典型的病理改变包括:糖胺聚糖和透明质酸沉积导致的眼眶软组织水肿;眼外肌的纤维化;眶周组织的脂肪变性。临床上常有眶周水肿、复视、眼球突出、眼干、眼睑退缩等表现,晚期患者甚至会由于视神经受到压迫而失明。硒与 TAO 的多个发病环节有关,硒补充治疗对 TAO 发病的各个环节均有重要影响。硒对 TAO 的治疗效果已被证实,但硒补充的最优剂量、治疗的持续时间和安全性等方面仍不明确。目前,补充硒对 TAO 的治疗作用主要包括中和活性氧集团,调节体液免疫,抑制前列腺素和白三烯等炎症细胞因子的生成;抑制细胞的人白细胞抗原系统-II 类基因 DR 分子表达;抑制甲状腺激素受体的分泌;抑制甲状腺过氧化物酶抗体的分泌等。本文就硒治疗 TAO 的作用机制进行综述。

【关键词】 硒; 甲状腺相关眼病/治疗; 眼眶病; Graves 病

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(14411968000、13JC1403800)

Research progress in the mechanism of selenium supplement therapy for thyroid associated ophthalmopathy

Chai Peiwei, Zhou Hui Fang, Fan Xianqun

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200023, China

Corresponding author: Fan Xianqun, Email: xianqun_fan@126.com

[Abstract] Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is an organ-specific autoimmune-inflammatory disorder, ranking top among the orbital diseases with highest incidences. TAO is characterized by a complex pathogenesis, including glycosaminoglycan and hyaluronic acid deposition, fibrosis of extraocular muscle and adipose degeneration of ocular tissue. The physical manifestations of the disease include periorbital edema, double vision, ophthalmoptosis, ocular dryness, eyelid retraction and on occasion vision loss secondary to optic nerve compression. Selenium evolves in the diversified pathogenesis of TAO. Although the therapeutic effects for TAO of selenium have already been proven, some problems appear to be no clear among the clinicians, such as its optimum dose, duration of the treatment, and safety to date, etc. Nowadays, the mechanism of selenium supplementation in TAO treatment includes neutralization of reactive oxygen, inhibition of HLA-DR expression, inhibition of secretion of TSHR-Ab and TPO-Ab. The aim of the review was to summarize the studies of selenium supplementation therapy for TAO.

[Key words] Selenium; Thyroid associated ophthalmopathy/therapy; Orbital disease; Graves disease

Fund program: Project of Science and Technology Commission of Shanghai (14411968000, 13JC1403800)

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是常见的眼眶疾病,许多特征性的病理过程参与其中^[1-2],其典型的病理改变包括:(1)糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)和透明质酸(hyaluronic acid, HA)沉积导致的眼眶软组织水肿;(2)眼外肌的纤维化;(3)眶周组织的脂肪变性。临床上表现为眼球突出、球结膜充血水肿、眼睑退缩、压迫性视神经病变、暴露性角膜炎等。90%的 TAO 由 Graves 病(Graves disease, GD)引起,另外 10% 可出现于桥本甲状腺炎(Hashimoto's

thyroiditis, HT)。GD 是引起甲状腺毒症的常见原因,早期就可发展为 TAO,超过半数的 GD 患者均合并有眼部表现,症状明显;HT 则是低甲状腺素血症的常见的原因,其眼部病变发病较晚,症状较 GD 的眼部病变轻^[3-4]。TAO 的治疗主要包括糖皮质激素治疗、眼眶局部放射治疗和手术治疗。然而上述治疗均为对症治疗,治疗效果具有局限性,并且糖皮质激素治疗不良反应较大,放射治疗和手术治疗也存在一定的并发症。近年来使用免疫调节药物,如环孢菌类、生长抑素类、免疫球蛋白、抵

抗素、 $^{99\text{Tc}}$ 亚甲基二膦酸盐注射液(商品名:云克)和利妥昔单抗等,对 TAO 也起到了较好的治疗效果^[2]。

硒为原子序数 34 的半金属元素,在自然界广泛存在。甲状腺的代谢和调节依赖稳定的硒供给。硒在体内与蛋白质结合,以硒蛋白(selenoproteins, SPs)的形式在体内发挥特定的生物学效应。至今,已有 25 个不同基因编码的 SPs 被发现,包括谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPxs)、硫氧还蛋白还原酶、碘甲腺氨酸脱碘酶等^[5]。有研究证明,合并使用硒治疗的甲状腺功能亢进患者比单纯使用抗甲状腺药物的患者,甲状腺功能恢复更快。对于高甲状腺激素的患者来说,补充硒治疗最为有效^[6]。值得注意的是,硒在人群中分布极不平衡,仅缺硒人群才能从补硒治疗中获益^[7]。有研究对 159 例患者补充硒治疗轻中度 TAO,亚硒酸钠治疗组每日服用亚硒酸钠 100 μg ,己酮可可碱治疗组每日服用己酮可可碱 600 mg,空白对照组则服用安慰剂,6 个月后检查 TAO 活动情况以及进行 Graves 眼病特征性调查问卷(Graves Orbitopathy-specific Quality-of-life Questionnaire, GO-QOL)调查来评估患者情况。亚硒酸钠治疗组 GO-QOL 显示约 70% 患者得到改善,而己酮可可碱治疗组和空白对照组仅分别约为 30% 和 20%;同时,眼科检查显示亚硒酸钠治疗组有 61% 得到改善,己酮可可碱治疗组和空白对照组改善率分别为 35% 和 36%^[8]。过去补充硒治疗 GD 一直受到内分泌科医师的关注,近年来硒作为一个治疗 TAO 的新型药物,越来越受到眼科医师的关注。

1 TAO 的发病过程和眼部表现

1.1 TAO 的发病过程

高甲状腺素血症是由 G 蛋白耦联的甲状腺刺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)与 TSHR 抗体(TSHR antibodies, TSHR-Ab)结合致使甲状腺激素大量释放引起。此过程的首发步骤为抑制性 T 淋巴细胞的器官特异性免疫缺陷。在巨噬细胞和树突状细胞的介导下,辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th)生成大量的 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)以及白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)。二者促进了 B 细胞向浆细胞分化,产生大量 TSHR-Ab。同时,IFN- γ 增强了甲状腺细胞表面人白细胞抗原系统-II 类基因 DR 分子(human leucocyte antigen-DR region, HLA-DR)区域的分子表达,产生大量炎性细胞因子,维持该疾病的自身免疫水平^[9]。B 淋巴细胞以及树突状细胞可表达共刺激分子 CD80 和 CD86,触发了甲状腺滤泡细胞向 T 淋巴细胞的抗原递呈过程。甲状腺细胞上的 TSHR 与 TSHR-Ab 结合活化后,导致甲状腺激素大量释放,造成抑制性 T 淋巴细胞的数量及活性的降低和 Th 细胞活化增生,介导 GD 自身免疫过程的正反馈环形反应^[10]。

1.2 TAO 的眼部表现

TAO 是一个复杂、多步骤的自身免疫过程。首先是由眼眶成纤维细胞(orbital fibroblast, OF)的 CD90⁻(Thy-1⁻)亚群细胞(又称前脂肪细胞)表面的 TSHR 与 TSHR-Ab 结合,诱导 TSHR 表达增加,并逐渐分化为脂肪细胞^[9]。同时,IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子作用于

CD90⁺(Thy-1⁺)的 OF 亚群,促使其分泌大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),主要包括 GAG 和 HA。浸润的 T 细胞通过 CD154(CD40L)与 OF 细胞的 CD40 分子结合,两类细胞相互活化,导致 TAO 免疫炎症反应的失控。T 细胞在早期的 TAO 患者体内产生 IFN- γ 和 TNF- α ,定植的巨噬细胞分泌 IL-1。这些细胞因子刺激 OF 分泌高水平的前列环素 E2(prostaglandin E2, PGE₂)和 ECM,并积聚在眼外肌的肌纤维和眶脂肪组织内,从而使其体积增加^[11]。此外,活化的 T 细胞还能分泌促成脂前列环素,促使 OF 向脂肪细胞转化,进一步加重了组织肿胀的程度^[12]。在 TAO 的中后期,OF 可生成转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),这不仅刺激了 HA 的产生,而且与眼外肌的纤维化直接相关^[13](图 1)。

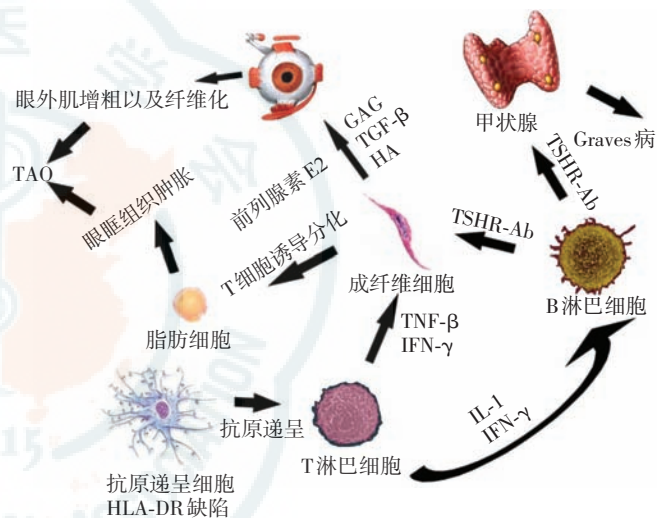


图 1 TAO 的发病机制 TAO:甲状腺相关眼病;HLA-DR:人白细胞抗原系统-II 类基因 DR 分子;GAG:糖胺聚糖;TGF:转化生长因子;HA:透明质酸;TNF:肿瘤坏死因子;IFN- γ : γ 干扰素;IL:白细胞介素;TSHR-Ab:抗甲状腺刺激素受体抗体

2 硒对 TAO 的治疗机制

研究表明,硒对 TAO 的治疗作用可能与以下因素有关:(1)中和活性氧集团,调节体液免疫,抑制前列腺素和白三烯等炎性细胞因子的生成^[14-15];(2)抑制细胞 HLA-DR 表达^[16];(3)大量减少 TSHR-Ab 的分泌^[17];(4)抑制甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase enzyme antibodies, TPO-Ab)的分泌^[18](图 2)。因此,硒与 TAO 的多个发病环节有关,补充硒治疗对 TAO 发病的各个环节均可能有重要影响。

2.1 中和活性氧集团,调节体液免疫,抑制前列腺素和白三烯等炎性细胞因子的生成

越来越多的研究表明硒可调节 B 细胞介导的体液免疫过程,这与活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生和相关氧化反应介导的炎性反应直接相关^[14]。TAO 患者眼眶组织标本亦有大量异常活化的效应 B 细胞以及 ROS。ROS 的生成上调了核因子- κB (Nuclear factor- κB , NF- κB)的活性,使相关致炎因子大量释放,从而介导大量自身抗体的释放。 H_2O_2 是一种重要的 ROS,在体内广泛存在,参与多种细胞氧化与损伤过程。

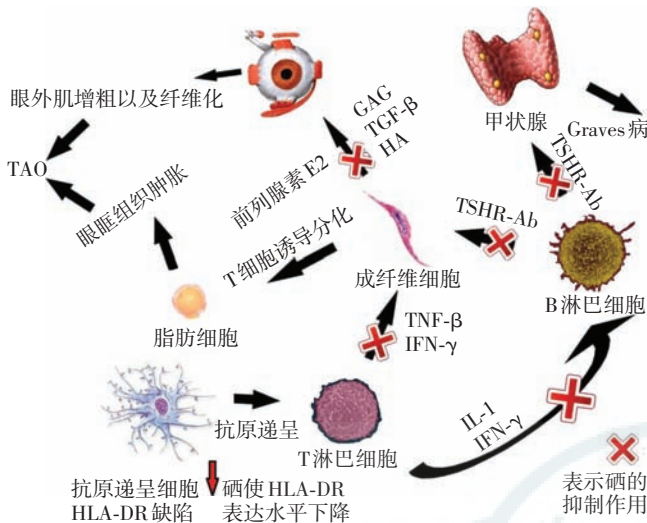


图 2 硒对 TAO 的治疗机制 TAO: 甲状腺相关眼病; HLA-DR: 人白细胞抗原系统-II 类基因 DR 分子; GAG: 糖胺聚糖; TGF: 转化生长因子; HA: 透明质酸; TNF: 肿瘤坏死因子; IFN- γ : γ 干扰素; IL: 白细胞介素; TSHR-Ab: 抗甲状腺刺激激素受体抗体

即使在生理性碘化过程中, H_2O_2 的生成量也远高于碘化的消耗量^[19]。SPs 是一种中和体内 H_2O_2 的重要酶系, 可以降低局部组织 H_2O_2 浓度。在缺硒患者体内, 游离 H_2O_2 无法被中和, 随即进入甲状腺滤泡细胞的细胞质和细胞核内, 介导细胞内异常氧化以及蛋白质、脂质的异常碘化过程, 使甲状腺细胞凋亡或坏死, 甲状腺滤泡细胞选择透过性降低, 细胞储存的大量甲状腺激素入血, 加重了 GD 的病理过程^[20]。

TAO 患者中, 眼外肌纤维化以及眶周组织肿胀与致炎因子(前列腺素、白三烯等)的作用直接相关^[21]。前列腺素和白三烯合成的关键酶需要一个稳定的氧化环境, 其氧化产物可直接活化相关级联反应。因此, 在一个超氧化环境中, 前列腺素和白三烯会大量生成, 介导 TAO 眶周组织损伤和慢性炎症过程^[15]。谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 和硫氧还蛋白还原酶 (thioredoxin reductase, TxR) 可以抑制自由基生成和降解 H_2O_2 以及磷脂氢过氧化物, 起到抗氧化作用。一般认为, 这是硒对治疗 GD 和 TAO 的直接作用。在体内, 超氧化物歧化酶和过氧化物酶是抗氧化的第一道防线, 而 GPxs 酶系在机体抗氧化中起到第二道防线的作用^[22-23]。GPx 以及谷胱甘肽可以抑制环氧合酶、5-脂肪氧合酶、15-脂肪氧合酶介导的花生四烯酸的转化, 从而使机体抗氧化能力得到提高。在富硒环境中, SPs 抑制了氢过氧化物调节环氧合酶和脂肪氧合酶的通路, 减少了致炎因子 PGs 和白三烯的生成。同时, 有证据表明, GPx 和 TxR 能够有效抑制再灌注期间的细胞呼吸爆发, 降低了氧自由基介导的细胞炎症^[24]。在 TAO 患者体内, 硒不但在一定程度上纠正了甲状腺部位的超氧化环境, 对于眶周的超氧化介导的炎症环境也有相应的治疗作用。

2.2 抑制细胞的 HLA-DR 表达

TAO 是一种器官特异性的自身免疫性疾病, 其核心环节为 T 淋巴细胞表面受体 (T-cell lymphocytes receptor, TCR) 与相应的自身抗原结合, 打破 T 细胞的相关免疫耐受, 导致起抑制作

用的 T 调节细胞缺乏和 HLA-DR 的过表达^[25-26]。甲状腺滤泡细胞 HLA-DR 过表达以及甲状腺自身抗体的产生激活了抗体依赖性、补体介导的、直接或间接的细胞毒性过程, 进一步导致 GD 甲状腺细胞的破坏^[19]。已经有研究证实, GD 患者血浆硒含量远低于正常对照组, 在 100 nmol/ml 的亚硒酸钠溶液中, 培养第 3 天表达 HLA-DR 的阳性率由对照组的 35% 降至约 10%, 同时, 溶液浓度越高, HLA-DR 抑制效果越强。因此, 硒表现出对 HLA-DR 区域的剂量依赖性抑制效应。所以我们可以认为, 硒可以作用于上游抗原递呈过程, 从而整体下调甲状腺和眶周组织的免疫活性水平。虽然其具体机制尚不清楚, 但已证实通过影响 IFN- γ 的生成可能是其作用机制之一^[27]。

2.3 抑制 TSHR-Ab 的分泌

TAO 患者体内的 T 细胞缺乏针对 TSHR 的免疫耐受, 免疫平衡被打破, 启动了自身免疫炎症过程^[28-29]。TSHR-Ab 作为介导 GD 和 TAO 的核心抗体, 早期表现为 T 细胞中负责分泌免疫调节因子和细胞环境因子的 HLA 相关器官特异性的表达缺陷。TSHR 由抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 传递给 Th 细胞, 进一步传递给活化的 B 细胞, 产生 TSHR-Ab。这些 TSHR-Ab 作用于甲状腺细胞上的 TSHR, 起到 TSH 与 TSHR 结合类似的效果, 使得甲状腺滤泡细胞分泌大量甲状腺激素和 H_2O_2 。TSHR-Ab 与 TSHR 的结合激活了慢性炎症的级联式反应, 使 T 细胞产生大量细胞因子 (IL-1, TNF- α , IFN- γ 等), 同时 TSHR-Ab 经血行到达眶周组织, 与 OF 上的 TSHR 结合, 使 OF 分泌 ECM, 致使眶周组织水肿和纤维化^[30]。越来越多的证据表明, SPs 可以抑制这些自身免疫炎症过程, 起到下调变态反应的作用。硒对下调 TSHR-Ab 的水平具体机制尚不清楚。Wertenbiuch 等^[31]针对 83 例 GD 患者的回顾性研究中, 根据 GD 的控制情况分为 2 个组, 其中甲状腺功能恢复正常且后期随访监测均正常的 24 例患者为康复组, 而控制欠佳或者复发的 59 例患者为对照组, 结果发现 2 个组的 TSHR-Ab 水平有明显的差别。然而, 这 2 个组硒含量则没有观察到明显差别; 同时, 体内最高的硒含量出现在康复组, 暗示硒或许对 GD 的预后起着积极作用。在康复组中, 血浆硒含量与 TSHR-Ab 水平呈负相关; 然而在对照组中, 血浆硒含量则与 TSHR-Ab 水平呈正相关。这进一步说明, 康复组中血浆硒水平高的患者 TSHR-Ab 表现为低水平, 而在对照组中, TSHR-Ab 水平增高或许是始动因素, 升高的硒水平可能是机体对抗高氧化环境而产生的负反馈调节机制。

2.4 抑制 TPO-Ab 的分泌

TPO 是免疫性甲状腺炎常见的自身免疫作用位点, 各种甲状腺疾病均伴随有 TPO-Ab 的升高^[32]。90% 的 HT、75% 的 GD、10% ~ 20% 的甲状腺结节或甲状腺癌患者的 TPO-Ab 水平高于正常人^[18]。TPO 负责清除非活性碘和氧自由基, TPO-Ab 的高水平使甲状腺细胞抗氧化能力降低, 进一步造成甲状腺滤泡细胞损害。已有研究表明, HT 患者在经过补充硒治疗后 3 个月, TPO-Ab 出现明显降低^[24]。在一项双盲前瞻性研究中, 试验组每天口服 200 μ g 亚硒酸钠, 连续 3 个月, 其 TPO-Ab 滴度水平下降至 49.5%, 而对照组 TPO-Ab 滴度水平仅下降

10.1%。值得一提的是,在高甲状腺素水平的患者中,经补硒治疗,TPO-Ab 下降 64.42%,而正常甲状腺素水平组、低水平甲状腺素组、亚临床低水平甲状腺素组 TPO-Ab 分别下降 41.73%、47.18% 和 42.64%^[33]。另一试验组在补硒治疗后观察到 TPO-Ab 平均滴度下降 36%,同时,在 TPO-Ab 滴度高于 1 200 IU/ml 的患者中,经补硒治疗后,TPO-Ab 平均滴度下降 40%,而对照组 TPO-Ab 的滴度升高了 10%。后续研究中,持续补硒治疗的试验组滴度水平下降 43%,而原在安慰剂组后转至补硒治疗组的患者,TPO-Ab 滴度水平下降 45%,始终在安慰剂组的患者 TPO-Ab 滴度无明显变化^[34]。

3 小结

自 20 世纪 80 年代以来,硒与甲状腺的关系就在不断的研究中,观点也在不断更新。已有越来越多的证据表明,硒与甲状腺的各种疾病均有密切联系。虽然内分泌科医师早就关注了硒蛋白在维持甲状腺局部氧化环境中的作用,但是对于硒治疗 TAO 的认识仅仅是停留在因为硒控制了甲状腺的原发病灶,高甲状腺血症得以控制,所以会让眼部症状有所好转,而对补充硒治疗对 TAO 作用机制的研究非常有限。大家对于此问题的关注在 2011 年新英格兰杂志发表硒治疗 TAO 以后发生了变化,该临床试验证明了补充硒治疗对于 TAO 有一定的作用,可能直接参与了特征性的发病过程^[8]。我们才渐渐认识到,补充硒治疗 TAO 不仅控制了甲状腺部位的原发病灶,而且是对 TAO 单独发病过程有直接抑制作用。

硒可以调节 T 细胞介导的自身免疫,可以降低甲状腺素的滴度水平,同时,硒对中和相关超氧化微环境也有重要影响。虽然硒早已成为一种新型的治疗甲状腺疾病,尤其是 GD 的药物,但是对于硒与相关眼部表现的研究才刚刚起步。截至目前,单独报道硒与 TAO 的临床试验仍较少,硒治疗的可靠性需要大样本临床观察以期得到进一步证实。不仅如此,硒的作用机制尚有待阐明,对其疗效、安全性知之甚少,对于硒补充治疗 TAO 的认识亦刚刚起步。硒如何影响 T 细胞介导的自身免疫,在自身免疫过程中如何起作用,其作用靶点位于何处,使用补充硒治疗 TAO 患者的剂量如何把握,是否应检测患者体内的硒水平,以及如何根据体内硒水平推算出最适宜的治疗剂量,这些都是在今后的研究和临床操作中亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 范先群. 积极开展甲状腺相关眼病手术,重视糖皮质激素的规范化治疗[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2012,14(5):257-259. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2012.05.001.
- [2] 周慧芳,范先群. 甲状腺相关性眼病的治疗进展[J]. 中国实用眼科杂志,2008,26(8):760-763.
- [3] Shah Y. Thyroid ophthalmopathy[J]. J Assoc Physicians India,2011,59 Suppl:60-65.
- [4] Schworm HD, Bolzani R, Benassi M, et al. Changes of saccadic eye movements in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Acta Ophthalmol, 2012,90(8):713-720. DOI:10.1111/j.1755-3768.2011.02216.x.
- [5] Taylor D, Dalton C, Hall A, et al. Recent developments in selenium research[J]. Br J Biomed Sci,2009,66(2):107-116;quiz 129.
- [6] Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection[J]. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(12):5180-5188. DOI:10.1210/jc.2010-0191.
- [7] Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy:an update[J]. Int J Ophthalmol,2014,7(2):365-375. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.31.
- [8] Weissel M. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med,2011,365(8):769-770. DOI:10.1056/NEJMc1107080#SA1.
- [9] Smith TJ. TSH-receptor-expressing fibrocytes and thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Nat Rev Endocrinol,2015,11(3):171-181. DOI:10.1038/nrendo.2014.226.
- [10] Mizokami T, Salvi M, Wall JR. Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? [J]. J Endocrinol Invest,2004,27(3):221-229. DOI:10.1007/BF03345270.
- [11] Yamada M, Li AW, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: clinical features,pathogenesis, and management[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2000,37(6):523-549. DOI:10.1080/10408360091174303.
- [12] 吕蒙,沈洁,李章芳,等. Treg/Th17 细胞及相关细胞因子在 Graves 眼病中的作用及机制[J]. 南方医科大学学报,2014,34(12):1809-1813.
- [13] Lv M, Shen J, Li ZF, et al. Role of Treg/Th17 cells and related cytokines in Graves' ophthalmopathy[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2014,34(12):1809-1813.
- [13] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med,2010,362(8):726-738. DOI:10.1056/NEJMr0905750.
- [14] Tolando R, Jovanovic A, Brigelius-Flohé R, et al. Reactive oxygen species and proinflammatory cytokine signaling in endothelial cells: effect of selenium supplementation[J]. Free Radic Biol Med,2000,28(6):979-986.
- [15] Flohé L, Andreesen JR, Brigelius-Flohé R, et al. Selenium, the element of the moon, in life on earth[J]. IUBMB Life,2000,49(5):411-420. DOI:10.1080/152165400410263.
- [16] Balázs C, Kaczur V. Effect of selenium on HLA-DR expression of thryocytes[J/OL]. Autoimmune Dis,2012,2012:374635 [2016-09-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3286896/. DOI:10.1155/2012/374635.
- [17] 迟海燕,周玉萍,李莉. 硒对高碘大鼠 TGAbs、TMABs、FT3、FT4 和 TSH 影响的观察[J]. 卫生研究,2012,41(4):540-542.
- [18] Chi HY, Zhou YP, Li L. Effect of selenium on serum TGAbs, TMABs, FT3, FT4 and TSH of rats with excessive intake of iodine[J]. Wei Sheng Yan Jiu,2012,41(4):540-542.
- [19] Chardès T, Chapal N, Bresson D, et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases[J]. Immunogenetics,2002,54(3):141-157. DOI:10.1007/s00251-002-0453-9.
- [19] Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2009,23(6):815-827. DOI:10.1016/j.beem.2009.08.002.
- [20] Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets,2009,9(3):277-294.
- [21] Köhrle J. Selenium and the thyroid[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes,2013,20(5):441-448. DOI:10.1097/01.med.0000433066.24541.88.
- [22] Bathige SD, Umasuthan N, Godahewa GI, et al. Two variants of selenium-dependent glutathione peroxidase from the disk abalone Haliotis discus discus:molecular characterization and immune responses to bacterial and viral stresses[J]. Fish Shellfish Immunol,2015,45(2):648-655. DOI:10.1016/j.fsi.2015.05.028.
- [23] Ghneim HK, Al-Sheikh YA. Effect of selenium supplementation on glutathione peroxidase and catalase activities in senescent cultured

human fibroblasts[J]. Ann Nutr Metab, 2011, 59(2-4): 127-138. DOI:10.1159/000334069.

[24] Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis; a systematic review and a meta-analysis[J]. Thyroid, 2010, 20(10): 1163-1173. DOI:10.1089/thy.2009.0351.

[25] Stazi AV, Trinti B. Selenium status and over-expression of interleukin-15 in celiac disease and autoimmune thyroid diseases[J]. Ann Ist Super Sanita, 2010, 46(4): 389-399. DOI:10.4415/ANN_10_04_06.

[26] Nada AM, Hammouda M. Immunoregulatory T cells, LFA-3 and HLA-DR in autoimmune thyroid diseases[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(4): 574-581. DOI:10.4103/2230-8210.137524.

[27] Krehl S, Loewinger M, Florian S, et al. Glutathione peroxidase-2 and selenium decreased inflammation and tumors in a mouse model of inflammation-associated carcinogenesis whereas sulforaphane effects differed with selenium supply[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3): 620-628. DOI:10.1093/carcin/bgr288.

[28] Weetman AP, So AK, Warner CA, et al. Immunogenetics of Graves' ophthalmopathy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1988, 28(6): 619-628.

[29] Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A, et al. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics[J]. Curr Genomics, 2011, 12(8): 564-575. DOI:10.2174/138920211798120844.

[30] Yuan D, Zhan XA, Wang YX. Effect of selenium sources on the expression of cellular glutathione peroxidase and cytoplasmic thioredoxin reductase in the liver and kidney of broiler breeders and their offspring[J]. Poult Sci, 2012, 91(4): 936-942. DOI:10.3382/ps.2011-01921.

[31] Wertenbruch T, Willenberg HS, Sagert C, et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of graves' disease[J]. Med Chem, 2007, 3(3): 281-284.

[32] Kuš A, Szymański K, Peeters RP, et al. The association of thyroid peroxidase antibody risk loci with susceptibility to and phenotype of Graves' disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(4): 556-562. DOI:10.1111/cen.12640.

[33] Bhuyan AK, Sarma D, Saikia UK. Selenium and the thyroid: a close-knit connection[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(Suppl 2): S354-S355. DOI:10.4103/2230-8210.104090.

[34] Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(4): 1687-1691. DOI:10.1210/jcem.87.4.8421.

(收稿日期:2016-10-12)

(本文编辑:张荻)

· 病例报告 ·

Axenfeld-Riger 综合征一家系

李爱朋 侯璐璐 陈艳艳 卢伯洋 贾卉

130021 长春, 吉林大学第一医院眼科

通信作者: 贾卉, Email: jiahui515@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.019

先证者(I₂),女,49岁,右眼视力下降1年,加重半个月。先证者2014年10月30日于内蒙古自治区通辽市医院眼科诊断为右眼视网膜脱离。3代6人、4例患病的常染色体显性遗传ARS家系如图1。全身检查:鼻根部扁平,门齿发育不良,上唇系带短。眼部检查:右眼视力光感,颞侧及颞上方光定位不准确,眼压8mmHg(1mmHg=0.133kPa)。角膜透明,12:30、3:30及9:00位周边虹膜前粘连,虹膜基质变薄;瞳孔呈横形裂隙状,向下方移位,4:00位可见虹膜裂孔,眼底视盘色淡红,视网膜灰白色隆起,其上可见血管爬行,9:00位可见约3PD大小马蹄形裂孔。左眼裸眼视力0.2,矫正视力0.8;眼压19mmHg;虹膜基质发育不良,瞳孔近圆形,直径约3mm,豹纹状眼底,黄斑中心凹反光不清。超声生物显微镜检查见右眼中前房略浅,瞳孔区晶状体前中低回声,8:00位房角隐窝不清,虹膜薄,睫状体360°脱离,未见与前房沟通;左眼12:00、3:00位房角隐窝消失;双眼房角虹膜前粘连,组织条带自虹膜跨越房角隐窝与突出的后胚胎环相连。房角镜检查见右眼虹膜前粘连,失去房角结构,Schwalbe线增粗突出,可见角膜后胚胎环;角膜激光扫描共焦显微镜检查显示双眼角膜内皮细胞形态

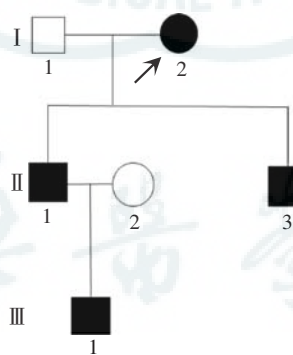


图1 Axenfeld-Riger 综合征家系图
 ↗:先证者;■:患病男性;
 ●:患病女性;□:未患病男性;
 ○:未患病女性

正常,右眼角膜内皮细胞计数为759个/mm²(图2)。以右眼视网膜脱离收入院,拟行右眼玻璃体切割术、视网膜激光光凝治疗。入院后第3天左眼眼压25mmHg,考虑为继发性青光眼,降压药物局部应用后恢复正常。后因个人原因拒绝行右眼手术,出院后继续使用局部降眼压药物点眼治疗,1个月后随访,双眼眼压正常。修正诊断:Axenfeld-Riger综合征(Axenfeld-Riger syndrome,ARS)。先证者长子(II₁),男,26岁,出生后左眼视力逐渐下降20余年,面部特征与先证者相似,脐部向外膨出。右眼裸眼视力0.5,矫正视力1.0;眼压17mmHg,角膜透明,右眼瞳孔呈水滴状,尖端朝向颞侧,虹膜基质稍薄。左眼裸眼视力0.3,矫正视力0.8,眼压23mmHg,左眼虹膜基质发育不良,瞳孔呈横形裂隙状,颞上方及鼻下方周边虹膜可见裂隙,假性多瞳。周边虹膜前粘连。超声生物显微镜检查见左眼虹膜周边前粘连,大部分房角狭窄关闭;角膜激光扫描共焦显微镜检查见左眼角膜内皮细胞密度为841个/mm²(图3)。先证者次子(II₃),男,24岁,出生后右眼视力逐渐下降20余年。面部及脐部特征同II₁。右眼裸眼视力0.3,矫正视力0.8;眼压12mmHg,右眼虹膜及瞳孔表现同II₁。瞳孔偏向颞侧,周边虹