

论著 · 临床研究

桥本氏甲状腺炎患者氧化抗氧化失衡状态的研究

杨建元, 江学庆, 杨永刚, 韩永红[△]
(武汉市中心医院甲状腺乳腺外科, 湖北武汉 430014)

摘要:目的 通过特异性血清来检测甲状腺功能正常的桥本氏甲状腺炎(HT)的氧化及抗氧化失衡的状态。方法 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月期间该院收治的 41 例甲状腺功能正常的 HT 患者以及同时期 43 例健康者作为对照组, 通过衍生的活性氧代谢物(d-ROM)和生物抗氧化潜能(BAP), 高级糖化终产物(AGE)和高级氧化蛋白产物(AOPP)评估氧化应激情况。结果 HT 患者的促甲状腺激素(TSH)水平、d-ROM 和 AGEs 水平均显著升高($P<0.05$), 而 BAP 明显降低($P<0.001$)。单变量分析中, 血清 TSH、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与 d-ROMs 显著有关($P<0.05$); 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清 TSH 值、TgAb、TPOAb 与 BAP 显著有关($P<0.05$); 为总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与 AGEs 显著有关($P<0.05$)。多因素分析显示, 血清 TPOAb 是 d-ROMs($P<0.001$)、BAP($P<0.001$)和 AGEs($P=0.003$)的预测因素。此外 HDL-C 也是 BAP 水平的独立预测因子($P=0.012, R^2=2.354, 95\%CI: 1.191\sim5.433$), 而 LDL-C 是 AGEs 水平的独立预测因子($P=0.004, R^2=1.102, 95\%CI: 0.915\sim1.253$)。结论 HT 患者氧化剂增加, 抗氧化剂减少。并且 AGEs 显著增高, AGEs 水平可用作 HT 氧化应激的新的可靠生物标志物。

关键词:桥本氏甲状腺炎; 抗氧化剂; 氧化平衡; 高级糖化终产物
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.013 **中图法分类号:**R446.11
文章编号:1673-4130(2019)03-0308-05 **文献标识码:**A

Study on oxidative and antioxidation imbalance of hashimoto's thyroiditis patients

YANG Jianyuan, JIANG Xueqing, YANG Yonggang, HAN Yonghong[△]

(Department of Thyroid Surgery, Wuhan Central Hospital, Wuhan, HuBei 430014, China)

Abstract: **Objective** To detect the oxidative and anti-oxidative imbalance of Hashimoto's thyroiditis (HT) with specific thyroid function through specific serum. **Methods** 41 patients with normal thyroid function of Hashimoto's thyroiditis and 43 healthy controls were enrolled in our hospital from May 2016 to May 2017. Through specific serum tests, such as derived active oxygen metabolism (d-ROM) and biological antioxidant potential (BAP), advanced glycation end products (AGE) and advanced oxidized protein products (AOPP) were used to assess oxidative stress. **Results** The levels of d-ROM and AGEs were significantly increased ($P<0.05$) and BAP was significantly lower in both groups compared with HT patients ($P<0.001$). In univariate analysis, serum TSH, TgAb and TPOAb were significantly associated with d-ROMs ($P<0.05$). HDL-C, serum TSH, TgAb and TPOAb were significantly associated with BAP ($P<0.05$). Total cholesterol and LDL-C were significantly associated with AGEs ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that serum TPOAb was a predictor of d-ROMs ($P<0.001$), BAP ($P<0.001$), and AGEs ($P=0.003$). In addition, HDL-C was also an independent predictor of BAP levels ($P=0.012, R^2=2.354, 95\%CI: 1.191-5.433$). While LDL-C was an independent predictor of AGEs ($P=0.004, R^2=1.102, 95\%CI: 0.915-1.253$). **Conclusion** HT patients increased oxidant, antioxidants decreased. And AGEs were significantly higher, AGEs levels can be used as a new HT oxidative stress a reliable biomarker.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; antioxidant; oxidative equilibrium; AGEs

活性氧自由基是正常细胞新陈代谢的产物, 低浓度的活性氧是细胞内的许多生化过程的必要条件, 而过量的活性氧通过与蛋白质、脂质和 DNA 反应来抑制它们的正常功能引起细胞损伤^[1-2]。在生理条件下, 人血清红细胞中存在的多种酶和非酶防御系统称为抗氧化剂, 以防止由活性氧积累引起的损伤。当活性氧的内源性产生与抗氧化防御机制之间发生不平衡即氧化应激时, 导致促炎细胞因子的释放增加以及

作者简介: 杨建元, 女, 主管护师, 主要从事甲状腺外科护理方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: hanyh19@163.com。
本文引用格式: 杨建元, 江学庆, 杨永刚, 等. 桥本氏甲状腺炎患者氧化抗氧化失衡状态的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 308-312.

酶功能改变引起炎症和细胞损伤。因此,氧化应激被认为与几种炎症和免疫介导的疾病的发病机制有关,包括自身免疫性甲状腺疾病(AITD)^[3-4]。

甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退已被认为与氧化应激相关。既往关于甲状腺自身免疫性疾病患者氧化状态的研究较少,对自身免疫过程本身的氧化/抗氧化系统的作用理解是局限的^[5-7]。本研究旨在通过特异性血清检测,如活性氧代谢物的衍生物(d-ROM)和生物抗氧化蛋白(BAP),以及高级糖化终产物(AGE)和高级氧化蛋白产品(AOPP)来检测甲状腺功能正常的桥本氏甲状腺炎(HT)的氧化平衡变化,反映身体氧化水平的一般状态。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月期间在本科治疗的 41 例甲状腺功能正常的 HT 患者,所有患者均签署知情同意书并通过医院伦理委员会审查。入组标准:(1)首次诊断为 HT;(2)甲状腺功能正常;(3)3 个月内未口服影响甲状腺功能药物;(4)年龄>18 岁。排除标准:(1)既往发现有甲状腺疾病;(2)存在有严重心肺等器官的疾病;(3)恶性肿瘤患者;(4)伴随有糖尿病、肾衰竭、自身免疫系统疾病、感染性或炎症性疾病、甲状腺疾病;(5)服用抗氧化剂、降压降脂药物以及补充维生素的患者;(4)未签署知情同意书。每位入组的患者均符合纳入标准及排除标准,有完善的病史和体格检查。并同时选取同期的 43 名健康受试者进行对照分析。

1.2 方法

1.2.1 生化检查 隔夜禁食后,从肘静脉收集血样。4℃离心 10 min。立即测量葡萄糖、胰岛素、血脂、肝功能和甲功能;其他测定的等分试样储存在-20℃。总体而言,研究参数的确定在血清收集后 2 个月内发生。使用常规方法的商业试剂盒测量血清空腹胰岛素、葡萄糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)、同型半胱氨酸。通过

电化学发光免疫测定(ECLIA),使用 Elecsys 的商业试剂盒测量血清促甲状腺激素(TSH),游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平,以及抗甲状腺球蛋白(TgAb)和抗甲状腺过氧化物酶(TPO-Ab)由罗氏诊断公司提供的 1010/2010 e 模块化分析仪 E170。实验室的参考范围是:TSH 0.27~4.20 mIU/L;FT3 2.0~4.4 pg/mL;FT4 12.0~22.0 pmol/L;TgAb 0~4 IU/mL;TPOAb 0~10 IU/mL。所有样品均在本院实验室中心进行处理。

1.2.2 氧化剂和抗氧化剂参数的测定 活性氧代谢物(ROM)通过 Diacron(Grosseto, Italy)的试剂盒 d-ROM 测量。该测定法测量血清样品中存在的氢过氧化物的浓度。使用 Diacron(Grosseto, Italy)试剂盒测量生物抗氧化潜能(BAP)。AGEs 的测定是基于分光荧光检测。AOPPs 的测定同样运用分光光度检测,AOPP 的浓度用氯胺 T 单位($\mu\text{moleq Cl T/L}$)表示。超声评估:使用 7.5MHz 线性换能器的超声波检查仪由同一位超声科医师进行检查。甲状腺异常超声外观,其特征在于弥漫性区域的回声反射性降低,被认为是超声诊断 HT 的重要标准。

1.3 统计学处理 所有数据用 SPSS16.0 统计学软件包完成,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,运用独立样本 t 检验,用数字和百分比表示计数资料,运用 χ^2 检验对计数资料的组间差别进行比较,对于 BAP, d-ROM, AGEs 和 AOPP,估计一些单变量线性回归模型,应用 Spearman 相关性检验来评估研究的氧化应激标记(BAP, d-ROMS, AGEs 和 AOPP)之间的相互依赖关系。双侧检验结果 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料对比分析 两组在年龄和性别,主要营养和代谢等参数方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有受试者在取样时均为甲状腺功能正常,但与对照组相比,HT 患者的血清 TSH 水平仍显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 一般临床资料对比分析

	HT 患者组($n=41$)	对照组($n=43$)	t/χ^2	P
性别[男, $n(\%)$]	22(53.6)	21(48.8)	0.195	0.659
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39.70 $\pm$ 11.20	35.20 $\pm$ 12.35	1.747	0.084
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	25.15 $\pm$ 9.50	26.39 $\pm$ 10.50	-0.567	0.572
总胆固醇(mg/dL , $\bar{x} \pm s$)	192.40 $\pm$ 34.15	181.42 $\pm$ 33.35	1.491	0.140
HDL-C(mg/dL , $\bar{x} \pm s$)	66.35 $\pm$ 18.20	65.43 $\pm$ 14.12	0.260	0.796
LDL-C(mg/dL , $\bar{x} \pm s$)	102.73 $\pm$ 30.27	101.22 $\pm$ 33.22	0.217	0.829
三酰甘油(mg/dL , $\bar{x} \pm s$)	85.31 $\pm$ 45.40	82.54 $\pm$ 30.32	0.330	0.742
尿酸(mg/dL , $\bar{x} \pm s$)	4.25 $\pm$ 1.20	4.10 $\pm$ 0.80	0.677	0.500
TSH(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	2.25 $\pm$ 1.20	1.45 $\pm$ 0.85	3.539	0.001

续表 1 一般临床资料对比分析

	HT 患者组(<i>n</i> =41)	对照组(<i>n</i> =43)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
FT3(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	3.45±1.22	3.15±0.45	1.509	0.135
FT4(pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	10.35±1.87	11.19±2.12	-1.922	0.058
TgAb(IU/L, $\bar{x}\pm s$)	460.00±232.40	2.50±1.00	12.913	0.001
TPOAb(IU/L, $\bar{x}\pm s$)	384.50±209.50	4.30±1.40	11.904	0.001
甲状腺体积(mL, $\bar{x}\pm s$)	13.21±3.25	12.50±3.11	1.023	0.309
颈动脉内膜中层厚度(mm, $\bar{x}\pm s$)	0.55±0.20	0.53±0.21	0.447	0.656

表 2 氧化剂和抗氧化剂参数的评估($\bar{x}\pm s$)

	HT 患者组(<i>n</i> =41)	对照组(<i>n</i> =43)	<i>t</i>	<i>P</i>
d-ROMs (CARR U)	353.83±144.86	277.34±129.45	2.554	0.012
BAP (μmol/L)	1 694.43±938.74	3 420.45±877.15	-8.711	0.001
AGEs (AU/g prot)	262.78±145.13	192.84±103.53	2.552	0.013
AOPPs (μmol eq Cl T/L)	172.38±89.67	149.54±77.32	1.252	0.214

2.2 氧化剂和抗氧化剂参数的评估 本研究中,通过 d-ROM,BAP,AGEs 和 AOPP 等评估氧化应激水平。与健康对照组相比,HT 患者的 d-ROM 显著升高($P=0.012$),而 BAP 明显降低($P<0.001$)(表 2)。两个参数呈负相关($r=-0.868,P<0.001$)(图 1),表明 HT 患者内源性自由基产生与抗氧化防御系统之间为失衡状态。此外,HT 患者的血清 AGEs 水平高于对照组($P=0.013$),与 BAP 水平呈负相关($r=-0.949,P<0.001$)(表 2 和图 2)。相反,HT 患者和健康对照组之间的 AOPP 水平相似($P=0.214$),并且与其他氧化应激标记物无关,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

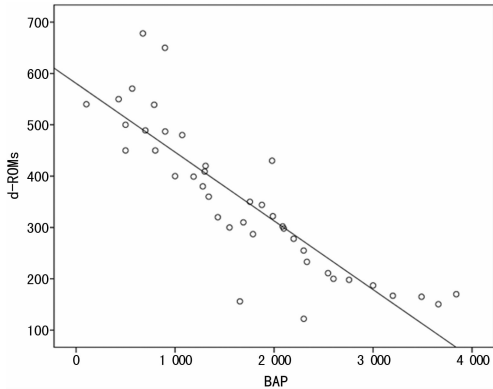


图 1 d-ROM 和 BAP 相关性分析($r=-0.868,P<0.001$)

2.3 单变量及多变量分析结果 在单变量分析中,d-ROMs 显著有关的变量为血清 TSH 值($P=0.021$)、TgAb($P<0.001$),TPOAb($P<0.001$),BAP 显著有关的变量为 HDL-C($P=0.005$),血清 TSH 值($P=0.033$)、TgAb($P<0.001$),TPOAb($P<0.001$),AGEs 显著有关的变量为总胆固醇($P=0.012$)和 LDL-C($P=0.030$)。在回归模型中,AOPP 与甲状腺功能和自身免疫参数没有显著相关性。但

是,在单变量分析中,AOPP 水平与以下代谢参数相关:总胆固醇,LDL-C 和 HDL-C,三酰甘油,IMT(表 3)。在多变量分析中,血清 TPOAb 阳性被发现是影响 d-ROM,BAP 水平、AGEs 水平的主要独立预测因子。此外 HDL-C 也是 BAP 水平的独立预测因子($P=0.012,R^2=2.354,95\%CI:1.191\sim5.433$),而 LDL-C 是 AGEs 水平的独立预测因子($P=0.004,R^2=1.102,95\%CI:0.915\sim1.253$)(表 4)。

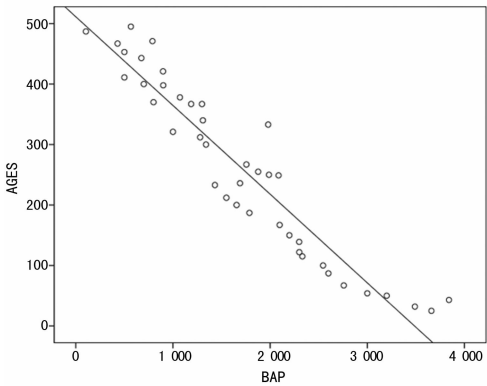


图 2 AGEs 和 BAP 相关性分析($r=-0.949,P<0.001$)

表 3 单变量 *P* 值分析

	d-ROMs	BAP	AGEs	AOPPs
总胆固醇 (mg/dL)	0.981	0.353	0.012	0.002
HDL-C(mg/dL)	0.455	0.005	0.522	0.025
LDL-C(mg/dL)	0.825	0.790	0.030	0.001
三酰甘油(mg/dL)	0.520	0.473	0.320	0.001
TSH (mIU/L)	0.021	0.033	0.565	0.559
TgAb (IU/L)	0.001	0.001	0.889	0.858
TPOAb (IU/L)	0.001	0.001	0.030	0.750
颈动脉内膜中层厚度(mm)	0.435	0.266	0.255	0.002

表 4 多变量 P 值分析

	<i>P</i>	<i>R</i> ²	95% <i>CI</i>
d-ROMs			
TSH (mIU/L)	0.182	—	—
TgAb (IU/L)	0.388	—	—
TPOAb (IU/L)	0.005	1.189	1.078~1.249
BAP			
HDL-C(mg/dL)	0.012	2.354	1.191~5.433
TSH (mIU/L)	0.221	—	—
TgAb (IU/L)	0.367	—	—
TPOAb (IU/L)	0.001	3.721	1.291~5.870
AGEs			
总胆固醇 (mg/dL)	0.067	—	—
LDL-C(mg/dL)	0.004	1.102	0.915~1.253
TPOAb (IU/L)	0.001	3.530	1.175~5.527

注：—表示无数据

3 讨 论

蛋白质构成活细胞的主要成分,其活性氧的结构修饰或脂质过氧化的终产物可导致细胞毒性和疾病发生,活性氧的形成与分解之间存在平衡,即所谓的“氧化还原稳态”。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,破坏了体内氧化剂和抗氧化剂的平衡进而导致细胞损伤^[8]。因此,氧化应激与几种炎症和免疫介导的疾病的发生机制有关,包括 AITD。在 AITD 中,氧化应激的作用主要与甲状腺功能障碍有关^[3-4],主要是一方面增加线粒体呼吸和自由基生成,另一方面调节酶和非酶抗氧化剂(超氧化物歧化酶,过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化物酶和还原酶)的合成。此外,甲状腺本身暴露于甲状腺激素合成过程中连续产生 H₂O₂ 引起长时间氧化应激^[9]。并且还发现甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退与增强的氧化应激相关,因为前者表现为自由基和氧化剂增加,后者降低抗氧化剂防御系统^[10-11]。在此基础上,提出了抗氧化补充剂是治疗 Graves' 病的有效治疗手段,并且认为在 HT 患者中同样有效^[12-13]。既往评估 HT 患者的氧化状态的研究中,一项研究发现氧化剂显著增加而抗氧化剂没有显著变化^[14],另一项研究发现存在由氧化剂增加和抗氧化剂降低引起的氧化应激增加^[15]。本研究评估了与健康受试者相比,甲状腺功能正常的 HT 患者的氧化剂/抗氧化状态,发现 d-ROM 显著升高,BAP 显著降低,这与其他研究结果相同^[15]。在 HT 患者中,血清抗氧化剂和氧化剂之间的失衡状态,更趋向于氧化状态,表明氧化应激可能是 HT 病理生理过程中的关键事件,与甲状腺功能无关。

除了甲状腺功能状态外,本研究中的 41 例受试者在年龄、性别以及可能影响氧化剂/抗氧化剂平衡

的主要代谢和人体测量参数方面也相似,甲状腺自身抗体是唯一的显著差异。因此,本研究认为,氧化应激增加主要与慢性自身免疫性炎症相关,与甲状腺激素水平的变化不相关。氧化应激的增加可能在甲状腺自身免疫中起致病作用。自身免疫相关炎症可能通过激活浸润腺体的 T 和 B 淋巴细胞来促进甲状腺组织中过量的 ROS 产生和增强氧化应激。研究证明活化的淋巴细胞释放的 Th1 细胞因子诱导甲状腺细胞产生 ROS。并且活化的淋巴细胞本身也产生过量的 ROS^[16-17]。ROS 的积累导致细胞的氧化损伤,从而引起凋亡,坏死和实质破坏的速率增加。此外,由于抗氧化潜力降低,抗氧化剂体系不足以抵抗 ROS 过度生产。

此外,氧化应激可能在自身免疫性疾病的发病中发挥作用。过量的 ROS 可能导致蛋白质、脂质和 DNA 的氧化修饰,其变得高度免疫原性,并可能作为新抗原,导致在遗传易感个体中丧失自我耐受。有学者证实,HT 患者中氧化应激失衡还表明环境因素与自身免疫性疾病之间的存在致病性联系;由于环境因素(即碘过量、辐射、药物、污染物)引起的 ROS 生成增加可能诱导组织蛋白质改变,或可能调节免疫系统的表达,影响自身免疫性疾病^[18]。

本研究发现 TPOAb 存在是影响 3 个参数的主要独立预测因子。在单因素分析中,TSH 水平与氧化应激标志物显著相关。但在多变量模型中,TSH 并不作为发展氧化应激的独立危险因素,证实了 TPOAb 的主要作用,即自身免疫。本研究还评估了 AGEs 和 AOPP 的血清水平。既往评估甲状腺疾病氧化应激的研究中发现了不同参数,并产生了相互矛盾的结果^[14-15,19]。AGE 和 AOPP 通过蛋白质转化形成的化合物,具有相似的形成机制和生物学作用,在炎症过程和免疫失调时氧化应激和羰基应激导致 AGE 和 AOPP 等促炎症代谢产物滞留,被认为是评估 HT 患者氧化应激的潜在新标记^[20]。

AGEs 由非酶糖化形成的异构活性化合物(例如戊糖胺、羧甲基赖氨酸和咪唑啉酮)组成。越来越多的证据表明,AGEs 在涉及氧化应激和炎症的其他疾病发挥作用,包括自身免疫性疾病^[21-22]。AOPP 是由氧化应激损伤的蛋白质(主要是白蛋白及其聚集体)组成。研究认为,AOPP 和 AGE 是相对稳定的分子,可以通过快速和便宜的技术进行测量,成为监测氧化应激的合适标记^[20-22]。本研究中,笔者发现 HT 患者的 AGEs 血清水平高于健康对照组,尽管患者的 AOPP 血清水平与对照组相似。这种不同结果很可能是由于病症相关的特异性生物化学途径(例如髓过氧化物酶途径)的激活有关。在 HT 患者中,AGEs 血清水平与血清抗氧化潜能(BAP)呈负相关,多变量分析与 TPOAb 阳性显著相关。最后,本研究表明抗氧化剂补充可能有助于提供 HT 的保护。但还需要

监测治疗过程中的氧化应激参数,对抗氧化剂在 HT 患者中的治疗作用做进一步研究。

4 结 论

HT 患者的氧化剂增加,抗氧化剂降低,氧化/抗氧化平衡向氧化侧移动。此外,HT 患者中的 AGEs 血清水平的升高,有助于更好地界定这种自身免疫性疾病中的氧化还原稳态失调调节。AGE 水平可用作 HT 的氧化应激的新的可靠生物标志物。

参考文献

- [1] KHAZAEI M, AGHAZ F. Reactive Oxygen species Generation and use of antioxidants during maturation of oocytes[J]. Int J Fertil Steril, 2017, 11(2): 63-70.
- [2] DI DALMAZI-G, HIRSHBERG J, LYLE D, et al. Reactive Oxygen species in organ-specific autoimmunity[J]. Auto Immun Highlights, 2016, 7(1): 11-12.
- [3] RUGGERI R M, VICCHIO T M, CRISTANI M, et al. Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis[J]. Thyroid, 2016, 26(4): 504-511.
- [4] KORKMAZ H, TABUR S, OZKAYA M, et al. Paraoxonase and arylesterase levels in autoimmune thyroid diseases[J]. Redox Rep, 2016, 21(5): 227-231.
- [5] METWALLEY K A, FARGHALY H S, SAAD K, et al. Oxidative status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis[J]. Clin Exp Med, 2016, 16(4): 571-575.
- [6] GONG Q, LI X, GONG Q, et al. Hashimoto's thyroiditis could be secondary to vitiligo; the possibility of antigen crossover and oxidative stress between the two diseases[J]. Arch Dermatol Res, 2016, 308(4): 277-281.
- [7] BASER H, CAN U, BASER S, et al. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis[J]. Endocrine, 2014, 48: 916-923.
- [8] KORKMAZ H, TABUR S, OZKAYA M, et al. Serum prolidase levels in Graves' disease without ophthalmopathy and its association with oxidative status[J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(11): 1167-1173.
- [9] MANCINI A, RAIMONDO S, DI SEGNI C, et al. Thyroid hormones and antioxidant systems: focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(12): 23893-23909.
- [10] MSEDDE M, BEN MANSOUR R, GARGOURI B, et al. Proteins oxidation and autoantibodies' reactivity against Hydrogen peroxide and malondialdehyde-oxidized thyroid antigens in patients' plasmas with Graves' disease and Hashimoto Thyroiditis[J]. Chem Biol Interact, 2017, 272(12): 145-152.
- [11] MARCOCCI C, BARTALENA L. Role of oxidative stress and Selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(10 Suppl): 15-20.
- [12] DUNTAS L H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 721-726.
- [13] WANG W W, XUE H B, LI Y S, et al. Effects of Selenium supplementation on spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD. H-2h4 mice[J]. Thyroid, 2015, 25(10): 1137-1144.
- [14] ATES I, YILMAZ F M, ALTAY M, et al. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(6): 791-799.
- [15] BASER H, CAN U, BASER S, et al. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis[J]. Endocrine, 2015, 48(3): 916-923.
- [16] COLIN I M, PONCIN S, LEVÊQUE P, et al. Differential regulation of the production of reactive Oxygen species in Th1 cytokine-treated thyroid cells[J]. Thyroid, 2014, 24(3): 441-452.
- [17] MARIQUE L, VAN REGEMORTER V, GÉRARD A C, et al. The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 1722-1732.
- [18] LADDHA N C, DWIVEDI M, MANSURI M S, et al. Vitiligo; interplay between oxidative stress and immune system[J]. Exp Dermatol, 2013, 22(4): 245-250.
- [19] ROSTAMI R, AGHASI M R, MOHAMMADI A, et al. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis; inter-relationships to biomarkers of thyroid function[J]. Clin Biochem, 2013, 46(4/5): 308-312.
- [20] GANGEMI S, MINCIULLO P L, MAGLIACANE D, et al. Oxidative stress markers are increased in patients with mastocytosis[J]. Allergy, 2015, 70(4): 436-442.
- [21] CRISTANI M, SPECIALE A, SAIJA A, et al. Circulating advanced oxidation protein products as oxidative stress biomarkers and progression mediators in pathological conditions related to inflammation and immune dysregulation[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(34): 3862-3882.
- [22] TAKEUCHI M. Serum levels of toxic AGEs (TAGE) May be a promising novel biomarker for the onset/progression of Lifestyle-Related diseases [J]. Diagnostics (Basel), 2016, 6(2): 23-24.

(收稿日期: 2018-08-10 修回日期: 2018-10-21)