

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.023

综述

维生素 D 及其受体基因多态性与甲状腺疾病 关联性研究进展

魏秋洋综述 杜丽坤审校

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(LH2020H085)

作者单位: 150000 黑龙江中医药大学附属第一医院内分泌二科

通信作者: 杜丽坤, E-mail: dulikun@hljucm.edu.cn



【摘要】近年来,维生素 D 受体及其基因多态性被临床熟知,其与甲状腺疾病关联性的相关研究逐渐增多,包括毒性弥漫性甲状腺肿、甲状腺相关性眼病、桥本甲状腺炎、孕产期甲状腺疾病、甲状腺结节及甲状腺癌等。文章就国内外维生素 D 及其受体基因多态性与甲状腺疾病关联性的相关研究进行综述,以期明确其相互作用、影响机制,为通过补充维生素 D 治疗甲状腺疾病的可行性提供帮助。

【关键词】 甲状腺疾病; 维生素 D; 基因多态性; 桥本甲状腺炎; 甲状腺功能亢进

【中图分类号】 R581 【文献标识码】 A

Research progress on the correlation between vitamin D, polymorphisms of its receptor genes and thyroid diseases

Wei Qiuyang, Du Likun. The Second Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150000, China

Funding program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2020H085)

Corresponding author: Du Likun, E-mail: dulikun@hljucm.edu.cn

【Abstract】 Since the discovery of vitamin D, there have been continuous advances in clinical research on vitamin D. In recent years, vitamin D receptors and their gene polymorphisms have become well-known in clinical practice, and research on their association with thyroid diseases has gradually increased, including toxic diffuse goiter, thyroid associated ophthalmopathy, Hashimoto's thyroiditis, pregnancy and childbirth thyroid diseases, thyroid nodules, and thyroid cancer. This article reviews the relevant research on the association between vitamin D and its receptor gene polymorphism and thyroid diseases at home and abroad, in order to clarify their interactions and influencing mechanisms, and provide assistance for the feasibility of treating thyroid diseases through vitamin D supplementation.

【Key words】 Thyroid disease; Vitamin D; Gene polymorphism; Hashimoto's thyroiditis; Hyperthyroidism

自发现维生素 D 以来,临床医学关于维生素 D 的研究不断有新的进展。既往临床研究注重维生素 D 在骨骼健康方面的作用^[1],随着研究的进展,越来越多的学者发现维生素 D 属于免疫调节激素,能调节免疫系统^[2]。维生素 D 主要通过直接作用于 T 细胞并调节 T 细胞反应,调节免疫系统的 Th1、Th2、Th17 细胞分布^[3]。维生素 D 受体是介导活性维生素 D 下游生物效应的重要信号分子,巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞均表达维生素 D 受体,维生素 D 与其受体结合可影响免疫细胞功能^[4]。现阶段,临床已在维生素 D 受体中发现 25 个多态性位点,如 Apa I、Taq I 与骨代谢及免疫失衡均密切相关^[5]。甲状腺疾病属于内分泌疾病,常见包括毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)、桥本甲状腺炎、甲状腺癌等^[6],维生素 D 可通过参与免疫调节系统影响甲状腺疾病发生、发展^[7]。基于此,文章对维生素 D 及其受体基因多态性进行探讨,并对其与甲状腺

疾病的关联性进行综述。

1 维生素 D 与毒性弥漫性甲状腺肿

GD 是造成甲状腺功能亢进的主要病因,是由促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)受体抗体所致的自身免疫性甲状腺疾病,现阶段临床治疗以抗甲状腺药物为主,但放射性碘、手术、激光疗法均存在一定局限性,为避免产生药物依赖并提高治疗效果,进一步深入研究 GD 发病有重要意义^[8]。随着临床研究发现 GD 和维生素 D 缺乏共同表现出肌无力,维生素 D 缺乏被认为在 GD 的发展和进程中有一定的作用^[9]。维生素 D 与甲状腺组织的维生素 D 受体结合则会减少 TSH 受体数量,进而影响甲状腺的碘吸收^[10]。此外,维生素 D 还调节免疫系统的内分泌,发挥抗炎和免疫调节作用,通过免疫调节间接影响甲状腺^[11]。包含 T 细胞、B 细胞在内的多种淋巴细胞均有维生素 D 受体表达。如 1,25-二羟基维生素 D₃ 被发现具有

多种免疫学功能:能够直接作用于 CD4⁺T 细胞,抑制 Th1、Th17 细胞的增殖,进而减少促炎因子释放;能够促 Th2 分泌,减轻自身免疫反应;能够抑制 B 细胞,进而抑制甲状腺自身抗体分泌^[12]。在一项包括 849 例个体的研究中,甲状腺疾病患者血清 25-羟基维生素 D 水平显著低于健康个体^[13]。史良凤等^[14]研究发现,GD 患者血清 25-羟基维生素 D 水平显著低于健康人,外周血 Th17 细胞明显增多。予以维生素 D 干预后能上调 GD 患者 Treg 细胞,进而调节 Th17/Treg 细胞失衡。维生素 D 受体基因负责产生维生素 D 受体蛋白,参与身体对维生素 D 的反应,维生素 D 受体基因具有多态性,其 DNA 序列的变异会影响维生素 D 受体蛋白的功能,即维生素 D 受体基因多态性调控了维生素 D 受体形态、数量,进而影响维生素 D 代谢和各种生物过程基因的表达^[15]。对于 GD 发生的机制目前尚未完全明确,但维生素 D 受体基因异常则会导致维生素 D 受体异常,进一步会影响维生素 D 对免疫及机体炎性反应的调节。Chorti 等^[16]应用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性分析进行基因分型发现,Taq I 基因型分布差异有统计学意义,而在其他的多态性中没有检测到相关性。Inoue 等^[17]研究采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性分析发现,GD 患者 Taq I 多态性的 TT 基因型频率高于健康人,维生素 D 受体基因存在遗传差异,且可能与 GD 的发展、活动有关。Awad 等^[18]研究采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测了 Taq I、Apa I、Bsm I,发现仅 Taq I 的 TT 基因型频率显著升高。因此认为,维生素 D 可通过多种途径发挥免疫抑制作用,与 GD 密切相关。其可能的机制在于:维生素 D 发挥抗炎作用,减少了炎性因子释放,可以延缓甲状腺疾病进展;维生素 D 与其受体结合后具有免疫调节作用,抑制了树突细胞依赖性 T 细胞活化;维生素 D 受体基因已知有多个多态性,而 DNA 序列的变异会影响维生素 D 受体蛋白的功能导致对免疫调节因子影响下降。

2 维生素 D 与甲状腺相关性眼病

30%~50% 的甲状腺功能异常患者表现为甲状腺相关性眼病(Graves ophthalmopathy,GO),严重患者可出现眼球活动受限、视力下降等。病因目前尚不完全清楚,但一般认为是 T 淋巴细胞浸润眼眶周围的组织导致^[19]。Chan 等^[20]研究认为维生素 D 对眼睛和视觉健康起到促进作用。Maciejewski 等^[21]研究认为维生素 D 受体基因多态性与甲状腺相关性眼病密切相关,GO 患者采用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测了 Fok-I、Apa I、Bsm I、Cdx-2,发现 Fok-I 的基因型分布在 GO 和对对照组之间有显著差异,GO 患者 Fok-I 的 C 等位基因频率略有增加。Zhou 等^[22]研究对 1 209 例对照者和 650 例 GD 患者进行聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测,发现 Apa I 与 GD 的发生密切相关,GO 患者 Apa I AA 基因型频率较高且 Apa I AA 基因型携带者 VDR 表达和转化生长因子-β₁ 产生减少,而白介素 17 产生增加。Heisel 等^[23]研究指出血清维生素 D 缺乏是 GO 的独立危险因素,单纯 GD 患者维生素 D 水平显著高于 GD 合并 GO 患者。GO 患者给予口服维生素 D 后突眼症状显著改善。但是也有学者研究指出 GO 与维生素 D 缺乏无相关性,这可能与纳入研究对象地区相关,沙特 GO 患者的维生素 D

缺乏较正常人并不严重^[24]。因此认为,维生素 D 与 GO 密切相关,其可能的机制在于:维生素 D 缺乏会打破免疫平衡,导致细胞毒性 T 细胞、辅助性 T 细胞激活,进而分为 Th17 等多个亚型,Th17 上调会导致调节 T 细胞、B 细胞损伤。但目前尚无高质量文献证实补充维生素 D 可以减少 GD 的发生或 GD 患者辅助给予维生素 D 后可提高临床疗效,有待后续进一步深入探讨。

3 维生素 D 与桥本甲状腺炎

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis,HT)与 GD 均属自身免疫性甲状腺疾病,表现为弥漫性淋巴细胞浸润、甲状腺结构异常等,HT 患者合并甲状腺功能减退率为 20%~30%,是导致甲状腺功能减退的病因^[25]。HT 发病因素较多,Kust 等^[26]研究发现,有 HT 家族史人群中 43.59% 发展为 HT,此外女性及老年人群也更易发生 HT。维生素 D 与其树突状细胞上的受体结合后可以调节 T 细胞活化,而当维生素 D 缺乏则会导致 Th1、Th2 失衡,导致 Th1 主导细胞免疫,进而引发 HT^[27]。Stefanic 等^[28]研究认为 HT 患者的血清 25(OH)D 浓度低于健康对照者,在不同地区(亚洲和欧洲)以及年龄段人群(儿童和成人)中均适用。房方等^[29]动物研究发现,HT 大鼠甲状腺组织内大量滤泡上皮细胞破坏,滤泡体积明显变小,Th1 和 Th17 细胞比例显著升高,Treg 水平显著下降,而给予维生素 D 补充后各类细胞数量及相关细胞因子水平均趋于正常。付佳闻等^[30]研究发现,维生素 D 缺乏普遍存在于人群中,尤其女性群体更易出现维生素 D 缺乏,维生素 D 缺乏是导致 HT 发生的独立危险因素,增加亚临床甲状腺功能减退的发病率。高琳等^[31]研究发现,HT 患者 25(OH)D 水平较健康对照者明显降低。HT 患者维生素 D 缺乏率为 65.42%~72.64%,显著高于健康对照者的 47.68%,维生素 D 缺乏与 HT 发生、发展密切相关。关于维生素 D 受体基因与 HT 的关系以 Bsm I、Apa I、Taq I、Fok I 为主。阮小荟等^[32]研究对 178 例 HT 患者 BgII、Cdx-2 进行聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测,发现 HT 患者较对照者各等位基因频率及基因型分布无显著差异。Hanna 等^[33]对 112 例 HT 患者 Fok I 和 Bsm I 进行聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测,发现 HT 患者 Fok I AA 基因型高于对照组,Fok I AA 基因型与 HT 患者相关。Kamyshna 等^[34]使用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测发现,乌克兰西部人群 FokI AA 基因型携带者维生素 D 水平显著降低。Mestiri 等^[35]研究使用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测发现,106 例 HT 患者 Apa I 与健康对照者比较差异无统计学意义,但 HT 患者 FcyRIIA 与健康对照者比较差异有统计学意义。分析可见 Fok I 位点的基因型与 HT 密切相关,维生素 D 缺乏则会导致 Th1/Th2 失衡,这是引发 HT 的独立危险因素,因此推测 Fok I 位点的基因型影响维生素 D 与其受体结合。但不同研究选取的位点基因型不同,遗传多态性与 HT 易感性的研究结论并不一致,可能受到不同地区人种、种族影响。

4 维生素 D 与孕产期甲状腺疾病

妊娠期孕妇甲状腺激素水平与胎儿生长发育直接相关,出现甲状腺激素紊乱易导致不良妊娠结局,但女性妊娠期易出现

甲状腺生理性改变^[36]。这是因为妊娠期孕妇胎盘增加了激素分泌,下丘脑—垂体—甲状腺系统持续处于一种特殊状态,进而影响孕妇自身免疫,造成甲状腺激素异常,若不能及时干预则影响孕妇及胎儿生命安全^[37]。López-Munoz 等^[38]研究发现妊娠期甲状腺功能减退发病率为 3%。van Trotsenburg 等^[39]研究发现妊娠期甲状腺功能减退发病率为 8%。另一方面,妊娠早期绒毛膜促性腺激素水平的急剧升高,则会减少促甲状腺激素造成甲状腺功能亢进^[40]。陈晶晶等^[41]研究发现维生素 D 缺乏的孕妇甲状腺功能减退患病率显著提高,给予维生素 D 补充可减少其发生率。Guo 等^[42]研究认为基因多态性可能通过影响维生素 D 的生物学功能而发挥关键作用,维生素 D 缺乏与不良妊娠结局有关。Lu 等^[43]研究发现甲状腺功能障碍与维生素 D 缺乏有关,严重的维生素 D 缺乏和碘过量会增加孕妇在妊娠早期促甲状腺素受体抗体 (TrAb) 阳性的风险。Gasparovic Krpina 等^[44]研究选取了 118 例自然受孕后自发妊娠期甲状腺病的女性与 119 例无并发症妊娠后足月单胎分娩的对照组,使用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性检测评估维生素 D 受体基因中的 Fok I、Apa I、Bsm I、Taq I、Cdx-2 单核苷酸多态性,结果发现患者组和对照组在基因型或等位基因中的单核苷酸多态性频率的分布差异无统计学意义。然而,Fok I 多态性对 SPTB 妇女新生儿出生体质量有显著影响,但对对照组无显著影响,Fok I TT 携带者新生儿出生体质量最低。Liu 等^[45]研究探讨了维生素 D 缺乏与不良妊娠结局的关系,用聚合酶链反应和高通量测序检测了 75 例复发性流产患者和 83 例对照组,发现 CYP2R1 rs12794714 的 AG 和 GG 基因型与不良妊娠结局相关。现阶段已有较多研究证实维生素 D 缺乏会造成妊娠期甲状腺功能异常,不利于母婴结局。另一方面,维生素 D 缺乏是自身免疫性甲状腺炎和甲状腺功能低下的危险因素。维生素 D 和甲状腺激素共享相同的类固醇激素受体,维生素 D 缺乏对甲状腺功能有负面影响,甲状腺激素可促进胎儿宫内生长,但两者在妊娠期间同时发生,因此维生素 D 与甲状腺抗体之间的关联性可能独立工作,但均会导致不良妊娠结局。继续分析发现维生素 D 受体基因多态性与妊娠期甲状腺病无关联性,但目前相关研究较少,主流研究方向集中于维生素 D 受体基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病有关,这可为维生素 D 受体基因多态性与妊娠期甲状腺病提供参考。

5 维生素 D 与甲状腺结节及甲状腺癌

临床甲状腺结节 (thyroid nodule, TN) 常见,超过 50% 的体检人群可检出 TN^[46-47]。临床大多数 TN 无需进行治疗,无明显症状,对患者生活质量影响较小,但仍有 1.6% ~ 12.0% 的 TN 有恶性倾向,导致甲状腺癌。维生素 D 在恶性肿瘤中的应用越来越多,多数学者认为其能够抑制肿瘤的发生、发展^[48-51]。王振新^[52]研究对比了 86 例甲状腺癌患者与 60 例健康对照者,发现甲状腺癌患者维生素 D 水平显著下降,维生素 D 缺乏还与患者长期预后相关,血清维生素 D 与肿瘤浸润深度、分期呈负相关,与肿瘤分化呈正相关。易诗琼等^[53]进行了类似研究,发现血清维生素 D 缺乏的甲状腺癌患者与血清维生素 D 增加的甲状腺癌患者 3 年预后显著差异,维生素 D 缺乏是影响甲状腺

癌患者预后的独立危险因素。对于甲状腺癌,有学者认为维生素 D 受体基因的多态性会导致 1,25(OH)₂D 的局部效应降低,从而促进甲状腺癌的发生发展^[54]。Ramezani 等^[55]研究了 40 例甲状腺髓样癌患者和 40 例健康对照者,认为甲状腺癌患者与健康对照者在 Fok I 和 Bsm I 多态性的基因型和等位基因频率上比较差异无统计学意义。但 Tru9I Tt 基因型和 t 等位基因频率有显著差异。Xia 等^[56]研究选取了包含甲状腺癌的 33 种人类癌症,发现与正常组织相比,甲状腺癌组织中维生素 D 受体表达降低,与成纤维细胞、巨噬细胞或中性粒细胞的浸润程度呈正相关。Cocolos 等^[57]研究对比了 170 例确诊为甲状腺癌的患者和 200 例良性甲状腺病患者,发现甲状腺癌患者维生素 D 的平均值明显降低,根据 TNM 分期对甲状腺癌患者分类后,统计分析证实了维生素 D 水平和肿瘤大小、肿瘤侵袭性之间的负相关。现阶段大量临床研究已证实维生素 D 与恶性肿瘤的相关性,包含内分泌系统、消化系统癌症等,患者血清维生素 D 水平与浸润深度、分期呈负相关,与肿瘤分化程度呈正相关,且为影响癌症患者预后的独立危险因素。但目前关于癌症患者应用维生素 D 治疗的相关研究大多仍停留在体外试验上,推测维生素 D 信号通路的阻断可能是甲状腺癌发生发展的原因之一,补充维生素 D 可维持维生素 D 信号通路正常,有助于癌症治疗,总之维生素 D 对于甲状腺疾病的作用还有待进一步研究。

6 小结与展望

维生素 D 的基本生物作用是调节钙和磷的代谢,保持骨骼健康。近年来,已有关于维生素 D 的骨外作用及其在免疫系统调节中作用的报道。补充维生素 D 似乎可以降低甲状腺疾病的发病率。此外维生素 D 水平和维生素 D 受体基因功能多态性也与甲状腺疾病密切相关。现有研究已证实了维生素 D 缺乏及部分维生素 D 受体基因功能多态性会导致甲状腺疾病发生、发展,但其具体影响机制目前尚未完全明确。维生素 D 影响人体免疫调节,维生素 D 受体基因功能多态性与甲状腺疾病的遗传易感性相关。未来应进一步研究维生素 D 缺乏以及维生素 D 受体基因功能多态性与甲状腺疾病发生、发展的关系,明确其相互作用、影响机制。后续应开展更高质量、长期追踪、多中心的前瞻性研究,为通过补充维生素 D 治疗甲状腺疾病的可行性提供更多循证依据。

参考文献

- [1] Yang M, Li F, Zhang R, et al. Alteration of the intestinal microbial flora and the serum il-17 level in patients with Graves' disease complicated with vitamin D deficiency [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(2):225-234. DOI: 10.1159/000518949.
- [2] 黎俊森,喻卉. 硒酵母联合维生素 D 对桥本甲状腺炎模型大鼠甲状腺激素水平及细胞凋亡的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(1):42-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210811-00513.
- [3] 张秋子,胡利梅,陈雅茹,等. 维生素 D 水平与亚急性甲状腺炎预后的相关性研究 [J/OL]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2024, 18(2):217-219. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2024.02.026.

- [4] Patel N, Mahoney R, Scott-Coombes D, et al. Prediction of long-term dependence on vitamin D analogues following total thyroidectomy for Graves' disease [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2023, 105 (2): 157-161. DOI: 10.1308/rcsann.2022.0007.
- [5] 马云霄,刘靖芳. 维生素 D 及其受体与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43 (2): 189-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2020.02.022.
- [6] 王荣荣,马晓庆. 维生素 D 与甲状腺疾病的关系研究进展[J]. *河北医药*, 2023, 45 (24): 3796-3800. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.24.027.
- [7] Babic Leko M, Juresko I, Rozic I, et al. Vitamin D and the thyroid: A critical review of the current evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (4): 3586. DOI: 10.3390/ijms24043586.
- [8] Starchl C, Scherkl M, Amrein K. Celiac disease and the thyroid: highlighting the roles of vitamin D and iron [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (6): 1755. DOI: 10.3390/nu13061755.
- [9] Grove-Laugesen D, Cramon PK, Malmstroem S, et al. Effects of supplemental vitamin D on muscle performance and quality of life in Graves' disease: A randomized clinical trial [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (5): 661-671. DOI: 10.1089/thy.2019.0634.
- [10] Grove-Laugesen D, Ebbelohj E, Watt T, et al. Effect of Vitamin D supplementation on Graves' disease: The dagmar trial [J]. *Thyroid*, 2023, 33 (9): 1110-1118. DOI: 10.1089/thy.2023.0111.
- [11] Khamisi S, Lundqvist M, Rasmusson AJ, et al. Vitamin D and bone metabolism in Graves' disease: A prospective study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46 (2): 425-433. DOI: 10.1007/s40618-022-01927-y.
- [12] Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 16. DOI: 10.1038/s41598-019-55107-9.
- [13] Bolat H, Erdogan A. Benign nodules of the thyroid gland and 25-hydroxy-vitamin D levels in euthyroid patients [J]. *Ann Saudi Med*, 2022, 42 (2): 83-88. DOI: 10.5144/0256-4947.2022.83.
- [14] 史良凤,苏怡倩,王传杰. 维生素 D 对 Graves 病 Th17/Treg 细胞失衡的调节作用 [J]. *中国临床医学*, 2022, 29 (3): 426-430. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212188.
- [15] 杨芸瑞,甄东户. 维生素 D 缺乏和基因多态性与自身免疫性甲状腺疾病相关性研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (22): 4406-4412. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.22.007.
- [16] Chorti A, Achilla C, Tsalkatidou D, et al. A pilot study of the association VDR polymorphisms with primary hyperparathyroidism [J]. *In Vivo*, 2023, 37 (3): 1111-1116. DOI: 10.21873/invivo.13186.
- [17] Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178 (2): 262-269. DOI: 10.1111/cei.12420.
- [18] Awad EA, Torky MA, Bassiouny RM, et al. Thyroid gland dysfunction and vitamin D receptor gene polymorphism in keratoconus [J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37 (8): 1602-1607. DOI: 10.1038/s41433-022-02172-6.
- [19] 刘思琪,王苏,吴亚平,等. 补充维生素 D 治疗对自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺自身抗体水平影响的 Meta 分析 [J]. *东南大学学报: 医学版*, 2021, 40 (2): 207-213. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2021.02.012.
- [20] Chan HN, Zhang XJ, Ling XT, et al. Vitamin D and ocular diseases: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (8): 4226. DOI: 10.3390/ijms23084226.
- [21] Maciejewski A, Kowalczyk MJ, Gasińska T, et al. The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in thyroid-associated orbitopathy [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28 (3): 354-361. DOI: 10.1080/09273948.2019.1629605.
- [22] Zhou F, Liang Z, Wang X, et al. The VDR gene confers a genetic predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han population [J]. *Gene*, 2021, 793: 145750. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145750.
- [23] Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, et al. Serum Vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36 (1): 17-20. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001437.
- [24] Alali M, Alkulaib NS, Alkhars A, et al. Thyroid eye disease in Eastern Province of Saudi Arabia: Clinical profile and correlation with vitamin D deficiency [J]. *Orbit*, 2024, 43 (1): 28-32. DOI: 10.1080/01676830.2023.2181975.
- [25] Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33 (6): 101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.
- [26] Kust D, Matesa N. The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Acta Clin Belg*, 2020, 75 (2): 104-108. DOI: 10.1080/17843286.2018.1555115.
- [27] 孙丽华,石书龙,胡芳志,等. 桥本甲状腺炎患者外周血维生素 D 和单核细胞趋化蛋白 1 水平及其临床意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2024, 47 (5): 438-445. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20231005-00318.
- [28] Stefanie M, Tokic S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59 (3): 859-872. DOI: 10.1007/s00394-019-01991-w.
- [29] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20231026-00136.
- [30] 付佳闻,李晓华,张宏利,等. 维生素 D 缺乏与桥本甲状腺炎及相关因素的研究 [J]. *内科理论与实践*, 2021, 16 (1): 27-31. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2021.01.007.
- [31] 高琳,谭静,吴孟水. 血清维生素 D 水平与桥本氏甲状腺炎的相关性研究 [J]. *武警医学*, 2023, 34 (5): 380-383. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2023.05.004.
- [32] 阮小芸,向茜,王玉明,等. 维生素 D 受体基因 Bg11、Cdx-2 位点多态性与桥本氏甲状腺炎的相关性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42 (8): 132-139. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210824.
- [33] Hanna HWZ, Rizzo C, Abdel Halim RM, et al. Vitamin D status in Hashimoto's thyroiditis and its association with vitamin D receptor genetic variants [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 212: 105922. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105922.

- [34] Kamyshna II, Pavlovyh LB, Malyk IV, et al. 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population [J]. *J Med Life*, 2021, 14(4):549-556. DOI: 10.25122/jml-2021-0101.
- [35] Mestiri S, Zaaber I, Nasr I, et al. Implication of vdr rs7975232 and fcgr2a rs1801274 gene polymorphisms in the risk and the prognosis of autoimmune thyroid diseases in the tunisian population [J]. *Balkan J Med Genet*, 2020, 23(1):69-76. DOI: 10.2478/bjmg-2020-0011.
- [36] 周会杰,丁云川. 25-羟维生素 D 和促甲状腺激素受体抗体水平在妊娠合并甲状腺功能减退中的研究进展 [J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(2):385-388. DOI:10.19829/j.zgfybj. issn. 1001-4411. 2024.02.050.
- [37] 徐珊,王敏,张小菜,等. 妊娠期糖尿病合并亚临床型甲状腺功能减退症孕妇血清 25-羟基维生素 D、糖脂代谢和心功能的变化及临床意义 [J]. *海南医学*, 2022, 33(13):1674-1677. DOI: 10.3969/j. issn. 1003-6350. 2022. 13. 012.
- [38] López-Munoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, et al. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(6):757-763. DOI: 10.1016/j.tjog. 2019.09.005.
- [39] Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: A 2020-2021 consensus guidelines update-an endo-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology [J]. *Thyroid*, 2021, 31(3):387-419. DOI: 10.1089/thy. 2020.0333.
- [40] 张静,裴娇娇,李娅,等. 妊娠≤12 周孕妇血清 25-OH-VD 水平与甲状腺功能减退症相关性 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(11):1811-1815. DOI:10.3969/j. issn. 1004-8189. 2020. 11. 020.
- [41] 陈晶晶,杨洁,郑建琼,等. 孕妇维生素 D 水平与妊娠期甲状腺功能减退的相关性研究 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(3):294-297. DOI: 10.12056/j. issn. 1006-2785. 2021. 43. 3. 2020-1897.
- [42] Guo Y, Zhang Y, Tang X, et al. Association between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Peer J*, 2023, 11:e15181. DOI: 10.7717/peerj. 15181.
- [43] Lu W, Wang Z, Sun Z, et al. The interactive effects of severe vitamin D deficiency and iodine nutrition status on the risk of thyroid disorder in pregnant women [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21):4484. DOI: 10.3390/nu14214484.
- [44] Gasparovic Krpina M, Barisic A, Peterlin A, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in spontaneous preterm birth: A case-control study [J]. *Croat Med J*, 2020, 61(4):338-345. DOI: 10.3325/cmj. 2020.61.338.
- [45] Liu DY, Li RY, Fu LJ, et al. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): A case-control study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(1):179-190. DOI: 10.1007/s00404-021-06004-y.
- [46] Chiang KC, Kuo SF, Chen CH, et al. MART-10, the vitamin D analog, is a potent drug to inhibit anaplastic thyroid cancer cell metastatic potential [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):76-85. DOI: 10.1016/j.canlet. 2015.07.024.
- [47] 乔雪,李静蔚,蔡碧娥,等. 体检人群甲状腺结节彩色多普勒超声特征的横断面调查 [J]. *中国医药*, 2023, 18(1):47-51.
- [48] Clinckspoor I, Verlinden L, Overbergh L, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and a superagonistic analog in combination with paclitaxel or suberoylanilide hydroxamic acid have potent antiproliferative effects on anaplastic thyroid cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 124(1-2):1-9. DOI: 10.1016/j.jsmb. 2010.12.008.
- [49] 薛红元,姜紫韵,李丽,等. 剪切波杨氏模量值在甲状腺结节良性诊断中的应用价值 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(8):818-820, 826. DOI:10.3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 08. 015.
- [50] 贾明扬,贺建业,陈东,等. 甲状腺乳头状癌的危险因素分析 [J]. *中国医药*, 2021, 16(3):404-407.
- [51] 陈良冬,卓德强,龚静,等. 基于贝叶斯网络模型分析甲状腺乳头状癌患者术后低钙血症发生的相关因素 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4):344-349. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 04. 003.
- [52] 王振新. 乳头状甲状腺癌患者血清维生素 D 水平与疾病进展及预后的相关性分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2018, 15(4):184-187. DOI:10.3969/j. issn. 1672-6170. 2018. 04. 060.
- [53] 易诗琼,宋燕,伊继英. 乳头状甲状腺癌患者血清维生素 D 水平与疾病进展及预后的相关性分析 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(3):398-401.
- [54] Maciejewski A, Lacka K. Vitamin D-related genes and thyroid cancer-a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13661. DOI: 10.3390/ijms232113661.
- [55] Ramezani M, Mazani M, Tabatabaei M, et al. Medullary thyroid cancer is associated with high serum vitamin D level and polymorphism of vitamin D receptors [J]. *Physiol Int*, 2020, 107(1):120-133. DOI: 10.1556/2060. 2020.00011.
- [56] Xia X, Xu F, Dai D, et al. VDR is a potential prognostic biomarker and positively correlated with immune infiltration: A comprehensive pan-cancer analysis with experimental verification [J]. *Biosci Rep*, 2024, 44(5):BSR20231845. DOI: 10.1042/BSR20231845.
- [57] Cocolos AM, Vladoiu S, Caragheorghopol A, et al. Vitamin D level and its relationship with cancer stage in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2022, 18(2):168-173. DOI: 10.4183/aeb. 2022.168.

(收稿日期:2024-07-25)