

碘对自身免疫性甲状腺炎大鼠抗氧化能力影响*

桑仲娜, 谭龙, 姚斋潇, 张锦香, 赵娜, 吴蕴棠, 张万起

摘要:目的 探讨不同碘水平对实验性自身免疫甲状腺炎 (experimental autoimmune thyroiditis, EAT) 大鼠抗氧化活性的影响。方法 选择雌性 Lewis大鼠, 随机分为 4组; 于实验第 8周处死动物, 观察大鼠甲状腺组织的病理变化, 测定甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、甲状腺甲状腺微粒体抗体 (TMAb)、肝和脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。结果 各造模组织出现淋巴细胞浸润, 高碘时以甲状腺滤泡扩张、融合为主, 低碘时以增生为主; 高碘+造模组大鼠的 TGAb和 TMAb水平分别为 (75.00±15.44)%, (72.15±15.00)%, 明显高于造模组的 (63.01±12.36)%, (60.62±11.24)% 和低碘+造模组的 (58.87±9.57)%, (57.89±9.67)% ($P < 0.05$); 低碘组 EAT大鼠肝组织 GSH-Px和 SOD活性最低, 分别为 (122.01±10.34), (522.81±54.62) U/(mg prot) ($P < 0.05$) 碘过量时脑组织谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)活性最低, 为 (412.09±115.71) U/(mg prot) ($P < 0.05$)。结论 碘缺乏和碘过量均能够加重 EAT大鼠甲状腺的炎性损伤和氧化损伤, 其中碘缺乏对 EAT大鼠作用明显。

关键词: 碘缺乏; 碘过量; 实验性自身免疫性甲状腺炎 EAT; 抗氧化水平

Effects of iodine on antioxidant system of liver and brain in rats with experimental autoimmune thyroiditis (EAT)

SANG Zhong-na TAN Long YAO Zhaixiao, et al Department of Nutrition and Food Hygiene, College of Public Health, Tianjin Medical University (Tianjin 300070, China)

Abstract Objective To explore the effects of different levels of iodine on activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in EAT rats' liver and brain. **Methods** Female Lewis rats were chosen to make EAT model with pig thyroglobulin and divided into 4 groups randomly (control model and excess iodine and model and low iodine group). The pathological changes of thyroid gland tissue were observed and thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid microsomal antibody (TMAb), activities of SOD and GSH-Px in rats' liver and brain were detected 8 weeks after the treatment. **Results** The lymphocytes infiltration was observed under light microscope in model and low iodine group. Some of thyroid follicles were destroyed in model and excess iodine group. The main changes in rats iodine excess groups were expanding and confluent in thyroid follicle. The proliferation was the main change in rats of iodine deficiency group. Compared with that of model group, the levels of TGAb (75.00±15.44%) and TMAb (72.15±15.00%) in rats of model and low iodine group were significantly higher ($P < 0.05$). The activities of GSH-Px (122.01±10.34 mg prot) and SOD (522.81±54.62 mg prot) of rats' liver in model and low iodine group were lower than that of other groups ($P < 0.05$). The activity of brain GSH-Px (412.09±115.71 mg prot) was the lowest in model and excess iodine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Iodine deficiency and iodine excess in EAT rats may lead to progress of the disease, and the effect of iodine deficiency seem more serious.

Key words iodine deficiency; iodine excess; experimental autoimmune thyroiditis (EAT); antioxidant activity

自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroid disease, AITD) 是一种常见的自身免疫性疾病, 其发病机制较为复杂, 多数学者认为该病受个体遗传因素、体内免疫系统、内分泌激素及外环境条件等多种因素的影响。近年来, 自由基的毒作用被认为是 AITD 发病的重要机制^[1]。碘作为一个重要环境因素与 AITD 的发病密切相关。有研究表明, 碘缺乏和碘过量均会诱发人群自身免疫性甲状腺疾病^[2-3]。为了探讨不同碘水平对 AITD 自由基的影响, 本研究建立 EAT 动物模型, 观察不同碘水平下 EAT 大鼠抗氧化能力的变化情况。现报告如下。

1 材料与与方法

1.1 主要仪器与试剂 猪甲状腺球蛋白 (pTG) 和完全福氏佐剂 (CFA) (美国 Sigma 公司); 甲状腺微粒体抗体 (TMAb) 和甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 试剂盒 (天津九鼎医学生物工程公司); 谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)、超氧化物歧化酶

(SOD) 试剂盒。(南京建成生物工程研究所); GC-1200 放射免疫计数器 (合肥科大创新股份有限公司); LXF II 离心沉淀机 (上海医用分析仪器厂); IX71 倒置式显微镜 (日本 OLYMPUS 公司); LD 5-10 B 台式低速离心机 (北京京立离心机有限公司)。

1.2 实验动物 8 周龄清洁级雌性 Lewis 大鼠 48 只 [北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号: SCXK(京) 2002-2003], 体重为 (135±13) g。

1.3 动物分组与处理 将大鼠随机分成 4 组: 正常对照组、模型组、低碘+造模组、高碘+造模组, 每组 12 只。对照组和模型组大鼠喂以普通饲料 (碘含量 0.90 mg/kg) 和自来水, 高碘+造模组和低碘+造模组大鼠分别喂以高碘饲料 (碘含量 18 mg/kg), 低碘饲料 (< 0.02 mg/kg 和去离子水。低碘饲料由购自低碘地区的粮食加工而成。高碘饲料是在普通饲料基础上人工按剂量添加碘酸钾制成。动物经适应性喂养 2 周后, 除对照组外其余各组进行免疫造模。采用猪甲状腺球蛋白 (pTG) 和完全弗氏佐剂 (CFA) 作为免疫试剂对大鼠进行免疫。根据文献 [4] 方法免疫动物并判断 EAT 造模是否成功。

1.4 指标采集与测定 造模结束后 2 周, 处死动物, 进行取材。(1) 甲状腺组织的病理学检查: 光镜下由病理医师双盲

* 基金项目: 国家自然科学基金 (30571564, 30810103004)

作者单位: 天津医科大学公共卫生学院营养与食品教研室, 天津 300070

作者简介: 桑仲娜 (1979-), 女, 天津人, 讲师, 博士在读, 研究方向: 微量元素与人体健康。

通讯作者: 张万起

观察甲状腺组织的炎细胞浸润程度、滤泡胶质及滤泡细胞的破坏情况。(2)甲状腺自身抗体的测定:采集大鼠血清。采用放射免疫分析法(RIA)测定TGAb和TMAb。(3)抗氧化指标测定:采集大鼠肝组织和脑组织,采用生化法测定大鼠肝、脑组织中GPX和SOD活性。

1.5 统计分析 应用SPSS 11.0统计软件进行分析。多组间均数比较采用单因素方差分析,若组间差异有统计学意义,采用 q 检验进行两两比较。

2 结果

2.1 甲状腺组织病理变化 对照组大鼠甲状腺滤泡内充满不同量的胶质,滤泡大小不完全一致,小叶周围由疏松的结缔组织组成,小叶轮廓清晰可见,滤泡周围有少量的纤维组织和血管组成,没有其他细胞和组织成分,腺体充盈饱满。造模组大鼠甲状腺受累小叶滤泡上皮细胞出现坏死脱落,滤泡塌陷,腔内胶质缺如,炎症灶局部滤泡结构消失,由纤维组织和浸润炎细胞代替;而高碘+造模组大鼠甲状腺受累小叶除出现造模组中的变化外,仅出现轻微增生;低碘+造模组EAT大鼠甲状腺组织小叶受累范围大,几乎所有小叶受累,小叶肿胀,边界不清。甲状腺呈腺瘤样增生,腔内胶质稀薄,分泌功能低下。

表 2 不同碘水平 EAT 大鼠肝、脑抗氧化活性 [$\bar{x} \pm s$, $n = 12$, U/(mg prot)]

组别 (mg/kg)	脑组织		肝组织		
	SOD	GPX	SOD	GPX	
对照组	0.90	346.36 ± 10.48	718.13 ± 130.13	188.63 ± 35.23	895.87 ± 81.56
造模组	0.90	340.71 ± 6.40	676.59 ± 77.37	179.96 ± 17.28 ^c	660.39 ± 84.74 ^{ac}
高碘 + 造模组	18.00	340.60 ± 24.45	412.09 ± 115.71 ^{abc}	163.83 ± 23.91 ^c	640.27 ± 150.08 ^{ac}
低碘 + 造模组	< 0.02	353.90 ± 17.55	574.11 ± 93.21 ^a	122.01 ± 10.34	522.81 ± 54.62 ^a

注:与对照组比较, $aP < 0.05$;与造模组比较, $bP < 0.05$ 与低碘+造模组比较, $cP < 0.05$ 。

3 讨论

参照文献[4]标准,本研究EAT模型建立成功。造模组EAT大鼠出现明显的炎细胞浸润,抗氧化酶大量消耗,致使自由基代谢失衡,加重了甲状腺上皮细胞的损伤,表明氧自由基在甲状腺自身免疫反应中发挥重要作用[5]。研究表明,碘摄入过少可诱发或加重AITD的发生与发展[6],导致大鼠肝脏抗氧化损伤[7]。本研究中低碘时EAT大鼠甲状腺组织破坏严重,肝组织的抗氧化活性出现降低,可见碘缺乏的EAT大鼠抗氧化能力处于失代偿状态,该状态进一步加重了甲状腺组织的免疫炎性损伤,导致甲状腺组织出现明显破坏和增生,且甲状腺滤泡破坏程度较高碘时严重。碘过量时甲状腺组织出现了明显的扩张、融合;甲状腺自身抗体较其他造模组出现明显的升高,这是由于碘过量对甲状腺细胞有直接的损伤作用,并增加了甲状腺球蛋白的免疫原性,使得高碘和甲状腺球蛋白的共同作用在EAT形成过程中更为明显[8]。同时,碘过量时EAT大鼠出现肝组织和脑组织的GPX活性降低,表明高碘可以导致组织的自由基代谢失衡[9]。碘过量时脑组织GPX活性在造模组中最低,提示中枢神经系统可能对碘过量较为敏感。结合我国目前AITD发病增加的现状,建议在治疗AITD的同时,要注意病人的碘营养水平,避免碘缺乏和碘过量造成疾病进一步加重。

水肿普遍明显。

2.2 不同碘水平下甲状腺自身抗体变化(表1)与对照组比较,甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及甲状腺微粒体抗体(TMAb)在造模组、高碘+造模组、低碘+造模组明显升高($P < 0.05$)。

表 1 不同碘水平 EAT 大鼠甲状腺自身抗体水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$, %)

组别 (mg/kg)	TGAb	TMAb	
对照组	0.90	4.47 ± 1.040	5.73 ± 1.010
造模组	0.90	63.01 ± 12.36 ^a	60.62 ± 11.24 ^a
高碘 + 造模组	18.00	75.00 ± 15.44 ^a	72.15 ± 15.00 ^a
低碘 + 造模组	< 0.02	58.87 ± 9.57 ^a	57.89 ± 9.67 ^a

注:与对照组比较, $aP < 0.05$ 。

2.3 不同碘水平下肝脑组织抗氧化活性的变化(表2)与对照组相比,造模组大鼠肝组织GPX活性明显降低($P < 0.05$)。与造模组相比高碘+造模组大鼠脑组织GPX活性下降最为明显($P < 0.05$)。在造模组中,低碘+造模组大鼠肝组织GPX和SOD活性最低($P < 0.01$)。

参考文献

- [1] Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer [J]. *Thyroid* 2006; 16(5): 455-460.
- [2] Punnett ME, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases [J]. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 605-618.
- [3] Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism [J]. *Thyroid* 2001; 11(5): 493-500.
- [4] Bossowski A, Czamocka B, Bardadin K, et al. Expression of Bcl-2 family proteins in thyrocytes from young patients with immune and nonimmune thyroid diseases [J]. *Hum Res* 2008; 70(3): 155-164.
- [5] 物玲. 碘在自身免疫性甲状腺疾病中的作用及其机制探讨 [J]. *现代医药卫生*, 2006; 22(6): 646-647.
- [6] Karbownik M, Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland: possible involvement in pineal-thyroid interactions [J]. *Neurol Endocrinol Lett* 2003; 24: 293-303.
- [7] 叶振坤, 孙毅娜, 林来祥, 等. 碘酸钾对大鼠肝脏抗氧化能力影响 [J]. *中国公共卫生*, 2008; 24(7): 784-785.
- [8] 高福智, 耿志辉, 陈小梅, 等. 碘和甲状腺球蛋白诱导大鼠自身免疫性甲状腺炎的研究 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2004; 11(6): 489-492.
- [9] 杨雪峰, 侯晓辉, 庞红, 等. 高碘对小鼠抗氧化能力的影响及硒的干预作用 [J]. *中国公共卫生*, 2004; 20(9): 1081-1082.

收稿日期: 2009-06-10

(王奕编辑 范会清校对)