

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.011

硒对甲巯咪唑治疗Graves病合并甲状腺功能亢进短期控制的影响

何瑶¹, 陈赞¹, 马维青¹, 陶存武², 王国娟¹

(安徽医科大学第三附属医院 1. 内分泌科; 2. 核医学科, 合肥 230061)

[摘要] 目的: 探讨血清硒水平对甲巯咪唑(methimazole, MMI)治疗的Graves病(Graves' disease, GD)合并甲状腺功能亢进的短期控制的影响。方法: 选择2015年12月至2017年6月期间在我院内分泌科住院部及门诊就诊的初发GD患者99例, 根据硒摄入量不同将99例GD患者分为3组, 高剂量补硒组34例, 补硒剂量200 μg/d, 低剂量补硒组34例, 补硒剂量100 μg/d, 正常对照组(未服用补硒药物)31例, 3组患者均给予MMI治疗, 比较3组患者治疗前和治疗12周后的甲状腺结节大小、超敏促甲状腺激素(hypersensitive thyroid stimulating hormone, sTSH), FT3, FT4及甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb), 甲状腺球蛋白抗体(TGAb), 促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb), AST, ALT, γ-谷氨酰转肽酶(gamma glutamine transpeptidase, γ-GGT), 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平。结果: 正常对照组的总有效率为74.19%, 低剂量补硒组的总有效率为91.18%, 高剂量补硒组的总有效率为85.29%, 低剂量补硒组的总有效率明显高于对照组, 而低硒组和高硒组差异不明显; 治疗后补硒组的甲状腺结节大小较对照组呈不同程度缩小, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 3组患者抗甲治疗后FT3, FT4水平较治疗前均有不同程度降低, sTSH明显升高($P < 0.01$), 而补硒组FT3, FT4降低水平较正常对照组更加明显($P < 0.01$); 3组患者治疗前TPOAb, TGAb, TRAb水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后TPOAb, TGAb, TRAb水平与治疗前比较有统计学意义($P < 0.01$), 而补硒组降低更为明显($P < 0.01$)。补硒对GD甲状腺功能亢进患者肝功能无明显影响。结论: 补硒治疗对GD患者甲状腺功能、甲状腺结节及自身抗体水平临床获益, 而对患者肝功能无明显影响。

[关键词] 硒; Graves病; 甲状腺功能

Effects of selenium on short-term control of Graves' disease combined with hyperthyroidism treated with methimazole

HE Yao¹, CHEN Yun¹, MA Weiqing¹, TAO Cunwu², WANG Guojuan¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Nuclear Medicine, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect of serum selenium level on short-term control of Graves' disease (GD)

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-19

通信作者 (Corresponding author): 马维青, Email: maweiqingzr@126.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省公益性研究联动计划项目 (15011d04065); 合肥市第五周期重点培育专科资助项目 (2016.12)。This work was supported by the Anhui Provincial Public Welfare Research Linkage Project (15011d04065) and the Fifth Cycle Focus on Cultivating Specialist Projects in Hefei (2016.12), China.

hyperthyroidism treated with methimazole (MMI). **Methods:** Ninety-nine patients with newly diagnosed GD were enrolled in the Department of Endocrinology from December 2015 to June 2017. Ninety-nine patients with GD were divided into three groups according to different selenium intake. High-dose selenium supplementation 34 cases of selenium dose of 200 $\mu\text{g}/\text{d}$, low dose of selenium group of 34 cases of selenium dose of 100 $\mu\text{g}/\text{d}$, the normal control group (not taking selenium drugs) 31 cases, the three groups were given MMI treatment. Observe 3 groups of patients before treatment and after 12 weeks of treatment of thyroid nodule size and hypersensitive thyroid stimulating hormone (sTSH), FT3, FT4 and thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) and AST, ALT, gamma glutamine transpeptidase (γ -GGT), alkaline phosphatase (ALP). **Results:** The normal control group total effective rate was 74.19%, and the low dose selenium group the total effective rate was 91.18%, moreover, high dose selenium group the total effective rate was 85.29%, besides the low dose selenium group the total effective rate was significantly higher than the control group, and the difference between low selenium group and high selenium group was not obvious; after treatment, the size of thyroid nodules reduced more significantly than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the control group after treatment of FT3 and FT4 were significantly lower than before treatment ($P < 0.01$), and decrease the level of selenium group is more obvious ($P < 0.01$); TSH increased significantly; three groups of TPOAb, TGAb, TRAb no significant differences were found before treatment ($P > 0.05$), the three groups after treatment, TPOAb, TGAb, TRAb levels were significantly lower treatment ($P < 0.01$), and the selenium group was significantly lower ($P < 0.01$). Selenium supplementation has no influence on liver function of GD hyperthyroidism. **Conclusion:** Selenium supplementation is beneficial in the treatment of GD patients in terms of thyroid function, thyroid nodules and autoantibody levels, but has no significant effect on liver function.

Keywords selenium; Graves' disease; thyroid function

Graves病(Graves' disease, GD)是内分泌科常见病、多发病,可累及全身多个脏器及系统。硒是人体内必需微量元素,参与甲状腺激素的合成和代谢。硒缺乏与多种甲状腺疾病进展密切相关,补硒在甲状腺疾病防治中的作用正在引起人们的广泛关注。Khong等^[1]研究发现机体硒水平的下降与甲状腺免疫功能紊乱、慢性炎症密切相关。Bacic等^[2]的研究表明甲硫咪唑(methimazole, MMI)联合补硒治疗甲状腺功能亢进,患者甲状腺功能在更短时间内恢复正常。本研究收治的99例GD患者给予补充不同剂量的亚硒酸钠,观察硒对甲状腺疾病发生进展的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2015年12月至2017年6月安徽医科大学第三附属医院内分泌科病区初诊的99例GD患者,其中男8例,女91例,年龄20~60(38.2±10.6)岁。所有GD患者均符合2008年中华医学会内分泌学分会制

定的《中国甲状腺疾病诊治指南》诊断标准:1)甲状腺功能亢进一般临床症状及体征;2)触诊或B超证实甲状腺呈弥漫性肿大,少数患者亦可无甲状腺肿;3)sTSH水平降低,FT3,FT4水平升高。排除标准:1)甲状腺炎、桥本甲状腺炎等其他甲状腺病史;2)年老体质弱者,依从性差不能配合者;3)免疫及代谢性疾病、肝肾功能不全及肿瘤等;4)有使用激素及免疫抑制剂、硒剂及其他抗氧化剂等药物史。所有入组患者均签知情同意书,研究经医院医学伦理委员同意批准。3组患者性别,年龄,sTSH,FT3,FT4水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

正常对照组给予MMI(德国默克公司)10~30 mg/d,期间根据患者甲状腺功能水平调整MMI剂量;补硒组同样给予MMI 10~30 mg/d,按亚硒酸钠(上海天赐福生物公司)给药剂量分为高剂量补硒组34例,补硒剂量200 $\mu\text{g}/\text{d}$,低剂量补硒组34例,补硒剂量100 $\mu\text{g}/\text{d}$,定期随访,总疗程

12周, 观察入组患者临床疗效。要求受试者试验期间按规定服药, 中途漏服、调整药物剂量或治疗方案者视为退出。所有入组患者均完成12周的临床试验。

1.2.2 临床疗效标准

GD患者临床表现基本消失, 甲状腺肿大减轻超过 I° , 突眼症状消失, 视为临床控制; 主要临床症状消失, 阳性体征得到显著改善, 甲状腺肿大控制在 I° 以内、突眼症状消失, 视为显效; 临床表现和甲状腺功能明显好转, 视为有效; 临床表现及化验结果均无改善或者病情加重视为无效。

1.2.3 监测指标

所有入组患者在诊断初及治疗12周后分别抽取清晨空腹静脉血, 使用日立7600型全自动生化分析仪测定ALT, AST, GGT, ALP, 采用化学发光免疫分析技术测定sTSH, FT3, FT4, TRAb, TPOAb, TGAb。采用荷兰飞利浦HD-15型彩色多普勒超声诊断仪行甲状腺B超检查, 记录有无结节及结节的数量、大小、形态、部位等。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件进行数据处理, 监测指标用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料用率表示, 组间比较采用 t 检验, 两组间率比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组治疗后临床疗效的比较

正常对照组的总有效率为74.19%, 低剂量补硒组的总有效率为91.18%, 高剂量补硒组的总有效率为85.29%, 低剂量补硒组患者的总有效率显著高于正常对照组($\chi^2=3.327$, $P<0.05$; 表1)。

2.2 3组治疗前后甲状腺结节大小的比较

治疗前3组甲状腺结节大小比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 而治疗后补硒组的甲状腺结节大小较对照组呈不同程度缩小, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$, 表2)。

表1 3组治疗疗效的对比

Table 1 Comparison of therapeutic effect among the three groups

组别	<i>n</i>	临床控制	显效	有效	无效	总有效率/%
正常对照组	31	6	8	9	8	74.19
低剂量补硒组	34	12	10	9	3	91.18*
高剂量补硒组	34	11	10	8	5	85.29

$\chi^2=3.327$, * $P<0.05$ 。

表2 3组治疗前后甲状腺结节大小比较

Table 2 Comparison of the size of thyroid nodules before and after treatment among the three groups

组别	<i>n</i>	甲状腺结节例数	结节大小/mm ²
正常对照组	31		
治疗前		13	(10.1 \pm 1.8) \times (7.9 \pm 1.6)
治疗后		13	(9.3 \pm 2.3) \times (7.1 \pm 1.9)
低剂量补硒组	34		
治疗前		15	(11.5 \pm 2.1) \times (8.6 \pm 1.3)*
治疗后		15	(7.4 \pm 1.7) \times (5.4 \pm 2.1) [§]
高剂量补硒组	34		
治疗前		16	(10.6 \pm 2.3) \times (8.3 \pm 2.7)
治疗后		16	(6.9 \pm 1.8) \times (5.9 \pm 1.1)

与正常对照组治疗前比较, * $P>0.05$; 与正常对照组治疗后比较, [§] $P<0.05$ 。

Compared with the normal control group before treatment, * $P>0.05$; compared with the normal control group after treatment, [§] $P<0.05$.

2.3 3 组治疗前后甲状腺功能及抗体的比较

比较3组治疗前FT3, FT4和sTSH水平差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗12周后正常对照组FT3, FT4水平较治疗前有所降低, sTSH水平较前升高($P<0.05$), 而补硒组FT3, FT4降低及sTSH

升高幅度较正常组更为明显($P<0.01$); 3组治疗前TPOAb, TGAb, TRAb水平比较差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后3组TPOAb, TGAb, TRAb水平较治疗前差异有统计学意义($P<0.01$), 而补硒组降低更为明显($P<0.01$; 表3, 4)。

表3 低剂量补硒组和对照组治疗前后甲状腺功能对比

Table 3 Comparison of thyroid function before and after treatment between the low selenium group and the control group

组别	FT3/(pmol·L ⁻¹)		FT4/(pmol·L ⁻¹)		sTSH/(μU·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.35 ± 3.81	6.92 ± 1.31	46.35 ± 8.92	25.17 ± 3.32	0.13 ± 0.11	0.72 ± 0.31
低剂量补硒组	12.41 ± 2.94	5.41 ± 1.05	46.43 ± 7.63	14.38 ± 2.59	0.12 ± 0.09	1.26 ± 0.43
<i>t</i>	0.093	4.961	0.037	13.864	0.621	7.269
<i>P</i>	0.835	<0.001	0.861	<0.001	0.702	<0.001

组别	TPOAb/(μU·L ⁻¹)		TGAb/(μU·L ⁻¹)		TRAb/(U·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	129.21 ± 36.53	74.36 ± 9.36	531.94 ± 69.75	350.63 ± 43.52	9.24 ± 2.37	5.91 ± 1.47
低剂量补硒组	132.91 ± 42.47	43.82 ± 8.21	528.36 ± 56.72	238.26 ± 34.68	9.36 ± 2.53	3.65 ± 1.21
<i>t</i>	0.412	15.359	0.298	9.638	0.138	8.479
<i>P</i>	0.613	<0.001	0.721	<0.001	0.763	<0.001

两组分别与治疗前比较, 均 $P<0.01$ 。

Compared with before treatment in the control group and low selenium group, all $P<0.01$.

表4 高剂量补硒组和对照组治疗前后甲状腺功能对比

Table 4 Comparison of thyroid function between high selenium group and control group before and after treatment

组别	TPOAb/(μU·L ⁻¹)		TGAb/(μU·L ⁻¹)		TRAb/(U·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.35 ± 3.81	6.92 ± 1.31	46.35 ± 8.92	25.17 ± 3.32	0.13 ± 0.11	0.72 ± 0.31
高剂量补硒组	13.02 ± 2.36	5.89 ± 2.05	45.83 ± 8.02	15.23 ± 3.15	0.14 ± 0.07	1.32 ± 0.51
<i>t</i>	0.099	4.361	0.042	12.269	0.593	7.045
<i>P</i>	0.845	<0.001	0.691	<0.001	0.637	<0.001

组别	TPOAb/(μU·L ⁻¹)		TGAb/(μU·L ⁻¹)		TRAb/(U·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	129.21 ± 36.53	74.36 ± 9.36	531.94 ± 69.75	350.63 ± 43.52	9.24 ± 2.37	5.91 ± 1.47
高剂量补硒组	131.63 ± 40.21	44.95 ± 3.21	530.12 ± 51.96	233.39 ± 36.34	8.57 ± 3.06	2.94 ± 2.26
<i>t</i>	0.401	14.479	0.362	9.341	0.106	8.026
<i>P</i>	0.602	<0.001	0.754	<0.001	0.703	<0.001

两组分别与治疗前比较, 均 $P<0.01$ 。

Compared with before treatment in the control group and high selenium group, all $P<0.01$.

2.4 3组治疗前后肝功能指标比较

正常对照组治疗后ALT与AST均轻度升高, 而GGT, ALP不同程度下降。此组患者未给予护肝处理, 前两项升高不排除GD自身肝功能损害和(或)

MMI引发药物性肝损。治疗后低剂量补硒组ALT, AST, GGT均不同程度升高, ALP则下降明显。而高剂量补硒组仅ALT升高, AST, GGT, ALP均轻度下降(表5)。

表5 3组治疗前后肝功能指标对比

Table 5 Comparison of liver function indexes among the three groups before and after treatment

组别	n	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
正常对照组	31				
治疗前		23.4 ± 13.1	36.5 ± 9.2	28.4 ± 11.6	83.5 ± 14.9
治疗后		30.9 ± 20.3	38.1 ± 12.4	27.9 ± 12.8	79.2 ± 10.4
低剂量补硒组	34				
治疗前		25.1 ± 14.6	34.7 ± 10.5	29.3 ± 12.9	81.4 ± 13.7
治疗后		28.2 ± 17.5	35.1 ± 11.2	30.6 ± 14.1	76.9 ± 13.4
高剂量补硒组	34				
治疗前		26.9 ± 13.8	37.3 ± 8.6	27.9 ± 13.7	78.3 ± 14.1
治疗后		29.4 ± 15.1	36.1 ± 10.5	26.3 ± 10.3	76.8 ± 11.5

3 讨论

硒作为自然界中一种微量元素, 在人体内主要以硒蛋白为载体发挥抗氧化、清除自由基、免疫调节、代谢调节等多种生物学作用^[3-5]。众所周知, 甲状腺是硒含量最高的器官, 硒在甲状腺激素的合成代谢过程中扮演重要角色^[6]。大多认为碘是甲状腺疾病发病的关键因素, 但随着碘盐及海产品的摄入, 群众的碘营养水平甚至呈过量状态, 而甲状腺疾病的发病率呈上升趋势^[7]。GD作为临床上常见的器官特异性自身免疫性内分泌疾病, 有70%~80%患者合并甲状腺功能亢进, TRAb水平升高是其特征性改变^[8]。机体在遗传基因、环境因素等相互作用下, 导致甲状腺自身免疫应答异常, 包括体液免疫和细胞免疫异常。GD患者体内不仅存在免疫紊乱, 同时还存在氧化应激和炎症反应^[9]。

机体内与甲状腺关系密切的硒蛋白主要有硫氧还蛋白还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶及碘甲腺原氨酸脱碘酶, 3个酶对维持甲状腺功能、自身免疫功能及抗氧化系统的稳定具有重要意义。甲状腺内重要的抗氧化酶包括硫氧还蛋白还原酶、谷

胱甘肽过氧化物酶, 其主要作用是清除甲状腺新陈代谢产生的过多脂质、过氧化氢等过氧化物, 促进花生四稀酸合成, 减轻机体免疫炎症反应及氧化损伤程度, 维持甲状腺滤泡上皮细胞的完整性^[10-11]。碘甲腺原氨酸脱碘酶调控甲状腺激素的脱碘代谢, 使机体甲状腺功能处于稳态。有研究^[7]表明机体硒水平降低通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶活性或影响TRAb水平, 从而参与GD的复发。硒对启动和增强免疫有重要作用, 也参与调节过度的免疫应答, 促进CD4⁺细胞分化为T辅助细胞-1细胞, 由于T细胞易受氧化应激的影响, 硒蛋白在T细胞增殖过程中是必需的, 这对于防止可能导致自身免疫疾病或慢性炎症反应至关重要^[12-14]。正常情况下机体缺硒, 就会出现硒相关蛋白质和酶的异常, 机体对自由基的清除不足导致抗氧化能力下降, 甲状腺细胞被破坏, 随着甲状腺球蛋白和过氧化物酶大量释放入血, 出现免疫功能紊乱。Kohrle等^[15]发现血清硒水平对免疫功能的影响呈两面性, 当机体免疫功能低下时, 起上调免疫功能的作用, 反之则抑制其免疫功能。

Vrca等^[16]研究表明MMI联合硒等抗氧化剂组相比单纯MMI组, 患者血清硒水平及谷胱甘肽过

氧化物酶水平不同程度升高, 甲状腺功能更容易恢复至正常水平。本研究中正常对照组的总有效率为74.19%, 低剂量补硒组的总有效率为91.18%, 高剂量补硒组的总有效率为85.29%, 低剂量补硒组的总有效率明显高于对照组, 而低硒组和高硒组差异不明, 上述结论与Vrca等^[16]的研究是一致的。但Leo等^[17]临床观察研究得出补硒治疗未能显示硒在GD患者短期控制中起辅助作用, 也不能排除补硒可能对硒缺乏区域的患者以及抗甲状腺治疗的长期结果有益。Calissendorff等^[18]研究发现硒可能在某种程度上催化FT4转化为反向三碘甲状腺原氨酸, 并通过这种方式使身体免受甲状腺毒症, 但补硒组和对照组之间FT3水平没有差别, 补硒期间TRAb或TPO Ab没有显著变化。本次研究中, 3组抗甲治疗后FT3, FT4水平较治疗前均有不同程度降低, sTSH明显升高, 而补硒组FT3, FT4降低水平较正常对照组更加明显; 治疗后3组的TPOAb, TGAb, TRAb水平较治疗前明显降低, 而补硒组降低更为明显。硒通过影响细胞中巯基化合物的方式, 调控免疫细胞的增殖和分化过程, 影响免疫应答及自身抗体产生。本试验治疗前后甲状腺自身抗体滴度有差异, 可能和治疗前患者体内硒基线水平相关。低硒组和高硒组患者治疗前后观测指标差异不明显, 二者的比较因研究试验条件所限, 不能很好控制入组前GD患者血硒水平, 这是此次研究的不足。

GD的甲状腺呈对称性、弥漫性滤泡细胞增生肥大, 甲状腺内可有淋巴细胞浸润或形成淋巴滤泡或出现淋巴组织生发中心。经抗甲状腺药物治疗后, 甲状腺的形态结构呈退行性改变。本次研究中补硒组GD患者肿大的甲状腺明显缩小, 甲状腺结节也明显缩小, 较对照组差异明显, 这和补硒治疗对甲状腺功能的积极控制及免疫调节有关系。3组均有不同程度肝功能损害, 硒对于肝功能影响不明。其中甲状腺功能亢进性肝损伤和抗甲状腺功能亢进药物性肝损伤之间鉴别是本研究尚未顾及之处。

总之, GD患者应用抗甲状腺药物MMI治疗的同时, 辅以亚硒酸钠等硒制剂, 能更好起到控制甲状腺功能亢进症状, 改善甲状腺功能, 降低TPOAb, TGAb, TRAb滴度, 减轻甲状腺免疫炎症反应。但本次研究入组病例数偏少, 临床观察时间偏短, 试验结果还有待于大样本数据、较长时间的进一步研究证实。

参考文献

1. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 905-910.
2. BacicVrca V, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters[J]. *Acta Pharmaceutica*, 2004, 54(2): 79-89.
3. Lazarus M. Cadmium and selenium interaction in mammals[J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2010, 61(3): 357-369.
4. Verma S, Hoffmann FW, Kumar M, et al. Selenoprotein knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses[J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2127-2137.
5. 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.
6. Samy DM, Ismail CA, Nassra RA, et al. Circulating irisin concentrations in rat models of thyroid dysfunction-effect of exercise[J]. *Metabolism*, 2015, 64(7): 804-813.
7. 刘静, 陈福琴. 血清硒水平与Graves病复发的关系及机制探讨[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2012, 50(7): 5-9. LIU Jing, CHEN Fuqin. Relationship between serum selenium level and recurrence of Graves disease and its mechanism[J]. *Journal of Shandong University. Medical Sciences*, 2012, 50(7): 5-9.
8. Stefanic M, Karner I. Thyroid peroxidase autoantibodies are associated with a lesser likelihood of late reversion to hyperthyroidism after successful non-ablative treatment of Graves' disease in Croatian patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(1): 71-77.
9. Iwasaki Y. Disorders in thyroid hormone metabolism[J]. *Rinsho Byori*, 2010, 58(3): 238-243.
10. Duntas LH. The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer[J]. *Thyroid*, 2006, 16(5): 455-460.
11. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(11): 1273-1280.
12. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(7): 705-743.
13. Hoffman FW, Hashimoto AC, Shafer LA, et al. Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T-cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols[J]. *J Nutr*, 2010, 140(6): 1155-1161.
14. Rayman MP. The importance of selenium to human health[J]. *Lancet*, 2000, 356(9225): 233-241.
15. Kohrle J, Gartner R. Selenium and thyroid[J]. *Best Pract Res Clin*

- Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 815-827.
16. Vrca VB, Skreb F, Cepelak I, et al. Supplementation with antioxidants in theraetment of Graves' disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium [J]. Clin Chim Acta, 2004, 341(1/2): 55-63.
 17. Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(3): 281-287.
 18. Calissendorff J, Mikulski E, Larsen EH, et al. A prospective investigation of graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms[J]. Eur Thyroid J, 2015, 4(2): 93-98.

本文引用: 何瑶, 陈赟, 马维青, 陶存武, 王国娟. 硒对甲巯咪唑治疗Graves病合并甲状腺功能亢进短期控制的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2576-2582. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.011

Cite this article as: HE Yao, CHEN Yun, MA Weiqing, TAO Cunwu, WANG Guojuan. Effects of selenium on short-term control of Graves' disease combined with hyperthyroidism treated with methimazole[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(12): 2576-2582. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.011