

· 论 著 ·

GD 患者 25(OH)D₃ 水平与 LMR 的关系分析*

李雯翀^{1,2,3}, 王玺翔¹, 刘桢奇³, 曹金如⁴, 张艳玲⁵, 林志坚⁶, 苑林宏^{1△}

1. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069; 2. 东莞市松山湖中心医院临床营养科, 广东东莞 523326;
3. 东莞市松山湖中心医院内分泌科, 广东东莞 523326; 4. 东莞市松山湖中心医院精准医学中心,
广东东莞 523326; 5. 东莞市松山湖中心医院体检中心, 广东东莞 523326;
6. 东莞市松山湖中心医院检验科, 广东东莞 523326

摘要:目的 探讨格雷夫斯病(GD)患者的维生素 D 营养状况及其与淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)的关系。方法 选择在东莞市松山湖中心医院新诊断为 GD 的 103 例患者作为 GD 组,另选择 102 例健康志愿者作为健康组。检测并比较两组血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]、25-羟维生素 D₂[25(OH)D₂]、25-羟维生素 D[25(OH)D]、甲状腺分泌功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]、甲状腺自身免疫活动指标[促甲状腺激素受体抗体(TRA b)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)]及外周血常规指标[淋巴细胞计数(Lym)、单核细胞计数(Mono)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞计数(Neut)]。采用 Logistic 回归、亚组分析及限制性立方样条模型进行统计分析。结果 GD 组 LMR 显著低于健康组($P<0.001$);LMR 是 GD 的独立保护因素(调整后 $OR=0.75, 95\%CI:0.60\sim0.95$);GD 组血清 25(OH)D₃ 水平与 TPOAb、TGAb 的关系仅在 LMR 较低的患者亚组中呈显著非线性关系(TPOAb: $P_{\text{全体}}=0.001, P_{\text{非线性}}=0.001$; TGAb: $P_{\text{全体}}=0.002, P_{\text{非线性}}=0.002$),并受到低体重指数和特定防晒模式的显著效应修饰($P<0.05$)。结论 血清 25(OH)D₃ 与甲状腺自身抗体在 GD 患者中存在的显著非线性关系,且该关系高度依赖于患者的 LMR、BMI 及阳光暴露行为。

关键词:格雷夫斯病; 维生素 D; 淋巴细胞-单核细胞比值; 炎症; 自身免疫性疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.016

中图法分类号:R581.1;R446.1

文章编号:1673-4130(2026)16-2013-07

文献标识码:A

Correlation between 25(OH)D₃ levels and LMR in GD patients*

Li Wencong^{1,2,3}, Wang Xixiang¹, Liu Ruike³, Cao Jinru⁴, Zhang Yanling⁵, Lin Zhijian⁶, Yuan Linhong^{1△}

1. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Clinical Nutrition, Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326, China;
3. Department of Endocrinology, Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326, China; 4. Precision Medicine Center, Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326, China; 5. Physical Examination Center, Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326; 6. Department of Clinical Laboratory, Songshanhu Central Hospital, Dongguan, Guangdong 523326, China

Abstract: Objective To explore the vitamin D (Vit D) nutritional status of patients with Graves' disease (GD) and its relationship with lymphocyte-monocyte ratio (LMR). **Methods** A total of 103 newly diagnosed GD patients were selected as the GD group and 102 healthy volunteers as the healthy group. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃], 25-hydroxyvitamin D₂[25(OH)D₂], 25-hydroxyvitamin D₂[25(OH)D], thyroid secretion function indicators [free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH)], thyroid autoimmune activity indicators [thyrotropin receptor antibody (TRA b), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TGAb)], and peripheral blood routine counts [lymphocyte count (Lym), monocyte count (Mono), platelet count (PLT), neutrophil count (Neut)] were measured and compared. Logistic regression, subgroup analysis, and restricted cubic spline models were used for statistical analysis. **Results** The LMR in the GD group was significantly lower than that in the healthy group ($P<0.001$). LMR was an independent protective factor for GD (adjusted $OR=0.75, 95\%CI:0.60-0.95$). The relationship between serum 25(OH)D₃ levels and TPOAb, TGAb in the GD group was significantly non-linear in the subgroup of patients with lower LMR (TPOAb: $P_{\text{overall}}=0.001, P_{\text{non-linear}}=0.001$; TGAb: $P_{\text{overall}}=0.002, P_{\text{non-linear}}=0.002$), and was significantly modified by low body mass index and specific sun protection

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(82574075);广东省东莞市社会发展科技重点项目(20221800906212)。

作者简介:李雯翀,女,副主任医师,主要从事营养代谢疾病免疫营养及代谢组学方面的研究。△ 通信作者,E-mail:526566627@qq.com。

patterns ($P<0.05$). **Conclusion** There is a significant nonlinear association between serum 25(OH)D₃ and thyroid autoantibodies in GD patients, and this association is highly dependent on the patients' LMR level, BMI, and sun exposure behavior.

Key words: Graves' disease; vitamin D; lymphocyte-monocyte ratio; inflammation; autoimmune diseases

格雷夫斯病(GD)是一种以促甲状腺激素受体抗体(TRA b)持续刺激导致的甲状腺功能亢进(甲亢)为主要表现的自身免疫性疾病,也是甲亢最常见的类型^[1]。免疫系统的异常激活和慢性炎症状态在 GD 的发病和进展中也扮演着核心角色^[2]。维生素 D 可作为一种固醇类激素调节钙磷代谢和骨骼健康,并可调节机体免疫功能。活化的维生素 D 可通过与免疫细胞上的维生素 D 受体结合,进而调节 T 淋巴细胞的分化,抑制促炎性辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17 细胞活性,促进具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞生成,同时还能负向调控 B 淋巴细胞的活化与抗体产生^[3]。然而,目前关于 GD 患者维生素 D 营养状况的报道结论不一^[4-5],不少研究关注其与甲状腺激素或促甲状腺激素受体抗体(TRA b)的线性关系^[6-7],但未能充分揭示其在复杂免疫网络中的作用。淋巴细胞-单核细胞比值(LMR)作为全身性炎症综合指标之一,可综合反映淋巴免疫与单核巨噬细胞系统间的平衡,在多种慢性炎症性疾病中具有评估价值^[8]。目前,尚缺乏对 GD 患者维生素 D 水平与 LMR 等综合炎症指标关系的系统研究,特别是其关系形态(线性或非线性)及可能存在的效应修饰因素。基于此,本研究通过病例对照设计,比较 GD 患者与健康人群的维生素 D 营养状况及 LMR 差异,分析 LMR 与 GD 风险的独立关系,探索血清 25(OH)D₃ 与甲状腺自身抗体之间的剂量-反应关系,并研究 LMR、BMI 及生活方式因素在该关系中的潜在修饰作用,为阐明维生素 D 在 GD 特异性免疫炎症微环境中的作用机制提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2025 年 8 月于东莞市松山湖中心医院(以下简称本院)新诊断为 GD 的 103 例患者作为 GD 组,另选择同期 102 例体检健康者作为健康组。纳入标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)GD 组符合 GD 诊断标准(参照 10 版内科书 GD 诊断标准)^[9];^①有临床甲状腺毒症高代谢症状;^②触诊弥漫性甲状腺肿大,浸润性眼征或眼球突出,胫前黏液性水肿;^③实验室检查符合血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺原氨酸(FT4)升高,促甲状腺激素(TSH)降低,且 TRA b 阳性;^④伴或不伴甲状腺超声提示弥漫性甲状腺肿大;(3)健康组均经全身检查确认健康,眼部结构正常,甲状腺功能正常,无个人或家族性自身免疫性疾病史。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)心、肝、肺、肾等疾病,伴或不伴有严重心、肝、肾功能不全;(3)近 4 周内急性感染史;(4)伴慢性感染性疾病;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)近期服用过维生素 D、钙剂或影响骨代谢的药物;(7)已接受抗甲状腺药物、放射性碘或手术治疗。本

研究经本院伦理委员会批准(审批号:2025-135-01)。

1.2 研究方法与数据收集 通过问卷调查收集人口学资料(年龄、性别)、人体测量学数据(身高、体重),计算体重指数(BMI),并收集受试者的生活工作信息(每周日班频率、每周夜班频率、每周户外活动时间与防晒习惯)。

1.3 观察指标与检测方法 所有受试者于清晨空腹状态下采集肘静脉血。(1)甲状腺功能与抗体检测:采用化学发光免疫分析法检测 FT3、FT4、TSH 和 TRA b 水平。(2)血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]检测:采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)检测。此为评估维生素 D 营养状况的金标准。参考《人群维生素 D 缺乏筛查方法》^[10],将维生素 D 营养状况定义为:^①缺乏:25(OH)D<12 ng/mL;^②不足:12 ng/mL≤25(OH)D<20 ng/mL;^③充足:25(OH)D≥20 ng/mL。(3)外周血细胞参数检测:采用希森美康 XN 系列全自动血细胞分析仪检测中性粒细胞计数(Neut)、淋巴细胞计数(Lym)、单核细胞计数(Mono)及血小板计数(PLT)计数。LMR=Lym/Mono。(4)肝功能指标检测:使用全自动生化分析仪检测两组肝功能指标,丙氨酸氨基转移酶(ALT)与天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用速率法进行检测,总胆红素(TBil)与直接胆红素(DBil)采用重氮盐法进行检测,IBil=TBil-DBil。

1.4 统计学处理 使用 R 语言(V4.4.3)进行统计学分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量以频数(百分率)描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Logistic 回归分析 LMR 与 GD 患病风险的关系。采用限制性立方样条模型拟合 25(OH)D₃ 与甲状腺抗体[甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和 TGA b]的非线性剂量-反应关系。采用分层分析和交互作用检验评估 LMR、BMI、防晒行为等因素的效应修饰作用。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 GD 组体重低于健康组 ($P<0.05$),工作日户外活动高强度防晒组/无户外活动占比低于健康组 ($P<0.05$),每周节假日户外活动时间短于健康组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组实验室指数比较 两组维生素 D 代谢指标 [25(OH)D₂、25(OH)D₃、总 25(OH)D 及总 25(OH)D 水平分类]、PLT、Neut、IBil 差异均无统计学意义 ($P>0.05$);GD 组 Lym、Mono、FT3、FT4、TRA b、TPOAb、TGA b、AST、ALT、TBil、DBil 均高于健康

组($P<0.05$),TSH、LMR 均低于健康组($P<0.05$)。 见表 2。

表 1 两组一般资料比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	GD 组($n=103$)	健康组($n=102$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	34.0(28.0,41.0)	34.0(28.0,41.0)	-0.10	0.921
性别			0.00	0.967
女	76(73.79)	75(73.53)		
男	27(26.21)	27(26.47)		
身高(cm)	160.00(156.00,166.50)	162.00(157.50,168.12)	-1.51	0.131
体重(kg)	55.00(48.75,62.50)	57.10(50.45,65.70)	-2.23	0.026
BMI 分组			6.14	0.105
消瘦	20(19.42)	14(13.73)		
正常	62(60.19)	55(53.92)		
超重	15(14.56)	17(16.67)		
肥胖	6(5.83)	16(15.69)		
每周日班频率(天/周)			3.35	0.067
标准日班频率	14(13.59)	24(23.53)		
高强度日班频率	89(86.41)	78(76.47)		
每周夜班频率(天/周)			0.06	0.806
无或低强度夜班频率	92(89.32)	90(88.24)		
高强度日班频率	11(10.68)	12(11.76)		
每周工作日户外活动时间(min)	30.00(0.00,95.00)	31.25(0.00,150.00)	-0.90	0.366
工作日户外活动防晒强度			9.39	0.009
无防晒	43(41.75)	36(35.29)		
中等强度防晒	19(18.45)	7(6.86)		
高强度防晒/无户外活动	41(39.81)	59(57.84)		
每周休假日户外活动时间(min)	0.25(0.00,30.00)	40.00(0.00,120.00)	-4.49	<0.001
休假日户外活动防晒强度			2.40	0.302
无防晒	29(28.16)	39(38.24)		
中等强度防晒	14(13.59)	11(10.78)		
高强度防晒/无户外活动	60(58.25)	52(50.98)		
户外活动习惯持续时间(年)	6.00(2.00,10.00)	5.00(1.00,10.00)	-1.03	0.305

表 2 两组实验室指标比较[$M(P_{25},P_{75})$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	GD 组($n=103$)	健康组($n=102$)	$\chi^2/t/Z$	P
25(OH)D ₂ (ng/mL)	0.09(0.00,0.75)	0.11(0.00,0.83)	-0.23	0.817
25(OH)D ₃ (ng/mL)	19.77±6.69	19.20±6.64	0.61	0.540
25(OH)D(ng/mL)	20.33±6.87	19.79±6.63	0.57	0.569
25(OH)D 分类			1.47	0.480
缺乏	13(12.62)	12(11.76)		
不足	37(35.92)	45(44.12)		
正常	53(51.46)	45(44.12)		
PLT($\times 10^9/L$)	262.00(209.00,326.00)	256.00(220.25,287.25)	-1.14	0.255
Neut($\times 10^9/L$)	3.07(2.54,3.98)	3.27(2.53,4.12)	-1.02	0.307
Lym($\times 10^9/L$)	2.32(1.91,2.91)	1.95(1.66,2.38)	-3.80	<0.001
Mono($\times 10^9/L$)	0.60(0.47,0.76)	0.39(0.31,0.51)	-7.23	<0.001
TSH(mIU/L)	0.01(0.01,0.01)	1.62(1.09,2.13)	-12.83	<0.001
FT3(pmol/L)	31.00(21.90,42.85)	4.98(4.56,5.46)	-12.19	<0.001
FT4(pmol/L)	84.90(54.50,100.00)	17.10(15.43,19.08)	-12.06	<0.001
TRAb(IU/L)	13.60(6.94,26.25)	0.50(0.50,0.55)	-12.65	<0.001
TPOAb(IU/mL)	201.80(52.27,360.80)	9.04(5.93,13.17)	-11.07	<0.001
TGAb(IU/mL)	153.00(19.57,635.45)	15.52(15.00,16.85)	-8.92	<0.001
LMR	3.97(3.07,4.92)	4.97(4.03,6.22)	-4.72	<0.001
AST(U/L)	26.30(20.10,32.50)	16.10(12.72,20.25)	-7.91	<0.001
ALT(U/L)	31.70(20.10,42.75)	11.45(4.53,17.25)	-8.67	<0.001
TBil(μ mol/L)	11.50(9.41,14.25)	9.47(6.96,13.09)	-3.34	<0.001
DBil(μ mol/L)	4.88(3.77,6.35)	3.42(2.53,4.23)	-5.90	<0.001
IBil(μ mol/L)	6.30(4.58,8.89)	7.00(5.10,9.16)	-0.81	0.419

2.3 LMR 与 GD 患病的 Logistic 回归分析 单因素分析结果显示,与患病风险呈负相关($OR=0.69$, $95\%CI:0.57\sim0.83$; $P<0.001$)。在调整了协变量年龄、性别、体重、工作日户外活动日晒强度、每周休息日户外活动时间及 AST、ALT、TBil、DBil 后,这种负向关系仍然显著,LMR 每增加一个单位,患病风险降低 25%(调整后 $OR=0.75$, $95\%CI:0.60\sim0.95$; $P<0.015$)。多因素 Logistic 回归分析显示,较低的 LMR 是 GD 的独立危险因素($P<0.05$);按中位数分组后,与 LMR 较高组相比,LMR 较低组的疾病风险显著增加,LMR 较低组患病风险是较高组的 3.56 倍($OR=3.56$, $95\%CI:2.00\sim6.33$; $P<0.001$);在调整了性别、年龄、体重、工作日户外活动防晒强度、每周休息日户外活动时间后,LMR 较低组患病风险是较高组的 3.80 倍($OR=3.80$, $95\%CI:1.95\sim7.40$; $P<0.001$);进一步调整了 AST、ALT、TBil、DBil 后,LMR 较低组与疾病风险的关系依然显著($OR=3.01$, $95\%CI:1.38\sim6.56$; $P=0.006$)。见表 3。

2.4 GD 组患者 25(OH)D₃ 与 TRAb、TPOAb、TGAb 相关性的分层分析 GD 组患者 25(OH)D₃ 与 TGAb 水平呈正相关;亚组分析显示,BMI<18.5 kg/m² 是最强的效应修饰因子(TPOAb 和 TGAb 的 $P_{交互}<0.001$)。在消瘦的 GD 患者中,25(OH)D₃ 与 TPOAb 和 TGAb 呈正相关($P<0.01$)。此外,工作日中等强度防晒和周末无防晒显

著增强了 25(OH)D₃ 与两种抗体的正相关性($P_{交互}<0.05$)。健康组中,均未发现 LMR 与任一抗体存在相关性($P_{全体}>0.05$)。亚组分析中,25(OH)D₃ 与 TRAb 仅在男性亚组中观察到负相关($\beta=-0.01$, $P=0.042$);25(OH)D₃ 与 TPOAb 尽管在周末无防晒的个体中观察到负相关($\beta=-0.44$, $P=0.005$),但交互作用检验提示不同防晒习惯亚组差异不明显($P_{交互}>0.05$)。25(OH)D₃ 与 TGAb 在人口学资料或生活方式因素中均未发现显著效应修饰。见表 4~6。

表 3 LMR 与 GD 患病的 Logistic 回归分析

项目	β	P	OR	$95\%CI$
LMR	-0.29	0.015	0.75	0.60~0.95
LMR 二分位数分层模型 1				
M1(<4.43)	1.27	<0.001	3.56	2.00~6.33
M2(≥4.43)	—	—	1.00	—
LMR 二分位数分层模型 2				
M1(<4.43)	1.34	<0.001	3.80	1.95~7.40
M2(≥4.43)	—	—	1.00	—
LMR 二分位数分层模型 3				
M1(<4.43)	1.12	0.006	3.01	1.38~6.56
M2(≥4.43)	—	—	1.00	—

注:模型 1 为未校正结果;模型 2 为校正了性别、年龄、体重、工作日户外活动防晒强度、每周休息日户外活动时间后的结果;模型 3 为校正了性别、年龄、体重、ALT、AST、TBil、DBil、工作日户外活动防晒强度、每周休息日户外活动时间后的结果;—表示无数据。

表 4 25(OH)D₃ 与 TRAb 的相关性分析

项目	GD 组				健康组			
	$n(\%)$	$\beta(95\%CI)$	P	$P_{交互}$	$n(\%)$	$\beta(95\%CI)$	P	$P_{交互}$
全体	103(100.00)	-0.13(-0.53~0.27)	0.521	0.327	102(100.00)	-0.00(-0.01~0.00)	0.388	0.229
LMR 二分位数分层								
M1	51(49.51)	-0.38(-1.06~0.31)	0.283		51(50.00)	-0.01(-0.02~0.00)	0.202	
M2	52(50.49)	0.03(-0.44~0.50)	0.902	0.162	51(50.00)	0.00(-0.01~0.01)	0.673	0.097
性别								
女	76(73.79)	0.02(-0.40~0.44)	0.914		75(73.53)	0.00(-0.01~0.01)	0.802	
男	27(26.21)	-0.65(-1.63~0.33)	0.205	0.629	27(26.47)	-0.01(-0.03~-0.01)	0.042	0.700
BMI 分组								
消瘦	20(19.42)	0.37(-0.86~1.59)	0.565		14(13.73)	-0.00(-0.01~0.00)	0.527	
正常体重	62(60.19)	-0.05(-0.49~0.40)	0.838		55(53.92)	-0.00(-0.01~0.01)	0.725	
超重	15(14.56)	-0.37(-1.57~0.82)	0.553		17(16.67)	-0.00(-0.03~0.02)	0.677	
肥胖	6(5.83)	0.58(-0.33~1.48)	0.281	0.604	16(15.69)	-0.02(-0.04~0.00)	0.144	0.090
日班频率								
标准频率	35(33.98)	-0.00(-0.61~0.61)	0.999		60(58.82)	0.00(-0.01~0.01)	0.635	
高频率	68(66.02)	-0.21(-0.74~0.31)	0.425	0.675	42(41.18)	-0.01(-0.03~0.00)	0.101	0.304
夜班工作频率								
无或低频率	92(89.32)	-0.17(-0.61~0.26)	0.437		90(88.24)	-0.00(-0.01~0.01)	0.600	
高强度	11(10.68)	0.07(-0.84~0.95)	0.884	0.193	12(11.76)	-0.02(-0.04~0.01)	0.224	0.976
工作日户外活动防晒程度								
无防晒	43(41.75)	-0.64(-1.35~0.06)	0.082		36(35.29)	-0.00(-0.00~0.00)	0.979	
中等强度防晒	19(18.45)	0.12(-0.76~1.00)	0.794		7(6.86)	0.00(-0.00~0.00)	1.000	
高强度防晒或无户外活动	41(39.81)	0.12(-0.43~0.68)	0.660	0.418	59(57.84)	-0.00(-0.02~0.01)	0.777	0.302
休假日户外活动防晒程度								
无防晒	29(28.16)	-0.33(-1.10~0.43)	0.403		39(38.24)	-0.01(-0.02~0.01)	0.264	
中等强度防晒	14(13.59)	-0.91(-2.03~0.22)	0.141		11(10.78)	0.01(-0.01~0.03)	0.343	
高强度防晒或无户外活动	60(58.25)	0.03(-0.49~0.55)	0.908		52(50.98)	-0.01(-0.02~0.00)	0.232	

表 5 25(OH)D₃ 与 TPOAb 的相关性分析

项目	GD 组				健康组			
	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}
全体	103(100.00)	13.75(0.17~27.32)	0.050	0.035	102(100.00)	-0.12(-0.33~0.09)	0.266	0.034
LMR 二分位数分层								
M1	51(49.51)	33.06(4.41~61.70)	0.028		51(50.00)	-0.03(-0.25~0.20)	0.815	
M2	52(50.49)	3.94(-2.85~10.73)	0.261	0.116	51(50.00)	-0.25(-0.64~0.13)	0.200	0.665
性别								
女	76(73.79)	19.65(2.16~37.13)	0.031		75(73.53)	-0.08(-0.36~0.20)	0.574	
男	27(26.21)	-6.30(-17.11~4.51)	0.264	<0.001	27(26.47)	-0.19(-0.51~0.14)	0.273	0.984
BMI 分组								
消瘦	20(19.42)	89.66(33.45~145.88)	0.006		14(13.73)	-0.18(-1.47~1.11)	0.788	
正常体重	62(60.19)	-0.67(-8.39~7.04)	0.865	0.032	55(53.92)	-0.11(-0.34~0.12)	0.359	0.878
超重	15(14.56)	4.30(-22.61~31.20)	0.759		17(16.67)	-0.03(-0.40~0.34)	0.877	
肥胖	6(5.83)	4.09(-13.66~21.84)	0.675		16(15.69)	-0.10(-0.42~0.22)	0.555	
日班频率				<0.001				0.934
标准频率	35(33.98)	-3.86(-12.99~5.28)	0.414		60(58.82)	-0.11(-0.42~0.20)	0.486	
高频率	68(66.02)	25.87(5.17~46.56)	0.017		42(41.18)	-0.15(-0.41~0.12)	0.289	
夜班工作频率				<0.001				0.202
无或低频率	92(89.32)	0.22(-5.93~6.38)	0.943		90(88.24)	-0.12(-0.35~0.12)	0.330	
高强度	11(10.68)	87.41(-1.38~176.21)	0.086		12(11.76)	-0.08(-0.50~0.33)	0.701	
工作日户外活动防晒程度				<0.001				0.099
无防晒	43(41.75)	4.71(-4.98~14.39)	0.346		36(35.29)	0.09(-0.14~0.33)	0.444	
中等强度防晒	19(18.45)	75.21(12.55~137.87)	0.031		7(6.86)	0.65(-0.58~1.88)	0.348	
高强度防晒或无户外活动	41(39.81)	-5.09(-13.24~3.06)	0.228	<0.001	59(57.84)	-0.16(-0.47~0.16)	0.336	
节假日户外活动防晒程度								
无防晒	29(28.16)	54.05(11.49~96.61)	0.019		39(68.24)	-0.44(-0.72~-0.15)	0.005	
中等强度防晒	14(13.59)	-8.80(-23.95~6.35)	0.277	0.609	11(10.78)	-0.09(-0.95~0.77)	0.836	0.686
高强度防晒或无户外活动	60(58.25)	-1.99(-9.59~5.61)	0.609		52(50.98)	0.06(-0.23~0.35)	0.686	

2.5 血清 25(OH)D₃ 与 TPOAb、TGAb 水平在 LMR 分层中的非线性关系 25(OH)D₃ 与 TPOAb ($P_{\text{全体}}=0.008$, 非线性 $P=0.032$) 呈显著非线性相关, 其曲线轨迹显示, 随着 25(OH)D₃ 水平升高, 曲线呈先下降后上升的“U”形非线性趋势, 而 25(OH)D₃ 与 TGAb 虽呈线性主导趋势, 但未检测到显著的非线性剂量-反应关系 ($P_{\text{全体}}=0.006$, $P_{\text{非线性}}=0.069$)。依

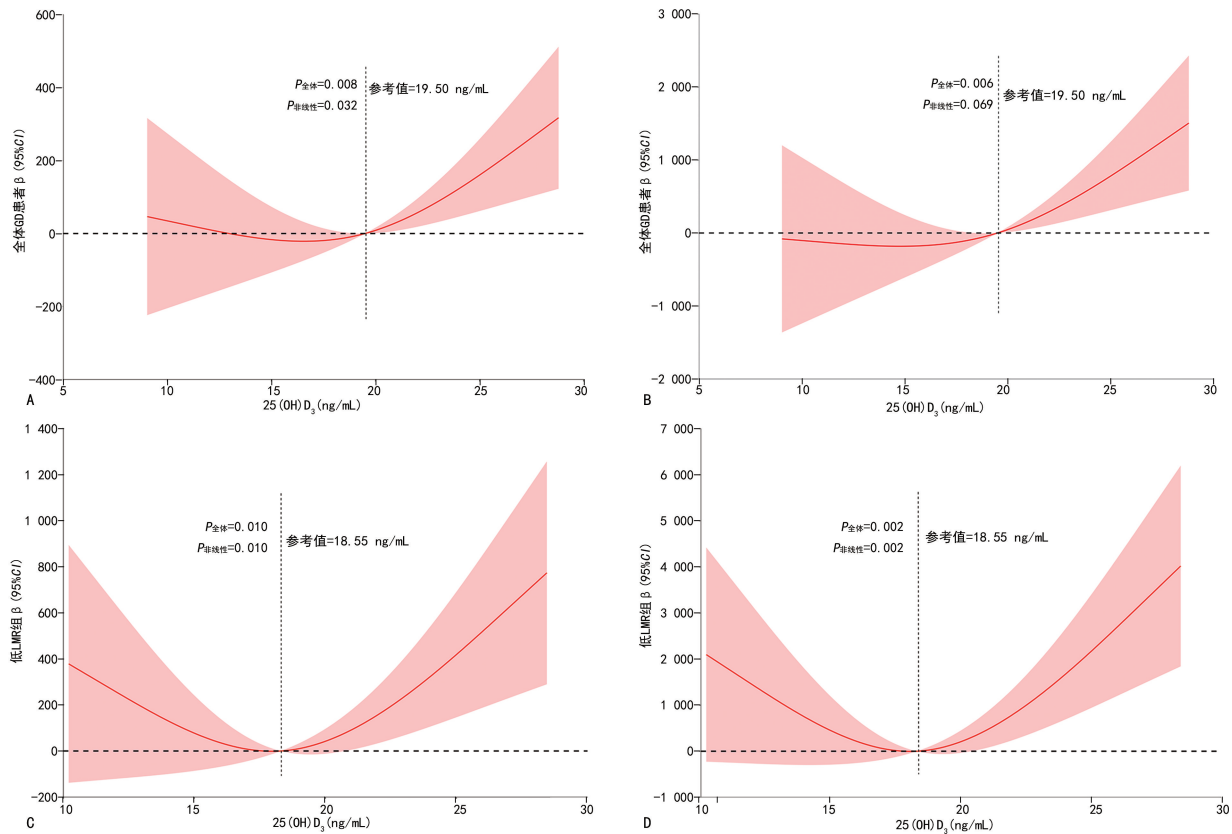
据 LMR 中位数将人群分为低 LMR 组 (≤ 4.43) 与高 LMR 组 (> 4.43), 分析结果发现, 25(OH)D₃ 与 TPOAb、TGAb 之间的显著非线性关系仅存在于低 LMR 组中 (TPOAb: $P_{\text{全体}}=0.010$, $P_{\text{非线性}}=0.010$; TGAb: $P_{\text{全体}}=0.002$, $P_{\text{非线性}}=0.002$), 而在高 LMR 组 (> 4.43) 中未观察到此现象。见图 1。

表 6 25(OH)D₃ 与 TGAb 的相关性分析

项目	GD 组				健康组			
	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}
全体	103(100.00)	69.60(5.84~133.36)	0.035	0.033	102(100.00)	0.07(-0.37~0.52)	0.743	0.899
LMR 二分位数分层								
M1	51(49.51)	157.24(24.27~290.20)	0.025		51(50.00)	0.05(-0.39~0.48)	0.831	
M2	52(50.45)	16.55(-25.58~58.67)	0.445	0.163	51(50.00)	0.11(-0.73~0.95)	0.804	0.624
性别								
女	76(73.75)	94.08(11.16~177.00)	0.029		75(73.53)	0.24(-0.38~0.87)	0.449	
男	27(26.21)	-13.30(-37.08~10.49)	0.284	<0.001	27(26.47)	-0.01(-0.19~0.16)	0.908	0.646
BMI 分组								
消瘦	20(19.42)	476.40(232.73~720.07)	0.001		14(13.73)	0.38(-1.06~1.83)	0.615	
正常体重	62(60.19)	-8.49(-48.52~31.54)	0.679	0.081	55(53.92)	-0.15(-0.91~0.61)	0.706	0.627
超重	15(14.56)	61.28(3.26~119.30)	0.059		17(16.67)	0.56(-0.02~1.14)	0.080	
肥胖	6(5.83)	1.39(-32.45~35.24)	0.940		16(15.69)	0.03(-0.12~0.18)	0.733	
日班频率				<0.001				0.283
标准频率	35(33.98)	1.79(-39.83~43.41)	0.933		60(58.82)	0.14(-0.55~0.82)	0.702	
高频率	68(66.02)	116.38(18.12~214.65)	0.023		42(41.18)	-0.09(-0.52~0.33)	0.678	
夜班工作频率				<0.001				0.283

续表 6 25(OH)D₃ 与 TGAb 的相关性分析

项目	GD 组				健康组			
	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}	<i>n</i> (%)	β (95%CI)	<i>P</i>	<i>P</i> _{交互}
无或低频率	92(89.32)	5.15(−26.28~36.59)	0.749	<0.001	90(88.24)	0.16(−0.31~0.62)	0.511	0.829
高强度	11(10.68)	431.39(10.92~851.87)	0.075		12(11.76)	−0.70(−2.41~1.00)	0.438	
工作户外防晒程度								
无防晒	43(41.75)	8.56(−29.79~46.92)	0.664	0.001	36(35.29)	0.27(−0.36~0.90)	0.399	0.725
中等强度防晒	19(18.45)	383.54(93.11~673.97)	0.019		7(6.86)	−0.42(−3.69~2.85)	0.811	
高强度防晒或无户外活动	41(39.81)	−15.87(−53.43~21.69)	0.413		59(57.84)	0.15(−0.49~0.80)	0.638	
休假户外防晒程度								
无防晒	29(28.16)	243.58(41.38~445.78)	0.026		39(38.24)	−0.14(−0.87~0.59)	0.710	
中等强度防晒	14(13.59)	−11.89(−171.55~147.77)	0.886		11(10.78)	0.38(−1.40~2.17)	0.683	
高强度防晒或无户外活动	60(58.25)	−6.59(−34.91~21.74)	0.650		52(50.98)	0.19(−0.40~0.79)	0.531	



注:A 为全体 GD 患者 25(OH)D₃ 与 TPOAb 的关系;B 为全体 GD 患者 25(OH)D₃ 与 TGAb 的关系;C 为低 LMR 组 25(OH)D₃ 与 TPOAb 的关系;D 为低 LMR 组 25(OH)D₃ 与 TGAb 的关系;各模型均设置 3 个节点(第 10、50、90 百分位数),红色实线为限制性立方样条拟合曲线,阴影区域为 95%CI,水平虚线为无效线($\beta=0$),垂直虚线为各模型中 25(OH)D₃ 中位数参考值。

图 1 GD 患者 25(OH)D₃ 与 TPOAb、TGA 水平在 LMR 分层中的限制性立方样条图

3 讨 论

本研究发现如下:第一,GD 患者与健康者的血清总 25(OH)D 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但 GD 组表现出特征性的 LMR 降低及甲状腺自身抗体显著升高;第二,LMR 是 GD 的独立保护因素,这一关系在多因素调整后依然稳健;第三,血清 25(OH)D₃ 水平与 TPOAb 之间存在显著的“U”形关系,血清 25(OH)D₃ 水平与 TPOAb、TGAb 之间存在显著的“U”形关系,并在 LMR 较低的 GD 患者亚组中差异有统计学意义($P<0.05$);第四,BMI 和户外防晒行为显著修饰了 25(OH)D₃ 与抗体之间的关系,尤其在消瘦($BMI<18.5\text{ kg/m}^2$)的 GD 患者中效应最为

突出。

本研究中,GD 患者与健康者的血清总 25(OH)D 水平差异无统计学意义($P>0.05$),与文献[11]结论一致,提示单纯的维生素 D 缺乏并非 GD 发病的核心诱因。然而,本研究还发现 GD 患者 LMR 显著降低。LMR 降低通常反映了相对的淋巴细胞减少和单核细胞增多,与慢性炎症或免疫激活状态密切相关^[12]。本研究多因素 Logistic 回归进一步证实,较低的 LMR 是 GD 的独立危险因素,提示 LMR 可能作为评估 GD 炎症活动度的简易外周血标志物。

本研究揭示了 25(OH)D₃ 与 TPOAb 之间存在复杂的非线性剂量-反应关系。限制性立方样条分析

结果显示,25(OH)D₃ 对甲状腺抗体的影响存在“饱和效应”:在 25(OH)D₃ 达到某一水平前,抗体水平随 25(OH)D₃ 升高而下降,之后变化趋于平缓。这一非线性关系为解释既往关于维生素 D 与自身免疫性甲状腺疾病关系研究结论的不一致提供了新视角。值得注意的是,25(OH)D₃ 与 TPOAb、TGAb 之间存在显著的非线性关系特异性地存在于 LMR 较低的 GD 患者亚组中。这提示低 LMR 所代表的特定免疫炎症微环境,可能是维生素 D 发挥免疫调节作用的必要前提。维生素 D 的免疫调节效应可能主要针对已存在一定炎症紊乱的个体。

本研究中,进一步的亚组分析识别出两个关键的效应修饰因子:低 BMI(消瘦)和特定的防晒行为。消瘦常伴随高代谢状态、营养耗竭及潜在的瘦素等激素水平改变,这种状态可能加剧免疫失调,使免疫系统对维生素 D 水平的波动更为敏感^[13]。同时,防晒行为的修饰作用将环境与个体行为因素纳入考量。适度的防晒(而非完全阻隔或完全不防护)可能对应一个特殊的紫外线暴露窗口,这可能通过调控皮肤免疫、影响 25(OH)D₃ 的合成或改变全身免疫稳态,与循环 25(OH)D₃ 及 LMR 产生复杂的交互作用^[14]。这些发现共同指向一个“环境-代谢-免疫”交互作用的病理生理模型。

本研究的优势主要体现在采用非线性模型揭示了变量间潜在的复杂关系,并开展了系统的亚组分析与交互作用分析。但本研究亦存在局限性:其一,病例对照研究设计决定了本研究无法推断变量间的因果关系;其二,部分亚组的样本量较小,可能对研究结果的外推性产生一定影响;其三,防晒行为等变量的调查依赖研究对象的主观报告,可能存在回忆偏倚;最后,本研究未检测甲状腺刺激免疫球蛋白水平以区分刺激性/阻断性 TRAb,这可能对抗体异质性的探讨有影响。

综上所述,本研究揭示了在 GD 患者中,血清 25(OH)D₃ 水平与甲状腺自身抗体(TPOAb、TGAb)之间存在显著的“U”形关系,且该关系受到 LMR、BMI 及防晒行为的效应修饰。维生素 D 对甲状腺自身免疫的调节作用并非普遍存在,而是高度依赖于个体特定的免疫炎症状态(以 LMR 为标志)和代谢特征(以 BMI 为标志)。这些发现为理解 GD 的异质性和复杂性提供了新的线索,提示未来针对 GD 的维生素 D 干预策略可能需要考虑患者的炎症状态和体质特征,实施个体化管理。

参考文献

[1] Brancatella A, Torregrossa L, Viola N, et al. In Graves'

disease, thyroid autoantibodies and ultrasound features correlate with distinctive histological features[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(8):1695-1703.

[2] Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024, 20(11):647-660.

[3] Bastyte D, Tamasauskiene L, Stakaitiene I, et al. Relation of T cell profile with vitamin D receptor and vitamin D-binding protein gene polymorphisms in atopy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16):9021.

[4] Grove-Laugesen D, Ebbeløj E, Watt T, et al. Changes in bone density and microarchitecture following treatment of Graves' disease and the effects of vitamin D supplementation. A randomized clinical trial[J]. Osteoporos Int, 2024, 35(12):2153-2164.

[5] Babić L M, Jureško I, Rožić I, et al. Vitamin D and the thyroid: a critical review of the current evidence [J]. IJMS, 2023, 24(4):3586.

[6] Chen X, Zhang Y, Lin L, et al. A beneficial levels of 25-hydroxyvitamin D for a decrease in thyrotropin receptor antibody (TRAB) in patients with Graves' disease: a real-world study[J]. BMC Endocr Disord, 2025, 25(1):14.

[7] Petranović O P, Görges R, Giovannella L. Autoimmune thyroid diseases[J]. Semin Nucl Med, 2024, 54(2):219-236.

[8] Zhang H, Li Y, Liu G, et al. Expression analysis of lymphocyte subsets and lymphocyte-to-monocyte ratio: revealing immunosuppression and chronic inflammation in breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(1):28.

[9] 葛均波, 王辰, 王建安. 内科学[M]. 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024:690.

[10] WS/T 677—2020 人群维生素 D 缺乏筛查方法[S].

[11] Yilmaz D, Adams C, Horton M K, et al. Allele-specific vitamin D receptor binding is associated with pediatric-onset multiple sclerosis[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2025, 11(2):20552173251335625.

[12] Yang Y, He X, Tan S, et al. The association between immunoinflammatory biomarkers NLR, PLR, LMR and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Med, 2025, 25(1):39.

[13] Butzkueven H, Ponsonby A L, Stein M S, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome[J]. Brain, 2024, 147(4):1206-1215.

[14] 倪黎, 裴峰, 吕文静, 等. 血清 25-(OH)D₃、IgA/C3 比值、LMR 与过敏性紫癜患儿病情的关系及对肾脏受累的评估作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(7):1213-1221.

(收稿日期:2026-02-11 修回日期:2026-04-20)