

桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌相关分子生物学研究进展

赵玲倩 张煜 罗定存

【摘要】 桥本甲状腺炎(HT)是最常见的自身免疫性甲状腺疾病之一。甲状腺乳头状癌(PTC)是临床上常见的内分泌肿瘤。HT 合并 PTC 的发病率在全球范围内呈上升趋势。HT 和 PTC 在临床表现以及相关发病机制等方面有诸多关联。本文就 HT 合并 PTC 的相关分子生物学研究进展作一综述。

【关键词】 甲状腺乳头状癌 桥本甲状腺炎 促甲状腺激素

桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)是临床上最为常见的自身免疫性甲状腺疾病之一。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌中最常见的类型。研究表明,HT 和 PTC 在发病机制方面有多种相同因素,如免疫、炎症、内分泌、高碘、放射等^[1-3],但 HT 和 PTC 两者间的关系仍存在着较大争议,主要分为以下 3 种:(1)HT 通过影响内分泌、基因、自身免疫、炎症等因素,激活相关分子通路,促进 PTC 的发生、发展^[1-2,4];(2)PTC 的发生改变了甲状腺内部微环境,招募和激活炎症因子,促进了炎症细胞、趋化因子在甲状腺的聚集浸润,从而影响 HT 的发生^[3];(3)HT 和 PTC 有着多条重合的信号通路,在疾病发生时两者相互促进。

HT 和 PTC 发病过程中涉及多种因素,其中鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B-1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF)、RET 原癌基因酪氨酸蛋白激酶受体(RET proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor, RET)等基因的突变,以及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、NF- κ B 等信号通路的激活在 HT 合并 PTC 发生中起重要作用,但具体机制仍未明确。本文就 HT 合并 PTC 的相关分子生物学研究进展作一综述。

1 HT 促进 PTC 发生、发展

1.1 HT 通过 RET/PTC 重排,引起促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高,促进 PTC 发生 RET 基因与 MARK、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、NF- κ B 等信号通路相关,促进细胞的生长、增殖、分化。RET/PTC 重排在 PTC 中的突变率可达 20.83%^[5]。Dong 等^[6]对 471 例 HT 患者的研究显示,HT 合并 PTC 的 RET/PTC 重排较单纯 HT 有明显差异。

HT 显著的病理学特征是甲状腺滤泡细胞被大量淋巴细胞、浆细胞所浸润,其中炎症细胞攻击甲状腺,阻碍正常甲状腺滤泡细胞的生成,同时影响了甲状腺激素水平和 PI3K 通路,甲状腺功能随之减退,TSH 水平相应升高。近期,Khan 等^[5]对 PTC 中 RET/PTC 重排的定量检测发现,RET/PTC 重排与 TSH 水平上升有关。小鼠模型实验中,RET/PTC 重排通过 MAPK 通路、PI3K 通路、TSH 通路等多条通路,诱导 PTC 启动和发生。研究表明,高水平 TSH 是甲状腺癌的独立危险因素^[7],且合并 HT 的 PTC 患者血清 TSH 水平明显高于单纯 PTC 患者^[8]。HT 对 PTC 的发生起促进作用,可能是通过 RET/PTC 重排,协同 MAPK、TSH 等多条通路,以及甲状腺滤泡自身破坏,共同影响了甲状腺激素水平,引起 TSH 水平升高,促进了 PTC 的发生、发展。

1.2 HT 促进 TSH 升高,激活 NF- κ B 通路中的 p65/p50 促进 PTC 发生 NF- κ B 参与机体的炎症反应和免疫应答,在调节细胞凋亡、应激反应等方面发挥重要作用,是肿瘤发生的关键启动因子。p65/p50 是 NF- κ B 信号通路中最为常见的异源二聚体,在促进甲状腺

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.7.2021-2699

基金项目:杭州市卫生科技计划重大项目(Z20210025);杭州市医药卫生科技项目(A2020043)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学第四临床医学院(赵玲倩);浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院肿瘤外科(张煜、罗定存)

通信作者:罗定存,E-mail:ldc65@163.com

癌生长和侵袭中起至关重要的作用^[9]。张莹等^[10]发现 NF- κ B p65 在 HT 合并 PTC 的甲状腺滤泡上皮细胞内表达显著增多。

研究发现,合并 HT 的 PTC 相较单纯 PTC 会表达更多的 TNF- α ^[11]。TNF- α 可以激活 NF- κ B 通路,负调控位于甲状腺滤泡细胞基底膜外侧的碘化钠转运体(sodium-iodide symporter, NIS),使其表达下调^[12]。在 PTC 组织以及 HT 合并 PTC 组织中 NIS mRNA 表达显著降低^[8]。即 HT 使 TNF- α 水平升高,激活 NF- κ B 通路,抑制 NIS 表达,甲状腺滤泡细胞摄碘功能下降,促进 PTC 发生。

Geysels 等^[13]研究显示,HT 中 TSH 水平升高,也会诱导 NF- κ B p65/p50 核招募,并激活信号转导系统,引起转化生长因子激酶 1 介导的蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 信号通路交叉,对下游信号产生影响,促进 PTC 的生长。

1.3 HT 引起氧化应激反应,使环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)过表达,促进 PTC 发生 COX2 是花生四烯酸形成前列腺素的催化酶,其活性增加促进肿瘤发生的作用已经在乳腺癌等多种恶性肿瘤中被证实^[14]。PTC 中 COX2 的表达可达 43.2%^[15]。另有研究表明,HT 合并 PTC 中 COX2 表达高于正常甲状腺滤泡细胞^[6]。这说明 HT 和 PTC 癌变过程之间存在着一定的关联,COX2 在其中起重要作用。

HT 相比正常甲状腺组织氧化应激水平更高,即 HT 的发生除了是炎症细胞以及多种炎症因子缓慢破坏甲状腺的过程,也是氧化和抗氧化平衡失调的结果。ROS 是甲状腺激素合成过程中产生的副产物,其在“炎症促肿瘤方面”的作用已经在多种疾病、多条通路被证实^[16-17]。ROS 过表达时会增加甲状腺的氧化应激水平,通过增加甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)和抗甲状腺球蛋白(anti-thyroglobulin antibodies, TGAb)等甲状腺特异性抗原、激活细胞间黏附分子-1 启动子、直接损伤甲状腺等相关途径引起甲状腺的氧化损伤^[18]。且在 HT 发病过程中会激活丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, Akt)/雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)/NF- κ B 信号通路,导致 ROS 在甲状腺滤泡细胞中积累,引起 ROS 过度表达,这不仅促进甲状腺滤泡细胞凋亡^[19],还会活化 PI3K/Akt 通路,抑制配对盒基因 8(paired box gene 8, PAX8)和 p65 表达,影响 NIS 表达,增加碘抵抗^[20]。同时,有研究表明,氧化应激和 DNA 损

伤是 PTC 发生的前期事件,ROS 增多将会引起 PTC 的发生^[18]。综上,HT 造成甲状腺组织氧化应激,提高甲状腺中 ROS 水平,促进了 PTC 的发生、发展。

2 PTC 促进 HT 发生

BRAF 基因突变促进 PTC 发生,同时引起炎症细胞聚集,导致 HT 发生。BRAF 基因是 RAS、RET 原癌基因的下游分子信号,多项研究表明,BRAF 基因的突变通过 MAPK 通路影响细胞分化,诱导肿瘤发生恶性转变及侵袭行为,是 PTC 发生的重要始动因素之一^[21]。数据显示,较单纯 PTC 患者,HT 合并 PTC 的患者 BRAF 突变率更低^[22]。

HT 合并 PTC 患者中 BRAF 突变率较低的原因可能有以下几点。首先,HT 的发病与自身免疫以及淋巴细胞浸润密切相关,考虑在 HT 背景下,PTC 旁的间质细胞、炎症细胞、淋巴细胞增多,导致检测时 BRAF 突变细胞的占比减少,表现出 BRAF 突变占比减少的情况;其次,HT 的炎症反应是否会影响 PTC 肿瘤分化时的克隆情况,是否会出现 BRAF 突变减少但其他相关基因增多的情况,均有待于进一步研究来证实。

肿瘤发生、发展改变微环境,造成微环境中免疫逃逸机制受损,从而影响多种疾病产生的研究,在胃癌等恶性肿瘤中均有报道^[23]。有研究显示,在 BRAF 基因突变的 PTC 中,高水平的免疫检查点程序性死亡配体 1、肿瘤相关巨噬细胞淋巴细胞浸润、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞以及调节性 T 细胞相关细胞均有显著改变,即 BRAF 基因突变的 PTC 在肿瘤发生的同时伴随着多种细胞因子和炎症分子的聚集^[24]。这些免疫细胞、炎症因子同时也影响着 HT 的发生。BRAF 基因突变引起 PTC 的发生,改变甲状腺微环境,伴随免疫、炎症改变,引起 HT 发生。

3 HT 与 PTC 伴行

PTC 和 HT 通过 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)有共同发病通路。TLR 通过 MARK、PI3K、NF- κ B 信号通路,介导髓系相关蛋白(myeloid related protein, MRP),激活如髓系分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、INF- β 等下游适配器分子,参与了多重炎症反应和免疫紊乱,被认为是免疫的关键中枢^[25]。

Aktaş 等^[26]发现 HT 患者血清 TLR2、TLR4 在 HT 中的表达显著高于正常甲状腺组织。TLR 通过 TLR/MyD88/NF- κ B 和 TLR/Toll/IL-1 受体结构域接头分子(Toll/IL-1 receptor domain containing adaptor inducing

IFN- β , TRIF)/NF- κ B 通路,激活树突状细胞,引起免疫应答失衡,增加了细胞因子以及识别分子的信号,造成免疫细胞浸润,诱导 HT 发生^[25]。

与正常甲状腺组织相比,PTC 组织以及 PTC 转移组织中 TLR2、TLR3、TLR4 等表达显著上调。TLR 作为 MRP6 和 MRP8 主要受体,其表达与 MAPK 信号通路激活呈正相关,且 TLR 会触发 MAPK 信号通路激活,上调下游转录因子成红血球细胞转录因子(erythroid transformation specific, ETs)的结合因子 ETs1,最终激活 NF- κ B 通路,诱导 TNF- α 、IL-17 等促进炎症因子释放,引起分子紊乱和肿瘤侵袭^[27]。

TRL 无论是在 HT 的发病环节还是 PTC 的发病环节,均影响了包括 NF- κ B 通路、MAPK 通路在内的多种信号通路,对肿瘤的微环境以及免疫紊乱都产生了极大的影响。HT 和 PTC 具有共同的发病信号通路,一种可能是 HT 中 TLR 表达增多,多种信号通路被激活,同时炎症因子改变了甲状腺组织微环境,共同为 PTC 的发生提供了细胞分化紊乱以及肿瘤免疫逃脱的条件。另一种可能是 PTC 中 TLR 升高,导致包括 TNF- α 、IL-17 在内的多种细胞因子聚集,同时引起炎症免疫反应的正循环,增加炎症因子浸润,免疫系统紊乱,从而促进 HT 发病。

4 小结

HT 和 PTC 两者密切相关,且关系复杂。HT 通过内分泌、炎症、自身免疫等因素影响 PTC 的发生、发展,而 PTC 改变肿瘤微环境,促进炎症细胞聚集,对 HT 产生影响。BRAF、RET/PTC 等基因和 p53/p50 多种蛋白、细胞因子,以及相关的信号通路,例如 MAPK 信号通路、NF- κ B 信号通路、JAK/STAT 信号通路等,在 HT 和 PTC 发病过程中均有较高水平的重叠,在两者的发病中起重要的作用。

5 参考文献

- [1] Han LT, Hu JQ, Ma B, et al. IL-17A increases MHC class I expression and promotes T cell activation in papillary thyroid cancer patients with coexistent Hashimoto's thyroiditis [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 52. DOI:10.1186/s13000-019-0832-2.
- [2] Sulaieva O, Selezniyov O, Shapochka D, et al. Hashimoto's thyroiditis attenuates progression of papillary thyroid carcinoma: deciphering immunological links[J]. *Heliyon*, 2020, 6(1):e03077. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e03077.
- [3] Zhao N, Liu X, Wu C, et al. Changes in Treg numbers and activity in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060520919222. DOI: 10.1177/0300060520919222.
- [4] Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, et al. Thyroid carcinoma coexisting with hashimoto's thyroiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3):1191-1197. DOI:10.1007/s12253-019-00580-w.
- [5] Khan MS, Qadri Q, Makhdoomi MJ, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinicopathological correlations[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1):507-513. DOI:10.1007/s12253-018-0540-3.
- [6] Dong S, Xie XJ, Xia Q, et al. Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(8):1786-1795.
- [7] Tam AA, Ozdemir D, Aydin C, et al. Association between preoperative thyrotrophin and clinicopathological and aggressive features of papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3): 565-572. DOI:10.1007/s12020-018-1523-6.
- [8] Ma Y, He J, Shen N, et al. Expression of NIS, VEGF-A and thyroid autoantibody in papillary thyroid carcinoma with or without hashimoto's disease[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2019, 81(5-6): 281-286. DOI:10.1159/000501620.
- [9] Huang L, Cai Y, Luo Y, et al. JAZF1 suppresses papillary thyroid carcinoma cell proliferation and facilitates apoptosis via regulating TAK1/NF- κ B pathways[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:10501-10514. DOI:10.2147/ott.S230597.
- [10] 张莹, 李文华, 梁越, 等. HPV B19、TLR3 及 NF- κ B 在桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌中的表达及相关性研究[J]. *临床研究*, 2020, 28(10):7-10.
- [11] Zhang N, Wang Q, Tian Y, et al. Expressions of IL-17 and TNF- α in patients with Hashimoto's disease combined with thyroid cancer before and after surgery and their relationship with prognosis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(8):1280-1287. DOI:10.1007/s12094-019-02253-1.
- [12] Faria M, Domingues R, Paixao F, et al. TNF alpha-mediated activation of NF-kappaB downregulates sodium-iodide symporter expression in thyroid cells[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228794. DOI:10.1371/journal.pone.0228794.
- [13] Geysels RC, Peyret V, Martin M, et al. The transcription factor nf-kappab mediates thyrotropin-stimulated expression of thyroid differentiation markers[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2):299-314. DOI:10.1089/thy.2020.0208.
- [14] Kim S, Lee ES, Lee EJ, et al. Targeted eicosanoids profiling reveals a prostaglandin reprogramming in breast cancer by microRNA-155[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):43. DOI: 10.1186/s13046-021-01839-4.
- [15] Parvathareddy SK, Siraj AK, Annaiyappanaidu P, et al. Prognostic significance of COX-2 overexpression in BRAF-Mutated middle eastern papillary thyroid carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9498. DOI:10.3390/ijms21249498.
- [16] Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. CRISPR/Cas9 editing of glia maturation factor regulates mitochondrial

- dynamics by attenuation of the NRF2/HO-1 dependent ferritin activation in glial cells[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2019, 14(4): 537-550. DOI:10.1007/s11481-019-09833-6.
- [17] Yao Z, Liu N, Zhu X, et al. Subanesthetic isoflurane abates ROS-activated MAPK/NF-kappaB signaling to repress ischemia-induced microglia inflammation and brain injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24):26121-26139. DOI:10.18632/aging.202349.
- [18] Ates I, Arian MF, Altay M, et al. The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2018, 124(4): 351-356. DOI:10.1080/13813455.2017.1408660.
- [19] Jin Y, Liu M, Sa R, et al. Mouse models of thyroid cancer: Bridging pathogenesis and novel therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2020, 469:35-53. DOI:10.1016/j.canlet.2019.09.017.
- [20] Serrano-Nascimento C, Da Silva Teixeira S, Nicola JP, et al. The acute inhibitory effect of iodide excess on sodium/iodide symporter expression and activity involves the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(3):1145-1156. DOI:10.1210/en.2013-1665.
- [21] Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, et al. BRAF inhibitors in thyroid cancer: clinical impact, mechanisms of resistance and future perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9):1388. DOI:10.3390/cancers11091388.
- [22] Pessôa-Pereira D, Medeiros M, Lima VMS, et al. Association between BRAF(V600E) mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma: a Brazilian single-centre case series[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2019, 63(2):97-106. DOI:10.20945/2359-3997000000120.
- [23] O'reilly LA, Putoczki TL, Mielke LA, et al. Loss of NF-kappaB1 causes gastric cancer with aberrant inflammation and expression of immune checkpoint regulators in a STAT-1-Dependent manner[J]. *Immunity*, 2018, 48(3):570-583. DOI:10.1016/j.immuni.2018.03.003.
- [24] Zhi J, Zhang P, Zhang W, et al. Inhibition of BRAF sensitizes thyroid carcinoma to immunotherapy by enhancing tsMHCII-mediated immune recognition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1):91-107. DOI:10.1210/clinem/dgaa656.
- [25] Cui X, Liu Y, Wang S, et al. Circulating exosomes activate dendritic cells and induce unbalanced CD4⁺ T cell differentiation in Hashimoto thyroiditis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10):4607-4618. DOI:10.1210/je.2019-00273.
- [26] Aktaş T, Celik SK, Genc GC, et al. Higher levels of serum TLR2 and TLR4 in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(1):118-126. DOI:10.2174/1871530319666190329114621.
- [27] Peyret V, Nazari M, Martin M, et al. Functional Toll-like receptor 4 overexpression in papillary thyroid cancer by MAPK/ERK-Induced ETS1 transcriptional activity[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(5):833-845. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0433.

(收稿日期:2021-09-05)

(本文编辑:李媚)

- (上接第 759 页)
- antibodies[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(3):142-146. DOI:10.1590/0004-282X20170011.
- [6] 张伟赫, 崔蕾, 李争运, 等. 免疫介导小脑共济失调的分类及诊断[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(5):397-400. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.05.017.
- [7] 朱丽平, 刘磊, 彭静婷, 等. GAD65 抗体相关性小脑性共济失调一例报道及文献复习[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(1):46-50. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2020.01.010.
- [8] 刘峥, 董会卿, 邱占东, 等. GAD-65 抗体相关性小脑性共济失调病例报道及文献回顾[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(7):397-401.
- [9] Clardy SL, Lennon VA, Dalmau J, et al. Childhood onset of stiff-man syndrome [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(12):1531-1536. DOI:10.1001/jamaneurol.2013.4442.
- [10] Pourmand R. Stiff person syndrome: immune-mediated neuromuscular diseases[J]. *Frontiers of Neurol and Neuroscience*, 2009, 26(2):147-165. DOI:10.1159/000212375.
- [11] Ariño H, Gresa-Arribas N, Blanco Y. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8):1009-1016. DOI:10.1001/ama-neurol.2014.1011.
- [12] Piccolo G, Tavazzi E, Cavallaro T, et al. Clinico-pathological findings in a patient with progressive cerebellar ataxia, autoimmune polyendocrine syndrome, hepatocellular carcinoma and anti-GAD autoantibodies[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 290(12):148-189. DOI:10.1016/j.jns.2009.12.006.
- [13] Kono S, Miyajima H, Sugimoto M, et al. Stiff-person syndrome associated with cerebellar ataxia and high glutamic acid decarboxylase antibody titer [J]. *Intern Med*, 2001, 40(9):968-971. DOI:10.2169/internalmedicine.40.968.
- [14] Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions [J]. *Movement Disorders*, 2002, 17(5):853-866. DOI:10.1002/mds.10279.
- [15] Bhatti AB, Gazali ZA. Recent advances and review on treatment of stiff person syndrome in adults and pediatric patients[J]. *Cureus*, 2015, 7(12):427. DOI:10.7759/cureus.427.

(收稿日期:2021-10-09)

(本文编辑:李媚)