study for the US preventive services task force[J]. JAMA, 2016,315(23):2595 - 2609

24 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(1):7 - 30

25 Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al*. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115 - 132

26 Taimouri V, Liu X, Lai Z, *et al*. Colon segmentation for prepless virtual colonoscopy[J]. IEEE Trans Inf Technol Biomed, 2011,15(5):709 - 715

27 van der Meulen MP, Lansdorp - Vogelaar I, Goede SL, *et al*. Colorectal cancer: cost - effectiveness of colonoscopy versus CT colonography screening with participation rates and costs[J]. Radiology, 2018:162359

28 Filograna L, Filograna E, D'Onofrio A, *et al*. Colonic angiodysplasia on CT colonography: case report and characteristic imaging findings[J]. Radiol Case Rep, 2017,12(4):693 - 696

29 Pickhardt PJ. Imaging and screening for colorectal cancer with CT colonography[J]. Radiol Clin North Am, 2017,55(6):1183 - 1196

30 Morimoto T, Yamada T, Miyakawa K, *et al*. Factors associated with pericolic fat stranding of colon cancer on computed tomography colonography[J]. Acta Radiol Open, 2018,7(2):2058460118757578

(收稿日期:2018 - 04 - 25)
(修回日期:2018 - 05 - 04)

自身免疫性甲状腺疾病与相关 miRNAs 研究进展

闫如意 张倍宁 张 军 费 军 周金莲

摘 要 自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)是一类器官特异性自身免疫病,以甲状腺淋巴细胞浸润和甲状腺自身抗体产生为主要特征,其确切病因和发病机制尚不明确。miRNAs 几乎参与了机体所有的生理和病理过程,研究证明其在自身免疫性甲状腺疾病中发挥了重要作用。AITD 患者甲状腺组织及血清中 miRNA 异常表达,然而这些异常表达 miRNA 的临床意义尚不明确,其在 AITD 发生、发展过程中的作用、精准诊断和鉴别诊断中的价值、靶向治疗的可行性、以及在少见类型 AITD 中的表达特点等,均需要进一步探讨。

关键词 甲状腺 免疫 miRNAs
中图分类号 R365 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.041

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)主要包括 Graves 病和慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis,HT),是一类器官特异性自身免疫病,以甲状腺淋巴细胞浸润和甲状腺自身抗体产生为主要特征,但其确切病因和发病机制尚不明确[1]。miRNAs 属于非编码内源性调控 RNA,大小为 18 ~ 24 个碱基,高度保守,通过转录后水平抑制靶 mRNA,已成为各种生物事件的关键调节剂,几乎参与了机体所有的生理和病理过程,包括细胞增殖、分化、凋亡等[2]。目前研究较多的是 miRNAs 在肿瘤发生、发展过程中的作用,但越来越多的研究证明,其在自身免疫性甲状腺疾病中发挥了重要作用,同时为该病的诊断及治疗提供了新思路[3]。现就 miRNAs 在自身免疫性甲状腺疾病发生、发展中的作用研究进展做一综述。

一、miRNAs 概述

miRNAs 为 Victor Ambros 于 1993 年在观察秀丽隐杆线虫发育时所发现,当时命名为 lin - 4 和 let - 7 基因,之后不断有新的 miRNA 被发现,2014 年 mirbase 数据库公布 miRNAs 数目已达 28645 个。研究证实,miRNAs 具有高度保守性、时空组织特异性和时间特异性等特点,在异常细胞和正常细胞中有明显的表达差异,在一系列疾病中的表达差异和功能研究极具重要意义,尤其在多种肿瘤的发生、发展、诊断、治疗和预后等的相关研究成为热点。研究认为,miRNAs 通过特殊方式参与肿瘤发生,某些 miRNAs 可能与原癌基因的行为相似,一旦过表达则刺激细胞增殖或抑制凋亡;另一些调节抑癌基因的 miRNAs 在癌细胞中表达下调,导致抑癌功能受损[4]。研究发现,miRNAs 还与心血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病等相关;可以在血液循环、尿液和粪便中稳定存在[5,6]。相关研究表明,miRNAs 有望成为多种疾病的生物标志物,为疾病的精准诊断和靶向治疗提供帮

基金项目:全军试验技术研究计划重点项目(SYFD1500128)
作者单位:100101 北京,中国人民解放军第 306 医院放射科(闫如意、费军),普通外科(张倍宁),病理科(张军、周金莲)
通讯作者:周金莲,电子信箱:drzhoujl@aliyun.com

助;外源性 miRNAs 可以被哺乳动物通过食物摄取的方式进入到体内,起到调控自身基因的作用,这预示着外源性 miRNAs 有可能成为药物或药物载体而发挥重要作用[7]。

二、Graves 病患者的 miRNA 异常表达

Graves 病(弥漫性毒性甲状腺肿)是一种常见的自身免疫性疾病,由于机体产生针对甲状腺滤泡细胞膜上促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)的抗体(TRAb)而引起,是引起甲亢的常见原因,30~60 岁女性居多,发病与感染、免疫、遗传等因素相关,但具体未明确[8]。Yamada 等[9]研究发现,在 Graves 病患者中 miRNA-16、miRNA-22 和 miRNA-375 表达显著增加。冯绍华等[10]对比研究 41 例 GD 患者和健康人群血清中 miRNA 差异表达,发现在 GD 患者中有 16 个 miRNAs 明显上升,包括 miR-222、miR-526、miR-154、miR-449、miR-15b、miR-368、miR-354、miR-106、miR-542、miR-21、miR-22、miR-146、miR-155、miR-210、miR-451 和 miR-620,其中 miR-21、miR-146、miR-155 和 miR-451 在以往研究中已被证实与人体免疫功能相关,在后续研究中证实随患者血清 TSH 升高,miR-155 表达量随之升高,提示 miR-155 有可能作为诊断和评价甲状腺功能的新的血清学标志物。Chen 等[11]研究发现,miR-346 通过靶向 Bcl-6(滤泡辅助 T 细胞的正调节因子)调节 $CD4^+CXCR5^+$ T 细胞,参与 Graves 病的发病过程。该研究发现 miR-346 在 Graves 病患者血清中表达量减少,并与促甲状腺激素受体、甲状腺过氧化物酶(thyroperoxidase, TPO)和甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)等自身抗体水平呈负相关;而治疗后 miR-346 表达明显增加,提示 miR-346 表达水平可作为评价 Graves 病严重程度和疗效的指标。Qin 等[12]发现 Graves 病患者的甲状腺组织中有 5 种表达量上调的 miRNA,包括 miR-22-3p 和 miR-183-5p,以及 18 个下调的 miRNA,包括 miR-101-3p、miR-660-5p 和 miR-197-3p,分析认为 miRNA 靶基因网络在 Graves 病发病机制中发挥重要作用。Hiratsuka 等[13]使用芯片技术检测 7 例难治性 Graves 病患者、7 例缓解 Graves 病患者和 7 名健康志愿者的 Graves 病相关循环 miRNA,发现 Graves 病患者缓解期间循环 miR-23b-5p 和 miR-92a-3p 显著增加,let-7g-3p 和 miR-339-5p 显著降低,表明相关 miRNA 可作为难治性 Graves 病和治疗反应的生物标志物。Li 等[14]研究发现,miR-346 水平较高的 Graves 病患者在随访期间复发风险较高,这可为 Graves 病患者的分层管理及预后判断提供较高的参考价值。Li 等[15]研究发现在 Graves 病最常见的甲状腺外表现即 Graves 眼病患者血循环中 miR-155 表达量显著增加,认为 miR-155 通过与细胞因子信号转导抑制蛋白 1(SOCS1)和 SHIP1 基因结合,进而抑制 TLR4/NFkB 信号转导,促进 Graves 病的炎性反应。Tong 等[16]研究发现 Graves 眼病患者眼眶成纤维细胞中 miR-21-5p 高表达,其可以促进胶原蛋白 I 表达和 TGF-β1 在眼眶成纤维细胞中的总胶原蛋白生成。Shen 等[17]进行的一项研究发现,miR-224-5p 血清浓度下降与 Graves 眼病患者的糖皮质激素不敏感度密切相关,而 miR-224-5p 的体外过表达可通过靶向 GSK-3β 恢复糖皮质激素敏感度。Wei 等[18]报道 Graves 眼病患者的 miR-146a-5p 水平明显低于对照组,并与 IL-17 血清水平呈负相关,后者被认为是 Graves 眼病发展过程中的重要致病因子。一系列研究表明,Graves 病患者甲状腺组织和外周血中 miRNAs 的异常表达具有重要的临床意义。

三、HT 患者的 miRNAs 异常表达

慢性淋巴细胞性甲状腺炎(HT)是一种以自身甲状腺组织为抗原的慢性自身免疫性疾病,女性多发,近年来发生率有明显增加趋势。HT 的发病机制尚未明确,目前认为与遗传易感性基础上出现的先天性免疫监视缺陷、环境异常以及应激等因素有关,病理特点为机体的体液免疫和细胞免疫均参与其中,导致甲状腺滤泡上皮遭受破坏[19]。冯绍华等[10]研究发现,HT 患者血清中有众多异常表达的 miRNA,包括 miR-247、miR-16、let-7、miR-375、miR-134、miR-206、miR-126、miR-129、miR-76、miR-21、miR-22、miR-146、miR-155、miR-210、miR-451 和 miR-620 等,其中 miR-21、miR-22、miR-146、miR-155、miR-210、miR-451 及 miR-620 在 Graves 病患者血清中同样异常表达,提示这两种疾病同属自身免疫性疾病,在 miRNA 层面各有异同,而不同表达的 miRNA 可作为鉴别诊断两种疾病的标志物。Bernecker 等[20,21]研究发现,HT 患者外周血中 miRNA-200a 和 miRNA-155 表达水平较正常人显著降低;$CD4^+$T 细胞中低表达的 miRNA-200a 可促进 Th1 细胞相关炎性因子表达,进而损伤甲状腺滤泡上皮细胞并影响甲状腺功能;低表达的 miRNA-200a 和 miRNA-155 在 $CD8^+$T 细胞中能促进机体对

TPO 和 Tg 等自身抗原的病理识别,产生针对性的细胞免疫反应,引发甲状腺滤泡上皮发生病变。Zhu 等[22]对比 HT 患者与正常甲状腺组织的 miRNA 表达谱,发现 miR－142－5p、miR－142－3p 和 miR－146a 与 HT 密切相关,其中 miR－142－5p 在 HT 甲状腺组织中表达显著上调,与血清抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies,TgAb)增加呈正相关,而与甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibodies,TPOAb)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)及 Tg 水平无关;同时发现 HT 患者血清中 miR－142－5p 亦显著升高。CLND1 被证明是 miR－142－5p 的直接靶基因,miR－142－5p 可能会损害人甲状腺上皮屏障功能,从而下调 CLDN1 表达进而参与 HT 的病理演变,这也使得 miR－142－5p 可能成为 HT 的潜在治疗靶点。临床上 HT 的诊断主要通过检测血清中甲状腺自身抗体水平升高来确定,在自身免疫性疾病小鼠模型中 TgAb 升高先于 TPOAb。显然,miR－142－5p 参与了 HT 的早期自身免疫反应,血清 miR－142－5p(循环 miRNA)具有早期诊断、靶向治疗及预后的潜在生物标志物价值,但尚需进行大样本量前瞻性研究[23]。另有研究表明,白细胞介素 IL－23 受体(IL－23R)是自身免疫疾病的关键作用点,包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎。然而,调节 IL－23R 表达的分子机制仍未明了。Peng 等[24]研究发现,miR－125a－3p 可以靶向作用于 IL－23 受体,HT 患者 miR－125a－3p 表达下降,外周血单核细胞 IL－23R mRNA 表达增加,IL－23R mRNA 水平与血清 TgAb 水平呈正相关,亦即 miR－125a－3p 与 TgAb 血清水平呈负相关。分析认为,miR－125a－3p 通过直接靶向 IL－23R 的 3′非翻译区域来抑制 IL－23R 的表达来参与慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发病机制。

四、其他 AITD 患者的 miRNAs 异常表达

其他 AITD 尚包括萎缩性甲状腺炎(atrophi thyroiditis,AT)、无痛性甲状腺炎(painless thyroiditis,PT)和产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis,PPT)等,因发生率相对较低,尚未见 miRNA 在 AT、PT、PPT 等疾病中的相关研究报道。

综上所述,一系列研究表明,AITD 患者甲状腺组织及血清中 miRNA 表达异常,然而这些异常表达 miRNA 的临床意义尚不明确。miRNA 在 AITD 发生、发展过程中的作用、精准诊断和鉴别诊断中的价值、靶向治疗的可行性、以及在少见类型 AITD 中的表达特点等,极具重要的临床意义。通过进一步研究 miRNA 在甲状腺组织及血清中的表达特征,有望为临床研究和诊疗工作提供重要参考价值。

参考文献

1 Wang B, Shao X, Song R, *et al*. The Emerging role of epigenetics in autoimmune thyroid diseases [J]. Front Immunol, 2017, 8:396

2 Fabbri M. MicroRNAs and miRceptors: a new mechanism of action for intercellular communication [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1737):pil 20160486

3 Chen JQ, Papp G, Szodoray P, *et al*. The microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(12):1171－1180

4 Kai K, Dittmar RL, Sen S. Secretory microRNAs as biomarkers of cancer [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 19: pii

5 Chen X, Xie D, Zhao Q, *et al*. MicroRNAs and complex diseases: from experimental results to computational models [J]. Brief Bioinform, 2017,

6 Pogribny IP. MicroRNAs as biomarkers for clinical studies [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018,243(3):283－290

7 Zhang L, Hou D, Chen X, *et al*. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence ofcross－kingdom regulation by microRNA [J]. Cell Res, 2012,22(1):107－126

8 Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review [J]. JAMA, 2015, 314(23):2544－2554

9 Yamada H, Itoh M, Hiratsuka I, *et al*. Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(2):276－281

10 冯绍华,邢双,杨立顺,等. 血清 microRNA 在自身免疫性甲状腺疾病中的潜在诊断价值[J]. 免疫学杂志, 2015,31(8):687－691

11 Chen J, Tian J, Tang X, *et al*. MiR－346 regulates $CD4^+$ $CXCR5^+$ T cells in the pathogenesis of Graves disease [J]. Endocrine, 2015, 49(3):752－760

12 Qin Q, Wang X, Yan N, *et al*. Aberrant expression of miRNA and mRNAs in lesioned tissues of Graves′ disease [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5):1934－1942

13 Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, *et al*. Circulating microRNAs in Graves′ disease in relation to clinical activity [J]. Thyroid,2016, 26(10):1431－1440

14 Li J, Cai Y, Sun X, *et al*. MiR－346 and TRAb as predicative factors for relapse in Graves′ disease within one year [J]. Horm Metab Res, 2017, 49(3):180－184

15 Li K, Du Y, Jiang BL, *et al*. Increased microRNA－155 and decreased microRNA－146a may promote ocular inflammation and proliferation in Graves′ ophthalmopathy [J]. Med Sci Monit, 2014, 20:639－643

16 Tong BD, Xiao MY, Zeng JX, *et al*. MiRNA－21 promotes fibrosis in orbital fibroblasts from thyroid－associated ophthalmopathy [J]. Mol Vis, 2015, 21:324－334

(下转第 180 页)

4 Prior TW, Krainer AR, Hua Y, *et al*. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene[J]. Am J Hum Genet, 2009, 85(3): 408 – 413

5 Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype[J]. Eur J Paediatr Neurol, 1999, 3(2): 49 – 51

6 Finkel R, McDermott M, Kaufmann P, *et al*. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials[J]. Neurology, 2014, 83(9): 810 – 817

7 K ZerresDavies K. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17 – 19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands[J]. Neuromuscul Disord, 1999, 9(4): 272 – 278

8 Zerres K, Rudnik – Schöneborn S, Forrest E, *et al*. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients[J]. J Neurol Sci, 1997, 146(1): 67 – 72

9 Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, *et al*. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4[J]. J Neurol, 2008, 255(9): 1400 – 1404

10 Mattis VB, Ebert AD, Fosso MY, *et al*. Delivery of a read – through inducing compound, TC007, lessens the severity of a spinal muscular atrophy animal model[J]. Human Mol Genet, 2009, 18(20): 3906 – 3913

11 Naryshkin NA, Weetall M, Dakka A, *et al*. Motor neuron disease. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy[J]. Science, 2014, 345(6197): 688 – 693

12 Palacino J, Swalley SE, Song C, *et al*. Corrigendum: SMN2 splice modulators enhance U1 – pre – mRNA association and rescue SMA mice[J]. Nat Chem Biol, 2015, 11(9): 741

13 Singh NN, Lawler MN, Ottesen EW, *et al*. An intronic structure enabled by a long – distance interaction serves as a novel target for splicing correction in spinal muscular atrophy[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(17): 8144 – 8165

14 Singh NK, Singh NN, Androphy EJ, *et al*. Splicing of a critical exon of human survival motor neuron is regulated by a unique silencer element located in the last intron[J]. Mol Cell Biol, 2006, 26(4): 1333 – 1346

15 Hua YM, Vickers TA, Okunola HL, *et al*. Antisense masking of an hnRNP A1/A2 intronic splicing silencer corrects SMN2 splicing in Transgenic mice[J]. Am J Human Genet, 2008, 82(4): 834 – 848

16 Osman EY, Miller MR, Robbins KL, *et al*. Morpholino antisense oligonucleotides targeting intronic repressor Element1 improve phenotype in SMA mouse models[J]. Human Mol Genet, 2014, 23(18): 4832 – 4845

17 Baughan TD, Dickson A, Osman EY, *et al*. Delivery of bifunctional RNAs that target an intronic repressor and increase SMN levels in an animal model of spinal muscular atrophy[J]. Human Mol Genet, 2009, 18(9): 1600 – 1611

18 CoadyLorson THL. Trans – splicing – mediated improvement in a severe mouse model of spinal muscular atrophy[J]. J Neuroscience, 2010, 30(1): 126 – 130

19 Singh NN, Lee BM, DiDonato CJ, *et al*. Mechanistic principles of antisense targets for the treatment of spinal muscular atrophy[J]. Fut Med Chem, 2015, 7(13): 1793 – 1808

20 Chiriboga C, Swoboda K, Darras B, *et al*. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS – SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy[J]. Neurology, 2016, 86(10): 890 – 897

21 Finkel R, Chiriboga C, Vajsar J, *et al*. Treatment of infantile – onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open – label, dose – escalation study[J]. Lancet, 2016, 388(10063): 3017 – 3026

22 Foust KD, Wang X, McGovern VL, *et al*. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(3): 271 – 274

23 Dominguez E, Marais T, Chatauret N, *et al*. Intravenous scAAV9 delivery of a codon – optimized SMN1 sequence rescues SMA mice[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(4): 681 – 693

24 Mendell JR, Al – Zaidy S, Shell R, *et al*. Single – dose gene – replacement therapy for spinal muscular atrophy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(18): 1713 – 1722

(收稿日期:2018 – 05 – 15)
(修回日期:2018 – 05 – 24)

(上接第 175 页)

17 Shen L, Huang F, Ye L, *et al*. Circulating microRNA predicts insensitivity to glucocorticoid therapy in Graves′ ophthalmopathy [J]. Endocrine, 2015, 49(2): 445 – 456

18 Wei H, Guan M, Qin Y, *et al*. Circulating levels of miR – 146a and IL – 17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves′ ophthalmopathy [J]. Endocr J, 2014, 61(11): 1087 – 1092

19 Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto′s thyroiditis: further developments in our understanding [J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10): 702 – 710

20 Bernecker C, Halim F, Lenz L, *et al*. microRNA expressions in CD4 and CD8 T – cell subsets in autoimmune thyroid diseases [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(2): 107 – 112

21 Bernecker C, Lenz L, Ostapczuk MS, *et al*. MicroRNAs miR – 146a1, miR – 155 – 2, and miR – 200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases [J]. Thyroid, 2012, 22(12): 1294 – 1295

22 Zhu J, Zhang Y, Zhang W, *et al*. MicroRNA – 142 – 5p contributes to Hashimoto′s thyroiditis by targeting CLDN1 [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 166

23 Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4 – 5): 391 – 397

24 Peng H, Liu Y, Tian J, *et al*. Decreased expression of microRNA – 125a – 3p upregulates interleukin – 23 receptor in patients with Hashimoto′s thyroiditis [J]. Immunol Res, 2015, 62(2): 129 – 136

(收稿日期:2018 – 03 – 05)
(修回日期:2018 – 03 – 09)