

桥本甲状腺炎相关 miRNAs 研究进展

魏军平 赵 静 孙士鹏 柏力苟 李 菲

〔作者简介〕 魏军平,中国中医科学院广安门医院主任医师、教授、博士生导师。兼任中国中西医结合学会内分泌专业委员会主任委员。从事糖尿病、甲状腺等内分泌代谢疾病临床及基础研究。主持完成世界卫生组织、国家自然科学基金资助项目等课题 31 项。获中国中西医结合学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 2 项、三等奖 3 项、中华中医药学会科学技术奖二等奖 2 项、三等奖 1 项,北京市科技进步二等奖、三等奖各 1 项、首都职工优秀技术创新成果奖 1 项、中国中医药研究促进会一等奖 1 项。首届中国中西医结合学会中西医结合优秀青年贡献奖。培养博士、硕士研究生 33 名。主、参编书籍 29 部,发表科研学术论文 118 篇。

中图分类号 R363.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.04.001

桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis),是自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)的常见类型,以甲状腺组织中广泛淋巴细胞和浆细胞浸润为病理特征^[1]。近年来,HT 在世界范围内的发生率显著增加,已达 1%~2%,其中男、女性别比例约为(1:5)~(1:10)^[2]。尽管目前 HT 在发病机制、诊断及治疗方面取得了一定进展,但具体发病机制仍未完全阐明,治疗手段缺乏针对病因的治疗,而以随访、甲状腺功能减退期甲状腺激素的补充等为主。miRNAs 是一类非编码小分子 RNA,可在转录后水平调节 mRNA 的表达,从而在细胞增殖、分化、凋亡、机体应激、免疫、生长和发育等多种生物学进程中发挥重要调控作用。研究表明,miRNAs 的异常表达与 HT 的发生、发展和预后均有密切关系,有望作为特异性生物标志物及治疗靶标应用于临床。

一、miRNAs 概述

微小 RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类长度约 22 个核苷酸的内源性非编码小分子 RNA,可在转录后水平调节 mRNA 的表达。miRNAs 普遍存在于动、植物中,可调节人类约 20%~30% 的 mRNA。自 1993 年发现首个 miRNA(lin-4)以来,多种 miRNAs 在不同生物中被大量发现,成为当今科学研究的热点。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81573961);中央级公益性科研院所基本科研业务专项资金资助项目(ZZ11-030);首都卫生发展科研专项-自主创新基金资助项目(2014-2-4152)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院内分泌科(魏军平、赵静、柏力苟、李菲),检验科(孙士鹏)

通讯作者:魏军平,电子邮箱:weijunping@126.com

miRNAs 的生物发生及成熟在蛋白质和酶的帮助下相继发生在细胞核与细胞质中。miRNAs 可靶向编码蛋白质转录物的 mRNA 序列,通过 mRNA 剪切和抑制蛋白翻译的方式负向调控靶基因,进而参与调节细胞增殖、分化、凋亡、机体应激、免疫、生长和发育等多种生物学过程,miRNAs 的表达改变可能导致某些病理状态和临床疾病的发展,因此其在多个系统疾病尤其是肿瘤、自身免疫性疾病等诊断及治疗中具有特殊意义。目前 miRNAs 在甲状腺领域的研究集中在甲状腺肿瘤及自身免疫性甲状腺疾病如 HT、Graves 病等方面。多项研究表明,HT 患者存在 miRNAs 的异常表达,部分有潜在生物学及临床意义的 miRNAs 被不断发现,对其深入探讨有助于进一步从基因层面阐述 HT 的发病机制、疾病发展及预后,从而为 HT 防治提供新的思路。

二、发病机制相关 miRNAs 研究

HT 作为 AITD 的一种类型,是在特定易感基因和环境等多因素相互作用下,继发自身免疫耐受机制受损,进而导致甲状腺滤泡细胞破坏并引起最终的甲状腺功能减退的一类疾病。HT 的病因及病理机制研究目前尚未完全阐明。

1. miRNAs 与 HT 相关遗传因素:HT 是一种多基因遗传疾病,发病具有家族聚集性,遗传因素在其发病中起到关键作用,并已在相应的孪生子及家系研究中得到证实。人类白细胞抗原(HLA)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)等被证明是 HT 重要的易感基因^[3,4]。SEPS1 基因启动子遗传变异、TSHR、ZFAT、IL1RN 多态性也可能与 HT 易感性及严重程度相关^[5,6]。ZFAT 基因位于染色体 8q24 上的 AITD 易

感基因位点上,其编码的蛋白质可能与 DNA 结合,并作为参与细胞凋亡和细胞存活的转录调节因子发挥作用,而 miR - 183 - 5p 已证实可靶向调控 ZFAT 基因,从而在 HT 的发病中发挥作用。MiRNAs 是基因表达的重要调控因子,而 miRNAs 编码基因多态性也被认为与多种疾病包括 HT 的发病相关。吴平平^[7]研究表明,miRNA499(rs3746444)的 T/C 基因多态性与 HT 相关,并可能作为筛选 HT 高危人群的分子标志物。Inoue 等^[8]通过对编码 miR - 125a 的 MIR125A 基因中的 rs12976445 C/T、rs10404453A/G 和 rs12975333G/T 多态性进行基因分型,并对外周血单核细胞(PBMC)中 miR - 125a 的表达进行检测,指出 PBMC 中的 miR - 125a 表达及其 rs12976445 C/T 的基因多态性与 AITD 发展和预后均相关。

2. miRNAs 与 HT 相关环境因素:环境因素是 HT 的另一重要病理因素,主要包括公共卫生、碘异常、硒和维生素 D 缺乏、吸烟、化学污染、核辐射、药物及感染等方面。碘是目前研究较为广泛的因素之一,过量的碘摄入与 HT 患病率上升有一定联系,而碘缺乏同时也是甲状腺抗体阳性的危险因素^[9]。钠碘转运体抗体(NISAb)被发现在 HT 中高表达,并可能在 HT 的病理进程中发挥一定作用。一项有关甲状腺癌的研究指出,miR - 146a - 3p 可直接结合并抑制钠碘转运体(NIS)转运碘至细胞内的功能,抑制甲状腺激素的合成,对 miR - 146a - 3p 的抑制则恢复了 NIS 的表达和功能,增加了放射性碘的摄取^[10]。据此推测,部分 miRNAs 可能通过影响 NIS 的表达及功能从而在 HT 的发病进程中发挥一定作用。硒与甲状腺也有密切关系,甲状腺组织中的硒含量高于体内其他器官,硒蛋白可调节机体氧化还原状态,保护甲状腺细胞免于氧化损伤。此外,硒还参与甲状腺激素的激活,并在免疫系统功能中发挥作用。低硒状态被认为与 HT 的风险增加及甲状腺纤维化相关,在硒摄入量低的地区增加硒摄入可以降低这些疾病的风险^[11]。一项针对肠细胞系的研究表明,硒缺乏可改变多达 50 个基因和 12 个 miRNAs 的表达,其中 miR - 185 在硒蛋白 GPX2 和 SEPHS2 表达上调中起重要作用,被认为可能有助于硒蛋白的合成,进一步表明微量元素的补充可调节细胞 miRNAs 表达谱^[12,13]。此外,多种病毒也被认为可能是 AITD 发展的环境因素之一,如人类疱疹病毒(HHV - 6A)感染被认为与 HT 发病相关。HHV - 6A 感染可诱导甲状腺细胞中 miR - 155_2 表达减少和 miR - 1238 表达增加,以及 T 淋巴细胞中

几种自身免疫相关 miRNAs(包括 miR - 16_1、miR34a、miR - 130a、miR - 143_1、miR - 202、miR - 301b、miR - 302c、miR - 449b、miR - 451_1 和 miR - 1238_2)的表达水平增加,从而参与 HT 的发生、发展过程^[14]。

3. miRNAs 与 HT 相关免疫因素:HT 作为一种器官特异性的自身免疫性甲状腺炎,其发生主要由异常的 Th1、Th17、Treg 和 CD8⁺ 细胞毒 T 淋巴细胞(CTLs)所介导,致使甲状腺上皮细胞破坏及 HT 发生^[15]。miRNAs 广泛存在于真核生物细胞内,部分 miRNAs 被证明在调节免疫功能及维持免疫稳态中发挥重要作用。循环 miRNAs 是近期 miRNAs 领域的研究热点,是指稳定存在于血浆、血清及其他体液中的一类 miRNAs。一般认为,循环 miRNAs 来自于细胞的主动分泌、凋亡或坏死细胞的释放及循环细胞的裂解,其表达可随个体的生理及病理状况改变发生相应的变化。多种 miRNAs 在 HT 不同组织类型如甲状腺组织及循环中异常表达,并通过多种途径调节靶基因,参与调节分化或激活免疫细胞和免疫反应,从而在 HT 的疾病进程中发挥作用^[16]。在 HT 甲状腺组织细胞中,miR - 141、miR - 155_2 出现下调,而 miR - 142 - 3p、miR - 142 - 5p、miR - 146、miR - 200a1、miR - 326 等上调。在 PBMC 中 let - 7e 中、miR - 326 表达量上调,miR - 29a - 3p、miR - 155 * _1、miR - 155_2、miR200a_1、miR200a2 * 下调。在循环 miRNAs 方面,HT 血浆中 miR - 20a - 3p、miR - 205、miR - 296、miR - 375、miR - 451、miR - 500a 等均呈现上调,而在血清中 miR - 21、miR - 22、miR - 142 - 5p、miR - 375 和 miR - 451 等的表达量表现为上调^[8,15,17-25]。详见表 1。

miR - 142、miR - 146 以及 miR - 155 是目前研究相对深入的几种 miRNAs。miR - 142 在多种肿瘤如肝癌、结直肠癌、乳腺癌、甲状腺癌中表达下调,被认为是一种抑癌基因。Zhu 等^[22]研究表明,miR - 142 - 3p、miR - 142 - 5p 和 miR - 146a 在 HT 患者甲状腺组织中均有高表达($P < 0.001$)。其中,miR - 142 - 3p 在调控免疫细胞的炎症反应过程中具有重要作用,miR - 142 - 5p 与甲状腺球蛋白抗体水平(TGAb)呈正相关,并可能通过调控 Claudin - 1(CLDN1)蛋白影响 HT 发病。miR - 146 可负性调节炎症和固有免疫反应,与炎症以及多种自身免疫性疾病均密切相关,其在人及小鼠甲状腺组织中均表现出上调趋势,被认为可能参与 CD4⁺ 细胞功能异常,从

表 1 HT 相关 miRNAs 组织表达情况研究

疾病	样本量	miRNAs	表达情况	样本类型	检测方法	生物学意义
AITD	120	let - 7e ^[17]	上调	PBMC	实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT - PCR)	可能调节细胞内 IL - 10 表达影响 HT 免疫应答,可作为 HT 生物标志物,与 GD 及正常组鉴别
HT	200	miR - 20a - 3p ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物
AITD	118	miR - 21 ^[19]	上调	血清	miRNA 芯片 + qRT - PCR	可能与 Th 细胞的分化相关
AITD	64	miR - 22 ^[20]	上调	血清	miRNA 芯片	可能与疾病机制相关
HT	41	miR - 29a - 3p ^[15]	下调	PBMC	qRT - PCR	可能通过调控 miR - 29a - 3p/ T - bet 轴诱导甲状腺损伤,可能作为生物标志物或 HT 治疗干预目标
AITD	162	miR - 125a ^[8]	差异无统计学意义	PBMC	qRT - PCR	表达与年龄呈负相关,并可能与 AITD 发展和预后相关
甲状腺癌、HT	140	miR - 141 ^[21]	下调	甲状腺组织	qRT - PCR	可能参与调节 TGFβ 途径,与 T 细胞免疫相关,可作为生物标志物区分 HT 与经典甲状腺乳头状癌 (cPTC) 和正常组
HT	29	miR - 142 - 3p ^[22]	上调	甲状腺组织	miRNA 芯片 + qRT - PCR	
HT	29	miR - 142 - 5p ^[22]	上调	甲状腺组织	miRNA 芯片	可能通过下调 Claudin - 1 (CLDN1) 蛋白表达,参与 HT 的病理改变
HT	29	miR - 142 - 5p ^[22]	上调	血清	miRNA 芯片 + qRT - PCR	与甲状腺球蛋白抗体水平 (TGA b) 呈正相关,可能作为血清标志物及潜在治疗靶点
HT	29	miR - 146a ^[22]	上调	甲状腺组织	miRNA 芯片 + qRT - PCR	
AITD	59	miR - 155 * _1 / miR - 155_2 ^[23]	下调	PBMC	qRT - PCR	与 AITD 相关的合适候选 miRNA
HT	84	miR - 155 ^[24]	上调	小鼠甲状腺组织	qRT - PCR	可能参与 Th1 细胞及 CD4 ⁺ T 细胞功能异常的形成过程,在 HT 的发生发展中发挥作用
AITD	118	miR - 155 ^[19]	上调	血清	miRNA 芯片 + qRT - PCR	与血清 TSH 水平负相关,可能作为反映甲状腺功能状态的血清学标志物
AITD	59	miR200a_1 、 miR200a2 * ^[23]	下调	PBMC	qRT - PCR	
HT	200	miR - 205 ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物
HT	200	miR - 296 ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物
HT	53	miR - 326 ^[25]	上调	甲状腺组织	qRT - PCR	与 IL - 17A 的 mRNA 水平呈显著正相关,可能通过负向调节 ADAM17 从而正向调控 Th17 细胞,与 HT 相关
HT	54	miR - 326 ^[25]	上调	PBMC	qRT - PCR	可抑制 Ets - 1 蛋白的表达并促进 Th17 细胞的分化,在 HT 的发生和发展过程中发挥作用
HT	200	miR - 375 ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物
AITD	64	miR - 375 ^[20]	上调	血清	miRNA 芯片	
AITD	118	miR - 451 ^[19]	上调	血清	miRNA 芯片 + qRT - PCR	可能作为 AITD 血清中诊断标志物
HT	200	miR - 451 ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物
HT	200	miR - 500a ^[18]	上调	血浆	qRT - PCR	可能作为 HT 血浆中诊断标志物

而参与炎症发展,并有望作为疾病治疗的潜在靶点。miR - 155 被证明在免疫细胞的分化、成熟及维持免疫平衡等生物过程中均起关键调控作用,若表达失调可引起炎症及多种自身免疫性疾病。miR - 155 * _1 / miR - 155_2 被发现在 PBMC 中表达下调,而血清中 miR155 及小鼠甲状腺组织中则表达上调,推测其

可能与 miRNAs 的时空特异性与组织特异性相关。此外,有研究表明,miR - 155 与患者血清促甲状腺激素 (TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 水平有一定的相关性,认为 miR - 155 可能通过影响 Th1、Th17 等 CD4⁺ T 细胞亚群的分化偏移,并分泌炎症细胞因子,从而参与 HT 的发生、发展过程^[26]。

三、miRNAs 在 HT 诊断中的作用

HT 的诊断主要以临床症状、甲状腺相关抗体(主要是 TPOAb 和甲状腺球蛋白抗体 TgAb)、甲状腺超声等检查来确定。然而,临床中有部分患者因症状体征不典型、检查结果不明确或疾病本身因素,导致其与甲状腺癌、Graves 病等的鉴别诊断存在一定困难。miRNAs 尤其是循环 miRNAs,作为一类稳定存在于细胞内及体液中的 miRNAs,有望作为 HT 的生物标志物,在 HT 的诊断分型、鉴别诊断中得到运用。

1. miRNAs 与 HT 分型:近年来,部分研究者提出了将 HT 分为 IgG4 相关性 HT 及非 IgG4 相关性 HT 的分类方法。IgG4 相关性 HT 作为 HT 的一种亚型,具有患病人群趋于年轻化、较高的血清甲状腺自身抗体水平、更易形成甲状腺结节及甲状腺纤维化等临床特征,逐渐受到医学界重视^[27]。IgG4 相关性 HT 在 2009 年由 Li 等首次提出,其根据甲状腺组织中 IgG4 免疫组化染色结果将 HT 病例分为 IgG4 相关 HT 及非 IgG4 相关 HT,并指出 IgG4 相关性 HT 组与非 IgG4 相关 HT 组相比,具有独特的临床、血清学及影像学特征。研究表明,IgG4 阳性 HT 患者甲状腺组织病理切片中生长因子- β 1(TGF- β 1)表达水平显著高于 IgG4 阴性 HT 患者^[28]。TGF- β 通路被认为与组织纤维化、恶性肿瘤发生、自身免疫紊乱等密切相关,其家族成员中的 TGF- β 1 可通过自分泌或旁分泌的形式调节各种免疫细胞如淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞等的增殖、分化和活化。TGF- β 通路与 miRNAs 之间关系密切,一方面,TGF- β 信号传导通路在转录和转录后水平密切参与 miRNAs 的合成与控制、表达;另一方面,miRNAs 靶标的预测表明 TGF- β 信号转导途径的多个组分可被多个 miRNAs 靶向^[29]。miRNAs 通过调控 TGF- β 通路参与了肝纤维化、内皮祖细胞的分化、肿瘤形成等多种病理生理学进程,例如 miR-125a 被证实是 TGF- β 的负性调节因子,可靶向调控 TGF- β 的分泌,在部分严重 HT 中,存在 miR-125a 高表达情况,这之间可能存在一定联系^[8]。据此推测,miR-125a 在 IgG4 相关 HT 及非 IgG4 相关 HT 的鉴别中具有一定意义。

2. miRNAs 与 HT 的临床指标:多种 miRNAs 被发现与 HT 患者临床指标如甲状腺功能及甲状腺抗体、甲状腺体积有一定关系。AITD 患者血清中异常表达的 miR-155 与患者血清 TSH 水平呈负相关^[19]。此外,miR-451、miR-375、miR-500a 与 HT 患者的 TSH 水平相关,miR-20a-3p 则与 TgAb

水平相关^[18]。HT 患者血清 miR-155 表达量与 TPOAb 水平可能存在正相关^[26]。HT 患者 T 细胞中 miR-29a-3p 下调并与低血清 FT4,高血清 TSH 和甲状腺超声检查发现的甲状腺体积缩小有关^[15]。

3. HT 的鉴别诊断:(1) HT 与甲状腺癌的鉴别:HT 与甲状腺肿瘤尤其是甲状腺乳头状癌关系密切,HT 合并甲状腺癌的发生率逐年升高。部分研究认为,HT 中可能存在一些微小不典型增生病灶,与甲状腺乳头状癌病灶难以区分,并推测 HT 是甲状腺肿瘤的癌前病变^[30]。因此,准确鉴别二者至关重要。部分差异表达的 miRNAs 可作为区分 HT 与甲状腺癌的分子标志物。例如 miRNA-141 在 HT 组织中表达较典型乳头状甲状腺癌及正常甲状腺组织明显下调,有望成为区分 HT 与正常组织或典型甲状腺乳头状癌的一个重要组织标志物^[21]。(2) HT 与正常人群的鉴别:miR-142-5p 在原发性 HT 甲状腺组织中的表达显著性升高,有望作为 HT 的组织特异性 miRNAs 标志物^[31]。Zhao 等^[18]通过对血浆 miRNAs 表达分析,发现与正常对照组比较,HT 患者血浆中 6 种 miRNAs(miR-205、miR-20a-3p、miR-375、miR-296、miR-451、miR-500a)的表达均显著上调,认为其均可作为 HT 的血浆诊断标志物。另一项研究结果表明,在 AITD、HT、Graves 病缓解期和轻度 HT 患者中,PBMC 中 miR-146a 的表达水平分别比健康对照组高 296%、328%、348% 和 464% (P 值分别为 0.044、0.027、0.027 和 0.005)。在严重 HT 患者中,血浆中 miR-155 的表达水平增加至健康对照组的 347% ($P=0.026$)^[32]。因此,这些显著差异表达的 miRNAs 均可能作为生物标志物用于 HT 与正常人群的鉴别之中。(3) HT 与 Graves 病的鉴别:HT 与 Graves 病(Graves disease, GD)均属于 AITD 范畴,二者发病机制类似,临床均可出现代谢异常和甲状腺肿大等症状,影像诊断中也有诸多相同之处,在临床鉴别中有时存在较大难度。研究表明,HT 患者 PBMC 中 miR-223-3p 的表达水平与 GD 比较明显升高^[33]。另一项研究指出,HT 患者中 PBMC 中 let-7e 的表达水平较 GD 患者和健康对照者显著增加 (P 分别为 0.000、0.001)。因此,miR-223-3p 及 let-7e 均可能作为 miRNAs 标志物用于二者的鉴别诊断。

四、miRNAs 在 HT 治疗及预后评估中的应用

目前 HT 的治疗一般以甲状腺素制剂、免疫抑制剂等为主,miRNAs 是在转录后水平调控基因表达的重要调节因子,通过调控 miRNAs 治疗疾病也是可能

的切入途径。例如 miRNA 靶向药物 miravirsen 已进入临床试验阶段用于治疗慢性丙型肝炎病毒感染并显示出良好治疗效果。已有研究表明,miR-326 可能靶向 Ets-1 蛋白,导致碘化物诱导的甲状腺炎,这可能为 miRNAs 靶向治疗用于治疗甲状腺炎提供理论基础。相信 miRNAs 靶向治疗剂应用于 HT 等自身免疫性疾病的诊疗有望在将来得到实现。对于 HT 的预后,一般认为大部分 HT 患者预后良好,但可有自然发展为甲状腺功能减退的趋势。Takuse 等^[33]研究表明,编码 miR27 的 miR27A 功能多态性可能与 HT 的严重程度相关,更多关于 miRNAs 在治疗及预后中的研究尚有待于进一步开展。

五、展 望

HT 是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病,可导致甲状腺功能与甲状腺结构的改变,其病理机制尚未阐明,临床表现复杂,早期症状常不典型,且无针对病因的治疗方法,给临床诊治带来一定困难。近年来,有关 miRNAs 的研究取得了显著进展,miRNAs 的生物发生过程及其在细胞增殖、分化、凋亡中的作用已得到初步阐明,并且发现 miRNAs 与甲状腺肿瘤、良性甲状腺疾病如 HT、Graves 病等也有密切联系。miRNAs 的异常表达与 HT 的发生、发展、预后均相关,因此 miRNAs 具有良好的应用前景,并有望作为特异性生物标志物及治疗靶标应用于临床诊疗中。此外,miRNAs 在中医药方面得到了一定应用,并在疾病的中医辨证分型、体质辨识、疾病发病机制及中药药效阐释上取得了一定进展,如血瘀证的辨证分型及诊断网络的构建,乙型肝炎、肝硬化中医综合征的发展评估、对川楝子诱导小鼠肝脏损伤的机制阐述及作为潜在的生物标志物评估中药临床疗效的运用等。而且,外源植物的 miRNAs 可吸收人体内稳定存在,并产生调控作用,这也为中药调控机制从 miRNAs 角度进行阐述提供了新的思路。随着未来研究的不断深入,miRNAs 不仅有潜力作为 HT 的诊断标志物、判断预后的标志及治疗靶点,也有望在分子层面进一步揭示祖国传统医学的深刻内涵,从而为防治 HT 提供新的思路。

参考文献

- 1 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎:慢性淋巴细胞性甲状腺炎[J]. 中华内科杂志,2008,47(9):785-787
- 2 Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtalr M. Hashimoto thyroiditis: a century later[J]. Adv Anat Pathol,2012,19(3):181-186
- 3 Hu Y, Xu K, Jiang L, et al. Associations between three CTLA-4

- polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis risk: an updated meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(4): 224-236
- 4 Hwangbo Y, Park YJ. Genome-Wide association studies of autoimmune thyroid diseases, thyroid function, and thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2018, 33(2):175
- 5 Santos LR, Durães C, Mendes A, et al. A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4):719-723
- 6 Zaaber I, Mestiri S, Marmouch H, et al. Polymorphisms in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis [J]. Autoimmunity, 2014, 47(2): 113-118
- 7 吴平平. MiRNA499(rs3746444)T/C 多态性与桥本氏甲状腺炎的相关性研究[D]. 南昌:南昌大学,2016,42
- 8 Inoue Y, Watanabe M, Inoue N, et al. Associations of single nucleotide polymorphisms in precursor-microRNA (miR)-125a and the expression of mature miR-125a with the development and prognosis of autoimmune thyroid diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(2):229-235
- 9 Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(10):702-710
- 10 Kotlarek M, Kubiak A, Czetwertynska M, et al. The rs2910164 genetic variant of miR-146a-3p is associated with increased overall mortality in patients with follicular variant papillary thyroid carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3):655
- 11 Jing H, Xiong G, Wang L, et al. Selenium deficiency and selenium supplements: biological effects on fibrosis in chronic diseases, from animal to human studies[M]. Springer International Publishing, 2017
- 12 Maciel-Dominguez A, Swan D, Ford D, et al. Selenium alters miRNA profile in an intestinal cell line: evidence that miR-185 regulates expression of GPX2 and SEPSH2[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(12):2195-2205
- 13 Matoušková P, Hanousková B, Skálová L. MicroRNAs as potential regulators of glutathione peroxidases expression and their role in obesity and related pathologies[J]. Int J Mol Sci, 2018,19(4):1199-1222
- 14 Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I, et al. HHV-6A in vitro infection of thyrocytes and T cells alters the expression of miRNA associated to autoimmune thyroiditis[J]. Virol J, 2017,14(1):3
- 15 Tokić S, Štefanić M, Glavašobrovac L, et al. miR-29a-3p/T-bet regulatory circuit is altered in T cells of patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Front Endocrinol, 2018,9:264
- 16 Bin W, Xiaoqing S, Ronghua S, et al. The emerging role of epigenetics in autoimmune thyroid diseases[J]. Front Immunol,2017,8:396
- 17 Kagawa T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of microRNA let-7e in peripheral blood mononuclear cells in Hashimoto's disease [J]. Endocr J,2016, 63(4): 375-380
- 18 Zhao L, Zhou X, Shan X, et al. Differential expression levels of plasma microRNA in Hashimoto's disease [J]. Gene, 2018,642(8): 152-158

(下转第9页)

- 7 陈春林, 孙晓东, 王雪微. 恩替卡韦联合干扰素对乙型肝炎病毒感染临床疗效研究[J]. 北方药学, 2016, 13(4):68-69
- 8 吴桂香, 张海燕, 高清华, 等. 干扰素治疗丙肝后发生不良反应的护理要点[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(2):142-143
- 9 王娇, 刘光忠. 新型丙肝治疗药物 Epcusa 概述[J]. 中国药师, 2017, 20(3):543-547
- 10 Huang Y, Huang D, Weng J, *et al.* Effect of reversine on cell cycle, apoptosis, and activation of hepatic stellate cells [J]. Mole Cell Biochem, 2016, 423(1):9-20
- 11 Yu SS, Chen B, Huang CK, *et al.* Ursolic acid suppresses TGF- β 1-induced quiescent HSC activation and transformation by inhibiting NADPH oxidase expression and Hedgehog signaling[J]. Exp Therapeut Med, 2017, 14(4):3577-3582
- 12 Wang X, Ikejima K, Kon K, *et al.* Ursolic acid ameliorates hepatic fibrosis in the rat by specific induction of apoptosis in hepatic stellate cells[J]. J Hepatol, 2011, 55(2):379-387
- 13 Xiang XH, Jiang TP, Zhang S, *et al.* Pirfenidone inhibits proliferation, arrests the cell cycle, and downregulates heat shock protein47 and collagen type I in rat hepatic stellate cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1):309-314
- 14 Seniutkin O, Furuya S, Luo YS, *et al.* Effects of pirfenidone in acute and sub-chronic liver fibrosis, and an initiation-promotion cancer model in the mouse[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 339(1):1-9
- 15 Rui M, Jiang C, Liang Y, *et al.* Sorafenib: a potential therapeutic drug for hepatic fibrosis and its outcomes[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88(1):459-468
- 16 杨雁, 陈敏珠. 黄芪总提物对肝细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国

药理学与毒理学杂志, 2001, 15(4):287-292

- 17 Li Y, Zalzal M, Jadhav K, *et al.* Carboxylesterase 2 prevents liver steatosis by modulating lipolysis, ER stress and lipogenesis and is regulated by HNF4 α [J]. Hepatology, 2016, 63(6):1860-1874
- 18 Yue HY, Yin CJ, Zeng X, *et al.* Hepatocyte nuclear factor 4 α attenuates hepatic fibrosis in rats[J]. Gut, 2010, 59(2):236-246
- 19 Rezvani M, Español-Suñer R, Malato Y, *et al.* In vivo hepatic reprogramming of myofibroblasts with AAV vectors as a therapeutic strategy for liver fibrosis[J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(6):809-816
- 20 Chen L, Zhang C, Chen L, *et al.* Human menstrual blood-derived stem cells ameliorate liver fibrosis in mice by targeting hepatic stellate cells via paracrine mediators[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(1):272-284
- 21 Kubo K, Ohnishi S, Hosono H, *et al.* Human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation ameliorates liver fibrosis in rats[J]. Transplantation Direct, 2015, 1(4):1-9
- 22 Souza Cruz SD, Victória MB, Tarragô AM, *et al.* Liver and blood cytokine microenvironment in HCV patients is associated to liver fibrosis score: a proinflammatory cytokine ensemble orchestrated by TNF and tuned by IL-10[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1):1-12
- 23 Rehman H, Liu Q, Krishnasamy Y, *et al.* The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ attenuates liver fibrosis in mice[J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2016, 8(1):14-27
- 24 Wang BY, Zhao W, Niu XM, *et al.* Mechanism of action of Yiqi Huoxue recipe in regulating autophagy and reversing liver fibrosis[J]. Zhonghua Ganzangbing Zazhi, 2017, 25(5):365-370
(收稿日期:2018-07-18)
(修回日期:2018-07-30)

(上接第 5 页)

- 19 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
- 20 Yamada H, Itoh M, Hiratsuka I, *et al.* Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases[J]. Clin Endocrinol, 2014, 81(2):276-281
- 21 Dorris Emma R, Paul S, O'Leary JJ, *et al.* MIR141 expression differentiates Hashimoto thyroiditis from PTC and benign thyrocytes in Irish archival thyroid tissues[J]. Front Endocrinol, 2012, 3:102
- 22 Zhu J, Zhang Y, Zhang W. MicroRNA-142-5p contributes to Hashimoto's thyroiditis by targeting CLDN1[J]. J Transl Med, 2016, 14(1):166
- 23 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
- 24 刘通, 于振乾, 邹红锦, 等. MicroRNA-155 在碘致 NOD.H-2h4 小鼠自身免疫性甲状腺炎发病中的变化研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(7):936-941
- 25 刘咏萍. MicroRNA_326 调节 ADAM17 促进 Th17 细胞分化参与桥本甲状腺炎发病的研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018
- 26 陈敏. 血清 microRNA-155 与桥本甲状腺炎的相关性[D]. 南昌:南昌大学, 2016

- 27 余洋, 卢桂芝, 高莹, 等. IgG4 阳性桥本甲状腺炎[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5):381-384
- 28 Zhang J, Zhao L, Gao Y *et al.* A classification of Hashimoto's thyroiditis based on immunohistochemistry for IgG4 and IgG[J]. Thyroid, 2014, 24(2):364-370
- 29 Suzuki HI. MicroRNA control of TGF- β signaling[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7):1901
- 30 雒毅强, 张广. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌诊断进展[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4):735-738
- 31 张顺霞, 李淑霞, 王江, 等. 人桥本甲状腺炎甲状腺组织中 miRNAs 表达谱的差异性分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(36):7171-7174
- 32 Otsu H, Watanabe M, Inoue N, *et al.* Intraindividual variation of microRNA expression levels in plasma and peripheral blood mononuclear cells and the associations of these levels with the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(5):626-635
- 33 Takuse Y, Watanabe M, Inoue N, *et al.* Association of IL-10-Regulating MicroRNAs in peripheral blood mononuclear cells with the pathogenesis of autoimmune thyroid disease[J]. Immunol Investigat, 2017, 46(6):590-602
(收稿日期:2019-01-10)
(修回日期:2019-01-12)