

· 综述 ·

炎症反应与甲状腺肿瘤

郑仁东 刘超

【摘要】 炎症反应与甲状腺肿瘤的关系日益受到重视,业已证实,多种炎症反应因子如白细胞介素及核因子能够调节甲状腺肿瘤的发生、发展,而肿瘤坏死因子及干扰素等则可抑制甲状腺肿瘤细胞的增殖,并促进肿瘤细胞的凋亡。而且,甲状腺自身免疫性疾病与甲状腺癌的发生亦密切相关,特别是桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌之间已被证实具有共同的致病基础,而 Graves 病与甲状腺癌的内在联系尚待进一步研究。

【关键词】 炎症;细胞因子;甲状腺;甲状腺肿瘤

Inflammation and thyroid tumor Zheng Rendong, Liu Chao. Department of Endocrinology and Metabolism, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 The relationship between inflammation and thyroid tumor has been intensively studied in recent years. It has been found that a variety of inflammatory cytokines such as interleukin and nuclear factor can regulate the development of thyroid tumor, while tumor necrosis factor and interferon can inhibit proliferation and induce apoptosis of thyroid tumor cells. The studies have also showed a positive correlation between autoimmune thyroid diseases and thyroid cancer. It has been confirmed that Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma have a common pathogenic basis, though the relationship between Graves' disease and thyroid cancer remains to be clarified.

【Key words】 Inflammation; Cytokine; Thyroid; Thyroid tumor

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 417-419)

业已证实,炎症反应和肿瘤之间存在密切关联,慢性炎症反应患者易继发多种肿瘤,而部分肿瘤及癌前期病变患者亦伴有潜在的炎症反应状态。另外,临床实践发现,通过抑制炎症反应,可降低肿瘤发病及复发的风险。在炎症反应状态下,各类炎症反应因子、趋化因子的持续存在以及由其引发的级联反应能够诱导细胞增殖,趋化炎症反应细胞聚集,增加活性氧簇的产生,导致 DNA 氧化损伤,发生基因突变,最终导致癌变的发生^[1]。同样,炎症反应在甲状腺肿瘤的发病机制中亦扮演十分重要的角色。多种炎症反应因子参与甲状腺肿瘤的发生、发展、增殖与凋亡。另外,甲状腺自身免疫性疾病如桥本甲状腺炎(HT)与甲状腺乳头状癌(PTC)的关系已被确认,两者具有共同的发病基础^[2]。因此,探讨炎症反应与甲状腺肿瘤的关系,对理解甲状腺肿

瘤的形成、增殖和凋亡,尤其是甲状腺肿瘤的防治具有重要意义。

1 炎症反应因子与甲状腺肿瘤

在肿瘤形成过程中,炎症反应因子能够产生有利于肿瘤生长的微环境,诱导基因突变,促进肿瘤发生和发展。不仅如此,炎症反应因子还能够调节肿瘤的增殖与凋亡^[3]。研究发现,白细胞介素(IL)、核因子- κ B、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素、趋化因子和黏附分子等与甲状腺肿瘤的关系最为密切。

1.1 IL 研究发现,IL-6 与甲状腺疾病关系较为密切,甲状腺细胞能够分泌 IL-6,且在炎症反应刺激下,分泌的 IL-6 水平亦明显升高^[4]。事实上,不仅 HT 和 Graves 病患者血清中 IL-6 水平明显升高,在甲状腺结节及甲状腺肿瘤组织中 IL-6 表达亦显著增加^[5-6]。不仅如此,甲状腺良性和恶性肿瘤患者 IL-6、IL-7、IL-10 和 IL-13 水平均明显升高。有研究认为,IL 水平的升高对甲状腺肿瘤具有促进作用,即在甲状腺肿瘤的发病过程中,IL 起着不可忽视的作用^[7]。另外,细胞因子基因多态性与 PTC 存在一

定的关联,与健康对照组相比,PTC 患者的 IL-10/1082 G 等位基因频率显著增加。而且,IL-10/1082 G 等位基因与 IL-6/174 GG 等位基因频率增加的患者,患甲状腺癌的风险也显著增加^[8]。

1.2 核因子- κ B 研究表明,核因子- κ B 是一种主要抑制凋亡的调节因子,在甲状腺癌细胞中能够调节 miRNA-146a 等基因的转录,促进甲状腺癌细胞的存活以及增加细胞的增殖活性^[9]。此因子通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶活性,增加甲状腺癌细胞增殖、侵袭及抗凋亡的能力^[10]。有研究发现,核因子- κ B 抑制剂 DHMEQ 能降低甲状腺未分化癌细胞中 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)及生存素(survivin)的表达,促进肿瘤细胞凋亡^[11]。由此可见,核因子- κ B 信号通路对促进肿瘤细胞的增殖具有重要的作用,而抑制核因子- κ B 的活性能够促使肿瘤细胞凋亡。故核因子- κ B 可望成为甲状腺癌治疗的新靶点。

1.3 TNF TNF- α 是一种具有强效抗肿瘤活性的细胞因子。TNF 相关的凋亡诱导配体(TRAIL)能够强效和选择性地杀伤肿瘤细胞,可望作为一种新型的抗癌药物的研究靶点。在甲状腺癌中,TNF- α 可通过激活 c-Jun 氨基末端激酶,促进甲状腺癌细胞 SW1736、TPC1 的凋亡^[11]。但在促进细胞凋亡的微环境发生调节失衡的情况下,则导致肿瘤细胞对 TRAIL 产生抵抗。有学者发现,辅助性 T 细胞 1 型细胞因子,如 TNF- α 、干扰素- γ 和 IL-1 β 能够增加正常甲状腺细胞和甲状腺肿瘤细胞对 TRAIL 的敏感性,特别是能够增加 TRAIL 对甲状腺肿瘤细胞的促凋亡作用^[12]。另外,TNF 超家族成员 Fas 配基和 TRAIL/凋亡素 2 配体通过各自的细胞表面受体诱导细胞凋亡,参与抗肿瘤作用。在 HT 中,Fas 表达上调,Fas 配基与其相互作用导致甲状腺细胞损伤与凋亡。而在 Graves 病中,辅助性 T 细胞 2 型细胞因子能够上调抗凋亡分子 FLIP 和 Bcl-X 的表达,保护甲状腺细胞免于 Fas 配基的促凋亡作用。不过,Fas 配基能够促进甲状腺肿瘤细胞的凋亡。同时,TRAIL/凋亡素 2 配体能够杀死甲状腺癌组织,但不影响正常的甲状腺细胞^[13]。

1.4 干扰素 干扰素- γ 是一种具有抗病毒及免疫调节作用的细胞因子,其能够通过抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡以及抑制癌基因的表达,诱导肿瘤细胞分化等作用发挥抗肿瘤效应。研究发现,干扰素- γ 可增加甲状腺癌细胞 ARO 细胞核中甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)水平。但是,单独应用干扰素- γ 促使肿瘤细胞的凋亡率小于 5%,而干扰

素- γ 与 TRAIL 联合应用能够使得细胞凋亡率达 28.5%。研究提示,干扰素- γ 以及 TRAIL 诱导的甲状腺癌细胞凋亡可能是通过上调细胞核内 GAPDH 表达实现的^[14]。研究甲状腺肿瘤的动物模型发现,小鼠体内肿瘤的生长也显著受到干扰素- γ 和 TRAIL 的抑制。干扰素- γ 促进甲状腺癌细胞凋亡的机制,可能与上调 Bak 基因的表达有关^[15]。

1.5 其他 单核细胞趋化蛋白(MCP)、细胞间黏附分子(ICAM)以及基质金属蛋白酶与甲状腺肿瘤的侵袭及转移有关。Tanaka 等^[16]通过 115 例 PTC 患者的组织标本检测发现,79.2% 的 PTC 患者组织中高表达 MCP-1。并且,MCP-1 的表达水平与 PTC 肿瘤大小和淋巴结受累呈正相关。此外,MCP-1 表达水平也是 PTC 复发的一个独立危险因素。Buitrago 等^[17]发现,与良性肿瘤和 HT 相比,ICAM-1 在 PTC 伴有淋巴结转移的患者中呈现高表达特征,且与 BRAF V600E 突变、淋巴结转移及结外软组织浸润密切相关。与分化型甲状腺癌相比,甲状腺未分化癌患者 ICAM-1 表达水平更高。另外,基质金属蛋白酶-9 高表达对 PTC 的发生、发展及肿瘤浸润具有显著的促进作用^[18]。

2 自身免疫性甲状腺疾病与甲状腺肿瘤

在炎症反应状态下,甲状腺结节的发病率及恶变率显著升高。一项研究发现,HT 患者中 50.70% 合并甲状腺结节,7.80% 为恶性病变;在 Graves 病患者中,合并甲状腺结节者占 27.78%,恶性病变为 5.05%。表明甲状腺自身免疫炎症反应状态与甲状腺结节或肿瘤关系密切^[19]。

2.1 HT 与甲状腺肿瘤 近年来,HT 合并甲状腺癌的病例明显增多,尤其是合并 PTC 的发病率明显高于其他类型的肿瘤。一项系统评价筛选了 18 023 例甲状腺细针穿刺细胞学检查标本的临床研究,发现 HT 患者 PTC 的患病率为 0%~2.95%,平均 1.20%^[20]。而对 9 431 例甲状腺手术切除病理标本的研究发现,PTC 在 HT 人群中的患病率为 9.46%~36.60%。亦有报道发现,PTC 合并 HT 患者中女性发病比例、多灶病变发生比例明显升高,同时,研究对 134 例 PTC 患者癌组织进行 BRAF V600E 基因突变检测,发现 PTC 合并 HT 患者中 BRAF V600E 基因突变率达到 35.3%^[21]。

研究认为,RET/PTC 基因重排是 PTC 的主要致病机制,而且,甲状腺细胞中 RET 基因被激活转录的现象亦存在于甲状腺自身免疫炎症反应过程中^[22]。值得注意的是,RET/PTC 基因重排仅仅表

达在 PTC 中,其他类型的甲状腺癌不表达此基因。其次,HT 是由于长期慢性炎性反应,导致甲状腺结构发生变化,长期过度刺激使得甲状腺滤泡增生,发生基因突变,导致癌变。另外,高碘亦可能是 HT 和甲状腺癌的共同致病因素。

2.2 Graves 病与甲状腺肿瘤 近年来,对 Graves 病是否高发甲状腺癌的争论一直没有停歇。早在 1999 年就有研究对 Graves 病合并结节的患者进行随访观察,发现 Graves 病患者超声检查常伴有甲状腺结节,但在病程中对患者进行的细胞学检查却很少发现有恶性病变^[23]。因此,笔者认为,对有结节的 Graves 病患者,可随访观察,不赞成一开始就采用手术或过于积极的治疗措施。

随后研究也证实 Graves 病合并甲状腺癌的风险并不升高。一项纳入了 325 例甲状腺功能亢进症患者(119 例毒性多结节甲状腺肿、47 例自主高功能毒性结节和 159 例单纯性 Graves 病)的研究发现,毒性多结节甲状腺肿恶变率为 16%,自主高功能毒性结节为 6.4%,而 Graves 病为 12.6%^[24]。在另一项研究中,功能正常的多结节性甲状腺肿患者的恶变率为 22.2%,Graves 病患者为 6.4%,高功能腺瘤者仅为 3.8%^[25]。由此可见,Graves 病合并甲状腺癌的比例并不比毒性或功能正常的多结节性甲状腺肿患者高。故两者之间的关系以及是否存在相关机制仍有待进一步的研究。

关于产后甲状腺炎、无痛性甲状腺炎等亚急性自身免疫性甲状腺疾病是否易于伴发甲状腺恶性肿瘤,目前尚不得而知。

综上所述,炎性反应与甲状腺肿瘤之间关系密切,多种炎性反应因子能够对甲状腺肿瘤的发生和发展、增殖和凋亡起到重要的调节作用。因此,以炎性反应因子为靶点,探索甲状腺肿瘤的发病机制和治疗举措具有重要意义。而在自身免疫性甲状腺疾病中,HT 与 PTC 关系较明确,在临床诊治中需要给予高度关注。

参 考 文 献

- [1] Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, et al. SOCS, inflammation, and cancer[J]. JAKSTAT, 2013, 2(3): e24053.
- [2] Royer MC, Zhang H, Fan CY, et al. Genetic alterations in papillary thyroid carcinoma and hashimoto thyroiditis: an analysis of hOGG1 loss of heterozygosity[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(3): 240-242.
- [3] Allavena P, Germano G, Marchesi F, et al. Chemokines in cancer related inflammation[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5): 664-673.
- [4] Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer[J]. Cytokine, 2010, 50(3): 229-233.
- [5] Popławska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease[J]. Adv Med Sci, 2013, 58(1): 31-37.
- [6] Ruggeri RM, Villari D, Simone A, et al. Co-expression of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-6 receptor (IL-6R) in thyroid nodules is associated with co-expression of CD30 ligand/CD30 receptor[J]. J Endocrinol Invest, 2002, 25(11): 959-966.
- [7] Linkov F, Ferris RL, Yurkovetsky Z, et al. Multiplex analysis of cytokines as biomarkers that differentiate benign and malignant thyroid diseases[J]. Proteomics Clin Appl, 2008, 2(12): 1575-1585.
- [8] Çil E, Kumral A, Kanmaz-Özer M, et al. Interleukin-10-1082 gene polymorphism is associated with papillary thyroid cancer[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(5): 3091-3097.
- [9] Pacifico F, Crescenzi E, Mellone S, et al. Nuclear factor- κ B contributes to anaplastic thyroid carcinomas through up-regulation of miR-146a[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1421-1430.
- [10] Bauerle KT, Schweppe RE, Haugen BR. Inhibition of nuclear factor-kappa B differentially affects thyroid cancer cell growth, apoptosis and invasion[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 117.
- [11] Meng Z, Mitsutake N, Nakashima M, et al. Dehydroxymethylleptotyrosine, a novel nuclear factor-kappaB inhibitor, enhances antitumor activity of taxanes in anaplastic thyroid cancer cells[J]. Endocrinology, 2008, 149(11): 5357-5365.
- [12] Mitsiades CS, Poulaki V, Mitsiades N. The role of apoptosis-inducing receptors of the tumor necrosis factor family in thyroid cancer[J]. J Endocrinol, 2003, 178(2): 205-216.
- [13] Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades CS, et al. Apoptosis induced by FasL and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases[J]. Trends Endocrinol Metab, 2001, 12(9): 384-390.
- [14] 张海燕, 邓妮妮, 都镇先, 等. γ -干扰素对 TRAIL 诱导人甲状腺癌细胞凋亡影响的研究[J]. 中国肿瘤防治杂志, 2009, 16(6): 406-409.
- [15] Wang SH, Mezosi E, Wolf JM, et al. IFN γ sensitization to TRAIL-induced apoptosis in human thyroid carcinoma cells by upregulating Bak expression[J]. Oncogene, 2004, 23(4): 928-935.
- [16] Tanaka K, Kurebayashi J, Sohda M, et al. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 in papillary thyroid carcinoma is correlated with lymph node metastasis and tumor recurrence[J]. Thyroid, 2009, 19(1): 21-25.
- [17] Buitrago D, Keutgen XM, Crowley M, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is upregulated in aggressive papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(3): 973-980.
- [18] Marecko I, Cvejic D, Selemetjev S, et al. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration[J]. Croat Med J, 2014, 55(2): 128-137.
- [19] Lima PC, Moura Neto A, Tambascia MA, et al. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases[J]. ISRN Endocrinol, 2013, 2013: 673146.
- [20] Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2): 474-482.
- [21] 刘友忠, 于洋, 赵翠, 等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床生物学特性分析[J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(4): 256-258.
- [22] Rhoden KJ, Unger K, Salvatore G, et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6): 2414-2423.
- [23] Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, et al. Thyroid nodules in Graves disease and the risk of thyroid carcinoma[J]. Arch Intern Med, 1999, 159(15): 1705-1708.
- [24] Gul K, Di Ri Koc A, Ki Yak G, et al. Thyroid carcinoma risk in patients with hyperthyroidism and role of preoperative cytology in diagnosis[J]. Minerva Endocrinol, 2009, 34(4): 281-318.
- [25] Pascual Corrales E, Príncipe RM, Laguna Muro S, et al. Incidental differentiated thyroid carcinoma is less prevalent in Graves' disease than in multinodular goiter[J]. Endocrinol Nutr, 2012, 59(3): 169-173.

(收稿日期:2015-01-01)