

白细胞介素-6 与甲状腺疾病

郑仁东 刘超

【摘要】 白细胞介素-6(IL-6)是一种多功能的细胞因子,参与细胞多种生物功能。IL-6的跨膜信号转导主要分为两种,即经典通路和反式信号通路,通过IL-6/酪氨酸激酶-1(JAK-1)/信号转导和转录激活因子-3(STAT-3)途径发挥其生物学作用。研究发现,IL-6能够抑制甲状腺细胞的分泌功能及摄碘功能。其次,在临床中发现,IL-6水平升高不仅与Graves病、桥本甲状腺炎显著相关,而且IL-6基因多态性与Graves病及桥本甲状腺炎的发病关系密切。另外,研究发现,IL-6在甲状腺癌的发病机制中亦扮演重要的角色。

【关键词】 白细胞介素-6; Graves病; 桥本甲状腺炎; 甲状腺癌

Interleukin-6 and thyroid disease Zheng Rendong, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medicine Science, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

【Abstract】 Interleukin (IL)-6 is a multifunctional cytokine involved in multiple biological functions of cells. Transmembrane signaling of IL-6 is divided into two types, the classical pathway and the trans-signaling pathway, and it plays biological effect via IL-6/Janus kinase-1 (JAK1)/signal transducers and activators of transcription-3 (STAT3) signal pathway. The study found that IL-6 could inhibit the secretion of thyroid cells and iodine uptake function. Secondly, clinical study found that the level of IL-6 was increased significantly in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, and IL-6 gene polymorphism was closely related with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. In addition, IL-6 also plays an important role in the pathogenesis of thyroid carcinoma.

【Key words】 Interleukin-6; Graves' disease; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid carcinoma

白细胞介素-6(IL-6)是IL家族中的一种多功能细胞调节因子,也是机体内复杂的细胞因子网络中的关键因子,它也可以调节其他细胞因子的作用。IL-6具有多种生物学活性,如调节免疫应答、调节造血系统和促进肿瘤细胞生长等。IL-6不仅与炎症免疫调节有关,而且与肿瘤关系密切。研究发现,其在多种甲状腺疾病的发生、发展中发挥重要作用。

1 IL-6 的细胞内信号转导途径

IL-6基因位于第7号染色体,长约5 kb,有5个外显子和4个内含子^[1]。其相对分子质量为22 000~27 000。IL-6分子由4个 α 螺旋和C端受体结合点所组成,其中179位精氨酸残基与IL-6受体结合。IL-6是机体免疫网络中最重要的细胞因子之一,参与细胞多种生物学功能:刺激细胞生长,促进

细胞分化,抑制细胞凋亡,促进炎症反应和肿瘤等^[2-3]。

IL-6的跨膜信号转导主要分为两种,即经典通路和反式信号通路。在经典通路中,IL-6与膜IL-6受体结合后经受体关联的GP130向胞内传递次级信号;而在反式信号通路中,IL-6与游离在细胞外液中的IL-6受体 α 结合成复合体,然后再结合至细胞膜表面的GP130,通过酪氨酸激酶(JAK)激活信号转导和转录激活因子(STAT)蛋白的磷酸化过程,进而完成信号传递,实现其生物学效应^[4-5]。早前的研究证实,人甲状腺组织中可表达IL-6,但很少表达IL-6受体,IL-6对甲状腺细胞的作用是通过反式信号通路转导的^[6]。

2 IL-6 对甲状腺功能的影响

IL-6对甲状腺功能的影响仍未完全阐明。研究发现,单独使用IL-6刺激甲状腺细胞,对甲状腺细胞无明显影响,但在IL-6和可溶性IL-6受体共同孵育下,甲状腺细胞的分泌功能及摄碘功能受到明显抑

制, T_3 及 T_4 水平明显降低^[6]。其次, IL-6 能够刺激甲状腺细胞 DNA 的合成, 影响甲状腺生长。在促甲状腺激素 (TSH) 作用下, IL-6 能够促进小鼠甲状腺细胞的增殖, 同时抑制甲状腺钠/碘转运体 (NIS) 与甲状腺过氧化物酶 (TPO) 的表达^[7]。桥本甲状腺炎 (HT) 患者体内血清 TPO 水平与血清 IL-6、干扰素- γ 及肿瘤坏死因子- α 呈显著正相关, 可能因为 TPO 诱导体内 T 淋巴细胞活化, 产生大量炎症因子; 患者血清 IL-6 水平与 T_3 和 T_3/T_4 比例呈负相关, 与甲状腺素替代剂量呈正相关^[8]。这些结果可能一方面归因于 IL-6 对脱碘酶的抑制效应, HT 患者炎症反应状态越重, 功能减退越明显; 另一方面, IL-6 又能够通过抑制甲状腺激素的合成加重甲状腺功能减退症。由此可见, IL-6 与甲状腺功能之间关系颇为密切。

3 IL-6 与甲状腺疾病

炎症反应是甲状腺疾病的主要发病机制之一, 但其导致甲状腺疾病的具体发病机制仍不清楚。目前研究认为, IL-6 与甲状腺疾病关系密切。一方面, IL-6 可通过反式信号通路, 促进单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 及克隆刺激因子 (CSF) 的表达, 从而使外周血单核细胞、T 淋巴细胞聚集在甲状腺组织内产生免疫炎症反应; 而另一方面, 外周血单核细胞及 T 淋巴细胞又进一步被 CSF 激活, 产生大量的 IL-6, 而 IL-6 具有调节 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞功能的作用, 造成免疫系统功能紊乱, 加重了甲状腺的免疫炎症反应^[9-10]。

3.1 IL-6 与 Graves 病 Graves 病患者血清 IL-6 水平变化规律为初发期升高, 治疗至维持期浓度逐渐下降。并且 Graves 病患者甲状腺组织内 IL-6 及其受体表达增强, 参与了 Graves 病的发病过程。研究发现, Graves 病组 IL-6、IL-17 水平显著高于正常对照组, IL-6 与游离 T_3 、游离 T_4 均呈正相关, 与 TSH 呈负相关。认为 IL-6 在初发 Graves 病中高表达, 可能为在免疫炎症反应状态下, 甲状腺细胞分泌了大量的 IL-6。由此认为, IL-6 可作为 Graves 病免疫功能紊乱的评价指标^[11]。另外, 在甲状腺功能亢进症 (甲亢) 性眼病患者中, IL-6 水平亦显著升高。研究发现, 与非吸烟者相比, 吸烟的甲亢性眼病患者中 IL-6 水平更高^[12-13]。

不仅如此, 甲亢和亚临床甲亢患者除了 IL-6 水平显著升高外, 其更易出现纤溶活性降低, 凝血功能亢进, 继而发生内皮功能紊乱。研究认为, IL-6 与甲亢患者血管内皮功能紊乱亦有一定关系。提示应积极治疗甲亢及亚临床甲亢, 改善患者高炎症反应状态, 降低 IL-6 水平, 减轻内皮功能紊乱^[14]。

最近, 土耳其的一项研究调查了 100 例 Graves 病

患者和 124 名健康受试者, 分析发现 IL-6 -174CC 基因多态性与 Graves 病显著相关^[15]。来自葡萄牙的研究分析了 420 例 HT 患者、111 例 Graves 病患者和 735 名健康对照组 IL-6 -174G/C (rs1800795) 基因多态性。结果发现, 与对照组相比, IL-6 -174G/C 的等位基因 C 与 HT 密切相关, 而等位基因 A 与 Graves 病显著相关。以上结果提示, IL-6 基因多态性与不同类型的自身免疫性甲状腺疾病的发生风险显著相关, 可能参与了自身免疫性甲状腺疾病的发病^[16]。

3.2 IL-6 与 HT Ruggeri 等^[17] 应用免疫组化的方法对 30 例 HT 患者的甲状腺组织分析发现, 全部患者甲状腺均表达 IL-6, 但对甲状腺结节患者的组织标本分析发现, 仅有 33% 的患者表达 IL-6。由此表明 IL-6 在一定程度上参与了 HT 的发病过程。Siemińska 等^[18] 发现, 与对照组相比, HT 患者除 TSH 水平显著升高外, 其 IL-6 水平亦显著升高; 另外研究还发现, IL-6 与体重指数、血清瘦素水平呈正相关。推测 IL-6 可能对 HT 患者的脂肪细胞代谢产生一定的影响。

一般认为, 辅助性 T 细胞 17 (Th17) 分泌细胞因子能够直接促进甲状腺组织炎症反应而损伤甲状腺细胞。研究发现, 与健康对照组比较, HT 患者血浆 IL-6 水平明显升高^[19]。且 IL-6/转化生长因子- β 、Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 两者的比值呈正相关; 而正常人外周血 CD4⁺ T 细胞经使用 IL-6 和转化生长因子- β 刺激后, Treg 细胞比例显著降低、Th17 细胞及 Th17/Treg 细胞比值明显高于对照组。由此可见, IL-6/转化生长因子- β 信号异常可能是 HT 患者 Th17/Treg 失衡的因素之一。

同样, 为了探讨 IL-6 基因多态性与 HT 的关系, Inoue 等^[20] 分析 52 例重度 HT 患者和 91 名健康人 IL-6 -572C/G 基因多态性, 发现 IL-6 -572G 等位基因携带者 (CG 和 GG 基因型) 血清 IL-6 水平更高, 而且更多见于重度 HT 患者中。

3.3 IL-6 与甲状腺肿瘤 证据表明, 过度表达 IL-6 能够抑制癌细胞凋亡, 刺激血管生成, 促进耐药与肿瘤进展。已经证实, 在多种肿瘤患者血清 IL-6 水平升高^[21-22]。研究认为, 与甲状腺良性肿瘤相比, 血清 IL-6 水平在甲状腺乳头状癌中明显升高, 而且甲状腺乳头状癌组织中的 IL-6 mRNA 水平也远远高于周围组织^[23]。不同的是, 未分化甲状腺癌细胞分泌的 IL-6 水平远远低于分化型甲状腺癌^[24]。

Provatopoulou 等^[25] 通过对 20 例甲状腺癌患者、38 例甲状腺良性肿瘤患者及 50 名健康人群检测发现, 与健康对照组相比, 甲状腺良性及恶性肿瘤患者的 IL-6 水平都明显升高, 但甲状腺良性与恶性肿瘤两组之间无显著差异。不同的是, 国内一项研

究发现,甲状腺癌组血清IL-6水平均高于甲状腺腺瘤组和正常对照组,除此之外,伴有颈部淋巴转移的甲状腺癌患者其水平显著高于无颈部淋巴转移的患者;且IL-6、肿瘤坏死因子- α 和血管内皮生长因子水平与甲状腺癌的侵袭、转移显著相关^[26]。认为检测IL-6表达水平对于判断甲状腺癌患者病情进展有重要意义。目前,关于IL-6作用于甲状腺癌的研究相对较少,其对甲状腺肿瘤的相关机制需要进行更多的体外实验及动物实验予以揭示。

综上所述,IL-6的异常表达与甲状腺疾病发生、发展、预后及治疗有关。进一步认识IL-6在甲状腺疾病的作用,有助于其用于甲状腺疾病的诊断和预后判断。以减少IL-6表达或阻断IL-6信号转导通路为靶点,如使用IL-6单克隆抗体或受体抗体降低IL-6的生理效应,可减轻甲状腺炎性反应状态,用于临床甲状腺疾病的治疗。

参 考 文 献

- [1] Ataie-Kachoei P, Pourgholami MH, Richardson DR, et al. Gene of the month: interleukin 6 (IL-6) [J]. J Clin Pathol, 2014, 67 (11): 932-937. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202493.
- [2] Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21 (6): 1248-1257. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2291.
- [3] Chang Q, Daly L, Bromberg J. The IL-6 feed-forward loop: a driver of tumorigenesis [J]. Semin Immunol, 2014, 26 (1): 48-53. DOI: 10.1016/j.smim.2014.01.007.
- [4] Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system [J]. Cytokine, 2014, 70 (1): 11-20. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.
- [5] Ernst M, Thiem S, Nguyen PM, et al. Epithelial gp130/Stat3 functions: an intestinal signaling node in health and disease [J]. Semin Immunol, 2014, 26 (1): 29-37. DOI: 10.1016/j.smim.2013.12.006.
- [6] Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, et al. Interleukin-6 (IL-6) inhibits thyroid function in the presence of soluble IL-6 receptor in cultured human thyroid follicles [J]. Endocrinology, 1996, 137 (11): 4857-4863.
- [7] Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer [J]. Cytokine, 2010, 50 (3): 229-233. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.03.005.
- [8] Nielsen CH, Brix TH, Leslie RG, et al. A role for autoantibodies in enhancement of pro-inflammatory cytokine responses to a self-antigen, thyroid peroxidase [J]. Clin Immunol, 2009, 133 (2): 218-227. DOI: 10.1016/j.clim.2009.07.014.
- [9] Łacka K, Maciejewski A. Current views on the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease) [J]. Pol Merkuri Lekarski, 2011, 30 (176): 132-138.
- [10] Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer [J]. Cytokine, 2010, 50 (3): 229-233. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.03.005.
- [11] 李红林, 高美华, 郑云会, 等. 细胞因子 IFN- γ 、IL-6、IL-17和 TGF- β_1 在 Graves 病发病中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2015 (2): 253-256. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2015.02.022.
- [12] Zhang C, Zhang X, Ma L, et al. Thalidomide inhibits adipogenesis of orbital fibroblasts in Graves' ophthalmopathy [J]. Endocrine, 2012, 41 (2): 248-255. DOI: 10.1007/s12020-012-9600-8.
- [13] Planck T, Shahida B, Parikh H, et al. Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2014, 24 (10): 1524-1532. DOI: 10.1089/thy.2014.0153.
- [14] Popławska-Kita A, Szelachowska M, Modzelewska A, et al. Endothelial dysfunction in Graves' disease [J]. Adv Med Sci, 2013, 58 (1): 31-37. DOI: 10.2478/v10039-012-0047-1.
- [15] Kutluturk F, Yarman S, Sarvan FO, et al. Association of cytokine gene polymorphisms (IL6, IL10, TNF- α , TGF- β and IFN- γ) and Graves' disease in Turkish population [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2013, 13 (2): 163-167.
- [16] Durães C, Moreira CS, Alvelos I, et al. Polymorphisms in the TNFA and IL6 genes represent risk factors for autoimmune thyroid disease [J]. PLoS One, 2014, 9 (8): e105492. DOI: 10.1371/journal.pone.0105492.
- [17] Ruggeri RM, Barresi G, Sciacchitano S, et al. Immunoexpression of the CD30 ligand/CD30 and IL-6/IL-6R signals in thyroid autoimmune diseases [J]. Histol Histopathol, 2006, 21 (3): 249-256.
- [18] Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudłā B, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis [J]. Endokrynol Pol, 2010, 61 (1): 112-116.
- [19] 孙庆凯, 陈占玲, 李春华, 等. 白细胞介素 6/转化生长因子- β 信号异常在桥本甲状腺炎辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞失衡中的作用研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (4): 320-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.04.008.
- [20] Inoue N, Watanabe M, Morita M, et al. Association of functional polymorphisms in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases [J]. Clin Exp Immunol, 2011, 163 (3): 318-323. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04306.x.
- [21] Wang SW, Sun YM. The IL-6/JAK/STAT3 pathway: potential therapeutic strategies in treating colorectal cancer (Review) [J]. Int J Oncol, 2014, 44 (4): 1032-1040. DOI: 10.3892/ijo.2014.2259.
- [22] Holmer R, Goumas FA, Waetzig GH, et al. Interleukin-6: a villain in the drama of pancreatic cancer development and progression [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2014, 13 (4): 371-380.
- [23] Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, et al. Significance of interleukin-6 in papillary thyroid carcinoma [J]. J Thyroid Res, 2016, 2016: 6178921. DOI: 10.1155/2016/6178921.
- [24] Ma X, Wehland M, Aleshcheva G, et al. Interleukin-6 expression under gravitational stress due to vibration and hypergravity in follicular thyroid cancer cells [J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e68140. DOI: 10.1371/journal.pone.0068140.
- [25] Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergeantanis TN, et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease [J]. Inflamm Res, 2014, 63 (8): 667-674. DOI: 10.1007/s00011-014-0739-z.
- [26] 胡金华, 张耀晴, 艾瑞华, 等. 分化型甲状腺癌患者血清 TNF- α 、IL-6和VEGF表达与侵袭转移的相关性分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (6): 771-774. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2015.06.13.

(收稿日期: 2015-08-22)