

· 综述 ·

丙型肝炎病毒感染与自身免疫性甲状腺疾病及甲状腺癌风险

张会峰¹ 胡天赤² 陈学勤³ 叶向荣² 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区 210028; ²厦门市中医院内分泌科 361001; ³厦门市中医院 361001

张会峰和胡天赤对本文有同等贡献

通信作者: 叶向荣, Email: 13606030826@163.com; 刘超, Email: profliuchao@163.com

【摘要】 研究显示,在丙型肝炎病毒感染的人群中,自身免疫性甲状腺疾病与甲状腺癌的患病率显著增加,尤其是女性患者。其机制可能是病毒感染导致的自身抗原表达,或隐性抗原表位的识别;病毒导致的局部炎症反应而释放的细胞因子引起的自身反应性 T 细胞的旁观活化;病毒抗原和甲状腺抗原之间发生分子模拟或交叉反应;热休克蛋白在甲状腺的表达;甲状腺细胞导致的主要组织相容性复合体 II 类分子异常表达。其增加甲状腺癌的风险可能与其引起免疫系统紊乱而增加免疫性甲状腺炎的风险相关。

【关键词】 自身免疫性甲状腺疾病;甲状腺癌;丙型肝炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.014

Relationship between hepatitis C virus infection and the risk of autoimmune thyroid diseases and thyroid cancer Zhang Hui Feng¹, Hu Tianchi², Chen Xueqin³, Ye Xiangrong², Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Xiamen Hospital of Chinese Medicine, Xiamen 361001, China; ³Xiamen Hospital of Chinese Medicine, Xiamen 361001, China

Zhang Hui Feng and Hu Tianchi are contributed equally to this article

Corresponding author: Ye Xiangrong, Email: 13606030286@163.com; Liu Chao, Email: profliuchao@163.com

【Abstract】 Studies have shown that, the prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid cancer has increased significantly among patients infected with hepatitis C, especially among women. The possible mechanisms include: changes in self antigen expression, or exposure of cryptic epitopes; local inflammation and cytokine release caused by virus, resulting in activation of autoreactive T cells by bystander mechanisms; molecular mimicry or cross-reactivity which may occur between viral antigens and thyroidal antigens; heat shock proteins expression in thyroid gland; abnormal expression of major histocompatibility complex class II molecules by thyrocytes. And the mechanism of which increases the risk of thyroid cancer may be associated with the increased risk of immune thyroiditis due to abnormal immune system.

【Key words】 Autoimmune thyroid diseases; Thyroid cancer; Hepatitis C

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.014

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一组由遗传和环境因素相互影响而引起的器官特异性自身免疫性疾病,其与丙型肝炎均为常见病、多发病。目前,全球约有 1.3 亿~1.7 亿人罹患丙型肝炎病毒感染^[1]。丙型肝炎病毒导致的病变不仅累及肝脏本身,尚可导致肝脏之外的其他临床表现,包括内分泌腺体功能异常,尤其是自身免疫性甲状腺疾病和甲

状腺癌,提示丙型肝炎病毒感染系甲状腺疾病的一个重要的环境因素。本文就丙型肝炎病毒感染与 AITD 及甲状腺癌的关系作一概述。

1 丙型肝炎病毒感染增加 AITD 的患病

1.1 临床研究证据 AITD 包括桥本甲状腺炎(HT)、特发性黏液性水肿(慢性萎缩性甲状腺炎)、Graves病、甲状腺相关性眼病(TAO)、散发性无痛性

甲状腺炎和产后甲状腺炎 (PPT) 等, 临床中以 HT 以及 Graves 病最为常见, 主要相关自身抗体有甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 和甲状腺球蛋白抗体 (TGAb), 而促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 是 Graves 病特异性抗体。丙型肝炎病毒感染患者中甲状腺相关抗体的阳性比例为 2%~48%^[2]。Tran 等^[3]报道了 2 例与丙型肝炎病毒感染相关的 HT, 认为丙型肝炎病毒感染参与了 HT 的发生。Duclos-Vallée 等^[4]对 200 例甲状腺疾病患者进行丙型肝炎病毒感染调查研究发现, 在 50 例 HT 患者中有 12 例丙型肝炎病毒抗体阳性, 认为丙型肝炎病毒感染与 HT 相关。研究显示, 丙型肝炎病毒感染的患者中更可能出现甲状腺功能减退症 [13% ($n=82$)], TGAb 阳性 [17% ($n=108$)] 以及 TPOAb 阳性 [21% ($n=132$)], 结果表明, 甲状腺功能减退症和 AITD 在丙型肝炎病毒感染的患者中更为普遍, 尽管这一人群没有出现肝硬化、肝癌以及接受干扰素治疗^[5]。临床中女性甲状腺炎的患病率通常高于男性, 但一项针对美国退伍军人的回顾性队列研究显示, 研究中有 146 394 例丙型肝炎感染患者, 相较于丙型肝炎病毒感染人群, 丙型肝炎病毒感染患者甲状腺炎的患病风险明显升高, 并且在这一人群中 97% 为男性患者^[6]。Ganne-Carrie 等^[7]描述相较于正常人群, 丙型肝炎病毒感染患者中甲状腺相关抗体阳性比例更高 (17% 比 4%)。一项以儿童人群为研究对象的研究同样报道, 在丙型肝炎病毒感染非治疗儿童中甲状腺功能减退症及 TGAb 阳性比例高于健康儿童^[8]。由 Shen 等^[9]完成的一项荟萃分析, 共纳入 1 735 例丙型肝炎病毒感染患者和 1 868 名非丙型肝炎病毒感染人群, 结果显示, 在丙型肝炎病毒感染患者中 TGAb 和 TPOAb 阳性比例分别是正常人群的 2.4 倍和 1.96 倍。尽管如此, 也有研究显示, 丙型肝炎病毒感染与 AITD 没有相关性, Yang 等^[10]纳入了 462 例 TPOAb 和 (或) TGAb 阳性人群与上述抗体阴性的 360 例人群比较, 在丙型肝炎病毒感染患病率方面并没有差异, 但是这一类研究出现不相关的结果是因为没有控制包括碘摄入在内的影响 HT 发展的危险因素。

1.2 丙型肝炎病毒感染增加 AITD 的可能机制

丙型肝炎病毒感染相关的甲状腺疾病的发病机制尚未完全阐明。相关机制可能包括: 病毒感染导致的自身抗原表达, 或隐性抗原表位的识别^[11]; 病毒导致的局部炎症反应而释放的细胞因子引起的自身反应性 T 细胞的旁观活化^[12]; 病毒抗原和甲状腺抗原之间发生分子模拟或交叉反应^[13]。Pastore 等^[14]发现, 在丙型肝炎病毒多聚蛋白和甲状腺抗体 (TGAb、

TPOAb、促甲状腺激素受体、钠/碘转运体蛋白和氯/碘转运体蛋白) 之间存在 62.5%~100% 的同源性; 热休克蛋白在甲状腺的表达^[15]; 甲状腺细胞导致的主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子异常表达^[16]。细胞因子、趋化因子及其受体在上述机制中起直接或间接作用, 这些因子是低相对分子质量的, 起到化学信使的作用, 并且在复合的通路中产生相互影响。异常的细胞因子表达在病毒导致的 AITD 的发病机制中起重要作用。不同的研究显示, 在丙型肝炎病毒感染患者中, 其干细胞及淋巴细胞干扰素 γ 的表达及干扰素 γ 诱导的趋化因子上调, 包括趋化因子配体 10 (CXCL10), 它是辅助性 T 淋巴细胞 1 分泌干扰素 γ 过程中超强的趋化因子^[17-19]。多方面的证据表明, CXCL10 可能涉及 AITD 发病的初期阶段, 在 Graves 病患者甲状腺细胞以及浸润性炎症细胞中观察到它的表达^[20]。在 TPOAb 阳性患者中 CXCL10 水平高于 TPOAb 阴性人群, 尽管其无统计学差异^[21]。体外实验观察到用干扰素 γ 刺激 Graves 病患者甲状腺细胞可以产生大量的 CXCL10^[19]。Graves 病患者在接受手术或者放射性同位素治疗后出现 CXCL10 水平降低, 表明甲状腺内淋巴细胞和 (或) 甲状腺细胞可能是 CXCL10 的溯源^[22]。甲状腺细胞白细胞介素-8 的表达通过丙型肝炎病毒包膜蛋白 E2 和丙型肝炎病毒感染本身介导而出现上调^[12]。总之, 细胞因子、趋化因子及其受体影响丙型肝炎病毒感染患者和 AITD 患者的免疫应答。

2 丙型肝炎病毒感染增加甲状腺癌的患病

2.1 临床研究 在一项碘缺乏地区针对 139 例丙型肝炎病毒感染患者和 825 名正常人群对比调查研究中观察到, 丙型肝炎病毒感染患者中有较高的甲状腺乳头状癌患病率, 为 2.2%^[23]。Montella 等^[24]开展了一项病例对照研究, 筛查了 495 例肿瘤患者, 其中甲状腺癌患者为 130 例, 对照组为 226 名非肿瘤人群, 丙型肝炎病毒感染与甲状腺癌存在相关性 ($OR=2.8$, 95% CI : 1.2~6.3, $P=0.01$)。对 94 例丙型肝炎病毒感染合并冷沉球蛋白血症患者及其年龄、性别相匹配的 470 名普通人群进行的调查研究显示, 对照组甲状腺结节的患病率高于病例组 (65.3% 比 54.8%), 差异无统计学意义, 但病例组两例甲状腺乳头状癌并出现淋巴细胞浸润, 而对照组没有 ($P=0.001$)^[25]。Wang 等^[26]的荟萃分析显示, 丙型肝炎病毒感染与甲状腺癌的风险增加显著相关 ($R=2.86$, 95% CI : 1.63~5.03, $P=0.003$)。

2.2 丙型肝炎病毒感染增加甲状腺癌的可能机制

目前,丙型肝炎病毒感染与甲状腺癌相关性的机制尚不明确。丙型肝炎病毒可以通过引起免疫系统紊乱而增加自身免疫性甲状腺炎的风险,尤其是在接受干扰素 α 治疗的丙型肝炎病毒感染患者中^[27]。Antonelli等^[28]研究提示,83%的丙型肝炎病毒感染合并甲状腺癌的患者出现甲状腺相关自身抗体阳性,在未合并甲状腺癌的丙型肝炎病毒感染患者中的比例是31%,提示甲状腺相关自身抗体阳性在甲状腺癌发生过程中起关键作用。

综上所述,丙型肝炎病毒感染能够在一定程度上增加自身免疫性甲状腺炎及甲状腺癌的风险。其引起AITD的机制尚未能完全阐明。同样,其增加甲状腺癌风险的机制亦尚不明确,可能与其引起免疫系统紊乱而增加自身免疫性甲状腺炎的风险相关,相关的分子机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(17): 2436-2441.
- [2] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection[J]. Thyroid, 2006, 16(6): 563-572. DOI: 10.1089/thy.2006.16.563.
- [3] Tran A, Quaranta JF, Beusnel C, et al. Hepatitis C virus and Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur J Med, 1992, 1(2): 116-118.
- [4] Duclos-Vallée JC, Johanet C, Trinchet JC, et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. BMJ, 1994, 309(6958): 846-847.
- [5] Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C[J]. Am J Med, 2004, 117(1): 10-13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.01.023.
- [6] Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus[J]. JAMA, 2007, 297(18): 2010-2017. DOI: 10.1001/jama.297.18.2010.
- [7] Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, et al. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study[J]. J Autoimmun, 2000, 14(2): 189-193. DOI: 10.1006/jaut.1999.0360.
- [8] Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(1): 117-121. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03009.x.
- [9] Shen Y, Wang XL, Xie JP, et al. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastrointest Liver Dis, 2016, 25(2): 227-234. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc.
- [10] Yang R, Shan Z, Li Y, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in hepatitis C and hepatitis B infection in China[J]. Intern Med, 2011, 50(8): 811-815.
- [11] Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity[J]. Endocr Rev, 1993, 14(1): 107-120. DOI: 10.1210/edrv-14-1-107.
- [12] Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2008, 31(4): 339-344. DOI: 10.1016/j.jaut.2008.08.001.
- [13] Martocchia A, Falaschi P. Amino acid sequence homologies between HCV polyprotein and thyroid antigens[J]. Intern Emerg Med, 2007, 2(1): 65-67. DOI: 10.1007/s11739-007-0018-x.
- [14] Pastore F, Martocchia A, Stefanelli M, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: a model of interactions between the host and the environment[J]. World J Hepatol, 2016, 8(2): 83-91. DOI: 10.4254/wjh.v8.i2.83.
- [15] Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? [J]. Am J Med, 2004, 117(1): 60-61. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.04.004.
- [16] Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2007, 36(4): 1051-1066; x-xi. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.07.001.
- [17] Mihm S, Schweyer S, Ramadori G. Expression of the chemokine IP-10 correlates with the accumulation of hepatic IFN-gamma and IL-18 mRNA in chronic hepatitis C but not in hepatitis B[J]. J Med Virol, 2003, 70(4): 562-570. DOI: 10.1002/jmv.10431.
- [18] Matskevich AA, Strayer DS. Exploiting hepatitis C virus activation of NF-kappaB to deliver HCV-responsive expression of interferons alpha and gamma[J]. Gene Ther, 2003, 10(22): 1861-1873. DOI: 10.1038/sj.gt.3302091.
- [19] Murata M, Nabeshima S, Maeda N, et al. Increased frequency of IFN-gamma-producing peripheral CD8⁺ T cells with memory-phenotype in patients with chronic hepatitis C[J]. J Med Virol, 2002, 67(2): 162-170. DOI: 10.1002/jmv.2205.
- [20] Romagnani P, Rotondi M, Lazzari E, et al. Expression of IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 in the thyroid and increased levels of IP-10/CXCL10 in the serum of patients with recent-onset Graves' disease[J]. Am J Pathol, 2002, 161(1): 195-206. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64171-5.
- [21] Zhang RW, Shao CP, Huo N, et al. Thyroid dysfunction in Chinese hepatitis C patients: prevalence and correlation with TPOAb and CXCL10[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(33): 9765-9773. DOI: 10.3748/wjg.v21.i33.9765.
- [22] Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Iodine-131 given for therapeutic purposes modulates differently interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease or toxic nodular goiter[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1485-1490. DOI: 10.1210/jc.2006-1571.
- [23] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection[J]. JAMA, 1999, 281(17): 1588.
- [24] Montella M, Crispo A, de Bellis G, et al. HCV and cancer: a case-control study in a high-endemic area[J]. Liver, 2001, 21(5): 335-341.
- [25] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(5): 693-696.
- [26] Wang P, Jing Z, Liu C, et al. Hepatitis C virus infection and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Arab J Gastroenterol, 2017, 18(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.ajg.2017.01.003.
- [27] Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease[J]. Thyroid, 2003, 13(6): 547-551. DOI: 10.1089/105072503322238809.
- [28] Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study[J]. Thyroid, 2007, 17(5): 447-451. DOI: 10.1089/thy.2006.0194.

(收稿日期: 2018-07-18)

(本文编辑: 刘欣)