

· 论著 ·

桥本甲状腺炎患者外周血 miR-454、miR-146a 水平及意义探讨

苏钢 洪娟 许继炜 宣小明

芜湖市第一人民医院全科医学科, 芜湖 241000

通信作者: 苏钢, Email: huasheng8830@163.com

【摘要】 目的 探究桥本甲状腺炎(HT)患者外周血 miR-454、miR-146a 水平及意义。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月来芜湖市第一人民医院就诊的桥本甲状腺炎患者 56 例作为 HT 组,并根据甲状腺功能分成甲状腺功能正常(HT-A 组)16 例,亚临床甲状腺功能减退(HT-B 组)19 例,临床甲状腺功能减退(HT-C 组)21 例,同期选取体检健康者 50 名作为健康组,比较 HT 组与健康组的甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)]、及外周血 miR-454、miR-146a 表达水平,探究 miR-454、miR-146a 与 HT 病情的关系。**结果** HT-A 组、HT-B 组、HT-C 组外周血 miR-454 及 miR-146a 表达水平均高于健康组,随 HT 患者甲状腺功能减退而升高(P 均 <0.05); miR-454 与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关,与 FT_3 、 FT_4 呈负相关($P < 0.05$); miR-146a 与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关,与 FT_3 、 FT_4 呈负相关(P 均 <0.05)。**结论** HT 患者外周血中 miR-146a 及 miR-454 水平均较健康人高,miR-146a 及 miR-454 可能与甲状腺功能减退相关。

【关键词】 桥本甲状腺炎; miR-454; miR-146a

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210318-03048

Levels and significance of miR-454 and miR-146a in peripheral blood of patients with Hashimoto's thyroiditis Su Gang, Hong Juan, Xu Jiwei, Xuan Xiaoming. Department of General Medicine, Wuhu First People's Hospital, Wuhu 241000, China

Corresponding author: Su Gang, Email: huasheng8830@163.com

【Abstract】 Objective To explore the levels and significance of miR-454 and miR-146a in peripheral blood of patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** A total of 56 patients with HT treated in Wuhu First People's Hospital were enrolled as HT group between January 2018 and June 2020. According to thyroid function status, they were divided into normal thyroid function group (HT-A group, 16 cases), sub-clinical hypothyroidism group (HT-B group, 19 cases) and clinical hypothyroidism group (HT-C group, 21 cases). A total of 50 healthy controls during the same period were enrolled as healthy group. The thyroid function [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TgAb)], expression levels of miR-454 and miR-146a in peripheral blood were compared between HT group and healthy group. The relationship between miR-454, miR-146a and HT condition was explored. **Results** The expression levels of peripheral blood miR-454 and miR-146a in HT-A group, HT-B group and HT-C group were higher than those in healthy group, which were increased with the decrease of thyroid function of HT patients (all $P < 0.05$). The miR-454 and miR-146a were positively correlated with TSH, TgAb and TPOAb, while negatively correlated with FT_3 and FT_4 (all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of peripheral blood miR-146a and miR-454 in HT patients are higher than those in healthy people. The miR-454 and miR-146a may be related to hypothyroidism.

【Keywords】 Hashimoto's thyroiditis; miR-454; miR-146a

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210318-03048

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种自身免疫性甲状腺疾病,发病率为 0.3% ~

10%,以甲状腺无痛性肿大为较常表现,伴有结节,其甲状腺组织内有大量的淋巴细胞浸润,随病程进

展出现甲状腺功能减退^[1]。miRNA 是一组内源性的大小为 19 ~ 22 核苷酸的非编码单链小分子,广泛存在于真核生物中,参与多种免疫反应,调控免疫细胞的成熟、增殖、分化及功能,越来越多的研究表明 miRNA 在自身免疫性疾病中起到关键性作用^[2]。miR-146a 可通过对免疫细胞的调控参与固有免疫应答和获得性免疫应答,在炎症反应、病毒感染、心肌重构及肿瘤发生等各种生物学过程中均起到重要调控作用,并在多种肿瘤中表达失调,与甲状腺疾病也存在一定关系^[3]。miR-454 为最近几年新发现的一类非编码小片段 RNA,且已发现在结直肠癌、肝癌中发挥重要作用,近来有研究表示其与 HT 的发生发展也存在一定关系^[4]。本研究探究了桥本甲状腺炎患者外周血 miR-454、miR-146a 的表达及其意义,结果如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月—2020 年 6 月来芜湖市第一人民医院就诊的 HT 患者 56 例作为 HT 组。并根据甲状腺功能分成甲状腺功能正常 (HT-A 组) 16 例,亚临床甲状腺功能减退 (HT-B 组) 19 例,临床甲状腺功能减退 (HT-C 组) 21 例。纳入标准:符合《内科学》第 8 版中 HT 的诊断标准^[5]:(1) 甲状腺弥漫肿大且坚韧。(2) 血清甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroid globulin antibody, TgAb) 阳性。(3) 甲状腺超声显示甲状腺呈弥漫性肿大,低回声。(4) 甲状腺细针穿刺符合甲状腺炎细胞学改变。其中 HT-B 组符合亚临床甲状腺功能减退诊断标准^[6],为促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 高于正常上限,而游离甲状腺素 (free thyroid hormone, FT₄) 水平正常,游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃) 正常或轻度增高; HT-C 组符合临床甲状腺功能减退诊断标准^[7], TSH > 10 mU/L, FT₃、FT₄ 低于正常值。排除标准:(1) 合并类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病。(2) 伴有心、肝、肾等重大疾病或恶性肿瘤患者。(3) 妊娠期妇女。(4) 服用过免疫抑制剂和糖皮质激素类药物。(5) 其他原因引起的慢性炎症。选取同期体检的健康者共 50 名作为健康组,其中男 6 名,女 44 名,年龄为 27 ~ 65 岁,平均年龄为 (43.57 ± 8.12) 岁。患者均知情并同意参与本研究,本研究经医学伦理委员会同意。

1.2 观察指标 (1) HT 组与健康组甲状腺功能比较:所有受试者清晨抽取空腹肘静脉血,离心分离上

层血清,采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清中 TSH、FT₃、FT₄、TPOAb、TgAb 水平,试剂盒购自北京北方生物研究所。正常范围如下:FT₃ (3.10 ~ 6.80 pmol/L)、FT₄ (12.0 ~ 22.0 pmol/L)、TSH (0.274 ~ 4.20 mU/L)、TPOAb (0 ~ 34 U/ml)、TgAb (0 ~ 110 U/ml)。(2) HT 组与健康组血浆 miR-454 及 miR-146a 表达水平比较:所有受试者清晨抽取空腹静脉血,并离心 10 min 后分离血浆,根据说明书采用 Trizol (Invitrogen, USA) 提取样本总 RNA,采用 Trizol 法提取总 RNA 并测定纯度及定量,利用反转录试剂盒 (Takara, Japan) 将提取的 RNA 反转录成 cDNA。聚合酶链式反应 (PCR) 过程:反应体系 20 μl,取 1 μl 逆转录产物进行 PCR 过程,2 × PCR Master mix 10 μl,PCR primer 0.5 μl,20 × SYBR。miR-454 的 PCR 反应条件:50℃ 静止 2 min,95℃ 放置 10 s 预变性;95℃ 15 s 变性,60℃ 延伸 60 s,循环 40 次;miR-146a 的 PCR 反应条件:95℃ 10 min,95℃ 15 s,60℃ 延伸 60 s,循环 40 次。miR-454、miR-146a 表达通过 SYBR Premix Ex Taq™ II (Takara, Japan) 定量,miR-146a 相对表达水平通过 2^{-ΔΔCt} 方法计算,U6 作为内参。(3) 受试者血糖、血脂、肝肾功能比较:干预前后,取受试者清晨空腹静脉血,采用博科 BK-800 全自动生化检测仪测定谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA) 以及甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平。采取德国罗氏血糖仪测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、采取亲和层析微柱法完成检测糖化血红蛋白 A1c (hemoglobin A1c, HbA1c)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验;多组间的比较,正态分布采用单因素方差分析;miR-454、miR-146a 与甲状腺功能各指标的相关性采用偏相关性分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 组与健康组的一般资料 HT 组与健康组的性别、年龄、体重指数 (BMI)、血脂、血糖、尿酸等水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 1。

表 1 HT 组与健康组的一般资料[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	HT 组($n=56$)	健康组($n=50$)	t/χ^2	P 值
性别(男/女,例)	7/49	6/44	0.006	0.938
平均年龄(岁)	43.68 ± 7.41	44.14 ± 9.13	0.270	0.788
BMI(kg/m^2)	22.76 ± 2.42	23.08 ± 2.89	0.653	0.515
TC(mmol/L)	4.79 ± 0.81	4.52 ± 0.86	1.664	0.099
TG(mmol/L)	1.10 ± 0.24	1.16 ± 0.36	0.949	0.345
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.28	1.25 ± 0.31	1.103	0.273
LDL-C(mmol/L)	2.79 ± 0.83	2.65 ± 0.64	1.053	0.295
FBG(mmol/L)	4.47 ± 0.54	4.37 ± 0.47	1.131	0.261
HbA1c	5.59 ± 0.37	5.45 ± 0.39	1.896	0.061
ALT(U/L)	14.14 ± 4.18	14.10 ± 4.21	0.049	0.961
AST(U/L)	19.59 ± 4.09	19.90 ± 4.60	0.367	0.714
UA($\mu\text{mol}/\text{L}$)	287.73 ± 47.83	298.63 ± 57.54	0.976	0.331
BUN(mmol/L)	3.93 ± 1.16	3.67 ± 1.05	1.204	0.231
Cr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	60.36 ± 6.87	59.75 ± 6.37	0.472	0.638

注: BMI: 体重指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; UA: 尿酸; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; HT: 桥本甲状腺炎

表 2 HT 组与健康组甲状腺功能比较[$(\bar{x} \pm s)$]

组别	例数	TSH(mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TgAb(U/mL)	TPOAb(U/mL)
健康组	50	1.95 ± 0.61	4.92 ± 1.07	15.08 ± 3.05	25.75 ± 4.01	14.34 ± 0.38
HT-A 组	16	2.18 ± 0.75	4.57 ± 1.02	13.76 ± 2.29	175.67 ± 12.23 ^a	156.23 ± 10.52 ^a
HT-B 组	19	11.55 ± 1.53 ^{ab}	3.43 ± 0.73 ^{ab}	8.57 ± 1.25 ^{ab}	296.33 ± 24.46 ^{ab}	230.65 ± 14.76 ^{ab}
HT-C 组	21	19.80 ± 1.97 ^{abc}	2.79 ± 0.60 ^{abc}	8.12 ± 0.98 ^{abc}	426.22 ± 22.10 ^{abc}	301.64 ± 18.21 ^{abc}
F 值		1 271.218	31.148	61.457	3 921.882	4 147.645
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与 HT-A 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 HT-B 组比较, ^c $P < 0.05$; HT: 桥本甲状腺炎; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体, TgAb: 甲状腺球蛋白抗体, TSH: 促甲状腺激素, FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄: 游离甲状腺素

2.2 HT 组与健康组甲状腺功能比较 HT-A 组、HT-B 组、HT-C 组中 TgAb、TPOAb 水平均高于健康组, 且随 HT 患者甲状腺功能减退而升高($P < 0.05$); HT-B 组、HT-C 组 TSH 水平均高于健康组($P < 0.05$), HT-A 组 TSH 与健康组无明显差异($P > 0.05$), TSH 随 HT 患者甲状腺功能减退而升高($P < 0.05$); HT-B 组、HT-C 组 FT₃、FT₄ 水平低于健康组, HT-A 组与健康组无明显差异($P > 0.05$), 且随 HT 患者甲状腺功能减退而降低($P < 0.05$); 结果见表 2。

2.3 HT 组与健康组外周血 miR-454 及 miR-146a 表达比较 HT-A 组、HT-B 组、HT-C 组外周血 miR-454 及 miR-146a 表达水平均高于健康组, 随 HT 患者甲状腺功能减退而升高($P < 0.05$), 结果见表 3。

2.4 外周血 miR-454 与甲状腺功能各指标相关性 miR-454 与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关, 与 FT₃、FT₄ 呈负相关($P < 0.05$), 结果见表 4。

2.5 外周血 miR-146a 与甲状腺功能各指标相关性 miR-146a 与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关, 与 FT₃、FT₄ 呈负相关($P < 0.05$), 结果见表 5。

表 3 HT 组与健康组外周血 miR-454 及 miR-146a

水平比较[$(\bar{x} \pm s)$]			
组别	例数	miR-454	miR-146a
健康组	50	1.05 ± 0.31	0.16 ± 0.03
HT-A 组	16	1.74 ± 0.45 ^a	0.34 ± 0.10 ^a
HT-B 组	19	2.37 ± 0.49 ^{ab}	0.72 ± 0.14 ^{ab}
HT-C 组	21	3.10 ± 0.65 ^{abc}	1.18 ± 0.23 ^{abc}
F 值		105.462	334.511
P 值		<0.001	<0.001

注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与 HT-A 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 HT-B 组比较, ^c $P < 0.05$; HT: 桥本甲状腺炎

表 4 外周血 miR-454 与甲状腺功能各指标的相关性

	TSH (mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TgAb	TPOAb
r 值	0.609	-0.450	-0.277	0.582	0.582
P 值	<0.001	0.001	0.054	<0.001	<0.001

注: TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体, TgAb: 甲状腺球蛋白抗体, TSH: 促甲状腺激素, FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄: 游离甲状腺素

表 5 外周血 miR-146a 与甲状腺功能各指标的相关性

	TSH (mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TgAb	TPOAb
r 值	0.803	-0.616	-0.539	0.799	0.804
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体, TgAb: 甲状腺球蛋白抗体, TSH: 促甲状腺激素, FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸, FT₄: 游离甲状腺素

3 讨论

HT 是自身免疫性疾病,受环境及普遍食盐加碘影响,近年来患病率逐渐上升,在女性中多发,有研究表示 HT 与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的发病有关^[8]。随病情进展,HT 甲状腺滤泡破坏到一定程度,部分患者逐渐出现甲状腺功能减退,因此,若能采用有效指标明确 HT 患者病情严重程度,便能在早期进行干预,从而改善其结局。miRNA 是一类高度保守且长度短的内源性小分子,参与个体发育、机体代谢,并影响着免疫系统的发展,与多种疾病相关,包括心血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等^[9]。多种 miRNA 被发现与 HT 有关,如血清 miR-155 在 HT 患者中显著上调,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^[10]。miR-142-5P 在 HT 发病机制中起着重要作用,在患者受损的滤泡上皮细胞和血清中高表达,且与 TgAb 呈正相关^[11]。而本研究所选用 miRNA-146a 及 miR-454 也与 HT 进展有关。

TSH 是腺垂体分泌的促进甲状腺生长和行使功能的激素,能促进甲状腺激素的释放和促进 T₃、T₄ 的合成,全面促进甲状腺功能,是反映甲状腺功能的关键指标^[12]。TgAb、TPOAb 属于破坏性抗体,TgAb 催化 Tg 水解,影响甲状腺激素合成,TPOAb 的破坏作用通过激活补体、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和致敏作用的 NKT 细胞直接杀伤等机制,使甲状腺激素合成减少,导致甲状腺功能减退;多数学者认为高水平 TPOAb 是甲状腺功能低下的重要危险因素^[13]。本研究中,HT 患者 3 个亚组中 TgAb、TPOAb 水平均高于健康组,且随 HT 患者甲状腺功能减退而升高;HT-B 组、HT-C 组 TSH 水平均高于健康组,HT-B 组、HT-C 组 FT₃、FT₄ 水平低于健康组,说明较高水平的 TgAb、TPOAb 对 HT 患者的甲状腺功能造成损伤,破坏了甲状腺的滤泡功能,导致 FT₃、FT₄ 合成减少,TSH 升高,且与患者的甲状腺功能损伤程度相关。

miRNA-146a 位于人第 5 号染色体上,能调控调节性 T 细胞(Treg 细胞)对 Th1 细胞的抑制能力,导致 γ 干扰素(IFN- γ)的分泌增多,促进炎症反应发生,并通过核转录因子(NF)- κ B、白细胞介素 1 受体关联激酶 1 (IRAK1)、激活诱导型肿瘤坏死因子受体 6 (AITR6) 等参与多种自身免疫性疾病的发展^[14]。miRNA-146a 在系统性红斑狼疮患者血清中

表达降低,并与 C 反应蛋白存在相关性,可反映病情变化,有助于判断病情进展^[15]。miRNA-146a 在 PTC 中表达升高,并与淋巴结转移、肿瘤分期等相关^[16]。李文祥等^[17]研究表明,miR-146a 可激活 NF- κ B 通路抑制血管平滑肌细胞增殖,并通过上调增殖细胞核抗原(PCNA)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 及 cyclin D1 的表达,从而促进甲状腺癌的发展。还有研究表明 miRNA-146a 通过参与 CD4⁺T 细胞功能异常最终影响自身免疫性甲状腺炎的发生及发展^[18]。而本研究中,HT-A 组、HT-B 组、HT-C 组外周血 miRNA-146a 表达水平均高于健康组,且 miR-146a 与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关,与 FT₃、FT₄ 呈负相关,说明 miR-146a 参与 HT 疾病进展,其表达水平与 HT 甲状腺功能减退相关。HT 是 T 细胞介导的甲状腺特异性自身免疫性疾病,近年来对 HT 的发病机制研究结果大多指向甲状腺组织中 CD4⁺T 细胞的浸润及 Th1/Th2、Th17/Treg、细胞之间比例失衡^[19]。而 miR-146a 在调节免疫细胞的增殖和抑制炎症反应中起着重要作用,miR-146a 参与了导致 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞释放的 Th1 类细胞因子 IFN- γ 增加,导致 Th1/Th2 的失衡,说明 miR-146a 的高表达对 HT 患者出现甲状腺功能减退有促进作用^[20]。

miR-454 参与免疫细胞的分化、调节机体免疫反应,同时参加肿瘤免疫,在结肠癌、非小细胞肺癌、肝癌中均发挥着重要作用^[21]。miR-454 的高表达促进了去泛素化酶(Cylindromatosis, CYLD)蛋白的表达,从而促进癌细胞发育生长,影响结直肠癌患者病情的发生、发展及转移播散^[22]。也有研究表明 miR-454 在肝癌组织中较癌旁组织高表达,其高表达提示预后不良^[23]。miR-454 能通过下调 N-myc 下游基因 2 并抑制 WNT/ β 连环蛋白信号传导,从而降低前列腺癌细胞增殖。本研究中,HT-A 组、HT-B 组、HT-C 组外周血 miR-454 表达水平均高于健康组,且随 HT 患者甲状腺功能减退而升高,并与 TSH、TgAb、TPOAb 均呈正相关,与 FT₃、FT₄ 呈负相关,说明 miR-454 参与 HT 进展,能作为 HT 甲状腺功能减退相关预测指标。张顺霞等^[24]采用 miRNA 芯片技术筛查发现 HT 患者病变甲状腺中 miR-454 及 miR-146a 均高表达。当然本文也存在一定不足,本研究中样本量较少,且为单中心研究,后期将扩大样本量,联合多中心进行研究,以完善本研究。

综上,HT 患者外周血中 miR-146a 及 miR-454

水平均较健康人高,miR-146a 及 miR-454 可能与甲状腺功能减退相关,或可用于疾病严重程度的标志。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): 133-141. DOI: 10.1530/EJE-16-0737.
- [2] 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. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20150146.
- [3] Xiao WZ, Lu AQ, Liu XW, et al. Role of miRNA-146 in proliferation and differentiation of mouse neural stem cells [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(5): e00245. DOI: 10.1042/BSR20150088.
- [4] Wang X, Liu B, Wen F, et al. MicroRNA-454 inhibits the malignant biological behaviours of gastric cancer cells by directly targeting mitogen-activated protein kinase 1 [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(4): 65. DOI: 10.3892/or.2022.8276.
- [5] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 697-698.
- [6] 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. 甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能减退症 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(11): 967-971. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2007.11.032.
- [7] 朱铁虹. 甲状腺功能减退症的诊断与治疗 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(2): 142-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2007.02.024.
- [8] 凌煜玮, 赵菁, 韩婧, 等. 桥本甲状腺炎对甲状腺微小乳头状癌的影响及相关因素分析 [J]. *新医学*, 2018, 49(7): 511-516. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.07.011.
- [9] Hashimoto A, Kinoshita H, Isobe H, et al. Airway obstruction caused by acute transient thyroid swelling following fine needle aspiration biopsy of thyroid gland [J]. *Nihon Shochu Chiryō Igakukai Zasshi*, 2018, 25(3): 195-196. DOI: 10.3918/jsicm.25_195.
- [10] 张超, 赵术涛, 刘昊, 等. 甲状腺组织中 miR-155 的表达对桥本甲状腺炎癌变的预测价值 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2015, 30(3): 222-224.
- [11] 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. DOI: 10.1186/s12967-016-0917-6.
- [12] Bayramoglu Z, Kandemirli SG, Caliskan E, et al. Assessment of paediatric Hashimoto's thyroiditis using superb microvascular imaging [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(12): 1059. e9-1059. e15. DOI: 10.1016/j.crad.2018.07.099.
- [13] Brčić L, Barić A, Gračan S, et al. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(5): 567-576. DOI: 10.1007/s40618-018-0955-4.
- [14] 赵娜, 赵姝洁, 李玉姝. MicroRNA-146 参与碘诱导 NOD. H-2h4 小鼠自身免疫性甲状腺炎 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(10): 1159-1162. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.10.002.
- [15] Hou T, Liao J, Zhang C, et al. Elevated expression of miR-146, miR-139 and miR-340 involved in regulating Th1/Th2 balance with acute exposure of fine particulate matter in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 68-77. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.003.
- [16] Cho S, Lee HM, Yu IS, et al. Differential cell-intrinsic regulations of germinal center B and T cells by miR-146a and miR-146b [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2757. DOI: 10.1038/s41467-018-05196-3.
- [17] 李文祥, 章焱华, 吕冠, 等. miRNA-146a 在桥本甲状腺炎合并乳头状甲状腺癌组织中的表达及其对甲状腺癌 K1 细胞的调控作用 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(5): 529-532. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.05.08.
- [18] 杨佳, 刘星星, 范恒. miR-146a 与固有免疫应答的研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(2): 256-260. DOI: CNKI:SUN:XBFM.0.2017-02-024.
- [19] 何雨峰, 李宁侠, 董恒利, 等. 循环 miR-146a 水平对亚临床甲状腺功能减退症病人冠状动脉粥样硬化性心脏病的预测价值观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(23): 3468-3471. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2018.23.020.
- [20] Li T, Li M, Xu C, et al. miR146a regulates the function of Th17 cell differentiation to modulate cervical cancer cell growth and apoptosis through NFκB signaling by targeting TRAF6 [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 2897-2908. DOI: 10.3892/or.2019.7046.
- [21] Wang F, Yan J. MicroRNA-454 is involved in regulating trophoblast cell proliferation, apoptosis, and invasion in preeclampsia by modulating the expression of ephrin receptor B4 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 746-753. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.055.
- [22] Shi Z, She K, Li H, et al. MicroRNA-454 contributes to sustaining the proliferation and invasion of trophoblast cells through inhibiting Nodal/ALK7 signaling in pre-eclampsia [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 298: 8-14. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.10.012.
- [23] 陈建清, 陶元平, 杨远, 等. MicroRNA-454-3p 通过靶向 VGLL4 促进肝细胞癌的生长 [J]. *贵州医药*, 2020, 44(11): 1683-1686. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2020.11.001.
- [24] 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. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.36.047.

(收稿日期: 2021-03-18)