

# 自身免疫性甲状腺疾病的代谢组学研究进展

曾奕斐<sup>1</sup>, 陈宏志<sup>1</sup>, 李静蔚<sup>2</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院乳腺甲状腺外科, 山东 济南 250014

**摘要:** 自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一组常见的内分泌系统疾病,可导致甲状腺激素过度分泌以及随之而来的全身代谢功能障碍,从而影响全身多个器官系统,临床主要包括桥本甲状腺炎(HT)和Graves病(GD)。现代医学对其发病机制尚不十分明确。代谢组学可以综合评估机体内源性代谢物,通过对某一特定疾病过程中所有低分子量代谢产物同时进行定性和定量分析,能够直接有效地反映疾病发生过程中基因和蛋白质表达的微小变化,从而探究与AITD类疾病发病可能相关的作用靶点及代谢通路,进一步完善本病相关的发病机制,从而提供诊断参考依据,指导临床治疗。

**关键词:** 自身免疫性甲状腺疾病; 桥本甲状腺炎; Graves病; 发病机制; 代谢组学

**中图分类号:** R593.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)12-1714-03

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)包括临床常见的桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)和毒性弥漫性甲状腺肿(Graves' disease, GD),此外还有萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis, AT)、产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis, PPT)等。这类疾病的发病机制均尚不完全明确,既往研究成果普遍认为与遗传因素、免疫细胞因子、细胞凋亡、环境因素等密切相关。临床试验表明,AITD的发生可能与多种代谢通路的紊乱致使相关代谢产物发生变化相关。代谢组学通过确立生物标志物,为进一步探究该类疾病的发病机制、以及药物作用机制提供了依据和基础,具有良好研究前景。

## 1 AITD发病机制

**1.1 代谢因素** 近年来代谢组学研究结果表明在甲状腺疾病的发病及发展过程中,人体内多种代谢通路及代谢产物均可产生不同程度的影响<sup>[1]</sup>,其中主要包括糖脂代谢、氨基酸代谢、多胺类代谢等<sup>[2-3]</sup>,其中糖脂代谢与AITD类疾病的发病密切相关,这也是1型糖尿病(T1DM)患者罹患AITD类疾病的风险更高的重要原因<sup>[4]</sup>。

**1.2 其他相关因素** 现代医学(AG)认为本病发病相关的其他因素主要包括遗传因素、免疫因素、营养因素、细胞凋亡因素等<sup>[5]</sup>。

AITD的发病表现出较明显的家族聚集性,可能与某些特定易感基因相关<sup>[6]</sup>;相关研究表明,miR-126、miR-17-92簇等多种微小RNA可以通过调控各种免疫通路,影响免疫细胞的增殖分化以及凋亡<sup>[7-8]</sup>。另一方面,免疫细胞因子(CK)的异常表达导致细胞因子紊乱,从而影响自身免疫机制,导致甲状腺上皮细胞的生长分化以及增殖,直接或间接参与了AITD的

发病<sup>[9]</sup>。而机体内微量元素(硒、碘、铁等)的长期过量摄入,可以增强高碘甲状腺球蛋白(Tg)的免疫原性,参与AITD类疾病的发生<sup>[10-11]</sup>。此外近年还有文献报道,临床46.5%桥本甲状腺炎患者的血清可以检测到幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)抗体,提示Hp感染也可能与本病的发病相关<sup>[12]</sup>。

## 2 AITD发病过程中的相关代谢组学研究

**2.1 AITD的发病与糖类代谢紊乱密切相关** GD临床主要表现为Graves眼病(GO),以上眼睑退缩、眼睑滞后、肿胀、红斑、结膜炎和眼睛凸出等为主要临床特征。AITD患者体内多种糖类代谢指标水平较正常人群偏高,包括嘌呤代谢产物、糖化血红蛋白(HbA1c)等,表明其发病机制可能与糖类代谢紊乱密切相关。

2018年一项基于非靶向代谢组学的临床研究证实了这一点<sup>[13]</sup>,该研究以探究GD潜在代谢标志物为终点,发现在GO患者的血清代谢物中,多种代谢物发生了差异,其中1,5-脱水葡萄糖醇(AG)和乙醇胺水平在GD和GO患者中存在显著差异,而GO患者中嘌呤代谢的代谢中间体(IMP、黄嘌呤和尿酸)水平较高。从而得出,GD患者体内多种血清代谢物发生了变化,表明糖类代谢紊乱可能是GD、GO发病的一个重要因素。同时2020年一项回顾性研究<sup>[14]</sup>将入组患者分为单纯T1DM组及合并AITD组,通过随访1年前后患者代谢指标水平,包括HbA1c、促甲状腺激素(TSH)、血压、BMI等,统计学分析得出合并AITD组中的谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)阳性滴度明显高于单纯T1DM组( $Z=-7.385, P<0.01$ ),且空腹血糖和HbA1c水平更高( $Z=-2.103, P=0.035; Z=-2.441, P=0.015$ )。AITD与T1DM作为两种常见的自身免疫性疾病,存

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.12.029

**基金项目:** 全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]36号);山东省医药卫生科技发展计划项目(202016001022);齐鲁卫生与健康领军人才(鲁卫人学[2020]3号)

**通信作者:** 李静蔚, E-mail: 71000395@stutcm.cn

在多个相似的发病因素,两者相互影响<sup>[15]</sup>,AITD患者机体内糖类代谢、胰岛素代谢紊乱均与其起病、发展及预后相关。

**2.2 AITD类疾病与血脂代谢密切相关** 研究表明,甲状腺激素对脂质的合成和代谢可直接产生影响,通过刺激游离脂肪酸的主要来源白色脂肪组织的分解<sup>[16]</sup>,以及促进外周组织对游离脂肪酸的摄取,从而影响脂肪酸代谢。甲状腺疾病患者可通过多种代谢途径影响脂类的合成、代谢,产生明显血清代谢物差异<sup>[17]</sup>。2018年一项回顾性观察分析选取AITD患者(GD患者87例、HT患者17例、毒性甲状腺肿患者11例、亚急性甲状腺炎患者4例及产后甲状腺炎患者1例),通过代谢组学图谱分析得出小极低密度脂蛋白中的三酰甘油、极小极低密度脂蛋白中的三酰甘油、大低密度脂蛋白中的三酰甘油(FDR=0.04)三类代谢物间显示出明显差异<sup>[18]</sup>。

相反,HT患者体内多发脂肪代谢紊乱,也可以影响血清甲状腺激素水平。有研究结果表明随甲状腺功能减退,LDL-C的清除率降低,脂蛋白脂酶的活性受到甲状腺激素的抑制,最终导致血清总胆固醇水平升高;而甲状腺功能亢进患者可加速体内血脂的分解和合成,使体内的脂质合成少于脂质降解,从而提高血清三酰甘油的清除率<sup>[19]</sup>。证实AITD类疾病与血脂代谢密切相关。

Liu等<sup>[14]</sup>研究结果表明,GD患者、HT患者与正常人群间总胆固醇、HDL-C、LDL-C、三酰甘油、FBG、FT3、FT4和TSH均呈显著差异( $P<0.01$ )。而三组之间的游离脂肪酸的分布相似。可能由于在甲亢状态下,白色脂肪组织脂解作用的显著增加将伴随着氧化组织如肝脏和肌肉中游离脂肪酸摄取的增加。相反,在甲减状态下,白色脂肪组织的脂解减少伴随着肝脏对游离脂肪酸的摄取减少。对人类和啮齿动物的研究发现,甲状腺激素通过调节去饱和酶、磷脂酶和酰基转移酶在内的多种酶来改变磷脂成分,从而影响磷脂代谢<sup>[20]</sup>。同时高脂肪饮食增加了神经酰胺(NS)和鞘磷脂合成酶(SMS)在肝脏中的积累,T3处理抑制了高脂肪饮食大鼠NS和SMS的产生<sup>[21]</sup>。

**2.3 AITD患者体内多种多胺类代谢物表现出显著差异** 多胺类代谢物包括多胺前体、多胺和多胺分解代谢产物。在代谢组学中,多胺是所有活细胞中不可或缺的聚阳离子,在甲状腺生长和核酸代谢的调节中起作用<sup>[22]</sup>。较常见和功能性的多胺是腐胺(PUT)、亚精胺(SPD)和精胺(SPM)。尤其是SPM和SPD,在活细胞中起着重要的生理作用,包括调节离子通道、基因转录和翻译以及保护免受氧化损伤。研究表明,AITD类疾病的发生机制可能与某些多胺类代谢物的差异变化表现出一定相关性。Jing等<sup>[23]</sup>发现GD和HT患者的左旋精氨酸、左旋鸟氨酸、赖氨酸和胍丁胺水平均高于正常对照组,而腐胺、1,3-二氨基丙烷、SPM、N-乙酰腐胺水平低于正常对照组。且GD患者亚精胺、N-乙酰亚精胺(NSPD)和 $\gamma$ -氨基丁酸显著升高,1,5-戊二胺较低,而HT患者NSPD显著降低;TGAb阳性患者中只有SPM和NSPD显著低于正常对照组。以及所有AITD患者中,SPM与亚精胺的比例显著降低。有研究表明,NSPD可能是预测pTAb进展为显性甲状腺功能减退的潜在危险因素,而SPM水平降低与甲状腺自身免疫密

切相关<sup>[24]</sup>。

**2.4 AITD类疾病可影响多种氨基酸代谢** 甲状腺激素在调节氨基酸代谢中起着关键作用<sup>[25]</sup>。目前的研究发现,一些氨基酸在甲状腺机能亢进性糖尿病患者和甲状腺机能减退性甲状腺机能亢进患者中以类似的模式出现。Li等<sup>[14]</sup>针对AITD的非靶向代谢组学研究中显示GD组与HT组的血清谷氨酰胺水平均升高,L-谷氨酸、L-瓜氨酸和牛磺酸水平降低;而GD组甘氨酸、L-丝氨酸、L-鸟氨酸、L-精氨酸水平较高。有研究表明,在GD患者从甲亢向甲状腺功能正常的过渡中,某些血清氨基酸没有显著变化<sup>[26]</sup>。除此之外,由骨关节炎患者眼眶脂肪、结缔组织收集的代谢谱表明,与健康对照组相比,24种代谢物在糖尿病肾病患者中表现出显著差异,包括11种化合物水平的上调以及13种化合物含量的下调<sup>[13]</sup>。上调的氨基酸代谢物包括脯氨酸、延胡索酸和苯丙氨酸,它们与血液代谢物分析中的表达模式一致。而GO患者组织中核苷酸代谢的中间产物(腺嘌呤、鸟苷和肌苷)水平降低,且伴随着核糖、葡萄糖6-磷酸和果糖6-磷酸的减少。

**2.5 AITD患者胆汁酸组分表达存在显著差异** 甲状腺激素不仅直接调节胆汁酸的代谢过程,还通过改变胆固醇水平和肠蠕动间接影响胆汁酸的产生。因此,在甲亢和甲减的情况下,胆汁酸的分布可能会有所差异。有研究证据表明,循环胆汁酸是重要的糖脂和能量代谢的代谢信号分子<sup>[27]</sup>。Li等<sup>[14]</sup>研究表明,与健康对照组相比,GD组患者的甘氨酸胆酸(GDCA)、鹅去氧胆酸(CDCA)和脱氧胆酸(DCA)水平降低,而HT组患者的胆酸(CA)水平升高,GDCA水平降低。该非靶向代谢组学研究表明在AITD患者(GD、HT患者)中,多种胆汁酸组分出现表达差异,但具体相关胆汁酸代谢通路尚不明确。

**2.6 AITD的发病可能影响骨代谢** 既往普遍认为高水平的甲状腺素可增加骨转换速率,导致骨质流失,也有研究者认为是TSH独立于甲状腺素对骨代谢产生影响。在甲亢或甲状腺毒症状态下都会不同程度地引起骨量减少,促进骨质疏松,导致骨折风险增加。而在甲减状态时,生长激素和胰岛素样生长因子受体-1减少,引起成骨障碍<sup>[28]</sup>。另一方面,TSH可以通过抑制RANKL和TNF- $\alpha$ 的形成以及下调Wnt和VEGF信号,抑制破骨细胞成熟,减少成骨细胞形成。此外,AITD患者自身免疫机制紊乱,直接或间接影响骨代谢,增加骨折及骨质疏松的风险<sup>[29]</sup>。因此,AITD患者更易出现骨量减少、骨质疏松甚至骨折,其相关因素包括甲状腺素、促甲状腺素及免疫三重因素,具体作用机制尚不明确,尤其是AITD患者中的免疫机制对骨代谢的影响目前尚无公论。

还有代谢组学相关研究表明,HT与甲状腺癌可共同表达磷脂酰乙醇胺结合蛋白1<sup>[30]</sup>,说明二者可能在发病机制中存在一定相似的病理生理学基础及代谢通路,也表明HT可能是甲状腺癌的一种前期表现状态,两者在发病过程中密切相关<sup>[31-32]</sup>。

### 3 目前问题及展望

代谢组学应用于临床研究具有良好前景及优势。本文通过整合目前国内外关于AITD类疾病的相关代谢组学研究,发

现 AITD 患者体内的多种代谢通路及相关血清代谢产物与正常人群存在显著差异,在探究其发病机制及干预治疗中,可以通过早期干预体内的相关代谢通路,寻找 AITD 类疾病发病相关的准确靶点及安全有效的治疗手段<sup>[33]</sup>。

基于现有 AITD 类疾病相关代谢组学研究成果,笔者认为,可以从已知研究成果中与本病发生高度相关的代谢通路入手,基于数据分析,深入挖掘研究 AITD 类疾病发病高度相关的代谢产物,剖析相关代谢通路,完善相关发病机制,为 AITD 类疾病的临床诊断及治疗提供完备的理论依据。

## 参考文献

- [1] 张玉洁,孟召伟,章明放,等.甲状腺疾病的代谢组学研究现状[J].国际内分泌代谢杂志,2019,39(3):173-177.
- [2] 危阳洋,王彩虹,李伟,等.甲亢患者血清和尿液的核磁共振代谢组学研究[J].高等学校化学学报,2010,31(2):279-284.
- [3] 汪晓露,赵勇,谢敏,等.自身免疫性甲状腺疾病的代谢组学研究进展[J].中西医结合研究,2021,13(2):122-125.
- [4] Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases [J]. Diabetol Int, 2018,9(2):108-112.
- [5] 肖复茜.自身免疫性甲状腺病发病机制的研究进展[J].河北医学,2011,17(11):1555-1558.
- [6] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review [J]. J Autoimmun, 2015, 64:82-90.
- [7] 丁祥梅,彭辉勇,柳迎昭.微小 RNA 在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2020,30(1):80-85.
- [8] Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity [J]. Immunol Res, 2012, 54(1/2/3):204-213.
- [9] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy [J]. Best Pract Res; Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(1):101388.
- [10] Rayman MP. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease [J]. Proc Nutr Soc, 2019, 78(1):34-44.
- [11] Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J, et al. Role of heme in intracellular trafficking of thyroperoxidase and involvement of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generated at the apical surface of thyroid cells in autocatalytic covalent heme binding [J]. J Biol Chem, 1999, 274(15):10533-10538.
- [12] Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, et al. The association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's thyroiditis [J]. Acta Med Iran, 2013, 51(5):293-296.
- [13] Ji DY, Park SH, Park SJ, et al. Comparative assessment of Graves' disease and main extrathyroidal manifestation, Graves' ophthalmopathy, by non-targeted metabolite profiling of blood and orbital tissue [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9262.
- [14] Li L, Liu S, Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus; same pathogenesis; new perspective? [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2020, 11:2042018820958329.
- [15] 周泳雯,严晋华,郑雪瑛,等.成年 1 型糖尿病合并自身免疫性甲状腺疾病的患病情况及糖脂代谢差异[J].中华糖尿病杂志, 2020, 12(8):600-605.
- [16] Klieverik LP, Coomans CP, Enderit E, et al. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo [J]. Endocrinology, 2009, 150:5639-5648.
- [17] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5):259-269.
- [18] Struja T, Eckart A, Kutz A, et al. Metabolomics and their ability to distinguish thyroid disorders: a retrospective pilot study [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(4):256-260.
- [19] Lei Y, Yang J, Li H, et al. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7):e22929.
- [20] Montoya GA, Strauss V, Fabian E, et al. Mechanistic analysis of metabolomics patterns in rat plasma during administration of direct thyroid hormone synthesis inhibitors or compounds increasing thyroid hormone clearance [J]. Toxicol Lett, 2014, 225(2):240-251.
- [21] Iannucci LF, Cioffi F, Senese R, et al. Metabolomic analysis shows differential hepatic effects of T<sub>2</sub> and T<sub>3</sub> in rats after short-term feeding with high fat diet [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1-10.
- [22] Matsuzaki S, Suzuki M. Thyroid function and polyamines II. thyrotropin stimulation of polyamine biosynthesis in the rat thyroid [J]. Endocrinol Japon, 1975, 22(4):339-345.
- [23] Song J, Shan Z, Mao J, et al. Serum polyamine metabolic profile in autoimmune thyroid disease patients [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(5):727-736.
- [24] 宋婧.多胺代谢在自身免疫性甲状腺疾病发病机制中的作用及机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [25] Piras C, Arisci N, Poddighe S, et al. Metabolomic profile in hyperthyroid patients before and after antithyroid drug treatment; Correlation with thyroid hormone and TSH concentration [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 93:119-128.
- [26] Chng CL, Lim AYY, Tan HC, et al. Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease [J]. Thyroid, 2016, 26(10):1422-1430.
- [27] Watanabe M, Houten SM, Mataka C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. Nature, 2006, 439(7075):484-489.
- [28] 时鹤,崔岱.自身免疫性甲状腺疾病与骨代谢[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2020,13(1):68-72.
- [29] Zhang W, Zhang Y, Liu Y, et al. Thyroid-stimulating hormone maintains bone mass and strength by suppressing osteoclast differentiation [J]. J Biomech, 2014, 47(6):1307-1314.
- [30] Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140(6):1021-1026.
- [31] Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2017, 37(5):393-400.
- [32] 赵祯,马宇,沈国华,等.代谢组学在甲状腺疾病中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(1):49-52.

收稿日期:2021-04-22 修回日期:2021-06-17 编辑:叶小舟