

· 综述 ·

预测抗甲状腺药物治疗 Graves 病复发的分子标志物

崔雯锦, 相萍萍, 陈国芳, 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院 江苏省中医药研究院内分泌科, 江苏 南京 210028

摘要: 抗甲状腺药物(ATD)治疗 Graves 病(GD)有较高的复发率,寻找可以判断 ATD 治疗 GD 预后的标志物十分重要。近来,核酸分子标志物,如单核苷酸基因多态性(SNP)和微小 RNA(microRNAs)以及代谢组学标志物等分子标志物逐渐被用于 GD 的诊断和预后评估。其中,SNP 在预测 ATD 治疗 GD 的缓解或复发中有较大价值。明确上述小分子物质与 ATD 治疗后 GD 复发的相关性,有助于寻找新的影响 GD 预后的因素,为治疗决策提供更精准的指导。本文对新型分子标志物在 GD 复发风险预测中的价值和未来研究方向做一综述。

关键词: Graves 病; 复发; 核酸分子标志物; 代谢组学标志物

中图分类号: R581.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0110-06

Molecular markers for predicting Graves' disease recurrence treated with antithyroid drugs

CUI Wen-jin, XIANG Ping-ping, CHEN Guo-fang, LIU Chao

*Department of Endocrinology, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital**Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China**Corresponding author: LIU Chao, E-mail: liuchao@nfmcn.com*

Abstract: In view of the high recurrence rate of Graves' disease (GD) treated with antithyroid drugs (ATD), it is very important to find suitable markers with prognostic value for ATD treatment of GD. Recently, nucleic acid markers, such as single nucleotide polymorphism (SNP), microRNAs and metabolomics parameters, have been gradually used in the diagnosis and prognosis assessment of GD. Among them, SNP is of great value in predicting the remission or recurrence of GD treated with ATD. Clarifying the relationship between the above small molecules substances and the recurrence of GD after ATD treatment is helpful to find out the new factors affecting the prognosis of GD, and provide more precise guidance for treatment decision-making. This paper reviews the research on the value of new molecular markers in the prediction of GD recurrence risk and the future research direction.

Keywords: Graves' disease; Recurrence; Nucleic acid markers; Metabolomics parameters

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81904149); Pilot Project on Clinical Collaboration between Chinese and Western Medicine for Major Difficult Diseases of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (2018); Leading Talents of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province (SLJ0209)

抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)的上市已有 70 年历史,目前依然是多数国家针对 Graves 病(Graves' disease, GD)的一线用药,具有安全、简便、经济、易为患者所接受等优点,但其居高不下的复发率成为困扰医患双方最大的难题。ATD 治疗后 GD 的复发与多种因素相关,包括年轻(<40 岁)、吸烟、甲状腺肿、Graves 眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)、高促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)水平以及基因标志物等^[1-2]。近年来,有学者根据常用临床参数构建了

GD 复发风险评分(GRAFRS)和临床严重程度评分(clinical severity score, CSS)两大预测模型^[3-4]。然而,无论是单一因素,还是两种预测模型,其在 ATD 治疗 GD 预后判断方面均存在敏感性和特异性较低的缺陷。因此,越来越多的研究聚焦于分子标志物与 GD 复发风险的关系,如甲状腺球蛋白基因外显子 33(Tg gene in exon 33, Tg-E33)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)基因、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因和酪氨酸蛋白磷酸酶非受体型 22(protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.023

基金项目: 国家自然科学基金(81904149); 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(2018); 江苏省中医药领军人才项目(SLJ0209)

通信作者: 刘超, E-mail: liuchao@nfmcn.com

PTPN22)基因等^[5]。循环中某些微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)可能参与GD的发病,有望成为治疗靶点以及预测GD患病和治疗后复发风险的新型生物标志物^[6]。此外,代谢组学小分子物质在体内的浓度改变亦可以判断包括GD在内的一系列疾病的预后^[7-9]。本文重点讨论新型分子标志物在GD复发风险预测中的价值和未来研究方向。

1 核酸分子标志物

1.1 与GD复发相关的核酸分子标志物

单核苷酸基因多态性(SNP)与自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的发生发展密切相关。目前发现的GD易感基因有:甲状腺球蛋白(Tg)基因^[5],与免疫调控相关的基因如CTLA-4基因、HLA基因、CD40基因、PTPN22基因^[5]、叉头样转录因子3(Foxp3)基因^[10]、维生素D相关基因^[11-12],以及血管内皮生长因子(VEGF)基因^[13]等。其中,部分易感基因多态性被证实与GD复发相关。除易感基因外,miRNAs也被证实参与GD的发生发展,可以作为判断ATD治疗GD预后的分子标志物^[6, 14]。

1.1.1 Tg基因(C/T)

Tg基因是第一个被证明与AITD易感性相关的甲状腺自身抗原基因,位于人类染色体8q24.2-q24.3,长300 kb,共有48个外显子。研究表明,自身抗原特异性基因TgE-33 SNP会改变Tg结构,可能诱发与免疫调节基因HLA-DR3 SNP之间的相互作用,显著增加GD患病风险,同时,可促进抗原向T细胞呈递,参与GD发病过程^[15]。早期,台湾学者纳入215例GD患者,探究Tg-E33 SNP与GD复发的关系,发现相较CT/TT基因型,Tg-E33 CC基因型患者停药后3年内复发率最高^[5]。相反,在土耳其人群中并没有发现Tg-E33 SNP与GD复发的相关性^[16]。近来,卢洪文等^[17]在山东潍坊地区汉族GD患者中也证实,Tg-E33 CC基因型以及C等位基因携带患者停药后的TRAb水平明显增高,复发风险较高。提示Tg-E33 SNP与GD复发的相关性可能与不同种族的遗传背景差异有关,即存在Tg-E33 SNP的亚洲GD患者更易复发。

1.1.2 与免疫调控相关的基因

1.1.2.1 CTLA-4基因(A/G)

CTLA-4基因在2号染色体上,位于2q33,是T细胞活化的负调节因子,特异地抑制细胞和体液免疫反应。CTLA-4基因中的两类SNP,CT60(rs3087243)和49A/G(rs231775),会导致T细胞表面CTLA-4蛋白表达下降,促进T细胞活化,诱发GD^[18]。对172例波兰GD患者的基因多态性研究证实,在CT60(rs3087243)基因中,G等位基因的存在使患者对ATD治疗的应答率显著下降。多元logistic回归分析也提示,CT60 SNP可以作为GD复发的独立风险因素^[19]。此外,49A/G(rs231775)基因中的G等位基因与亚洲人群ATD停药后GD复发有关^[20]。同时,在西班牙人群中也发现,49A/G SNP GG基因型的缺失可作为ATD治疗后GD长期缓解的独立预测因子^[21]。

1.1.2.2 HLA基因

HLA基因区域位于6号染色体短臂上,包含编码免疫应答相关蛋白的基因序列。II类区域编码T淋巴细胞表面表达的膜结合蛋白,参与抗原的处理和表达

并递呈给CD4⁺T细胞,其中,DRB1、DQA1和DQB1分子具有高度多态性,在CD4⁺T细胞的抗原呈递和维持自身抗原免疫耐受中发挥作用。HLA II类区域是多数自身免疫性疾病发病的易感部位^[22]。HLA-DRB1*03是最初被发现与GD易感性有关的等位基因,随后,HLA-DQA1*05和HLA-DQB1*02基因被陆续报道与GD的发生发展有关^[23]。Vos等^[3]证实,荷兰GD患者的HLA-DQA1*05、HLA-DRB1*03和HLA-DQB1*02 SNP与ATD停药后GD的复发风险相关,并作为遗传预测因子,被纳入GREAT+评分模型。

1.1.2.3 PTPN22基因(C/T)

PTPN22是T细胞受体信号转导的负调控因子,位于染色体1p13上,该基因编码的淋巴样蛋白酪氨酸磷酸酶(LYP)是T细胞活化的强效抑制剂,表达于淋巴细胞中与Csk激酶的SH3结构域相互作用,抑制T细胞活化。在PTPN22基因的1858核苷酸处发现一个SNP,1858 C/T(rs2476601),能将密码子620中的精氨酸(Arg620)转变为色氨酸(Trp620),带有Trp620的LYP不能正确结合Csk的SH3结构域,可能降低LYP的抑制作用^[22]。PTPN22-1858 C/T已成为多种自身免疫性疾病的常见致病基因,包括1型糖尿病、类风湿性关节炎以及GD^[22]。关于此类基因在GD预后判断中的作用,目前仅有一篇文献报道。在这项试验中,研究者首次在欧洲人群中发现了PTPN22 C/T SNP与GD复发的相关性,并将PTPN22 C/T SNP也纳入GREAT+评分标准中^[3]。

1.1.2.4 CD40基因

CD40是肿瘤坏死因子(TNF)受体家族成员之一,主要表达于B细胞和抗原提呈细胞,是一种主要的共刺激分子,诱导B细胞的增殖、分化和免疫球蛋白的产生,在抗原提呈细胞与T细胞的相互作用中发挥重要作用,参与多种自身免疫性疾病的发生和发展。在GD动物模型中,可以观察到甲状腺滤泡上皮细胞CD40表达上调,促进甲状腺特异性自身抗体的产生,在GD的发病机制中扮演重要角色。CD40基因位于染色体20q11上,在CD40基因启动子区21号位的Kozak序列中,存在一个功能性区域,rs1883832(C/T),C等位基因可以提高CD40信使RNA(mRNA)翻译的效率,上调B细胞和甲状腺滤泡上皮细胞CD40的表达,增加TRAb的产生,诱导GD发病^[24]。Wang等^[25]研究预测台湾地区GD人群复发的基因多态性标志物,检测了156例在ATD停药后3年内复发患者的6种CD40 SNP。结果提示,CD40基因中rs745307(C/T)、rs11569309(C/T)和rs3765457(A/G) SNP与GD高复发风险相关。

1.1.3 miRNAs

miRNAs是由21~25个核苷酸组成的非编码的小RNA分子,在转录后水平调控基因表达,调节机体发育、代谢和免疫应答等过程,在多种疾病的发病机制中发挥关键作用,因此,作为除基因多态性以外的另一种核酸分子标志物被用于诊断和预测疾病预后。研究发现,与健康人群相比,GD患者部分miRNAs水平发生变化,例如,miR-210和miR-21-5p水平升高,miR155、miR146a以及miR-Let7d-5p水平下调。ROC曲线分析证实上述miRNAs水平的变化具有作为预测GD易感性的生物标志物的潜力。探究miRNAs水平变化与

GD 临床特征的相关性发现,血清 miR-210 水平与基线甲状腺素水平和 TRAb 水平呈正相关,miR-Let7d-5p 水平与是否存在 GO 和眼病活动程度以及 GD 严重程度呈负相关,而 miR-21-5p 的高表达与患者出现病情反复显著相关,并且,在校正了年龄、性别和 TRAb 等影响因素后,相关性仍然存在。ROC 分析提示,相比 TRAb 水平,miR-21-5p 水平变化对 GD 预后具有更好的判断价值^[6, 26]。Hiratsuka 等^[27]发现, GD 缓解组(34人)与难治组(29人,每天服用甲硫咪唑>10 mg 或丙硫氧嘧啶>150 mg 至少2年,TRAb 持续阳性)有6种 miRNAs 水平(Let-7g, miR-23b, miR-92a, miR-92b, miR-183 和 miR-339)存在差异。缓解组 miR-23b 和 miR-92a 水平较难治组显著升高。既往研究表明,两者可能是抑制免疫的中枢调节因子,可以抑制多种炎症细胞因子表达,从而改善自身免疫性炎症反应过程。

miRNAs 不仅参与 GD 发病与难治过程,也可能与 GD 停药后复发相关。Li 等^[14]研究循环 miR-346 水平变化是否在预测浙江宁波地区 GD 患者复发中发挥作用,纳入 103 例患者,在停药后至少随访 1 年,有 36 例(35.0%) 在 ATD 停药后 1 年内复发,且基线或停药时血清 miR-346 低表达与 GD 患者停药后 1 年内复发相关。Cox 回归分析进一步证实,基线和停药时 miR-346 水平下降均是 GD 复发的独立危险因素。miR-346 在 GD 的发病过程中发挥负向调控作用,miR-346 表达下调会引起滤泡辅助性 T 细胞比例升高,同时,miR-346 水平与血清 TRAb 水平呈负相关,这可能是 miR-346 水平下调与 GD 复发相关的原因。

综上所述,Tg-E33、CTLA-4、HLA、PTPN22 和 CD40 基因多态性以及循环 miR-346 水平下降与 ATD 停药后 GD 复发密切相关,可作为生物标志物判断患者的药物治疗转归,辅助临床医师为 GD 患者选择最佳治疗方案。值得注意的是,评估每种基因多态性的研究数量相对不足,多数研究样本量较少,研究质量不高。应针对不同种族做进一步的大样本量前瞻性研究和长期随访,确定上述基因多态性对 ATD 治疗 GD 复发或缓解的预测作用^[5]。此外,miRNAs 水平变化与 GD 复发的相关研究较少,且样本量小,研究人群局限,需要更多试验加以证实。

1.2 与顽固性 GD 相关的核酸分子标志物 ATD 停药后反复发作或 GD 长期药物治疗后不缓解(长期 ATD 治疗至少 5 年 TRAb 仍呈阳性)都归属于难治性甲状腺功能亢进范畴,也是甲状腺疾病研究中面临的重大难题之一^[28]。探索遗传因素在 GD 预后中的作用发现,部分核酸分子标志物与顽固性 GD 有关^[10],除上文提及的相关 miRNAs 水平变化外,一些 GD 易感基因也发挥重要作用。

1.2.1 Foxp3 基因(C/A) Foxp3 在调节性 T 细胞(Treg)表面高表达,是影响 Treg 细胞发育和功能的重要调节因子。Foxp3 基因多态性可改变其表达水平,影响 Treg 细胞免疫调节功能,诱发自身免疫性疾病。Treg 细胞的缺失可增加小鼠 GD 模型的易感性和严重程度^[10]。一项关于 Foxp3 基因多态性与 GD 相关性的 meta 分析提示,rs3761548 (Foxp3-3297 C/A) 和 rs3761549 (Foxp3-2383 C/T) 基因多态性与亚洲人群患 GD 风

险增加相关。相较缓解组,顽固性 GD 患者 rs3761548 中的 AA 基因型频率升高^[10]。多项研究证实,Foxp3-3297 C/A SNP 中 A 等位基因的存在与 Foxp3 基因表达水平下降之间存在相关性,相较于 CC+CA 基因型,AA 基因型的 Foxp3 表达水平最低。rs3761548 和 rs3761549 均位于启动子区,可能影响 Foxp3 基因转录与表达,导致 Treg 细胞功能下降,诱发 GD 的持续性发病过程^[10]。

1.2.2 维生素 D 相关基因 25 羟基维生素 D[25(OH)D] 通过调节辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th2 的免疫平衡,促进 Treg 细胞的发育以及抑制 B 细胞增殖分化和分泌免疫球蛋白(IgG 和 IgM),并诱导 B 细胞凋亡,促进机体免疫耐受,改善自身免疫性疾病。晚近的多项研究显示,低维生素 D 状态与 GD 可能存在关联^[29]。维生素 D 受体(VDR)基因和维生素 D 通路相关基因等亦被证实与 GD 的易感性有关^[11-12]。常见的 VDR 基因多态性包括 ApaI、BsmI、TaqI 和 FoqI 四类^[11]。一项探讨 VDR 基因多态性与 GD 相关性的 meta 分析,共纳入 10 项相关研究,5 466 例受试者,其中, GD 患者 2 752 例。结果显示, TaqI(rs731236) TT 基因型是 GD 易感基因($OR = 1.42, P = 0.025$)。BsmI 基因多态性与 GD 发病与否则有关,并受种族因素影响。在高加索人群中,BsmI 基因 bb 亚型是诱发 GD 的危险因素($OR = 1.31, P = 0.022$),但在亚洲人群中,它似乎起到了保护作用($OR = 0.67, P = 0.013$)^[11]。在维生素 D 通路相关基因中,研究较多的是 CYP27B1 和 CYP2R1 基因^[12]。CYP2R1 基因编码维生素 D25-羟化酶,催化维生素 D3 羟基化,转化为非活性维生素 D 前体 25(OH)D; CYP27B1 基因编码的 1- α -羟化酶进一步催化 25(OH)D 转化为有生物活性的 1,25(OH)₂D。维生素 D 通路基因多态性可能通过影响相关酶的活性,干扰维生素 D 在体内的代谢,从而调节免疫反应。Ma 等^[12]就 CYP27B1 基因(rs10877012 和 rs4646536)和 CYP2R1 基因(rs10741657)与自身免疫性内分泌疾病的易感性进行 meta 分析,发现 rs10877012 基因中 A 等位基因(CA+AA 基因型)和 rs4646536 基因中 C 等位基因(CC+CT 基因型)的存在可以降低 GD 的发病风险,未发现 rs10741657 与 GD 存在相关性。而日本研究者 Inoue 等^[30]在顽固性 GD 患者中发现,rs10741657 中的 AG 基因型频率显著低于缓解组,这与研究者先前发现的 Foxp3-3279 C/A SNP 中的 CA 基因型在此类患者中的分布趋势类似,上述两种杂合子基因型频率降低对 GD 长期药物治疗后不缓解或有重要影响,值得进一步研究。

1.2.3 VEGF 基因 GD 患者甲状腺中的血管生成增加明显,且与甲状腺肿的发展有关,而后者是 GD 难治的重要影响因素。VEGF 作为血管生成的主要调节因子之一,通过与血管内皮生长因子受体(VEGFR)2 结合发挥作用^[30]。VEGF 基因位于 6p21.3 号染色体上,由 8 个外显子组成。上述两类基因多态性可能与 GD 预后有关。Okamoto 等^[31]评估了 GD 缓解组(58 例)与顽固性 GD 组(97 例)VEGF 和 VEGFR2 的基因多态性,发现 VEGF 基因 rs3025039 中的 CC 基因型和 VEGFR2 基因 rs2071559 中的 CC 基因型与 GD 发病时甲状腺肿大程度相关,且顽固性 GD 患者的 rs2071559 CC 基因型和 VEGFR2 基因

rs1870377 TT 基因型频率均高于缓解组。这可能与 VEGF 信号转导系统促进甲状腺血管生成,诱导甲状腺肿大有关。此外,将两种基因多态性进行联合分析,证实 VEGF-VEGFR2 基因多态性组合,可能比单个 VEGF 或 VEGFR2 基因多态性的影响更大。

上述与 GD 持续治疗不缓解相关的核酸分子标志物,包括基因多态性(Foxp3 基因、CYP2R1 基因以及 VEGF2 基因)和部分循环 miRNAs 水平的改变(miR-21-5p 水平升高,miR-23b 和 miR-92a 水平下调)是否参与 GD 停药后复发过程,尚有待进一步证实。

GD 的发生是遗传与环境因素共同作用的结果,前述与 GD 发病相关的多种基因多态性均通过调控免疫系统发挥作用,或促进向 T 细胞呈递抗原(Tg 和 HLA 基因);或打破正负共刺激信号平衡(CTLA-4, CD40 和 PTPN22 基因),促进免疫细胞激活;或抑制 Treg 细胞功能,破坏免疫耐受性(Foxp3 和维生素 D 相关基因),增强免疫应答,参与 GD 发生发展以及预后过程^[32]。研究证实,GD 患者遇到外界应激,如感染或压力刺激,容易诱发 GD 发病,促使 GD 进展以及增加停药后的复发率^[33]。笔者认为,存在上述 GD 易感基因的高危人群不仅易患 AITD,在遇到应激刺激后,会打破自身免疫平衡,激活免疫系统^[34],促进抗原特异性 T 细胞活化,并浸润甲状腺,刺激 B 细胞分泌致病性抗体 TRAb,诱导甲状腺细胞增殖以及甲状腺激素的合成与分泌。遗憾的是,目前关于 SNP 与 GD 复发相关现象背后的作用机制并未完全阐明;部分遗传因素,包括 miRNAs 水平变化,VEGF SNP 等,在 GD 发病和进展中扮演的角色尚属未知,这些问题均需深入探究。

2 代谢组学分子标志物

甲状腺功能亢进影响机体脂质、葡萄糖和蛋白质代谢,可增加静息时能量消耗、糖异生、脂肪分解以及蛋白质分解过程^[35]。代谢组学采用核磁共振、质谱、色谱及质谱联用技术,鉴定和量化这些代谢物,判断机体病理生理状态,并有可能找出相关的生物标志物作为预测信号。业已证实,纳入一些代谢组学标志物可以增加对疾病复发的预测效应。例如,首次急性心源性脑卒中患者发病前 7 d 内血液中的癸酰肉碱和辛酸酰肉碱水平升高与复发风险较高有关^[7]。处于临床缓解期的溃疡性结肠炎患者血浆低组氨酸水平会增加随访 1 年内的复发风险^[8]。

基于上述研究背景,Struja 等^[9]提出,特定的代谢物可以预测 GD 预后,并首次评估了代谢组学预测 GD 复发的能力。他们纳入了 227 个代谢标志物,初步观察发现,代谢组学标志物的预测潜力较低,利用 ROC 曲线下面积评估每个代谢标志物的预测效应,证明基线丙酮酸和三酰甘油可能作为候选指标(计算 ROC 曲线下面积分别为 0.73 和 0.67),但暂时尚不足以得出肯定的结论。此外,这项研究仅保留了治疗前血样,无法研究从甲状腺功能亢进到功能正常转变过程中的代谢变化,以及其与 GD 预后的相关性。

关于代谢组学的研究,目前多探讨甲状腺功能亢进与功

能正常之间的代谢差异。2017 年,德国学者 Pietzner 等^[36]以 16 例健康受试者短期服用左旋甲状腺素,构建轻度甲状腺毒症模型为基础,探究建模前后代谢组学变化。对血浆代谢物进行测定分析,发现模型中血浆游离脂肪酸、甘油、短链和中链酰基肉碱水平显著增加,说明白色脂肪组织中存在甲状腺素诱发的脂肪分解,线粒体脂肪酸 β 氧化增强,而模型中载脂蛋白水平的下降,提示循环对胆固醇摄取利用增加。甲状腺功能亢进可以促进脂肪分解,消耗载脂蛋白加速循环利用脂肪,降低血脂水平。Piras 等^[35]研究 15 例初发甲状腺功能亢进患者与健康人群的代谢差异,发现了一系列氨基酸变化。初发患者未治疗前,血液中的天门冬酰胺、甘氨酸和丝氨酸含量明显低于健康组,可能与甲状腺功能亢进状态下糖异生作用增强、循环摄取增加有关。随后,患者接受药物治疗,甲状腺功能恢复正常,但代谢物的测定结果仍不同于对照组,且与初发组存在相似性。研究者认为,代谢组学特征深受甲状腺功能亢进影响,仅仅监测血清中甲状腺激素水平变化可能无法反映甲状腺激素作用于外周组织的长期效应。

苯丙氨酸和酪氨酸是参与甲状腺激素合成的重要氨基酸,甲状腺功能亢进通过增加全身蛋白质分解,使这两种氨基酸水平升高,参与甲状腺激素合成,并先于能量消耗、葡萄糖和脂质代谢变化出现^[37]。Chng 等^[38]也证实,在亚洲初发 GD 女性患者未治疗前,其蛋白质分解增加,甲状腺激素合成加快,血浆中的酪氨酸与苯丙氨酸水平明显升高,在甲状腺功能恢复正常后水平较前下降。多胺,尤其是亚精胺(SPD)和精胺(SPM),在调节基因转录和翻译促进细胞分裂以及保护细胞免受氧化应激损伤中发挥重要作用。研究发现,高 SPD/SPM 比率与甲状腺肿大相关,可能通过促进甲状腺细胞增殖发挥作用^[38]。Song 等^[39]比较了 GD 患者与健康人群多胺代谢物的差异,发现 GD 患者 SPD 水平升高,SPM 水平下降,相比对照组,GD 患者 SPD/SPM 比率显著升高,且与甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)水平和干扰素诱导蛋白(IP)-10 水平正相关,提示机体抗氧化应激能力减弱,从而诱发 GD。但研究未发现 TRAb 水平与多胺之间的相关性,也未发现甲状腺激素水平变化对多胺的影响。遗憾的是,迄今为止,尚无关于代谢物水平变化与 GD 预后相关性的研究,这一领域值得国内学者提前介入和关注。

3 总结与展望

多年来,国内外学者一直致力于寻找影响 ATD 治疗 GD 预后的因素,以指导临床医师为 GD 患者制定合适的治疗方案。研究从寻找宏观因素逐渐深入向微观分子层面探索。近年对于核酸分子标志物的研究相对成熟,包括基因多态性,以及循环中部分 miRNAs 水平的变化。但基于现有资料,核酸分子标志物在评估 GD 药物治疗预后中的运用仍有一定局限性。多数与 GD 复发相关的分子标志物研究处在探索阶段,研究多在单中心实施,研究人数及种类有限(最少仅纳入 72 例 GD 患者),且研究结果也存在不一致性。同时,尚未证实和顽固性 GD 相关的部分核酸分子标志物与 GD 停药后复发的相关性。

临床上亦未形成相关的专家共识。因此,还需要进一步验证上述核酸分子标志物预测 GD 预后的能力。结合本课题组已发表的相关论文及目前进行的临床研究,笔者仍推荐根据患者的一般人口学特征(年龄、吸烟史和家族史等)、症状体征(甲状腺肿大程度)和辅助检查结果(甲状腺功能 and TRAb 水平以及甲状腺彩超等指标)来评估治疗预后^[2]。此外,代谢组学的发展为寻找预测疾病复发因素注入了新动力,其与 GD 的相关性已有较深的认识。未来, GD 状态下代谢产物的变化能否预测治疗结局值得深究。相信分子标志物的引入,可以为临床筛查高危人群以及 GD 患者的精准治疗提供更多的参考依据。

参考文献

- [1] 刘梦思,刘佳,王广.抗甲状腺药物治疗后 Graves 甲亢复发患者的治疗方案选择[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(10):903-906.
Liu MS, Liu J, Wang G. Treatment options for patients with recurrent Graves hyperthyroidism after anti-thyroid drug treatment[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2019, 35(10):903-906.
- [2] 周鹏,赵月婷,陈国芳,等.抗甲状腺药物治疗 Graves 病复发风险因素及预测模型的研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(12):1068-1072.
Zhou P, Zhao YT, Chen GF, et al. Advances in research on anti-thyroid drugs for recurrence risk factors and predictive models of Graves disease [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2019, 35(12):1068-1072.
- [3] Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(4):1381-1389.
- [4] Bartalena L, Masiello E, Magri F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study [J]. J Endocrinol Investig, 2016, 39(12):1445-1451.
- [5] Liu J, Fu J, Duan Y, et al. Predictive value of gene polymorphisms on recurrence after the withdrawal of antithyroid drugs in patients with Graves' disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8:258-263.
- [6] Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Serrano-Somavilla A, et al. A microRNA signature for evaluation of risk and severity of autoimmune thyroid diseases [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(3):1139-1150.
- [7] Seo WK, Jo G, Shin MJ, et al. Medium-chain acylcarnitines are associated with cardioembolic stroke and stroke recurrence [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9):2245-2253.
- [8] Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, et al. Decreased plasma histidine level predicts risk of relapse in patients with ulcerative colitis in remission [J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0140716.
- [9] Struja T, Eckart A, Kutz A, et al. Metabolomics for prediction of relapse in Graves' disease: observational pilot study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:623-628.
- [10] Li HN, Li XR, Du YY, et al. The association between Foxp3 polymorphisms and risk of Graves' disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:392-401.
- [11] Veneti S, Anagnostis P, Adamidou F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Endocrine, 2019, 65(2):244-251.
- [12] Ma XX, Xie ZG, Qin J, et al. Association of vitamin D pathway gene CYP27B1 and CYP2R1 polymorphisms with autoimmune endocrine disorders: a meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11):3575-3587.
- [13] Vural P, Baki M, Dogru-Abbasoglu S, et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms increase the risk of developing Graves' disease [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(2):133-137.
- [14] Li J, Cai Y, Sun X, et al. MiR-346 and TRAb as Predictive Factors for Relapse in Graves' Disease Within One Year [J]. Horm Metab Res, 2017, 49(3):180-184.
- [15] Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, et al. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(25):15119-15124.
- [16] Tanrikulu S, Erbil Y, Ademoglu E, et al. The predictive value of CTLA-4 and Tg polymorphisms in the recurrence of Graves' disease after antithyroid withdrawal [J]. Endocrine, 2006, 30(3):377-381.
- [17] 卢洪文,黄灵玉,王雪松,等.甲状腺球蛋白基因外显子 33 核苷酸多态性与 Graves' 病停药后复发的关系研究 [J]. 潍坊医学院学报, 2019, 41(4):255-258, 287.
Lu HW, Huang LY, Wang XS, et al. Associations of thyroglobulin gene exon 33 single nucleotide polymorphism with the relapse of Graves' disease after drug withdrawal [J]. Acta Acad Med Weifang, 2019, 41(4):255-258, 287.
- [18] Joob B, Wiwanitkit V. CTLA4 polymorphisms and Graves' disease [J]. Cell Immunol, 2020, 348:104045.
- [19] Pawlak-Adamska E, Frydecka I, Bolanowski M, et al. CD28/CTLA-4/ICOS haplotypes confers susceptibility to Graves' disease and modulates clinical phenotype of disease [J]. Endocrine, 2017, 55(1):186-199.
- [20] Liu J, Fu J, Xu Y, et al. Antithyroid drug therapy for Graves' disease and implications for recurrence [J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017:3813540.
- [21] García-Mayor RV, Álvarez-Vázquez P, Fluiters E, et al. Long-term remission following antithyroid drug withdrawal in patients with Graves' hyperthyroidism: parameters with prognostic value [J]. Endocrine, 2019, 63(2):316-322.
- [22] Simmonds MJ, Gough SC. Genetic insights into disease mechanisms of autoimmunity [J]. Br Med Bull, 2004, 71:93-113.
- [23] Vejrazkova D, Vcelak J, Vaclavikova E, et al. Genetic predictors of the development and recurrence of Graves' disease [J]. Physiol Res, 2018, 67 Suppl 3:S431-S439.
- [24] Wang XX, Wang XX, Chen T. Association between the CD40 rs1883832 polymorphism and Graves' disease risk: a meta-analysis [J]. EXCLI J, 2019, 18:10-20.

- [25] Wang PW, Chen IY, Juo SH, et al. Genotype and phenotype predictors of relapse of Graves' disease after antithyroid drug withdrawal [J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 1(4): 251-258.
- [26] Zheng L, Zhuang CB, Wang XB, et al. Serum miR-146a, miR-155, and miR-210 as potential markers of Graves' disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22266.
- [27] Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, et al. Circulating microRNAs in Graves' disease in relation to clinical activity [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1431-1440.
- [28] 张军霞, 向光大. 难治性甲亢的临床处理策略 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(8): 508-510.
Zhang JX, Xiang GD. Clinical management strategies of refractory hyperthyroidism [J]. *J Clin Int Med*, 2019, 36(8): 508-510.
- [29] Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1949-1968.
- [30] Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2): 262-269.
- [31] Okamoto M, Watanabe M, Inoue N, et al. Gene polymorphisms of VEGF and VEGFR2 are associated with the severity of Hashimoto's disease and the intractability of Graves' disease, respectively [J]. *Endocr J*, 2020, 67(5): 545-559.
- [32] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 82-90.
- [33] Vita R, Lapa D, Trimarchi F, et al. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease [J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 254-263.
- [34] Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system [J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(3): 9631.
- [35] 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.
- [36] Pietzner M, Engelmann B, Kacprowski T, et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 6-23.
- [37] Riis ALD, Jørgensen JOL, Ivarsen P, et al. Increased protein turnover and proteolysis is an early and primary feature of short-term experimental hyperthyroidism in healthy women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 3999-4005.
- [38] 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.
- [39] 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.
收稿日期: 2021-05-25 修回日期: 2021-07-20 编辑: 王娜娜

(上接第 109 页)

- [47] 余志辉, 赵慧, 温伟标, 等. 体外膜肺氧合支持患者连续性肾替代治疗介入时机对预后影响 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(24): 4014-4015.
Yu ZH, Zhao H, Wen WB, et al. Effect of intervention timing of continuous renal replacement therapy on prognosis in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Mod Diagn Treat*, 2018, 29(24): 4014-4015.
- [48] 高玲, 徐文红. 体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗的研究进展 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(1): 57-60.
Gao L, Xu WH. Research progress in extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy [J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2019, 17(1): 57-60.
- [49] 缪惠洁, 张育才. 体外膜肺氧合下连续性肾替代治疗的难点和对策 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(5): 321-325.
Miao HJ, Zhang YC. The method and challenge of combining extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2018, 25(5): 321-325.
- [50] Nentwich J, Wichmann D, Kluge S, et al. Low-flow CO₂ removal in combination with renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 3.
- [51] 贾会苗, 黄立锋, 李文雄. 急性肾损伤相关新型生物标记物的研究进展 [J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2017, 3(3): 187-189.
Jia HM, Huang LF, Li WX. Research progress of new biomarkers related to acute renal injury [J]. *Chin J Hyg Rescue Electron Ed*, 2017, 3(3): 187-189.
- [52] 庄苏园, 聂时南. 脓毒症相关急性肾损伤早期生物标记物的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(2): 211-216.
Zhuang SY, Nie SN. Research progress on early biomarkers of sepsis associated acute kidney injury [J]. *J Med Postgrad*, 2021, 34(2): 211-216.
收稿日期: 2021-06-05 修回日期: 2021-07-18 编辑: 石嘉莹