

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.23.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 23-0034-07

实验研究·论著

甲状腺转录因子-1在毒性弥漫性甲状腺肿患者 甲状腺细胞中的表达及生物学意义研究*

庄端蓉, 胡鑫, 黄惠斌

(福建医科大学附属第二医院 内分泌科, 福建 泉州 350001)

摘要: **目的** 探讨甲状腺转录因子-1(NKX2-1)在毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺细胞中的表达及生物学意义。**方法** 选取2012年1月—2020年1月福建医科大学附属第二医院内分泌科和甲状腺外科接收的毒性弥漫性甲状腺肿患者为研究对象,收集300例患者的甲状腺组织作为观察组,另收集100例健康甲状腺组织作为对照组。比较两组的一般临床资料,以及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPOAb)滴度;采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测两组NKX2-1的表达;Western blotting检测WNT通路和TGF- β 通路蛋白的表达。构建NKX2-1沉默细胞株和过表达NKX2-1慢病毒的载体,比较两种情况下细胞增殖和克隆能力。**结果** 观察组女性占比多于对照组($P < 0.05$),TRAb滴度和TPOAb滴度均高于对照组($P < 0.05$)。观察组NKX2-1基因相对表达量高于对照组($P < 0.05$)。NKX2-1过表达细胞株的细胞增殖率和克隆形成率均高于NKX2-1沉默细胞株($P < 0.05$)。NKX2-1过表达与NKX2-1沉默细胞株培养1、2、4、6、8 d的吸光度值比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的吸光度值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);②NKX2-1过表达与NKX2-1沉默细胞株的吸光度值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),NKX2-1过表达组吸光度值较高,增殖能力较好;③两组的吸光度值变化趋势比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** NKX2-1与毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺细胞的增殖有关,对患者预后评估及治疗有重要作用。

关键词: 毒性弥漫性甲状腺肿; 甲状腺转录因子-1; 基因表达; 细胞增殖
中图分类号: R581.3 **文献标识码:** A

Study on the expression and biological significance of thyroid transcription factor-1 in thyroid cells of patients with toxic diffuse goiter*

Zhuang Duan-rong, Hu Xin, Huang Hui-bin

(Department of Endocrinology, Fujian Medical University Affiliated Second Hospital,
Quanzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression and biological significance of Thyroid Transcription Factor-1 (NKX2-1) in thyroid cells of patients with toxic diffuse goiter. **Methods** Patients with toxic diffuse goiter treated in the Endocrinology and Thyroid Surgery Department of our hospital from January 2012 to January 2020 were selected as the study subjects. Thyroid tissues from 300 toxic diffuse goiter patients were collected as the observation group, and 100 healthy thyroid tissues were collected as the control group. Basic data of both groups were collected, and the expression levels of NKX2-1 and different signaling pathways proteins in both groups were assessed by qRT-PCR. Cell lines with silenced NKX2-1 and overexpressed NKX2-1 lentiviral vectors were constructed to compare

收稿日期: 2024-06-29

* 基金项目: 福建省自然科学基金(No:2020J01240)

cell proliferation and cloning ability under both conditions. **Results** In the observation group, the proportion of females was higher than in the control group ($P < 0.05$). The titers of TRAb and TPOAb were both higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The relative expression of NKX2-1 in the observation group was higher than in the control group ($P < 0.05$). The cell proliferation rate and colony formation rate of the NKX2-1 overexpressing cell line were higher than those of the NKX2-1 silenced cell line ($P < 0.05$). Comparing the absorbance values of NKX2-1 overexpressing and NKX2-1 silenced cell lines cultured for 1 day, 2 days, 4 days, 6 days, and 8 days, using repeated measures ANOVA, the results showed: (1) Comparison of absorbance values at different time points showed statistically significant differences ($P < 0.05$); (2) The comparison of absorbance values between NKX2-1 overexpressing and silenced cell lines showed significant differences ($P < 0.05$), with the NKX2-1 overexpressing group having higher absorbance values and better proliferative capacity; (3) The comparison of the trends in absorbance values between the two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** NKX2-1 is significantly associated with the proliferation of thyroid cells in toxic diffuse goiter patients and can play a vital role in patient prognosis evaluation and treatment guidance.

Keywords: toxic diffuse goiter; thyroid transcription factor-1; gene expression; cell proliferation

格雷夫斯病又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种主要表现为甲状腺功能亢进和弥漫性肿大的自身免疫性疾病,是导致临床甲状腺功能亢进的主要原因^[1]。有研究表明,毒性弥漫性甲状腺肿的病因可能涉及多基因及基因与环境之间的交互^[2]。甲状腺转录因子-1(NK2 Homeobox 1, NKX2-1)是一个核转录因子,在甲状腺及肺部的细胞分化和功能中扮演关键角色。NKX2-1的表达和功能异常可能与多种甲状腺疾病,包括毒性弥漫性甲状腺肿的发生、发展有关^[3-4]。在毒性弥漫性甲状腺肿患者中,NKX2-1的表达与健康者呈现出显著差异,这提示NKX2-1可能在毒性弥漫性甲状腺肿的病理生理中起到关键作用^[5-6]。尽管NKX2-1的重要性已得到广泛的认识,其在毒性弥漫性甲状腺肿中的确切作用,以及如何影响甲状腺细胞的生物学行为的机制仍然需要进一步研究。为此,本研究通过探讨NKX2-1在毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺细胞中的表达,以期揭示其在毒性弥漫性甲状腺肿发病机制中的生物学意义,为毒性弥漫性甲状腺肿的预防、诊断和治疗提供新的策略和方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2012年1月—2020年1月福建医科大学附属第二医院内分泌科和甲状腺外科收治的300例毒性弥漫性甲状腺肿患者为研究对象,收集其甲状腺细胞组织作为观察组,另收集100例正常甲状腺组织作为对照组。纳入标准:①符合《¹³¹I治

疗 Graves 甲亢专家共识(2010)年》^[7]中毒性弥漫性甲状腺肿诊断标准;②促甲状腺激素降低,游离甲状腺素和游离三碘甲状腺原氨酸均升高,且存在眼球突出和胫前黏液性水肿;③在本院初次诊断且未接受过抗甲亢治疗。排除标准:①合并其他器官恶性肿瘤;②合并心脑血管疾病或其他自身免疫性疾病;③有家族精神病史。本研究经医院医学伦理委员会批准:[2020]福医附二伦理审字(59)号。比较两组一般临床资料,以及促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶自身抗体(thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测 NKX2-1 基因表达 取50 mg甲状腺冷冻组织置于预冷的玻璃匀浆器中,加入1 mL TRIzol试剂(北京泽平科技有限责任公司),冰浴中匀浆。将组织碎片完全消失后的液体移入离心管中,室温下静置5 min,加入200 μ L氯仿手摇振荡。采用TRIzol试剂提取总RNA,并逆转录为cDNA,采用qRT-PCR进行扩增,检测NKX2-1表达量。NKX2-1正向引物:5'-AGCTGCTGAAGGTTTTGGCT-3',NKX2-1反向引物:5'-GCTCTGGCATCTTGGGTCT-3',预期扩增产物长度150 bp。PCR体系20 μ L,包括100 ng DNA、2 μ L GC PCR缓冲液(日本TaKaRa公司)、0.2 mmol/L脱氧核糖核苷酸三磷酸、1.6 mmol/L氯化镁、0.6 mmol/L特异引物及0.5 U Taq DNA聚合酶。反应条件:95 $^{\circ}$ C预变性5 min,95 $^{\circ}$ C变性30 s,60 $^{\circ}$ C退火

30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共 40 个循环。扩增结束后, 以 β -actin 为内参, 正向引物: 5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3', 反向引物: 5'-CTCCTTAATGTCACGCCGAT-3', 长度为 202 bp。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 NKX2-1 基因相对表达量。

1.2.2 Western blotting 检测甲状腺组织中 Wnt 信号通路和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 蛋白的表达 采用 RIPA 裂解液从甲状腺组织中提取总蛋白, 蛋白样品在 SDS-PAGE 凝胶中分离后转移至 PVDF 膜上, 封闭非特异性结合后, 分别与 β -catenin (南京森贝伽生物科技有限公司) 和 HRP 标记的山羊抗兔 IgG HRP 偶联抗体 (武汉菲恩生物科技有限公司) 孵育。使用 ECL 化学发光试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司) 进行检测, 记录条带并用 Image J 软件分析其密度。通过目标蛋白与内参蛋白 β -actin 条带密度的比值计算 p-GSK3 β 、Active β -catenin、TGF- β 、p-SMAD2/3 的相对表达量。

1.2.3 NKX2-1 沉默细胞株的构建 依据 NCBI 数据库的 NKX2-1 基因序列, 采用 Primer 5.0 软件设计特异性 PCR 引物 NKX2-1-F 和 NKX2-1-R, 设计针对编码区 3 个不同位置的 3 对 siRNA 寡核苷酸片段, 由上海吉玛制药技术有限公司合成。使用所得序列构建 pGPU6-GFP-siRNA 表达载体, 通过将 siRNA 序列的 cDNA 与引物连接, 形成具黏性端的双链 DNA。采用 T4 连接酶将双链与经 BamH I 和 Bbs I 酶切的载体连接。将构建的载体转化至大肠杆菌 DH-5a (美国赛默飞世尔科技公司), 并在含氨苄青霉素的 LB 固体培养基上培养。筛选阳性克隆后, 扩增并提取质粒, 通过 Pst I 和 BamH I 的酶切验证确保 siRNA 的正确插入及表达载体的正确构建。

1.2.4 NKX2-1 过表达细胞模型构建 采用 PCR 技术克隆 NKX2-1 基因, 并使用酶切及连接酶将其插入慢病毒过表达载体 pLVX-IRES-ZsGreen1 (美国赛默飞世尔科技公司) 中。完成载体构建后, 利用大肠杆菌进行转化, 筛选阳性克隆并提取重组质粒 DNA。将 NKX2-1 过表达载体与病毒包装质粒 pPAX2 及外壳蛋白质粒 pMD2.G 共转染至 293T 细胞 (美国赛默飞世尔科技公司), 使用 PolyJet 转染试剂转染 48 h 后, 收集含病毒颗粒的

细胞培养液, 并通过 0.45 μ m 滤膜过滤。使用过滤后的病毒颗粒感染目标细胞, 并添加 Polybrene (6 ~ 8 μ g/mL) 以增强病毒与细胞的结合。感染 24 h 后, 更换新鲜培养基, 并继续培养 2 ~ 3 d。

1.2.5 MTT 法检测细胞生长和增殖活性 适当稀释甲状腺细胞, 调整细胞浓度至 2×10^4 个/mL。吸取 200 μ L 稀释后的细胞悬液, 均匀分布到 96 孔板中, 并设置 8 个重复。每块 96 孔板设定一个对照孔, 仅加入培养基, 不含细胞。每天在相同的时间点, 向每孔加入 20 μ L MTT 试剂, 37 °C 条件下孵育 4 h。为了溶解形成紫色甲基噻唑盐晶体, 每孔再加入 150 μ L DMSO (上海源叶生物技术有限公司), 并轻轻摇晃 10 min。测定酶标仪 570 nm 波长处各孔的吸光度值, 计算甲状腺细胞的生长和增殖活性。

1.2.6 克隆形成实验 在标准细胞消化步骤后, 使用全自动细胞计数仪进行精确计数, 确保每个孔的接种量为 1 000 个细胞。细胞接种于 6 孔培养板中, 并轻轻摇晃以促进细胞均匀分布。将细胞置于 37 °C、5% 二氧化碳培养箱中, 待细胞完全贴壁后, 分别用 0、1 和 2 mmol/L 浓度的 Gln 培养基进行处理。为维持细胞活性, 每隔 4 d 更换一次新鲜培养基。培养 10 ~ 14 d, 在已可见克隆细胞但未形成连续的片状结构时停止培养。移除旧培养基, PBS 洗涤 2 次, 每孔加入 1.5 mL 甲醇固定 15 min。使用结晶紫进行细胞染色, 标记克隆清晰可见。染色完成后, 用流水去除多余的结晶紫, 将培养板放置于通风良好的环境中干燥, 拍照并统计各孔克隆数量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组的年龄和吸烟占比比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组的性别构成、TRAb 滴度和 TPOAb 滴度比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组女性多于对照组, TRAb 滴度和 TPOAb 滴度均高于对照组。见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	吸烟 例(%)	TRAb 滴度/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	TPOAb 滴度/(IU/mL, $\bar{x} \pm s$)
观察组	300	35.29 \pm 4.18	97/203	24(8.00)	12.50 \pm 2.37	1076.11 \pm 122.16
对照组	100	34.67 \pm 4.03	46/56	11(11.00)	0.85 \pm 0.71	26.64 \pm 4.62
t 值		1.296	4.473	0.845	48.401	85.817
P 值		0.196	0.000	0.358	0.000	0.000

2.2 两组 NKX2-1 基因相对表达量比较

观察组与对照组 NKX2-1 基因相对表达量分别为 (3.12 \pm 0.78) 和 (1.05 \pm 0.39), 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=25.483, P=0.000$); 观察组 NKX2-1 基因相对表达量高于对照组。

2.3 两组不同信号通路蛋白表达比较

观察组与对照组 p-GSK3 β 、Active β -catenin、TGF- β 、p-SMAD2/3 蛋白相对表达量比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组均高于对照组, 见表 2 和图 1。

表 2 两组不同信号通路蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p-GSK3 β	Active β -catenin	TGF- β	p-SMAD2/3
观察组	300	1.49 \pm 0.46	1.77 \pm 0.53	1.29 \pm 0.36	2.03 \pm 0.59
对照组	100	1.02 \pm 0.23	1.03 \pm 0.20	1.02 \pm 0.39	1.05 \pm 0.31
t 值		15.829	22.626	8.811	25.468
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

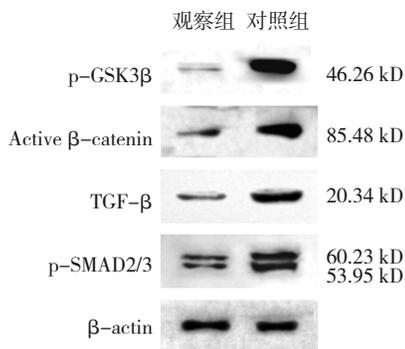


图 1 两组甲状腺通路相关蛋白表达

2.4 两组 miRNA 表达差异比较

通过对 NKX2-1 的上游 miRNA 靶点进行预测, 结果共计获得 70 个 miRNA。通过 GEO 检索发现, GSE183576 符合研究目的。分析发现部分 miRNA 呈差异表达, 获得 2 个 miRNA 呈下调: hsa-miR-548j-3p 和 hsa-miR-495-3p。见图 2、3。

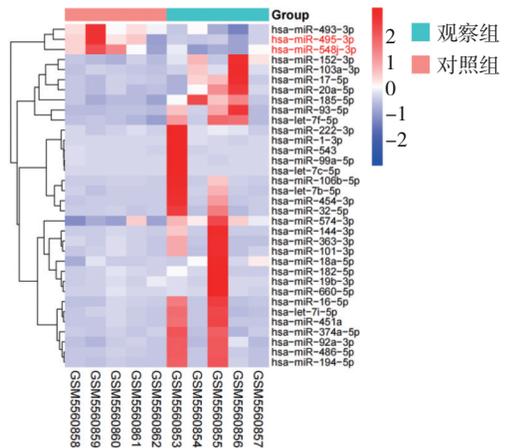


图 2 两组 NKX2-1 的 miRNA 表达差异热图

● 不显著 ● log₂ 差异倍数 ● P 值 ● P 值和 log₂ 差异倍数

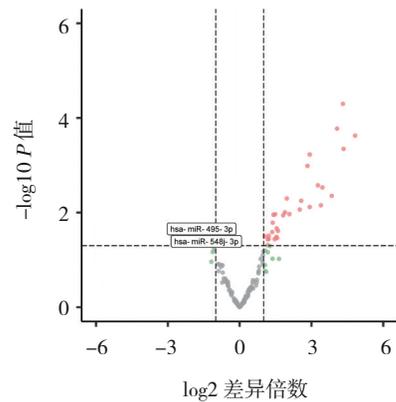


图 3 hsa-miR-548j-3p 和 hsa-miR-495-3p 火山图

2.5 NKX2-1 沉默和过表达细胞株的增殖和克隆能力比较

NKX2-1 沉默与 NKX2-1 过表达细胞株的细胞增殖率和克隆形成率比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); NKX2-1 过表达细胞株均高于 NKX2-1 沉默细胞株。见表 3。

NKX2-1 沉默与 NKX2-1 过表达细胞株在培养 1、2、4、6 和 8 d 的吸光度值比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点吸光度值比较, 差异有统计学意义 ($F=326.237, P=0.000$); ②NKX2-1 沉默与 NKX2-1 过表达细胞株的吸光度

表 3 两组细胞增殖率和克隆形成率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	增殖率	克隆形成率
NKX2-1 沉默细胞株	55.29 ± 6.26	10.03 ± 1.75
NKX2-1 过表达细胞株	102.68 ± 12.42	22.18 ± 2.62
t 值	59.016	66.793
P 值	0.000	0.000

值比较, 差异有统计学意义 ($F = 346.597, P = 0.000$), NKX2-1 过表达细胞株的吸光度值较 NKX2-1 沉默细胞株高, 增殖能力较 NKX2-1 沉默细胞株好; ③NKX2-1 沉默与 NKX2-1 过表达细胞株吸光度值的变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 55.228, P = 0.000$) (见表 4)。克隆实验结果见图 4。

表 4 两组细胞吸光度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	培养 1 d	培养 2 d	培养 4 d	培养 6 d	培养 8 d
NKX2-1 沉默细胞株	0.10 ± 0.02	0.36 ± 0.07	0.86 ± 0.15	1.03 ± 0.22	1.19 ± 0.34
NKX2-1 过表达细胞株	0.21 ± 0.05	0.52 ± 0.11	1.45 ± 0.26	2.49 ± 0.37	4.48 ± 0.67

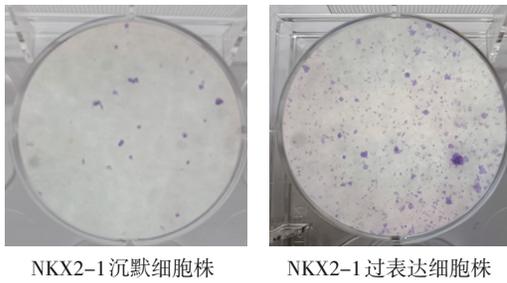


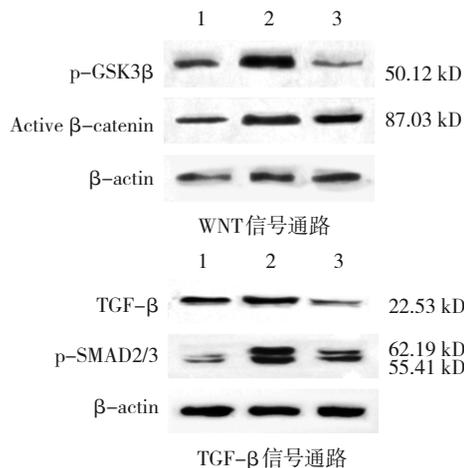
图 4 两组克隆能力比较

2.6 各组不同信号通路蛋白表达比较

沉默细胞株组、过表达细胞株组、过表达+抑制剂组的 p-GSK3 β 、Active β -catenin、TGF- β 、p-SMAD2/3 蛋白相对表达量比较, 经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 过表达细胞株组均高于沉默细胞株组、过表达+抑制剂组。见表 5 和图 5。

表 5 3 组信号通路蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	p-GSK3 β	Active β -catenin	TGF- β	p-SMAD2/3
沉默细胞株组	1.03 ± 0.24	1.02 ± 0.25	1.02 ± 0.25	1.04 ± 0.29
过表达细胞株组	1.53 ± 0.44	1.51 ± 0.47	1.62 ± 0.55	1.68 ± 0.53
过表达 + 抑制剂组	1.01 ± 0.22	1.03 ± 0.24	1.03 ± 0.24	1.03 ± 0.20
F 值	276.068	207.009	251.372	308.222
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000



1: 沉默细胞株组; 2: 过表达细胞株组; 3: 过表达 + 抑制剂组。

图 5 各组信号通路蛋白表达

3 讨论

毒性弥漫性甲状腺肿病是一种自身免疫性疾病, 主要表现为甲状腺肿大及过度分泌甲状腺激素等临床症状^[8-9]。在毒性弥漫性甲状腺肿的病理生理机制中, 自身反应性 T 细胞和 B 细胞错误地攻击并刺激甲状腺, 导致甲状腺激素过量产生^[10-12]。有研究表明, NKX2-1 不仅与细胞的增殖、迁移和分化有关^[13], 还可能调控这些基因的表达, 进一步影响疾病的发展^[14]。本研究中, 观察组女性占比更多, 且 TRAb 滴度和 TPOAb 滴度更高, NKX2-1 的表达升高。毒性弥漫性甲状腺肿女性患者占比更高可能与性激素和 X 染色体相关的免疫调节异常有关。根

据 CASALI 等^[15]的研究结果,雌激素可增强 B 细胞介导的体液免疫反应,从而可能增加产生自身抗体的风险。TRAb 和 TPOAb 滴度升高则反映了该疾病的自身免疫本质,有研究表明,TRAb 和 TPOAb 作为刺激性甲状腺刺激激素受体的自身抗体,能模拟 TSH 的作用,激活甲状腺细胞过度产生甲状腺激素,导致甲状腺功能亢进^[16]。NKX2-1 作为一种同源框转录因子,其在甲状腺中的主要作用是调节甲状腺特异性基因的表达,包括那些参与甲状腺激素合成和代谢的基因。毒性弥漫性甲状腺肿患者 NKX2-1 表达升高可能是对持续刺激性甲状腺刺激激素受体信号的响应,HOLTHOFF 等^[17]的研究表明,TSHR 在甲状腺激素合成和分泌方面起核心作用,而毒性弥漫性甲状腺肿患者由于自身免疫反应,TSHR 感受器经常受到刺激,从而导致其基因表达水平上升。这种代偿性反应会促进甲状腺激素的合成和分泌,导致甲状腺激素水平异常升高,最终导致甲状腺功能亢进。

本研究结果显示,观察组 WNT 通路和 TGF- β 通路的蛋白表达显著升高。Wnt 信号通路在多种细胞过程中起着关键作用,包括细胞增殖、分化和凋亡^[18]。Wnt 通路的激活可能与甲状腺细胞的增殖和重塑相关,根据 DAI 等^[19]的研究,这可能是对持续的自身免疫攻击和组织损伤的反应。TGF- β 调控细胞增殖、分化和凋亡,也在免疫调节和炎症反应中扮演重要角色^[20],在毒性弥漫性甲状腺肿患者中观察到的这些通路上调可能是对自身免疫攻击的反应。其中自身反应性 T 细胞和抗体对甲状腺细胞产生持续的刺激,这种刺激导致甲状腺细胞通过增强细胞增殖、改变细胞表型和促进炎症来适应和反应。

MicroRNA 是一类非编码 RNA,通过与靶 mRNA 结合从而抑制其表达或促进其降解,是基因表达调控的重要组成部分。在本研究中,hsa-miR-548j-3p 和 hsa-miR-495-3p 下调可能意味着 NKX2-1 基因表达上调,因为当抑制其表达的 miRNA 水平降低时,NKX2-1 的翻译可能会增加。这一现象可能与特定疾病状态,如甲状腺功能亢进症或某些类型的甲状腺癌的发生、发展有关^[21]。因此,NKX2-1 直接或间接地参与了许多生长因子、细胞周期蛋白和凋亡调控蛋白的基因表达。本研究结果表明,NKX2-1 过

表达可以增强甲状腺激素合成相关基因的转录,从而促进细胞增殖。PHELPS 等^[22]的研究指出,NKX2-1 与其他转录调节因子或共激活因子相互作用,共同参与细胞周期调控、DNA 复制和细胞分裂。WU 等^[23]的研究结果也显示,NKX2-1 通过调控与细胞迁移相关的基因,如细胞黏附分子、基质金属蛋白酶或其抑制因子,以及与细胞骨架重组相关的蛋白来改变细胞的运动性。细胞的增殖和迁移能力增强也与毒性弥漫性甲状腺肿的病理生理进展有关,当 NKX2-1 表达沉默时,可以抑制细胞的异常增殖和迁移,从而缓解毒性弥漫性甲状腺肿的症状^[24-25],而 NKX2-1 过表达则有助于研究毒性弥漫性甲状腺肿的病理生理机制,为疾病的预防和早期干预提供线索。

综上所述,NKX2-1 在毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺细胞中过表达与细胞的增殖密切相关,这种调控功能突显了其在毒性弥漫性甲状腺肿的病理生理机制中的中心地位,可能成为毒性弥漫性甲状腺肿治疗的重要靶点。因此,对 NKX2-1 在毒性弥漫性甲状腺肿中的表达和功能的深入研究对揭示毒性弥漫性甲状腺肿的分子机制和开发新的治疗方法具有重要的科学和临床意义。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会核医学分会,等.中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(8):700-748.
- [2] 李宁,冯思源,孙磊,等.TSHR 基因免疫诱导 BALB/c 小鼠 Graves 甲亢伴 Graves 眼病的实验研究[J].中华内分泌代谢杂志,2019,35(5):417-424.
- [3] FUKAGAWA K, TAKAHASHI Y, YAMAMICHI N, et al. Transcriptome analysis reveals the essential role of NK2 homeobox 1/thyroid transcription factor 1 (NKX2-1/TTF-1) in gastric adenocarcinoma of fundic-gland type[J]. Gastric Cancer, 2023, 26(1): 44-54.
- [4] GUAN L, ZHAO X, TANG L, et al. Thyroid transcription factor-1: structure, expression, function and its relationship with disease[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9957209.
- [5] 付友娟,任虎君,乐岭.棕榈酸下调促甲状腺素受体减少大鼠甲状腺滤泡上皮细胞甲状腺球蛋白合成和分泌[J].中华内分泌代谢杂志,2023,39(8):689-694.
- [6] SHI Y, BRANDLER T C, YEE-CHANG M, et al. Application of GATA 3 and TTF-1 in differentiating parathyroid and thyroid nodules on cytology specimens[J]. Diagn Cytopathol, 2020, 48(2): 128-137.

- [7] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ^{131}I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346-351.
- [8] CASTO C, PEPE G, LI POMI A, et al. Hashimoto's thyroiditis and graves' disease in genetic syndromes in pediatric age[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(2): 222.
- [9] KESKIN C, SAHIN M, HASANOV R, et al. Frequency of thyroid nodules and thyroid cancer in thyroidectomized patients with Graves' disease[J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(2): 302-307.
- [10] ROTONDO DOTTORE G, LANZOLLA G, COMI S, et al. Insights into the role of DNA methylation and gene expression in graves orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(5): e160-e168.
- [11] DU J, WANG X, TAN G Q, et al. Predisposition to Graves' disease and graves' ophthalmopathy by genetic variants of IL2RA[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(10): 1487-1495.
- [12] ZHOU F Y, LIANG Z Z, WANG X, et al. The VDR gene confers a genetic predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han population[J]. *Gene*, 2021, 793: 145750.
- [13] PENG Y, XU A R, CHEN S Y, et al. Aberrant epithelial cell proliferation in peripheral airways in bronchiectasis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 88.
- [14] GANDHI J S, ALNOOR F, SADIQ Q, et al. SMARCA4 (*BRG1*) and SMARCB1 (*INI1*) expression in TTF-1 negative neuroendocrine carcinomas including merkel cell carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 219: 153341.
- [15] CASALI P, SHEN T, XU Y J, et al. Estrogen reverses HDAC inhibitor-mediated repression of *aicda* and class-switching in antibody and autoantibody responses by downregulation of miR-26a[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 491.
- [16] CUI Z H, WANG Z X, LIU X Y, et al. Establishment of clinical diagnosis model of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 11.
- [17] HOLTHOFF H P, UHLAND K, KOVACS G L, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) fusion proteins in Graves' disease[J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(2): 135-147.
- [18] MA Q, YU J, ZHANG X, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway- a versatile player in apoptosis and autophagy[J]. *Biochimie*, 2023, 211:57-67.
- [19] DAI W C, JIN X X, HAN L, et al. Exosomal lncRNA DOCK9-AS2 derived from cancer stem cell-like cells activated Wnt/ β -catenin pathway to aggravate stemness, proliferation, migration, and invasion in papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 743.
- [20] de ARAÚJO FARIAS V, CARRILLO-GÁLVEZ A B, MARTÍN F, et al. TGF- β and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2018, 43: 25-37.
- [21] O'SHAUGHNESSY K L, SASSER A L, BELL K S, et al. Bypassing the brain barriers: upregulation of serum miR-495 and miR-543-3p reflects thyroid-mediated developmental neurotoxicity in the rat[J]. *Toxicol Sci*, 2024, 198(1): 128-140.
- [22] PHELPS C A, LINDSEY-BOLTZ L, SANCAR A, et al. Mechanistic study of TTF-1 modulation of cellular sensitivity to cisplatin[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7990.
- [23] WU Y D, YU X, LIANG M Z, et al. Correlation analysis of expression and prognosis of TTF-1 and CD44v6 in undifferentiated lung carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 3571-3580.
- [24] 崔雯锦, 徐书杭, 胡欣, 等. 抗甲状腺药物治疗 Graves 病复发风险模型的构建与评估[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(5): 382-390.
- [25] ZIROS P G, RENAUD C O, CHARTOUMPEKIS D V, et al. Mice hypomorphic for *Keap1*, a negative regulator of the Nrf2 antioxidant response, show age-dependent diffuse goiter with elevated thyrotropin levels[J]. *Thyroid*, 2021, 31(1): 23-35.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 庄端蓉, 胡鑫, 黄惠斌. 甲状腺转录因子-1 在毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺细胞中的表达及生物学意义研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(23): 34-40.

Cite this article as: ZHUANG D R, HU X, HUANG H B. Study on the expression and biological significance of thyroid transcription factor-1 in thyroid cells of patients with toxic diffuse goiter[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(23): 34-40.