

杜娟,王欣,谭贵琴,等. Graves 病易感基因研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(4): 126 - 132.

Du J, Wang X, Tan GQ, et al. Research progress on the Graves' disease susceptibility genes [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(4): 126 - 132.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 04. 023

## Graves 病易感基因研究进展

杜娟<sup>1</sup>,王欣<sup>2</sup>,谭贵琴<sup>1</sup>,梁钟智<sup>1</sup>,于红松<sup>1\*</sup>,姚新生<sup>1\*</sup>

(1.遵义医科大学免疫学教研室,贵州省基因检测与治疗特色重点实验室,遵义 563000;2.遵义医科大学基础医学教育教研室,遵义 563000)

**【摘要】** Graves 病(Graves' disease, GD)是最常见的器官特异性自身免疫病之一。GD 作为甲状腺功能亢进症最常见的临床类型,其病因涉及遗传和环境等多个方面,但是其具体的发病机制目前尚未完全阐明。随着人类全基因组关联研究(Genome-Wide Association Study, GWAS)的广泛开展,目前已鉴定出多个基因参与了 GD 的发生。本文就 GD 易感基因的研究进展进行综述,初步探讨 GD 发病的遗传学机制。

**【关键词】** Graves 病;多态性;易感基因;全基因组关联研究

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 04-0126-07

## Research progress on the Graves' disease susceptibility genes

DU Juan<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>2</sup>, TAN Guiqin<sup>1</sup>, LIANG Zhongzhi<sup>1</sup>, YU Hongsong<sup>1\*</sup>, YAO Xinsheng<sup>1\*</sup>

(1. Department of Immunology, Special Key Laboratory of Gene Detection and Therapy of Guizhou Province, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China. 2. Department of Basic Medical Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

**【Abstract】** Graves' disease (GD), the most common clinical type of hyperthyroidism, is a common organ-specific autoimmune disease. Although its etiology involves genetic and environmental factors, the exact pathogenesis of GD remains unclear. Extensive genome-wide association studies (GWAS) have identified various genes that contribute to the development of GD. This article reviews progress in our identification of susceptibility genes for GD, and provides a preliminary discussion on the genetic mechanism that promote GD onset.

**【Keywords】** Graves' disease; polymorphism; susceptibility gene; genome-wide association study

Graves 病(Graves' disease, GD),又称毒性弥漫性甲状腺肿,是常见的自身免疫甲状腺疾病之一,其占甲状腺功能亢进症所有临床类型的 85% 以上<sup>[1]</sup>。GD 好发于 20~40 岁的成人女性,男女比例为 1:8<sup>[2]</sup>。GD 的免疫学特征是血清中促甲状腺激

素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TSHrAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)自身抗体的产生,导致甲状腺弥漫性增大和甲状腺功能亢进。GD

**【基金项目】**国家自然科学基金面上项目(81670844);贵州省科学技术基金重点项目(黔科合基础[2019]1464);贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划项目(黔教合 KY 字[2017]077);遵义医科大学学术新苗培养及创新探索专项(黔科合平台人才[2017]5733-003);遵义医科大学优秀青年人才计划(18-ZY-001)。

**【作者简介】**杜娟(1989—),女,硕士研究生,研究方向:自身免疫病易感基因的鉴定。E-mail: 1134070095@qq.com

**【通信作者】**于红松(1983—),男,副教授,硕士生导师。E-mail: yuhongsong@163.com。姚新生(1969—),男,教授,硕士生导师。E-mail: immunology@126.com。\* 共同通信作者

在西方国家的患病率约为 0.5%~2%, 中国约为 2%~3.0%<sup>[3]</sup>。GD 的病因尚未完全阐明, 现普遍认为 GD 的发病可能与基因和环境(如压力、碘摄入和感染等)有关<sup>[1]</sup>。GD 的家庭和双胞胎研究显示其发展 79% 可归因于遗传因素<sup>[3]</sup>, 因此鉴定易感基因将有助于 GD 的诊断、预防和治疗。

单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是指基因组中单个核苷酸变异所引起的 DNA 序列的多态性, 其可能导致翻译的蛋白质序列改变或者调节元件的变化, 影响蛋白质的功能进而导致生物性状改变。部分基因变异可能影响免疫相关分子表达, 导致免疫细胞、细胞因子失衡、免疫耐受打破, 进而参与 GD 的发生。随着 GWAS 研究的广泛开展, 目前已经发现多个基因参与了 GD 的发生。本文主要就抗原呈递、T 细胞信号转导、B 细胞抗体产生、甲状腺激素、凋亡相关基因多态性与 GD 易感性的关系进行综述。

## 1 HLA 相关基因多态性与 GD 易感性的关系

HLA 基因位于人类染色体 6q21.31, 全长大约 4000 kb, 由一群密切连锁的基因组成, 表达在细胞表面成为 HLA I 和 HLA II 类分子, 在向 CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T 细胞提成抗原过程中起着重要作用<sup>[1]</sup>。

### 1.1 HLA-I 类基因多态性与 GD

Mehraji 等<sup>[4]</sup>发现 HLA-A \* 68 和 B \* 08 可以增加伊朗个体患 GD 的风险, 而 HLA-A \* 33 可以减少伊朗个体患 GD 的风险。Cho 等<sup>[5]</sup>发现 HLA-A \* 02、B \* 46、Cw \* 01 是朝鲜人患 GD 的风险因素, 而 Cw \* 07 减少朝鲜人患 GD 的风险, 同时存在 HLA-B \* 46 和 Cw \* 01 等位基因可能是朝鲜人早发性自身免疫甲状腺疾病的遗传学标志。Li 等<sup>[6]</sup>对 HLA-B \* 46 和亚洲 GD 易感性的关系进行 meta 分析发现: HLA-B \* 46 阳性个体较阴性个体有更高的 GD 患病风险。

### 1.2 HLA-II 类基因多态性与 GD

Martin 等<sup>[7]</sup>发现 HLA-DRB1 \* 03:01、DRB1 \* 11:01、DRB1 \* 13:01 是罗马尼亚人患 GD 的风险因素, HLA-DRB1 \* 01:01 和 DRB1 \* 15:01 减少罗马尼亚人患 GD 的风险, 携带 HLA-DRB1 \* 03/11 等位基因的 GD 患者较携带 HLA-DRB1 \* X/X、\* 11/Z、\* 03/Y 等位基因(其中 X 是除 03 和 11 之外的其他等位基因, Y 是除 11 之外的任何其他等位基因, Z 是除 03 之外任何其他等位基因)的 GD 患者有较高的 FT4 / TT3 比率和 TgAb 水平, DRB1 \* 04、\* 07、\* 08、\* 09、\* 10、\* 12、\* 13、\* 14、\* 16、\* 17 与罗

马尼亚人 GD 易感性无关。王长青等<sup>[8]</sup>发现 HLA-DQA1 \* 03:01 和 HLA-DQA1 \* 05:01 可以增加福州人患 GD 的风险, HLA-DQA1 \* 02:01 与福州地区 GD 易感性无关; 并且发现这 3 个等位基因与 GD 发病早晚、甲状腺肿大程度、甲状腺自身抗体等无关。

综上, HLA 作为人类基因组最具多样性的基因, 其变异可能导致 HLA 分子氨基酸序列改变, 进而异常结合自身抗原启动免疫反应, 从而使携带某些 HLA 等位基因的个体成为 GD 患病的易感人群。

## 2 非 HLA 相关基因多态性与 GD 易感性的关系

### 2.1 T 细胞相关基因多态性与 GD 易感性的关系

#### 2.1.1 CTLA4 基因多态性与 GD

CTLA4 基因位于人类染色体 2q33, 编码 CTLA4 蛋白, 其有 2 种蛋白亚型: 全长 CTLA4 (full length CTLA4, flCTLA4) 和可溶性 CTLA4 (soluble CTLA4, sCTLA4), flCTLA4 通常表达在活化的 T 淋巴细胞膜表面, 与 CD28 竞争的结合配体 B7 而发挥免疫抑制作用; sCTLA4 的作用尚不清楚, 但有人提出 sCTLA4 作为配体 B7 的功能性受体阻断 B7-CD28 相互作用, 从而干扰共刺激信号并抑制 T 细胞增殖<sup>[9-10]</sup>。早在 1995 年就有 CTLA4 基因与 GD 关系的描述<sup>[11]</sup>, 目前 CTLA4 基因中的几个 SNP 与 GD 相关性已在多个种族中得到验证, 如 3'-非翻译区的 CT60、启动子区域的-318C / T 和外显子 1 区域的+49 A / G<sup>[1]</sup>。Fang 等<sup>[12]</sup>发现 CT60 位点 G 等位基因和 GG 基因型可以增加广州人患 GD 的风险, 但是其等位基因和基因型频率在男性和女性患者、有与没有家族史、眼病和复发史的 GD 患者之间没有显著差异, 因此认为 CT60 基因多态性与 GD 易感性有关但与 GD 的进展无关。Ting 等<sup>[13]</sup>发现+49 位点和 CT60 位点 G 等位基因和 GG 基因型可以增加台湾汉族人患 GD 的风险, +49 位点多态性导致 17 密码子处的丙氨酸转化为苏氨酸, 降低了 T 细胞表面 CTLA4 的表达进而减少 T 细胞增殖的调控; 而-318C / T 位点与台湾汉族人 GD 易感性无关, 对-318 C/T-+49 A/G-CT60 单倍型分析发现 CGG 单倍型明显增加台湾个体患 GD 的风险, CAA 则减少台湾个体患 GD 的风险, 并且发现 CT60 和+49 A / G 之间有显著的连锁不平衡。Zaletel 等<sup>[14]</sup>对白种人新诊断的 GD 患者进行评估发现+49 位点 G 基因型较 A/A 基因型患者 TPOAb、TgAb 阳性率高。CT60 位点和+49 位点 GG 基因型患者较正常对照 flCTLA4 mRNA、sCTLA4 mRNA 表达减少<sup>[10]</sup>。Ueda 等<sup>[15]</sup>发现 CT60

的 GG 基因型个体较 AA 基因型个体未刺激 CD4<sup>+</sup>T 细胞 sCTLA4/*h*CTLA4mRNA 比率减少 50%。综上所述, *CLTA4* 基因多态性不仅与 GD 的易感性有关, 而且与甲状腺自身抗体的产生相关, *CTLA4* 基因多态性可能会使 CTLA4 蛋白表达减少, 导致免疫耐受打破, 进而参与 GD 的发生。

### 2.1.2 *PTPN22* 基因多态性与 GD

*PTPN22* 基因位于人类染色体 1p13.3~13.1, 编码淋巴酪氨酸磷酸酶 (lymphoid protein tyrosine phosphatase, LYP), 其在 T 淋巴细胞中通过富含脯氨酸基序与 Csk 激酶的 SH3 结构域结合, 使 TCR 信号转导过程中的关键酶 Lck、Fyn 和 Zap-70 酪氨酸激酶去磷酸化使它们失活从而抑制 T 细胞信号转导<sup>[1]</sup>。*PTPN22* 基因与 GD 易感性研究较多的 SNP 是 C1858T 位点, 但研究结果不尽一致, 可能由于其 T 等位基因频率存在地域差异: 欧洲从北向南其频率呈下降趋势, 在亚洲和非洲正常人中几乎不存在 T 等位基因<sup>[16]</sup>。Zhebrun 等<sup>[17]</sup>发现 C1858T 位点 TT 基因型可以增加俄罗斯人患 GD 的风险。叶娟等<sup>[18]</sup>对安徽 C1858T 位点进行基因分型, 结果未检测到 T 等位基因, 且发现 C1858T 基因多态性与安徽人 GD 易感性无关。Luo 等<sup>[19]</sup>对 C1858T 位点多态性和 GD 易感性的关系进行 meta 分析发现: C1858T 基因多态性与英国、俄罗斯、波兰、日本 GD 易感性有关。研究发现 C1858T 多态性导致 LYP 的 620 处密码子由精氨酸转化为色氨酸<sup>[17]</sup>。体外研究显示 C1858T 变异使 LYP 不能与 CSK 结合, 导致 T 细胞信号转导的抑制作用减弱引发免疫反应增强<sup>[20]</sup>。另外, 巨噬细胞也表达高水平 *PTPN22*, Trp / Trp 小鼠显示巨噬细胞形态改变、吞噬能力增强、MHCI 和 B7 分子高表达, 从而导致 T 细胞活化<sup>[21]</sup>。

### 2.1.3 *FoxP3* 基因多态性与 GD

*FoxP3* 基因位于人类染色体 Xp11.23, 编码 FoxP3 蛋白, 其通过与活化 T 细胞核因子相互作用在初始 T 细胞向自然调节性 T 细胞 (naive regulatory T cell, nTreg) 分化过程中起重要作用<sup>[22]</sup>。Shehjar 等<sup>[22]</sup>发现 -2383 位点 T 等位基因和 -3279 位点 A 等位基因可以增加克什米尔人患 GD 的风险, 其中 -3279 位点 AC 基因型个体患 GD 风险是 CC 基因型个体的 3 倍, 而 -3499 A/G 位点与克什米尔人 GD 的易感性无关。Bossowski 等<sup>[23]</sup>发现 -2383 位点 CT 基因型在女性 GD 患者更常见, 因此认为 -2383 位点多态性可能是 GD 女性高发的遗传学机制之一, 而 -3279 位点等位基因和基因型分布频率在男性和

女性之间无统计学差异。Zheng 等<sup>[24]</sup>发现 -3279 位点 A 等位基因和 AA 基因型可以增加中国汉族人患 GD 的风险, -3279 位点 A 等位基因携带者有高的促甲状腺激素和低的甲状腺自身抗体, 而 -2383、-3499 多态性与中国汉族人 GD 易感性无关。研究证明 -3279 AA 基因型使转录因子 E47 和 c-Myb 结合能力丧失导致 Foxp3 的转录水平降低, 进而参与 GD 的发生<sup>[25]</sup>。

### 2.1.4 *CD25* 基因多态性与 GD

*CD25* 基因即 *IL2RA*, 位于人类染色体 10p15.1, 编码 IL-2RA, 参与 Treg 细胞的分化, 另外血清中还有可溶性 IL-2RA (soluble IL-2RA, sIL-2RA)。Brand 等<sup>[26]</sup>发现 *CD25* 基因 rs12722605、rs12722592、rs28360490、rs7093069、rs12722574 位点和英国人 GD 易感性有关。Chistiakov 等<sup>[27]</sup>发现 *CD25* 基因 rs41295061 位点 A 等位基因和 rs11594656 位点 AA 基因型可以增加俄罗斯人患 GD 的风险; GD 外周血中 sIL-2RA 较正常对照高 2.2 倍; rs41295061-rs11594656 单倍型分析显示 AA 基因型个体 sIL-2Ra 水平明显高于 GT 基因型, 而 rs2104286 和 rs11594656 多态性与俄罗斯人 GD 易感性无关。因此推测 *CD25* 基因多态性导致 Treg 细胞的数量减少进而参与 GD 的发生。

综上, T 细胞相关基因多态性可能会影响 T 细胞亚群的分化和功能以及相关细胞因子的分泌, 导致 T 细胞亚群以及细胞因子失衡, 进而参与 GD 的发生。

## 2.2 B 细胞相关基因多态性与 GD 易感性的关系

### 2.2.1 *IKZF3* 基因多态性与 GD

*IKZF3* 基因位于人类染色体 17q12-q21.1, 编码 Aiolos 蛋白, 其不仅参与染色质重塑和组蛋白去乙酰化, 也是一种重要的抑制 B 细胞增殖和分化的转录因子<sup>[28]</sup>。*IKZF3* 缺乏导致 B 细胞表型增加和血清中 IgG 和 IgE 升高<sup>[29]</sup>。*IKZF3* 基因多态性与 GD 易感性的关系被 Li 及其同事首次研究, Li 等<sup>[28]</sup>发现 rs2941522 位点 GG 基因型、rs907091 位点 CC 基因型、rs1453559 位点 GG 基因型、rs12150079 位点 AA 基因型、rs2872507 位点 AA 基因型是上海人患 GD 的风险因素, 按性别分层后发现这 5 个位点次要等位基因的频率在女性 GD 患者高于女性正常对照, 而在男性并没有发现明显差异; 与临床表型的分析显示这 5 个位点与 GD 的眼征没有相关性; 功能性分析显示 rs1453559 和 rs12150079 位于转录因子结合位点, rs1453559 位点如果是 A 等位基因时, 转录因子 RXR- $\alpha$  可以结合到这个区域, 如果是 G 转

录因子 RXR-alpha 则不能结合到这个位置,对于 rs12150079 位点核苷酸 G 变为 A,则会出现 GATA-1 和 GATA-2 转录因子结合位点,rs907091 是 miRNA 结合的位点,该位点为 T 等位基因时可能会受到 hsa-miR-326、hsa-miR-330-5p 和 hsa-miR-450b-3p 的靶向调控,但是如果是 C 等位基因时候只有 hsa-miR-326 可以靶向调控该区域,这表明了这些位点的多态性可能会改变 *IKZF3* 基因转录效率。

### 2.2.2 *BAFF* 基因多态性与 GD

*BAFF* 基因位于人类染色体 13q33.3, 编码 BAFF 蛋白,其在 B 细胞的成熟、增殖和分化、延长 B 细胞的存活调节中起关键作用<sup>[30]</sup>。研究显示 GD 患者外周血中 BAFF 水平较正常对照组明显升高;并且在女性 GD 患者 BAFF 蛋白与 TSHRab、TPOAb 呈正相关,进一步分层分析显示女性活动性 GD 患者外周血 BAFF 水平与 FT4、TSHRab 呈正相关,与男性 GD 患者与非活动性女性 GD 患者无相关性<sup>[30]</sup>。Lin 等<sup>[31]</sup>发现 rs2893321 位点 G 等位基因和 GG 基因型可以减少台湾女性个体患 GD 的风险,rs2893321 位点 AA 基因型和男性低水平的 TSHRab 有关,而 rs1041569 位点与台湾人 GD 易感性及 TSHRab 水平无关,因此 *BAFF* 可能对 GD 的发生和表型的遗传影响是性别依赖的,简而言之,rs2893321 变异对 GD 易感性的遗传效应似乎在男性中比在女性者要弱,并且这些变异的遗传作用也可能与抑制多种自身抗体形成有关。

### 2.2.3 *CD40* 基因多态性与 GD

*CD40* 基因位于人类染色体 20q12-q13.2, 编码共刺激分子 CD40,其在 B 淋巴细胞分化和分泌抗体中起重要的作用<sup>[32]</sup>。在 GD 中检测到 CD40 在浸润淋巴细胞和甲状腺滤泡细胞上的表达,但在无毒性甲状腺肿患者甲状腺组织组织中未检测到,因此 CD40-CD40 L 共刺激信号可能参与 GD 的发生<sup>[33]</sup>。*CD40* 基因多态性与 GD 易感性研究较多的 SNP 是 CD40C/T-1。Wang 等<sup>[32]</sup>发现 CD40C/T-1 位点 C 等位基因和 CC 基因型、C64610G 位点 G 等位基因和 GG 基因型可以增加浙江人患 GD 的风险,而 58038T 位点与浙江人 GD 易感性无关。Inoue 等<sup>[34]</sup>发现 CD40C/T-1 的 C 等位基因和 CC 基因型在日本缓解期 GD 患者比顽固期 GD 患者更常见。研究显示 CD40C/T-1 的 C 等位基因可以促进 B 细胞和甲状腺细胞 CD40 表达的上调,这些效应会引发抗体产生、细胞因子分泌和 T 细胞的活化<sup>[32]</sup>。

### 2.2.4 *BACH2* 基因多态性与 GD

*BACH2* 基因位于人类染色体 6q15, 编码

*BACH2* 蛋白,其调节 B 细胞向浆细胞转化。Liu 等<sup>[35]</sup>通过 GWAS 研究显示 *BACH2* 基因 rs2474619 和上海人 GD 易感性有关,并且发现 *BACH2* 蛋白在 B 细胞中高表达,而 rs2474619 位点各基因型 B 细胞中 *BACH2* 蛋白表达无明显差异。

### 2.2.5 *FAM167A-BLK* 基因多态性与 GD

*FAM167A-BLK* 基因位于人类染色体 8p23.1, *FAM167A* 又称 c8orf13,其功能有待研究,*BLK* 基因编码 B 细胞信号转导子,它属于酪氨酸激酶,主要表达于 B 细胞,可能影响 B 细胞的增殖和分化<sup>[36]</sup>。Song 等<sup>[36]</sup>发现 rs2618431 位点 G 等位基因和 GG 基因型可以增加上海人患 GD 的风险,rs11250144 位点 C 等位基因使甲状腺眼病的风险增加 56.3%。

综上,B 淋巴细胞是抗原提呈和自身抗体产生的主要效应者,B 细胞相关基因多态性影响 B 细胞相关分子导致 B 细胞分化和功能过度激活,产生自身抗体,参与 GD 的发生。

## 2.3 甲状腺激素相关基因多态性与 GD 易感性的关系

### 2.3.1 *TSHR* 基因多态性与 GD

*TSHR* 基因位于人类染色体 14q31, 编码 TSHR,它经历翻译后 C 端 50 个氨基酸切割形成 TSH 受体 A 和 B 链,由二硫键连接,细胞外 A 亚基脱落变为自身抗原导致刺激性抗体的产生<sup>[37]</sup>。随着人们对 *TSHR* 基因非编码区研究的深入,发现非编码区多态性可能与 GD 的发生有关。吴晨辰等<sup>[38]</sup>发现 *TSHR* 基因内含子 1 区域是中国安徽汉族人 GD 的易感区域,其中 rs12101261 与 GD 易感性相关性最强,rs12101261 位点 TT 基因型可以增加安徽人患 GD 的风险,rs12101261 位点 TT 基因型患者 TRAb 阳性率高,与性别显著相关,因此 rs12101261 多态性可能是导致 GD 女性高发的重要原因之一。孙媛媛等<sup>[39]</sup>发现内含子 1 区域含有多个与 GD 易感性相关的位点,其中 rs12101261 与山东人 GD 易感性关系最强,rs12101261 与 TSHRab 有关外,与性别、年龄、甲状腺肿大程度、甲状腺激素水平无明显相关性。目前关于 *TSHR* 基因内含子 1 区域与 GD 易感性的机制仍不时很清楚,可能是其多态性导致 TSHR 剪切变体的不同或从这些基因区域产生小 RNA 有关<sup>[40]</sup>。

### 2.3.2 *Tg* 基因多态性与 GD

*Tg* 基因位于人类染色体 8q24,*Tg* 不仅作为甲状腺激素的前体,也是 GD 主要的自身抗原之一。研究显示 *Tg* 基因与自身免疫甲状腺疾病相关的 SNP 主要位于外显子 10-12 (E10SNP-E12SNP) 和

外显子 33 (E33SNP)。Gu 等<sup>[41]</sup>发现 E10SNP158 (rs2069550)位点 C 等位基因可以增加上海人患 GD 的风险,而 E33SNP(rs11535853)与上海人 GD 易感性无关。卢洪文等<sup>[42]</sup>发现 E33SNP 位点 CC 基因型患者停抗甲状腺药物后甲状腺自身抗体和眼征发生率提高,且更容易复发,TT 基因型则成相反趋势,因此推测 E33SNP 位点 CC 基因型患者采用其他治疗方法后联合可有利于缓解。

综上,甲状腺激素相关蛋白即是甲状腺激素合成的直接参与者,也是 GD 的自身抗原,其基因多态性导致其相关蛋白表达异常,产生自身抗体导致甲状腺激素分泌紊乱参与 GD 的发生。

## 2.4 细胞凋亡相关基因多态性与 GD 易感性的关系

### 2.4.1 VDR 基因多态性与 GD

VDR 基因位于人类染色体 12q12-12q14,编码维生素 D 受体,其不仅参与钙磷代谢,还广泛参与细胞增殖、分化以及凋亡<sup>[43]</sup>。VDR 基因 Apa I (rs7975232)和 Bsm I(rs1544410)、Taq I(rs731236)多态性是 VDR 基因与自身免疫病的研究热点<sup>[43]</sup>。龙雄等<sup>[43]</sup>发现 Apa I 位点 C 等位基因及 CC 基因型是广东汉族人 GD 的风险因素,而 AA 基因型者较 CC+AC 基因型者 25 羟维生素 D 水平高、TRAb 水平较低,因此 Apa I 多态性可能与广东汉族 GD 的发生、血清中 25 羟维生素 D、TRAb 水平有关。相反 Meng 等<sup>[44]</sup>发现 Apa I 位点 A 等位基因是上海人患 GD 的风险因素,产生相反的结论的原因可能归咎于样本的选择、样本的量的大小以及遗传背景的差异,而 Bsm I、FokI、Taq I 基因多态性与上海人 GD 易感性无关。Inoue 等<sup>[45]</sup>发现 Apa I 位点 C 等位基因和 Taq I 位点 TT 基因型可以增加日本人患 GD 的风险,FokI 和 Bsm I 与日本 GD 易感性无关。

### 2.4.2 Fas 相关基因多态性与 GD

Fas 基因位于人类染色体 10q23,编码 Fas,另外血清中还有可溶性 Fas(soluble Fas, sFas),Fas 与其配体 FasL 参与细胞凋亡,而 sFas 可与 Fas 竞争性结合 FasL 从而抑制细胞凋亡<sup>[46]</sup>。Inoue 等<sup>[47]</sup>发现 Fas-1377G/A、Fas-670 A/G、FASL-844C/T 三个位点与日本人 GD 易感性无关,并且发现 GD 患者外周血 sFas 水平较正常对照升高。FAS 基因-670 A/G 位点 AA 基因型较 GG 基因型的个体有更高的 sFas 水平<sup>[48]</sup>。研究显示:FAS 启动子区的-670 和-1377 变异分别破坏 Sp1 和 STAT1 转录因子结合位点,这降低了启动子活性并因此下调基因表达<sup>[49]</sup>。

### 2.4.3 Bcl-2 基因多态性与 GD

Bcl-2 是一种抗凋亡因子,Bcl-2 的高表达促进细胞存活<sup>[47]</sup>。Inoue 等<sup>[47]</sup>对 Bcl-2 基因 -938C/A、+127G/A 两个位点进行基因分型发现:+127G/A 位点 GG 基因型可以增加日本人患 GD 的风险,+127G/A 位点等位基因变异导致氨基酸由丙氨酸转化为苏氨酸,+127G/A 位点 G 等位基因较 A 等位基因抗细胞凋亡功能增强,而-938C/A 位点多态性与日本人 GD 易感性无关。

### 2.4.4 TNFR1 和 TNFR2 基因多态性与 GD

TNFR1 和 TNFR2 基因分别位于人类染色体 12p13 和 1p36,编码 TNFR1 和 TNFR2,除了膜结合受体,两种 TNFR 均有可溶性 TNFR(soluble TNFR, sTNFR)存在;sTNFR1 和 sTNFR2,TNFR1 存在死亡结构域,参与细胞凋亡,TNFR2 可激活 NF- $\kappa$ B,后者可以抑制 TNF- $\alpha$  诱导的细胞凋亡<sup>[49]</sup>。Inoue 等<sup>[47]</sup>发现 TNFR1 -383 位点与日本人 GD 易感性无关,TNFR2+676 位点 G 等位基因可以增加日本人患 GD 的风险,TNFR2 + 676T/G 位点 G 等位基因较 T 等位基因的个体有着较低的 sTNFR 水平。Glossop 等<sup>[50]</sup>发现 TNFR2+676 位点 G 等位基因可以增加突尼斯人患 GD 的风险,+676 位点 T→G 变异导致 196 密码子由甲硫氨酸转化为精氨酸,TNFR2 + 676 位点 TT> TG> GG 基因型个体外周血的 sTNFR1 和 sTNFR2 水平呈现降低趋势。

### 2.4.5 RNASET2 基因多态性与 GD

RNASET2 基因位于人类染色体 6q27,编码 RNASET2 蛋白,其为核糖核酸酶,参与 RNA 代谢、细胞凋亡等。王宝华等<sup>[51]</sup>发现 RNASET2 基因 rs3777722 位点 C 等位基因、rs3777723 位点 G 等位基因、rs9355610 位点 G 等位基因可以增加山东汉族人患 GD 的风险,而 rs9366076 位点和山东汉族人 GD 易感性无关;rs3777722-rs3777723-rs9366076-rs9355610 单倍型分析显示 CGCG 单倍型使山东汉族人患 GD 的风险增加 1.257 倍。

综上,凋亡和抗凋亡相关基因变异影响相关分子表达,使得甲状腺滤泡细胞凋亡减少引起甲状腺弥漫性增大,进而参与 GD 的发生。

## 3 总结与展望

综上所述,GD 是一种病因复杂的自身免疫病,随着 GWAS 研究的广泛开展,目前已经鉴定多个 GD 易感基因,比如 HLA、CTLA4、PTPN22、TSHR,这些基因部分解释 GD 的临床表现以及发病机制,这将为 GD 的精准诊疗提供理论基础。但是,目前关于 GD 易感基因多态性对相应蛋白表达的影响以及

基因与基因之间相互作用的研究较少,对阐述基因多态性在疾病发病机制中的作用有一定影响,并且关于基因多态性与 GD 易感性的关系的研究由于研究的地区、种族、样本量的大小以及基因分型方法的不同,可能导致关于基因多态性与 GD 易感性关系的研究结果不尽一致。因此想要探讨基因多态性与 GD 易感性的关系还需要增加样本量。另外除基因外,环境通过表观遗传学参与 GD 的发生。因此相关人员研究复杂疾病的病因时不能仅仅从基因多态性方面研究对疾病易感性的影响,也需要从表观遗传学等其它遗传学因素方面探究疾病的发生机制。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Chen X, Mei Y, He B, et al. General and specific genetic polymorphism of cytokines-related gene in AITD [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017(1):3916395.
- [ 2 ] Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R, et al. Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease [J]. *Eur J Endocrinol*. 2012, 168(1): R13-18.
- [ 3 ] Xue L, Pan C, Gu Z, et al. Genetic heterogeneity of susceptibility gene in different ethnic populations; refining association study of PTPN22 for Graves' disease in a Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84514.
- [ 4 ] Mehraji Z, Farazmand A, Esteghamati A, et al. Association of human leukocyte antigens class I and II with Graves' disease in Iranian population [J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14(3): 223-230.
- [ 5 ] Cho WK, Jung MH, Choi EJ, et al. Association of HLA alleles with autoimmune thyroid disease in Korean children [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76(5): 328-334.
- [ 6 ] Li Y, Yao Y, Yang M, et al. Association between HLA-B \* 46 Allele and Graves disease in Asian populations: a meta-analysis [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(2): 164-170.
- [ 7 ] Martin S, Dutescu MI, Sirbu A, et al. The clinical value of human leukocyte antigen HLA-DRB1 subtypes associated to Graves' disease in Romanian population [J]. *Immunol Invest*, 2014, 43(5): 479-490.
- [ 8 ] 王长青, 郑景涛, 卓幸福. 福州地区 Graves 病与 HLA-DQA1 等位基因相关性研究 [J]. *中国输血杂志*, 2014, 27(11): 1137-1139.
- [ 9 ] 李红岩, 王文璐, 殷凯生, 等. CTLA-4 基因多态性与哮喘遗传易感性研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(6): 426-428.
- [ 10 ] Patel H, Mansuri MS, Singh M, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4) and thyroglobulin (TG) genetic variants with autoimmune hypothyroidism [J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0149441.
- [ 11 ] Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, et al. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(1): 41-45.
- [ 12 ] Fang W, Zhang Z, Zhang J, et al. Association of the CTLA4 gene CT60/rs3087243 single-nucleotide polymorphisms with Graves' disease [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(5): 691-696.
- [ 13 ] Ting WH, Chien MN, Lo FS, et al. Association of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease in children and adults: case-control study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154394.
- [ 14 ] Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, et al. The influence of the exon 1 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene on thyroid antibody production in patients with newly diagnosed Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2002, 12(5): 373-376.
- [ 15 ] Ueda H, Howson JM, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease [J]. *Nature*, 2003; 423(6939): 506-511.
- [ 16 ] Totaro MC, Tolusso B, Napolioni V, et al. PTPN22 1858C>T polymorphism distribution in Europe and association with rheumatoid arthritis: case-control study and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24292.
- [ 17 ] Zhebrun D, Kudryashova Y, Babenko A, et al. Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population [J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(4): 368-373.
- [ 18 ] 叶娟, 任安. PTPN22 基因多态性与安徽汉族人群 Graves 病的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(7): 44-46.
- [ 19 ] Luo L, Cai B, Liu F, et al. Association of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility to autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis [J]. *Endocr J*, 2012, 59(5): 439-445.
- [ 20 ] Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(2): 330-337.
- [ 21 ] Li M, Beauchemin H, Popovic N, et al. The common, autoimmunity-predisposing 620Arg > Trp variant of PTPN22 modulates macrophage function and morphology [J]. *J Autoimmun*, 2017, 79: 74-83.
- [ 22 ] Shehjar F, Afroze D, Misgar RA, et al. Association of FoxP3 promoter polymorphisms with the risk of Graves' disease in ethnic Kashmiri population [J]. *Gene*, 2018, 672: 88-92.
- [ 23 ] Bossowski A, Borysewicz-Sańczyk H, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(6): 395-400.
- [ 24 ] Zheng L, Wang X, Xu L, et al. Foxp3 gene polymorphisms and haplotypes associate with susceptibility of Graves' disease in Chinese Han population [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(2): 425-431.
- [ 25 ] Shen Z, Chen L, Hao F, et al. Intron-1 rs3761548 is related to the defective transcription of Foxp3 in psoriasis through abrogating E47/c-Myb binding [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1-2): 226-241.
- [ 26 ] Brand OJ, Lowe CE, Heward JM, et al. Association of the

- interleukin-2 receptor alpha (IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2010, 66(4):508-512.
- [27] Chistiakov DA, Chistiakova EI, Voronova NV, et al. A variant of the IL2ra/Cd25 gene predisposing to Graves' disease is associated with increased levels of soluble interleukin-2 Receptor[J]. Scand J Immunol, 2011, 74(5): 496-501.
- [28] Li L, Ding X, Wang X, et al. Polymorphisms of IKZF3 gene and autoimmune thyroid diseases: associated with Graves' disease but not with Hashimoto's thyroiditis[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 1787-1796.
- [29] Cai X, Qiao Y, Diao C, et al. Association between polymorphisms of the IKZF3 gene and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e108661.
- [30] Lin JD, Wang YH, Fang WF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease [J]. Clin Chim Acta, 2016, 462:96-102.
- [31] Lin JD, Yang SF, Wang YH, et al. Analysis of associations of human BAFF gene polymorphisms with autoimmune thyroid diseases[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154436.
- [32] Wang D, Chen J, Zhang H, et al. Role of different CD40 polymorphisms in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis [J]. Immunol Invest, 2017, 46(6): 544-551.
- [33] 王凤鸣, 陈学敏, 郝超, 等. 共刺激分子 CD40 在格雷夫斯病甲状腺组织中的表达及其免疫病理学意义[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(10):764-767.
- [34] Inoue N, Watanabe M, Yamada H, et al. Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genome-wide association studies [J]. J Clin Immunol, 2012, 32(6): 1243-1252.
- [35] Liu W, Wang HN, Gu ZH, et al. Identification of BACH2 as a susceptibility gene for Graves' disease in the Chinese Han population based on a three-stage genomewide association study [J]. Hum Genet, 2014, 133(5):661-671.
- [36] Song RH, Li Q, Jia X, et al. Polymorphisms of FAM167A-BLK region confer risk of autoimmune thyroid disease[J]. DNA Cell Biol, 2018, 37(11):932-940.
- [37] Hesarghatta Shyamasunder A, Abraham P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves' disease[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2017, 86(5):652-657.
- [38] 吴晨辰. TSHR 基因内含子 1 区域多态性与 Graves 病及临床表现的关系[D]. 蚌埠医学院, 2014.
- [39] 孙媛媛. TSHR 基因内含子 1 区域基因多态性与 Graves 病的相关性研究[D]. 泰山:泰山医学院, 2012.
- [40] 王冉. 人促甲状腺激素受体及其抗体与 Graves 病关系研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(4):505-509.
- [41] Gu LQ, Zhu W, Zhao SX, et al. Clinical associations of the genetic variants of CTLA-4, Tg, TSHR, PTPN22, PTPN12 and FCRL3 in patients with Graves' disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(2):248-255.
- [42] 卢洪文, 张银环, 刘长山, 等. 甲状腺球蛋白基因外显子 33 单核苷酸多态性与 Graves 病停药后复发的相关性分析[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1):143-148.
- [43] 龙雄, 吴文飞, 胡卓清, 等. 维生素 D 受体基因多态性与 Graves 病易感性的关系[J]. 中国老年学, 2015, 35(12): 3254-3256.
- [44] Meng S, He ST, Jiang WJ, et al. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2015, 76(6): 684-689.
- [45] 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.
- [46] 李莎, 于世鹏, 孙琳. Graves 病和桥本甲状腺炎患者外周血 T 细胞表面及血清中 Fas/FasL 的表达特点[J]. 免疫学杂志, 2012(5):457-460.
- [47] Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. Involvement of genes encoding apoptosis regulatory factors (FAS, FasL, TRAIL, BCL2, TNFR1 and TNFR2) in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Hum Immunol, 2016, 77(10): 944-951.
- [48] Mahfoudh W, Bel Hadj Jrad B, Romdhane A, et al. A polymorphism in FAS gene promoter correlated with circulating soluble FAS levels[J]. Int J Immunogenet, 2010, 34(3):209-212.
- [49] Kalish RB, Nguyen DP, Vardhana S, et al. A single nucleotide A>G polymorphism at position -670 in the Fas gene promoter: relationship to preterm premature rupture of fetal membranes in multifetal pregnancies [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(1):208-212.
- [50] Glossop JR, Dawes PT, Nixon NB, et al. Polymorphism in the tumour necrosis factor receptor II gene is associated with circulating levels of soluble tumour necrosis factor receptors in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2005, 7(6):1227-1234.
- [51] 王宝苹, 韩琳, 佟晶洁, 等. RNASET2 基因多态性与山东沿海地区汉族人 Graves 病的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(6):693-696.

[收稿日期]2018-12-03