

# 甲状腺功能减退症及其干细胞治疗研究进展

郭爽<sup>1</sup> 李蓉<sup>1</sup> 字丽丽<sup>2</sup> 武翠玲<sup>2</sup> 范源<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>云南中医药大学中药学院, 昆明 650500; <sup>2</sup>云南中医药大学第二附属医院, 昆明 650216)

**摘要** 甲状腺疾病是常见的内分泌疾病之一。甲状腺功能减退症是甲状腺激素合成或分泌不全引起的疾病。甲状腺功能减退是甲状腺激素缺乏症的常见病理表现, 其临床表现为甲状腺激素缺乏症。在临床治疗中多用甲状腺素片替代治疗, 但该药物长时间服用存在较多不良反应。近年来相关研究表明, 干细胞治疗可以作为治疗甲状腺疾病特别是甲状腺功能减退的有效治疗方案之一。干细胞是一种具有较强分化能力的多潜能细胞, 可以通过诱导分化为甲状腺细胞或甲状腺滤泡细胞, 或通过移植等方式治疗甲状腺功能减退症等甲状腺疾病。现结合文献对甲状腺功能减退症及其干细胞治疗的研究进展进行综述。

**关键词** 干细胞; 甲状腺功能减退症; 诱导分化

## Research Progress of Hypothyroidism and Its Stem Cell Therapy

GUO Shuang<sup>1</sup>, LI Rong<sup>1</sup>, ZI Lili<sup>2</sup>, WU Cuiling<sup>2</sup>, FAN Yuan<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

<sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650216, China)

**Abstract** Thyroid disease is one of the common endocrine diseases. Hypothyroidism is a disease caused by insufficient synthesis or secretion of thyroid hormones. Hypothyroidism is a common pathological manifestation of thyroid hormone deficiency, and its clinical manifestation is thyroid hormone deficiency. In clinical treatment, thyroxine tablets are often used as a substitute, but there are many adverse reactions after taking the drug for a long time. In recent years, relevant studies have shown that stem cell therapy can be used as one of the effective treatment schemes for thyroid diseases, especially hypothyroidism. Stem cells are pluripotent cells with strong differentiation ability. They can be induced to differentiate into thyroid cells or thyroid follicular cells, or used to treat thyroid diseases such as hypothyroidism by transplantation. The research progress of hypothyroidism and its stem cell therapy is summarized.

**Keywords** stem cells; hypothyroidism; induction of differentiation

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)是甲状腺疾病中最常见的疾病之一, 据不完全统计, 我国甲状腺疾病患病率约为12.4%, 其中甲状腺功能减退症的患病率约为6.5%<sup>[1]</sup>。目前主要的治疗方法为左甲

状腺素钠片替代治疗<sup>[2]</sup>, 长期或服用剂量过量会产生心动过速、心悸等不良反应, 应用甲状腺素替代治疗治疗会对心脏及骨骼产生不良反应<sup>[3]</sup>。干细胞是具有自我更新、分化等功能的一类细胞, 可通过影

收稿日期: 2022-05-09 接受日期: 2022-06-15

云南省高校中西医结合防治甲状腺病重点实验室(批准号: 20190925)、云南省科技厅科技计划项目-应用基础研究计划(批准号: 202101AZ010001-015)和云南省“万人计划”名医专项资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13708874680, E-mail: 1647909799@qq.com

Received: May 9, 2022 Accepted: June 15, 2022

This work was supported by the Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Thyroid Disease in Yunnan Universities (Grant No.20190925), Science and Technology Planning Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department-Applied Basic Research Plan (Grant No.202101AZ010001-015) and Yunnan Provincial “Ten Thousand Talents Plan” Famous Doctors Project

\*Corresponding author. Tel: +86-13708874680, E-mail: 1647909799@qq.com

响分泌功能与巨噬细胞、T细胞等细胞接触,发挥免疫调控功能。目前对干细胞的研究发现,脂肪干细胞和胚胎干细胞对甲状腺疾病的治疗有较高的可行性。此类干细胞可通过诱导分化为甲状腺细胞,或移植干细胞对甲状腺疾病进行治疗,脂肪干细胞与胚胎干细胞移植有望成为甲状腺疾病的治疗方法之一。

## 1 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症,简称甲减,是由于甲状腺分泌或合成的甲状腺激素较少,或生物效应不足导致的机体代谢减退并伴有多系统功能减退的一种疾病。甲减的常见临床表现为乏力、畏寒、疲劳、便秘、记忆力下降、月经紊乱等。其主要病因是自身免疫损伤、甲状腺破坏(手术、 $^{131}\text{I}$ 治疗)、碘过量、抗甲状腺药物等,临床中常见疾病为自身免疫性甲状腺炎合并甲减、甲状腺术后甲减、 $^{131}\text{I}$ 治疗后甲减、先天性甲状腺功能减退症及药物性甲减等。

### 1.1 自身免疫性甲状腺炎合并甲减

自身免疫性甲状腺炎在甲状腺疾病中多发,是一种具有遗传背景的自身免疫性疾病,在女性中多发<sup>[4]</sup>。自身免疫性甲状腺炎可分为桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)、萎缩性甲状腺炎(atrophic thyroiditis)、无痛性甲状腺炎(painless thyroiditis, PT)及产后甲状腺炎(postpartum thyroiditis)等,其中HT最为常见<sup>[5]</sup>。其最主要的发病机制为免疫系统紊乱引起的细胞凋亡。相关实验结果表明,在甲状腺功能正常的情况下,细胞凋亡程度较低;而自身免疫性甲状腺炎患者的甲状腺细胞凋亡率较高,且在腺体中大多数的凋亡细胞位于被破坏的滤泡细胞区域,靠近浸润的淋巴细胞,表明甲状腺滤泡细胞凋亡可能会引发甲状腺炎,造成甲状腺机能减退<sup>[6]</sup>。VITAL-ES-NOYOLA等<sup>[7]</sup>对自身免疫性甲状腺炎机制的研究发现, Th17淋巴细胞增加,且其分泌的IL-22是一种靶向上皮细胞的细胞因子,其主要与抗炎、增殖、抗细胞凋亡基因有关,可能引起甲状腺细胞损伤。

桥本甲状腺炎是碘充足地区中甲减的最为常见的发病原因。近几年,HT的发病率逐年增加,全球有超过15%的人患有HT,男性患者占患病人群的10%。HT的诱因主要包括遗传因素、环境因素、碘过量、硒缺乏和维生素D缺乏<sup>[8]</sup>等。WEETMAN<sup>[9]</sup>研究表明,HT的发病机制主要与自身抗体和相关淋

巴细胞浸润有关。NISHIHARA等<sup>[10]</sup>对HT组织进行试剂盒检测后发现,其特征表现在IgG4阳性浆细胞浸润、基质纤维化和血清IgG4浓度升高。故在甲状腺损伤过程中,淋巴细胞及其分泌的细胞因子起着关键作用。甲状腺组织中的B细胞和T细胞的免疫调节异常与HT的发病存在联系<sup>[11]</sup>,HT的发病最初是因为B细胞功能的改变和自身抗体的形成,而且T细胞功能障碍与甲状腺组织的免疫稳态的破坏有关。早期的研究中发现,HT标本中的甲状腺滤泡细胞凋亡率较高,HT的相关凋亡蛋白Fas、FasL、Bcl-2和Bax的高表达以及浸润淋巴细胞中的弱表达是HT甲状腺滤泡细胞被破坏和弥漫性淋巴细胞浸润的原因<sup>[12]</sup>。过量的碘也可能是HT的致病原因,NAGAYAMA<sup>[13]</sup>研究发现,过量碘可通过ROS/NF- $\kappa$ B/NLRP3途径引起HT中的甲状腺滤泡细胞衰变。

产后甲状腺炎是指在产后一年内发生的无痛性甲状腺炎,且常伴有甲状腺功能紊乱。其发病率在1%~22%,多在产后检查中被发现<sup>[14]</sup>。BENVENGA<sup>[15]</sup>对妊娠期到产后的妇女进行血清甲状腺抗体的筛查时发现,有50%的比率会进一步形成永久性甲状腺功能减退症。同时,妊娠被认为是产后甲状腺炎的主要发病诱因。在妊娠期间,母体细胞免疫和体液免疫均被抑制,抗体浓度下降甚至消失,体内Th1向Th2的细胞免疫应答偏移,而产后体液免疫和自身免疫抑制作用消失,Th1免疫应答偏移,从而出现免疫反应增强,自身免疫水平增加,诱发产后甲状腺炎<sup>[16]</sup>。MANTOVANI等<sup>[17]</sup>双盲随机实验发现,在怀孕后补充硒对产后甲状腺炎有良好的改善作用。

### 1.2 甲状腺术后甲减

在对甲状腺癌的治疗过程中,根据患者病情选择甲状腺手术。较甲状腺全切手术而言,甲状腺次全切术可降低甲状腺癌局部复发的几率,减少术后用药量以及减轻药物的副作用,更有利于患者的恢复。患者经甲状腺次全切手术治疗后,甲状腺激素分泌减少,会存在疾病复发及引发甲减的可能<sup>[18]</sup>。PAPACHRISTOS等<sup>[19]</sup>分析的甲状腺次切除手术治疗未分化型甲状腺癌的优缺点中提到,约15%术后人群会出现甲状腺功能性减退,所以术后需要甲状腺素治疗、放射性碘的治疗,降低术后风险。在甲状腺乳头状癌甲状腺次全切手术后,根据AHN等<sup>[20]</sup>对甲状腺半切除手术后患者的随访发现,约有66.8%

患者出现甲状腺功能减退症; PLAAT等<sup>[21]</sup>发现在69例全喉切除术后病人中, 有54%患者出现甲状腺功能减退症。BALDISSARELLI等<sup>[22]</sup>在研究中发现, 手术会对患者的免疫系统产生影响, 甲减的发生与细胞因子合成增加、CD73表达增加、髓过氧化物酶活性、硫代巴比妥酸和促甲状腺激素相关, 这些变化会引起炎症的增加和氧化应激反应, 促进细胞凋亡。

### 1.3 <sup>131</sup>I治疗后甲减

碘元素作为甲状腺激素分子的一个组成部分, 已被证实在大多数甲状腺功能异常的状态下都会发生改变。过量碘会增加淋巴细胞浸润和甲状腺滤泡细胞损伤<sup>[23]</sup>, 高碘会引起甲状腺功能损伤, 其中氧化应激参与了该过程<sup>[24]</sup>。SENGOZ等<sup>[25]</sup>对<sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌的血流变学和氧化应激的研究发现, 患者体内的血流变学发生不同程度的受损, 氧化应激水平在治疗后出现上调。BUCZYŃSKA等<sup>[26]</sup>研究发现, 将丙二醛(malondialdehyde, MDA)作为筛选氧化应激水平的指标, 经过对患者体内MDA的测量发现, 在分化型甲状腺癌患者接受<sup>131</sup>I治疗后第三天, MDA的含量开始逐渐增加, 但在一年后对患者体内MDA含量测定时发现氧化应激反应几乎不存在, 趋于正常, 则考虑碘治疗对氧化应激反应有增强的作用。而碘过量虽是甲状腺疾病的病因之一, 但可以通过合理的应用, 治疗甲状腺类疾病<sup>[27]</sup>。<sup>131</sup>I是治疗甲亢和甲状腺癌的有效方法之一<sup>[28]</sup>, 但经过<sup>131</sup>I治疗后的患者存在患甲减等疾病的风险<sup>[29]</sup>。若出现甲减的情况, 则患者需长期服用甲状腺激素替代治疗。但通过控制放射性碘的剂量<sup>[30]</sup>, 也可降低治疗后甲状腺功能减退的发生<sup>[31]</sup>, 如: <sup>131</sup>I治疗Graves病后会产生永久性甲减, 甲减的发生率与抗体TPOAb、TGAb存在着联系, 冯少仁等<sup>[32]</sup>发现, Graves病在<sup>131</sup>I治疗后TPOAb、TGAb阳性的患者较TPOAb、TGAb阴性的患者甲减发生率高, 且与其滴度水平相关。同时通过给予左甲状腺素钠片替代治疗使TSH维持在正常值稍高水平有利于降低永久性甲减的发生率<sup>[33]</sup>。

### 1.4 先天性甲状腺功能降低症

先天性甲状腺功能降低症(congenital hypothyroidism, CH)是指在出生时甲状腺激素缺乏的病症<sup>[34]</sup>, 其最常见的病因是甲状腺发育障碍或甲状腺激素合成障碍, 导致甲状腺功能减退。先天性甲状腺功能减退症的产生受部分基因调控的影响, 最新的遗传

基因研究发现, *IGSF1*、*TBLIX*和*IRS4*等基因可引发先天性甲状腺功能减退症<sup>[35]</sup>。CH主要分为永久性先天性甲状腺功能减退症和暂时性甲状腺功能减退症两种。永久性先天性甲状腺功能减退症是指人体内甲状腺激素持续性缺乏, 此病症需进行终生治疗; 暂时性先天性甲状腺功能减退症是婴儿出生时出现的甲状腺激素缺乏, 但之后可恢复到正常分泌水平的病症<sup>[36]</sup>。CH的患者大多为婴幼儿, 有研究发现, CH与基因存在着一定的相关性<sup>[37]</sup>。在中国的遗传学调查中发现, 致内分泌功能障碍的基因缺陷比致甲状腺分泌不全的基因缺陷更加常见<sup>[38]</sup>, 而内分泌功能障碍可能是中国甲状腺分泌不全的最主要病理机制。

## 2 干细胞诱导分化为甲状腺细胞

干细胞是具有自我复制能力的多潜能细胞, 可分为胚胎干细胞、多能干细胞、间质干细胞等。目前, 干细胞的代谢<sup>[39]</sup>、移植和诱导分化治疗临床疾病已经成为了研究的重点<sup>[40]</sup>。

### 2.1 胚胎干细胞诱导分化为甲状腺细胞

胚胎干细胞是从早期胚胎或原始性腺中分离出来的一类细胞, 它具有无限增殖、自我更新和多向分化的特性。无论在体内或体外, 它都可经过诱导分化为其他几乎所有的机体细胞<sup>[41]</sup>。胚胎干细胞诱导分化的相关研究最初是PAPAZIOGAS等团队<sup>[42]</sup>和GAL等团队<sup>[43]</sup>进行了兔子和狗的自体甲状腺移植的动物实验, 最终结果均表明在甲状腺自体移植后, 甲状腺不仅存在活性, 还能发挥作用, 经过低温保存并解冻后的甲状腺组织经移植后也可发挥作用。甲状腺干细胞移植的关键就是将干细胞诱导分化为甲状腺细胞。2003年LIN等<sup>[44]</sup>将小鼠的胚胎干细胞接种在培养基中进行培养, 对培养后的细胞进行甲状腺特异基因检测, 第6天开始有甲状腺特异基因的表达, 实现了首次胚胎干细胞诱导分化为甲状腺细胞。ARUFE等<sup>[45]</sup>在LIN的实验基础上, 进行了TSHR<sup>+/-</sup>胚胎干细胞定向分化为甲状腺滤泡细胞的实验, 对分化后的细胞进行基因表达分析、免疫荧光染色、放射性化合物碘吸收的检测, 实验结果表明胚胎干细胞可以通过定向诱导分化为甲状腺滤泡细胞。而后刘雄英等<sup>[46]</sup>进行了体外诱导胚胎干细胞向甲状腺细胞分化的实验。通过对E14小鼠胚胎干细胞的体外培养, 将其诱导分化为胚胎体, 再加入促甲状腺素、



胰岛素等进行共培养。第8天检测到分化细胞中存在甲状腺标记物PAX8、NIS、TPO、TG、TSHR等基因表达,同时该细胞与阳性对照甲状腺细胞形态相似,由此得出胚胎干细胞可在特定条件下定向分化为甲状腺细胞的结论。以上研究均表明,胚胎干细胞可诱导分化为甲状腺细胞,但其甲状腺激素合成等药理作用尚未可知<sup>[47]</sup>。胚胎干细胞可通过分化,生成甲状腺组织<sup>[48-49]</sup>。但胚胎干细胞的实验受伦理学影响,实验材料受限,且存在实验难度。

## 2.2 间充质干细胞分化为甲状腺细胞

间充质干细胞来源于发育早期的中胚层,属于多能干细胞,最早在骨髓中被发现。间充质干细胞在体内或体外特定的诱导条件下,可分化为脂肪、软骨、肌肉、神经、心肌等多种组织细胞<sup>[50]</sup>,其经传代培养和冷冻保存后仍然具有多向分化潜能,可作为理想的种子细胞用于修复损伤的组织器官<sup>[51]</sup>。间充质干细胞在治疗领域存在优势并发展迅速,临床中对间质干细胞的研究以及开发也日益增多<sup>[52]</sup>。统计学分析,临床中干细胞的主要来源大部分是骨髓、脐带、脂肪的间充质干细胞<sup>[53]</sup>。目前可诱导分化为甲状腺干细胞的间充质干细胞,主要为骨髓间充质干细胞、人脐带血间充质干细胞等。

### 2.2.1 骨髓间充质干细胞诱导分化为甲状腺滤泡细胞

骨髓间充质干细胞是骨髓基质干细胞的一种,能够通过分泌多种生长因子来支持造血。关于骨髓间充质干细胞诱导分化为甲状腺细胞,刘东源团队<sup>[54]</sup>在2011年进行了相关实验研究,实验使用临床病人的骨髓血进行体外培养,通过流式细胞检测发现了TSHR、TTF-1等基因的表达;在后续实验中,刘东源团队<sup>[55]</sup>又对SD大鼠的骨髓细胞进行同种诱导培养,并且通过CD44呈阳性证明了诱导后的细胞为甲状腺细胞。2015年潘倩等<sup>[56]</sup>诱导分化SD大鼠的骨髓间充质干细胞,并将诱导分化后形成的甲状腺滤泡细胞种植在三维支架材料中,经实验表明,骨髓间充质干细胞可经诱导分化为甲状腺滤泡细胞,且胶原海绵三维支架适合骨髓间充质干细胞源甲状腺滤泡细胞生长。2019年,潘倩团队<sup>[57]</sup>又对骨髓间充质干细胞诱导分化为甲状腺滤泡细胞的分化条件进行了实验研究。通过对诱导组、共培养组以及诱导+共培养组的比较,发现在共培养体系中加入诱导物质条件下TTF1和PAX8的表达最为显著,且该组在细胞免疫荧光法检测中NIS、TPO和Tg的表达也最为显

著。

### 2.2.2 脐带间充质干细胞诱导分化为甲状腺细胞

脐带间充质干细胞是指存在于新生儿脐带组织中的一种多能干细胞,它能分化为多种组织细胞<sup>[58]</sup>,能够修复各种组织损伤<sup>[59-60]</sup>,以及被用于临床上治疗疾病<sup>[61]</sup>。2013年李振想团队<sup>[62]</sup>对人脐带间充质干细胞体外诱导分化为甲状腺细胞进行了初步探讨,他们在骨髓间充质干细胞诱导分化为甲状腺细胞的基础上,对临床胎儿脐带间充质干细胞进行了体外培养,并对其定向诱导后,进行细胞形态学观察和流式细胞仪检测。诱导后的细胞与骨髓间充质干细胞源的甲状腺滤泡细胞比较发现,形态基本一致。经检测后TSHR和TTF1的阳性百分率具有统计学意义。故初步认定了脐带间充质干细胞存在定向诱导为甲状腺细胞的可能性。除此之外,人脐带间充质干细胞经过移植也可治疗Gaves病,李荣良等<sup>[63]</sup>将小鼠脐带间充质干细胞进行提取,体外培养,向Graves病模型小鼠静脉注射脐带间充质干细胞,并进行常规检测。经检测,干细胞移植后的小鼠血清FT<sub>4</sub>和TSAb的水平下降,体质量显著增加,对甲状腺、肝脏、白细胞等的损害明显减轻,实验结果表明脐带间充质干细胞对Gaves病有明显的治疗效果。脐带间充质干细胞对甲状腺乳头状癌也存在显著的治疗效果,脐带间充质干细胞可明显抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖和侵袭,抑制甲状腺乳头状癌裸鼠的肿瘤生长<sup>[64]</sup>。

## 2.3 脂肪干细胞诱导分化为甲状腺细胞

脂肪干细胞来源于脂肪,数量丰富,取材容易,是一种具有强大分化能力的成体干细胞群<sup>[65]</sup>,且相关研究不涉及伦理问题,故在临床中多用于自体移植。与其他干细胞相比,脂肪干细胞取材过程患者痛苦小,存在治疗作用,深受研究者和临床重视。2018年张平等<sup>[66]</sup>发现,脂肪源性干细胞或是甲状腺样细胞自体移植的新来源。该研究建立应用Shh(Sonic hedgehog)和激活素A,将脂肪源性干细胞诱导为甲状腺样细胞。经该方法诱导后的脂肪源性干细胞在体外培养21天后,酶联免疫吸附实验检测甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)含量,结果显示PTH有明显的增加。该实验表明了Shh和激活素A可成功将脂肪源性干细胞诱导为甲状腺样细胞。2019年张平<sup>[67]</sup>又对脂肪源性干细胞向甲状腺样细胞进行了实验研究。此次实验中他对Shh和激活素A的最佳诱导浓度,以及最佳诱导时间进行了准确的研究。他对不同浓

度、不同时间诱导脂肪源性干细胞进行了分组研究,并对诱导后的细胞进行了PTH含量检测、Western blot检测、qRT-PCR检测。通过对不同组的诱导后细胞的检测,得出诱导的最佳浓度Shh 100 ng/mL、激活素A 75 ng/mL,最佳诱导时间为21天。2021年郝珊瑚团队<sup>[68]</sup>在研究中发现,脂肪干细胞移植对放射性<sup>131</sup>I诱导后大鼠的甲状腺功能减退产生影响。通过对实验大鼠的血清甲状腺激素水平比较和炎症因子水平等比较发现,脂肪间充质干细胞对甲状腺激素的分泌存在促进作用,可改善甲状腺的摄碘功能,对于放射性<sup>131</sup>I诱导后大鼠的甲状腺功能减退有一定的潜在治疗作用。

### 3 干细胞治疗甲减

甲状腺功能减退症是最常见的内分泌疾病之一。在临床治疗中,血清促甲状腺激素是绝大多数门诊临床情况中原发性甲状腺功能障碍的单一最佳筛查实验,而标准治疗则是使用L-甲状腺素<sup>[69]</sup>。但L-甲状腺素在长期服用过程中会产生副作用。多能干细胞可转化为甲状腺滤泡细胞的实验结果表明,多能干细胞或许是治疗甲状腺功能减退症的治疗方法<sup>[70]</sup>。在相关研究中表明,脂肪间充质干细胞可经过诱导分化为甲状腺细胞,并能够通过移植治疗甲状腺功能减退症;脂肪干细胞成为了分化为甲状腺细胞的来源<sup>[71]</sup>,并存在通过诱导分化为甲状腺细胞治疗甲状腺功能减退症的可能<sup>[72]</sup>。

在实验性自身免疫性甲状腺炎的治疗中,骨髓间充质干细胞也存在着一定的治疗效果。2012年丁玉达等<sup>[73]</sup>关于骨髓间充质干细胞对实验性自身免疫性甲状腺炎的治疗效果以及对Th1/Th2的细胞平衡影响作出了相关研究。经研究发现,骨髓间充质干细胞可通过下调Th1,上调Th2,改善Th1/Th2细胞平衡,从而起到保护性免疫调节作用。同年,金亚男<sup>[74]</sup>关于同源甲状腺间充质干细胞对实验性自身免疫性甲状腺炎的治疗效果及对IFN- $\gamma$ 与IL-17影响的研究发现,同源甲状腺间充质干细胞对其具有治疗效果,促炎细胞因子IFN- $\gamma$ 与IL-17水平降低。而后杨菁岩等<sup>[75]</sup>对骨髓间充质干细胞干预实验性自身免疫性甲状腺炎进行了相关研究,实验结果表明骨髓间充质干细胞对实验性自身免疫性甲状腺炎存在显著的治疗效果。2014年褚亚男等<sup>[76]</sup>对异源骨髓间充质干细胞治疗实验性自身免疫性甲状腺炎进行了相关实

验。他们使用猪甲状腺球蛋白与弗氏佐剂免疫小鼠,将猪甲状腺球蛋白与弗氏佐剂等体积混合乳化,在第0天和第14天对模型组和干细胞干预组小鼠进行皮下注射,每只100  $\mu$ g。同时干预组进行骨髓间充质干细胞尾静脉注射。20天后处死小鼠,并观察其甲状腺病理变化和检测血清成分。发现异源骨髓间充质干细胞对其具有治疗效果,其机制可能与调节Th1/Th2免疫平衡有关。通过移植间充质干细胞,使干细胞调节Th17/Treg细胞平衡,治疗HT<sup>[77]</sup>。除此之外,该研究还发现,在给予骨髓间充质干细胞的HT模型大鼠甲状腺附近无明显炎细胞浸润,而HT模型组大鼠甲状腺附近可见明显炎细胞浸润以及甲状腺滤泡萎缩现象。提示骨髓间充质干细胞对甲状腺病变和炎细胞浸润有改善作用,这也表明移植间充质干细胞治疗HT有望成为新的免疫治疗手段。

### 4 结论与展望

甲状腺功能减退症的患病人数在全球范围迅速增加<sup>[78]</sup>,其治疗方案多以甲状腺激素替代治疗为主<sup>[79]</sup>,但甲状腺激素长期服用,会产生甲状腺功能亢进、心动过速、心悸等不良反应。干细胞是具有多重分化能力的一类细胞,能诱导分化为甲状腺样细胞治疗甲减,减少药物治疗产生的不良反应,提高患者生活质量。随着干细胞注射液等产品的研发成功,临床中干细胞治疗疾病的可能性也在逐渐增大<sup>[80]</sup>。但目前此技术尚未完全成熟,临床上相关案例报道较少。

结合所查文献分析,干细胞中胚胎干细胞具有较强的诱导分化能力,能够经诱导分化为甲状腺细胞,但存在伦理学限制;间充质干细胞能够诱导分化为甲状腺样细胞,其中移植脐带间充质干细胞和骨髓间充质干细胞对甲状腺疾病具有良好的治疗效果;脂肪干细胞具有易获得的优点,在临床上应用广泛。干细胞诱导分化为甲状腺细胞,通过移植治疗甲状腺功能减退症,有望成为甲状腺功能减退症治疗的强有力手段。但关于干细胞诱导分化移植治疗甲状腺功能减退症及其他甲状腺疾病的实验的条件有待完善,以及干细胞治疗甲状腺疾病的作用机制尚不明确,有待深入研究。

### 参考文献 (References)

- [1] WANG J, YU F, SHANG Y, et al. Thyroid cancer: incidence and

- mortality trends in China, 2005-2015 [J]. *Endocrine*, 2020, 68(1): 163-73.
- [2] 孙博, 曲义坤. 我国临床联合西药治疗甲减应用进展[J]. *化工时刊* (SUN B, QU Y K. Progress in clinical application of combined western medicine in the treatment of hypothyroidism in China [J]. *Chemical Engineering Journal*), 2021, 35(4): 28-31.
- [3] BENVENGA S, PANTANO R, SARACENO G, et al. A minimum of two years of undertreated primary hypothyroidism, as a result of drug-induced malabsorption of l-thyroxine, may have metabolic and cardiovascular consequences [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 16: 100189.
- [4] FELDKAMP J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2009, 134(49): 2504-9.
- [5] RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, et al. Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6): 101367.
- [6] WANG S H, BRETZ J D, PHELPS E, et al. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis [J]. *J Immunol*, 2002, 168(5): 2470-4.
- [7] VITALES-NOYOLA M, RAMOS-LEVI A M, MARTINEZ-HERMANDEZ R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [J]. *Endocrine*, 2017, 57(3): 409-17.
- [8] CVEK M, KALIČANIN D, BARIĆ A, et al. Vitamin D and hashimoto's thyroiditis: observations from CROHT biobank [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2793.
- [9] WEETMAN A P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(5): 883-90.
- [10] NISHIHARA E, AMINO N, KUDO T, et al. Comparison of thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies measured by five different kits in autoimmune thyroid diseases [J]. *Endocr J*, 2017, 64(10): 955-61.
- [11] MCLACHLAN S M, RAPOPORT B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity [J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(1): 59-105.
- [12] ZHANG Y, JI Q, ZHANG W. Expression of apoptosis-related proteins in Hashimoto's thyroiditis and its pathological significance [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2001, 81(7): 432-4.
- [13] NAGAYAMA Y. Commentary: excessive iodine promotes pyroptosis of thyroid follicular epithelial cells in hashimoto's thyroiditis through the ROS-NF-κB-NLRP3 pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 581.
- [14] NGUYEN C T, MESTMAN J H. Postpartum thyroiditis [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(2): 359-64.
- [15] BENVENGA S. Targeted antenatal screening for predicting postpartum thyroiditis and its evolution into permanent hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 220.
- [16] 楼寒钰, 吴艺捷. 产后甲状腺炎发病机制的研究进展[J]. *医学综述* (LOU H Y, WU Y J. Research progress in the pathogenesis of postpartum thyroiditis [J]. *Medical review*), 2010, 16(9): 1382-5.
- [17] MANTOVANI G, ISIDORI A M, MORETTI C, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Endocrine*, 2019, 66(3): 542-50.
- [18] MAIA A L, SCHEFFEL R S, MEYER E L, et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the thyroid department of the brazilian society of endocrinology and metabolism [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(3): 205-32.
- [19] PAPACHRISTOS A J, GLOVER A, SYWAK M S, et al. Pros and cons of hemi-thyroidectomy for low-risk differentiated thyroid cancer [J]. *ANZ J Surg*, 2021, 91(9): 1704-10.
- [20] AHN D, LEE G J, SOHN J H, et al. Oncological impact of hypothyroidism and levothyroxine supplementation following hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Head Neck*, 2020, 42(5): 1004-13.
- [21] PLAAT R E, VAN DIJK B A C, MULLER KOBOLD A C, et al. Onset of hypothyroidism after total laryngectomy: effects of thyroid gland surgery and preoperative and postoperative radiotherapy [J]. *Head Neck*, 2020, 42(4): 636-44.
- [22] BALDISSARELLI J, MÂNICA A, PILLAT MM, et al. Increased cytokines production and oxidative stress are related with purinergic signaling and cell survival in post-thyroidectomy hypothyroidism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 499: 110594.
- [23] GAO C H, QU J Q, ZHOU X Y, et al. Iodine-rich herbs and potassium iodate have different effects on the oxidative stress and differentiation of TH17 cells in iodine-deficient NOD [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 183(1): 114-22.
- [24] 崔玉山, 赵亮, 曾强, 等. 氧化应激在高碘高氟致甲状腺损伤中的作用[J]. *环境与职业医学* (CUI Y S, ZHAO L, ZENG Q, et al. The role of oxidative stress in thyroid injury induced by high iodine and fluoride [J]. *Environmental and occupational medicine*), 2016, 33(1): 7-12.
- [25] SENGOZ T, KILIC-TOPRAK E, YAYLALI O, et al. Hemorrhology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2020, 74(2): 209-21.
- [26] BUCZYŃSKA A, SIDORKIEWICZ I, ROGUCKI M, et al. Oxidative stress and radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17126.
- [27] YAVUZ S, PUCKETT Y. Iodine-131 uptake study [M]. Florida: StatPearls Publishing, 2022.
- [28] LUO M, HU Y. Efficacy of 131I therapy and its influencing factors in children and adolescents with differentiated thyroid carcinoma [J]. *J BUON*, 2021, 26(3): 1028-33.
- [29] 张秀坤, 于淼, 齐伟, 等. 碘 131 治疗甲亢所致甲减危险因素分析[J]. *中国卫生标准管理* (ZHANG X K, YU M, QI W, et al. Analysis of risk factors of hypothyroidism caused by hyperthyroidism treated with iodine 131 [J]. *China Health Standard Management*), 2016, 7(2): 98-9.
- [30] PETERSON M E, RISHNIW M. A dosing algorithm for individualized radioiodine treatment of cats with hyperthyroidism [J]. *J Vet Intern Med*, 2021, 35(5): 2140-51.
- [31] CHOW J L, WHITE J. Radioactive iodine dose and survival in cats with hyperthyroidism (2015-2020) [J]. *J Feline Med Surg*, 2022, 24(10): 1001-7.
- [32] 冯少仁, 胡娜, 刘华玲, 等. Graves 甲亢 TPOAb、TGAb 抗体与碘 131 治疗后甲减发生率的关系[J]. *新余学院学报* (FENG S R, HU N, LIU H L, et al. The relationship between TPOAb and TGAb antibodies in Graves' hyperthyroidism and the incidence



- of hypothyroidism after iodine 131 treatment [J]. Journal of Xinyu University, 2020, 25(6): 46-9.
- [33] 曹丙花. Graves病131I治疗后TSH控制水平与永久性甲减发生率的研究[D]. 张家口: 河北北方学院, 2018.
- [34] BRADY J, CANNUPP A, MYERS J, et al. Congenital hypothyroidism [J]. Neonatal Netw, 2021, 40(6): 377-85.
- [35] CHERELLA C E, WASSNER A J. Update on congenital hypothyroidism [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020, 27(1): 63-9.
- [36] 罗俊, 吴素英. 先天性甲状腺功能减低症研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(LUO J, WU S Y. Research progress of congenital hypothyroidism [J]. Digest World Latest Med Inf, 2019, 19(96): 48-9.
- [37] OPAZO M C, RIVERA J C, GONZALEZ P A, et al. Thyroid gene mutations in pregnant and breastfeeding women diagnosed with transient congenital hypothyroidism: implications for the offspring's health [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 679002.
- [38] LONG W, GUO F, YAO R, et al. Genetic and phenotypic characteristics of congenital hypothyroidism in a chinese cohort [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 705773.
- [39] RIGAUD V O C, HOY R, MOHSIN S, et al. Stem cell metabolism: powering cell-based therapeutics [J]. Cells, 2020, 9 (11): 2490.
- [40] 张传森. 干细胞的诱导分化[A]. 世界高科技协会(World High-Tech Society). 2017国际生物治疗大会暨展览会——2017第九届国际抗体大会&2017第九届世界疫苗大会会刊 [C]. 2017.
- [41] PAL R. Embryonic stem (ES) cell-derived cardiomyocytes : a good candidate for cell therapy applications [J]. Cell Biol Int, 2009, 33(3): 325-36.
- [42] PAPAIOGAS B, ANTONIADIS A, LAZARIDIS CH, et al Functional capacity of the thyroid autograft: an experimental study [J]. J Surg Res, 2002, 103(2): 223-7.
- [43] GÁL I, MIKÓ I, FURKA I, et al. Cryopreservált pajzsmirigyszövet autotranszplantációja kutyákban [Autotransplantation of cryopreserved thyroid tissue in dogs] [J]. Magy Seb, 2005, 58(2): 93-9.
- [44] LIN R Y, KUBO A, KELLER G M, et al. Committing embryonic stem cells to differentiate into thyrocyte-like cells *in vitro* [J]. Endocrinology, 2003, 144(6): 2644-9.
- [45] ARUFE MC, LU M, KUBO A, et al. Directed differentiation of mouse embryonic stem cells into thyroid follicular cells [J]. Endocrinology, 2006, 147(6): 3007-15.
- [46] 刘雄英, 蒋宁一, 张绪超, 等. 体外诱导胚胎干细胞向甲状腺细胞的分化(英文)[J]. 中国组织工程研究与临床康复(LIU X Y, JIANG N Y, ZHANG X C, et al. Differentiation of embryonic stem cells into thyroid cells *in vitro* [J]. Tissue engineering research and clinical rehabilitation in China), 2008, 12(47): 9389-93.
- [47] DAVIES T F, LATIF R, MINSKY N C, et al . Clinical review: The emerging cell biology of thyroid stem cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9): 2692-702.
- [48] ANTONICA F, KASPRZYK D F, OPITZ R, et al. Generation of functional thyroid from embryonic stem cells [J]. Nature, 2012, 491(7422): 66-71.
- [49] ANTONICA F, KASPRZYK D F, SCHIAVO A A, et al. Generation of functional thyroid tissue using 3D-based culture of embryonic stem cells [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1597: 85-95.
- [50] KUNTIN D, GENEVER P. Mesenchymal stem cells from biology to therapy [J]. Emerg Top Life Sci, 2021, 5(4): 539-48.
- [51] GÖTHERSTRÖM C, DAVID AL, WALTHER-JALLOW L, et al. Mesenchymal stem cell therapy for osteogenesis imperfect [J]. Clin Obstet Gynecol, 2021, 64(4): 898-903.
- [52] 毛开云, 范月蕾, 王跃, 等. 间充质干细胞治疗产品开发现状与趋势[J]. 中国生物工程杂志(MAO K Y, FAN Y L, WANG Y, et al. Development status and trend of mesenchymal stem cell therapy products [J]. Chinese Journal of Bioengineering), 2017, 37(10): 126-34.
- [53] BUNNELL B A. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells [J]. Cells, 2021, 10(12): 3433.
- [54] 张勤, 刘东源. 成人骨髓间充质干细胞向甲状腺细胞的诱导分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复(ZHANG Q, LIU D Y. Differentiation of adult bone marrow mesenchymal stem cells into thyroid cells [J]. Tissue engineering research and clinical rehabilitation in China), 2011, 15(6): 951-54.
- [55] 辛群, 刘东源, 张勤. 骨髓间充质干细胞向甲状腺细胞的分化[J]. 中国组织工程研究与临床康复(XIN Q, LIU D Y, ZHANG Q. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into thyroid cells [J]. Tissue engineering research and clinical rehabilitation in China), 2011, 15(32): 5909-12.
- [56] 潘倩. 骨髓间充质干细胞向甲状腺滤泡上皮细胞的诱导分化[D]. 上海: 第二军医大学, 2015.
- [57] 潘倩, 章建全, 张传森. 体外诱导骨髓间充质干细胞向甲状腺滤泡细胞分化的实验研究[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版)(PAN Q, ZHANG J Q, ZHANG C S. Experimental study on inducing bone marrow mesenchymal stem cells to differentiate into thyroid follicular cells *in vitro* [J]. Chinese Journal of cell and stem cell, Electronic Edition), 2019, 9(2): 107-13.
- [58] FAN C G, ZHANG Q J, ZHOU J R. Therapeutic potentials of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord [J]. Stem Cell Rev Rep, 2011, 7(1): 195-207.
- [59] KIM HYUNG-SIK, LEE J H, ROH K H, et al. Clinical trial of human umbilical cord blood-derived stem cells for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: phase I/IIa studies [J]. Stem cells, 2017, 35(1): 248-55.
- [60] ZHANG YAN, PAN Y, LIU Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor- $\beta$  receptor inhibition [J]. Stem cell research & therapy, 2021, 12(1): 434-34.
- [61] KIM HJ, CHO K R, JANG H, et al. Intracerebroventricular injection of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells in patients with Alzheimer's disease dementia: a phase I clinical trial [J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 154.
- [62] 李振想, 官立萍, 姬明丽, 等. 人脐带间充质干细胞体外诱导分化为甲状腺细胞的初步探讨[J]. 实用医学杂志(LI Z X, GUAN L P, JI M L, et al. Preliminary study on differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells into thyroid cells *in vitro* [J]. Journal of Practical Medicine), 2013, 29(12): 1904-06.
- [63] 李荣良, 韩扣兰, 戴小丽, 等. 人脐带间充质干细胞移植治疗Graves病小鼠的疗效[J]. 山东医药(LI R L, HAN K L, DAI X L, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on mice with Graves' disease [J]. Shandong medicine), 2013, 53(36): 17-20,113.
- [64] 丁超. 人脐带间充质干细胞对甲状腺乳头状癌作用的研究[D].

- 镇江: 江苏大学, 2020.
- [65] 陈光佩, 陈雨薇, 王召婧, 等. 脂肪源性干细胞多向分化的调控网络及机制研究 [J]. 解剖学研究(CHEN G P, CHEN Y W, WANG Z J, et al. Study on regulatory network and mechanism of adipose derived stem cells' multidirectional differentiation [J]. Anatomical study), 2018, 40(6): 524-8.
- [66] 张平, 张浩, 董文武, 等. 脂肪源性干细胞: 甲状旁腺样细胞自体移植的新来源 [J]. 中国医科大学学报 (ZHANG P, ZHANG H, DONG WW, et al. Adipose derived stem cells: a new source for autotransplantation of parathyroid like cells [J]. J China Med Univ), 2018, 47(12): 1089-92.
- [67] 张平. 脂肪源性干细胞向甲状旁腺样细胞分化的实验研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [68] 郝珊瑚, 战莹, 王治国, 等. 脂肪间充质干细胞移植对放射性碘<sup>131</sup>诱导后大鼠甲状腺功能减退影响[J]. 临床军医杂志(HAO S H, ZHAN Y, WANG Z G, et al. Effect of adipose derived mesenchymal stem cell transplantation on hypothyroidism induced by radioiodine <sup>131</sup> in rats [J]. Journal of clinical military medicine), 2021, 49(6): 630-3.
- [69] GARBER J R, COBIN R H, GHARIB H, et al. American association of clinical endocrinologists and american thyroid association taskforce on hypothyroidism in adults. clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the american association of clinical endocrinologists and the american thyroid association [J]. Thyroid, 2012, 22(12): 1200-35.
- [70] POSABELLA A, ALBER A B, UNDEUTSCH H J, et al. Derivation of thyroid follicular cells from pluripotent stem cells: insights from development and implications for regenerative medicine [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 666565.
- [71] ZHAO Y, LUO B. Adipose-derived stem cells: a novel source of parathyroid cells for treatment of hypoparathyroidism [J]. Med Hypotheses, 2016, 93: 143-5.
- [72] CHEN X, SUN J, LI X. Adipose derived stem cells to construct parathyroid organoid for hypoparathyroidism [J]. Med Hypotheses, 2021, 149: 110540.
- [73] 丁玉达. 异基因骨髓间充质干细胞对实验性自身免疫性甲状腺炎的治疗效果及对Th1/Th2细胞平衡影响的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [74] 金亚男. 同源骨髓间充质干细胞对实验性自身免疫性甲状腺炎的治疗效果及对IFN- $\gamma$ 与IL-17影响的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [75] 杨箐岩, 丁玉达, 郑荣秀. 骨髓间充质干细胞对小鼠实验性自身免疫性甲状腺炎干预的研究[A]. 中华医学会、中华医学会儿科学分会. 中华医学会第十七次全国儿科学术大会论文汇编(上册) [C]. 2012.
- [76] 褚亚男, 徐芬芬, 江晓宇, 等. 异基因骨髓间充质干细胞治疗实验性自身免疫性甲状腺炎疗效评价及作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志(ZHE Y N, XU F F, JIANG X Y, et al. Effect evaluation and mechanism of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells on experimental autoimmune thyroiditis [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology), 2014, 28(5): 725-30.
- [77] CAO Y, JIN X, SUN Y, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance [J]. Autoimmunity, 2020, 53(1): 35-45.
- [78] HE J, CHEN W. Chinese Cancer Registry Annual Report [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- [79] SHAKIR M K M, BROOKS D I, MCANINCH E A, et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine+liothyronine in hypothyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): e4400-13.
- [80] WANG L L, JANES ME, KUMBHOJKAR N, et al. Cell therapies in the clinic [J]. Bioeng Transl Med. 2021, 6(2): e10214.