

Graves眼病致病基因研究现状

林经树¹, 韦 华²

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院全科医学院, 广西 百色

收稿日期: 2024年9月23日; 录用日期: 2024年10月15日; 发布日期: 2024年10月24日

摘 要

Graves眼病是Graves病中最常见的甲状腺腺外表现之一, 主要表现为眼球突出、眼睑水肿退缩和眼眶周围组织红斑等症状。如果不及时治疗, 病情会进一步恶化, 可能会影响患者的视力, 甚至导致失明。Graves眼病的发病机制尚未完全明确, 受众多因素共同作用, 但基因是其中主要的影响因素之一。目前认为, Graves眼病是由多个基因共同调控的, 不同的基因可能引起相同的病症表现(基因多态性), 而同一个基因也可能引起不同的病症表现(基因多效性)。有些人携带突变基因却没有出现相应的病症(不完全表型), 而另一些人没有Graves眼病, 但却有不同的基因突变(多基因遗传)。Graves眼病的发生是由不同的基因与基因、基因与环境相互作用引起的。Graves眼病相关的基因的研究方法有基因谱扫描、候选基因技术和连锁分析等。Graves眼病相关的基因已经发现了多个。下面是关于Graves眼病相关基因的概述。

关键词

致病基因, Graves眼病

Current Research on the Pathogenic Genes of Graves Disease

Jingshu Lin¹, Hua Wei²

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²General Practice School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Sep. 23rd, 2024; accepted: Oct. 15th, 2024; published: Oct. 24th, 2024

Abstract

Graves ophthalmopathy is one of the most common extra thyroid manifestations in Graves' disease. Symptoms include eyeball protrusion, eyelid edema, eyelid retreat and erythema of periorbital tissue. If left untreated, the disease can progress which may affect the patient's vision and even lead to

blindness. The pathogenesis of Graves ophthalmopathy is still unknown. For Graves ophthalmopathy, many factors work together, but genes are one of the main influencing factors. At present, it is believed that Graves eye disease is regulated by multiple genes. Different genes may cause the same disease (gene polymorphism), while the same gene may also cause different manifestations of the disease (gene pleiotropy). Some people carry the mutated gene without developing the corresponding disorder (incomplete phenotype), while others do not have Graves eye disease, but with a different genetic mutation (polygenic inheritance). Graves eye disease is caused by the interaction of different genes with genes and genes with the environment. The research methods on genes related to Graves eye disease include gene profile scanning, candidate gene technique and linkage analysis. Graves eye disease associated genes have been found several. The following is an overview of the genes associated with Graves eye disease.

Keywords

Pathogenic Genes, Graves Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor Superfamily, TNFSF)

TNFSF15 基因是肿瘤坏死因子超家族成员的一员, 它编码的蛋白称为 TL1A。TL1A 能够管理 T 细胞的分化和激活, 参与免疫调控以及炎症性疾病的产生和发展。TNFSF15 基因存在多种不同变异, 或许与不同个体的 TNFSF15 水平相关。中国汉族人 Graves 眼病的遗传易感性与 TNFSF15 基因的 rs3810936 和 rs4979462 位点的遗传变异有关。Graves 眼病的活动性可能与 rs3810936 相关, 而 rs4979462 可能是女性 Graves 眼病患者易感基因位点[1]。肿瘤坏死因子与 Graves 眼病相关的基因还有很多, 例如 TNF- α 基因。但关于这些基因的研究已经近五年内没有更新过了。目前肿瘤坏死因子系列的研究热点是 TNFSF15 基因。

2. 维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)

维生素 D 受体为亲核蛋白, 是介导 1,25(OH)₂D 发挥生物效应的核内生物大分子, 属于超家族成员。维生素 D 的许多生物学功能都是通过 VDR 介导调节靶基因转录来实现的 1,25(OH)₂D 激素信号分子在靶细胞与 VDR 结合形成激素-受体复合物, 该复合物作用于靶基因上的特定 DNA 序列, 对结构基因的表达产生调节作用。根据近年来的研究发现, VDR/Apa I 位点多态性与中国西南地区汉族人群 Graves 病和 Graves 眼病遗传易感性显著相关, 可能通过影响 VDR 基因 mRNA 表达和细胞因子分泌进而参与 Graves 病和 Graves 眼病的发生[2]。国外研究也表明 rs2228570 的 C 等位基因可能有助于波兰白种人患者 Graves 眼病的发生[3]。维生素 D 受体基因是近十年来新发现的与 Graves 眼病相关的基因, 是目前研究的热点之一。

3. 胰岛素样生长因子-I 受体(Insulin Like Growth Factor I Receptor, IGF-IR)

胰岛素样生长因子-I 受体属于受体酪氨酸激酶家族, 参与机体免疫系统的调节。胰岛素样生长因子-I 可以增强甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞中功能 TSH 受体的表达, 从而使 Graves 眼病加重[4]。很多研究表明胰岛素样生长因子-I 受体表达的上升与 Graves 眼病疾病的严重程度存在相关性[5]。随着胰岛素样

生长因子-I 受体参与了 Graves 眼病的发病机制的研究越来越深入, 通过抑制 IGF-IR 的活性可以减弱从任一受体启动的信号传导, 为活动性 Graves 眼病中靶向 IGF-IR 的治疗奠定了基础[6]。临床实验中, 抑制 IGF-IR 的药物(替普妥单抗)阻断 IGF-IR 通路, 成为治疗 Graves 眼病路上的一个令人兴奋的新思路[7]。治疗性 IGF-I 受体抑制可改变纤维细胞免疫表型, 从而治疗 Graves 眼病[8]。胰岛素样生长因子-I 受体与 Graves 眼病的相关研究已经应用到了临床上, 但关于他们的基因与 Graves 眼病的关系, 目前并没有研究, 这很可能是研究 Graves 眼病基因的一个新方向。

4. 白细胞介素(Interleukin, IL)

白细胞介素(IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的细胞因子, 功能是免疫反应的表达和调节。这种调节有淋巴细胞或巨噬细胞等的参与。白细胞介素(IL)是一组非常关键的细胞因子, 目前已经确认了 38 个。它们在免疫细胞的增殖、成熟、活化和免疫调节等一系列过程中发挥重要作用, 此外它们还参与机体的多种生理及病理反应。据研究, 多种白细胞介素(IL)的血清水平均与 Graves 眼病的发病相关, 如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、L-21、L-23、IL-35 血清水平的高低均与 Graves 眼病的发病相关。其中 IL-35 通过调节性 B 细胞来调节免疫平衡, 从而增加甲状腺相关的眼病发生概率[9]。但是, IL-38 的增加不仅可以抑制 PBMC 中 IL-23R 和 IL-17A 的表达[10]。IL-38 在甲状腺相关性眼病中发挥抗炎和抗纤维化作用[11]。IL-38 可能是 Graves 眼病的潜在治疗方法。白细胞介素相关基因研究表明存在 IL2RA/rs2104286 位点的 Graves 病患者更易发生 Graves 眼病[12]。分析表明, IL2RA/rs2104286 可能通过影响 IL2RA 的 mRNA 表达和细胞因子(IL-10 和 IL-17)分泌参与 Graves 病和 Graves 眼病的发生。目前关于白细胞介素的研究基本是关于血清的研究, 很少关于他们的基因的研究。大部分白细胞介素都是与甲状腺相关的眼病活动度呈正相关。目前可考虑在血清学的基础上深入研究它们的基因与 Graves 眼病的关系。

5. 促甲状腺激素受体(Thyrotropin Receptor, TSH Receptor, TSHR)

促甲状腺激素受体(TSHR)是一种接受促甲状腺激素信号, 刺激细胞生成甲状腺激素(T4)和三碘甲状腺激素(T3)的跨膜受体。促甲状腺激素受体在 Graves 眼病中起重要作用, 通过连续测量促甲状腺激素受体自身抗体可以预测 Graves 眼病的复发[13]。促甲状腺激素受体(TSHR)自身抗体水平与 Graves 眼病的临床活动直接相关[14]。但有关于 TSHR 基因的研究表明 TSHR 基因内含子 1 区域 rs179247 与山东潍坊地区汉族人群 Graves 眼病不存在关联[15]。目前关于促甲状腺激素受体相关分子的研究发现促甲状腺激素受体的相关分子与 Graves 眼病的发生发展存在相关性, 但目前还未发现促甲状腺激素受体相关分子的相关基因与 Graves 眼病的关系, 这需要未来更多的学者对此进行研究。

Graves 眼病是一种甲状腺腺体特异性自身免疫性疾病, 发病机制尚不明确, 仍需进一步研究[16]。活动性 Graves 眼病患者的眼眶内结缔组织和脂肪组织增加是导致大多数眼眶并发症的原因[17]。目前, 免疫学发病机制是 Graves 眼病最关键的发病机制, 也是药物治疗的主要研究方向[18]。目前已发现的与 Graves 眼病相关的基因, 以免疫学相关的基因为主。如 TNFSF15 基因、TNF- α 基因、IL-38 基因等。其它相关基因的发病机制也与免疫学相关。如胰岛素样生长因子-I 受体、促甲状腺激素受体。目前已上市的药物中, 大部分也是基于 Graves 眼病免疫学发病机制研究的。其中单克隆抗体抑制剂在降低 Graves 眼病活动度和严重程度方面是安全且高效的[19]。促甲状腺激素受体和胰岛素样生长因子-I 是它们的关键的自身靶抗原位点[20]。免疫学研究需要研究免疫分子的相关基因, 以便实现精准疗法。对免疫分子的相关基因进行深入研究, 可以引导医生对 Graves 眼病患者进行诊断、治疗和预后评估, 同时还可以采取一定的预防措施。很多相关基因已经被发现, 但是它们与相关性的联系还不太明了, 需要进一步研究。目前

发现 TNF、IL、TSHR、IGF-IR、VDR 或许与 Graves 眼病有关, 对于 Graves 眼病的发生和发展起着重要作用。这些因素或许可以作为判断 Graves 病患者是否会患上 Graves 眼病的重要评判标准, 并且在 Graves 眼病的治疗中扮演着关键的角色。目前尚无明确的评估准则来判断患有 Graves 病的人是否会出现 Graves 眼病, 然而研究与 Graves 眼病相关的基因或许能够帮助判断。氧化应激和吸烟等因素会对 Graves 眼病的发病产生影响。研究这些方面可以更全面地了解 Graves 眼病的发病机制, 对预防、诊断和治疗这种疾病具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 张美琴. TNFSF15 基因多态性与 Graves 眼病遗传易感性研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [2] Zhou, F., Liang, Z., Wang, X., Tan, G., Wei, W., Zheng, G., *et al.* (2021) The VDR Gene Confers a Genetic Predisposition to Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy in the Southwest Chinese Han Population. *Gene*, **793**, Article ID: 145750. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145750>
- [3] Maciejewski, A., Kowalczyk, M.J., Gasińska, T., Szeliga, A., Prendecki, M., Dorszewska, J., *et al.* (2019) The Role of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Thyroid-Associated Orbitopathy. *Ocular Immunology and Inflammation*, **28**, 354-361. <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1629605>
- [4] Paik, J.S., Kim, S., Kim, J.H., Lee, J., Yang, S. and Lee, S. (2020) Insulin-like Growth Factor-1 Enhances the Expression of Functional TSH Receptor in Orbital Fibroblasts from Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Immunobiology*, **225**, Article ID: 151902. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.151902>
- [5] Smith, T.J. (2021) Insulin-like Growth Factor Pathway and the Thyroid. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 653627. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653627>
- [6] 刘雪. IGF-IR 在甲状腺相关眼病中的作用机制及相关治疗进展[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [7] Krieger, C.C., Sui, X., Kahaly, G.J., Neumann, S. and Gershengorn, M.C. (2021) Inhibition of TSH/IGF-1 Receptor Crosstalk by Teprotumumab as a Treatment Modality of Thyroid Eye Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **107**, e1653-e1660. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab824>
- [8] Fernando, R., Caldera, O. and Smith, T.J. (2021) Therapeutic IGF-I Receptor Inhibition Alters Fibrocyte Immune Phenotype in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**, e2114244118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2114244118>
- [9] Li, Q., Yang, C., Liu, C., Zhang, Y., An, N., Ma, X., *et al.* (2024) The Circulating IL-35⁺ Regulatory B Cells Are Associated with Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1304. <https://doi.org/10.1002/iid3.1304>
- [10] Pan, Y., Wang, M., Chen, X., Chen, Y., Ai, S., Wang, M., *et al.* (2021) Elevated IL-38 Inhibits IL-23R Expression and IL-17A Production in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *International Immunopharmacology*, **91**, Article ID: 107300. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107300>
- [11] Shi, L., Ye, H., Huang, J., Li, Y., Wang, X., Xu, Z., *et al.* (2021) IL-38 Exerts Anti-Inflammatory and Antifibrotic Effects in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e3125-e3142. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab154>
- [12] Du, J., Wang, X., Tan, G., Wei, W., Zhou, F., Liang, Z., *et al.* (2021) Predisposition to Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy by Genetic Variants of *IL2RA*. *Journal of Molecular Medicine*, **99**, 1487-1495. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02111-0>
- [13] Stöhr, M., Oeverhaus, M., Lytton, S.D., Horstmann, M., Zwanziger, D., Möller, L., *et al.* (2021) Predicting the Relapse of Hyperthyroidism in Treated Graves' Disease with Orbitopathy by Serial Measurements of TSH-Receptor Autoantibodies. *Hormone and Metabolic Research*, **53**, 235-244. <https://doi.org/10.1055/a-1373-5523>
- [14] Nicoli, F., Lanzolla, G., Mantuano, M., Ionni, I., Mazzi, B., Leo, M., *et al.* (2020) Correlation between Serum Anti-TSH Receptor Autoantibodies (TRABs) and the Clinical Feature of Graves' Orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 581-585. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01353-y>
- [15] 王靖文, 柳林, 马晓婧, 刘梦妍, 高素敏. TSHR 基因内含子 1 多态性与山东潍坊地区汉族人群 Graves'眼病关系分析[J]. 潍坊医学院学报, 2021, 43(3): 192-195, 199.
- [16] 马超, 刘薇, 李凯军, 何剑峰. 甲状腺相关眼病免疫相关发病机制的研究现状与进展[J]. 眼科新进展, 2019, 39(8): 790-794.
- [17] 冯晓婷. 225 例甲状腺相关眼病患者的临床资料分析和核磁共振脂肪定量对评估病情的临床应用初探[D]: [硕士

学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.

- [18] 刘莹, 朱武飞, 赵雅. 甲状腺相关眼病的临床防治进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(21): 53-56.
- [19] Janssen, J.A.M.J.L. and Smith, T.J. (2021) Lessons Learned from Targeting IGF-I Receptor in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Cells*, **10**, Article 383. <https://doi.org/10.3390/cells10020383>
- [20] 王璇璐, 彭年春, 胡颖. 中重度活动性 Graves 眼病药物治疗新进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(5): 635-640.