

- mian gland dysfunction[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(3):300-306.
- 12 邵毅. 国际干眼新共识(TFOS DEWS II)解读[J]. 眼科新进展, 2018, 38(1):1-12.
- 13 Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3):404-437.
- 14 Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, et al. TFOS DEWS II iatrogenic report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3):511-538.
- [收稿日期 2018-11-28][本文编辑 潘洪平 刘京虹]

新进展综述

甲状腺癌增生与分化的调节机制

刘贞明, 刘平涛(综述), 谢忠建(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81672646)

作者单位: 410011 长沙, 中南大学代谢内分泌研究所, 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科(刘贞明, 谢忠建); 410000 湖南, 益阳市第六中学(刘平涛)

作者简介: 刘贞明(1993-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 内科疾病的诊治。E-mail: 707232562@qq.com

通讯作者: 谢忠建(1962-), 男, 医学博士, 副主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 内科疾病的诊治。E-mail: Zhongjian.xie@outlook.com

[摘要] 分化型甲状腺癌发病率逐渐升高, 虽然目前甲状腺癌手术治疗方法相对成熟, 但预后不良且不能手术的甲状腺癌依然存在, 需要寻求其他治疗方法。如能阐明分化型甲状腺癌增生和分化的机制, 将有助于找到新的防治靶点。该文就甲状腺癌增生与分化的调节机制作一综述。

[关键词] 甲状腺癌; 增生; 分化

[中图分类号] R 736.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)07-0804-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.28

The regulatory mechanism of proliferation and differentiation of thyroid cancer LIU Zhen-ming, LIU Ping-tao, XIE Zhong-jian. Institute of Metabolism and Endocrinology of Central South University, Department of Metabolism and Endocrinology of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

[Abstract] Recently, the incidence of differentiated thyroid cancer is increasing gradually. Although the current treatment of differentiated thyroid cancer is mainly depending on surgery, the thyroid cancer with poor prognosis still relies on other types of therapy. Elucidating the mechanism by which proliferation and differentiation of differentiated thyroid cancer cells are regulated would help identify preventive and therapeutic targets for the disease. The regulatory mechanism of proliferation and differentiation of thyroid cancer is reviewed in this paper.

[Key words] Thyroid cancer; Proliferation; Differentiation

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤, 近年来发病率逐年增高, 美国的发病率约为 14.3/万, 中国的发病率约为 4.12/万。甲状腺癌可分为分化型和未分化型两种类型, 其中分化型甲状腺癌又可进一步分为乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌和甲状腺髓样癌, 前两者合计占全部甲状腺癌的 90% 以上。甲状腺癌的分化程度决定了其恶性程度的高低, 与其增殖有显著的相关性, 对肿瘤的预后有重要的意义。目前关于甲状腺癌分化程度的机制尚不明确, 多个信号通路及因子、小分子核糖核酸(Micro RNA, miRNA)和 1,25-双羟基维生素 D[1,25(OH)₂D]及

其受体等都可能参与了这一过程的调节。对甲状腺癌分化及增殖机制的进一步研究, 能找到决定其分化的关键分子, 从而有助于相关靶向药物的研究, 改善肿瘤的预后。本文就甲状腺癌增生和分化的调节机制作一综述。

1 甲状腺癌增生与分化相关信号通路

1.1 Src 信号通路 Src 家族激酶(Src family kinase, SFK)是非受体酪氨酸家族激酶。Henderson 等^[1]的研究表明, 在甲状腺乳头状癌 TPC-1 和 K2 细胞系中, Src 抑制剂不仅能有效抑制细胞增殖, 还能抑制 P-Src、磷酸化黏着斑激酶(P-FAK)在细胞中的表

达。Chan 等^[2]研究发现 Src 抑制剂达沙替尼抑制了甲状腺癌细胞亚群中的 Src 信号转导及细胞生长,诱导细胞周期停滞及细胞凋亡。另一项研究^[3]表明,在甲状腺癌小鼠模型 Thrb(PV/PV)Pten(+/-)中,Src 抑制剂博舒替尼能有效抑制 Src 及其下游靶标蛋白的异常活化,明显抑制甲状腺肿瘤的生长,延长了治疗小鼠的生存期。Schweppe 等^[4]的研究也支持这一结论,在 5 种甲状腺癌细胞系(乳头状甲状腺癌和间变性甲状腺癌)中,Src 抑制剂 AZD0530 治疗能显著抑制其中 4 种细胞系的生长和侵袭。这表明 Src 家族激酶信号通路在甲状腺癌的增生和分化过程中起着重要作用。

1.2 Janus 激酶(JAK)-STAT 信号转导 JAK 是一种非受体酪氨酸激酶,可以被细胞因子或生长因子激活,JAK 激活后,可以反过来激活 STAT。Zhang 等^[5]发现在原发性甲状腺乳头状癌细胞中,STAT3 的表达率高达 98%(40/41),显著高于相应的甲状腺良性组织。Kim 等^[6]的研究则发现与正常组织相比,甲状腺乳头状癌组织中磷脂酶 D₂ 水平明显升高,且可能与甲状腺致癌激酶 RET/PTC 信号通路协同作用激活 STAT3 有关。另一项研究^[7]则显示,110 例人类原发性乳头状甲状腺癌(PTC)患者中有 63 例(57%)肿瘤细胞中表达核 pY-STAT3,且与肿瘤大小与远处转移呈负相关。综上所述,JAK-STAT3 通路在甲状腺癌增生与分化中有着复杂的生物学作用。

1.3 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路 MAPK 是一个能被不同细胞外刺激激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族。在甲状腺癌细胞中,MAPK 信号通路激活与 BRAF 基因突变有关。研究^[8]表明,甲状腺癌的发生常伴随 BRAF 基因突变,尤其是 BRAFV600E,与甲状腺癌的发生发展密切相关。BRAFV600E 突变的甲状腺乳头状癌往往直径较大、呈多灶性、伴甲状腺旁腺入侵和淋巴结转移,提示 BRAFV600E 突变可能与甲状腺乳头状癌预后差相关^[9]。一项包含 3 130 例甲状腺乳头状癌患者的单中心临床研究^[10]表明,常规甲状腺乳头状癌患者中,BRAF 突变与肿瘤大小、甲状腺外延伸和淋巴结转移显著相关。另一项 Meta 分析的研究结果^[11]也支持这一观点。另外一些研究^[12,13]表明,BRAF 突变的甲状腺乳头状癌预后较差。AZD6244 是一种 MAPK 通路抑制剂,对甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 使用 AZD6244 后,细胞增殖率下降 70%,后续的裸鼠成瘤实验中应用 AZD6244 后中位生存时间较对照组延长^[12]。在一项多中心

临床研究中^[13],AZD6244 被用于治疗 39 例¹³¹I 难治性 PTC 患者,经过对 32 例患者的资料进行评估,发现部分缓解 1 例(3%),病情稳定 21 例(54%),疾病进展 11 例(28%)。

1.4 磷酸肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路 PI3K 存在于细胞质中,能催化磷脂酰肌醇的 D3 位的磷酸化,蛋白激酶 B(PKB)为 PI3K 的下游靶蛋白,磷酸化蛋白激酶 B(protein kinase B, p-Akt)是 Akt 的激活形式,PI3K/Akt 通路与细胞增殖、代谢及肿瘤的进展有密切联系。在间变性和滤泡性甲状腺癌中,PI3K/Akt 通路中 RTK 基因的频繁拷贝增加。另一项对 536 例甲状腺乳头状癌的临床研究^[14]表明,PIK3CA(编码 PI3K 的 p110 α 催化亚基)扩增见于 499 例 PTC 患者中的 265 例(53.1%)。在细胞水平方面,一项对携带 BRAF(V600E)和 PIK3CA 突变的甲状腺癌细胞的研究^[15]发现,GDC-0941(PI3K/Akt 信号通路抑制剂)能够通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,使细胞停留在 G₁ 期,进而抑制甲状腺癌细胞代偿性生存反应,最终增加细胞凋亡。当然,除 PI3K 途径外,GDC-0941 还能抑制 HIF-1 α 途径减少甲状腺癌转移^[16]。

1.5 核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路 NF- κ B 是蛋白质家族 Rel 同源或异源二聚体家族成员,5 个已在哺乳动物细胞中被鉴定的 NF- κ B/Rel 家族成员包括 Rel(cRel)、p65(RelA、NF- κ B3)、RelB、p50(NF- κ B1)和 p52(NF- κ B2),此外,I κ B 也在细胞质中被鉴定。研究^[17]表明,在 PTC、甲状腺滤泡状腺癌(FTC)、甲状腺未分化癌(ATC)细胞中,发现 NF- κ B 信号通路被激活,进一步促进 PTC 及 FTC 细胞的去分化,并对甲状腺癌各个阶段有重要意义。在甲状腺滤泡状腺癌细胞中,发现 NF- κ B 活化可以使环氧合酶-2(COX-2)、白介素-8(IL-8)和谷胱甘肽-S-转氨酶 π (GST- π)表达增多^[17]。另外研究^[18]表明,在甲状腺癌细胞中,BRAFV600E 能通过 NF- κ B 信号通路对 c-IAP1、c-IAP2 和 XIAP 进行调节,使甲状腺癌细胞致癌性增加,进一步使甲状腺癌细胞侵袭性增加。Yamashita 等^[19]的研究表明,BRAF 及 RAS 基因突变和 RET/PET 基因重排能激活 MAPK 信号通路,进而激活 NF- κ B 信号通路,从而促进 PTC 进展并增加其侵袭性。

1.6 促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR)信号通路 TSHR 是一种鸟嘌呤核苷酸结合的 G 蛋白偶联受体,与 TSH 结合后,能直接或间接刺激甲状腺细胞分泌生长因子和血管内

皮生长因子(VEGF)。一项对人 PTC 石蜡包埋标本的研究^[20]发现,PTC 中 TSHR 表达较癌旁组织显著降低。另一项研究^[21]也支持这一观点,发现 TSHR 及碘化钠同向转运(NIS)在信使核糖核酸(mRNA)水平上,甲状腺癌组织中表达显著低于良性甲状腺结节或正常甲状腺组织。而在分化型甲状腺癌(DTC),TSHR 表达非常低,在分化较差的甲状腺癌中,TSHR 甚至检测不到^[22]。Xie 等^[23]的研究表明,甲状腺乳头状癌中,TSH 介导的对细胞增殖的作用依赖于 TSHR/cAMP/PKA/PAK4 信号通路。

1.7 Wnt- β -catenin 信号通路 Wnt 信号通路是一条以其起始蛋白 Wnt 蛋白命名的通路,它包括经典的 Wnt 途径(Wnt- β -连环蛋白途径)和非经典途径(Wnt- Ca^{2+} 或 Wnt-NK 途径)。日本学者^[24]的研究表明,在 ATC 标本中,发现 β -连环蛋白(β -catenin)胞核阳性率为 40.9%,胞质阳性率为 63.6%,提示 Wnt 信号通路可能在 ATC 中激活。另一项研究^[25]发现,在 PTC 中,Wnt- β -catenin 能调节细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)的表达,而 Cyclin D1 的表达与淋巴结转移相关。Cho 等^[26]的研究表明,Dickkopf-1(Wnt/ β -连环蛋白信号转导的抑制剂,Dkk-1)在人类 PTC 细胞系 SNU-790、B-CPAP 和 BHP10-3 中,能逆转 β -catenin 从核到膜的异常表达,并抑制 TCF/LEF 依赖性转录活性的基础水平。既往研究表明,1,25(OH)₂D 及其受体也能通过 Wnt- β -catenin 信号通路及 E-钙黏素,进而调节甲状腺乳头状癌细胞系 WRO 的增殖及分化。

1.8 Notch 信号通路 Notch 信号通路由受体、配体和细胞内效应器 CSL[CBF1/RBP-J κ /Su(H)、Lag1]组成。有研究^[27]表明,Notch 信号通路活化后,能诱导甲状腺癌细胞再分化,从而抑制细胞增殖并直接影响 NIS 启动子,增加 NIS 的表达,提示 Notch 信号通路在甲状腺癌增生及分化中有着重要作用。Notch 信号通路激活后,能有效抑制 ATC 细胞生长(在体实验及离体实验),也能抑制髓样癌(MTC)细胞的生长(在体实验)^[28]。在 MTC 细胞中,丙戊酸能激活 Notch 1 信号通路,进而诱导凋亡和抑制细胞生长,提示其有可能用于临床治疗 MTC^[29]。

2 甲状腺癌增生与分化相关 miRNA

miRNA 为一类 19~25 核苷酸长度的小分子非编码 RNA,在真核细胞及原核细胞中,它可以在转录后水平上调基因表达。多个研究^[30]表明,在 PTC 中,发现其肿瘤的进展与 miRNA-146b、miRNA-221、miRNA-222、miRNA-155 和 miRNA-31 的上调及 miRNA-1、

miRNA-34b、miRNA-130b 和 miRNA-138 的下调有关。一项对于 MTC 的研究^[31]表明,miR-375 增加了聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的切割和 AKT 磷酸化,降低了细胞的增殖和活力。

3 1,25(OH)₂D 及其受体

1,25(OH)₂D 的前体维生素 D 绝大部分来源于表皮内合成。1,25(OH)₂D 是维生素 D 的活化形式,它是一种内分泌激素,通过与靶细胞内的维生素 D 受体(VDR)结合,调节多个器官的功能。除了其经典作用,维生素 D 可以直接或间接调节细胞增殖、分化、凋亡。在离体实验中,1,25(OH)₂D 及维生素 D 类似物 MART-10 通过影响钙黏蛋白阻断 ATC 细胞迁移和侵入^[32]。另一项研究^[33]表明,1,25(OH)₂D 可以通过使 G2/M 期细胞周期阻滞从而抑制甲状腺癌抑制 ATC 细胞干细胞的增殖。对植入甲状腺滤泡癌细胞(WRO)的雌性 SCID 小鼠的研究表明,骨化三醇给药能有效恢复肿瘤中 P27 蛋白累积,进而减少肿瘤体积,增加细胞分化并抑制肿瘤转移^[34]。在另一个使用该小鼠模型的实验中,发现 1,25(OH)₂D 可以通过靶作用于磷酸酶基因(PTEN)使纤粘连蛋白表达增加,进而介导其对肿瘤生长的调节作用^[35]。多种细胞培养及动物模型的实验支持补充维生素 D 及骨化三醇能抑制肿瘤发展和进展,来自临床试验的数据大部分也能支持这一点。Roskies 等^[36]对接受甲状腺切除手术的 212 例患者的一项回顾性队列研究表明,维生素 D 缺乏组比维生素 D 充足组甲状腺结节恶性率上升。Kim 等^[37]发现 25(OH)D 水平 < 46.2 nmol/L(中位数)的患者的肿瘤分期更高,淋巴结转移的风险更大。而 Choi 等^[38]的研究表明,甲状腺癌患者血清 25(OH)D 的水平与甲状腺癌患病率无关。另一项研究^[39]也表明,良性和恶性甲状腺结节患者 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]的水平无显著差异。除上述研究外,对于膳食补充维生素 D 对甲状腺癌发生发展的影响亦存在一定争议。一项基于人群的病例对照研究^[40]表明,食物补充维生素 D 与洛杉矶女性的甲状腺癌风险无明显相关性。而另一项横断面队列维生素和生活方式(VITAL)的研究^[41]显示,高膳食补充维生素 D 和甲状腺癌风险之间存在正相关关系。而对于 VDR 在甲状腺癌发生发展的具体作用,现在仍未十分明确。VDR 在正常和分化型甲状腺癌组织中都有表达,在乳头状甲状腺癌中表达增加。另一项研究^[42]表明,在同一例患者中,与正常甲状腺组织相比,甲状腺乳头状癌中 VDR、细胞外基质蛋白 1(ECM1)及 TMPRSS4 基因

的 mRNA 表达增加,三者增加存在相关性。

4 结语

甲状腺癌增生与分化的调节是一个复杂的体系,涉及多条分子信号通路及多个 miRNA,它们互相联系,共同构成一个调节网络。对甲状腺癌增生与分化调节机制的研究,将有望能找出甲状腺癌的治疗靶点,为开发新的甲状腺癌治疗措施提供理论依据。

参考文献

- Henderson YC, Toro-Serra R, Chen Y, et al. Src inhibitors in suppression of papillary thyroid carcinoma growth[J]. *Head Neck*, 2014, 36(3):375–384.
- Chan CM, Jing X, Pike LA, et al. Targeted inhibition of Src kinase with dasatinib blocks thyroid cancer growth and metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(13):3580–3591.
- Kim WG, Guigon CJ, Fozzatti L, et al. SKI-606, an Src inhibitor, reduces tumor growth, invasion, and distant metastasis in a mouse model of thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5):1281–1290.
- Schweppe RE, Kerege AA, French JD, et al. Inhibition of Src with AZD0530 reveals the Src-Focal Adhesion kinase complex as a novel therapeutic target in papillary and anaplastic thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6):2199–2203.
- Zhang J, Gill A, Atmore B, et al. Upregulation of the signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) pathway in lymphatic metastases of papillary thyroid cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(4):356–362.
- Kim YR, Byun HS, Won M, et al. Modulatory role of phospholipase D in the activation of signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 by thyroid oncogenic kinase RET/PTC[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:144.
- Couto JP, Daly L, Almeida A, et al. STAT3 negatively regulates thyroid tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(35):E2361–E2370.
- Vidal AP, Andrade BM, Vaisman F, et al. AMP-activated protein kinase signaling is upregulated in papillary thyroid cancer[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(4):521–528.
- Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(7):742–762.
- Lim JY, Hong SW, Lee YS, et al. Clinicopathologic implications of the BRAF(V600E) mutation in papillary thyroid cancer: a subgroup analysis of 3130 cases in a single center[J]. *Thyroid*, 2013, 23(11):1423–1430.
- Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer[J]. *JAMA*, 2013, 309(14):1493–1501.
- Jin N, Jiang T, Rosen DM, et al. Dual inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase and mammalian target of rapamycin in dif-

ferentiated and anaplastic thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10):4107–4112.

- Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(7):2056–2065.
- Abubaker J, Jehan Z, Bavi P, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2):611–618.
- Kandil E, Tsumagari K, Ma J, et al. Synergistic inhibition of thyroid cancer by suppressing MAPK/PI3K/AKT pathways[J]. *J Surg Res*, 2013, 184(2):898–906.
- Burrows N, Telfer B, Brabant G, et al. Inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase pathway blocks radiation-induced metastasis associated with Rho-GTPase and Hypoxia-inducible factor-1 activity[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(3):548–553.
- Liu J, Brown RE. Morphoproteomic confirmation of an activated nuclear factor- κ Bp65 pathway in follicular thyroid carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(3):216–223.
- Bommarito A, Richiusa P, Carissimi E, et al. BRAFV600E mutation, TIMP-1 upregulation, and NF-kappaB activation: closing the loop on the papillary thyroid cancer trilogy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(6):669–685.
- Yamashita AS, Geraldo MV, Fuziwar CS, et al. Notch pathway is activated by MAPK signaling and influences papillary thyroid cancer proliferation[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(2):197–205.
- Liu X, Gao M. Correlation between thyroid-stimulating hormone-peroxiredoxin1 signaling pathway and invasion of papillary thyroid carcinoma[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2009, 44(4):287–291.
- Wang ZF, Liu QJ, Liao SQ, et al. Expression and correlation of sodium/iodide symporter and thyroid stimulating hormone receptor in human thyroid carcinoma[J]. *Tumori*, 2011, 97(4):540–546.
- Matsumoto H, Sakamoto A, Fujiwara M, et al. Decreased expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in poorly-differentiated carcinoma of the thyroid[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(6):1405–1411.
- Xie X, Shi X, Guan H, et al. P21-activated kinase 4 involves TSH induced papillary thyroid cancer cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15):24882–24891.
- Kurihara T, Ikeda S, Ishizaki Y, et al. Immunohistochemical and sequencing analyses of the Wnt signaling components in Japanese anaplastic thyroid cancers[J]. *Thyroid*, 2004, 14(12):1020–1029.
- Zhang J, Gill AJ, Issacs JD, et al. The Wnt/beta-catenin pathway drives increased cyclin D1 levels in lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(7):1044–1050.
- Cho SW, Lee EJ, Kim H, et al. Dickkopf-1 inhibits thyroid cancer cell survival and migration through regulation of beta-catenin/E-cadherin signaling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366(1):90–98.
- Ferretti E, Tosi E, Po A, et al. Notch signaling is involved in expression of thyrocyte differentiation markers and is down-regulated in

- thyroid tumors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(10):4080 – 4087.
- 28 Yu XM, Phan T, Patel PN, et al. Chrysin activates Notch1 signaling and suppresses tumor growth of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and invivo[J]. Cancer, 2013,119(4):774 – 781.
 - 29 Greenblatt DY, Cayo MA, Adler JT, et al. Valproic acid activates Notch1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells[J]. Ann Surg, 2008,247(6):1036 – 1040.
 - 30 Sun M, Fang S, Li W, et al. Associations of miR-146a and miR-146b expression and clinical characteristics in papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2015,15(1):33 – 40.
 - 31 Lassalle S, Zangari J, Popa A, et al. MicroRNA-375/SEC23A as biomarkers of the in vitro efficacy of vandetanib[J]. Oncotarget, 2016,7(21):30461 – 30478.
 - 32 Chiang KC, Kuo SF, Chen CH, et al. MART-10, the vitamin D analog, is a potent drug to inhibit anaplastic thyroid cancer cell metastatic potential[J]. Cancer Lett, 2015, 369(1):76 – 85.
 - 33 Peng W, Wang K, Zheng R, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest[J]. Endocr Res, 2016,41(2):71 – 80.
 - 34 Dackiw AP, Ezzat S, Huang P, et al. Vitamin D3 administration induces nuclear p27 accumulation, restores differentiation, and reduces tumor burden in a mouse model of metastatic follicular thyroid cancer[J]. Endocrinology, 2004,145(12):5840 – 5846.
 - 35 Liu W, Asa SL, Ezzat S. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 targets PTEN-dependent fibronectin expression to restore thyroid cancer cell adhesiveness[J]. Mol Endocrinol, 2005,19(9):2349 – 2357.
 - 36 Roskies M, Dolev Y, Caglar D, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012,41(3):160 – 163.
 - 37 Kim JR, Kim BH, Kim SM, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer[J]. Thyroid, 2014,24(11):1618 – 1624.
 - 38 Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Serum vitamin D3 levels are not associated with thyroid cancer prevalence in euthyroid subjects without autoimmune thyroid disease[J]. Korean J Intern Med, 2017,32(1):102 – 108.
 - 39 Danilovic DL, Ferraz-de-Souza B, Fabri AW, et al. 25-Hydroxyvitamin D and TSH as Risk Factors or Prognostic Markers in Thyroid Carcinoma[J]. PLoS One, 2016,11(10):e0164550.
 - 40 Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Lifestyle and other risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females[J]. Ann Epidemiol, 2002,12(6):395 – 401.
 - 41 Greenlee H, White E, Patterson RE, et al. Supplement use among cancer survivors in the Vitamins and Lifestyle(VITAL) study cohort[J]. J Altern Complement Med, 2004,10(4):660 – 666.
 - 42 Izhakovic E, Somjen D, Sharon O, et al. Vitamin D receptor expression is linked to potential markers of human thyroid papillary carcinoma[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016,159:26 – 30.

[收稿日期 2018-08-23][本文编辑 潘洪平 刘京虹]

新进展综述

ATP 敏感性钾通道在降钙素基因相关肽心肌保护中作用的研究进展

王 晨(综述), 原大江(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(王 晨); 030001 太原,山西医科大学第二医院重症医学科(原大江)

作者简介: 王 晨(1991-),男,在读硕士研究生,研究方向:伤害性刺激信号传入与器官损伤和保护。E-mail:483wangchen@163.com

通讯作者: 原大江(1971-),男,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:伤害性刺激信号传入与器官损伤和保护。E-mail:yuandajiang@sina.com

[摘要] 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是一种可强烈舒张血管的感觉神经肽,具有减轻心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)的作用,但其具体机制仍不清楚。心肌三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾通道(K_{ATP})具有联系细胞新陈代谢与细胞膜的兴奋性的作用,涉及对心率失常及心衰的保护。而 K_{ATP} 可能是 CGRP 减轻 MI/RI 作用通路中的关键节点。该文就 K_{ATP} 在 CGRP 心肌保护中的作用作一综述,阐述 CGRP 减轻 MI/RI 的作用机制。

[关键词] 降钙素基因相关肽; 心肌三磷酸腺苷敏感性钾通道; 缺血/再灌注损伤; 心肌

[中图分类号] R 614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)07-0808-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.29