

## 分化型甲状腺癌放射性碘治疗敏感性及其影响因素的研究进展

### Research progress on the sensitivity of radioactive iodine therapy and its influencing factors in differentiated thyroid cancer

Zhang Jing, Jia Xi, Zhao Aomei, Yang Aimin

引用本文:

张静, 贾茜, 赵傲梅, 等. 分化型甲状腺癌放射性碘治疗敏感性及其影响因素的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(4): 245–253. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202103030–00168

Zhang Jing, Jia Xi, Zhao Aomei, et al. Research progress on the sensitivity of radioactive iodine therapy and its influencing factors in differentiated thyroid cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(4): 245–253. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202103030–00168

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202103030–00168>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 碘难治性分化型甲状腺癌的精准靶向治疗进展

Research progress in accurate targeted therapy for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 569–575 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.012>

#### 分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126–131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.02.009>

#### 分化型甲状腺癌肺转移的研究进展

Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(10): 663–668 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202104027–00109>

#### <sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌颈部摄碘组织的吸收剂量与疗效分析

Prognostic values of the cervical lesions absorbed dose in the radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 405–410 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.05.004>

#### 分化型甲状腺癌术后<sup>131</sup>I治疗及诊断性显像前提高TSH水平的方案及其影响

Methods for improving TSH level and their effect in postoperative patients with differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(1): 59–64 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2020.01.012>

#### 碘难治性分化型甲状腺癌经索拉非尼治疗致亚急性肝衰竭一例

A case of subacute liver failure caused by sorafenib treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 132–135 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202008017–00023>

·综述·

## 分化型甲状腺癌放射性碘治疗敏感性及其影响因素的研究进展

张静 贾茜 赵傲梅 杨爱民

西安交通大学第一附属医院核医学科, 西安 710061

通信作者: 杨爱民, Email: [yam0920@sina.com](mailto:yam0920@sina.com)

**【摘要】** 放射性碘(RAI)治疗是分化型甲状腺癌(DTC)的主要治疗方法之一, 其治疗效果主要与肿瘤病灶对RAI的摄取能力及肿瘤细胞对射线的敏感性有关。对RAI治疗反应评估为疗效不满意的患者, 可以通过上述2个方向来改善其对RAI治疗的敏感性。笔者通过分析近年来影响DTC患者RAI治疗的相关信号通路及分子机制, 总结了影响RAI摄取的包括钠碘同向转运体(NIS)表达及质膜定位的相关机制, 以及影响RAI放射敏感性的DNA损伤修复等机制, 以期对DTC患者内照射增敏治疗的基础及临床研究提供参考。

**【关键词】** 辐射耐受性; 分化型甲状腺癌; 放射性碘治疗; 钠碘同向转运体; 损伤修复

**基金项目:** 国家自然科学基金(81871389)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202103030-00168](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103030-00168)

### Research progress on the sensitivity of radioactive iodine therapy and its influencing factors in differentiated thyroid cancer

Zhang Jing, Jia Xi, Zhao Aomei, Yang Aimin

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Yang Aimin, Email: [yam0920@sina.com](mailto:yam0920@sina.com)

**【Abstract】** Radioactive iodine (RAI) therapy is one of the critical treatments for differentiated thyroid cancer (DTC). The therapeutic effect is mainly related to the uptake ability of tumor lesions to RAI and radiosensitivity of the tumor cells. The sensitivity to RAI therapy may be improved by the two aforementioned directions in patients who are unsatisfactory in the evaluation of response to RAI therapy. By analyzing the relevant signaling pathways and molecular mechanisms that affect RAI therapy in DTC patients in recent years, the authors summarize the relevant mechanisms affecting RAI uptake, including sodium iodide symporter (NIS) expression and plasma membrane localization, as well as the DNA damage repair mechanisms that affect the radiosensitivity of RAI. It is expected to provide direction for the basic and clinical research of internal irradiation sensitization therapy for DTC patients.

**【Key words】** Radiation tolerance; Differentiated thyroid cancer; Radioactive iodine therapy; Sodium iodide symporter; Damage repair

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81871389)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202103030-00168](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202103030-00168)

甲状腺癌是目前全球最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其中以DTC最常见, 主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)2种病理类型。目前, 复发风险分层为中

高危的DTC患者的标准化治疗方法包括手术、放射性碘(radioactive iodine, RAI)治疗和TSH抑制治疗。对RAI治疗反应评估为疗效不满意的患者往往预后更差。在我国, 大部分经标准化治疗的DTC患者5年生存率可达84.3%,

然而相较于美国(98.7%)等发达国家<sup>[1]</sup>,生存率的差距仍然值得我们关注。在治疗过程中约23%的DTC患者会发生远处转移,其中约1/3的患者在其自然病程或治疗过程中由于肿瘤细胞丧失摄碘能力,最终发展为放射性碘难治性(radioiodine refractory, RAIR)DTC,其10年生存率仅为10%<sup>[2]</sup>,这部分患者数量的增加可能是目前导致国内外DTC患者生存率差距的原因之一,因此,提高RAIR-DTC患者对RAI治疗的敏感性可能是改善DTC患者预后的关键因素。

众所周知,固有的电离辐射抵抗是大多数癌症患者在放射治疗中面临的主要障碍,不同于外照射,对DTC内照射治疗敏感性的研究一方面在于提高DTC细胞对RAI摄入或减慢DTC细胞对RAI排出的速度,进而增加病灶的有效照射强度;另一方面也应关注在同样有效照射强度下,射线对DTC细胞的杀伤作用,即放射敏感性。

## 1 RAI代谢的影响因素

与正常甲状腺细胞相比,DTC细胞中的功能性钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)表达和(或)定位受到抑制,导致肿瘤细胞摄取RAI的能力降低,使部分患者不能从RAI治疗中受益,这是目前RAI治疗增敏研究的主要方向。因此,增加DTC中NIS的表达和(或)增加其对质膜的靶向性(细胞膜定位)对RAI摄取至关重要,其不仅可以减少患者RAI治疗的使用剂量、降低不良反应的发生率、优化RAI的疗效,也可以通过诱导DTC细胞再分化,提高病灶对RAI的亲合力,使病灶重新摄碘,进而提高RAI治疗的疗效,改善患者预后,同时避免无效的治疗。

### 1.1 RAI摄取的影响因素

#### 1.1.1 NIS的表达

研究表明,遗传变异[如鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B1(v-rafmurinesarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)、大鼠肉瘤(rat sarcoma, RAS)基因以及转染重排(rearranged during transfection, RET)/PTC]主要通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和磷酸肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase, AKT)信号通路,在DTC的失分化过程中起重要作用<sup>[3]</sup>。最终,这些改变导致NIS的表达水平下降,使部分DTC患者对RAI治疗产生耐药性。

(1) MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular-signal-regulated protein kinase, ERK)信号通路

RAS/加速纤维肉瘤(rapidly accelerates fibrosarcoma, RAF)/丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/ERK是人类大多数癌症中促进肿瘤细胞生长的主要信号通路,是开发分子靶向治疗的主要靶点<sup>[4]</sup>。在PTC中,BRAF<sup>V600E</sup>是MAPK途径最常发生突变的位点,

其与转移和复发风险增加、去分化、NIS表达下调以及对RAI治疗的抵抗相关。MAPK途径的异常激活导致编码NIS启动子处的组蛋白去乙酰化,使甲状腺分化相关基因[NIS、甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)、促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR)、配对盒基因8(paired box 8, PAX8)等]沉默(图1);同时,BRAF<sup>V600E</sup>突变还可以上调促癌基因并下调抑癌基因的表达。除此之外,BRAF<sup>V600E</sup>突变可诱导转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )分泌,在TGF $\beta$ -Smad (small mothers against decapentaplegic homolog)信号通路中,TGF $\beta$ 激活下游Smad3,随后抑制PAX8与NIS上游增强子(NUE)的结合,最终导致NIS表达水平下降。

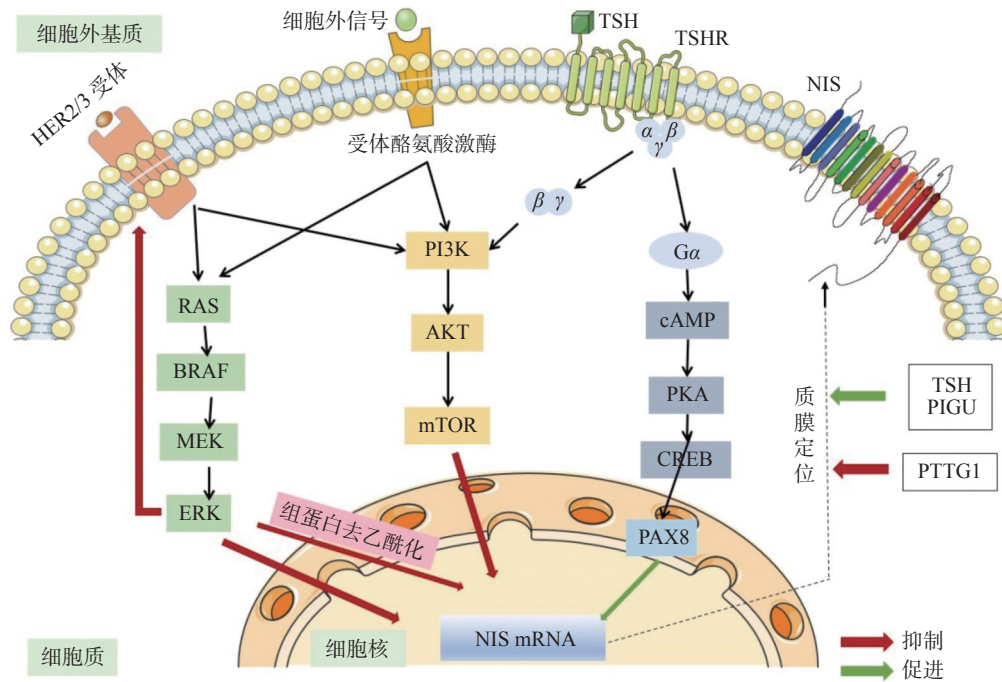
目前在DTC治疗中,直接靶向RAS突变有挑战性,但针对其下游分子(如BRAF、MEK和ERK)已开展了广泛研究。选择性抑制MAPK通路,可诱导甲状腺分化相关基因(特别是NIS)的表达并恢复DTC细胞对RAI的摄取。

随着临床研究样本量的不断增加,部分患者单独使用靶向药物的疗效不如预期,这主要是由于甲状腺癌细胞存在反馈机制使得MAPK通路被重新激活,导致耐药的发生。有研究结果证实,同时抑制BRAF与其下游分子(如MEK或ERK)的疗效明显好于抑制单个靶点<sup>[5]</sup>。BRAF和MEK抑制剂的联合作用不仅能增强抗肿瘤活性,减少耐药的发生,且能更有效地促进RAI的摄取。BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂达拉非尼和MEK抑制剂曲美替尼的联合治疗为BRAF<sup>V600E</sup>突变阳性患者提供了重要的治疗选择<sup>[6]</sup>。

BRAF途径中的分子交互作用不足以完全解释临床中众多对靶向治疗效果不佳的现象,有研究表明,BRAF抑制剂可阻断ERK对人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)3的抑制作用,使得HER3高表达并与HER2形成跨膜二聚体<sup>[7]</sup>。此时,甲状腺癌中高表达的自分泌蛋白神经调节因子1(NRG1)可与HER3结合并增强其下游的RAS/MAPK和PI3K/AKT信号通路,从而导致耐药<sup>[8]</sup>。陈立波课题组的研究基于此机制进行了多靶点联合用药,疗效显著,研究结果显示,达拉非尼对BRAF突变的甲状腺癌BCPAP细胞和K1细胞中MAPK信号通路的抑制作用是短暂的,加入达拉非尼6h后,HER2和(或)HER3的表达增加;大约8h后开始出现MAPK反弹,使用HER抑制剂拉帕替尼(Lapatinib)可阻断这种反弹并使BRAF<sup>V600E</sup>阳性的PTC细胞对BRAF/MEK抑制剂敏感<sup>[9]</sup>。这种双重抑制可比单独抑制BRAF/MEK产生更大的再分化效应,能够达到治疗增敏的效果。

(2) PI3K/AKT/雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路

PI3K是胰岛素和(或)胰岛素样生长因子信号传导的主



**图 1** DTC 中 RAI 耐药的主要发生机制 MAPK 途径 (RAS/RAF/MEK/ERK) 和 PI3K/AKT/mTOR 途径是甲状腺癌发病机制中的关键信号通路, 其激活会抑制 NIS 表达。此外, MAPK 途径通过 NIS 启动子处的组蛋白去乙酰化来沉默甲状腺分化相关基因的表达。TSH 与 TSHR 结合后通过异源三聚体 G 蛋白复合物发出信号激活 cAMP, 增加 NIS 基因的转录和对质膜的靶向。TSH 刺激与 PIGU 的上调可以促进 NIS 对质膜的定位, 而 PTTG1 会抑制 NIS 膜定位。DTC 为分化型甲状腺癌; RAI 为放射性碘; MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶; HER 为人表皮生长因子受体; RAS 为大鼠肉瘤; BRAF 为鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1; MEK 为丝裂原活化蛋白激酶激酶; ERK 为细胞外信号调节激酶; PI3K 为磷酸肌醇 3 激酶; AKT 为丝氨酸-苏氨酸激酶; mTOR 为雷帕霉素机械靶蛋白; TSH 为促甲状腺激素; TSHR 为促甲状腺激素受体;  $G\alpha$  为 G 蛋白  $\alpha$ ; cAMP 为环磷酸腺苷; PKA 为蛋白激酶 A; CREB 为环腺苷酸反应元件结合蛋白; PAX8 为配对盒基因 8; NIS 为钠碘同向转运体; PIGU 为磷脂酰肌醇聚糖 U 类; PTTG 为垂体肿瘤转化基因

**Figure 1** Main mechanisms of radioactive iodine resistance in differentiated thyroid cancer

要介质之一, 胰岛素和(或)胰岛素样生长因子通过激活 PI3K 抑制 TSH 诱导的 NIS 基因的表达, 从而抑制 RAI 的摄取。在甲状腺癌中, RAS 突变常激活下游 PI3K 通路。因此, 在 TSH 刺激下, PI3K 抑制剂 LY294002 通过阻断胰岛素样生长因子对 NIS 的抑制来改善 RAI 治疗效果。目前多项研究结果显示, PI3K 抑制剂 LY294002 可显著增强大鼠甲状腺细胞系 FRTL-5 和 PCCL3 中 NIS 的表达, 并促进 RAI 的摄取<sup>[10-11]</sup>。而且进一步研究结果表明, LY294002 对 NIS 的诱导需要 TSH 的刺激, 原因可能与 TSH 促进 NIS 质膜靶向的功能相关<sup>[11]</sup>。

mTOR 是 PI3K/AKT 下游的信号分子, 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 是细胞代谢、生长和增殖的关键调节剂, 雷帕霉素对 mTOR 具有抑制作用。在甲状腺细胞系 PCCL3 中, 在胰岛素与 TSH 共同刺激下, 雷帕霉素可以增加 NIS 介导的 RAI 摄取, 但其作用不如 PI3K 抑制剂显著, 原因可能在于 PI3K 活化导致 NIS 受到抑制的途径可能涉及 mTOR 以外的旁路机制协同作用。与体外实验趋势一致, 雷帕霉素对 NIS 的影响在体内研究中也得到了验证, 依维莫司(Everolimus, 雷帕霉素类似物)可以增加大鼠甲状

腺组织中约 50% 的 RAI 摄取<sup>[12]</sup>。此外, 雷帕霉素在人源甲状腺癌细胞系中通过提高甲状腺转录因子 1 的水平来上调 NIS mRNA 和蛋白的表达, 显著提高 RAI 的摄取能力<sup>[13]</sup>。这些结果显示, 在体内外抑制 mTOR 通路均可以增加 RAI 的摄取, 为临床应用提供了良好的理论基础。

PI3K/AKT/mTOR 途径在许多甲状腺肿瘤中过度活化, 并且 NIS 的表达下调与该信号通路的异常激活密切相关。因此, 靶向抑制 PI3K/AKT/mTOR 途径为优化 RAI 摄取提供了方向。但是目前的相关研究仍然有限, 且大多局限于大鼠的正常甲状腺细胞系, 其研究结论的展开和推广力度尚十分有限。未来需要考虑物种差异及甲状腺细胞与非甲状腺来源细胞之间、正常甲状腺细胞与不同类型甲状腺癌细胞之间的表达差异, 来优化不同作用靶点的研究设计。

### (3) 表观遗传修饰

NIS 启动子水平的高甲基化将导致 NIS 表达减少。在甲状腺癌中, BRAF 突变与异常基因甲基化关系密切, 这可能是恢复甲状腺分化相关基因表达的可能靶点之一。将去甲基化剂应用于 NIS 高甲基化水平的甲状腺癌中, 发现其可恢复 NIS 表达, 促进 RAI 的摄取<sup>[14]</sup>。



组蛋白乙酰化是最常见的组蛋白表观遗传修饰之一,通过调节转录后的相应环节进而影响基因表达产物。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)在 NIS 基因启动子处组蛋白的去乙酰化是 BRAF<sup>V600E</sup>/MAPK 途径沉默甲状腺分化相关基因的重要机制<sup>[15]</sup>。HDAC 抑制剂可能会促进甲状腺癌再分化,基于此,一项针对 FTC 及未分化甲状腺癌的体外研究使用了一种新型 HDAC 抑制剂缩酚酰胺,发现其在极低浓度下即可增加 NIS mRNA 的表达,诱导细胞中 RAI 沉积增多<sup>[16]</sup>。上述研究中所使用的药物浓度较低,且没有显著毒性,为后期设计临床试验提供了良好的基础。曲古抑菌素 A 是一种 HDAC 抑制剂,可以促进甲状腺癌细胞的再分化,从而增加 RAI 的摄取。

由于 HDAC 在 BRAF<sup>V600E</sup>/MAPK 途径中与 NIS 等分化基因的沉默密切相关,除了 HDAC 抑制剂本身的促分化作用外,其还表现出强有力的协同作用。如前文所述,使用靶向药物恢复 NIS 表达和 RAI 亲和力是 RAI-DTC 的重要治疗策略,但由于单药耐药的发生,目前临床结果显示部分患者的疗效受限<sup>[17]</sup>。同时靶向抑制 BRAF<sup>V600E</sup>/MAPK 和 HDAC 实现了更高的 RAI 摄取,且 TSH 的存在显著增强了其协同作用,该三重组对携带 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的甲状腺癌细胞中甲状腺分化相关基因的表达和 RAI 摄取显示出了最强的作用<sup>[18]</sup>。这种联合作用也在其他体外实验中得到了验证<sup>[19]</sup>。HDAC 与 PI3K/AKT/mTOR 途径抑制剂联合使用的协同作用明显,可以进一步增强甲状腺分化基因的表达并诱导 RAI 的摄取<sup>[20]</sup>。

#### (4)其他影响 NIS 表达的因素

除了上述影响因素外, Ferretti 等<sup>[21]</sup>报道了 Notch 信号通路在正常甲状腺及甲状腺癌细胞中对生长及分化能力的调控作用。多项研究结果也证实了 Notch1 与 Notch3 的激活可促进甲状腺特异性基因的表达<sup>[22-23]</sup>,是未来诱导 DTC 再分化的潜在治疗策略。

血小板衍生长因子受体 1 会破坏甲状腺转录因子 1 的转录活性,降低甲状腺特异性基因的表达,进而影响 RAI 的摄取<sup>[24]</sup>。这一发现表明抑制血小板衍生长因子受体 1 可能会改善 RAI 的治疗效果。

目前研究者发现一些核受体家族(包括视黄酸<sup>[25]</sup>、过氧化物酶体增殖物激活受体、肝 X 受体以及雌激素相关受体)均参与细胞增殖和再分化的调节。研究表明,激活这些受体可促进甲状腺癌细胞再分化,增加了 NIS 的表达和 RAI 的摄取<sup>[26-28]</sup>。

miRNA 是微小非编码寡核苷酸,其通过标记靶 mRNA 序列进行降解来抑制转录后基因的表达,从而影响多种生物学途径,包括调节甲状腺癌中 NIS 的表达和 RAI 的摄取, miR-146b 是甲状腺癌中研究最多的 miRNA 之一。抑

制 miR-146b 可重新诱导甲状腺分化相关基因的表达,促进 RAI 的摄取<sup>[29]</sup>。

#### 1.1.2 NIS 的质膜定位

既往研究结果显示,在甲状腺癌样本的免疫组织化学检查结果中,约 70%~80% 的甲状腺癌表达和(或)过表达 NIS<sup>[30]</sup>,但 RAI 治疗效果并不理想。因为甲状腺癌患者的 NIS 蛋白主要定位在细胞质中,而不是质膜。NIS 对质膜的靶向是 RAI 摄取的前提。

##### (1)TSH

TSH 是甲状腺中 NIS 表达的主要调节因子之一,可以在转录水平和翻译后水平调节 NIS 的表达和定位,同时碘化物的转运及碘化过程也受到 TSH 的调控。在临床治疗过程中,高水平的 TSH 对于甲状腺癌残余组织的消融至关重要,其可以促进 NIS 的膜定位,是 RAI 摄取的关键步骤。在甲状腺癌细胞株 FRTL-5 中, TSH 的缺失会导致 NIS 定位于细胞质,从而降低细胞对 RAI 的摄取<sup>[31]</sup>。TSH 的存在不仅可以上调 NIS 表达,而且可以促进 NIS 在质膜上的表达,从而恢复 RAI 的摄取。无论是通过使用重组人 TSH 还是通过降低 T<sub>4</sub> 水平来增强垂体分泌 TSH,进而实现血清 TSH 水平的升高都是甲状腺癌 RAI 消融治疗的标准措施<sup>[32]</sup>,其目的均在于通过 TSH 水平的升高提高残余甲状腺细胞的摄碘能力。值得注意的是,外源性重组人 TSH 的刺激实现了短时间内 TSH 水平的升高,同时避免了机体出现甲状腺功能减退的情况。而且一项多中心回顾性研究结果显示,重组人 TSH 的 RAI 消融的效果不逊色于左旋甲状腺素停药的治疗<sup>[33]</sup>。外源性补充重组人 TSH 不仅是 RAI 治疗过程中重要的组成部分,同时有望替代临床上通过停用左旋甲状腺素导致内源性 TSH 水平升高的方法。目前重组人 TSH 已得到许多国际机构的批准。

##### (2)TSHR 相关通路

TSH 通过 TSHR 发出信号导致三聚体 G 蛋白解离成 Gs 和 G $\beta\gamma$ 。Gs 通过激活腺苷酸环化酶提高了环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平, cAMP 可以通过蛋白激酶 A 非依赖性途径(氧化还原效应因子 1)和依赖性途径(TSHR/cAMP/CREB/PAX8)在甲状腺细胞中诱导多种作用,包括通过涉及 PAX8 与 NIS 启动子结合的机制转录 NIS 基因。TSH 作用释放的 G $\beta\gamma$  刺激 PI3K,导致 PAX8 与 NIS 启动子的结合减少,以不依赖 cAMP 的方式抑制 NIS 基因表达<sup>[34]</sup>。

非核苷类逆转录酶抑制剂奈韦拉平(Nevirapine)在人类癌症中的分化和抗增殖作用备受瞩目。早在多年以前,临床实践中就观察到了奈韦拉平的再分化作用,一例 76 岁的 PTC 女性患者失分化为未分化甲状腺癌后,经奈韦拉平治疗 2 个月,其转移灶对 RAI 的摄取明显增加,大部分骨转

移灶消失,且未见新发骨转移灶<sup>[35]</sup>。进行深入机制研究奈韦拉平在去分化甲状腺癌中的作用,明确其是通过 TSHR/cAMP/CREB/PAX8 信号通路诱导 NIS 的表达和对质膜的转运来增加 NIS 诱导 RAI 的摄取<sup>[36]</sup>。

(3) 垂体肿瘤转化基因 1 (pituitary tumor transforming gene 1, PTTG1)

PTTG1 的过表达与甲状腺癌中 RAI 摄取的降低相关<sup>[37]</sup>。研究结果显示, PTTG1 结合因子的过表达一方面可以在转录水平上抑制 NIS 的表达,另一方面会导致 NIS 向细胞质的再分布,最终抑制 RAI 的摄取。所以,抑制 PTTG1 结合因子对 NIS 的作用是增加 RAI 摄取的潜在治疗策略<sup>[38]</sup>。

(4) 糖基磷脂酰肌醇转酰胺酶

糖基磷脂酰肌醇转酰胺酶是催化糖基磷脂酰肌醇锚定内质网中的底物蛋白。糖基磷脂酰肌醇转酰胺酶复合物中的磷脂酰肌醇聚糖 U 类 (phosphatidylinositol glycan class U, PIGU) 在甲状腺癌中的表达水平明显较正常甲状腺细胞低。PIGU 的表达下调抑制了 NIS 对质膜的靶向,影响了 RAI 的摄取<sup>[39]</sup>。使用 MEK 抑制剂可通过上调 PIGU 表达,恢复 DTC 对 RAI 的敏感性。

## 1.2 RAI 流出的影响因素

### 1.2.1 PI3K/AKT/mTOR

在 PI3K/AKT/mTOR 信号途径中,不同于上述提到的 PI3K 抑制剂及 mTOR 抑制剂, AKT 抑制剂 AKTi-1/2 对甲状腺癌细胞碘治疗增敏的作用不是通过提高 NIS 蛋白水平来实现的,而是通过降低碘化物流出速率及增加 NIS 的碘化物转运速率和碘化物亲和力来显著增加 NIS 介导的 RAI 摄取<sup>[11]</sup>。而且在非甲状腺细胞中未检测到 AKTi-1/2 对 NIS 介导的 RAI 摄取的影响,这意味着 AKTi-1/2 或其衍生物可能成为选择性增加甲状腺 RAI 积累以提高碘治疗效果的潜在药物<sup>[11]</sup>。

### 1.2.2 碳酸锂

早期研究结果表明,锂治疗增加了 RAI 在甲状腺癌病灶中的积累,延长了其滞留时间,可能有助于提高 RAI 治疗的疗效<sup>[40]</sup>。然而,随着研究的不断深入,其对临床病程的作用尚不明显<sup>[41]</sup>。目前,锂在 DTC 中的临床应用价值仍存在争议。

## 2 RAI 的放射敏感性

以上主要分析了影响 NIS 表达的 MAPK 途径、PI3K 信号通路和表观遗传修饰以及影响 NIS 质膜定位的 TSH、TSHR、PTTG1 和 PIGU 等因素,然而对 RAI 治疗敏感性的研究不仅与 RAI 的摄取相关,也与摄取之后肿瘤组织对 RAI 的放射敏感性有关。在外照射研究中, DNA 损伤是射线杀伤细胞的主要机制。肿瘤组织的放射敏感性与异常增

强的 DNA 损伤修复能力密切相关。因此,抑制肿瘤细胞的 DNA 损伤修复能力将成为提高肿瘤细胞的放射敏感性、降低辐射抵抗的有效途径。在真核生物中, DNA 损伤主要通过同源重组或非同源末端连接修复。

### 2.1 非同源末端连接修复

BRAF<sup>V600E</sup> 突变不仅影响甲状腺癌细胞的 RAI 代谢,也可以通过增强非同源末端连接修复途径的活性提高 DNA 损伤修复能力,从而导致放射抗性的产生。因此, Robb 等<sup>[42]</sup>使用 BRAF 抑制剂维罗非尼选择性靶向 BRAF<sup>V600E</sup>,通过抑制非同源末端连接修复途径,同时联合放射治疗使 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型甲状腺肿瘤异种移植瘤显著缩小,该疗法有望改善此类患者的治疗效果。

### 2.2 HDAC

HDAC 抑制剂不仅在促再分化方面有重要作用,其在增加细胞对 RAI 的放射敏感性方面也有重要价值。Groselj 等<sup>[43]</sup>对多项研究结果进行了总结,认为 HDAC 抑制剂是各种类型恶性肿瘤中有效的放射增敏剂<sup>[43]</sup>。Perona 等<sup>[44]</sup>研究了丙戊酸和丁酸钠(HDAC 抑制剂)在甲状腺癌中的增敏作用,结果显示,丙戊酸和丁酸钠可减弱 DNA 损伤修复过程来抑制癌细胞的增殖,进而使人甲状腺肿瘤细胞对射线敏感。除此之外,丙戊酸在对低分化甲状腺癌促再分化能力的研究中也表现了良好的诱导再分化作用<sup>[45]</sup>。HDAC 抑制剂不仅可诱导甲状腺癌细胞再分化,增加细胞摄碘率,还在提高细胞对 RAI 的放射敏感性方面具有重要意义。因此, HDAC 抑制剂在 RAI 增敏治疗中展现了良好的应用前景。

### 2.3 乏氧

肿瘤内部的乏氧状态是 DNA 损伤修复的关键影响因素。乏氧通常发生在实体肿瘤微环境中。在外照射放射敏感性研究中,乏氧条件下癌细胞往往更容易出现辐射抵抗,因此任何导致组织氧合增加的治疗都可能增强组织的放射敏感性。这一结论在内照射研究的动物实验中同样得到了验证:烟酰胺可通过刺激大鼠一氧化氮合酶的表达刺激一氧化氮的产生,通过有机过氧化物来增加甲状腺的血流量,改变这种乏氧环境来增加甲状腺对 RAI 的放射敏感性,从而增加组织损伤<sup>[46]</sup>。因此,如果可以有效地改善肿瘤组织的乏氧内环境,增加其组织血流量和氧合程度,同样有利于增加 RAI 的治疗敏感性。

### 2.4 其他

目前,中药成分的抗肿瘤作用和放射增敏作用已在甲状腺癌中显现,姜黄素<sup>[47]</sup>、槲皮素<sup>[48]</sup>与射线的联合应用可明显增加对肿瘤细胞的抑制作用,增加其放射敏感性,为甲状腺癌放射增敏方向的应用奠定了基础。此外,近期关于槲皮素提高 PTC 中 NIS mRNA 的水平并促进 RAI 摄取的研究报道<sup>[49]</sup>引起了我们的关注,结合槲皮素的放射增敏作

用, 槲皮素在未来或许可以成为 RAI 治疗的辅助手段。

### 3 临床研究现状

目前, 用于体内或临床试验的药物, 包括酪氨酸激酶抑制剂 [如索拉非尼 (Sorafenib) 或乐伐替尼 (Lenvatinib)]、BRAF 抑制剂 [如维罗非尼 (Vemurafenib) 或达拉非尼 (Dabrafenib)]、MEK 抑制剂 [如司美替尼 (Selumetinib) 或曲美替尼 (Trametinib)] 等均可以通过抑制 MAPK 信号通路诱导甲状腺癌细胞再分化, 展现了良好的应用前景<sup>[50]</sup>。虽然目前有许多关于靶向药物的 III 期临床试验结果显示患者的无进展生存期和客观缓解率有所提高<sup>[51-52]</sup>, 但大多临床试验没有对患者随访过程中病灶摄碘情况的变化及 RAI 治疗潜在的协同作用进行深入探讨。因此, 我们仅对现有的在改善病灶 RAI 摄取相关的临床试验进行归纳和分析。

#### 3.1 MAPK 途径

司美替尼是临床上常见的 MEK 抑制剂, Ho 等<sup>[53]</sup>对 20 例甲状腺癌患者进行司美替尼治疗, 结果显示, 12 例患者 (BRAF 突变组 4/9 例、神经母细胞瘤-RAS 突变组 5/5 例、RET/PTC 重排组 2/3 例、野生型肿瘤组 1/3 例) 对 RAI 的摄取明显增加, 其中有 8 例达到了 RAI 治疗的剂量测定阈值, 包括神经母细胞瘤-RAS 突变组的全部 5 例患者。在这 8 例 RAI 治疗的患者中有 5 例患者的肿瘤负荷明显减小, 同时所有患者的血清 TG 水平均下降 (平均下降 89%)。司美替尼在 RAIR-DTC 亚组患者中产生临床上可见的碘摄取增加, 结合患者的遗传学背景推测, RAS 突变阳性患者的疗效可能更好。

为确定选择性 BRAF 抑制剂达拉非尼是否可以刺激具有 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的不可切除的或转移性的 RAIR-DTC 中的 RAI 摄取, Rothenberg 等<sup>[17]</sup>招募了 10 例 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型 RAIR-DTC 患者, 这些患者在进入研究的 14 个月内经全身 RAI 扫描未发现明显的碘摄取灶, 在达拉非尼治疗一段时间后, 有 6 例患者在全身 RAI 扫描中观察到新的 RAI 摄取, 随后进行 RAI 治疗, 其中有 5 例患者的 CT 图像显示靶病灶缩小, 且未发生其他明显不良反应。

Dunn 等<sup>[50]</sup>招募并评估了 10 例 BRAF 突变患者, 发现经过维罗非尼治疗后, 有 4 例患者的影像学检查结果提示 RAI 摄取明显增加 (以下简称影像学检查阳性患者), 并随后进行 RAI 治疗; 10 例可评估患者中有 8 例在完成维罗非尼治疗后约 6 周内接受了放射学评估, 结果显示, 单独使用维罗非尼治疗的 7 例患者肿瘤消退, 包括 4 例影像学检查阳性患者和 4 例影像学检查阴性患者中的 3 例, RAI 治疗后 6 个月, 4 例影像学检查阳性患者均无进展, 其中 2 例为部分缓解、2 例病情稳定; 相比之下, 2 例没有接受 RAI 治疗的影像学检查阴性患者在停药后肿瘤生长; 对肿

瘤进行活体组织病理学检查结果表明, 维罗非尼对 MAPK 途径的抑制与甲状腺分化相关基因表达上调 (主要是 NIS) 和 RAI 摄取有关。

Jaber 等<sup>[54]</sup>分析了 13 例 RAIR-DTC 患者在给予 BRAF 和 MEK 抑制剂联合治疗后 RAI 摄取的恢复情况, 其中 9 例 BRAF 突变、3 例 RAS 突变、1 例野生型; 在治疗后, 13 例患者中有 9 例表现出 RAI 摄取增加, 包括 3 例 RAS 突变患者、9 例 BRAF 突变患者中的 5 例和 1 例野生型患者。

#### 3.2 HDAC 抑制剂

罗米地辛 (Romidepsin) 是一种 HDAC 抑制剂, 在体内外实验中均具有抗肿瘤作用。据报道, 纳入研究的 20 例难治性非髓样甲状腺癌患者中有 16 例患者在罗米地辛治疗期间进行了 RAI 扫描, 结果显示, 有 2 例患者出现了碘摄取的逆转<sup>[55]</sup>。尽管数据没有统计学意义, 但其为后续的深入研究和进一步更多临床样本的验证提供了参考。

### 4 小结与展望

具有 BRAF、RAS 突变及远处转移的 DTC 患者往往对 RAI 治疗反应性差, 目前体内外研究及临床试验结果显示, 使用 MAPK 抑制剂或 HDAC 抑制剂预处理可提高病灶对 RAI 治疗的反应性; 而且 BRAF 抑制剂维罗非尼和 HDAC 抑制剂丙戊酸不仅有良好的诱导再分化作用, 还能增强细胞对 RAI 的放射敏感性, 具有良好的应用前景。其他影响 RAI 代谢的方式, 如对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制、Notch 的激活、TSHR 信号通路的激活、PIGU 及 TSH 的上调和对 PTTG1 的抑制可通过增加或恢复 RAI 摄取, 有望将 RAIR-DTC 乃至未分化甲状腺癌转化为 RAI 敏感性甲状腺癌, 同时也是降低临床中大部分 DTC 患者 RAI 的治疗剂量, 减轻治疗不良反应的潜在治疗方法。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张静负责综述的撰写与最终版本的修订; 贾茜负责综述初稿的审阅与修订; 赵傲梅负责文献的收集与整理; 杨爱民负责综述最终版本的修订

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(4): 218-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412. Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(4): 218-241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [2] Liu JR, Liu YQ, Lin YS, et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2019, 34(3): 215-225. DOI: 10.3803/



- EnM.2019.34.3.215.
- [ 3 ] Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1382[2021-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/2105>. DOI: 10.3390/cancers11091382.
- [ 4 ] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 7–13. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
- [ 5 ] Zhang HL, Chen D. Synergistic inhibition of MEK/ERK and *BRAF* V600E with PD98059 and PLX4032 induces sodium/iodide symporter (NIS) expression and radioiodine uptake in *BRAF* mutated papillary thyroid cancer cells[J/OL]. *Thyroid Res*, 2018, 11: 13[2021-03-24]. <https://thyroidresearchjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13044-018-0057-6>. DOI: 10.1186/s13044-018-0057-6.
- [ 6 ] Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic *BRAF* V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1631–1639. DOI: 10.1093/annonc/mdx176.
- [ 7 ] Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, et al. Relief of feedback inhibition of *HER3* transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in *BRAF*-mutant thyroid carcinomas[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(5): 520–533. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0531.
- [ 8 ] Alonso-Valenteen F, Pacheco S, Srinivas D, et al. *HER3*-targeted protein chimera forms endosomolytic capsomeres and self-assembles into stealth nucleocapsids for systemic tumor homing of RNA interference *in vivo*[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(21): 11020–11043. DOI: 10.1093/nar/gkz900.
- [ 9 ] Cheng LX, Jin YC, Liu M, et al. *HER* inhibitor promotes *BRAF*/MEK inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer harboring *BRAF*<sup>V600E</sup>[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19843–19854[2021-03-24]. <https://www.oncotarget.com/article/15773/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.15773.
- [ 10 ] Kogai T, Sajid-Crockett S, Newmarch LS, et al. Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells[J]. *J Endocrinol*, 2008, 199(2): 243–252. DOI: 10.1677/JOE-08-0333.
- [ 11 ] Liu YY, Zhang XL, Ringel MD, et al. Modulation of sodium iodide symporter expression and function by LY294002, Akti-1/2 and Rapamycin in thyroid cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(3): 291–304. DOI: 10.1530/ERC-11-0288.
- [ 12 ] de Souza EC, Padrón AS, Braga WM, et al. *MTOR* downregulates iodide uptake in thyrocytes[J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(1): 113–120. DOI: 10.1677/JOE-09-0436.
- [ 13 ] Plantinga TS, Heinhuis B, Gerrits D, et al. *mTOR* inhibition promotes TTF1-dependent redifferentiation and restores iodine uptake in thyroid carcinoma cell lines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(7): E1368–E1375. DOI: 10.1210/jc.2014-1171.
- [ 14 ] Galvão AL, Camargo RY, Friguglietti CU, et al. Hypermethylation of a new distal sodium/iodide symporter (*NIS*) enhancer (*NDE*) is associated with reduced *NIS* expression in thyroid tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): E944–E952. DOI: 10.1210/jc.2013-1450.
- [ 15 ] Zhang ZJ, Liu DX, Murugan AK, et al. Histone deacetylation of *NIS* promoter underlies *BRAF* V600E-promoted *NIS* silencing in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2): 161–173. DOI: 10.1530/ERC-13-0399.
- [ 16 ] Kitazono M, Robey R, Zhan ZR, et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3430–3435. DOI: 10.1210/jcem.86.7.7621.
- [ 17 ] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory *BRAF* V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1028–1035. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
- [ 18 ] Cheng WW, Liu RY, Zhu GW, et al. Robust thyroid gene expression and radioiodine uptake induced by simultaneous suppression of *BRAF* V600E and histone deacetylase in thyroid cancer cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 962–971. DOI: 10.1210/jc.2015-3433.
- [ 19 ] Fu H, Cheng LX, Jin YC, et al. *MAPK* inhibitors enhance *HDAC* inhibitor-induced redifferentiation in papillary thyroid cancer cells harboring *BRAF*<sup>V600E</sup>: an *in vitro* study[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2019, 12: 235–245[2021-03-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389779>. DOI: 10.1016/j.omto.2019.01.007.
- [ 20 ] Hou P, Bojdani E, Xing MZ. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 820–828. DOI: 10.1210/jc.2009-1888.
- [ 21 ] 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. DOI: 10.1210/jc.2008-0528.
- [ 22 ] Yu XM, Jaskula-Sztul R, Ahmed K, et al. Resveratrol induces differentiation markers expression in anaplastic thyroid carcinoma via activation of Notch1 signaling and suppresses cell growth[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(7): 1276–1287. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0841.
- [ 23 ] Somnay YR, Yu XM, Lloyd RV, et al. Notch3 expression correlates with thyroid cancer differentiation, induces apoptosis, and predicts disease prognosis[J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 769–782. DOI: 10.1002/ncr.30403.



- [24] Lopez-Campistrous A, Adewuyi EE, Benesch MMG, et al. PDGFR $\alpha$  regulates follicular cell differentiation driving treatment resistance and disease recurrence in papillary thyroid cancer [J/OL]. *eBioMedicine*, 2016, 12: 86–97[2021-03-24]. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(16\)30414-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(16)30414-5/fulltext). DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.09.007.
- [25] Fröhlich E, Wahl R. The current role of targeted therapies to induce radioiodine uptake in thyroid cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(5): 665–674. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.01.002.
- [26] Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines[J]. *Thyroid*, 2005, 15(3): 222–231. DOI: 10.1089/thy.2005.15.222.
- [27] Bauriaud-Mallet M, Vija-Racaru L, Brillouet S, et al. The cholesterol-derived metabolite androgenin A functionally reprograms breast adenocarcinoma and undifferentiated thyroid cancer cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 192: 105390. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105390.
- [28] Singh TD, Song J, Kim J, et al. A novel orally active inverse agonist of estrogen-related receptor gamma (ERR $\gamma$ ), DN200434, a booster of NIS in anaplastic thyroid cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16): 5069–5081. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3007.
- [29] Hou SS, Xie XR, Zhao J, et al. Downregulation of miR-146b-3p inhibits proliferation and migration and modulates the expression and location of sodium/iodide symporter in dedifferentiated thyroid cancer by potentially targeting MUC20[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 10: 566365[2021-03-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.566365/full>. DOI: 10.3389/fonc.2020.566365.
- [30] Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1880–1888. DOI: 10.1210/jc.2002-021544.
- [31] Weiss SJ, Philp NJ, Ambesi-Impombato FS, et al. Thyrotropin-stimulated iodide transport mediated by adenosine 3', 5'-monophosphate and dependent on protein synthesis[J]. *Endocrinology*, 1984, 114(4): 1099–1107. DOI: 10.1210/endo-114-4-1099.
- [32] Haugen BR. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed?[J]. *Cancer*, 2017, 123(3): 372–381. DOI: 10.1002/ncr.30360.
- [33] Leenhardt L, Lebouleux S, Bournaud C, et al. Recombinant thyrotropin vs levothyroxine withdrawal in <sup>131</sup>I therapy of N1 thyroid cancer: a large matched cohort study (ThyrNod)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4): 1020–1028. DOI: 10.1210/jc.2018-01589.
- [34] Zaballos MA, Garcia B, Santisteban P. G $\beta$  $\gamma$  dimers released in response to thyrotropin activate phosphoinositide 3-kinase and regulate gene expression in thyroid cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(5): 1183–1199. DOI: 10.1210/me.2007-0093.
- [35] Modoni S, Landriscina M, Fabiano A, et al. Reinduction of cell differentiation and <sup>131</sup>I uptake in a poorly differentiated thyroid tumor in response to the reverse transcriptase (RT) inhibitor nevirapine[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2007, 22(2): 289–295. DOI: 10.1089/cbr.2006.316.
- [36] Shang HX, Zhao JY, Yao JM, et al. Nevirapine increases sodium/iodide symporter-mediated radioiodide uptake by activation of TSHR/cAMP/CREB/PAX8 signaling pathway in dedifferentiated thyroid cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 404[2021-03-24]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00404/full>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00404.
- [37] Sáez C, Martínez-Brocca MA, Castilla C, et al. Prognostic significance of human pituitary tumor-transforming gene immunohistochemical expression in differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(4): 1404–1409. DOI: 10.1210/jc.2005-2532.
- [38] Smith VE, Sharma N, Watkins RJ, et al. Manipulation of PBF/PTTG1IP phosphorylation status; a potential new therapeutic strategy for improving radioiodine uptake in thyroid and other tumors[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2876–2886. DOI: 10.1210/jc.2012-3640.
- [39] Amit M, Na'ara S, Francis D, et al. Post-translational regulation of radioactive iodine therapy response in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(12): djx092. DOI: 10.1093/jnci/djx092.
- [40] Kumar SB, Kamal R, Khan A, et al. Dose optimization of lithium to increase the uptake and retention of I-131 in rat thyroid[J]. *Radiat Environ Biophys*, 2019, 58(2): 257–262. DOI: 10.1007/s00411-019-00783-4.
- [41] Liu YY, Van Der Pluijm G, Karperien M, et al. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and *in vitro* studies[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64(6): 617–624. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02515.x.
- [42] Robb R, Yang LL, Shen CX, et al. Inhibiting BRAF oncogene-mediated radioresistance effectively radiosensitizes BRAF<sup>V600E</sup>-mutant thyroid cancer cells by constraining DNA double-strand break repair[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4749–4760. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3625.
- [43] Groselj B, Sharma NL, Hamdy FC, et al. Histone deacetylase inhibitors as radiosensitizers: effects on DNA damage signalling and repair[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 748–754. DOI: 10.1038/bjc.2013.21.
- [44] Perona M, Thomasz L, Rossich L, et al. Radiosensitivity enhancement of human thyroid carcinoma cells by the inhibitors

- of histone deacetylase sodium butyrate and valproic acid[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 478: 141–150. DOI: 10.1016/j.mce.2018.08.007.
- [45] Fortunati N, Catalano MG, Arena K, et al. Valproic acid induces the expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and iodine uptake in poorly differentiated thyroid cancer cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 1006–1009. DOI: 10.1210/jc.2003-031407.
- [46] Mojsak MN, Rogowski F. The usefulness of nicotinamide in radioiodine therapy in patients with toxic and nontoxic large goitres[J/OL]. *Pol Merkur Lekarski*, 2010, 29(169): 54–57[2021-03-24]. <https://www.pubfacts.com/detail/20712251/The-usefulness-of-nicotinamide-in-radioiodine-therapy-in-patients-with-toxic-and-nontoxic-large-goit>.
- [47] 赵永强, 田德增, 魏晓华, 等. 姜黄素增强人乳头瘤状甲状腺癌细胞 TP C-1 放射敏感性的研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(8): 886–890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.08.021.
- Zhao YQ, Tian DZ, Wei XH, et al. Curcumin enhances the radiosensitivity of thyroid cancer cells TPC-1[J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2016, 25(8): 886–890. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.08.021.
- [48] 闾振蕾, 王玉君, 余红波, 等. <sup>131</sup>I 标记槲皮素对未分化型甲状腺癌的辐射增敏作用[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5): 1052–1054. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.05.005.
- Chuang ZL, Wang YJ, Yu HB, et al. Radiation sensitizing effect of <sup>131</sup>I-labeled quercetin in undifferentiated thyroid cancer[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(5): 1052–1054. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.05.005.
- [49] Gonçalves CFL, Hecht F, Cazarin J, et al. The flavonoid quercetin reduces cell migration and increases NIS and E-cadherin mRNA in the human thyroid cancer cell line BCPAP[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 529: 111266. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111266.
- [50] Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, et al. Vemurafenib redifferentiation of *BRAF* mutant, RAI-refractory thyroid cancers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1417–1428. DOI: 10.1210/jc.2018-01478.
- [51] Nervo A, Ragni A, Piovesan A, et al. Quality of life during treatment with lenvatinib for thyroid cancer: the patients' perspective beyond the medical evaluation[J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10(1): 65–71. DOI: 10.1159/000508186.
- [52] Verburg FA, Amthauer H, Binse I, et al. Questions and controversies in the clinical application of tyrosine kinase inhibitors to treat patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: expert perspectives[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53(3): 149–160. DOI: 10.1055/a-1380-4154.
- [53] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 623–632. DOI: 10.1056/NEJMoa1209288.
- [54] Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3698–3705. DOI: 10.1210/jc.2018-00612.
- [55] Sherman EJ, Su YB, Lyall A, et al. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 593–599. DOI: 10.1089/thy.2012.0393.

(收稿日期: 2021-03-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于统计结果的解释和表达

根据中华医学会杂志社的规定, 作者对于论文统计结果的解释和表达需注意: 当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时, 应说对比组之间的差异具有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等), 统计量的具体值(如:  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等); 用不等式表示  $P$  值的情况下, 一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式即可满足需要, 无需再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数和总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 给出 95% 置信区间。

本刊编辑部