

周芳宇,王欣,谭贵琴,等. Graves 病细胞免疫学机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(3): 98-102,128.
Zhou FY, Wang X, Tan GQ, et al. Advances in research on cellular immunological mechanism of Graves' disease [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(3): 98-102,128.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 03. 017

Graves 病细胞免疫学机制的研究进展

周芳宇¹,王 欣²,谭贵琴¹,杜 娟¹,梁钟智¹,魏文文¹,于红松^{1*}

(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,贵州 遵义 563000;
2.遵义医科大学基础医学教育教研室,贵州 遵义 563000)

【摘要】 Graves 病(Graves' disease,GD)是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,其发病机制及病因尚不十分明确,目前普遍认为 GD 的发病与免疫学、遗传学、表观遗传学及环境等因素有关,而免疫因素在 GD 的发生发展中发挥着至关重要的作用。近年来,研究发现多种免疫细胞参与了 GD 的发病过程,这为 GD 的诊疗提供了新的思路。多项研究表明,辅助性 T 细胞和调节性 T、B 细胞的异常表达以及细胞因子的异常分泌与 GD 的发病有关。因此,本文就辅助性 T 细胞和调节性 T、B 细胞在 GD 中的作用进行综述。

【关键词】 Graves 病;免疫失衡;辅助性 T 细胞;调节性 T 细胞;调节性 B 细胞
【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】1671-7856(2020) 03-0098-05

Advances in research on cellular immunological mechanism of Graves' disease

ZHOU Fangyu¹, WANG Xin², TAN Guiqin¹, DU Juan¹, LIANG Zhongzhi¹, WEI Wenwen¹, YU Hongsong^{1*}
(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) is a common organ-specific autoimmune disease, and its pathogenesis and etiology are not very clear. Currently, it is generally believed that the pathogenesis of GD is related to genetic, immunological and environmental factors. In recent years, a variety of immune cells have been found to be involved in the pathogenesis of GD, which provides a new idea for the diagnosis and treatment of GD. Various studies have shown that abnormal expression of helper T cells, regulatory T and B cells as well as abnormal secretion of cytokines, are related to the pathogenesis of GD. Therefore, this article reviews the role of helper T cells, regulatory T cells and regulatory B cells in GD.

【Keywords】 Graves' disease; immune imbalance; Helper T cell; Treg cell; Breg cell

Graves 病(Graves' disease,GD)是一种最常见的自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease,AITD),又被称为毒性弥漫性甲状腺肿,其主要的临床症状或体征包括弥漫性对称性甲状腺肿大以及功能亢进、眼球突出、胫前粘液性水肿和机体高代谢状态等,可能出现严重的后遗症,且治

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81670844);贵州省科学基金重点项目(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);遵义医科大学优秀青年人才计划(18-ZY-001)。
【作者简介】周芳宇(1996—),女,硕士研究生,专业:免疫学。E-mail:1632306285@qq.com
【通信作者】于红松(1983—),男,副教授,硕士生导师。E-mail:yuhongsong@163.com

疗效果不佳,因此,GD 威胁了人类的身体健康^[1-2]; GD 好发于 20~40 岁的成人女性,男女发病比例为 1:8^[3]。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 antibodies, TRAb)、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)等自身抗体的产生,导致甲状腺机能亢进和甲状腺弥漫性肿大^[4]。现阶段,越来越多的临床治疗已经将¹³¹I 应用于 GD 的相关治疗中,且¹³¹I 治疗 GD 被誉为最成熟、最广泛的治疗方法;对甲状腺组织采用¹³¹I 治疗,能够有效形成 β 射线集中照射疗效,从而加速甲状腺组织的功能丧失及萎缩,避免甲状腺激素的形成。

GD 的发病机制及病因尚未明确,现普遍认为 GD 的发病可能与免疫学、遗传学、表观遗传学及环境等因素有关,其中,免疫学机制是 GD 发生、发展的核心因素。大量研究表明,不同的辅助性 T(helper T, Th)细胞,如 Th1、Th2、Th17、滤泡辅助 T(follicular helper T, Tfh)细胞以及调节性 T(regulatory T, Treg)细胞,和调节性 B(regulatory B, Breg)细胞在 GD 的免疫学发病机制中起重要作用^[4-9]。因此,本文就 GD 的细胞免疫学发病机制作综述。

1 Th1/Th2 失衡与 GD

Th1 细胞是由白细胞介素(interleukin, IL)-12、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2 以及转录因子 T-bet 刺激诱导原始 CD4⁺T 细胞分化而产生,主要分泌 IL-1、IL-2、IFN- γ 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子,通过巨噬细胞以及其他 T 淋巴细胞的协同作用激活细胞介导的免疫应答;IL-4 的存在抑制了原始 CD4⁺T 细胞分化为 Th1 细胞,有利于促进 Th2 细胞的生成,而 GATA3 转录因子也参与诱导 Th2 细胞分化,Th2 细胞主要合成 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等,并通过与 B 细胞和浆细胞相互作用,增加抗体的产生,从而介导体液免疫应答^[5-10]。

Eshaghkhani 等^[10]研究发现,GD 患者 T-bet 和 IFN- γ 基因 mRNA 表达水平较健康对照组明显升高,而 GATA3 和 IL-4 基因 mRNA 表达水平下降;同时,相对于健康对照组,GD 患者血浆 IL-4 水平显著降低,而 IFN- γ 水平较健康对照显著升高;这些结果提示 GD 患者存在 Th1/Th2 失衡,可能与疾病的发

病机制有关。据报道,与外周血相比,正常甲状腺组织中的 Th1 与 Th2 细胞比例无明显差异;与正常甲状腺相比,GD 甲状腺组织中的 Th1 细胞比例显著减少,而 Th2 细胞比例显著增多^[11]。黄敏等^[12]通过检测血清中 IFN- γ 、IL-2、IL-4 及 IL-10 水平,发现 GD 患者血清中 IL-4 和 IL-10 的水平均显著高于健康对照组,而 IFN- γ 水平显著低于健康对照组,虽然 IL-2 水平无显著性差异,但与健康对照组相比,GD 患者的 IFN- γ /IL-10、IFN- γ /IL-4、IL-2/IL-10 和 IL-2/IL-4 均显著降低,说明 GD 患者甲状腺组织内 Th2 体液免疫应答增强以及相应的细胞因子分泌增多,导致 Th1/Th2 比例失衡且以 Th2 细胞的体液免疫为主。

综上,GD 的发病与 Th1/Th2 平衡失调有关。但是,GD 中 Th1/Th2 平衡的偏向性仍然存在异议。因此,未来需要更多的研究来进一步探讨 Th1/Th2 平衡在 GD 中的作用。

2 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 平衡在 GD 中的作用

2.1 Th17 细胞与 GD

Th17 细胞是一种新发现的能产生 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 的 CD4⁺T 细胞亚群;IL-1 β 、IL-6、IL-23 与维甲酸相关孤儿受体 γ t(Retinoid-related orphan receptor gamma t, ROR γ t)的表达及信号传导和转录激活剂-3(the signal transducer and activator of transcription-3, STAT3)胞内通路在 Th17 细胞的分化中起着重要的作用^[13]。Tan 等^[13]发现初诊 GD 患者外周血单个核细胞(Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC)中 IL-22 的 mRNA 表达水平和 IL-22 的蛋白表达水平显著增加;而 GD 缓解组与健康对照组相比, ROR γ t、IL-17、IL-22 基因 mRNA 和 IL-22 蛋白表达水平无显著性差异,表明 Th17 细胞可能参与了 GD 的发病过程。Li 等^[14]研究发现,GD 患者外周血中 Th17 细胞数量显著高于对照组;与健康对照组相比,未经治疗的 GD 和难治性 GD 患者外周血中 IL-17 水平显著升高,而缓解期 GD 患者外周血中 IL-17 水平无显著变化。韩璐等^[15]研究发现,与健康对照组相比,初诊 GD 患者组的外周血中 Th17 细胞显著增加,GD 组患者外周血 Th17 细胞与血清中的游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)呈显著正相关性。Zake 等^[16]研究发现,IL-17 在 GD 患者甲状腺细胞中的表达水平高于

胶体甲状腺肿患者。李红林等^[17]研究发现,与健康对照组相比,GD 患者组和 GD 缓解组的 Th17 细胞比例和 IL-17 分泌水平显著升高;同时,Th17 细胞比例和 IL-17 分泌水平与 FT3、FT4、TRAb 水平均呈正相关,与促甲状腺激素浓度(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)呈负相关。李丽等^[18]研究发现 GD 患者的血清 IL-17 高于健康对照组;进一步分组比较发现,IL-17 在 GD 未治疗组最高,GD 未控制组次之,且均高于健康对照组,差异具有统计学意义;¹³¹I 治疗 3 个月后临床症状及实验室检查显示 GD 控制组的 IL-17 表达水平最低,稍高于健康对照组,但差异无统计学意义;GD 患者血清中 IL-17 的表达水平随着 FT3、FT4、TRAb 的浓度呈正向改变,而与 TSH 的浓度呈负向改变。综合以上结果表明,Th17 细胞及相关细胞因子 IL-17 可能参与了 GD 的发生及发展过程,并可作为 GD 的生物学标记物。

IL-23 能够诱导并且促进 Th17 细胞的分化成熟,而 IL-17 是 Th17 细胞的特征性细胞因子和主要效应因子,它们共同组成了以 Th17 细胞为核心的 IL-23/IL-17 免疫炎症轴,通过募集巨噬细胞和中性粒细胞到达炎症部位,从而促进炎症反应^[17]。杨铭等^[19]研究发现,未治疗 GD 患者血清中 IL-17、IL-23 的表达水平较健康对照组均显著升高;与治疗前相比,¹³¹I 治疗 6 个月后 IL-17、IL-23 的外周血水平显著降低,但仍显著高于健康对照组。吴静等^[20]发现 GD 组¹³¹I 治疗前 FT3、FT4、IL-17A、IL-17F、IL-23 表达水平较健康对照组显著升高,而 TSH 的表达水平则显著低于健康对照组;GD 患者的 FT3、FT4、IL-17A、IL-17F、IL-23 水平在¹³¹I 治疗前、治疗 1 个月后、治疗 3 个月后逐渐降低,而 TSH 水平则逐渐升高,各组比较差异具有统计学意义;IL-17A、IL-17F、IL-23 的水平随着 TSH 呈负向改变,与 FT3、FT4 呈正向改变;结果表明 GD 患者在治疗前 IL-23/Th17 轴相关因子呈高表达水平,而在¹³¹I 治疗之后逐渐降低,这反映了 IL-23/Th17 轴在 GD 发生发展中起着重要的作用。另有研究报道,与未用 IL-23 刺激的 GD 组 PBMC 相比,IL-23 刺激的 GD 组 PBMC 中 ROR γ t 和 IL-17 基因 mRNA 表达以及培养上清液中 IL-17 蛋白水平显著升高,这是由于 IL-23 可能与细胞表面的 IL-23 受体结合,促进 Th17 细胞分化,从而参与了 GD 的发病^[21]。

2.2 Treg 细胞与 GD

Treg 细胞最早于 1970 年被命名为“抑制性 T

细胞”,是一种以免疫抑制功能为特征的异种淋巴细胞群^[22],它是人类最重要的免疫调节细胞之一,在自身免疫性疾病中的发病过程中起着核心作用^[23]。Treg 细胞通过分泌 IL-10 和 TGF- β 负调节细胞免疫应答,以阻止自身免疫性疾病的发生及发展^[13]。叉头盒蛋白 3(fork head box P3, FoxP3)是 Treg 细胞发育和功能的重要调节因子,Treg 细胞中 FoxP3 基因的缺失抑制了其调节功能,从而导致多种自身免疫性疾病尤其是 AITD 的发生^[24]。

Vitales-Noyola 等^[25]研究发现,GD 患者的 1 型调节性 T(T regulatory type 1, Tr1)细胞数量较健康对照减少。Teniente-Serra 等^[26]研究发现,TRAb 长期存在的 GD 患者,Treg 细胞比例明显低于健康对照。Tan 等^[13]发现 GD 患者 PBMC 中 FoxP3 和 IL-10 基因 mRNA 表达水平及 IL-10 蛋白的表达较 GD 缓解组和健康对照组均显著升高;另外,GD 缓解组 FoxP3、IL-10 基因 mRNA 和 IL-10 蛋白表达水平与健康对照组相比,无显著性差异。Li 等^[8]研究发现 GD 患者 PBMC 中 CD4⁺FoxP3⁺T(Treg)及其转录因子 FoxP3 mRNA 含量明显低于健康对照组。Pawlowski 等^[27]研究发现,与结节性甲状腺肿患者相比,GD 患者的 CD4⁺Foxp3⁺细胞以及 CD4⁺CD25⁺CD127(low)Foxp3⁺T 细胞频率和 CD4⁺CD25⁺CD127(low)Foxp3⁺/CD4⁺CD25(high)CD127(low)T 细胞比例均显著降低。

黄小庆等^[28]研究发现,在未受 IL-21 刺激前,与 GD 恢复组和健康对照组相比,GD 患者的 FoxP3、IL-10 基因 mRNA 和 IL-10 蛋白表达水平均显著升高,但 GD 恢复组与健康对照组比较无明显差异;经 IL-21 刺激后,GD 患者的 FoxP3、IL-10 基因 mRNA 和 IL-10 蛋白的表达水平均显著低于 IL-21 刺激前;IL-21 可能通过抑制 Treg 细胞的分化及其效应分子 IL-10 的分泌,使 Treg 细胞比例和功能下降,降低其对效应 T 细胞的抑制能力,从而促进了 GD 的发病。杨静等^[29]发现治疗前 GD 患者 Treg 细胞比例明显低于健康对照组,差异具有统计学意义;经治疗后,发现¹³¹I 治疗组、抗甲状腺药物治疗组第 3 个月及第 6 个月 Treg 细胞比例均高于治疗前,且差异具有统计学意义;治疗后第 3 个月及第 6 个月,Treg 细胞比例在抗甲状腺药物治疗组与¹³¹I 治疗组的差异无统计学意义;以上结果表明 GD 患者 Treg 细胞数量及功能显著降低,治疗后部分恢复,因此,Treg 细胞比例可能是评价 GD 免疫状态及治疗后症状是否减轻

的指标之一。

2.3 Th17/Treg 平衡与 GD

近年来,多项研究发现了 AITD 患者中 Th17/Treg 的比率异常。Qin 等^[30]研究发现, GD 患者外周血 Th17/Treg 比值较健康对照组显著升高。王建国等^[31]研究发现, GD 患者血清 IL-6、IL-10 和 IL-17 水平均高于健康对照组, 而 TGF- β 1 水平低于健康对照组, 从而间接反映 GD 患者 Th17/Treg 动态平衡可能被打破。Zhang 等^[32]通过测定 GD 患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞的数量, 发现 Th17 细胞数量百分比健康对照显著升高, 而 Treg 细胞数量与健康对照组相比则显著减少, 表明 Th17 和 Treg 细胞在 GD 患者中起重要作用。Bossowski 等^[33]运用流式细胞术分析 GD 患者外周血中 Th17/Treg 细胞比例, 发现 CD4⁺IL17⁺/CD4⁺CD25⁺CD127⁻和 CD4⁺IL17⁺/CD4⁺CD25⁺CD127⁻FoxP3⁺显著低于健康对照组, 且随着 TRAb 呈正向改变。

综上, 在 GD 的发生发展过程中, Th17 细胞、Treg 细胞及其细胞因子、IL-23/Th17 轴以及 Th17/Treg 平衡起重要作用。未来需要更深入地探索 GD 的发病机制并为 GD 提供新的治疗靶点。

3 Tfh 细胞与 GD

Tfh 细胞是调节抗原特异性 B 细胞免疫发展所必需的一种新的效应辅助 T 细胞亚群。Tfh 细胞的分化受到特异性转录因子 Bcl-6 的严格调控, Bcl-6 仅在 Tfh 细胞中表达, 而在其他效应细胞中不表达; Tfh 细胞表现出独特的表型, 可高表达 CXCR5^[34]。

Wang 等^[35]研究发现 GD 患者中 Tfh 细胞比例显著增高, 表明 Tfh 细胞在 GD 发病中起重要的作用。Chen 等^[34]研究发现 GD 患者外周血中 Tfh 细胞的比例增加, 当患者病情得到控制后, Tfh 细胞的比例明显减少, 且与患者体内的自身抗体水平呈正相关。Liu 等^[4]研究了 GD 患者外周血中效应循环 Tfh (cTfh) 细胞及其细胞亚群 (Tfh1、Tfh2 和 Tfh17) 的频率, 发现效应 cTfh 细胞和 Tfh2 亚群频率增加; 同时, GD 患者 cTfh2 (或 Pd-1Tfh, PCs) 细胞与血清 TPO-Ab 水平呈正相关; 上述研究表明 cTfh 细胞及其亚群在 GD 的发病机制中起着重要作用。Zhang 等^[36]发现在 GD 甲状腺组织中, Tfh 细胞相关因子 (IL-21、IL-21R、CXCR5 和 CXCL-13) 的 mRNA 表达水平明显高于健康对照组; Western blot 定量结果显示, GD 甲状腺组织中 Tfh 细胞相关因子的蛋白水平

同样高于健康对照组; IL-21 在甲状腺组织中的 mRNA 表达水平与甲状腺自身抗体水平呈正相关, 提示 Tfh 细胞分泌过量的 IL-21, 其通过与甲状腺内淋巴细胞上的 IL-21R 结合而发挥作用; 此外, 通过淋巴细胞的介导, 在体外甲状腺刺激抗体 (Thyroid stimulating antibody, TSAb) 刺激时, IL-21 可以直接增强 Tfh 细胞的生物活性, 尤其是在 GD 患者中。上述证据表明了 Tfh 细胞参与 GD 的发病机制。为了更加深入的研究 GD 与 Tfh 细胞的关系, 周军等^[37]运用 GD 小鼠对其颈部淋巴结 Tfh 细胞进行实验, 发现 GD 小鼠颈部淋巴结中的 Tfh 细胞比例显著增加。

以上研究表明, 在 GD 的发病机制中, Tfh 细胞起着重要的作用, 是人类 GD 潜在的有价值的治疗靶点。然而, Tfh 细胞在 GD 发病中的确切作用及其与其他免疫细胞如何相互作用, 仍有待进一步研究。

4 Breg 细胞与 GD

Breg 细胞是一类对免疫耐受有着重要调控作用的免疫抑制细胞, Breg 细胞通过产生 IL-10、IL-35 和 TGF- β 来抑制致病性 T 细胞和其他促炎淋巴细胞的增殖, 从而抑制免疫病理^[38]。

据报道, GD 患者 CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺IL-10⁺和 CD19⁺IL-10⁺B 淋巴细胞与健康对照组相比均显著降低^[39]。提示 Breg 细胞的缺陷在 GD 发生、发展中可能具有重要作用。Zha 等^[40]研究发现, 初诊 GD 患者 Breg 细胞比例和 IL-10 基因 mRNA 表达均显著低于健康对照。而 Kristensen 等^[9]观察到 Breg 细胞在健康对照组与 GD 患者组之间没有显著差异。两项研究结果的差异, 其可能的原因在于, 前者研究的是初诊 GD 患者, 而后者纳入的 GD 患者病程较长且 12 人中有 9 人曾接受过甲巯咪唑治疗。Qin 等^[30]研究发现初诊 GD 患者 PBMC 中 CD19⁺CD1d^{hi}CD5⁺Breg 细胞比例显著下降。与对照组 (肌注空载腺病毒的小鼠) 相比, 在 GD 小鼠的脾 B 细胞中, Breg (CD1d^{hi}CD5⁺CD19⁺) 细胞所占比例和脾组织 IL-10 及 TGF- β mRNA 表达量显著降低, 且血清 TRAb 活性与 Breg 细胞占脾 B 细胞比例、脾组织 IL-10 以及 TGF- β mRNA 表达量均呈显著负相关, 进一步提示 GD 的严重程度可能与 Breg 细胞缺乏程度有关^[41]。

目前为止, Breg 细胞在 GD 中的研究相对较少, 但已有的研究证明, GD 的发病与 Breg 细胞有关。

因此,进一步研究 Breg 细胞在 GD 中的作用将有助于加深对 GD 的免疫学机制的理解并提供新的治疗靶点。

5 小结和展望

综上所述,Th1/Th2 平衡、Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 平衡、Tfh 细胞、Breg 细胞在 GD 发生及发展过程中都起着重要的作用,这也加深了我们对 GD 的病因病理学的理解;然而,它们在发病过程中的调控网络和相互作用是复杂的,且大多未知。未来需要更深入的研究 GD 的细胞免疫学机制,发现新的与 GD 发生发展相关联的免疫细胞及细胞因子,并深入研究每一种细胞、细胞因子及其相互作用,可加深对 GD 细胞免疫学机制的认识,并为 GD 的治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Chen XH, Mei YZ, He B, et al. General and specific genetic polymorphism of cytokines-related gene in AITD [J]. *Mediators Inflamm* 2017, 2017: 3916395.
- [2] Burch HB, Cooper DS. Management of Graves' disease: A Review [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2544-2554.
- [3] 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.
- [4] Liu Y, Yuan X, Li X, et al. Constitutive changes in circulating follicular helper T cells and their subsets in patients with Graves' Disease [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8972572.
- [5] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms [J]. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63(8): 421-429.
- [6] Inoue N, Watanabe M, Nakaguchi A, et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases [J]. *Endocr J*, 2017, 64(7): 695-703.
- [7] González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity [J]. *Endocrine*, 2016, 52(1): 30-38.
- [8] Li C, Yuan J, Zhu YF, et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1-2): 245-252.
- [9] Kristensen B, Hegedüs L, Lundy SK, et al. Characterization of regulatory B cells in graves' disease and hashimoto's thyroiditis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127949.
- [10] Eshaghkhani Y, Sanati MH, Nakhjavani M, et al. Disturbed Th1 and Th2 balance in patients with Graves' disease [J]. *Minerva Endocrinol*, 2016, 41(1): 28-36.
- [11] 朱蕴庆,胡蕴,毛晓明. 甲状腺组织中免疫调节 T 淋巴细胞的比例 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(5): 445-449.

- [12] 黄敏,张红梅,张静,等. Graves 病患者 Th1/Th2 细胞因子的变化及临床意义 [J]. *河北医药*, 2015, 37(4): 517-518.
- [13] Tan Y, Chen W, Liu C, et al. Effect of IL-21 on the balance of Th17 Cells/Treg cells in the pathogenesis of Graves' disease [J]. *Endocr Res*, 2019, 44(4): 138-147.
- [14] Li JR, Hong FY, Zeng JY, et al. Functional interleukin-17 receptor A are present in the thyroid gland in intractable Graves disease [J]. *Cell Immunol*, 2013, 281(1): 85-90.
- [15] 韩璐. Graves 病患者外周血 Th17 细胞与肠道中特定菌群的检测 [D]. 甘肃: 兰州大学, 2017.
- [16] Zake T, Skuja S, Kalere I, et al. Upregulated tissue expression of T helper (Th) 17 pathogenic interleukin (IL)-23 and IL-1 β in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease [J]. *Endocr J*, 2019, 66(5): 423-430.
- [17] 李红林,邓之奎,郑云会,等. Graves 病患者外周血中 Th17 细胞及相关细胞因子的表达 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(4): 563-566.
- [18] 李丽,刘一鸣,陈桐生,等. Graves 病患者血清 IL-17 的表达 [J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(3): 363-365.
- [19] 杨铭,潘天荣,钟兴. IL-23/IL-17 轴因子在初诊 Graves 病患者治疗前后的变化 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(11): 1718-1720, 1725.
- [20] 吴静,李莎,胡亚辉,等. Graves 甲亢患者 I131 治疗前后 IL-23/Th17 轴相关因子水平的变化及临床表达意义 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(9): 1018-1019.
- [21] Zheng L, Ye P, Liu C. The role of the IL-23/IL-17A axis in the pathogenesis of Graves' disease [J]. *Endocr J*, 2013, 60(5): 591-597.
- [22] Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes [J]. *Life Sci*, 2017, 192: 160-165.
- [23] El Menshawhy N, Eissa M, Abdeen HM, et al. CD58; leucocyte function adhesion-3 (LFA-3) could be used as a differentiating marker between immune and non-immune thyroid disorders [J]. *Comp Clin Path*, 2018, 27(3): 721-727.
- [24] 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.
- [25] Vitales-Noyola M, Serrano-Somavilla A, Martínez-Hernández R. et al. Patients with autoimmune thyroiditis show diminished levels and defective suppressive function of Tr1 regulatory lymphocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(9): 3359-3367.
- [26] Teniente-Serra A, Soldevila B, Quirant-Sanchez B, et al. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies [J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(5-6): 220-227.
- [27] Pawlowski P, Grubczak K, Kostecki J, et al. Decreased frequencies of peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ CD127-Foxp3⁺ in patients with Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: enhancing effect of insulin growth factor-1 on treg cells [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(3): 185-191.