

CD4⁺T 淋巴细胞与桥本氏甲状腺炎

马倩倩 综述 于世鹏[△] 审校

(济宁医学院 2013 级研究生, 山东 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘 要 桥本氏甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)是引起甲状腺功能减退最常见的甲状腺疾病,在 HT 患者中有 10%~15% 可发生亚临床甲减,有 0.1%~2% 可发生临床甲减^[1]。至今为止,HT 的发病机制尚未完全阐明,其作为一种自身免疫性甲状腺疾病,CD4⁺T 淋巴细胞及其细胞因子在该病的发生发展中扮演着重要的角色,本文就其与 HT 关系的研究进展作一综述。

关键词 桥本氏甲状腺炎;发病机制;CD4⁺T 淋巴细胞

中图分类号:R581.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2015)12-434-05

Research progress of CD4⁺T lymphocytes in pathogenesis of hashimoto's thyroiditis

MA Qianqian, YU Shipeng

(Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common cause of hypothyroidism in thyroid disease. It is reported that there are 10%~15% of HT will result in subclinical hypothyroidism, and 0.1%~2% will result in hypothyroidism. So far, the pathogenesis of HT is not fully understood. As an autoimmune thyroid disease, CD4⁺T lymphocytes and their cytokines play an important role in the development of the disease. This review provides a summary of the relationship between CD4⁺T lymphocytes and their cytokines with Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; Pathogenesis; CD4⁺T lymphocytes

桥本氏甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)是一种器官特异性自身免疫性甲状腺疾病^[1],患病率约为 2%,女性的发病率为男性的 5~10 倍,高发年龄在 20~50 岁^[2],近年来 HT 发病率有上升趋势。HT 是遗传与环境因素相互作用而诱发的机体免疫系统功能异常,目前导致免疫功能异常的分子机制尚不明。HT 的发病与机体免疫耐受的打破和过度的甲状腺免疫反应有关,且多种免疫细胞及其细胞因子共同参与了 HT 的发生发展过程,其中 CD4⁺T 细胞及其细胞因子在该病的发病机制中作用尤显重要。

1 CD4⁺T 细胞简介

T 细胞根据其细胞表面 CD 分子表型的不同,可分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞,其中,CD4⁺T 细胞表型为 CD3⁺CD4⁺CD8⁻,是人类免疫系统一种重要的免疫细胞。

1.1 CD4⁺T 细胞的性质

CD4⁺T 细胞识别由 13~17 个氨基酸残基组成的外源性抗原肽,受自身 MHC II 类分子的限制,活化后可分化为辅助性 T 细胞(T help cell, Th)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg),Th 细胞进一步分为 Th1、Th2、Th17、Th22。各类型 CD4⁺T 细胞可分泌不同类型细胞因子,参与细胞免疫和体液免疫应答,介导炎症反应和超敏反应。

1.2 CD4⁺T 细胞的作用

初始 CD4⁺T 细胞在接受抗原刺激后可分化为 Th1、Th2、Th17、Th22 等辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞。Th1 细胞主要参与细胞免疫应答,通过释放各种细胞因子增强巨噬细胞介导的抗感染免疫,并可介导炎症反应和迟发型超敏反应。Th2 细胞主要参与体液免疫应答,促进 B 细胞的增殖、分化及抗体的形成。Th17 细胞参与细胞间抗原的免疫反应,在炎症反应和自身免疫性疾病中发挥重要作用^[3]。Th22 细胞可参与皮肤的自稳调节和病理状态,介导多种慢性炎症性疾病和自身免疫性疾病

[△] [通信作者]于世鹏, E-mail: yushipengjn@163.com

病的发展。Treg 属于免疫抑制细胞,通过直接与靶细胞接触或通过分泌具有抑制作用的细胞因子发挥免疫负调节的功能。

2 CD4⁺ T 细胞与 HT

HT 的发生是遗传和环境因素之间相互作用引起甲状腺自身免疫性破坏的结果。近年来研究发现各类型 CD4⁺ T 淋巴细胞及分泌的细胞因子间相互联系协同作用于 HT 的发生发展过程。

2.1 Th1 细胞、细胞因子与 HT

Th1 细胞是初始 CD4⁺ T(Th0)细胞在白介素(interferon, IL)-12、IL-18、 γ -干扰素(INF- γ)等细胞因子的作用之下分化而成,主要分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、INF- γ 、IL-2 等细胞因子,其转录因子为 T-bet。在 HT 患者的甲状腺组织中 Th1 细胞是主要的浸润性淋巴细胞,可激活细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)和巨噬细胞(macrophages, M ϕ),并在甲状腺组织中浸润,进而通过破坏甲状腺滤泡细胞损害甲状腺组织,最终导致甲状腺功能减退^[4]。

IFN- γ 是由活化 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)产生的水溶性二聚体细胞因子,可激活抗原递呈细胞,通过上调转录因子 T-bet 而促进 Th1 细胞的分化,具有免疫调节功能。Ganesh 等报道 IFN- γ 具有免疫激活和免疫抑制双重活性,并在 HT 后期维持炎症反应,提出 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子既能促进又能抑制自身免疫性疾病的发生^[5]。针对上述观点, Nanba 等研究了 17 名已发生甲减的 HT 患者,结果显示 HT 患者中 IFN- γ 水平较正常人升高,且在病情相对较重的 HT 患者中更明显,提出 IFN- γ 可能与 HT 的病情有关,认为 IFN- γ 主要通过诱导 Th1 细胞生成,促进 I 型免疫应答反应从而造成甲状腺的破坏^[6]。

IL-18 是一种具有强的 IFN- γ 诱导活性的促炎细胞因子^[7],推测其可能在 Th1 介导的自身免疫性疾病中发挥重要作用。Liu 等证明了上述观点,他们检测到在 HT 患者血清中 IL-18 浓度较健康对照组增加,进而提出 IL-18 与 IFN- γ 间的相互影响可促进甲状腺局部免疫反应并促进 HT 患者甲状腺的破坏^[8],推测这一机制为甲状腺浸润激活的 CD4⁺ T 细胞分泌的 IFN- γ 诱导甲状腺滤泡细胞 IL-18 的表达,造成甲状腺滤泡细胞的破坏,进一步刺激 CD4⁺ T 细胞产生 IFN- γ ,形成恶性循环,最终造成甲状腺的破坏。Huang 等通过检测

116 名 HT 患病儿童及 1272 名健康对照组 IL-18 基因分型,在基因层面上进一步肯定了 IL-18 与 HT 的相关性^[7]。

Phenekos 等研究发现 HT 患者中 IL-2 水平较健康对照组升高,提出 IL-2 参与 HT 的发病过程^[9],说明在特定条件下 IL-2 诱导 CD4⁺ T 细胞使其具有一定的杀伤作用进而造成甲状腺破坏,导致 HT 患者甲状腺功能的减退。Wang 等研究发现向小鼠甲状腺内直接注射 IL-1 和 TNF- α 可诱导甲状腺细胞凋亡^[10],表明 IL-1 和 TNF- α 促炎因子可能在甲状腺破坏中发挥关键作用。众所周知, Treg 具有抑制免疫反应的作用, Nakagawa 等研究发现 TNF- α 等促炎因子除与诱导炎症和自身免疫有关外还可以为诱导 Treg 的产生,从而抑制自身免疫反应^[11]。上述研究结果与 Ganesh 等研究的 IL-2、TNF- α 等细胞因子既促进又抑制自身免疫性疾病发生的结论一致^[5]。

2.2 Th2 细胞、细胞因子与 HT

Th2 细胞是 Th0 在 IL-4 等细胞因子作用下分化而成,主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-13 等细胞因子,促进 B 细胞的增殖、分化和抗体的形成,介导体液免疫应答。目前认为在 Grave's 病的发病过程中 Th2 及其细胞因子发挥了重要作用^[4-6],而上述现象并未在 HT 中发现。Ganesh 等认为 Th1 与 Th2 之间免疫反应平衡的打破将会导致 Th1 细胞介导的自身免疫反应的激活,进而引起甲状腺细胞的破坏并导致 HT 患者发生甲减^[5]。

2.3 Th17 细胞、细胞因子与 HT

Th17 为 Th0 在 TGF-1 β 、IL-6、IL-23 等细胞因子作用下分化而成,约占血清中 CD4⁺ T 淋巴细胞的 1%,主要产生 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 等促炎细胞因子,特征性转录因子为孤儿核受体 γ t(orphan nuclear receptor gamma t, ROR γ t)。TGF-1 β 和 IL-6 可诱导转录因子 ROR γ t,从而反式激活 Th17 分化相关的细胞因子诱导 Th0 向 Th17 的分化。IL-6、IL-23 为 IL-6/IL-23 家族成员, Peng 等发现在体外 Th0 在 IL-6/IL-23 轴的诱导下分化为 Th17^[12], Liu 等也均发现 HT 患者血清中 IL-6 和 IL-23 的浓度较健康人显著升高^[13],均证明 IL-6/IL-23 在 Th17 分化中的作用。IL-1 β 可通过促进效应性 T 细胞的增殖打破外周免疫耐受, IL-23 在与 IL-1 β 结合时可诱导 Th0 细胞向 Th17 细胞分化,特异性产生 IL-17,并维持 Th17 的致病性。Ruggeri 和 Peng 等均检测到 HT 患者

血清 IL-23 水平较健康对照组明显升高,且外周血单个核细胞中 IL-23R mRNA 的水平与血清中 TgAb 的水平呈正相关^[14-15],提示 IL-23 通过诱导 Th17 细胞的分化,促进甲状腺自身免疫炎症反应,参与 HT 的发病,并与 HT 病情相关。

Bossowski 等检测到在未治疗的 HT 患儿中 Th17 细胞水平升高,然而这一相关性在 Graves 病中却不存在^[16],表明 Th17 细胞参与了 HT 疾病的发生发展过程。宋进展等检测到 HT 患者外周血 Th17 细胞在 CD4⁺ T 细胞所占比例较健康对照组增高,且 Th17 细胞在 CD4⁺ T 细胞所占比例在甲状腺功能正常 HT 组较甲状腺功能减退组高^[17],提示 Th17 可能主要在 HT 早期发挥作用,并提出 Th17 通过作用于甲状腺滤泡上皮细胞促进其分泌炎症因子,进而作用于甲状腺组织细胞,诱发并加重局部炎症反应,逐渐引起广泛的甲状腺滤泡上皮破坏、纤维组织增生,进而造成甲状腺功能减退。

Xue 等研究发现,在已发生甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退的 HT 患者中 IL-17 的表达显著高于甲状腺功能正常的 HT 患者^[18],提示 IL-17 在疾病的不同阶段有动态变化,并检测到在 HT 患者中巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和 Th17 细胞升高水平与甲状腺自身免疫性损伤呈正相关,说明 MIF 与 Th17 间的相互作用可能参与了 HT 的发病机制及发展中的甲状腺特异性自身免疫反应。Qin 等研究发现初诊 HT 患者局部甲状腺组织中 IL-17A、IL-23 蛋白的表达及血清中 IL-17A、IL-23、INF- γ 的水平以及循环中 Th17 比例均高于正常人^[14,19],进一步说明 IL-17A、IL-23、INF- γ 及 Th17 参与了 HT 的发病过程,提示与 HT 的病程相关, Li 等证明了这一观点,其研究发现在 HT 患者甲状腺组织中 Th17、IL-17 较健康人增加,且 IL-17 在 HT 患者不同腺叶中表达不均匀,其表达与间质纤维化呈强相关,与 HT 病程呈负相关,而与甲状腺上皮细胞的淋巴细胞浸润无关^[20],提示 IL-17 可能加重 HT 甲状腺组织局部炎症反应,继而导致甲状腺局部纤维化。Guan 等检测 HT 患者外周血及甲状腺组织中 IL-21、IL-21R、IL-21R mRNA 水平及外周血单个核细胞中 IL-21(+) CD3(+) CD8(-) T 比例,结果显示未经治疗的 HT 患者血清 IL-21 水平、外周血单个核细胞中 IL-21(+) CD3(+) CD8(-) T 比例及 IL-21 mR-

NA 水平、甲状腺组织中 IL-21、IL-21R 水平、甲状腺细胞及浸润的淋巴细胞中 IL-21R 蛋白表达均较健康对照组显著升高,并检测到在体外 rhIL-21 刺激产生的外周血单个核细胞可诱导 IFN- γ 的产生,提出 HT 患者中 IL-21 及 IL-21R 上调并通过增强免疫级联反应参与 HT 的发病^[21]。IL-22 可由 Th17、Th22 等分泌, Ruggeri 等研究发现新发、未经治疗的 HT 患者血清 IL-22 水平较健康对照组明显升高,提出 IL-22 亦在 HT 发病过程中发挥一定的作用^[22]。

2.4 Th22 细胞、细胞因子与 HT

Th22 是近年来发现的 Th 细胞的另一个亚群,其在 IL-6 的作用下由 Th0 分化而来,可分泌 IL-22,特征性转录因子为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)。

Guo 等检测到新诊断的 HT 患者外周血中 Th1、Th17、Th22 的比例及血清 IFN- γ 、IL-17A、IL-22 的水平均较健康对照组明显升高,且发现 Th22 的比例与 Th17 比例呈显著正相关,提出 Th17 与 Th22 均由 IL-6 诱导分化,故 Th22 与 Th17 在 HT 的发病机制中有相同的途径和激活环境,二者协同作用与 HT 的发病过程^[19,22], Bai 等的研究也证明了上述观点,其检测到 HT 患者 Th22 细胞水平与血清 IL-22 水平均明显升高,且 Th22 升高水平与血清 TPOAb 滴度呈正相关,提出 Th22 参与 HT 发病机制并与病情活动相关^[23]。

如前所述, Guo 等发现新发、未经治疗的 HT 患者 IL-22 水平较健康对照升高^[19,22],提示 IL-22 可能参与 HT 早期的发病过程。但 Song 等的研究并未检测到在 HT 患者中 IL-22 水平与健康对照组的显著差异^[24]。所以,尚需进一步的研究,以探讨 IL-22 在 HT 发病中是否发挥一定的作用。

2.5 Treg 细胞、细胞因子与 HT

Treg 是 CD4⁺ T 细胞的另一个亚群,其细胞表型为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺,约占 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%,主要分泌 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子,特征性转录因子是叉头转录因子 P3(forkhead box P3, FoxP3)。Treg 在免疫应答的负调节及维持自身免疫耐受中发挥重要的作用,从而预防自身免疫性疾病的发生。

HT 患者血循环中 TPOAb、TgAb 显著升高,而 Bossowski 等观察到在未治疗的 HT 患者血液中 Treg 细胞比例与 TPOAb 的浓度呈负相关^[25],

表明 Treg 在 HT 的发病过程中发挥抑制作用。Glick 等通过研究 HT 患者与健康对照组中 Treg 的功能及数量,发现在甲状腺功能减退患者中调节性 T 细胞数量较健康对照组并未降低,但其抑制其他淋巴细胞亚型增殖的能力降低,认为由于 Treg 功能部分失调,故其免疫应答的负调节及维持自身免疫耐受功能减弱,从而导致 HT 的发生^[26],Zha 等也持有上述观点,提出 HT 患者中调节性 T 细胞受损而不能发挥其功能,进而导致 HT 的发生发展^[27]。上述研究表明在 HT 的治疗中增加激活的调节性 T 细胞的数量可能效果更好。

Treg 分泌的 IL-10 和 TGF- β 等调节性细胞因子在诱导外周免疫耐受中发挥作用,可以阻止 AI-TD 的发生,如 IL-10 可通过抑制促炎因子和 T 细胞的增殖反应从而抑制 Th1 型免疫应答和 Th2 型免疫应答,TGF- β 可间接的影响 T 细胞的活化,并通过减少 IL-12R 和 T-bet 的表达阻止 Th1 细胞的分化,通过抑制 GATA-3 的表达阻止 Th2 细胞的分化^[5],进而抑制自身免疫反应,预防自身免疫性疾病的发生。Inoue 等检测病情不同的 HT 患者的 IL-10-592A/C 多态性、IL-10 基因型,结果显示:可以促进 IL-10 产生的 CC 基因型在病情较重的 HT 患者中更容易出现,而两组血清中 IgG4 水平确无显著差异,提出 IL-10 基因中功能性 592A/C 多态性与 HT 的疾病严重程度相关^[28]。

3 结语与展望

综上所述,研究证实 CD4⁺ T 淋巴细胞参与了 HT 的发病过程,Th1 通过激活 CTL 和 M ϕ 直接破坏甲状腺滤泡细胞;Th17、Th22 细胞通过诱发并加重局部炎症反应在 HT 的发病过程中发挥作用;Treg 细胞的数量减少或功能受损与 HT 的发病密切相关。尽管众多研究提示 HT 与免疫功能异常有关,但导致免疫功能异常的调节机制仍未完全阐明,仍需要进一步深入研究。

HT 最终结局多为甲状腺功能减退,目前治疗方法主要是口服左旋甲状腺素(L-T4),并定期复查甲状腺功能,根据甲状腺功能调整药物剂量,但 L-T4 仅能减轻甲状腺肿,尚不能阻止病情进展,许多人需要终生服药以维持正常甲状腺功能。T 淋巴细胞具有多效性及网格性特点,多种细胞因子相互联系协同作用于疾病进展过程,故通过对 T 淋巴细胞因子的研究,有望发现应用细胞因子疗法治

疗 HT 的新途径,以彻底治愈 HT,减少甲状腺功能减退的发生。

参考文献:

- [1] Poplawska-Kita A, Kożciuszko-Zdrodowska M, Siewko K, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with hashimoto's thyroiditis[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, (2015): 706843.
- [2] McLeod D S, Cooper D S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity[J]. *Endocrine*, 2012, 42(2): 252-265.
- [3] 王博, 司传平. Th17 细胞及其效应分子 IL-17 与动脉粥样硬化[J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38(2): 92-95, 98.
- [4] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in hashimoto's thyroiditis; what do we know so far? [J]. *J Immunol Res*, 2015; 979167.
- [5] Ganesh B B, Bhattacharya P, Gopisetty A, et al. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10): 721-731.
- [6] Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2009, 19(5): 495-501.
- [7] Huang C Y, Ting W H, Lo F S, et al. The IL-18 gene and Hashimoto thyroiditis in children[J]. *Hum Immunol*, 2013, 74(1): 120-124.
- [8] Liu Z, Wang H N, Xiao W H, et al. Thyrocyte interleukin-18 expression is up-regulated by interferon- γ and may contribute to thyroid destruction in hashimoto's thyroiditis[J]. *Int J Exp Pathol*, 2010, 91(5): 420-425.
- [9] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis A D, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2)[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213.
- [10] 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): 2470-2474.
- [11] Nakagawa T, Tsuruoka M, Ogura H, et al. IL-6 positively regulates Foxp3⁺ CD8⁺ T cells in vivo[J]. *Int Immunol*, 2010, 22(2): 129-139.
- [12] Peng D, Xu B, Wang Y, et al. A high frequency of circulating Th22 and Th17 cells in patients with new onset Graves' disease[J]. *PLoS one*, 2013, 8(7): e68446.
- [13] Liu Y, Tang X, Tian J, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with hashimoto's thyroiditis[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 21674-21686.
- [14] Ruggeri R M, Saitta S, Cristani M, et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Endoc J*, 2014, 61(4): 359-363.

(下转第 440 页)

效果。延续护理则是通过一系列的行动设计,确保患者在不同的健康照护场所及同一健康照护场所受到不同水平的协作性与连续性的照护,延续护理不仅缩短护患间的距离,还对健康知识的普及、提高患者出院后的生活质量等方面均有重要意义^[5]。Wong 等从经济角度认为延续护理能降低医疗成本和提高患者生活质量^[6]。亦有研究者认为,延续护理可有效提高患者的生存质量,明显减轻和消除负性心理^[7]。本文对服用环孢素 A 的慢性再生障碍性贫血患者出院后实施延续护理后,通过对患者及其家属对疾病的认识、用药情况、自我护理以及治疗依从性等方面进行调查,结果表明延续护理可提高慢性再生障碍性贫血患者及其家属对疾病的全面了解,从心理上认识到坚持服用药物、定期门诊复诊、饮食、运动及日常自我护理等对控制疾病的重要性,其健康知识的掌握程度有了较大提高,亦提高了患者的治疗依从性。

综上所述,将延续护理模式引入慢性再生障碍性贫血的慢性疾病管理中,获得显著成效,值得在

临床上推广应用。

参考文献:

- [1] 刘现民. 环孢素 A 联合康力龙治疗慢性再生障碍性贫血的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(8): 234.
- [2] 刘冯, 肖丁华, 莫东华. 环孢素 A 和司坦唑醇联合咖啡酸片方案治疗慢性再生障碍性贫血的临床疗效研究[J]. 临床合理用药, 2011, 4(1): 13.
- [3] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学技术出版社, 2007: 20-22.
- [4] Colonibo M D, Perego R, Bellia G. Cyclosporine-associated nephrotoxicity[J]. Open J Nephrol, 2013, 3: 168.
- [5] 章桂荣. 出院患者延续护理的现状与发展趋势[J]. 护理学杂志, 2012, 27(3): 89-91.
- [6] Wong F K, Chau J, So C, et al. Cost-Effectiveness of a Health-Social Partnership Transitional Program for Post-Discharge Medical Patients[J]. BMC Health Serv Res, 2012 (12): 479.
- [7] 刘泽琴, 李燕, 章刚. 延续护理对喉癌患者术后生存质量及心理状态的影响[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(12): 1103-1104.

(收稿日期 2015-10-11)

(上接第 437 页)

- [15] Peng H, Liu Y, Tian J, et al. Decreased expression of microRNA-125a-3p upregulates interleukin-23 receptor in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Immunol Res, 2015, 62(2): 129-136.
- [16] Bossowski A, Moniuszko M, Id'zowska E, et al. Evaluation of CD4⁺ CD161 CD196 and CD4⁺ IL-17 Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2012, 18(3): 89-95.
- [17] 宋进展, 吴汉妮, 钱伟. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者外周血 Th17 的检测及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(10): 927-928, 931.
- [18] Xue H, Yang Y, Zhang Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor interacting with Th17 cells may be involved in the pathogenesis of autoimmune damage in hashimoto's thyroiditis[J]. Mediators Inflamm, 2015, 621072.
- [19] Guo H, Peng D, Yang X G, et al. A higher frequency of circulating IL-22 CD4⁺ T cells in Chinese patients with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84545.
- [20] Li D, Cai W, Gu R, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients[J]. Clin Immunol, 2013, 149 (3): 411-420.
- [21] Guan L J, Wang X, Meng S, et al. Increased IL-21/IL-21R expression and its proinflammatory effects in autoimmune thyroid disease[J]. Cytokine, 2015, 72(2): 160-165.

- [22] Ruggeri R M, Giovannazzo S, Certo R, et al. Serum interleukin-22 (IL-22) is increased in the early stage of Hashimoto's thyroiditis compared to non-autoimmune thyroid disease and healthy controls[J]. Hormones (Athens), 2014, 13(3): 338-344.
- [23] Bai X, Sun J, Wang W W, et al. Increased differentiation of Th22 cells in Hashimoto's thyroiditis[J]. Endocr J, 2014, 61(12): 1181-1190.
- [24] Song R H, Yu Z Y, Qin Q, et al. Different levels of circulating Th22 cell and its related molecules in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 4024-4031.
- [25] Bossowski A, Moniuszko M, Dabrowska M, et al. Lower proportions of CD4⁺ CD25⁺ high and CD4⁺ FoxP3, but not CD4⁺ CD25⁺ CD127 low FoxP3⁺ T cell levels in children with autoimmune thyroid diseases[J]. Autoimmunity, 2013, 46(3): 222-230.
- [26] Glick A B, Wodzinski A, Fu P, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease[J]. Thyroid, 2013, 23(7): 871-878.
- [27] Zha B, Huang X, Lin J, et al. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease[J]. J Clin Lab Anal, 2014, 28(3): 249-254.
- [28] Inoue N, Watanabe M, Wada M, et al. IL-10-592AC polymorphism is associated with severity of Hashimoto's disease[J]. Cytokine, 2013, 64(1): 370-374.

(收稿日期 2015-11-11)