

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.01.018

血清 Sema 5A、RVE1 水平与桥本甲状腺炎患者 Th17 相关因子、甲状腺功能及相关抗体的相关性研究

向慧敏,郑春梅[△],李 筱,王思繁,饶琴琴

陕西省汉中市中心医院精准医学诊断中心,陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨血清神经轴突导向分子 5A(Sema 5A)、溶解素 E1(RVE1)水平与桥本甲状腺炎(HT)患者辅助性 T 细胞(Th)17 相关因子、甲状腺功能以及甲状腺特异性自身抗体的相关性。**方法** 选择 2019 年 2 月至 2021 年 8 月该院收治的 109 例 HT 患者(HT 组),分为甲状腺功能正常组(39 例)、亚临床甲减组(47 例)、临床甲减组(23 例),另选择 58 例甲状腺功能正常的体检健康者为对照组。检测各组血清 Sema 5A、RVE1、甲状腺激素[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、Th17 相关因子[白细胞介素(IL)-17、IL-23]以及甲状腺特异性自身抗体[抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]水平。分析 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与 TSH、FT3、FT4、IL-17、IL-23、TgAb、TPOAb 等的相关性。**结果** HT 组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于对照组($P < 0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于对照组($P < 0.05$)。临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组($P < 0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组($P < 0.05$)。HT 患者血清 Sema 5A 水平与外周血 Th17 占比、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈正相关($P < 0.05$),RVE1 与上述指标呈负相关($P < 0.05$)。**结论** HT 患者血清 Sema 5A 水平升高,RVE1 水平降低,且与 TgAb、TPOAb、TSH、外周血 Th17 占比、IL-17、IL-23 水平增加有关。

关键词:桥本甲状腺炎; 辅助性 T 细胞 17; 抗甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 神经轴突导向分子 5A; 溶解素 E1

中图分类号:R581.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)01-0076-05

Correlation between serum Sema 5A and RVE1 levels with Th17 cell related factors, thyroid function and related antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis

XIANG Huimin, ZHENG Chunmei[△], LI Xiao, WANG Sifan, RAO Qinqin

Precision Medical Diagnosis Center, Hanzhong Municipal Central

Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum semaphorin 5A (Sema 5A) and lyain E1 (RVE1) levels with helper T cell (Th) 17 related factors, thyroid function and thyroid specific autoantibodies in the patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** A total of 109 patients with HT (HT group) admitted and treated in the hospital from February 2019 to August 2021 were selected and divided into the normal thyroid function group (39 cases), subclinical hypothyroidism group (47 cases) and clinical hypothyroidism group (23 cases). Other 58 healthy subjects undergoing physical examination with normal thyroid function were selected as the control group. Serum Sema 5A, RVE1, thyroid hormone [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)], Th17 cell related factors [interleukin (IL)-17, IL-23] and thyroid specific autoantibodies [anti-thyroglobulin antibody (TgAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb)] levels were measured. The correlation between serum Sema 5A and RVE1 levels with TSH, FT3, FT4, IL-17, IL-23, TgAb and TPOAb in the patients with HT was analyzed. **Results** The serum Sema 5A, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels, ratio of peripheral blood Th17 cells in HT group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), the serum RVE1, FT3 and FT4 levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum Sema 5A, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels, ratio of peripheral blood Th17 cells in the clinical hypothyroidism group were higher than those in the subclinical hypothyroidism group and normal thyroid function group ($P < 0.05$), the serum RVE1, FT3 and FT4 levels were lower than those in the subclinical hypothyroidism group and normal thyroid function group ($P <$

0.05)。Serum Sema 5A level in the patients with HT was positively correlated with the ratio of peripheral blood Th17 cells, IL-23, IL-17, TSH, TgAb and TPOAb levels ($P < 0.05$), while RVE1 was negatively correlated with the above indexes ($P < 0.05$)。 **Conclusion** The serum Sema 5A level in the patients with HT is increased, while the RVE1 level is decreased, moreover, which are related to the increase level of TgAb, TPOAb, TSH, ratio of peripheral blood Th17 cells, IL-17 and IL-23 levels.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; helper T cell 17; anti-thyroglobulin antibody; thyroid peroxidase antibody; serum semaphorin 5A; lyain E1

桥本甲状腺炎(HT)是获得性甲状腺功能减退(简称甲减)的最常见原因,典型表现为甲状腺肿大和甲减相关症状,少数患者会出现呼吸困难、吞咽困难、声带麻痹或面部水肿等^[1]。HT的特征是特异性自身抗体抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平升高,甲状腺激素产生减少和弥漫性甲状腺肿,部分患者伴甲状腺激素产生减少^[2]。HT被认为是一种自身免疫性疾病,HT患者甲状腺组织中可观察到大量淋巴细胞,而淋巴细胞浸润引起的组织纤维化是导致甲状腺弥漫性肿大的主要原因^[3]。辅助性T细胞(Th)17是CD4⁺T细胞亚群,参与适应性免疫反应,与自身免疫性疾病发病密切相关^[4]。自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺滤泡细胞中Th17标志性细胞因子白细胞介素(IL)-17水平明显升高^[5]。血清神经轴突导向分子5A(Sema 5A)属于信号蛋白家族成员之一,具有免疫调节作用,在免疫细胞激活、增殖,促炎细胞因子的产生过程中起重要作用^[6]。溶解素E1(RVE1)是一种内源性脂质介质,在微生物感染诱导的脓毒症炎症模型中可增加巨噬细胞吞噬活性,清除细菌,促进炎症消退^[7]。RVE1还可抑制效应性T细胞分化,促使调节性T细胞增殖,在适应性免疫中发挥调节作用^[8]。本研究拟探讨血清Sema 5A、RVE1水平与HT患者甲状腺功能、Th17相关因子以及TgAb、TPOAb的相关性,以期为病情评估和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年2月至2021年8月本院收治的109例HT患者(HT组)。其中男28例,女81例;年龄32~55岁,平均(45.02±7.82)岁;体质指数21~25 kg/m²,平均(23.02±1.11)kg/m²;家族病史23例。纳入标准:(1)典型甲减症状和体征,颈部超声提示甲状腺弥漫性病变,TgAb、TPOAb水平升高;(2)首次经临床诊断为HT,符合《中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺炎》诊断标准^[9]。排除标准:(1)急性慢性感染;(2)类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等其他自身免疫性疾病;(3)Graves病、单纯性甲状腺肿、甲状腺癌^[10]。根据甲状腺功能将HT患者分为甲状腺功能正常组[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平正常]39例、亚临床甲减组(TSH水平升高,FT3、FT4水平正常)47例,临床甲减组(TSH水平升

高,FT3、FT4水平降低)23例。另选择58例体检健康者为对照组,均排除甲状腺疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、感染性疾病等。其中男13例,女45例;年龄30~52岁,平均(44.89±6.73)岁;体质指数20~25 kg/m²,平均(22.97±1.23)kg/m²。HT组和对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并且签署同意书。

1.2 方法 所有HT患者入组后24 h内采集静脉血完善实验室检查,对照组于体检当日清晨采血。血标本处理:采集血标本(3 mL)注入干燥试管,室温下静置30~60 min,待血液凝固后取上层液体离心(2 000 r/min,半径10 cm,时间5 min)获取血清后上机检测。取肝素抗凝试管中保存的标本(2 mL),采用血细胞分离机(Ficoll密度离心法)分离外周血中单个核细胞(PBMC),调节细胞密度在 1×10^6 /mL左右,5% CO₂,37 °C培养24 h,加入CD4、CD3、CD25单克隆抗体(购自美国BD公司)混匀后避光静置30 min。

采用Cobas E411电化学发光全自动免疫分析系统(瑞士罗氏公司),运用电化学发光免疫法测定血清TSH、FT3、FT4、TPOAb和TgAb水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。正常参考范围:TSH为0.27~4.20 IU/L,FT3为3.1~6.8 pmol/L,FT4为12~22 pmol/L,TPOAb为0~34 IU/mL,TgAb为0~115 IU/mL。采用Multiskan FC全自动酶标仪(美国赛默飞公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清Sema 5A、RVE1、IL-17、IL-23水平,试剂盒购自美国赛默飞公司。采用EPICS-XL流式细胞仪检测Th17占比。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,事后两两比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用*t*检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关分析HT患者血清Sema 5A、RVE1水平与TSH、FT3、FT4、IL-17、IL-23、TgAb、TPOAb等的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT组、对照组实验室指标比较 HT组血清Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb水平,以及外周血Th17占比高于对照组($P < 0.05$),血清

RVE1、FT3、FT4 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 HT 各亚组间实验室指标比较 临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组 ($P < 0.05$),血清 RVE1、FT3、FT4 水平低于

亚临床甲减组、甲状腺功能正常组 ($P < 0.05$)。亚临床甲减组血清 Sema 5A、IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 水平,外周血 Th17 占比高于甲状腺功能正常组 ($P < 0.05$),血清 RVE1 水平低于甲状腺功能正常组 ($P < 0.05$),FT3、FT4 水平与甲状腺功能正常组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 HT 组、对照组实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sema 5A(ng/mL)	RVE1(pg/mL)	IL-17(ng/L)	IL-23(ng/L)	Th17 占比(%)
HT 组	109	1.24±0.28	26.73±6.39	341.59±85.19	89.35±21.25	0.98±0.26
对照组	58	0.85±0.21	30.51±5.68	213.26±35.49	50.11±6.98	0.71±0.19
t		9.302	3.779	10.965	13.660	6.975
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	TSH(IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
HT 组	109	4.64±1.03	4.24±1.04	14.84±2.96	293.26±35.26	215.44±18.24
对照组	58	2.02±0.56	4.65±1.25	16.02±3.26	12.02±2.35	5.62±1.32
t		12.820	2.313	2.367	60.588	87.362
P		<0.001	0.022	0.019	<0.001	<0.001

表 2 HT 各亚组间实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sema 5A(ng/mL)	RVE1(pg/mL)	IL-17(ng/L)	IL-23(ng/L)	Th17 占比(%)
甲状腺功能正常组	39	1.01±0.19	30.35±1.62	282.71±26.31	76.15±6.29	0.83±0.11
亚临床甲减组	47	1.25±0.26*	26.02±3.79*	366.15±42.15*	94.47±12.41*	1.00±0.25*
临床甲减组	23	1.59±0.35*#	22.05±2.01*#	391.25±25.13*#	101.26±6.35*#	1.19±0.13*#
F		36.066	64.804	95.756	63.153	27.319
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	TSH(IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TgAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)
甲状腺功能正常组	39	3.51±0.30	4.82±0.77	16.23±2.58	270.62±12.77	205.12±5.65
亚临床甲减组	47	4.93±0.49*	4.75±0.69	15.94±3.42	302.49±18.02*	218.39±16.05*
临床甲减组	23	5.94±0.20*#	2.21±0.10*#	10.25±0.28*#	312.79±10.57*#	226.91±5.73*#
F		319.905	53.336	41.238	73.612	29.176
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与甲状腺功能正常组比较,* $P < 0.05$;与亚临床甲减组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性 HT 患者血清 Sema 5A 水平与外周血 Th17 占比及 IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈正相关 ($P < 0.05$),RVE1 水平与外周血 Th17 占比及 IL-23、IL-17、TSH、TgAb、TPOAb 呈负相关 ($P < 0.05$),Sema 5A、RVE1 水平与 FT3、FT4 无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性

指标	Sema 5A		RVE1	
	r	P	r	P
TSH	0.602	<0.001	-0.586	<0.001
FT3	-0.169	0.352	0.102	0.849

续表 3 HT 患者血清 Sema 5A、RVE1 水平与其他实验室指标的相关性

指标	Sema 5A		RVE1	
	r	P	r	P
FT4	-0.142	0.470	0.136	0.563
IL-17	0.423	<0.001	-0.395	0.001
IL-23	0.392	0.005	-0.305	0.009
Th17 占比	0.488	<0.001	-0.433	<0.001
TgAb	0.502	<0.001	-0.427	<0.001
TPOAb	0.513	<0.001	-0.435	<0.001

3 讨论

HT 是引起自身免疫性甲状腺疾病和甲减的最常见原因,与环境、药物、妊娠、营养和传染病等多种因

素有关,目前 HT 的治疗方式以甲状腺激素治疗为主,但接受甲状腺激素替代治疗后患者仍会出现相关临床症状,严重影响生活质量^[11]。TgAb、TPOAb 常见于自身免疫性甲状腺疾病患者血清中,TgAb、TPOAb 的存在不仅影响甲状腺组织,导致甲状腺功能异常,还影响糖脂代谢,导致机体其他组织或器官损害^[12]。Th17 在 HT 发病中起着至关重要的作用,甲状腺内 Th17 浸润与甲减以及局部纤维化密切相关^[13]。IL-17 和 IL-23 是 Th17 关键的细胞因子,其中 IL-17 是 Th17 的效应细胞因子,而 IL-23 参与幼稚 CD4⁺ T 细胞诱导 Th17 发育过程,还可扩大 Th17 群并维持其存活,IL-23/IL-17 轴已被研究证实参与 HT 发病和进展过程^[14]。

Sema 5A 属于 Semaphorins 信号蛋白家族中第 5 类信号素,可通过促进内皮细胞增殖和抑制其凋亡,促进血管生成,还可促使上皮间充质转化,参与肿瘤细胞增殖、迁移过程^[15]。Sema 5A 还可调节神经元兴奋传导和突触形成,与强迫症的严重程度有关^[16]。在自身免疫性疾病中 Sema 5A 也具有重要作用,现有报道显示类风湿关节炎患者血清 Sema 5A 水平明显升高,Sema 5A 通过诱导巨噬细胞向破骨细胞分化,促使类风湿关节炎疾病活动度增加以及关节破坏^[17]。原发性免疫性血小板减少症患者血浆 Sema 5A 水平升高,Sema 5A 通过下调其受体 plexin-B3 表达促使 Th1 分化和疾病活动度增加^[18]。本研究发现 HT 患者血清 Sema 5A 水平也出现异常,明显高于对照组,且临床甲减组血清 Sema 5A 水平高于亚临床甲减组、甲状腺功能正常组,Sema 5A 水平与 TgAb、TPOAb、TSH 呈正相关,说明 Sema 5A 参与 HT 发病过程,Sema 5A 水平越高,HT 患者特异性自身抗体水平越高,甲状腺功能越差。Sema 5A 参与 HT 发病的机制尚不清楚,本研究相关性分析结果显示,Sema 5A 与 IL-17、IL-23 呈正相关,表明 Sema 5A 可能在 HT 免疫反应中起到重要作用,推测 Sema 5A 通过激活 T 细胞,促使 Th17 分化和细胞因子 IL-17、IL-23 产生,活化 IL-17/IL-23 轴,IL-23 进一步诱导 Th17 增殖分化,扩大 Th17 群,加剧免疫反应和炎症反应,促使 HT 发病和进展^[19]。

RVE1 是促使炎症消退的内源性介质,炎症应激下二十碳五烯酸转化为 18R-氢-二十碳五烯酸的过程中可产生特异性促炎症消退介质(SPM),SPM 被白细胞活化产生 RVE1,RVE1 通过降低中性粒细胞趋化性,抑制炎症部位淋巴细胞聚集,增强巨噬细胞吞噬功能等促使炎症消退^[20]。RVE1 与多种炎症性疾病有关,RVE1 可减少炎症性骨吸收,抑制破骨细胞增殖,促使成骨细胞生成,参与骨重塑过程^[21]。RVE1 还可促使抗炎细胞因子 IL-10 产生,抑制促炎介质 IL-6、干扰素- γ 、IL-17 等表达,控制单纯疱疹病毒引起的间质角膜炎病情^[22]。在牙周炎小鼠模型中,

早期给予 RVE1 可抑制牙龈组织中 T 细胞浸润,降低 Th17 细胞占比和牙龈组织中 IL-6、IL-17 mRNA 表达^[8]。RVE1 在 HT 发病机制的研究十分少见,其间关系尚不清楚,本研究发现 HT 患者血清 RVE1 水平明显低于对照组,且 RVE1 水平与 TgAb、TPOAb、TSH 呈负相关,提示 RVE1 缺失可能与 HT 自身抗体产生以及甲减有关。进一步分析显示,RVE1 水平与 IL-17、IL-23 呈负相关,表明 RVE1 可能调控 Th17 分化以及相关细胞因子 IL-17、IL-23 表达,参与 HT 免疫反应过程。ONER 等^[23]报道,RVE1 可通过抑制 IL-6、转化生长因子- β 阻止 CD4⁺ T 细胞活化,减少 IL-17 的合成,抑制免疫反应,促使炎症反应消退。SAWADA 等^[24]的研究结果表明,RVE1 可抑制树突状细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞分化,抑制 IL-17 和 IL-23 的合成,减少炎症细胞浸润。RVE1 缺失可能导致 Th17 过度分化,使 IL-17、IL-23 生成增加,加剧免疫失调和炎症反应,导致 HT 发生。

综上所述,HT 患者血清 Sema 5A 水平升高,RVE1 水平降低。Sema 5A 过度合成,RVE1 缺乏与 HT 特异性自身抗体 TgAb、TPOAb 产生及甲减有关。Sema 5A、RVE1 可能通过调控 Th17 分化以及 IL-17、IL-23 表达参与 HT 发病过程。

参考文献

- [1] IHNATOWICZ P, DRYWIEN M, WATOR P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2020, 27(2): 184-193.
- [2] BARIĆ A, BRČIĆ L, GRAČAN S, et al. Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study[J]. *Immunol Invest*, 2019, 48(2): 198-209.
- [3] OMIDAN N, ZAHIR S T, FATEH A. Cytological and pathological evaluation of hashimoto's thyroiditis [J]. *Maedica (Bucur)*, 2019, 14(2): 98-103.
- [4] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [5] ZAKE T, SKUJA S, KALERE I, et al. Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(25): e112111.
- [6] PAPIĆ N, ZIDOVEC L S, GORENEC L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209481.
- [7] CHEN J, PURVIS G S D, COLLOTTA D, et al. RVE1 attenuates polymicrobial sepsis-induced cardiac dysfunction and enhances bacterial clearance [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(2): 2080.
- [8] ALVAREZ C, ABDALLA H, SULLIMAN S, et al. RVE1

impacts the gingival inflammatory infiltrate by inhibiting the t cell response in experimental periodontitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12(3):664756.

- [9] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9):867-868.
- [10] 王巍, 郑海宁, 王琼, 等. 超声剪切波弹性成像在桥本甲状腺炎临床诊断中的价值[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(5):683-686.
- [11] 徐鲲, 高国宇, 任明, 等. 桥本氏病合并甲状腺乳头状癌患者血清甲状腺相关激素水平的变化及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(13):2490-2493.
- [12] 谢军, 褚玲, 刘娟. 联合检测 TPOAb、TGAb 在诊断桥本甲状腺炎中的临床价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23):3330-3332.
- [13] 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.
- [14] GERENOVA J, MANOLOVA I, STANILOVA S. Serum levels of interleukin-23 and interleukin-17 in hashimoto's thyroiditis[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2019, 5(1):74-79.
- [15] SAXENA S, PUROHIT A, VARNEY M L, et al. Semaphorin-5A maintains epithelial phenotype of malignant pancreatic cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):1283.
- [16] KARATAS K S, BAHCECI I, TELATAR T G, et al. Relationship between disease and disease severity and semaphorin 5A and hemogram level in obsessive-compulsive disorder[J]. *Nord J Psychiatry*, 2021, 75(7):509-515.
- [17] 杜燕, 王加伟, 周美菊, 等. 类风湿关节炎患者血清神经轴

突导向分子 Semaphorin5A 表达及其对破骨细胞分化的影响[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9):661-666.

- [18] LYU M, LI Y, HAO Y, et al. Elevated semaphorin 5A correlated with Th1 polarization in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(5):859-864.
- [19] 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.
- [20] FUNAKI Y, HASEGAWA Y, OKAZAKI R, et al. Resolvin E1 inhibits osteoclastogenesis and bone resorption by suppressing IL-17-induced rankl expression in osteoblasts and rankl-induced osteoclast differentiation [J]. *Yonago Acta Med*, 2018, 61(1):8-18.
- [21] EL KHOLY K, FREIRE M, CHEN T, et al. Resolvin E1 promotes bone preservation under inflammatory conditions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(12):1300.
- [22] RAJASAGI N K, REDDY P B, SURYAWANSHI A, et al. Controlling herpes simplex virus-induced ocular inflammatory lesions with the lipid-derived mediator resolvin E1[J]. *J Immunol*, 2011, 186(3):1735-1746.
- [23] ONER F, ALVAREZ C, YAGHMOOR W, et al. Resolvin E1 regulates Th17 function and T cell activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(17):637983.
- [24] SAWADA Y, HONDA T, NAKAMIZO S, et al. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11873.

(收稿日期:2022-02-28 修回日期:2022-08-19)

(上接第 75 页)

- [4] KAKINUMA R, NOGUCHI M, ASHIZAWA K, et al. Natural history of pulmonary subsolid nodules: A prospective multicenter study[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(7):1012-1028.
- [5] SHE Y, ZHAO L, DAI C, et al. Preoperative nomogram for identifying invasive pulmonary adenocarcinoma in patients with pure ground-glass nodule: a multi-institutional study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):17229-17238.
- [6] 费佳, 赵胜祥. 病灶直径和 CT 值联合评估浸润性肺腺癌的诊断价值[J]. *生物医学工程与临床*, 2021, 25(2):165-169.
- [7] 刘强, 娄豪, 陈德一, 等. 肺肿瘤性磨玻璃结节平均 CT 值测量相关技术的影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(20):3482-3486.
- [8] 苏大同, 冯磊, 姜英健, 等. 扫描及重建条件对肺结节三维容积及 CT 值定量影响的体模研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(8):562-567.
- [9] American College of Radiology. First edition of ACR Lung-RADSTM [EN/OL]. [2022-02-04]. <https://www.acr.org/About-US/Media-center>.
- [10] LI J Z, DAVID F Y, DARRYL C, et al. Internal growth of nonsolid lung nodules: radiologic pathologic correlation

[J]. *Radiology*, 2012, 26(3):279-286.

- [11] 王海燕, 柳澄, 孙丛, 等. 肺内磨玻璃结节 CT 特征与病理结果相关性分析[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(6):936-940.
- [12] EGUCHI T, KONDO R, KAWAKAMI S, et al. Computed tomography attenuation predicts the growth of pure ground-glass nodules [J]. *Lung Cancer*, 2014, 84:242-247.
- [13] EGUCHI T, YOSHIZAWA A, KAWAKAMI S, et al. Tumor size and computed tomography attenuation of pulmonary pure ground-glass nodules are useful for predicting pathological invasiveness[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97867.
- [14] MCCOLLOUGH C H, BRUESEWITZ M R, KOFLER J M, et al. CT dose reduction and dose management tools: overview of available options[J]. *Radiographics*, 2006, 26(2):503-512.
- [15] JENSEN K, MARTINSEN A C T, TINGBERG A, et al. Comparing five different iterative reconstruction algorithms for computed tomography in an ROC study[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(12):2989-3002.

(收稿日期:2022-02-26 修回日期:2022-08-28)