

自身免疫性疾病实验室检验专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.003

血清 25-羟维生素 D 和 IgG4 水平与类风湿关节炎患者骨质侵蚀的关系

贺志清¹, 来 妞¹, 李景源^{2△}

1. 汉中市中医医院检验科, 陕西汉中 723100; 2 汉中市中心医院检验科, 陕西汉中 723000

摘 要:目的 探讨血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]和免疫球蛋白 G4(IgG4)水平与类风湿关节炎(RA)患者骨质侵蚀的关系。方法 收集 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在汉中市中医医院确诊的 203 例 RA 患者为研究组,从同期健康体检者中选取 60 例作为对照组。依据 X 线检查结果是否存在骨质侵蚀将研究组又分为无侵蚀组和侵蚀组。检测研究对象血清 25-(OH)D、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体和 IgG4 水平。比较研究组与对照组血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体、IgG4 水平;评估血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 对 RA 患者骨质侵蚀的预测效能;分析 RA 患者骨质侵蚀发生的影响因素。结果 研究组血清 25-(OH)D 水平低于对照组,抗 CCP 抗体、IgG4 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。侵蚀组年龄大于无侵蚀组与对照组,病程长于无侵蚀组,血清抗 CCP 抗体、IgG4 水平高于无侵蚀组和对照组,血清 25-(OH)D 水平低于无侵蚀组与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 预测 RA 患者骨质侵蚀的最佳截断值分别为 23.53 ng/mL、102.84 RU/mL 和 207.56 mg/dL,曲线下面积分别为 0.801、0.886、0.914。多因素 Logistic 回归分析结果显示,RA 患者病程 ≥ 23 个月、抗 CCP 抗体 ≥ 102.84 RU/mL 和 IgG4 ≥ 207.56 mg/dL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立危险因素($P<0.05$),25-(OH)D ≥ 23.53 ng/mL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立保护因素($P<0.05$)。结论 血清 25-(OH)D、IgG4 水平与 RA 患者骨质侵蚀的发生密切相关,且对 RA 骨质侵蚀具有潜在预测价值。

关键词:类风湿关节炎; 骨质侵蚀; 25-羟维生素 D; 免疫球蛋白 G4; 抗环瓜氨酸肽抗体

中图法分类号:R593.22

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0585-05

Relationships between serum 25-hydroxy vitamin D and IgG4 levels and bone erosion in patients with rheumatoid arthritisHE Zhiqing¹, LAI Niu¹, LI Jingyuan^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Hanzhong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hanzhong, Shaanxi 723100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the relationships between serum levels of 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D], immunoglobulin G4 (IgG4) and bone erosion in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 203 patients with RA diagnosed in Hanzhong Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2022 were selected as the study group, and 60 healthy people underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The study group was divided into non-erosion group and erosion group according to the results of X-ray examination. Serum levels of 25-(OH)D, anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody and IgG4 were detected. The serum levels of 25-(OH)D, anti-CCP antibody and IgG4 were compared between the study group and the control group. The predictive efficacy of serum 25-(OH)D, anti-CCP antibody and IgG4 on bone erosion in patients with RA were evaluated. The influencing factors of bone erosion in RA patients were analyzed. **Results** The level of serum 25-(OH)D in the study group was lower than that in the control group, and the levels of anti-CCP antibody and IgG4 in the study group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The age in the erosion group was older than that in the non-erosion group and the control group, and the course of disease was longer than that in the non-erosion group, the levels of serum anti-CCP antibody and IgG4 were higher than those in the non-erosion group and the control group, and the level of serum 25-(OH)D was lower than that in the non-erosion group and the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The best cut-off values of serum 25-(OH)D, anti-CCP antibody and IgG4 for predicting RA bone erosion were 23.53 ng/mL, 102.84 RU/mL and 207.56 mg/dL respectively, and the areas

under the curve were 0.801, 0.886 and 0.914 respectively. Multivariate Logistic regression analysis showed that the course of disease of RA patients ≥ 23 months, anti-CCP antibody ≥ 102.84 RU/mL and IgG4 ≥ 207.56 mg/dL were independent risk factors for bone erosion in RA patients ($P < 0.05$), and 25-(OH)D ≥ 23.53 ng/mL was independent protective factor for bone erosion in RA patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum 25-(OH)D and IgG4 levels relate closely to the occurrence of RA bone erosion, and have potential predictive value for RA bone erosion.

Key words: rheumatoid arthritis; bone erosion; 25-hydroxy vitamin D; immunoglobulin G4; anti-cyclic citrullinated peptide antibody

类风湿关节炎(RA)是一种以多关节僵硬、疼痛、肿胀为主要症状的免疫系统疾病,以滑膜炎、血管翳形成、局部骨质侵蚀、全身性骨丢失等为主要病理特征,其中骨质侵蚀和骨丢失是造成 RA 患者残疾和生活质量下降的重要原因^[1-2]。相关调查数据显示,全球 RA 患病率为 0.5%~1.0%^[3],我国 RA 患病率约为 0.42%,且女性约为男性的 4 倍^[4]。受累关节边缘骨质侵蚀是 RA 患者所具有的放射学特征之一,同时其也是导致患者劳动力丧失和残疾的主要原因之一^[5]。通常认为,RA 患者一旦出现骨质侵蚀等关节、骨破坏时,意味着其病理损伤已进入不可逆阶段,故做好 RA 骨质侵蚀早期预防成为临床治疗的重要目标。研究证实,破骨细胞异常分化、成熟是骨破坏的主要原因^[6]。免疫球蛋白 G4(IgG4)是血清水平最低的 IgG 亚型,其具有独特的结构与功能。抗原刺激所致免疫失衡可触发 RA 和系统性红斑狼疮等 IgG4 相关免疫疾病^[7]。25-羟维生素 D[25-(OH)D]作为维生素 D 的主要代谢产物,可在相应羟基化酶作用下转化为 1,25-羟维生素 D[1,25-(OH)D],刺激机体骨桥蛋白、骨钙素形成,促进成骨细胞成熟,因此 25-(OH)D 水平缺乏与 RA 发生、发展密切相关^[8-9]。虽然临床已有研究数据证实,25-(OH)D 缺乏和 IgG4 水平升高均与 RA 发生、发展密切相关^[8-10],但尚缺少关于二者与 RA 患者骨质侵蚀发生关系的报道。本研究分析了 RA 患者血清 25-(OH)D 和 IgG4 水平与骨质侵蚀发生的关系,以期对 RA 患者不可逆性骨破坏的预防和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 1 月至 2022 年 1 月在汉中市中医医院确诊的 203 例 RA 患者为研究组。纳入标准:(1)RA 符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[4]中相关诊断标准;(2)近 3 个月内未使用过维生素 D 类药物或相似物质;(3)未参与过类似研究;(4)精神状态和依从性良好;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并凝血功能障碍疾病;(2)合并骨质疏松或其他可能引起骨质侵蚀的疾病;(3)局部感染或骨癌等所致膝关节疼痛;(4)不能接受阳光照射下户外活动。研究组中男 68 例,女 135 例;年龄 40~75 岁,平均(54.59±7.72)岁;病程 6~40 个月,平均

(22.67±5.84)个月;受累关节 4~18 个,平均(9.82±2.24)个。另从同期健康体检者中选取 60 例作为对照组。对照组中男 23 例,女 37 例;年龄 41~73 岁,平均(52.42±7.00)岁。两组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入研究对象均自愿签署知情同意书,本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 留取研究对象空腹 8 h 以上的肘静脉血 3~5 mL,常温静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,留取上清液,用于血清指标检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 25-(OH)D、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体,试剂盒购自上海一研生物科技有限公司;采用双抗体夹心法检测血清 IgG4,试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司。上述指标检测过程完全遵循试剂盒说明书要求。

1.2.2 骨质侵蚀检查 研究组接受 X 线检查:使用 X 射线扫描仪(ANATOM A200 型)对患者双手进行扫描,并依据检查结果对骨质侵蚀情况进行分期,其中未见骨质损伤性改变或关节端骨质疏松为 I 期;出现轻度软骨损伤,有骨质疏松发生,伴或不伴软骨下骨质轻度破坏,可伴有关节活动受限,但尚未出现关节畸形为 II 期;存在骨质疏松并伴随软骨组织受损和明显关节软骨下囊样损伤、关节脱位及间隙狭窄等为 III 期;除存在 II 期和 III 期相关表现外,还出现纤维性或骨性强直为 IV 期。将 I 期和 II 期定义为无骨质侵蚀,III、IV 期定义为骨质侵蚀^[11]。依据是否出现骨质侵蚀,将研究组患者又分为无侵蚀组和侵蚀组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验;诊断效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组、对照组血清指标水平比较 研究组血清 25-(OH)D 水平低于对照组,抗 CCP 抗体、IgG4

水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 对照组、无侵蚀组和侵蚀组一般资料和血清指标水平比较 根据 X 线检查结果,将研究组患者分为无侵蚀组 81 例和侵蚀组 122 例。对照组、无侵蚀组和侵蚀组性别比较,无侵蚀组和侵蚀组受累关节数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);侵蚀组年龄大于无侵蚀组与对照组,病程长于无侵蚀组,血清抗 CCP 抗体、IgG4 水平高于无侵蚀组和对照组,血清 25-(OH)D 水平低于无侵蚀组与对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);无侵蚀组血清 25-(OH)D 水平低

于对照组,血清抗 CCP 抗体、IgG4 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 研究组、对照组血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	25-(OH)D (ng/mL)	抗 CCP 抗体 (RU/mL)	IgG4 (mg/dL)
对照组	60	36.77±7.27	19.00±2.38	100.96±31.84
研究组	203	20.76±6.17	124.32±40.33	217.77±48.35
<i>t</i>		16.928	20.191	17.608
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 对照组、无侵蚀组和侵蚀组一般资料和血清指标水平比较(*n/n* 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	病程(月)	受累关节数(个)	25-(OH)D(ng/mL)	抗 CCP 抗体(RU/mL)	IgG4(mg/dL)
对照组	60	23/37	52.42±7.00	—	—	36.77±7.27	19.00±2.38	100.96±31.84
无侵蚀组	81	25/56	53.75±6.47	18.77±4.65	9.70±2.09	25.40±4.86 ^a	92.56±30.20 ^a	177.09±34.92 ^a
侵蚀组	122	43/79	56.15±8.04 ^{ab}	25.25±5.07 ^b	9.90±2.34	17.69±4.90 ^{ab}	145.41±31.45 ^{ab}	245.68±34.11 ^{ab}
$\chi^2/F/t$		0.892	10.203	9.222	0.616	242.439	437.684	376.714
<i>P</i>		0.640	<0.001	<0.001	0.539	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与无侵蚀组比较,^b $P<0.05$;—表示无数据。

2.3 血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 对 RA 患者骨质侵蚀的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 预测 RA 患者骨质侵蚀的最佳截断值分别为 23.53 ng/mL、102.84 RU/mL 和 207.56 mg/dL,曲线下面积(AUC)分别为 0.801、0.886、0.914,见图 1 和表 3。

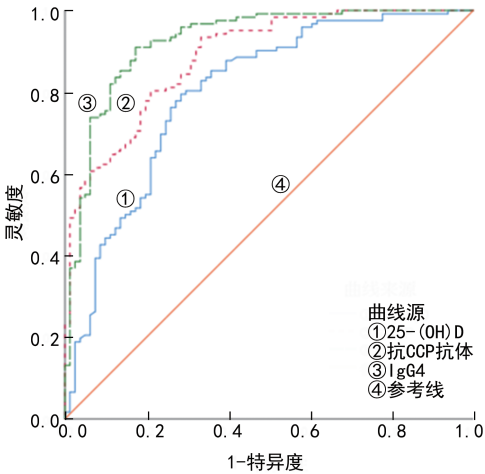


图 1 血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 预测 RA 患者骨质侵蚀的 ROC 曲线

表 3 血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 对 RA 患者骨质侵蚀的预测效能

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	AUC
25-(OH)D	79.4	71.6	23.53 ng/mL	0.801
抗 CCP 抗体	93.4	66.7	102.84 RU/mL	0.886
IgG4	74.6	93.8	207.56 mg/dL	0.914

2.4 RA 患者骨质侵蚀发生的影响因素分析 以

RA 患者是否发生骨质侵蚀为因变量(否=0,是=1),以结果 2.2 中无侵蚀组和侵蚀组比较差异有统计学意义的指标为自变量[RA 患者年龄和病程以中位数为界赋值,25-(OH)D、抗 CCP 抗体、IgG4 以最佳截断值为界赋值;年龄<53 岁=0,≥53 岁=1;病程<23 个月=0,≥23 个月=1;25-(OH)D≥23.53 ng/mL=0,<23.53 ng/mL=1;抗 CCP 抗体<102.84 RU/mL=0,≥102.84 RU/mL=1;IgG4<207.56 mg/dL=0,≥207.56 mg/dL=1],进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,RA 患者病程≥23 个月、抗 CCP 抗体≥102.84 RU/mL 和 IgG4≥207.56 mg/dL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立危险因素($P<0.05$),25-(OH)D≥23.53 ng/mL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 RA 患者骨质侵蚀发生的影响因素分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
年龄	-0.558	0.527	0.290	0.572(0.204~1.608)
病程	2.699	0.566	<0.001	14.863(4.903~45.057)
25-(OH)D	-2.402	0.549	<0.001	0.091(0.031~0.266)
抗 CCP 抗体	2.442	0.560	<0.001	11.497(3.837~34.445)
IgG4	2.515	0.552	<0.001	12.362(4.192~36.457)

3 讨 论

RA 以对称性全身多处关节炎为临床特征^[12],骨质侵蚀既是 RA 骨和关节损伤的主要表现形式,也是

患者发生关节功能障碍和致残的主要原因,严重影响患者生存质量^[13]。故早期预测 RA 骨质侵蚀发生风险,并在此基础上及时给予干预,对于改善患者临床治疗效果,预防不良结局具有重要价值。

维生素 D 是骨钙化所必需的物质,具有维持机体钙-磷稳定、调节骨转化、促进骨形成等功效,其缺乏与自身免疫系统疾病密切相关^[14]。25-(OH)D 是由维生素 D 经 25-羟化酶催化合成,可用于反映机体维生素 D 营养状态,其水平与机体骨吸收指标 I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTX)和骨形成指标总 I 型前胶原氨基端肽(tP1NP)水平呈负相关^[15]。研究显示,RA 患者体内 25-(OH)D 水平普遍低于健康人群,且其水平与 RA 疾病活动度呈负相关,可作为判断疾病活动情况的血清指标^[16]。还有研究显示,25-(OH)D 的代谢产物 1,25-(OH)D 可通过抑制核因子- κ B 信号通路,加速 RA 大鼠软骨细胞凋亡,恢复大鼠生理功能^[17]。抗 CCP 抗体是 RA 早期诊断及预后评估的重要指标,抗 CCP 抗体阳性者具有较高的骨质侵蚀评分^[18]。IgG4 是一种较为独特的抗体,抗原暴露所致机体免疫状态失衡及抗体合成等均可触发以血清 IgG4 水平明显升高和病变组织中 IgG4 阳性浆细胞浸润为特征的免疫系统疾病^[19]。相关研究证实,血清 IgG4 水平升高在 RA 患者中十分常见,其升高可能是 RA 的特殊临床表现,与疾病活动和高水平自身抗体密切相关,同时也是患者合并骨骼肌肉系统受累的危险因素^[10,20]。本研究显示,研究组血清 25-(OH)D 水平明显低于对照组,抗 CCP 抗体和 IgG4 水平明显高于对照组,与黄明德等^[16]、李旭旭等^[21]、王子铭等^[10]的报道结果一致,提示血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 水平异常与 RA 发生密切相关。ROC 曲线分析结果显示,血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体和 IgG4 对 RA 患者发生骨质侵蚀具有一定的预测价值,临床可通过检测患者血清 25-(OH)D、抗 CCP 抗体、IgG4 水平预测其骨质侵蚀发生风险,并及早给予干预,预防骨质不可逆性损伤,积极改善患者预后。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程 ≥ 23 个月、抗 CCP 抗体 ≥ 102.84 RU/mL 和 IgG4 ≥ 207.56 mg/dL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立危险因素($P < 0.05$),而 25-(OH)D ≥ 23.53 ng/mL 是 RA 患者发生骨质侵蚀的独立保护因素($P < 0.05$)。

综上所述,血清 25-(OH)D、IgG4 水平与 RA 患者骨质侵蚀的发生密切相关,且对 RA 骨质侵蚀具有潜在预测价值。

参考文献

- [1] GULATI M, FARAH Z, MOUYIS M. Clinical features of rheumatoid arthritis[J]. *Medicine*, 2018, 46(4): 211-215.
- [2] GAO J, XIN L, GUO Q, et al. Twenty-year changes in mortality rates and underlying causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(5): 360-364.
- [3] LU C, XU K, GUO H, et al. The relationship of PADI4_94 polymorphisms with the morbidity of rheumatoid arthritis in Caucasian and Asian populations: a meta-analysis and system review[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(2): 289-296.
- [4] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(4): 242-251.
- [5] 张丽, 汤春贵, 郝淑彬, 等. MRI 联合 CT 对类风湿性关节炎骨质侵蚀程度检测与预后的相关性[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(2): 298-302.
- [6] 蔡辉, 徐子涵, 商玮, 等. 类风湿关节炎患者破骨细胞分化情况及其与骨破坏的关系[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(5): 604-607.
- [7] 张意兰, 王智峰, 陈宁, 等. 血清 IgG4 在不同疾病患者中的表达[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2017, 49(6): 961-964.
- [8] MILLER M, GABAJ N N, GRAZIO S, et al. Lower concentration of vitamin D is associated with lower DAS28 and VAS-pain scores in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with infliximab: a pilot study[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(1): 1455-1461.
- [9] 潘源城, 李毅中, 庄华烽, 等. 25-羟基维生素 D 水平与骨关节炎的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(5): 1271-1273.
- [10] 王子铭, 周莹, 李晓军, 等. 血清 IgG4 水平对类风湿关节炎疾病活动度及共病发生的临床意义[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(11): 1161-1166.
- [11] 魏巍, 张伟, 吴国志, 等. 血清 25-(OH)D 水平及 VDR 基因多态性与类风湿性关节炎骨侵蚀的关系探讨[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(7): 992-995.
- [12] 李先耀, 邹瑶, 丁敬韬, 等. 血清 MMP-3 水平与类风湿关节炎骨侵蚀的相关性研究[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(2): 227-230.
- [13] DESTIANI D P, NAJA S, DEWI S, et al. Efficacy of methotrexate in reducing the risk of bone erosion in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Osteoporosis Int*, 2021, 32(5): 805-816.
- [14] SONG K, KWON A, CHAE H W, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density in adolescents: based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Nutr Res*, 2020, 87: 13-21.
- [15] 石磊, 许亚男, 张耀南, 等. 骨科就诊人群血清维生素 D 与骨代谢标志物水平相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(7): 778-782.
- [16] 黄明德, 杨明峰, 吴华军. 血清 25-羟基维生素 D 水平与类风湿性关节炎疾病活动度的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(13): 27-30.
- [17] TIAN R, LI X, YUE L, et al. 1, 25(OH)2D3 promotes chondrocyte apoptosis and restores (下转第 593 页)

的发病机制中发挥了重要作用,但具体机制还需要进行深入研究。

PD-1 作为一种抑制性受体,主要表达于活化的 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞和单核细胞中^[11],目前发现其在类风湿关节炎^[9]、系统性红斑狼疮^[10]等自身免疫性疾病患者的 T 淋巴细胞表面也高表达,发挥着下调免疫反应的作用,是机体对自身炎症反应的一种负调节因子。本研究中,HT 患者外周血 CD3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞表面 PD-1 水平较健康体检者明显升高,分析其机制可能为 HT 患者持续的 T 淋巴细胞活化和过度产生的促炎细胞因子是免疫系统的危险信号,机体通过选择性上调负性共信号分子的表达而进行负反馈调节。CTLA-4 是 CD28 的生理拮抗剂,与 PD-1 均属于共抑制分子,其主要功能为下调 T 淋巴细胞的免疫反应^[12]。本研究中,CTLA-4 水平在 HT 患者与健康体检者中比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其可能原因为 CTLA-4 在外周血中的表达水平相对较低,用流式细胞仪检测单个核细胞呈现出不敏感性。有研究显示,HT 可能与 CTLA-4 基因多态性所导致的基因产物表达功能缺失有关,进而导致 T 淋巴细胞负调控出现障碍^[13]。因此,要探明 CTLA-4 与 HT 的内在联系,还应该从甲状腺细胞的角度通过动物实验展开深入研究。

综上所述,HT 患者外周血中 Th1 细胞及其相关细胞因子 IFN- γ 和 IL-2 水平较健康体检者均明显上调,其 CD3⁺CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CD28、ICOS 和 PD-1 的表达也均明显上调。因此,Th1 细胞及其相关细胞因子 IFN- γ 和 IL-2,以及 CD28、ICOS 和 PD-1 可能在 HT 的发病机制中发挥了重要作用。

参考文献

- [1] 肖新怀. 香远合剂对桥本氏甲状腺炎大鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2446-2451.
- [2] HE J, LI Y, LI H, et al. Correlation between serum 25-(OH) D 3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 1-8.
- [3] GUO Y, ZYNAT J Z, XING S, et al. Immunological changes of T helper cells in flow cytometer-sorted CD4⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3596-3602.
- [4] LI Q, WANG B, MU K, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases; new T lymphocytes-cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm [J]. J Cell Phys, 2019, 234(3): 2204-2216.
- [5] SCHMIDT M, VOELL M, RAHLFF I, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine[J]. Thyroid, 2008, 18(7): 755-760.
- [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] KORB A, PAVENSTÄDT H, PAP T. Cell death in rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis, 2009, 14(4): 447-454.
- [8] 张宇, 马莉, 吴青青, 等. 强直性脊柱炎患者外周血 CD4⁺CD25(high)CD127(low)、CD8⁺CD28⁻调节性 T 细胞水平变化及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1625-1630.
- [9] 蒋晓丽. 共信号分子 CD28、ICOS、PD-1、CTLA-4 在类风湿关节炎的表达水平及意义[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [10] 白冷媚, 谢传美. 共信号分子 CD28、ICOS、PD-1、CTLA-4 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达水平及意义[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 832-835.
- [11] PATSOUKIS N, WANG Q, STRAUSS L, et al. Revisiting the PD-1 pathway[J]. Sci Adv, 2020, 6(38): eabd2712.
- [12] ROTTE A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. J Exp Clin Can Res, 2019, 38(1): 1-12.
- [13] FATHIMA N, NARNE P, ISHAQ M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease [J]. Endocrine, 2019, 64(3): 591-604.
- [14] 肖新怀, 香远合剂对桥本氏甲状腺炎大鼠 Th1/Th2 细胞平衡的影响及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(20): 2446-2451.
- [15] HE J, LI Y, LI H, et al. Correlation between serum 25-(OH) D 3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 1-8.
- [16] GUO Y, ZYNAT J Z, XING S, et al. Immunological changes of T helper cells in flow cytometer-sorted CD4⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3596-3602.
- [17] LI Q, WANG B, MU K, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases; new T lymphocytes-cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm [J]. J Cell Phys, 2019, 234(3): 2204-2216.
- [18] SCHMIDT M, VOELL M, RAHLFF I, et al. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine[J]. Thyroid, 2008, 18(7): 755-760.
- [19] 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.
- [20] KORB A, PAVENSTÄDT H, PAP T. Cell death in rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis, 2009, 14(4): 447-454.
- [21] 张宇, 马莉, 吴青青, 等. 强直性脊柱炎患者外周血 CD4⁺CD25(high)CD127(low)、CD8⁺CD28⁻调节性 T 细胞水平变化及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1625-1630.
- [22] 蒋晓丽. 共信号分子 CD28、ICOS、PD-1、CTLA-4 在类风湿关节炎的表达水平及意义[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [23] 白冷媚, 谢传美. 共信号分子 CD28、ICOS、PD-1、CTLA-4 在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达水平及意义[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(6): 832-835.
- [24] PATSOUKIS N, WANG Q, STRAUSS L, et al. Revisiting the PD-1 pathway[J]. Sci Adv, 2020, 6(38): eabd2712.
- [25] ROTTE A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. J Exp Clin Can Res, 2019, 38(1): 1-12.
- [26] FATHIMA N, NARNE P, ISHAQ M. Association and gene-gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease [J]. Endocrine, 2019, 64(3): 591-604.

(收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2022-11-28)

(上接第 588 页)

physical function in rheumatoid arthritis through the NF- κ B signal pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 149-155.

- [18] 李文雪, 刘芳, 朱家安, 等. 抗环瓜氨酸肽抗体与超声检出的类风湿性关节炎骨侵蚀的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(6): 829-832.
- [19] PADNIEWSKI J J, THOTTAM G, NASR R. IgG4 sclerosing disease of the esophagus; a case-based review[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(50): 1733-1737.

- [20] CHEN L F, MO Y Q, MA J D, et al. FRI0016? Elevated serum IgG4 defines A specific clinical phenotype of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(Suppl 2): 386-387.

- [21] 李旭旭, 茹晋丽, 靳雪琴, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎骨侵蚀及疾病活动相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(1): 27-31.

(收稿日期: 2022-08-20 修回日期: 2022-11-19)