

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.015

IL-4/STAT6 通路相关基因对 Graves 病患者外周血  
B 淋巴细胞水平的影响\*杨 倩, 查兵兵<sup>△</sup>

复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科, 上海 200240

**摘要:**目的 探讨白细胞介素-4(IL-4)/信转导和转录激活因子 6(STAT6)通路相关基因对 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞水平的影响。**方法** 选择 2021 年 1—6 月在上海市第五人民医院门诊及病房初发、未使用过抗甲状腺药物治疗的 Graves 病患者 20 例作为 Graves 病组,选择同期在上海市第五人民医院体检健康且性别、年龄匹配的 20 例健康者作为健康对照组。留取外周血并收集血清,检测甲状腺功能[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)]、甲状腺抗体[甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)]、IL-4 等指标。磁珠分选外周血 B 淋巴细胞,RT-PCR 检测 IL-4R mRNA 的表达水平,流式细胞术检测外周血 CD19<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平。**结果** 与健康对照组相比,Graves 病组 FT3、FT4、TPOAb、TGAb 水平升高( $P < 0.05$ ),CD19<sup>+</sup> B 淋巴细胞比例明显增加( $P < 0.05$ )。与健康者相比,RT-PCR 检测显示 Graves 病患者 B 淋巴细胞 IL-4R mRNA 表达增加( $P < 0.05$ )。Graves 病组血清 IL-4 水平及外周血 CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。IL-4、CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup> B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞与 FT3、FT4 及 TPOAb、TGAb、TRAb 均无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 虽然 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞显著增加,但是 IL-4/STAT6 通路相关基因可能不影响 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞增生,与疾病状态也无明显相关性。

**关键词:** Graves 病; 白细胞介素-4; 信转导和转录激活因子 6; B 淋巴细胞

中图法分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)12-1736-05

**Effects of IL-4/STAT6 pathway related genes on peripheral blood B lymphocytes  
in patients with Graves' disease\***YANG Qian, ZHA Bingbing<sup>△</sup>*Department of Endocrinology, Affiliated Shanghai Municipal Fifth People's Hospital,  
Fudan University, Shanghai 200240, China*

**Abstract: Objective** To investigate the effect of interleukin-4 (IL-4)/signal transduction and activator of transcription 6 (STAT6) pathway related genes on the level of peripheral blood B lymphocytes in the patients with Graves' disease. **Methods** A total of 20 patients with Graves' disease initial onset without using antithyroid drugs in the outpatient department and ward of Shanghai Municipal Fifth People's Hospital from January to June 2021 were selected as the Graves' disease group and contemporaneous 20 sex and age matched healthy subjects undergoing healthy physical examination were selected as the health control group. Peripheral blood was taken and serum was collected to detect the thyroid function indicators [free triiodothyronine (FT3), serum free thyroxine (FT4)], thyroid antibodies [thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroid globulin antibody (TGAb), thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb)] and IL-4. The magnetic beads were used to isolate peripheral blood B lymphocytes, and RT-PCR was used to detect the expression level of IL-4R mRNA. The flow cytometry was used to detect the levels of CD19<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B lymphocytes in peripheral blood. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of FT3, FT4, TPOAb and TGAb in the Graves' disease group were increased ( $P < 0.05$ ), and the proportion of CD19<sup>+</sup> B lymphocytes was significantly increased ( $P < 0.05$ ). Compared with healthy subjects, the expression of IL-4R mRNA in B lymphocytes of patients with Graves' disease was increased by RT-PCR ( $P < 0.05$ ). The serum

\* 基金项目:上海市闵行区科委自然科学基金项目(2020MHZ077)。

作者简介:杨倩,女,医师,主要从事自身免疫性甲状腺病的研究。△ 通信作者,E-mail:bingbingzha@fudan.edu.cn。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230412.1225.002.html\(2023-04-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230412.1225.002.html(2023-04-12))

IL-4 level and peripheral blood CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B lymphocytes levels had no statistical difference between the Graves' disease group and the healthy control group ( $P > 0.05$ ). IL-4, CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup> lymphocytes and CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B lymphocytes were not correlated with FT3, FT4 and TPOAb, TGAb, TRAb ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Although peripheral blood B lymphocytes significantly increases in the patients with Graves' disease, but the IL-4/STAT6 pathway related genes may not affect the proliferation of peripheral blood B lymphocytes and has no obvious correlation with the disease status.

**Key words:** Graves' disease; interleukin-4; signal transducer and activator of transcription 6; B lymphocytes

Graves 病是器官特异性自身免疫性甲状腺疾病,患病率约为 1%<sup>[1]</sup>。目前认为抑制性免疫细胞功能的减弱<sup>[2]</sup>,以及辅助性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能的增强<sup>[3]</sup>,导致 Graves 病致病性抗体促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 的产生。本课题组既往研究显示 CD20<sup>+</sup> B 淋巴细胞在 Graves 病患者甲状腺组织中浸润<sup>[3]</sup>,占 Graves 病甲状腺淋巴细胞的 9% 左右,外周血 CD19<sup>+</sup> B 淋巴细胞也显著增加<sup>[4]</sup>。但目前 Graves 病 B 淋巴细胞增多机制还有待进一步研究。

白细胞介素-4(IL-4)主要由活化 T 细胞产生,通过促甲状腺激素受体 (THSR) 免疫野生型 (WT)、IL-4 基因敲除的老鼠发现,只有 IL-4 基因敲除的老鼠不易发展成为 Graves 病,证实 IL-4 在 Graves 病发生中的重要作用<sup>[5]</sup>。而 Graves 病患者血清 IL-4 水平与健康人对比目前存在争议,结果不一致<sup>[6-7]</sup>。此外 IL-4 对于 B 淋巴细胞免疫调节起着重要的作用。促进 B 淋巴细胞增殖是 IL-4 被识别的第一个生物学功能<sup>[8]</sup>。后续研究还发现 IL-4 可促进前 B 淋巴细胞分化为成熟 B 淋巴细胞,拮抗 Fas 介导的 B 淋巴细胞凋亡,延长 B 淋巴细胞的寿命,促进 B 淋巴细胞抗体类别转换以及促进主要组织相容性复合物 (MHC)-II 生成,增强抗原递呈等<sup>[8-10]</sup>。IL-4 在 B 淋巴细胞中的转录调控作用依赖信传导和转录激活因子 6 (STAT6) 信号<sup>[11]</sup>。STAT6 属于信号转导子和转录激活子家族一员,在 B 淋巴细胞发育、分化以及抗体类别转化中也起着重要的作用<sup>[12]</sup>。目前 IL-4/STAT6 通路相关基因对 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞的影响尚不清楚。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2021 年 1—6 月在上海市第五人民医院门诊及病房初发、未使用过抗甲状腺药物治疗的 Graves 病患者 20 例作为 Graves 病组,其中男 8 例、女 12 例,年龄 21~78 岁、平均 (42.0 ± 2.8) 岁。选择同期在上海市第五人民医院体检健康且性别、年龄匹配的 20 例健康者作为健康对照组。Graves 病的诊断依据美国甲状腺协会 (ATA) 2016 年相关指南<sup>[13]</sup>。排除标准:(1) 甲状腺炎及其他可引起甲状腺素水平升高的疾病;(2) 近期服用过胺碘酮及其他可影响甲状腺功能的药物;(3) 妊娠期女性;(4) 患严重

心脑血管疾病,肝、肾衰竭,肿瘤,急性感染,慢性炎症性疾病,其他自身免疫性疾病。

**1.2 仪器与试剂** 罗氏 Cobas 800 全自动生化免疫分析仪, Beckman Counter CyAn 流式细胞仪。Human BD Fc Block<sup>TM</sup> 购自 BD Biosciences 公司, anti-human CD19 购自 Biologend 公司, anti-hu/mo pSTAT 6 购自 Ebioscience 公司, anti-human IL-4R 购自 Biologend 公司, RNA 提取试剂盒、PCR 试剂盒购自 TaKaRa 公司, IL-4 ELISA 试剂盒购自 Abcam 公司。

**1.3 方法** 所有研究对象采血前禁食 12 h,并于次日清晨 8 点采血,抽取 3 mL 于采血管中,每人采血 2 管。(1) 甲状腺功能及甲状腺抗体检测:取 3 mL 外周血送上海市第五人民医院检验科检测甲状腺功能 [游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、血清游离甲状腺素 (FT4)]、甲状腺抗体 [甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、TRAb]。TRAb 是 Graves 病生化诊断指标,健康对照组未检测该抗体。(2) 流式检测 CD19<sup>+</sup> B 淋巴细胞、IL-4 受体 (IL-4R) 和 pSTAT6:取 3 mL 外周血于 EDTA 抗凝管中,根据密度梯度离心法获得单个核细胞。向细胞悬液中加入 Fc Block 抗体,4 °C 孵育 15 min,再加入荧光抗体 anti-human CD19、anti-hu/mo pSTAT6、anti-human IL-4R,4 °C 避光孵育 0.5 h。洗去未与细胞表面抗原结合的抗体后重悬细胞,上机检测 IL-4R、CD19<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平。将表染后的细胞用 PBS 洗涤后加入穿透液,4 °C 孵育 45 min。再予 Perm 洗涤细胞加入含荧光抗体的 Perm,4 °C 避光孵育 40 min。一管加入 Perm 洗去未与细胞核内分子的抗体,再重悬细胞,上机进行 pSTAT6 流式检测。(3) IL-4R mRNA 检测:为验证 RNA-seq 芯片数据的可靠性,通过磁珠分选 8 例 Graves 病患者和 5 例健康者外周血 B 淋巴细胞进行实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测验证 IL-4R mRNA 表达。使用 TRIzol 试剂提取总 RNA,并按照说明书反转录为 cDNA。引物设计和合成由捷瑞生物公司完成,以  $\beta$ -肌动蛋白 ( $\beta$ -actin) 基因为内参。RT-PCR 检测严格按照说明书进行操作。RT-PCR 反应条件如下:95 °C 30 s 预变性,95 °C 5 s,55 °C 34 s,40 个循环;95 °C 15 s,55 °C 1 min,95 °C 15 s,60 °C 15 s。使用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  计算 IL-4R mRNA 的水平。(4)

ELISA 检测 IL-4;按照人 IL-4 ELISA 试剂盒操作步骤进行,最后根据标准物浓度与吸光度(A)计算出标准曲线的直线方程,将 A 代入方程式,计算出浓度,再根据稀释倍数,算出实际浓度。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。采用 K-S 检验评估数据正态性。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比

较采用非参数检验;采用 Spearman 相关分析 IL-4、CD19<sup>+</sup>IL-4R<sup>+</sup>B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞与甲状腺功能及甲状腺抗体之间的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组甲状腺功能、甲状腺抗体比较** 与健康对照组比较,Graves 病组 FT3、FT4、TPOAb、TGAb 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组甲状腺功能、甲状腺抗体水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$  或  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	<i>n</i>	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TPOAb(U/mL)	TGAb(U/mL)	TRAb(U/L)
健康对照组	20	4.6(4.2,4.8)	16.3(15.2,17.4)	13.3(11.7,17.1)	10.0(10.0,10.8)	—
Graves 病组	20	25.3(17.8,32.4)	52.6(42.6,71.7)	200.4(120.3,373.8)	366.4(35.2,633)	12.6±1.1
<i>Z</i>		-5.411	-4.871	-4.667	-5.193	—
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	—

注:—表示无数据。

**2.2 两组 CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞比例和 IL-4R 水平比较** Graves 病组外周血 CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞比例为 (7.74±2.68)%, 高于健康对照组的 (3.38±1.59)%, 差异有统计学意义 ( $t = 6.235, P < 0.05$ )。Graves 病患者 B 淋巴细胞 IL-4R mRNA 的水平为 3.415±0.813, 高于健康者的 1.037±0.210, 差异有统计学意义 ( $t = 5.747, P < 0.05$ )。mRNA 芯片原始文件可从 GEO 数据库 (编号 GSE136709) 获取, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE136709>。

**2.3 两组 IL-4、CD19<sup>+</sup>IL-4R<sup>+</sup>B 淋巴细胞和 CD19<sup>+</sup>**

pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平比较 Graves 病组血清 IL-4 水平及外周血 CD19<sup>+</sup>IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.4 IL-4、CD19<sup>+</sup>IL4R<sup>+</sup>B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞与 Graves 病患者甲状腺功能及甲状腺抗体相关性分析** 相关性分析显示,Graves 病 IL-4、CD19<sup>+</sup>IL4R<sup>+</sup>B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平与甲状腺功能(FT3、FT4)、甲状腺抗体(TPOAb、TGAb、TRAb)均无相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 血清 IL-4 及外周血 CD19<sup>+</sup>IL-4R<sup>+</sup>B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞组间比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	IL-4(pg/mL)	CD19 <sup>+</sup> IL-4R <sup>+</sup> B 淋巴细胞 (MFI)	CD19 <sup>+</sup> pSTAT6 <sup>+</sup> B 淋巴细胞 (MFI Fold change)
健康对照组	20	0.78±0.17	189.5(135.7,204.5)	4.8(3.4,8.3)
Graves 病组	20	0.69±0.21	191.0(161.5,255.0)	5.9(4.1,7.6)
<i>t</i> 或 <i>Z</i>		1.437	-1.042	-1.001
<i>P</i>		0.155	0.301	0.327

注:MFI 为流式平均荧光强度。

表 3 IL-4、CD19<sup>+</sup>IL-4R<sup>+</sup> 和 CD19<sup>+</sup>pSTAT6<sup>+</sup>B 淋巴细胞水平与 Graves 病甲状腺功能及甲状腺抗体之间的相关性

变量		FT3	FT4	TPOAb	TGAb	TRAb
IL-4	<i>r</i>	-0.044	-0.136	-0.124	-0.162	-0.104
	<i>P</i>	0.853	0.568	0.602	0.496	0.663
CD19 <sup>+</sup> IL-4R <sup>+</sup> B 淋巴细胞	<i>r</i>	-0.296	-0.369	-0.066	-0.293	0.029
	<i>P</i>	0.204	0.110	0.782	0.209	0.905
CD19 <sup>+</sup> pSTAT6 <sup>+</sup> B 淋巴细胞	<i>r</i>	0.198	0.272	0.050	-0.035	0.105
	<i>P</i>	0.403	0.247	0.835	0.885	0.659

### 3 讨 论

Graves 病的病因目前尚未完全阐明,现认为其发病与遗传、精神因素、自身免疫系统密切相关,是多种因素共同作用的结果<sup>[14]</sup>。B 淋巴细胞是 Graves 病自身抗体 TRAb 的来源,在 Graves 病患者外周血和甲状腺组织中均显著增加。当前研发针对 B 淋巴细胞的药物以期从根本上阻断 Graves 病异常免疫应答,成为 Graves 治疗的新方向<sup>[15]</sup>。可以说 B 淋巴细胞在 Graves 病发生和治疗中均发挥着重要的作用。

Graves 病是以 Th2 免疫为主的器官特异性自身免疫性疾病,而 IL-4 是 Th2 细胞分泌的细胞因子,在 Graves 病患者甲状腺组织中高表达<sup>[16]</sup>。B 淋巴细胞的增殖、分化需要多种细胞因子和转录因子协同作用。目前研究发现 IL-4 依赖 STAT6 在 B 淋巴细胞增殖、延长 B 淋巴细胞生存周期及减少 B 淋巴细胞凋亡中发挥着重要的作用<sup>[9]</sup>。IL-4 在 B 淋巴细胞中的转录调控很大程度上依赖于 STAT6。即 IL-4 与 IL-4R 结合后,激活 Jak1 和 Jak3 激酶,而后使得 STAT6 磷酸化(pSTAT6),磷酸化的 STAT6 形成二聚体进入细胞核参与目的基因的转录<sup>[17]</sup>。本课题组既往研究证实了 TRAb 刺激甲状腺细胞后导致甲状腺细胞分泌 IL-4,IL-4 与 IL-4R 结合促进 STAT6 磷酸化,再通过促进增生相关基因 Bcl-xL、Cyclin D1 表达,来促进甲状腺滤泡上皮细胞增生,导致 Graves 病的发生<sup>[18]</sup>。IL-4/STAT6 对 B 淋巴细胞生发中心的形成和抗体类别转换至关重要<sup>[19]</sup>,但目前 IL-4/STAT6 对 B 淋巴细胞增殖、分化尚不清楚。虽然 IL-4 对 Graves 病的发病和 B 淋巴细胞的增殖起着重要的作用,但本研究发现血清 IL-4 水平在 Graves 病组和健康对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

本课题组 mRNA 表达谱芯片结果显示参与激活 B 淋巴细胞增殖的 IL-4R mRNA 在 Graves 病患者 B 淋巴细胞中上调,并且 PCR 验证 IL-4R mRNA 在 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞中显著增加,但流式细胞术检测显示外周血 CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平在 Graves 病组和健康对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。STAT6 作为重要的转录因子,参与细胞的增殖、分化以及免疫调节等许多重要的生物学效应,缺乏会导致 B 淋巴细胞免疫功能受损、糖酵解能力降低以及细胞形态改变,导致各种疾病的发生、发展。STAT6 的活化需要 IL-4 介导,本课题组猜想外周血 CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平在 Graves 病组和健康对照组间无明显差异可能是因为本研究纳入的样本量小,Graves 病组和健康对照组间血清 IL-4 水平无差异所致,本课题组后续将扩大样本量进行深入探讨。甲状腺微环境下 CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋

细胞水平尚不明确,后续需要动物实验进行验证。经过相关性分析发现,IL-4、CD19<sup>+</sup> IL-4R<sup>+</sup> B 淋巴细胞、CD19<sup>+</sup> pSTAT6<sup>+</sup> B 淋巴细胞水平与甲状腺功能和甲状腺抗体均无相关性。虽然 B 淋巴细胞和 IL-4/STAT6 通路在 Graves 病的发生、发展中起着重要作用,但 IL-4/STAT6 通路相关基因并不能反映 Graves 病的疾病状态。

综上所述,Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞显著增加,IL-4/STAT6 信号通路相关基因可能并不影响 Graves 病患者外周血 B 淋巴细胞增殖和 Graves 病的疾病状态。

### 参考文献

- [1] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 301-316.
- [2] ZHA B, WANG L, LIU X, et al. Decrease in proportion of CD19<sup>+</sup> CD24(hi) CD27<sup>+</sup> B cells and impairment of their suppressive function in Graves' disease[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49835.
- [3] 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.
- [4] JIANG X, WANG Y, LI X, et al. Microarray profile of B cells from Graves' disease patients reveals biomarkers of proliferation[J]. Endocr Connect, 2020, 9(5): 405-417.
- [5] DOGAN R N, VASU C, HOLTERMAN M J, et al. Absence of IL-4, and not suppression of the Th2 response, prevents development of experimental autoimmune Graves' disease[J]. J Immunol, 2003, 170(4): 2195-2204.
- [6] 吕元军, 樊继援, 李君, 等. Graves 病患者 IL-4 和 IL-2 水平及其糖皮质激素治疗后的变化[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(3): 229-230.
- [7] 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.
- [8] NAKANISHI K, MATSUI K, KASHIWAMURA S, et al. IL-4 and anti-CD40 protect against Fas-mediated B cell apoptosis and induce B cell growth and differentiation [J]. Int Immunol, 1996, 8(5): 791-798.
- [9] POSSAMAI D, PAGE G, PANES R, et al. CD40L-stimulated B lymphocytes are polarized toward APC functions after exposure to IL-4 and IL-21[J]. J Immunol, 2021, 207(1): 77-89.
- [10] GONZALEZ D G, COTE C M, PATEL J R, et al. Nonredundant roles of IL-21 and IL-4 in the phased initiation of germinal center B cells and subsequent self-renewal transitions[J]. J Immunol, 2018, 201(12): 3569-3579. (下转第 1744 页)



比升高,且高黏液型菌株毒力基因 *rmpA*、*rmpA2* 及 *aerobactin* 的携带率明显高于非高黏液型菌株。但本研究纳入样本量较少,且可供实验室检测的肺炎克雷伯菌毒力基因、炎症指标及临床指征还有很多,高黏液型与非高黏液型肺炎克雷伯菌在毒力和临床特点之间的差异还可进一步研究。

## 参考文献

- [1] 李星宇,申川,王亚东,等.高毒力肺炎克雷伯菌肝脓肿的诊治进展[J].中华传染病杂志,2021,39(2):116-120.
- [2] 邵诗幻,朱继红.高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展[J].中国急救医学,2020,40(10):1011-1015.
- [3] HE Y, GUO X, XIANG S, et al. Comparative analyses of phenotypic methods and 16S rRNA, *khe*, *rpoB* genes sequencing for identification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2016, 109(7):1029-1040.
- [4] 章丹,余方友.血流感染高毒力肺炎克雷伯菌的临床危险因素及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2017,27(16):2353-2355.
- [5] 徐水宝,杨思宇,翁珊珊,等.高毒力肺炎克雷伯菌血清型、毒力基因分布及分子标志物探索[J].微生物与感染,2019,14(6):338-344.
- [6] 宋国滨,王刚,黄颖,等.血流感染肺炎克雷伯菌毒力基因分布及与 CRISPR-CAS 系统相关性研究[J].安徽医科大学学报,2020,55(3):427-431.
- [7] YE M, TU J, JIANG J, et al. Clinical and genomic analysis of liver abscess-causing *Klebsiella pneumoniae* identifies new liver abscess-associated virulence genes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6:165.
- [8] LIU C, SHI J, GUO J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic back-

ground of elderly patients in two teaching hospitals in China[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1031-1041.

- [9] 全国细菌耐药监测网.全国细菌耐药监测网 2014—2019 年细菌耐药性监测报告[J].中国感染控制杂志,2021,20(1):15-31.
- [10] 张颖,李轶,郭思.高毒力肺炎克雷伯菌分子致病机制研究进展[J].检验医学与临床,2020,17(9):1298-1301.
- [11] QU T T, ZHOU J C, JIANG Y, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in East China[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15:161.
- [12] 田李均,王晓丽,肖淑珍,等.医院内高黏液性肺炎克雷伯菌的流行分布、毒力基因及临床特征分析[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(1):43-48.
- [13] YU W L, LEE M F, TANG H J, et al. Low prevalence of *rmpA* and high tendency of *rmpA* mutation correspond to low virulence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. *Virulence*, 2015, 6(2):162-172.
- [14] SHANKAR C, VEERARAGHAVAN B, NABARRO L, et al. Whole genome analysis of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* isolates from community and hospital acquired bloodstream infection[J]. *BMC Microbiol*, 2018, 18(1):6.
- [15] ZHANG R, LIN D, CHAN E W, et al. Emergence of Carbapenem-Resistant Serotype K1 Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strains in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(1):709-711.
- [16] BAILEY D C, DRAKE E J, GRANT T D, et al. Structural and functional characterization of aerobactin synthetase *IucA* from a hypervirulent atrophy of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Biochemistry*, 2016, 55(25):3559-3570.

(收稿日期:2022-11-03 修回日期:2023-04-06)

(上接第 1739 页)

- [11] MOKADA-GOPAL L, BOESER A, LEHMANN C, et al. Identification of novel STAT6-regulated proteins in mouse B cells by comparative transcriptome and proteome analysis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(9):3737-3745.
- [12] WANG W, WANG L, ZHA B. The roles of STAT6 in regulating B cell fate, activation, and function[J]. *Immunol Lett*, 2021, 233:87-91.
- [13] ROSS D S, BURCH H B, COOPER D S, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421.
- [14] HUBER A K, FINKELMAN F D, LI C W, et al. Genetically driven target tissue overexpression of CD40: a novel mechanism in autoimmune disease[J]. *J Immunol*, 2012, 189(6):3043-3053.
- [15] KAHALY G J, STAN M N, FROMMER L, et al. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of graves hyperthyroidism—A Proof-of-concept trial[J]. *J*

*Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3):dgz013.

- [16] KEMP E H, AJJAN R A, METCALFE R A, et al. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(5):726-732.
- [17] NELMS K, KEEGAN A D, ZAMORANO J, et al. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions[J]. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17:701-738.
- [18] JIANG X, ZHA B, LIU X, et al. STAT6 deficiency ameliorates Graves' disease severity by suppressing thyroid epithelial cell hyperplasia [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12):e2506.
- [19] TURQUETI-NEVES A, OTTE M, PRAZERES D C, et al. B-cell-intrinsic STAT6 signaling controls germinal center formation[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(7):2130-2138.

(收稿日期:2022-11-21 修回日期:2023-04-03)