

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.05.004

$\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其亚型在毒性弥漫性甲状腺肿中的分布研究*

王姜琳¹, 梁冬雨², 汪国庆¹, 赵江峰³, 汤明明⁴, 杨慧健^{5△}

1. 上海市嘉定区中心医院检验科, 上海 201800; 2. 上海市嘉定区中心医院中心实验室, 上海 201800;
3. 上海市嘉定区中心医院风湿免疫实验室, 上海 201800; 4. 上海市嘉定区中心医院内分泌科, 上海 201800; 5. 上海中冶医院检验科, 上海 200941

摘要:目的 研究 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其亚型在毒性弥漫性甲状腺肿(GD)中的分布并探讨 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞在 GD 免疫学发病机制中的作用。方法 选取 2022 年 6—12 月上海市嘉定区中心医院内分泌门诊确诊的 GD 患者 59 例作为 GD 组, 另选择同期 65 例健康志愿者作为对照组。检测两组相关甲状腺指标[包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、抗促甲状腺激素受体抗体(TRAb)], 采用流式细胞术检测两组外周血中 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其亚型的比例, 分析 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子 CD69、HLA-DR 及协同刺激分子 CD40 配体(CD40L)与诱导性共刺激分子(ICOS)的表达水平。结果 GD 组 TSH 水平低于对照组, FT3、FT4、TPOAb、TG-Ab、TRAb 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); GD 组 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例高于对照组, V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GD 组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子 CD69、HLA-DR 表达水平及协同刺激分子 CD40L、ICOS 的表达水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 GD 患者外周血 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞亚型改变表现为 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例上调与 V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例下调, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞功能活化并表达协同刺激分子 CD40L、ICOS 可能是促进 GD 产生自身抗体及自身体液免疫应答的重要病理机制。

关键词:毒性弥漫性甲状腺肿; $\gamma\delta$ T 淋巴细胞; 表面活化分子; 协同刺激分子; 诱导性共刺激分子
中图法分类号:R446.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)05-0592-05

Distribution of $\gamma\delta$ T lymphocytes and their subtypes in toxic diffuse goiter*

WANG Jianglin¹, LIANG Dongyu², WANG Guoqing¹, ZHAO Jiangfeng³,
TANG Mingming⁴, YANG Huijian^{5△}

1. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai 201800, China; 2. Department of Central Laboratory, Central Hospital of Shanghai Jiading District, Shanghai 201800, China; 3. Department of Rheumatology Laboratory, Central Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China; 4. Department of Endocrinology, Central Hospital of Jiading District, Shanghai 201800, China; 5. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Zhongye Hospital, Shanghai 200941, China

Abstract: Objective To investigate the distribution of $\gamma\delta$ T lymphocytes and their subtypes in toxic diffuse goiter (GD), and to explore the role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in the immunological pathogenesis of GD. **Methods** A total of 59 GD patients diagnosed in the endocrinology clinic of the Central Hospital of Shanghai Jiading District from June 2022 to December 2022 were selected as the GD group, and 65 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. Two groups of relevant thyroid indicators[including free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyrotropin (TSH), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TG-Ab), anti-thyrotropin receptor antibody (TRAb)] were detected. Flow cytometry was used to detect the proportion of $\gamma\delta$ T lymphocytes and their subtypes in peripheral blood of the two groups, and the expression levels of activating molecules CD69, HLA-DR, co-stimulatory molecules CD40 ligand (CD40L) and inducible co-stimulator molecule (ICOS) on the surface of $\gamma\delta$ T lymphocytes were analyzed. **Results** The level of TSH in the GD group was lower than that in the control group, and the levels of FT3, FT4, TPOAb, TG-Ab and TRAb were higher than those in the control group, and the differences were statis-

* 基金项目:上海市嘉定区科学委员会基金项目(JDKW-2019-W24);上海市卫生和计划生育委员会青年基金项目(20184Y0087)。

作者简介:王姜琳,女,主管技师,主要从事临床免疫及分子诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:shikong6600@163.com。

tically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the proportion of $\gamma\delta T$ lymphocytes between the two groups ($P > 0.05$). The GD group had a significantly higher proportion of $V\delta 1\gamma\delta T$ lymphocytes and a significantly lower proportion of $V\delta 2\gamma\delta T$ lymphocytes than the control group ($P < 0.05$). The expression levels of activating molecules CD69 and HLA-DR and costimulatory molecules CD40L and ICOS on $\gamma\delta T$ lymphocytes in GD group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The proportion of $V\delta 1\gamma\delta T$ cells is up-regulated and $V\delta 2\gamma\delta T$ cells is down-regulated in GD patients. The activation of $\gamma\delta T$ cells and the expression of costimulatory molecules CD40L and ICOS may be an important pathological mechanism to promote the production of autoantibodies and autoimmune humoral immune response in GD.

Key words: toxic diffuse goiter; $\gamma\delta T$ lymphocyte; surface activated molecule; costimulatory molecule; inducible co-stimulator molecule

毒性弥漫性甲状腺肿(GD)是一种器官特异性自身免疫性疾病。临床上 85% 的甲状腺功能亢进均由 GD 引起^[1],患者血清中常存在多种自身抗体,特别是针对促甲状腺激素(TSH)受体的抗促甲状腺激素受体抗体(TRA b)。随着医学科学技术的发展,甲状腺疾病的研究和临床治疗技术取得了进展。但 GD 与其他自身免疫性疾病一致,存在普遍疗效不佳、尚无有效治疗手段的局限,其根本原因在于 GD 的发病机制尚不清楚。有研究表明 GD 的发病机制可能与环境、表观遗传及免疫学机制等因素有关^[2]。人类 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞作为 T 淋巴细胞中的一个特殊群体,主要有 $V\delta 1\gamma\delta T$ 淋巴细胞和 $V\delta 2\gamma\delta T$ 淋巴细胞 2 个亚群。LIU 等^[3]的研究证实桥本甲状腺炎(HT)中 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞活化能够辅助 B 淋巴细胞产生抗体,而 GD 类似于 HT 也是一种以自身体液免疫反应为主要特点的自身免疫性甲状腺疾病,可能与 HT 存在着相似的免疫学发病机制。本文通过研究 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞及其不同亚型在 GD 中的分布情况,分析 GD 中 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞表面活化标志物与协同刺激分子的表达水平,探讨 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞在 GD 免疫学发病机制中可能的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 6—12 月上海市嘉定区中心医院(以下简称本院)内分泌门诊确诊的 GD 患者 59 例作为 GD 组,其中男 16 例,女 43 例,平均年龄为(40.31±11.34)岁;另选择同期 65 例健康志愿者作为对照组,其中男 21 例,女 44 例,平均年龄为(40.72±12.80)岁。两组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。GD 的诊断标准参考《中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺疾病的实验室及辅助检查》^[4],(1)临床表现:①甲状腺功能亢进症状或体质量减轻、心动过速、出汗等;②甲状腺弥漫性肿大;③眼球突出或其他浸润性眼征。(2)实验室检查结果:①甲状腺激素水平升高;② TSH 水平降低;③ TRA b 或甲状腺刺激抗体(TSAb)阳性;④甲状腺对放射性碘(或⁹⁹Tc^mO₄⁻)摄取能力提高。以上诊断标准中,符合以下 3 种情况可作为 GD 纳入标准:(1)至少具有 1 项临床表现和 4 项实验室

检查结果均异常;(2)至少具有 1 项临床表现和实验室检查中 3 项结果异常;(3)至少具有 1 项临床表现和实验室检查中 1~2 项结果异常,且血清中游离甲状腺素(FT4)水平升高维持至少 3 个月以上。排除标准:(1)有其他器质性疾病或自身免疫性疾病;(2)正在使用免疫抑制剂。所有研究对象均知情同意本研究并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核批准通过(批准文号:2019K06)。

1.2 仪器与试剂 别藻蓝蛋白(APC)抗人 CD3、藻红蛋白(PE)抗人 T 淋巴细胞表位 $\gamma\delta T$ (TCR $\gamma\delta T$)、PE 抗人 TCR $V\delta 1\gamma\delta T$ 、PE 抗人 TCR $V\delta 2\gamma\delta T$ 、异硫氰酸荧光素(FITC)抗人 CD69、FITC 抗人 HLA-DR、FITC 抗人 CD40 配体(CD40L)、FITC 抗人诱导性共刺激分子(ICOS)抗体等流式抗体均购自美国 BD 公司,磷酸盐缓冲液(PBS)及 ficoll 淋巴细胞分离液等购自上海生物工程有限公司。所用流式细胞仪为 FACSCanto II(美国 BD 公司),全自动化学发光免疫分析仪(MAGLUMI X8 购自深圳市新产业生物医学股份有限公司,雅培 a3600 免疫流水线购自雅培医疗用品(上海)有限公司,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、TRA b、FT4、TSH 检测试剂均来自雅培医疗用品(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 检测两组甲状腺相关指标 取红管促凝血 3 mL,离心分离血清,采用化学发光法分别检测甲状腺相关指标,包括 FT3、FT4、TSH、TPOAb、TG-Ab、TRA b。

1.3.2 分离外周血单个核细胞(PBMC) 取肝素抗凝新鲜静脉血 4 mL,用 PBS(1:1)稀释后,沿管壁缓慢加入至含有等体积 ficoll 淋巴细胞分离液的试管中,2 500 r/min 离心 20 min;吸取试管中间白色界面层至另一试管中,加入 5 mL PBS 清洗 1 次,1 500 r/min 离心 5 min 后弃上清液,再重复清洗 1 次。轻轻倒去上清液后将细胞沉淀轻轻弹匀,得到所需细胞。

1.3.3 流式细胞术检测 $\gamma\delta T$ 淋巴细胞及其亚型的比例 取 2×10^5 个 PBMC 于试管内,重悬于 100 μ L PBS 中,分别加入相应荧光标记的单克隆抗体 APC-抗

人 CD3, PE-抗人 TCR $\gamma\delta$ T, PE-抗人 TCR V δ 1 $\gamma\delta$ T, PE-抗人 TCR V δ 2 $\gamma\delta$ T, 充分混匀, 室温下避光静置 20 min。PBS 2 mL 洗涤 2 次, 每次 1 500 r/min 离心 10 min, 将细胞重悬于 400 μ L 含有 4% 多聚甲醛的 PBS 中, 置于 4 $^{\circ}$ C 环境下避光保存待测。

1.3.4 流式细胞术检测 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子 D69、HLA-DR 和协同刺激分子 CD40L 及 ICOS 的表达水平 取 2×10^5 个 PBMC 于试管内, 重悬于 100 μ L PBS 中, 加入 APC-抗人 CD3, PE-抗人 TCR $\gamma\delta$ T, FITC-抗人 CD69、抗人 HLA-DR、抗人 CD40L 及抗人 ICOS 等抗体, 室温下避光静置 20 min, PBS 1 mL 洗涤 2 次后, 每次 1 500 r/min 离心 10 min, 将细胞重

悬于 400 μ L 含 4% 多聚甲醛的 PBS 中, 置于 4 $^{\circ}$ C 环境下避光保存待检。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和统计分析。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 *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。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清甲状腺相关指标比较 GD 组 TSH 水平低于对照组, FT3、FT4、TPOAb、TG-Ab、TRAb 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清甲状腺相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(μ IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TG-Ab(IU/mL)	TRAb(IU/L)
对照组	59	3.67 \pm 0.52	12.61 \pm 2.06	1.88 \pm 0.12	1.48 \pm 0.05	3.82 \pm 0.20	0.25 \pm 0.01
GD 组	65	15.44 \pm 1.13	28.20 \pm 1.76	0.40 \pm 0.01	253.85 \pm 36.32	428.65 \pm 42.13	22.75 \pm 1.51
<i>t</i>		-8.41	-7.12	7.51	-5.60	-8.12	-11.99
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组外周血中 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其亚型比例比较 两组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GD 组 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例高于对照组, V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组外周血中 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞及其亚型比例比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	$\gamma\delta$ T 淋巴细胞	V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞	V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞
对照组	59	8.20 \pm 0.65	1.94 \pm 0.27	5.81 \pm 0.31
GD 组	65	7.02 \pm 0.81	2.92 \pm 0.63	4.34 \pm 1.05
<i>t</i>		2.16	-3.21	3.00
<i>P</i>		0.060	0.012	0.017

2.3 两组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子及协同刺激分子的表达水平比较 GD 组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子 CD69、HLA-DR 表达水平及协同刺激分子 CD40L、ICOS 的表达水平均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子及协同刺激分子的表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	CD69	HLA-DR	CD40L	ICOS
对照组	59	1.68 \pm 0.45	27.56 \pm 2.70	0.18 \pm 0.01	0.31 \pm 0.01
GD 组	65	5.72 \pm 0.69	31.96 \pm 2.12	1.44 \pm 0.41	2.22 \pm 0.63
<i>t</i>		-8.55	-2.86	-6.79	-6.63
<i>P</i>		<0.001	0.021	0.002	0.002

3 讨 论

GD 是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病。好发于 30~60 岁的人群, 多见于女性, 男、女发病比例为 1:8, 发病率分别为 0.5%、3.0%^[5-6]。典型临床表现包括高代谢症候群、甲状腺肿大和眼病 3 个方面。GD 同许多其他自身免疫性疾病一样, 缺乏有效治愈手段, 经抗甲状腺药物治疗后复发率高达 30%~50%^[7], 其根本原因在于目前对 GD 的认识不足, 且治疗措施主要为对症治疗。有研究结果显示 GD 的发病机制非常复杂, 涉及免疫、遗传、环境、性别等诸多因素, 其中免疫功能紊乱对其发生、发展起着核心作用^[8], 该疾病的特征是机体产生了病理性的自身抗体 TRAb 和 TPOAb, 本研究中 GD 组 TPOAb、TG-Ab、TRAb 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与 GD 的特征相符。而 GD 中高滴度的抗体提示机体中具有能够辅助 B 淋巴细胞产生抗体的辅助性 T 淋巴细胞存在。

在 B 淋巴细胞功能活化并产生抗体的过程中, 辅助性 T 淋巴细胞发挥着至关重要的作用^[9]: (1) 活化的 T 淋巴细胞通过抗原递呈、上调细胞表面分子等途径增强 T/B 淋巴细胞间的相互作用, 促使 B 淋巴细胞活化并进一步分化为浆细胞且产生抗体; (2) 活化的辅助性 T 淋巴细胞可分泌多种细胞因子参与抗体的类别转换, 从而调节体液免疫应答。B 淋巴细胞活化并产生抗体的过程中, ICOS 及其配体 (ICOSL)、CD40 及 CD40L、淋巴细胞功能相关抗原和细胞间黏附分子等分子共同形成辅助性 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞间的免疫突触, 参与 T/B 淋巴细胞间的相互作

用,并介导 T 淋巴细胞传导 B 淋巴细胞活化信号^[10]。

人类 T 淋巴细胞是一个复杂的细胞群体,根据其表面受体 TCR 的不同,可以将 T 淋巴细胞分为 $\alpha\beta$ T 淋巴细胞与 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 2 类。人类 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面受体 TCR 由 γ 和 δ 2 条肽链组成,根据 $\gamma\delta$ 链表达不同分为 V δ 1 $\gamma\delta$ T、V δ 2 $\gamma\delta$ T 与 V δ 3 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 3 个主要的细胞亚群,其中 V δ 1 $\gamma\delta$ T、V δ 2 $\gamma\delta$ T 这 2 个亚群占 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞的 90% 以上。 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞相似于 $\alpha\beta$ T 淋巴细胞,又有别于 $\alpha\beta$ T 淋巴细胞, $\alpha\beta$ T 淋巴细胞主要参与特异性免疫应答,而 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞兼具特异性和非特异性免疫应答双重特征。 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞多分布在上皮和黏膜等处,在抗感染免疫和肿瘤免疫中发挥着重要作用^[11-12], $\gamma\delta$ T 淋巴细胞在自身免疫性疾病中如何发挥作用目前尚不很清楚,但有研究表明 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞与自身免疫性疾病的发病过程密切相关^[13],文献^[14]中报道在类风湿关节炎(RA)的滑膜、硬皮病的皮肤,以及系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、成人 Still 病、过敏性紫癜及白血病的外周血中 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞数目及亚群均存在改变。在健康人外周血 T 淋巴细胞中, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞所占比例甚少,仅为 1%~5%。V δ 1 $\gamma\delta$ T、V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 2 个亚群作为 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞 2 个主要细胞亚群,具有各自的分布特点,V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞主要分布于皮肤、小肠黏膜和器官等组织,血液中有少量分布;V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞主要分布于血液中,胸腺和黏膜上皮组织中也有少量分布。刘红利等^[15]研究发现 HT 患者甲状腺组织中 $\gamma\delta$ T、V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例较单纯甲状腺肿患者甲状腺组织中 $\gamma\delta$ T、V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例明显上调,两组间 V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例无明显差异,并且 HT 患者甲状腺组织中以 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞为主,符合上述 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞的分布特点;此外其研究也提示 HT 患者外周血 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例略高于健康对照组,但无明显差异,HT 患者外周血 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例明显高于健康对照组,而 V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例略低于健康对照组,无明显差异,其具体原因尚未阐明。本研究中两组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。GD 组 V δ 1 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例高于对照组,V δ 2 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞比例低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。此研究结果与刘红利等^[15]的研究一致,可能因为 GD 类似于 HT 也是一种以自身体液免疫反应为主要特点的自身免疫性甲状腺疾病。

一些学者认为, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞可作为抗原递呈细胞,并且可与其他细胞相互作用调节免疫反应。同时, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞分泌的细胞因子又可以通过增强或抑制免疫球蛋白产生及非特异性的杀伤功能等进一步影响这些疾病的病理进程^[16-17]。RA 炎症关节的滑液中的 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞以表达 V δ 2 $\gamma\delta$ T 的亚群为主,同

时表达 CD69、CD45RO 等活化标志物;用异戊烯焦磷酸刺激培养后能够上调表达抗原递呈细胞样特定细胞分子 HLA-DR、CD80/86 水平,并且将一些可溶性抗原和合成肽呈递给 CD4⁺T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞,从而导致 CD4⁺T 淋巴细胞持续活化,与 RA 的发生、发展密切相关^[18-20]。综合这些研究成果,表明 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞参与了自身免疫性疾病的发生、发展过程,在其过程中具有抗原提呈、免疫调节、辅助 T 淋巴细胞的功能。另有研究发现在 HT 中,活化的 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞通过表达协同刺激分子(CD40L、ICOS)能够辅助 B 淋巴细胞产生抗体^[3],GD 也作为一种以自身体液免疫反应为特点的自身免疫性疾病,它很可能同 HT 存在着相同或相似的发病机制。本研究结果显示,GD 组 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞表面活化分子 CD69、HLA-DR 表达水平及协同刺激分子 CD40L、ICOS 的表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述, $\gamma\delta$ T 淋巴细胞功能活化及其表达协同刺激分子(CD40L、ICOS)可能是促进 GD 产生自身抗体并诱导自身体液免疫应答重要病理机制之一,但具体作用则有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 王晨,何金花,张博学,等.血清 IL-4、T3/T4、FT3/FT4 在 Graves 病患者不同时期的表达水平分析及其对 Graves 病早期诊断意义探讨[J].临床和实验医学杂志,2021,20(12):1300-1304.
- [2] 鲍佳卉,邹俊杰. Graves 病发病免疫学机制研究进展[J].临床军医杂志,2021,49(1):111-113.
- [3] LIU H, ZHENG T, MAO Y, et al. $\gamma\delta$ T cells enhance B cells for antibody production in hashimoto's thyroiditis, and retinoic acid induces apoptosis of the $\gamma\delta$ T cell[J]. Endocrine, 2016, 51(1):113-122.
- [4] 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:甲状腺疾病的实验室及辅助检查[J].中华内科杂志,2007,46(8):697-702.
- [5] 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.
- [6] WANG Y, ZHAO F Y, RIJNTJES E, et al. Role of selenium intake for risk and development of hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(2):568-580.
- [7] 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.
- [8] 周方宇,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.
- [9] 刘芝翠,王树军,曾维宏,等. T 细胞活化促进 B 细胞产生抗体机制的研究[J].现代免疫学杂志,2012,32(6):450-456.

- Akt 通路抑制 HBx 诱导的系膜细胞增殖和细胞外基质沉积[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(11):1247-1254.
- [10] NEPSTAD I, HATFIELD K J, GRØNNINGSÆTER I S, et al. The PI3K-AKT-mTOR signaling pathway in human acute myeloid leukemia (AML) cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2907.
- [11] 付民, 尹星, 常欢, 等. miR-186 通过 Shp2 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对肺腺癌细胞的抑制作用[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(3):349-354.
- [12] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4):dmm047662.
- [13] 刘硕, 周征, 翟文静, 等. 急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植后 aGVHD 的发生与移植中免疫细胞成分的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(2):539-545.
- [14] 党庆秀, 李洋, 郭嫣婷, 等. 基于基因表达数据库的急性髓系白血病细胞焦亡预后分析及 GZMB 调节机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(18):3376-3383.
- [15] DONG Y, JIN X, SUN Z, et al. miR-186 inhibited migration of NSCLC via targeting cdc42 and effecting EMT process[J]. *Mol Cells*, 2017, 40(3):195-201.
- [16] HUA X, XIAO Y, PAN W, et al. miR-186 inhibits cell proliferation of prostate cancer by targeting GOLPH3 [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(8):1650-1660.
- [17] CAO C, SUN D, ZHANG L, et al. miR-186 affects the proliferation, invasion and migration of human gastric cancer by inhibition of Twist1 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48):79956-79963.
- [18] CUI G, CUI M, LI Y, et al. miR-186 targets ROCK1 to suppress the growth and metastasis of NSCLC cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9):8933-8937.
- [19] ZHANG T J, WANG Y X, YANG D Q, et al. Down-regulation of miR-186 correlates with poor survival in de novo acute myeloid leukemia[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(1/2):113-120.
- [20] ZHAO X, WANG Y, DENG R, et al. miR186 suppresses prostate cancer progression by targeting twist1[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):33136-33151.
- [21] 高平章, 韩旭花, 白赛赛, 等. 汉黄芩素抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路影响急性白血病 HL-60 细胞增殖[J]. 泉州师范学院学报, 2017, 35(6):1-5.
- [22] LAMBERT A W, WEINBERG R A. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5):325-338.
- [23] 李京辉, 朱明, 曲海, 等. miR-490-3p 调控 SW1990 胰腺癌细胞上皮间充质转化[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(3):10-17.
- [24] ZHOU H, JIA X, YANG F, et al. miR-148a-3p suppresses the progression of acute myeloid leukemia via targeting cyclin-dependent kinase 6 (CDK6) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):4508-4519.

(收稿日期:2023-08-30 修回日期:2023-12-03)

(上接第 595 页)

- [10] VINUESA C G, TANGYE S G, MOSER B, et al. Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(11):853-865.
- [11] 许颢, 高建莉. $\gamma\delta$ T 细胞及其治疗感染性疾病的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志, 2021, 11(3):179-183.
- [12] 刘玉霞, 张彩. $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤发生、发展的影响及其在肿瘤免疫治疗中的应用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13):1637-1642.
- [13] 韩燕英. $\gamma\delta$ T 细胞在自身免疫病发病中的作用[J]. 江西医药, 2019, 54(8):988-992.
- [14] DUNNE P J, MAHER C O, FREELEY M, et al. CD3e expression defines functionally distinct subsets of V δ 1 T cells in patients with human immunodeficiency virus infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:940.
- [15] 刘红利, 毛羽飞, 许铖铖, 等. 桥本甲状腺炎患者 $\gamma\delta$ T 细胞表面共刺激分子的表达及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2):245-249.
- [16] 吴敏洪, 朱婷婷, 冯婷等. $\gamma\delta$ T 细胞的分类及其功能特质研究的新进展[J]. 医学综述, 2016, 22(13):2497-2501.
- [17] LI H, PAUZA C D. Rapamycin increases the yield and effector function of human $\gamma\delta$ T cells stimulated in vitro [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(3):361-370.
- [18] CONTI L, CASETTI R, CARDONE M, et al. Reciprocal activating interaction between dendritic cells and pamidronate stimulated gammadelta T cells: role of CD86 and inflammatory cytokines [J]. *J Immunol*, 2005, 174(1):252-260.
- [19] HU C Y, QIAN L, MIAO Y, et al. Antigen-presenting effects of effector memory V γ 9V δ 2 T cells in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(3):245-254.
- [20] XUE X H, SOROOSH P, LEON-TABALDO A D, et al. Pharmacologic modulation of ROR γ t translates to efficacy in preclinical and translational models of psoriasis and inflammatory arthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37977.

(收稿日期:2023-09-13 修回日期:2023-11-30)