

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.040

· 专论与综述 ·

甲状腺激素对适应性免疫细胞的作用*

滕方舟¹ 魏颖^{1,2} 崔洁¹ 吾尼且木·吐拉克¹ 汤蔚峰¹ 秦静静¹易拉¹ 朱学懿¹ 董竞成^{1,2Δ}

(1 复旦大学附属华山医院中西医结合科 上海 200040; 2 复旦大学中西医结合研究院 上海 200040)

摘要: 甲状腺激素(Thyroid hormones, THs)参与免疫功能的调节,在固有免疫和适应性免疫中发挥着重要作用。THs 异常分泌所致的免疫功能失调被认为参与了格雷夫斯病和桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病的发生发展。目前,THs 在固有免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞)中的作用已得到了较好的阐明,但 THs 对适应性免疫细胞(T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞)的影响等方面的研究仍未引起足够的重视。因此,本研究从适应性免疫细胞的角度出发,重点讨论了 THs 对这些细胞的发育、分化及功能等方面的影响,为进一步理解 THs 调节免疫功能的作用提供新视角。

关键词: 甲状腺激素;适应性免疫细胞;T 淋巴细胞;B 淋巴细胞

中图分类号: R392.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)05-994-07

Functions of Thyroid Hormones in Adaptive Immune Cells*

TENG Fang-zhou¹, WEI Ying^{1,2}, CUI Jie¹, TULAKE Wuniquimu¹, TANG Wei-feng¹,QIN Jing-jing¹, YI La¹, ZHU Xue-yi¹, DONG Jing-cheng^{1,2Δ}

(1 Department of Integrative Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China;

2 Institutes of Integrative Medicine, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT: Thyroid hormones (THs) are implicated in the modulation of immune function, and play a pivotal role in innate and adaptive immunity. The immune dysfunction caused by abnormal secretion of THs is considered to be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. Recently, the actions of THs in innate immune cells (neutrophils, macrophages, dendritic cells, natural killer cells, mast cells) have been well elucidated. However, how THs affect adaptive immune cells (T lymphocytes and B lymphocytes) still remains ill-defined. Therefore, particularly focusing on the adaptive immune cells, this review will highlight the effects of THs on the development, differentiation and function of these cells, and provide a new perspective for better understanding the mechanisms by which THs modulate immune function.

Key words: Thyroid hormones; Adaptive immune cell; T lymphocyte; B lymphocyte

Chinese Library Classification(CLC): R392.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)05-994-07

前言

甲状腺激素(Thyroid hormones, THs)是细胞代谢、分化、增殖以及组织正常发育的重要调节因子,其主要以四碘甲状腺原氨酸(3,5,3',5'-tetraiodothyronine, T4)和三碘甲状腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine, T3)的形式发挥作用^[1,2]。THs 的异常分泌往往由自身免疫性疾病引起的甲状腺功能障碍所致,如格雷夫斯病(Graves' disease, GD)与桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)等。其中,GD 以 THs 分泌过多引起的甲状腺功能亢进为特征,HT 以甲状腺滤泡结构破坏所致的甲状腺功能异

常为特征^[3]。

越来越多的证据表明,THs 异常分泌所致的免疫功能失调可进一步加重 GD 与 HT 等疾病的自身免疫反应^[3-5]。有学者认为,THs 可维持免疫细胞的活性和功能,如上调单核细胞中 IL-6 的表达,促进多种淋巴细胞亚群的增殖^[6]。此外,甲状腺功能减退可导致体液免疫和细胞免疫的抑制,而甲状腺功能亢进则对免疫反应具有促进作用^[7]。目前,已有大量文献系统地分析和论述了 THs 与巨噬细胞^[8-11]、中性粒细胞^[10,11]、树突状细胞^[9-11]、自然杀伤细胞^[8,11,12]、肥大细胞^[13]等固有免疫细胞的作用关系及其机制。然而,THs 在 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞(以下简称 T

* 基金项目:上海市高水平地方高校创新团队建设项目(20190101)

作者简介:滕方舟(1992-),男,博士研究生,E-mail: 332119934@qq.com

Δ 通讯作者:董竞成(1959-),男,教授,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治若干炎症性疾病临床和基础研究,

E-mail: jcdong2004@126.com

(收稿日期:2021-02-28 接受日期:2021-03-23)

细胞和 B 细胞)等适应性免疫细胞中的作用等方面的相关研究较少受到关注。因此,本文重点关注 T 细胞和 B 细胞,讨论 THs 对其发育、分化及功能等方面的影响,为进一步理解 THs 调节免疫功能的作用提供新视角。

1 THs 作用于细胞的分子生物学机制

1.1 THs 的生成

THs 的分泌受到下丘脑-垂体-甲状腺(Hypothalamus-pituitary-thyroid,HPT)轴的严格调控。下丘脑室旁核内的神经元生成和分泌促甲状腺素释放激素(Thyrotropin-releasing hormone,TRH),TRH 被轴突输送至下垂体,并诱导垂体前叶细胞产生促甲状腺激素(Thyrotropin-stimulating hormone,TSH),TSH 进一步刺激甲状腺滤泡上皮细胞合成 THs(图 1)^[10,15,16]。合成的 THs 中约 90%为 T₄,剩余 10%为 T₃^[17]。这些 THs 大部分被分泌至血液中,并与 THs 转运体(如甲状腺结合球蛋白、甲状腺素视黄质运载蛋白和血清白蛋白)结合,从而被运送至靶组织^[18]。THs 作为一种氨基酸衍生物,其进入组织的细胞内需依靠特定的跨膜转运体,如单羧酸转运蛋白 MCT8 和 MCT10 等^[19]。

1.2 THs 的作用机制

进入细胞内的 THs 主要通过两种机制来发挥作用,分别为基因组机制与非基因组机制。前者涉及甲状腺激素受体(Thyroid hormone receptor,TR),后者与细胞膜、线粒体或细胞质中的受体有关^[2]。一方面,THs 的作用主要由基因组机制介导^[2],即 THs 发挥生物学效应主要依赖于 THs 与细胞核内 TR 的结合^[19]。具体而言,T₃ 通过与 TR 结合形成 T₃-TR 复合物,该复合物进一步结合靶基因启动子区域上特定的 DNA 序列甲状腺激素反应元件(Thyroid hormone responsive elements,TRE)^[15],引起染色质构象改变,激活或抑制基因的一系列转录活动^[20],最终起到调控蛋白表达的作用。另一方面,相对于基因组机制而言,非基因组机制作用速度更快,不需要进入胞核与 TRE 结合^[2]。例如,整合素 $\alpha v \beta 3$ 是一种细胞膜受体,具有与 T₃ 和 T₄ 结合的结构域(S1 和 S2)。S1 结构域与 T₃ 结合可激活磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)通路,增加缺氧诱导因子 1A(HIF1A)基因的转录活性^[22];S2 结构域与 T₃ 和 T₄ 结合能激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK1/2)通路^[22],促进信号转导与转录激活因子 1 α (STAT1 α)、癌基因抑制蛋白(p35)、雌激素受体 α (ER α)等核蛋白的磷酸化^[23]。

1.3 THs 的代谢

在外周循环中,绝大多数 T₄ 和 T₃ 与 THs 转运体结合,结合状态下的 T₄ 和 T₃ 无生理活性。未结合转运体的 T₄、T₃ 称为游离 T₄ 和 T₃ (FT₄ 和 FT₃),只有在游离状态下,T₄ 和 T₃ 才具备生理活性。正常人 FT₄ 的含量约占总 T₄ 的 0.03%,FT₃ 约占总 T₃ 的 0.3%^[24]。当 FT₄、FT₃ 通过跨膜转运体进入细胞后,其会在脱碘酶(Deiodinase,DIO)的催化下进一步代谢。细胞内的 THs 水平受到 DIO 的严格调控。DIO 是一类膜相关酶,主要有 3 种亚型:DIO1、DIO2 和 DIO3,其主要作用为催化 THs 的脱碘反应^[15]。具体而言,DIO1 可将 T₄ 转化为 T₃,也可使其转化为反三碘甲状腺原氨酸(3,5',3'-Triiodothyronine,rT₃);DIO2 可使 T₄ 转化为 T₃;DIO3 可使 T₄ 和 T₃ 分别转化

为 rT₃ 和非活性二碘甲状腺原氨酸(3,3'-Diiodothyronine,3,3'-T₂)^[25]。其中,T₄ 是 T₃ 的激素原,生物活性较低,其在进入细胞后会经过 DIO 的脱碘作用转化为生物活性更高的 T₃^[26]。T₃ 是 THs 发挥生物效应的主要活性形式,约 20%的 T₃ 由甲状腺滤泡上皮细胞直接分泌,80%由 T₄ 转化而来^[27];rT₃ 和 3,3'-T₂ 为 THs 的无活性代谢产物^[28]。THs 的这种代谢机制对维持体内 THs 浓度平衡具有重要意义,可保护组织免受激素过量带来的损害^[15]。

2 适应性免疫细胞的发育、分化及功能

免疫系统在组织损伤、感染或基因毒应激等条件刺激下被激活,产生固有免疫反应^[29],其主要由吞噬细胞(巨噬细胞、中性粒细胞)、抗原递呈细胞(树突状细胞)和自然杀伤细胞等介导^[30]。其中,树突状细胞可通过抗原递呈作用进一步激活适应性免疫反应^[31]。适应性免疫反应的效应细胞主要为 B 细胞和 T 细胞^[32,33]。B 细胞主要通过产生抗体(即免疫球蛋白)来抵御有害抗原的侵袭,参与体液免疫。T 细胞介导细胞免疫,并协助 B 细胞产生抗体^[34,35]。

2.1 T 细胞

T 细胞来源于骨髓中的造血干细胞(Hematopoietic stem cell,HSC)。HSC 经过一系列分化过程后可成为共同淋巴祖细胞(Common lymphoid progenitor,CLP),其沿血液循环迁移至胸腺后,进一步成为早期胸腺祖细胞(Early thymocyte progenitor,ETP)^[36]。ETP 的成熟程度可根据细胞表面标志物 CD4 和 CD8 的表达来确定^[37],其发育过程大致可分为 3 个阶段:开始为 CD4 和 CD8 双阴性(CD4⁻CD8⁻)胸腺细胞,然后为双阳性(CD4⁺CD8⁺)胸腺细胞,最后为成熟的单阳性(CD4⁺CD8⁻或 CD4⁻CD8⁺)胸腺细胞。单阳性胸腺细胞即为发育成熟的初始 CD4⁺T 细胞(Naive CD4⁺T)和初始 CD8⁺T 细胞(Naive CD8⁺T)。至此,具备分化能力的初始 T 细胞发育成熟^[38]。最终,它们离开胸腺,并在外周血液以及次级淋巴器官(脾、淋巴结、扁桃体、阑尾等)中循环^[39]。

初始 T 细胞在外周受到抗原的刺激而被激活,最终进一步分化为具有特定功能的 T 细胞亚群^[33],如初始 CD4⁺T 细胞能分化为不同亚群的辅助性 T(T helper,Th)细胞^[40]。初始 CD8⁺T 细胞分化为细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T)和记忆性 T 细胞(Memory T)^[41]。目前已知的 Th 细胞亚群有 Th1、Th2、Th9、Th17、调节性 T 细胞(Treg)等,各亚群通过表达特定的细胞因子来参与免疫功能的调控^[42]。细胞毒性 T 细胞能直接导致被有害抗原侵入的细胞死亡。记忆性 T 细胞能"记住"以前受到的特定病原体等抗原的刺激,并在特定抗原再次暴露时迅速启动细胞免疫反应(图 1)^[43]。

2.2 B 细胞

与 T 细胞相似,B 细胞也起源于骨髓中的 HSC^[35]。当 HSC 分化至 CLP 阶段时,一部分 CLP 迁移至胸腺发育为 T 细胞,另一部分 CLP 则继续留在骨髓向 B 细胞分化^[32],其依次经历以下 4 个阶段:祖 B 细胞(Pro-B)、前 B 细胞(Pre-B)、未成熟 B 细胞(Immature B)、过渡 B 细胞(Transitional B)。此时,过渡 B 细胞离开骨髓,在外周血中发育为成熟的初始 B 细胞(Naive B)。这些初始 B 细胞在次级淋巴器官中循环,直至被抗原激活,并

经过一系列复杂的分化过程,最终成为浆细胞(Plasmacyte)和记忆 B 细胞(Memory B)(图 1)^[44]。浆细胞可产生大量高亲和力

的抗体,记忆性 B 细胞的存活时间较长,当其再次暴露于相同抗原时可快速启动抗体介导的体液免疫反应^[44]。

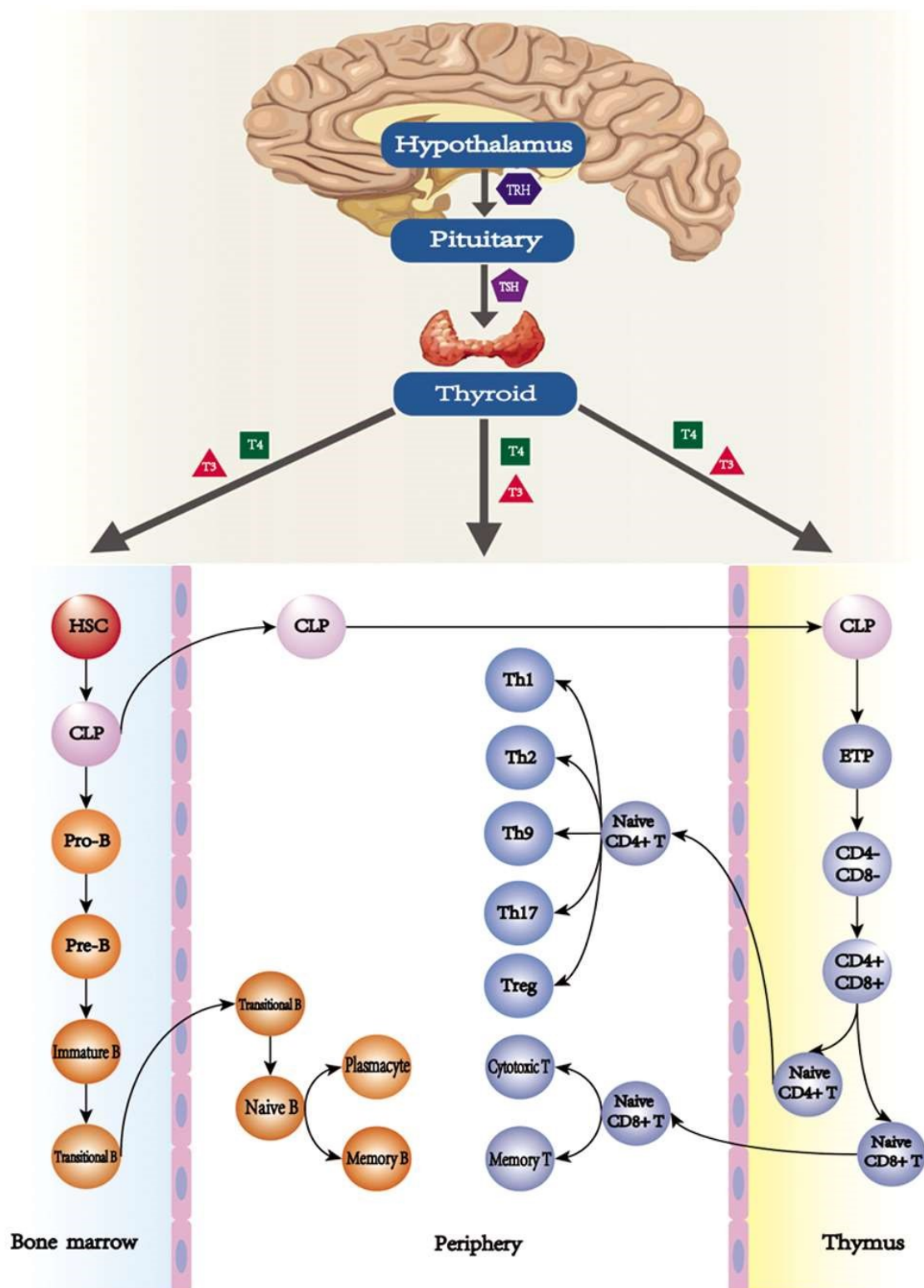


图 1 THs 的生成和 T 细胞、B 细胞的发育与分化

Fig.1 Production of THs and development, differentiation of T cells and B cells.

3 THs 对适应性免疫细胞发育与分化的影响

3.1 THs 与 T 细胞的发育和分化

T3 在 T 细胞的发育和成熟过程中扮演重要角色。有研究检测了 6 周龄雄性 BALB/c 小鼠骨髓和胸腺中 T 细胞及其前

体中 T3 的含量,发现骨髓中发育成熟的初始 T 细胞及其前体细胞 CLP、HSC 等中均能检测到 T3,其中以初始 T 细胞中 T3 的含量最多,其次为 CLP 和 HSC。不同前体 T 细胞 ($CD4^+CD8^+$ 、 $CD4^+CD8^-$ 、 $CD4^-CD8^+$) 中也均能检测到 T3 的存在,且含量均较为丰富。对这些来自不同组织中的 T 细胞及其

前体中 T3 的含量进行比较,结果显示,骨髓 CLP 和初始 T 细胞中 T3 激素的含量明显高于胸腺中的前体 T 细胞(CD4⁺CD8⁺)^[45]。T3 的含量在不同发育阶段的 T 细胞间具有一定的差异性,推测 T 细胞的成熟状态可能决定了其 T3 吸收能力的大小。反过来,不同水平的 T3 对各发育阶段的 T 细胞可能具有不同的调控作用,但其确切作用机制目前仍未可知。

THs 可通过调节 T 细胞中某些特定 RNA 的转录水平来影响多种免疫细胞的分化。miR-29a-3p 是一种非编码的 microRNA (MicroRNA, miRNA), 可靶向抑制表达于 T 细胞中的 T 盒蛋白(T-bet)基因的转录^[46]。T-bet 是 Th 细胞重要的转录因子,不仅能促进 Th1 细胞分化,还可抑制其他 Th 细胞亚群(如 Th2)的分化。此外,其还在自然杀伤细胞及固有淋巴细胞的发育过程中发挥着重要作用^[47]。有研究发现,HT 患者外周血 T 细胞中 miR-29a-3p 表达明显降低,其中,甲状腺功能减退的 HT 患者外周血 FT4 水平明显下降,T 细胞 T-bet mRNA 表达明显升高。进一步的相关性分析发现,所有 HT 患者外周血 T 细胞中 miR-29-3p 表达下调、T-bet mRNA 表达上调与血清 FT4 水平降低有关,同时,T-bet mRNA 水平随着 miR-29a-3p 水平的下降而升高^[48,49]。以上结果提示,FT4 参与了对 miR-29a-3p 基因表达的调控。FT4 水平下降可能导致 miR-29a-3p 转录减少,从而引起 T-bet 表达增高,使得 Th1 分化占据优势,最终促进 HT 的炎症反应。

THs 对 T 细胞分化和增殖的影响具有亚群特异性。CD28 是一种重要的共刺激受体,广泛表达于初始 T 细胞和记忆 T 细胞^[50],其对 T 细胞的激活、增殖和存活至关重要^[51]。T 细胞中 CD28 的丢失被认为与抗原反复刺激引起的细胞复制性老化有关,CD4⁺CD28⁺T 细胞亚群的分化和增殖在多种慢性炎症性疾病中发挥作用^[50]。有证据显示,GD 患者外周血中 CD4⁺CD28⁺T 细胞数量明显高于正常人。在这些 GD 患者中,伴有 Graves 眼病(GO)的患者外周血中 CD4⁺CD28⁺T 细胞数量明显多于无 GO 的 GD 患者,且 CD4⁺CD28⁺T 细胞数量与血清 FT3 和促甲状腺素受体自身抗体(TRAbs)呈正相关,但与 FT4 或 TSH 无关联性^[52],提示 FT3 和 TRAbs 对 CD4⁺CD28⁺T 细胞分化和增殖的促进作用可能是 GD 病情加重的原因之一。相反地,高水平的 T4 对特定 T 细胞亚群的分化和增殖具有抑制作用或无影响。如有研究在高剂量 T4 诱导的甲状腺功能亢进小鼠脾脏中发现,能分泌 IFN- γ 、IL-4、IL-10 的效应 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞数量明显减少^[53];高水平 THs 状态的 GD 患者外周血 CD3⁺CD4⁺T 细胞、CD3⁺CD8⁺T 细胞的比例与 THs 水平正常的 GD 患者、健康人并无差异^[54]。可见,THs 对 T 细胞分化和增殖的作用既可以是促进的,也可以是抑制或无影响的,这取决于 THs 作用于何种 T 细胞亚群。

3.2 THs 与 B 细胞的发育和分化

成人骨髓是含有多种干细胞和祖细胞(如 HSC、内皮祖细胞等)的储藏库^[55,56],来源于骨髓的干细胞被称为骨髓源性干细胞(Bone marrow-derived stem cells, BMDSCs)。有研究通过切除 Wistar 成年雌性大鼠的卵巢和(或)甲状腺,来观察卵巢相关激素和(或)THs 的缺失对这些大鼠 BMDSCs 中 Pro-B 细胞和 Pre-B 细胞增殖活性的影响。结果发现,与正常大鼠比,卵巢相关激素缺失大鼠的 BMDSCs 中,Pro-B 细胞和 Pre-B 细胞的数

量明显增多;THs 缺失大鼠的 BMDSCs 中,上述细胞数量出现减少的趋势,但无统计学意义。进一步研究发现,在同时去除 THs 和卵巢相关激素后,上述细胞数量无明显变化^[7]。提示 THs 可能具有提高 Pro-B 细胞和 Pre-B 细胞活力的作用,并且这种作用可能受到卵巢相关激素的制约,从而使得这些细胞的增殖维持在平衡状态。有学者认为,甲状腺功能减退或低 T3 综合征可通过干扰抗氧化系统引起卵巢的功能障碍^[57],THs 和雌激素之间存在相互作用关系^[58]。然而,THs 如何与卵巢相关激素相互作用来影响上述前体 B 细胞的活力,其内在机制目前仍不明确。

B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)主要在 T 细胞和树突状细胞表达,而并不在 B 细胞中表达^[58],其能通过调节蛋白质合成和能量代谢等基本功能,来延长未成熟、过渡和成熟等不同发育阶段 B 细胞的存活时间^[59]。有研究发现,GD 和 HT 患者血清 BAFF 水平明显高于健康人。进一步将 GD 患者分为活动期(甲状腺功能亢进)和非活动期(甲状腺功能正常)两类,分析发现,活动期 GD 女性患者血清 BAFF 水平明显高于非活动期。且在活动期 GD 女性患者中,血清 BAFF 水平与血清 FT4 水平呈现明显的正相关,但其在非活动期 GD 女性患者及所有 GD 男性患者中无关联性^[60]。一方面,BAFF 增多可能对 THs 进入细胞具有促进作用。另一方面,活动期 GD 患者 THs 的高水平状态也可能促进 T 细胞等多种免疫细胞 BAFF 的生成,从而使不同发育阶段的 B 细胞存活时间延长。但 THs 与 BAFF 这种相互促进的作用,目前仍缺乏可靠的证据说明。另外,BAFF 水平与 THs 只在活动期 GD 的女性患者中具有关联性,这也提示性别相关因素以及免疫功能状态可能参与了 BAFF 和 THs 水平的调控,它们之间具体存在何种关系,也值得深入研究。

有趣的是,BAFF 还参与 T 细胞介导的炎症反应,如 BAFF 可明显抑制慢性阻塞性肺疾病患者外周血 CD8⁺T 细胞的凋亡,促进 Th1 介导的炎症反应和 CD4⁺T 细胞分泌 IFN- γ ^[61]。因此 THs 可能还通过影响 BAFF 来调节 T 细胞的免疫功能。

B 细胞中 THs 含量与 B 细胞的分化状态有关。研究表明,在小鼠腹膜液不同亚群的成熟 B 细胞(CD19⁺CD5⁺和 CD19⁺CD5⁻)中均可检测到 T3 的存在。其中,CD19⁺CD5⁺B 细胞的 T3 含量要明显高于 CD19⁺CD5⁻B 细胞。通过比较来自不同组织中成熟 B 细胞 T3 的含量发现,骨髓中 B 细胞(CD45R⁺)T3 含量明显低于腹膜液中 B 细胞(CD19⁺CD5⁺和 CD19⁺CD5⁻)^[45]。T3 含量在不同亚群 B 细胞中表现出的差异性,也提示 THs 可能在不同亚群的 B 细胞中具有不同的调控作用。

最新的研究表明,甲状腺功能减退小鼠的 B 细胞和 T 细胞数量均减少,并且发现 TR 的缺失可导致 B 细胞数量的减少^[62]。TR 属于核受体超家族,是配体依赖性转录因子,其主要包括 TR α 和 TR β ^[63]。THs 的大部分作用都是通过 TR α 和 TR β 介导的^[64]。TR 基因突变可降低靶组织对 T3 的敏感性,其不仅可导致 THs 抵抗,还可诱发甲状腺癌、垂体瘤、侏儒症和代谢异常等其他病变^[64,65]。据报道,在 TR α /TR β 基因敲除小鼠的脾脏和骨髓中,CD19⁺B 细胞数量明显减少,并且在这些小鼠的脾脏中细胞凋亡率明显增加。因此推测,TR 缺失引起的 CD19⁺B 细胞减少可能与该细胞对程序性死亡的敏感性增加有关^[62]。该研究间接证明了 THs 在 CD19⁺B 细胞分化和增殖过程中具有

重要作用,但其是否调节 B 细胞的凋亡,仍需进一步验证。相反,有研究发现,高水平 THs 状态的 GD 患者外周血中 CD19⁺B 细胞的比例与 THs 水平正常的 GD 患者、健康人无明显差异^[54],THs 似乎并不影响 CD19⁺B 细胞分化和增殖。对于上述研究结果所表现出的矛盾性,目前仍未找到合理的解释。

4 THs 对适应性免疫细胞功能的影响

4.1 THs 与 T 细胞的功能

THs 可影响 T 细胞中细胞因子的生成。THs 水平的过高或过低对 T 细胞中相关细胞因子的生成均具有抑制作用。IL-17 是一种促炎因子,主要由 Th17 细胞分泌^[66]。IL-23 能刺激 Th17 细胞产生 IL-17,并在该细胞的增殖与存活中起重要作用^[67]。有研究发现,甲状腺功能减退的 HT 患者血清中 FT4、IL-17、IL-23 浓度明显低于甲状腺功能正常的 HT 患者,而 FT3 浓度在两者间无明显差异,且 FT4 浓度与 IL-17、IL-23 水平呈正相关,但 FT3 与 IL-17 或 IL-23 水平均无相关性^[68]。低水平的 FT4 可导致 Th17 介导的免疫反应减弱,在一定程度上影响了 T 细胞介导的免疫反应。相反地,有体外实验发现,T4 可明显抑制正常小鼠脾细胞中 T 细胞相关细胞因子 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-10 mRNA 的表达,且随着 T4 干预剂量越高,抑制作用越明显。体内动物实验进一步证实,高剂量 T4 诱导的甲状腺功能亢进小鼠脾脏中的 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-10 mRNA 转录水平也明显降低^[53],提示正常水平的 THs 对维持机体的免疫平衡至关重要。但不同水平的 T4 影响 T 细胞相关炎症因子生成的具体作用机制,有待进一步研究。

THs 还可影响 T 细胞中 Toll 样受体(TLRs)的表达。TLRs 是一种模式识别受体^[69],广泛表达于免疫细胞中^[70],其介导的相关信号通路既可激活固有免疫反应,又能促进适应性免疫反应^[71]。有学者观察了丙硫氧嘧啶治疗前后 GD 女性患者(41 $\pm$ 16.21 岁)外周血 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞中 TLR4 和 TLR2 的表达情况。结果显示,治疗前 GD 患者血清中 THs 浓度明显高于健康人,经过治疗后,THs 水平恢复正常。进一步地,治疗前 GD 患者外周血的 FT3 和 FT4 水平,及 TLR2⁺CD4⁺T 细胞、TLR4⁺CD4⁺T 细胞、TLR2⁺CD8⁺T 细胞和 TLR4⁺CD8⁺T 细胞的比例明显高于健康女性(39.3 $\pm$ 11.3 岁)。与治疗前相比,治疗后 GD 患者甲状腺功能恢复正常(THs 水平降低),且 TLR2⁺CD4⁺T 细胞、TLR2⁺CD8⁺T 细胞的比例明显降低,TLR4⁺CD4⁺T 细胞和 TLR4⁺CD8⁺T 细胞的比例无明显差异。另外还发现,治疗前 GD 患者外周血中 CD4⁺T 细胞 TLR2 表达水平与 FT3 呈正相关^[54]。可见,THs 对 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞表达 TLR4 的影响较弱。高水平的 FT3 可能会促进 CD4⁺T 细胞 TLR2 的高表达。TLR2 介导的相关信号通路的激活可促进 Th1 细胞分泌 IFN- γ 和 Th17 细胞分泌 IL-17^[72]。当 THs 水平超过特定的范围后,其有可能作为一种危险信号被 TLR2 识别,从而激活下游一系列的相关炎症信号通路,加重 GD 的自身免疫反应。考虑到上述研究均为青年女性,因此不排除上述结果是性激素等性别相关因素与 THs 相互作用的结果。此外,高水平的 FT4 与总 T3 状态下,儿童 GD 患者甲状腺中 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的浸润程度明显增强^[73]。THs 可能促进了 T 细胞的激活和向炎症局部迁移。

4.2 THs 与 B 细胞的功能

IL-10 是一种有效的免疫抑制因子,可由几乎所有类型的免疫细胞分泌,其能通过直接或间接作用于固有免疫及适应性免疫系统来拮抗免疫反应^[74]。有研究采用佛波酯和离子霉素在体外非特异性活化来源于 GD 患者的外周血单个核细胞(Peripheral blood mononuclear cells,PBMCs),结果发现调节性 B 细胞中 IL-10 的表达水平与 FT3 浓度呈显著正相关,与 FT4 水平呈边缘显著相关($P=0.059$)^[75]。THs 可能通过促进调节性 B 细胞分泌 IL-10,从而抑制 GD 的炎症反应。

近年来有关 THs 调控 B 细胞功能的直接证据较少,但有研究以 PMSCs 为研究对象来观察 THs 对人体总体适应性免疫功能的影响。PBMCs 是一个包含多种免疫细胞的细胞群^[76],主要由 T 细胞(60.6%)、B 细胞(13.15%)、自然杀伤细胞(15.41%)、单核细胞(9.28%)和树突状细胞(1.16%)等组成^[77]。有学者认为甲状腺功能亢进可引起氧化应激^[77],具体表现为甲状腺功能亢进(THs 水平明显升高)促进 ROS 的产生。氧化应激是细胞和组织中活性氧(Reactive oxygen species,ROS)的产生与清除失去平衡的一种现象。ROS 主要由线粒体产生,当其生成过量时会导致慢性炎症的发生^[78,79]。有研究观察了 2 型糖尿病(T2DM)患者和健康人 PBMCs 中总淋巴细胞的线粒体膜电位(MMP)以及 ROS 浓度的变化。结果显示,T2DM 患者的 MMP 大小以及 ROS 浓度明显高于健康人。进一步采用高浓度(50 nmol/L)的 T3 体外刺激所有受试者的 PBMCs 发现,总淋巴细胞的 MMP 大小以及 ROS 浓度要明显高于刺激前,且 ROS 增多的程度大于 MMP 增加的程度^[80]。说明高浓度的 T3 能促进淋巴细胞线粒体中 ROS 和能量的产生,这种 T3 诱导的淋巴细胞线粒体功能异常可能参与了糖尿病炎症反应的发生。然而,该研究并没有对 PMSCs 中的淋巴细胞亚群进行进一步的分离和研究,THs 对氧化应激的调控具体作用在哪种淋巴细胞亚群,目前仍不明确。

5 结语

综上,THs 能促进适应性免疫细胞的发育和成熟,并对这些细胞分化和增殖的作用具有亚群特异性,同时,也可调控适应性免疫细胞的功能。目前 THs 调控适应性免疫细胞的确切机制尚未完全阐明,其仍存在较多值得深入研究的地方,具体总结如下:

首先,THs 在细胞中发挥生物效应是通过基因组机制及非基因组机制调控相关靶基因的转录来实现的,但 THs 对适应性免疫细胞的发育、分化和功能的调控分别涉及到哪些靶基因,目前关于这方面的知识仍知之甚少。

其次,目前学术界对 THs 和免疫细胞间相互作用关系的理解仍处在起步阶段,多数研究仅停留在相关性分析的层面。关于两者间的相互作用关系,部分研究的结果是较难解释甚至是矛盾的。因此,笔者对此进行了以下总结:一方面,THs 能调控适应性免疫细胞的发育、分化和功能,且 THs 对这些细胞的影响可能是与性激素共同作用的结果^[721,54]。可以推测,包括 THs 在内的多种内分泌激素可能共同组成了一个对免疫系统的调控网络,这是值得我们深入挖掘和研究的。另一方面,免疫细胞也可调节 THs 的分泌。有学者提出了一种免疫系统影响

THs 分泌的模式^[8],即在急性感染时,免疫系统对病原体作出免疫应答,产生一系列促炎因子。促炎因子又可促进第三脑室的胶质细胞中 T4 向 T3 的转化,从而负反馈抑制 TRH 和 TSH 的释放,降低 THs 生成。然而,有关免疫系统影响 THs 生成和作用等方面的研究目前仍较缺乏。

再次,THs 对适应性免疫细胞分化和增殖的作用具有亚群特异性,分析其作用机制可能是由于不同细胞中 THs 的含量不同。进一步推测,THs 含量的不同又可能是由于转入细胞内的 THs 浓度或 DIO 催化 T4 转化为 T3 的反应程度不同,导致不同细胞内 T3(THs 的主要活性形式)的水平不一致,从而使不同细胞内相关基因的转录及蛋白的表达出现差异,最终体现为 THs 对不同亚群细胞作用的特异性。另外,我们也不能排除非活性形式的 THs(如 rT3 和 T2 等)在细胞内发挥作用的可能。

最后,THs 对适应性免疫细胞的作用可能是 GD、HT 等疾病的重要病理环节。因此,阐明 THs 作用于适应性免疫细胞的确切机制,可为自身免疫性甲状腺疾病的治疗提供新的思路。另外,THs 对适应性免疫细胞的调控作用大部分是基于 GD 或 HT 等甲状腺疾病状态下观察到的结果。在健康或其他非甲状腺疾病状态下,THs 的作用是否会发生改变,也是值得我们关注的。

致谢

衷心感谢上海市“高水平地方高校创新团队建设项目”的经费支持。

参考文献(References)

- [1] Cremaschi GA, Cayrol F, Sterle HA, et al. Thyroid hormones and their membrane receptors as therapeutic targets for T cell lymphomas[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 109: 55-63
- [2] Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(2): 111-121
- [3] 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 Physiol*, 2019, 234(3): 2204-2216
- [4] Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, et al. Chemokines in hyperthyroidism [J]. *J Clin Transl Endocrinol*, 2019, 16: 100196
- [5] Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness [J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35(2): 375-388
- [6] Hodkinson CF, Simpson EE, Beattie JH, et al. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years[J]. *J Endocrinol*, 2009, 202(1): 55-63
- [7] Mogharbel BF, Abdelwahid E, Irioda AC, et al. Bone marrow-derived stem cell populations are differentially regulated by thyroid or/and ovarian hormone loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2139
- [8] De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, et al. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level[J]. *Thyroid*, 2011, 21(8): 879-890
- [9] Jara EL, Munoz-Durango N, Llanos C, et al. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin [J]. *Immunol Lett*, 2017, 184: 76-83
- [10] Van Der Spek AH, Fliers E, Boelen A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(2): R67-R81
- [11] Montesinos MDM, Pellizas CG. Thyroid hormone action on innate immunity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 350
- [12] Lee EK, Sunwoo JB. Natural killer cells and thyroid diseases [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(2): 132-137
- [13] Landucci E, Laurino A, Cinci L, et al. Thyroid hormone, Thyroid hormone metabolites and mast cells: A less explored issue [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 79
- [14] Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 173: 135-145
- [15] Mondal S, Raja K, Schweizer U, et al. Chemistry and biology in the biosynthesis and action of thyroid hormones [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, 55(27): 7606-7630
- [16] Skah S, Uchuya-Castillo J, Sirakov M, et al. The thyroid hormone nuclear receptors and the Wnt/beta-catenin pathway: An intriguing liaison[J]. *Dev Biol*, 2017, 422(2): 71-82
- [17] Novitzky D, Cooper DK. Thyroid hormone and the stunned myocardium[J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(1): R1-8
- [18] Anyetee-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues [J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(1): R19-R34
- [19] Braun D, Schweizer U. Thyroid hormone transport and transporters [J]. *Vitam Horm*, 2018, 106: 19-44
- [20] Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 467: 49-59
- [21] Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-Apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 4986
- [22] Davis PJ, Leonard JL, Lin HY, et al. Molecular basis of nongenomic actions of thyroid hormone[J]. *Vitam Horm*, 2018, 106: 67-96
- [23] Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, et al. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 99-115
- [24] Accorroni A, Chiellini G, Origlia N. Effects of thyroid hormones and their metabolites on learning and memory in normal and pathological conditions[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(3): 225-236
- [25] Chattergoon NN. Thyroid hormone signaling and consequences for cardiac development[J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(1): T145-T160
- [26] Lazcano I, Hernandez-Puga G, Robles JP, et al. Alternative ligands for thyroid hormone receptors [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 493: 110448
- [27] Wang Y, Zhou S, Bao J, et al. Low T (3) levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7): 559-566
- [28] Stepien BK, Huttner WB. Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 209
- [29] Gasteiger G, D'osualdo A, Schubert DA, et al. Cellular innate immunity: An old game with new players [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(2): 111-125
- [30] Hato T, Dagher PC. How the innate immune system senses trouble and causes trouble [J]. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2015, 10(8): 1459-1469

- [31] Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune system [J]. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2015, 10(7): 1274-1281
- [32] Van Schoonhoven A, Huylebroeck D, Hendriks RW, et al. 3D genome organization during lymphocyte development and activation [J]. *Brief Funct Genomics*, 2020, 19(2): 71-82
- [33] Olsen Saraiva Camara N, Lepique AP, Basso AS. Lymphocyte differentiation and effector functions [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 510603
- [34] Barrio L, Roman-Garcia S, Diaz-Mora E, et al. B cell development and T-dependent antibody response are regulated by p38gamma and p38delta[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 189
- [35] Galloway A, Turner M. Cell cycle RNA regulons coordinating early lymphocyte development[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2017, 8(5): e1419
- [36] Taniuchi I. CD4 helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 579-601
- [37] Lee JY, Han AR, Lee DR. T lymphocyte development and activation in humanized mouse model[J]. *Dev Reprod*, 2019, 23(2): 79-92
- [38] Zúñiga-Pflücker JC. T-cell development made simple [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(1): 67-72
- [39] Savino W, Mendes-Da-Cruz DA, Lepletier A, et al. Hormonal control of T-cell development in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(2): 77-89
- [40] Rebhahn JA, Deng N, Sharma G, et al. An animated landscape representation of CD4⁺T-cell differentiation, variability, and plasticity: insights into the behavior of populations versus cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(8): 2216-2229
- [41] Gerritsen B, Pandit A. The memory of a killer T cell: models of CD8 (+) T cell differentiation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(3): 236-241
- [42] Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 34: 130-136
- [43] Omilusik KD, Goldrath AW. The origins of memory T cells [J]. *Nature*, 2017, 552(7685): 337-339
- [44] Martin-Subero JI, Oakes CC. Charting the dynamic epigenome during B-cell development[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 139-148
- [45] Pallinger E, Kiss GA, Csaba G. Hormone (ACTH, T3) content of immunophenotyped lymphocyte subpopulations [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2016, 63(4): 373-385
- [46] Zhu D, Tian J, Wu X, et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(12): 165540
- [47] Zhang J, Marotel M, Fauteux-Daniel S, et al. T-bet and Eomes govern differentiation and function of mouse and human NK cells and ILC1 [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(5): 738-750
- [48] Tokic S, Stefanic M, Glavas-Obrovac L, et al. miR-29a-3p/T-bet regulatory circuit is altered in T cells of patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 264
- [49] Tokic S, Stefanic M, Glavas-Obrovac L, et al. The expression of T cell FOXP3 and T-Bet is upregulated in severe but not euthyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3687420
- [50] Lee GH, Lee WW. Unusual CD4 (+)CD28 (-) T cells and their pathogenic role in chronic inflammatory disorders [J]. *Immune Netw*, 2016, 16(6): 322-329
- [51] Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 973-988
- [52] Wang F, Chen L, Shen Q, et al. Characterization and clinical relevance of circulating CD4⁺CD28⁺T cells in Graves' disease [J]. *Immunol Lett*, 2015, 165(1): 47-51
- [53] Yao C, Zhang J, Wang L, et al. Inhibitory effects of thyroxine on cytokine production by T cells in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(13): 1747-1754
- [54] Polak A, Grywalska E, Klatka J, et al. Toll-like receptors-2 and -4 in Graves' disease-key players or bystanders?[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4732
- [55] Cervello I, Gil-Sanchis C, Santamaria X, et al. Human CD133 (+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6): 1552-1560 e1551-1553
- [56] Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow-derived stem cells[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3483-3493
- [57] Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6757154
- [58] Ferraccioli G, Gremese E. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptors: fakes and facts [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 190(3): 291-292
- [59] Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-receptor in B cell selection and survival[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2285
- [60] Lin JD, Wang YH, Fang WF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 96-102
- [61] Gao S, Chen J, Xie J, et al. The effects of BAFF on T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 66
- [62] Sanchez A, Contreras-Jurado C, Rodríguez D, et al. Hematopoiesis in aged female mice devoid of thyroid hormone receptors [J]. *J Endocrinol*, 2020, 244(1): 83-94
- [63] Aranda A, Alonso-Merino E, Zambrano A. Receptors of thyroid hormones [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2013, 11(1): 2-13
- [64] Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(2): 139-170
- [65] Van Gucht ALM, Moran C, Meima ME, et al. Resistance to thyroid hormone due to heterozygous mutations in thyroid hormone receptor alpha[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2017, 125: 337-355
- [66] Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(3): 230-241
- [67] Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3394
- [68] Konca Degertekin C, Aktas Yilmaz B, Balos Toruner F, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Cytokine*, 2016, 80: 13-17
- [69] Brennan JJ, Gilmore TD. Evolutionary origins of Toll-like receptor signaling [J]. *Molecular biology and evolution*, 2018, 35(7): 1576-1587

- MCF-7 细胞增殖及 p-PTEN 表达的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(12): 5
- [14] 张素香, 赵健, 张宁刚, 等. 负性情绪对原发性胃癌患者癌基因及幽门螺杆菌感染的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(12): 1834-1837
- [15] Lee S Y, Byeon S. Reducing tumor invasiveness by ramucirumab and TGF- β receptor kinase inhibitor in a diffuse-type gastric cancer patient-derived cell model[J]. *Front Oncol*, 2021, 10(20): 7253-7262
- [16] Chen D, Xu X Y, Wang M R, et al. Preparation and in vitro evaluation of fused deposition modeling 3D printed verapamil hydrochloride gastric floating formulations [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(2): 348-354
- [17] Chen S, Chen C, Hu Y, et al. Three-Dimensional Ex Vivo Culture for Drug Responses of Patient-Derived Gastric Cancer Tissue [J]. *Front Oncol*, 2020, 10(12): 614096
- [18] Li H, Liu B, Zhang Y, et al. 3D IFPN: Improved Feature Pyramid Network for Automatic Segmentation of Gastric Tumor[J]. *Front Oncol*, 2021, 11(9): 618496
- [19] Li H, Wang C, Lan L, et al. High expression of vinculin predicts poor prognosis and distant metastasis and associates with influencing tumor-associated NK cell infiltration and epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2021, 13(4): 5197-5225
- [20] Wang Q, Yang HX, Zhang L, et al. Replication of 3D laparoscopic membrane anatomic radical gastrectomy for gastric cancer [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2019, 22(5): 423-426
- [21] Walter B, Krieger Y S, Wilhelm D, et al. Evaluation of improved bi-manual endoscopic resection using a customizable 3D-printed manipulator system designed for use with standard endoscopes: a feasibility study using a porcine ex-vivo model[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(6): 881-887
- [22] Bedford M R, Stein H H, Wei J, et al. Case Report: Neoadjuvant PD-1 Blockade Plus Concurrent Chemoradiotherapy in Unresectable Locally Advanced Gastric Cancer Patients[J]. *Transl Anim Sci*, 2020, 10(9): 554040
- [23] Cui H, Liu GX, Deng H, et al. Comparison of short-term efficacy between robotic and 3D laparoscopic-assisted D2 radical distal gastrectomy for gastric cancer [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2020, 23(4): 350-356
- [24] Cherne M D, Sidar B, Sebrell T A, et al. A Synthetic Hydrogel, Vitro-Gel(®) ORGANOID-3, Improves Immune Cell-Epithelial Interactions in a Tissue Chip Co-Culture Model of Human Gastric Organoids and Dendritic Cells[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(9): 707891
- [25] Liu H, Wang F, Liu B, et al. Application of three-dimensional reconstruction with a Hisense computer-assisted system in upper pancreatic lymph node dissection during laparoscopic-assisted radical gastrectomy [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(5): 730-737
- [26] Wen Z, Xiong D, Zhang S, et al. Case Report: RAB10-ALK: A Novel ALK Fusion in a Patient With Gastric Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 11(9): 645370
- [27] Kanaji S, Yamazaki Y, Kudo T, et al. Comparison of laparoscopic gastrectomy with 3-D/HD and 2-D/4 K camera system for gastric cancer: a prospective randomized control study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 30(1): 168-171
- [28] Widya A R, Monno Y, Okutomi M, et al. Stomach 3D Reconstruction Using Virtual Chromoendoscopic Images [J]. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 2021, 9(2): 211-218
- [29] Yoon J H, Jun C H, Han J P, et al. Endoscopic repair of delayed stomach perforation caused by penetrating trauma: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(5): 1228-1236
- [30] Shi J, Shen H, Gao Q, et al. Evaluation of gastric emptying in patients with gastroparesis by three-dimensional ultrasound [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16): 1343
- [31] Tanaka R, Imai Y, Honda K, et al. Intelligent Algorithm-Based Magnetic Resonance Imaging in Radical Gastrectomy under Laparoscope [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 21(13): 1701447

(上接第 1000 页)

- [70] Wieck A, Grassi-Oliveira R, Do Prado CH, et al. Toll-like receptor expression and function in type I bipolar disorder [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 54: 110-121
- [71] Kaur A, Kannan D, Mehta SK, et al. Synthetic Toll-like receptor agonists for the development of powerful malaria vaccines: a patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(11): 837-847
- [72] Flaherty S, Reynolds JM. TLR function in murine CD4(+) T lymphocytes and their role in inflammation [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1390: 215-227
- [73] Ben-Skowronek I, Szwedczyk L, Kulik-Rechberger B, et al. The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis [J]. *World J Pediatr*, 2013, 9(3): 245-250
- [74] Saxena A, Khosraviani S, Noel S, et al. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy [J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 27-34
- [75] Kristensen B, Hegedus L, Lundy SK, et al. Characterization of regulatory B cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127949
- [76] Alfatni A, Riou M, Charles AL, et al. Peripheral blood mononuclear cells and platelets mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and circulating mtDNA in cardiovascular diseases [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 311
- [77] Sen P, Kemppainen E, Orešič M. Perspectives on systems modeling of human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Front Mol Biosci*, 2017, 4: 96
- [78] Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8416763
- [79] Hussain T, Tan B, Yin Y, et al. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 7432797
- [80] Anthonsen S, Larsen J, Pedersen PL, et al. Basal and T(3)-induced ROS production in lymphocyte mitochondria is increased in type 2 diabetic patients [J]. *Horm Metab Res*, 2013, 45(4): 261-266
- [81] Klein JR. The immune system as a regulator of thyroid hormone activity [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006, 231(3): 229-236