口腔扁平苔藓与自身免疫性甲状腺疾病共存的免疫机制探讨

王雅慧,郝一龙,唐帆,陈谦明

浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心 浙江省口腔生物医学重点实验室 浙江大学癌症研究院,浙江 杭州 310006

[摘要] 口腔扁平苔藓(OLP)是一种病因尚未完全明确的慢性炎症性口腔黏膜疾病。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一类以甲状腺特异性抗体异常增多为特点的自身免疫性疾病。近年来,越来越多的研究表明,临床上OLP患者伴发AITD的概率呈上升趋势。两者的发生发展可能与口腔角质形成细胞表达甲状腺自身抗原、辅助性T细胞(Th)1/Th2和Th17/调节性T细胞亚群的失衡、滤泡Th细胞和趋化因子数量及功能异常以及CD8⁺T细胞特异性杀伤靶细胞等有关。本文就OLP与AITD可能共存的免疫机制作一综述,以期从免疫学角度为两者的诊疗提供思路。

[关键词] 口腔扁平苔藓;自身免疫性甲状腺疾病;桥本甲状腺炎;格雷夫斯病;发病机制;免疫学

[中图分类号] R781.5;R581 **[文献标志码]** A

Immune mechanisms involved in the coexistence of oral lichen planus and autoimmune thyroid diseases

WANG Yahui, HAO Yilong, TANG Fan, CHEN Qianming (Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine & Clinical Research Center for Oral Diseases of Zhejiang Province, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: CHEN Qianming, E-mail: qmchen@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-5371-4432>

[Abstract] Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory oral mucosal disease with unclear etiology. Autoimmune thyroid diseases (AITD) is a type of autoimmune disease characterized by increased thyroid-specific antibodies. In recent years, more and

收稿日期:2021-02-01 接受日期:2021-03-22

基金项目:国家自然科学基金创新研究群体项目(82001047);浙江省重点研发计划(2021C03074)

第一作者:王雅慧,硕士研究生,主要从事口腔黏膜病的病因与防治的研究;E-mail: yhwang9703@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-9776-2057>

通信作者:陈谦明,教授,主任医师,博士生导师,主要从事口腔黏膜病的病因及防治研究;E-mail: qmchen@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5371-4432>

more studies have found that the incidence of AITD is increased in OLP patients. The occurrence and development of OLP and AITD may be related to the expression of thyroid autoantigen in oral keratinocytes, the imbalance of thyroid hormone (Th)1/Th2 and Th17/Treg cell subsets, the abnormal quantity and function of follicular helper T cells and chemokines and the specific killing ability of CD8⁺T cells to target cells. In this article, the possible immune mechanisms involved in the coexistence of OLP and AITD are reviewed to provide insights for the diagnosis, treatment and prevention of these two diseases from the perspective of immunology.

[**Key words**] Oral lichen planus; Autoimmune thyroid disease; Hashimoto disease; Graves disease; Pathogenesis; Immunology

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(2): 222-228.]

[**缩略语**] 口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP); 桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT); 自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD); 格雷夫斯病(Graves disease, GD); 游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3); 游离甲状腺素(free thyroxine, FT4); 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH); 总三碘甲腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3); 总甲状腺素(total thyroxine, TT4); 甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAAb); 甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb); 人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA); 促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSHR); 促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb); 辅助性T细胞(helper T cell, Th); 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg); 滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 干扰素(interferon, IFN); 白介素(interleukin, IL); 叉头型转录因子(forkhead transcription factor, Foxp); 趋化因子CXC亚家族受体(CXC subfamily receptor, CXCR); 诱导性共刺激分子(inducible costimulator, ICOS); γ 干扰素诱导蛋白(interferon γ -inducible protein, IP); T细胞激活低分泌因子(reduced upon activation, normal T cell expressed and secreted factor, RANTES)

OLP是一种常见的慢性炎症性口腔黏膜疾病,好发于30~60岁的女性^[1]。OLP的恶性转化率为0.4%~12.5%,世界卫生组织将其定义为口腔黏膜潜在恶性的疾病^[2-3]。OLP病因尚不明确,可能与免疫因素、遗传因素、感染因素、精神因素、内分泌因素和微循环障碍等有关。有研究报道,OLP与一些全身性疾病,如肝炎、高血压、糖尿病、甲状腺疾病等可同时发生^[4-5]。临床上某些甲状腺结节、HT等甲状腺疾病患者常伴发OLP^[6]。与其他口腔黏膜疾病患者相比,OLP患者的甲状腺激素水平和甲状腺相关抗体表达常有异常^[7-8]。因此,我们推测OLP与甲状腺疾病可能存在一定的相关性。

甲状腺是机体重要的内分泌器官之一,可分

泌甲状腺激素,促进机体新陈代谢,维持机体的正常生长发育。甲状腺疾病是内分泌系统常见的疾病,患病率约为20%,女性多见^[9]。其中,AITD发病率高于5%^[10],主要包括以自身甲状腺组织为抗原引起甲状腺功能减退的HT和以甲状腺激素分泌异常增多为特征进而引起甲状腺毒症的GD^[11-12]。临床上,通过测定患者血清FT3、FT4、TSH、TT3、TT4、TGAAb和TPOAb等七项指标的变化对甲状腺疾病进行筛查和诊断。其中,FT3、FT4、TSH、TT3、TT4是反映甲状腺功能状态和代谢能力的指标,对甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进有诊断意义;而TGAAb和TPOAb在AITD的发生、发展、转归以及诊断和鉴别诊断中具有重要作用。

1994年,Kurgansky等^[13]首次报道了OLP与

甲状腺功能减退有关。2017年,Dan等^[14]通过计算机和人工检索对2016年8月前涉及OLP与甲状腺疾病关联的8篇文献进行荟萃分析,发现OLP与甲状腺疾病相关性的比值比从1.71(95%CI:0.98~2.99)到4.16(95%CI:2.38~7.29)不等,OLP患者与健康对照组之间甲状腺疾病患病率的差异具有统计学意义。近年来,越来越多的研究表明AITD和OLP的关联密切^[15-16],但两者发生的具体机制尚不明确。有报道称,遗传因素、环境因素和免疫因素在AITD和OLP的发生发展中起一定作用。HLA是最早被发现的与AITD发病有关的基因,已证实*HLA-DRw9*等位基因与HT和OLP关系密切,因此有学者推测两者可能具有相似的遗传背景^[17]。另有研究报道某些环境因素如丙型肝炎病毒感染、维生素D缺乏和激素水平变化也可能调控两者的产生和进展^[18-21]。

近年来,免疫因素在OLP和AITD共存中的作用受到了越来越多的关注。OLP中的抗原特异性机制主要指基底层角质形成细胞的抗原提呈作用和CD8⁺T细胞对基底层细胞的杀伤作用,非特异性机制是指OLP病变中肥大细胞脱颗粒和基质金属蛋白酶的激活^[18]。AITD是一类常见的由T细胞介导的器官特异性自身免疫性疾病,其

发病机制是由于机体免疫耐受下降产生甲状腺特异性自身抗体,同时T细胞和B细胞浸润甲状腺, T细胞来源的细胞因子也可直接损害甲状腺细胞,进而导致甲状腺功能障碍^[19-20]。因此,OLP和AITD的组织学表现均涉及以T细胞为主的炎性浸润,且OLP患者血清中出现甲状腺特异性抗体的频率高于健康对照组^[8],这两种疾病可能存在相似的免疫学机制,本文结合2016年以来的文献就此进行探讨(图1)。

1 甲状腺特异性抗体诱导口腔黏膜角质形成细胞凋亡

甲状腺特异性抗体主要包括TPOAb、TGAb和TRAb,它们在正常情况下滴度较低,而在AITD患者中常有升高。其中,TPOAb、TGAb对HT的敏感度和特异度更高,TRAb的存在和升高则是GD主要致病因素^[21]。TRAb与TSHR结合,激活腺苷酸环化酶信号系统,将腺苷三磷酸转化为环腺苷酸,刺激甲状腺激素的合成分泌,引起甲状腺功能亢进^[22]。TPOAb可能通过激活补体级联反应或通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用促进AITD的发生^[23]。

研究发现,TPOAb和TGAb能够诱导皮肤上

实线代表已证实,虚线代表尚未证实。T3:三碘甲状腺原氨酸;T4:甲状腺素;GD:格雷夫斯病;HT:桥本甲状腺炎;CTL:细胞毒性T淋巴细胞;TSH:促甲状腺激素;TSHR:促甲状腺激素受体;TRAb:促甲状腺激素受体抗体;TGAb:甲状腺球蛋白抗体;TPO:甲状腺过氧化物酶;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;ADCC:抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用;TNF:肿瘤坏死因子;IL:白介素;Th:辅助T细胞;Th:滤泡辅助性T细胞;Treg:调节性T细胞;RANTES:T细胞激活活性低分泌因子;CXCL:趋化因子CXC亚家族配体;CXCR:趋化因子CXC亚家族受体。

图1 口腔扁平苔藓与自身免疫性甲状腺疾病相关联的免疫学机制

Figure 1 The immunological mechanism of oral lichen planus and autoimmune thyroid disease

皮细胞损伤^[24]。口腔黏膜角质形成细胞与皮肤角质形成细胞相似,表达 TSHR 和甲状腺球蛋白的 mRNA,并能够被 TRAb 和 TGAbs 识别,导致角质形成细胞破坏^[25]。有学者推测,血液循环中的 TPOAb 会与角质形成细胞膜上的未知蛋白发生交叉反应^[26],甲状腺自身抗体触发 CD95-(Fas/Apo-1)介导角质形成细胞凋亡^[27]。随后,周围的抗原提呈细胞内化和加工凋亡小体,活化 T 细胞,进而激活并促进 OLP 发生的抗原特异性机制和非特异性机制。据报道,OLP 病变严重程度与 TPOAb 水平相关^[15]。因此,OLP 和 AITD 共存可能与口腔角质形成细胞表达甲状腺自身抗原有关。

2 CD₄⁺ T 细胞亚群失衡引起特异性细胞因子异常表达导致 OLP 和 AITD 发生发展

CD₄⁺ T 细胞可以分化为多个不同的亚群,包括 Th1、Th2、Treg、Th17 和 Tfh 等,它们会产生特定的细胞因子^[28]。正常情况下,T 细胞亚群之间保持着一种动态平衡,使机体的免疫功能处于稳定状态。这种平衡打破则会引发疾病。

2.1 Th1/Th2 细胞亚群失衡

Th1 细胞亚群主要分泌 Th1 型细胞因子,包括 TNF- α 、IFN- γ 、IL-8 等;Th2 细胞亚群主要分泌 Th2 型细胞因子,包括 IL-4、IL-6 等。目前多以 Th1、Th2 型细胞因子的变化作为评价 Th1/Th2 平衡状态的标准。研究发现,Th1/Th2 细胞漂移在 AITD 发生中的作用不可忽视^[29]。HT 以甲状腺组织破坏为特征,促炎细胞因子 IL-2、TNF- α 、IL-12 等有明显升高,表明 HT 是 Th1 主导型 AITD^[30];而与体液免疫有关的细胞因子 IL-4 和 IL-5 则在 GD 中明显升高,表明 GD 是 Th2 主导型 AITD。Th1/Th2 漂移在 OLP 发病中的作用近年来也受到了较多的关注。Lijima 等^[31]对 OLP 病损组织中 IFN- γ 、IL-4 以及 Th1、Th2 型趋化因子的 RNA 进行比较分析发现,Th1 型细胞因子 IFN- γ 及 Th1 型趋化因子表达均强于 Th2 型细胞因子 IL-4 及 Th2 型趋化因子,提示在 OLP 病损组织中 Th1 型细胞因子占优势地位;周刚等^[32]却发现 OLP 患者外周血中 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移。这两项研究结果虽有差异,但均表明 Th1/Th2 漂移在 OLP 发病中发挥作用。鉴于 AITD 和 OLP 的发病过程中均涉及 Th1/Th2 漂移,推测 Th1/Th2 细胞亚群失衡可能是 AITD 并发 OLP 的免疫

学机制之一。

2.2 Th17/Treg 细胞亚群失衡

Th17 是一类新型辅助 T 细胞亚群,其产生的 IL-17 可诱导成纤维细胞、角质形成细胞等分泌 TNF- α 和 IL-2,也可诱导趋化因子和基质金属蛋白酶表达,进而引起炎症细胞浸润和组织损伤^[33]。有研究发现,OLP 患者外周血中 Th17 细胞比例和血清 IL-17 水平显著高于健康对照组,表明 Th17 细胞可能参与了 OLP 的发生^[34]。同时,AITD 患者的 Th17 细胞数量和 IL-17 浓度均高于健康对照组,且与甲状腺特异性抗体呈正相关,提示 IL-17 可以促进炎症介质的分泌和 T 细胞增殖,导致产生甲状腺自身抗体,继发组织损伤^[35-36]。

Treg 是一类具有免疫抑制作用的细胞亚群,Foxp3、CD25 是其特征性标志物。Treg 主要通过细胞依赖的抑制作用或释放 IL-10、转化生长因子 β 等细胞因子发挥抗炎作用。在 OLP 病损组织中,Foxp3⁺ T 细胞数目增多^[37],反映了 OLP 病损处免疫抑制功能增强。动物实验研究发现,CD4⁺ CD25⁺ 或 CD8⁺ CD122⁺ Treg 的消耗会增加 AITD 的严重程度和发病率^[38-39],表明缺乏 Treg 可能会导致 AITD 的发展。

与 Th1/Th2 相同,Th17/Treg 在免疫系统中也是一对平衡。AITD 患者的 Th17/Treg 比率升高与甲状腺自身抗体增加呈正相关,因此,Th17/Treg 的失衡在一定程度上反映了 AITD 的严重性^[40]。虽然目前尚无 Th17/Treg 失衡与 OLP 直接相关的证据,但基于 Th17 和 Foxp3 在 OLP 患者中表达有所变化这一事实,推测 Th17/Treg 失衡导致 IL-17 等细胞因子的异常表达可能参与了 OLP 和 AITD 的发生发展。

2.3 Tfh 异常

Tfh 是一类新型 Th,通过产生 IL-21 促进抗原特异性 B 细胞的生成,为 B 细胞提供生存和分化的信号^[41]。Tfh 还可以表达趋化因子受体 CXCR5 和 ICOS。研究发现,OLP 患者的外周血 CXCR5⁺ CD4⁺ Tfh 样细胞和 B 细胞水平显著升高,血液循环中的 Tfh 可以通过产生 IL-21 调节 B 细胞增殖进而促进 OLP 的发生^[42]。

Tfh 细胞在 AITD 的发病中同样发挥作用。Zhu 等^[43]用 CD4⁺ CXCR5⁺ ICOS 高表达分子标记 AITD 患者外周血 Tfh 细胞,再通过流式细胞术检测其数量,结果显示 HT 患者外周血中 Tfh 细胞

数量增加,且升高程度与TPOAb、TRAb、TGAAb浓度呈正相关。而在GD患者中,Tfh细胞数量增加与FT3、FT4水平上升呈正相关,而经过相应的治疗后,Tfh细胞数量下降,表明Tfh细胞数量与疾病严重程度关系紧密,可能通过影响B细胞产生抗体而干预AITD的发展及转归。

因此,Tfh细胞数量及功能异常在OLP和AITD发生发展中可能有一定作用。

3 CD8⁺ T细胞通过多种途径特异性杀伤靶细胞调控OLP和AITD发展

OLP病损基底处的淋巴细胞主要是活性CD8⁺ T细胞,其显示出对基底层角质细胞的细胞毒性,提示活性细胞毒性T细胞能够诱导角质形成细胞凋亡。细胞毒性T细胞可以通过表达Fas-L配体或分泌TNF- α 与角质细胞表面的Fas分子或TNF受体相互作用,触发细胞内酶的级联反应而导致角质形成细胞凋亡^[18,44]。而在HT患者中,细胞毒性T细胞释放的穿孔素和颗粒酶使甲状腺细胞膜形成小孔,进而引发甲状腺细胞内蛋白分解,导致甲状腺功能减退^[45]。有证据表明,GD患者外周血单个核细胞中CD8⁺ T细胞显著下调,CD8⁺ T细胞中的微RNA-200a的减少可能与甲状腺特异性抗体的形成有关,最终导致CD8⁺ T细胞破坏甲状腺组织^[46-47]。因此,CD8⁺ T细胞可能通过多种途径特异性杀伤口腔黏膜角质形成细胞和甲状腺细胞,在OLP和HT共存环境下发挥重要作用。

4 趋化因子通过募集免疫细胞发挥促炎作用调控OLP和AITD发展

趋化因子是一类由细胞分泌的小细胞因子或信号蛋白,具有诱导附近反应细胞定向趋化能力。趋化因子根据其氨基端半胱氨酸的排列方式,主要分为四个亚家族:CXC、CC、CX3C和XC。趋化因子通过与相应靶细胞膜上的受体结合,调节白细胞定向移动、淋巴细胞归巢、免疫应答等生理病理过程。Lijima等^[31]发现,OLP上皮角质形成细胞、病损区CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞强烈表达趋化因子受体CXCR3及其配体IP-10,提示CXCR3及其配体IP-10在病损区内淋巴细胞的浸润中起重要作用。HT和GD组织样本中也检测到IFN- γ 和IP-10诱导CXCR3表达^[48]。甲状腺组织中的Th1型细胞因子IFN- γ 和TNF- α 诱导甲状腺

细胞、CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞释放CXCL10,CXCL10与CXCR3结合后进一步诱导Th1型细胞进入甲状腺,促进组织内的炎症反应,导致甲状腺破坏^[49-50]。RANTES是CC趋化因子家族中研究较多的一个。Zhao等^[51]发现OLP病损区T细胞分泌RANTES,RANTES可募集肥大细胞、淋巴细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞至病损区,释放IL-1、TNF- α 等一系列促炎因子,TNF- α 又可以上调OLP病损区T细胞RANTES的分泌,由此形成一个与OLP病变迁延相关的循环机制。而HT患者的血清RANTES水平显著高于健康对照组^[52]。由此可见,趋化因子在OLP和AITD的发病中扮演着重要的角色,监测OLP和AITD患者外周血趋化因子的表达对预测病情的发展有一定价值。

5 结 语

口腔黏膜是很多潜在的系统性疾病的窗口,其临床表现为某些隐匿性系统性疾病提供了预警。众多数据显示,OLP与甲状腺疾病存在相关性,因此临床上有必要对已确诊的OLP患者进行常规筛查以排除甲状腺疾病。尽管OLP与甲状腺疾病尤其是AITD在免疫方面的发病机制有较多相似之处,但是具体致病机制仍不清楚,尚缺乏可靠的疾病模型进行体内外模拟实验。基于国内外研究现状,未来应深入研究与疾病发生相关的某类细胞、细胞因子和信号通路等独立或相互作用的机制,以期更好地理解OLP和AITD共存的原因。另外,通过研发可以中和异常表达的相关细胞因子的制剂来逆转Th1/Th2和Th17/Treg细胞亚群的偏移,或以趋化因子及其受体为切入点的药物开发可能会对OLP和AITD的治疗有益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈谦明,曾 昕. 案析口腔黏膜病学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2019: 87-90.
CHEN Qianming, ZENG Xin. Case-based oral medicine[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 87-90. (in Chinese)
- [2] TORRENTE-CASTELLS E, FIGUEIREDO R, BERINI-AYTÉS L, et al. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases[J/OL]. Med Oral Potol Oral Cir Bucal, 2010, 15(5): e685-e690.
- [3] WARNAKULASURIYA S, JOHNSON N W, VAN DER

- WAAL I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa[J]. **J Oral Pathol Med**, 2007, 36(10): 575-580.
- [4] GUPTA S, JAWANDA M K. Oral lichen planus: a literature review and update[J]. **Indian J Dermatol**, 2015, 60(3): 222-229.
- [5] ALRASHDAN M S, CIRILLO N, MCCULLOUGH M. Oral lichen planus: a literature review and update[J]. **Arch Dermatol Res**, 2016, 308(8): 539-551.
- [6] SIPONEN M, HUUSKONEN L, LÄÄRÄ E, et al. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study [J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 2010, 110(3): 319-324.
- [7] ROBLEDOSIERRA J, LANDIN-WILHELMSSEN K, NYSTRÖM H F, et al. Clinical characteristics of patients with concomitant oral lichen planus and thyroid disease[J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 2015, 120(5): 602-608.
- [8] CHANG J Y F, CHIANG C P, HSIAO C K, et al. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus[J]. **J Oral Pathol Med**, 2008, 38(1): 48-54.
- [9] 单忠艳, 滕卫平. 我国甲状腺疾病的防治现状、对策及挑战[J]. **诊断学理论与实践**, 2020, 19: 329-333. SHAN Zhongyan, TENG Weiping. Current status, countermeasures and challenges of prevention and treatment of thyroid diseases in China[J]. **Journal of Diagnostics Concepts & Practice**, 2020, 19: 329-333. (in Chinese)
- [10] IDDAH M A, MACHARIA B N. Autoimmune thyroid disorders[J]. **ISRN Endocrinol**, 2013, 2013: 509764.
- [11] IDDAH M A, MACHARIA B N, NG'WENA A G, et al. Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at moi teaching and referral hospital, Western kenya[J]. **ISRN Endocrinol**, 2013, 2013: 385940.
- [12] BRIX T H, KYVIK K O, CHRISTENSEN K, et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two danish twin cohorts[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2001, 86(2): 930-934.
- [13] KURGANSKY D, BURNETT J W. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies[J]. **Cutis**, 1994, 54(2): 108-110.
- [14] LI D, LI J, LI C, et al. The association of thyroid disease and oral lichen planus: a literature review and meta-analysis[J]. **Front Endocrinol**, 2017, 8: 310.
- [15] ALIKHANI M, GHALAANI P, ASKARIYAN E, et al. Association between the clinical severity of oral lichen planus and anti-TPO level in thyroid patients[J/OL]. **Braz Oral Res**, 2017, 31: e10.
- [16] TINGTING Z, DAN L, QIANMING C, et al. Correlation between oral lichen planus and thyroid disease in China: a case-control study[J]. **Front Endocrinol**, 2018: 9.
- [17] HAWKINS B R, LAM K S L, MA J T C, et al. Strong association between HLA DRw9 and Hashimoto's thyroiditis in southern Chinese[J]. **Acta Endocrinol**, 1987, 114(4): 543-546.
- [18] ROOPASHREE M R, GONDHALEKAR R V, SHASHIKANTH M C, et al. Pathogenesis of oral lichen planus - a review[J]. **J Oral Pathol Med**, 2010, 39(10): 729-734.
- [19] DONG Y H, FU D G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge[J]. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 2014, 18(23): 3611-3618.
- [20] MIKOS H, MIKO M, OBARA-MOSZYNSKA M, et al. Rola układu immunologicznego oraz udział cytokin w patomechanizmie autoimmunologicznej choroby tarczycy (AITD)[J]. **Endokrynol Pol**, 2014, 65(2): 150-155.
- [21] 郑建洵. 甲状腺自身抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的临床应用[J]. **标记免疫分析与临床**, 2016, 23: 1427-1429. ZHENG Jianxun. Clinical application of thyroid autoantibodies in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases[J]. **Labeled Immunoassays and Clinical Medicine**, 2016, 23: 1427-1429. (in Chinese)
- [22] BARTALENA L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2013, 9(12): 724-734.
- [23] NIELSEN C H, BRIX T H, GARDAS A, et al. Epitope recognition patterns of thyroid peroxidase autoantibodies in healthy individuals and patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. **Clin Endocrinol**, 2008, 69(4): 664-668.
- [24] RODIEN P, MADEC A M, RUF J, et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroperoxidase antibodies[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1996, 81(7): 2595-2600.
- [25] SLOMINSKI A, PISARCHIK A, WORTSMAN J, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin[J]. **J Invest Dermatol**, 2002, 119(6): 1449-1455.
- [26] LO MUZIO L, SANTARELLI A, CAMPISI G, et al. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found[J]. **Clin Oral Investig**, 2013, 17(1): 333-336.
- [27] WANG X, BRÉGÈGÈRE F, FRUI-ZLOTKIN M, et al. Possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins[J]. **Apoptosis**, 2004, 9(2): 131-143.
- [28] GREGOR C E, FOENG J, COMERFORD I, et al.

- Chemokine-driven CD4(+) T cell homing: New concepts and recent advances[J]. **Adv Immunol**, 2017, 135: 119-181.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] LIJIMA W, OHTANI H, NAKAYAMA T, et al. Infiltrating CD8⁺T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules[J]. **Am J Pathol**, 2003, 163(1): 261-268.
- [32] 周 刚,樊明文,刘君炎. 糖皮质激素对口腔扁平苔藓辅助性T细胞平衡的影响[J]. **中华口腔医学杂志**, 2005, 40(2): 98-101.
ZHOU Gang, FAN Mingwen, LIU Junyan. Effects of glucocorticoids on T helper cells balance in oral lichen planus[J]. **Chinese Journal of Stomatology**, 2005, 40(2): 98-101. (in Chinese)
- [33] WILKE C M, BISHOP K, FOX D, et al. Deciphering the role of Th17 cells in human disease[J]. **Trends Immunol**, 2011, 32(12): 603-611.
- [34] XIE S, DING L, XIONG Z, et al. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus [J]. **J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci**, 2012, 32(3): 451-457.
- [35] 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.
- [36] PENG D, XU B, WANG Y, et al. A high frequency of circulating Th22 and Th17 cells in patients with new onset graves' disease[J/OL]. **PLoS ONE**, 2013, 8(7): e68446.
- [37] TAO X, XIA J, CHEN X, et al. FOXP3⁺ T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity[J]. **Oral Dis**, 2010, 16(1): 76-82.
- [38] WEI W Z, MORRIS G P, KONG Y C M. Anti-tumor immunity and autoimmunity: a balancing act of regulatory T cells[J]. **Cancer Immunol Immunother**, 2004, 53(2): 73-78.
- [39] WEI W Z, JACOB J B, ZIELINSKI J F, et al. Concurrent induction of antitumor immunity and autoimmune thyroiditis in CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell-depleted mice[J]. **Cancer Res**, 2005, 65(18): 8471-8478.
- [40] LIU Y, TANG X, TIAN J, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. **Int J Mol Sci**, 2014, 15(12): 21674-21686.
- [41] CRAFT J E. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity[J]. **Nat Rev Rheumatol**, 2012, 8(6): 337-347.
- [42] TAN Y Q, LI Q, ZHANG J, et al. Increased circulating CXCR5⁺ CD4⁺ T follicular helper-like cells in oral lichen planus[J]. **J Oral Pathol Med**, 2017, 46(9): 803-809.
- [43] ZHU C, MA J, LIU Y, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2012, 97(3): 943-950.
- [44] NEPPELBERG E, JOHANNESSEN A C, JONSSON R. Apoptosis in oral lichen planus[J]. **Eur J Oral Sci**, 2001, 109(5): 361-364.
- [45] AJJAN R A, WEETMAN A P. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. **Horm Metab Res**, 2015, 47(10): 702-710.
- [46] BERNECKER C, HALIM F, LENZ L, et al. microRNA expressions in CD4⁺ and CD8⁺ T-cell subsets in autoimmune thyroid diseases[J]. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 2014, 122(2): 107-112.
- [47] DENG Q, LUO Y, CHANG C, et al. The emerging epigenetic role of CD8⁺T cells in autoimmune diseases: a systematic review[J]. **Front Immunol**, 2019, 10: 856.
- [48] GARCIA-LOPEZ M A, SANCHEZ D, SANCHEZ-MADRID F, et al. Thyrocytes from autoimmune thyroid disorders produce the chemokines IP-10 and Mig and attract CXCR3⁺ lymphocytes[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2001, 86(10): 5008-5016.
- [49] ANTONELLI A, FERRARI S M, FRASCERRA S, et al. Circulating chemokine (CXC motif) ligand (CXCL)9 is increased in aggressive chronic autoimmune thyroiditis, in association with CXCL10[J]. **Cytokine**, 2011, 55(2): 288-293.
- [50] ANTONELLI A, FERRARI S M, FRASCERRA S, et al. Increase of circulating CXCL9 and CXCL11 associated with euthyroid or subclinically hypothyroid autoimmune thyroiditis[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2011, 96(6): 1859-1863.
- [51] ZHAO Z Z, SUGERMAN P B, ZHOU X J, et al. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus[J]. **Oral Dis**, 2001, 7(4): 246-251.
- [52] GU X, ZHENG L, CHEN X, et al. Elevated serum IL-16 and RANTES levels in patients with autoimmune thyroid diseases and modulation by methimazole therapy[J]. **Horm Metab Res**, 2012, 44(6): 482-487.

[本文编辑 沈 敏 余 方]