

综述

细胞因子与自身免疫性甲状腺疾病的相关性研究进展

高素敏¹, 马艳霞¹, 盛建平¹, 柳林^{2*}(¹潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261000; ²潍坊市人民医院内分泌科, 潍坊 261000)

摘要: 自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是内分泌系统的一种常见疾病, 其具体发病机制尚不明确。AITD是遗传、免疫等因素综合作用的结果。细胞因子是一类具有调节免疫反应能力的小分子蛋白质。本文主要介绍了白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子与AITD发生发展的关系, 综述了其参与AITD的发病机制及作为AITD预测因子的可能性, 为细胞因子作为AITD的诊断途径及治疗靶点提供新思路。

关键词: 细胞因子; 自身免疫性甲状腺疾病; 白细胞介素; 干扰素; 肿瘤坏死因子

Research progress of cytokines and autoimmune thyroid disease

GAO Sumin¹, Ma Yanxia¹, Sheng Jianping¹, LIU Lin^{2*}(¹Clinical Medicine of Weifang Medical University, Weifang 261000, China;²Department of Endocrinology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China)

Abstract: Autoimmune thyroid disease (AITD) is a common disease of the endocrine system, and its specific pathogenesis is not clear. AITD is the result of a combination of genetic, immune, and other factors, and cytokines are a kind of small molecular protein with the ability to regulate immune response. This paper mainly introduces the relationship between interleukin, interferon, tumor necrosis factor and the occurrence and development of AITD, and reviews their involvement in the pathogenesis of AITD and their potential as predictive factors for AITD, providing a new idea for using cytokines as the diagnosis pathway and treatment target of AITD.

Key Words: cytokines; autoimmune thyroid disease; interleukin; interferon; tumor necrosis factor

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是临床上常见的甲状腺疾病, 主要包括Graves病(Graves' disease, GD)和桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT)。研究统计显示, AITD在全球的患病率大约为5%, 仅表现为抗甲状腺抗体阳性的比例会更高; 在我国, GD的患病率约为0.53%, 甲状腺抗体阳性率约为14.19%^[1]。研究发现, AITD的发生与免疫因素有关, 其发生的本质是丧失了对自身抗原的免疫耐受性和甲状腺

反应性^[2]。细胞因子作为一种低相对分子质量的细胞间信号分子, 在调节免疫反应以及影响免疫维持耐受性和启动自身免疫之间的平衡方面发挥着关键作用, 可介导先天性和获得性免疫以及疾病的炎症来调节免疫细胞稳态, 从而参与AITD的发生和发展过程^[3]。细胞因子主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等, 本文就细胞因子与AITD之间关系近年来的研究做一综述。

收稿日期: 2023-03-01

基金项目: 潍坊市科技发展计划项目(2019YX004)

第一作者: E-mail: 981271962@qq.com

*通信作者: E-mail: liulin_sd@sina.com

1 IL在AITD中的作用

IL最初被认为是由白细胞产生又在白细胞间发挥作用的一类细胞因子, 后来逐渐认识到, IL可由多种细胞产生并在多种细胞中起调节作用。IL种类繁多, 目前至少发现了41种, 分别命名为IL-1~IL-41, 其在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中均发挥重要作用。

1.1 IL-1家族与AITD

IL-1家族(IL-1 family, IL-1F)有11位成员, 包括7种促炎激动剂(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ)和4种具有抗炎活性的拮抗剂(IL-1受体拮抗剂、IL-36受体拮抗剂、IL-37、IL-38)。

Ibrahim等^[4]开展的关于GD女性患者血清IL-37、IL-38表达水平的研究发现, 与健康对照组相比, GD组患者的血清IL-37水平显著升高, 而血清IL-38水平显著降低。同样的, Xu等^[5]研究发现, GD组和HT组患者的血清IL-38水平较健康对照组均显著降低, 并且经ROC曲线分析得出, 低水平的IL-38对诊断GD和HT具有一定的价值。IL-38在自身免疫性疾病中的表达和调控一直是近期的研究重点, 其中甲状腺相关眼病是与GD密切相关的器官特异性自身免疫性疾病。Pan等^[6]研究发现, 甲状腺相关眼病患者血清中的IL-38水平较健康人升高, 用低浓度的IL-38预处理活化的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)和眼眶成纤维细胞, 不仅可减少PBMC中IL-23R和IL-17A的表达, 还可下调眼眶成纤维细胞中IL-6和IL-8的表达。综上所述, 血清IL-38水平的改变可能与AITD的发病有关, 并且低水平的IL-38可作为AITD患者重要的预测因子。

IL-38可通过细胞信号通路作用于AITD。多项研究表示, 在AITD患者中存在核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路的转导^[7-10]; 在HT患者中, MAPK家族的p38激酶、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)以及NF- κ B家族的p65在接受刺激后其磷酸化程度较健康人显著增加^[7];

在Graves眼病患者中, p38和JNK的磷酸化水平在接受刺激后也较健康人增加^[8]。p38、JNK以及NF- κ B通路中的I κ B激酶特异性拮抗剂可选择性抑制GD患者趋化因子配体20 mRNA的表达^[9]; NF- κ B基因缺失/插入的多态性是Graves眼病的风险因素^[10]。这表明NF- κ B和MAPK信号通路均参与了AITD的发病。而IL-38由PBMC、B细胞、角质形成细胞和成纤维细胞样滑膜细胞分泌, 低水平的IL-38蛋白可与IL-36受体结合形成IL-38/IL-36R轴来阻断共受体IL-1受体辅助蛋白的募集, 从而抑制NF- κ B或MAPK信号传导来减少炎症介质的释放^[11]。因此, IL-38对NF- κ B和MAPK信号通路存在抑制作用, 可能对AITD起保护作用。

1.2 IL-2家族与AITD

IL-2家族(IL-2 family, IL-2F)由6种细胞因子组成, 包括IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21, 这6种细胞因子共享同一个受体 γ 链亚基。IL-2F细胞因子具有调节多种淋巴细胞谱系分化、存活和激活的生物学效应。其中, IL-2的靶细胞主要有T细胞、B细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和单核-吞噬细胞, 在这些靶细胞的表面均表达IL-2受体(IL-2 receptor, IL-2R)^[12]。

IL-2R是一种由三条链(α -、 β -和 γ c-)亚基组成的跨膜蛋白, 其中 α 链亚基对受体配体的亲和力最高, 并且IL-2R α 基因是与AITD发病有关的免疫调节易感基因^[13], 其功能与T调节细胞的分化、激活和稳态有关, 而当IL-2R α 表达紊乱时则与自身免疫的发生有关。IL-2R α 基因可通过DNA甲基化的变化来干扰自我耐受和免疫稳态的维持。研究表明, IL-2R α 基因启动子内的低甲基化可增加CD4⁺、CD25⁺调节性T细胞中IL-2R α (CD25)的表达, 竞争性地结合IL-2, 影响T调节细胞的发育和免疫抑制功能, 从而导致AITD的发生^[14]。Kyrgios等^[15]对IL-2R α 基因启动子中DNA甲基化的存在进行量化, 发现GD患者IL-2R α 基因启动子中的DNA甲基化百分比显著低于健康人。但该研究未在HT患者中观察到这种变化。虽然GD和HT都是与T细胞相关的自身免疫性疾病, 但两者之间存在B细胞体液反应的差异, GD是由促甲状腺激素受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)刺激引起的, HT是由甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体刺

激引起的,而B细胞主要产生TRAb,所以,与HT相比,B细胞在GD发展中发挥更重要的作用^[16],而IL-2R α 在B细胞的活化、增殖和分化中又发挥重要作用。因此,IL-2R α 可能通过介导T细胞、B细胞的功能来参与AITD的发病,并且其主要参与的是GD的发病机制,而非HT。

1.3 IL-6/12家族与AITD

IL-6/12家族(IL-6/12 family, IL-6/12F)包括IL-6、IL-11、IL-12、IL-23、IL-27、IL-35和IL-39七种细胞因子。其中,IL-39是新发现的细胞因子,由IL-23 p19和EB病毒诱导基因3(Epstein-Barr virus-induced gene 3, Ebi3)两种亚基组成。目前关于IL-39在人体中表达水平的报道是矛盾的。有研究称,IL-39嵌合蛋白不能诱导人白细胞中IL-6、IL-8、IL-17A和TNF- α 的表达,从而对人体细胞没有影响^[17];相反,Bastian等^[18]发现,人类T细胞可对IL-39做出反应,并且在患有急性移植抗宿主病的患者中IL-39水平较健康个体是升高的。因此,为了研究IL-39在人类特别是在AITD患者中的表达,Weng等^[19]通过测定AITD患者血清中IL-39的水平发现,与健康人相比,GD和HT患者的血清IL-39水平显著降低,经ROC曲线分析得出,IL-39可作为AITD的潜在预测因子。AITD患者血清中IL-39水平的变化或许与B细胞有关,体外研究证实,B细胞可产生IL-39,并且在脂多糖激活后的B细胞中IL-39的两个亚基(p19和Ebi3)表达显著上调^[20],而AITD的发生与自身抗体和B细胞障碍有关,因此,AITD患者血清中的IL-39水平出现下降。

此外,IL-39在AITD患者中的表达与Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路有关。JAK-STAT通路是多种细胞因子的主要信号转导机制,而信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是该通路重要的组成部分,参与AITD的发病机制。研究表明,在HT患者的甲状腺组织中存在STAT蛋白的表达,其中,STAT1在甲状腺滤泡上皮细胞及浸润性单核细胞中均有表达,STAT3的表达仅限于滤泡结构几乎完全破坏的甲状腺细胞中^[21]。另外,STAT3基因中的单核苷酸多态性在

AITD易感性中发挥重要作用,并影响AITD患者的甲状腺自身抗体水平^[22]。因此,JAK-STAT通路是与AITD发生发展密切相关的信号通路,而IL-39自身的生物活性是通过JAK-STAT通路的激活来介导的^[20]。由此可见,IL-39可作为AITD的血清学预测因子,并可能通过JAK-STAT信号通路来参与AITD的发生过程。

1.4 IL-17家族与AITD

IL-17家族(IL-17 family, IL-17F)有6个成员,分别是IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E和IL-17F。IL-17主要由活化的T细胞产生,可通过促进NF- κ B p65和其他核异位基因的表达激活NF- κ B通路,上调IL-6的表达,从而上调甲状腺细胞中程序性细胞死亡配体1的表达,加速甲状腺炎症浸润^[23]。此外,研究表明,抑制NF- κ B通路可调节IL-6、TNF- α 的释放,从而改善自身免疫性甲状腺功能^[24]。Lu等^[25]研究显示,与健康对照组相比,GD组和HT组患者的IL-17、IL-6、TNF- α 、NF- κ B及其mRNA水平均显著升高,并且IL-17及其mRNA的表达水平与NF- κ B、IL-6、TNF- α 、甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体的表达水平呈显著正相关。这说明IL-17可能通过激活NF- κ B信号通路,导致AITD的发生发展。另外,IL-17的单核苷酸多态性与AITD的临床表型有关。Cai等^[26]研究发现,IL-17RA中rs4819554的等位基因G和组合基因型AG+GG以及IL-17F中rs9463772的等位基因T和组合基因型CT+TT与HT严重程度显著相关^[26],这表明,IL-17RA中的rs4819554和IL-17F中的rs9463772具有HT临床基因型的易感性。综上所述,IL-17可能通过NF- κ B信号通路介导AITD的发病,并且其单核苷酸多态性可能会增加HT的患病风险,这说明,IL-17或许能成为HT的潜在治疗靶点,但仍需进一步的研究。

1.5 其他IL与AITD

目前,还有一些新型IL不能确定属于哪一个家族,如IL-32和IL-41。近来,关于IL-32、IL-41的研究多以GD患者为研究对象展开,关于HT患者的相关研究较少。

IL-32最初是在NK细胞和使用IL-2刺激后的T淋巴细胞中发现的,其可通过激活NF- κ B和MAPK通路来刺激TNF- α 、IL-1 β 、IL-8和IL-6等促炎细胞

因子的产生, 进而导致自身免疫的发生^[27]。IL-32与GD的发生有关。Yao等^[28]研究显示, GD患者的血清IL-32水平以及PBMC中的IL-32 mRNA水平均显著高于健康人, 并且均与游离三碘甲腺原氨酸、TRAb呈正相关, 说明IL-32与GD的甲状腺功能及严重程度相关。进一步的流式细胞术结果显示, 与健康对照组相比, GD组患者中PBMC中的IL-32 α^+ 细胞、CD4 $^+$ IL-32 α^+ T细胞和CD4 IL-32 α^+ 细胞百分比均显著增加, 说明在GD患者中不仅PBMC可分泌IL-32, CD4 $^+$ T细胞也可产生IL-32。由此可见, IL-32可由T细胞、PBMC等细胞产生并可能通过激活NF- κ B和MAPK通路介导GD的发生。

另一种新型免疫调节细胞因子IL-41, 也称为镍纹样蛋白, 由活化的巨噬细胞产生, 可在适应性免疫中发挥作用。此前, 多项研究发现, IL-41在不同免疫性疾病中的表达水平有所差异, 如在溃疡性结肠炎、克罗恩病以及2型糖尿病患者中IL-41的表达水平较健康人显著下降, 而在类风湿性关节炎和银屑病关节炎滑膜组织中IL-41较健康人显著升高^[29-31]。因此, 为研究IL-41在GD患者中的表达情况, Gong等^[32]展开了相关研究, 结果显示, GD组患者的IL-41水平显著低于健康对照组, 并且与甲状腺激素水平无明显相关性。IL-41在GD患者中表达的下降可能与巨噬细胞极化有关。巨噬细胞有两种表型: 促进炎症的经典活化巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)和抑制炎症的交替活化巨噬细胞(alternatively activated macrophage, M2)。研究发现, GD患者中的Th1细胞可诱导巨噬细胞向M1极化, GD表现为M1样表型, M1表型的上调伴随着M2表型的下降^[33], 而IL-41是由M2样巨噬细胞产生的^[34], 从而导致IL-41表达的下降。因此, IL-41可能参与GD的发病, 并与M1/M2的失衡有关。

2 IFN在AITD中的作用

IFN是细胞因子中最早被发现的, 最初因其具有干扰宿主病毒复制的特性而被命名, 后来逐渐认识到IFN还具有抗病毒、抗肿瘤、抑制细胞分裂以及调节免疫等多种作用。IFN分为三类: I型IFN、II型IFN和III型IFN, 当宿主防御受到挑战时产生, IFN可调动机体对病原体的免疫反应。干扰

素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)是主导IFN信号通路的转录因子, 对IFN的产生和调节具有重要作用。

2.1 I型IFN与AITD

I型IFN最初是作为介导病毒干扰的可溶性因子被发现的, 包括IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 和IFN- κ , 其中最典型、表达最广泛的是IFN- α 和IFN- β 。

IFN- α 主要由单核-巨噬细胞产生, 通过增强I型人白细胞抗原的表达, 激活抗原提呈细胞、T细胞和B细胞, 促进细胞介导免疫和抗体形成, 进而发挥强大的适应性免疫作用。既往, IFN- α 常用于慢性乙型肝炎和各种癌症的治疗, 随着在临床上的应用, 发现IFN- α 会增加AITD的发病率。IFN- α 的基因多态性与AITD的发病有关, Lin等^[35]的研究结果显示, 与健康人相比, HT患者的血清IFN- α 水平显著升高, 而GD患者和健康人相比没有差异, 但是GD患者在治疗缓解后IFN- α 水平较治疗前出现明显下降, 并且GD患者的IRF7基因的rs1061501等位基因C、CC和符合基因型TC+CC的百分比较健康人显著增加。因此, IFN- α 中的IRF7基因多态性或许在GD的致病中发挥作用。IRF7是INF- α 的正调控因子, 动物研究发现, 敲除了Irf7基因的小鼠血清IFN- α 水平较正常小鼠降低, 并且这些小鼠不能产生多种自身抗体^[36], 这表明, IRF7与机体自身抗体的形成有关, IRF7-IFN- α 信号在调节抗体介导的免疫中发挥关键作用。此外, Cheng等^[37]以AITD小鼠为研究模型, 发现IFN- α 处理组的小鼠B细胞激活因子(B cell activating factor, BAFF)蛋白质水平显著高于IFN- α 未处理组。进一步研究发现, IFN- α 处理的小鼠甲状腺中表现出明显的CD3 $^+$ T细胞浸润; 同步RNA测序分析表明, 小鼠在甲状腺球蛋白免疫后, 经IFN- α 处理后可激活T细胞、B细胞、NK细胞、IL-6、IL-2、趋化因子和TNF超家族信号。这说明, IFN- α 对先天性及适应性免疫、炎性细胞因子、趋化因子和细胞杀伤信号通路均有刺激作用。因此, IFN- α 在启动甲状腺免疫和免疫调节信号方面具有显著作用。

IFN- β 由人成纤维细胞产生, 可抑制T细胞活化及B细胞发育, 并改变促炎细胞因子和炎性细胞因子的平衡。因此, 相较于IFN- α 可增强全身炎症和自身免疫的作用, IFN- β 则可减轻局部炎症, 对

AITD具有保护作用^[38]。Cheng等^[39]研究发现, HT患者的血清IFN- β 水平较健康人显著降低, 男性GD患者IFN- β 水平的降低可引起TRAb、BAFF水平的升高, 但这种相关性并未在女性GD患者中观察到。BAFF是B细胞发育和分化以及抗体形成的关键参与者, 血清IFN- β 水平与BAFF水平呈负相关, 并且这种负相关具有性别特异性。Lin等^[40]研究发现, GD、HT患者的BAFF水平较健康人升高, BAFF水平与甲状腺自身抗体水平呈正相关, 不同的是, 这种正相关仅在女性而非男性中观察到。这种性别特异性或许与性类固醇可以调节BAFF的功能有关, 既往研究表明, 雌激素可上调BAFF的基因表达, 而睾酮可抑制BAFF的基因表达^[41], 表明雌激素和睾酮可能在IFN- β 对BAFF功能的调节中发挥不同的作用。综上所述, IFN- β 在AITD的发病中具有潜在作用, 升高血清IFN- β 至正常水平可能有利于预防AITD的发展, 但在男女性患者之间存在差异。

2.2 II型IFN与AITD

II型IFN以单基因产物IFN- γ 为代表, IFN- γ 主要由活化的T细胞和NK细胞产生。IFN- γ 作为一种重要的Th1型细胞因子, 在甲状腺内通过浸润炎症细胞产生, 以旁分泌方式发挥作用。IFN- γ 表达的增加使许多器官中细胞介导的免疫受到破坏, 导致体液免疫反应的激活和细胞因子产生的增加, 从而促使自身免疫性疾病的发生发展。IFN- γ 表达的升高与HT密切相关。Rashad等^[42]在埃及开展的一项研究发现, HT组患者的血清IFN- γ 水平及循环IFN- γ 基因表达水平较健康对照组显著升高。研究表明, IFN- γ 一方面可增加巨噬细胞表面的主要组织相容性复合体II类分子的表达, 增强巨噬细胞的抗原呈递能力; 另一方面可通过增强巨噬细胞表面Fc受体的表达, 来促进巨噬细胞吞噬免疫复合物的能力, 从而参与HT的发生^[43]。此外, IFN- γ 还可通过诱导趋化因子的分泌参与AITD的发生, 并且IFN- γ 对趋化因子的诱导与 β -连环蛋白的表达量有关。Wu等^[44]研究发现, 与健康人相比, HT患者的甲状腺组织中IFN- γ 表达增加, 而 β -连环蛋白表达降低, 经IFN- γ 处理后 β -连环蛋白的表达进一步下降, 趋化因子的分泌增加。这表明, β -连环蛋白表达降低有助于HT中IFN- γ 诱导趋化因子分泌。

综上所述, IFN- γ 可能通过增强巨噬细胞的功能及增加炎症因子的分泌来促进AITD的发生。

2.3 III型IFN与AITD

III型IFN又称为IFN- λ , 是特征最少的IFN家族, 包括IFN- λ 1(IL-29)、IFN- λ 2(IL-28A)和IFN- λ 3(IL-28B)。IFN- λ 可与异二聚体细胞因子受体结合发挥作用, 该受体由IL-28R结合链和IL-10R2组成, 其中IL-10R2又与IL-10家族共享, 因此III型IFN也属于IL-10家族。IL-10家族还包括IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26^[45]。

随着免疫学的发展, IFN- λ 的免疫调节作用得到更多关注, 其与AITD的发病有关。Arpaci等^[46]研究发现, HT患者血清IL-28、IL-29的表达水平较健康人显著升高, 并且IL-28的G/T基因多态性与HT之间存在显著相关性, HT患者的G/T基因型尤其是G等位基因较健康人显著降低, 提示等位基因G可能对HT具有保护作用。同时, Falkowski等^[47]研究发现, 与健康对照组相比, GD组患者的血清IL-29水平显著升高。IFN- λ 在AITD患者中表达升高, 这或许与IFN- λ 作用于免疫细胞进而介导AITD的发病有关。首先, IFN- λ 在T细胞的极化中发挥作用, IFN- λ 可抑制Th2细胞极化并维持Th1细胞激活^[48]。其次, IFN- λ 能够影响B细胞的功能, 而B细胞信号通过JAK-STAT通路发生, 研究发现, 用IFN- λ 处理可诱导B细胞中的STAT1磷酸化, 并且, 在B细胞受体激活后的B细胞中添加IFN- λ 可促进幼稚B细胞向浆母细胞分化的基因的转录^[49], 这表明B细胞在功能上对IFN- λ 有反应。此外, IFN- λ 还可作用于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞和肥大细胞, 通过调节这些细胞的分泌发挥免疫功能^[45]。综上所述, IFN- λ 可能通过调节T、B淋巴细胞及吞噬细胞等免疫细胞的功能介导AITD的发生。

3 TNF在AITD中的作用

TNF最初是因为小鼠的血清中出现了一种能使多种肿瘤发生出血性坏死的物质而得名, 根据其来源和结构不同分为TNF- α 和TNF- β 。

近年来, TNF在AITD中的研究主要集中在TNF- α 。TNF- α 由巨噬细胞、T细胞及NK细胞产生, 是正常免疫反应的重要组成部分, 可激活免

疫系统调节免疫反应, 而当其产生不当或过多时会导致AITD的发生^[50]。既往研究发现, 在AITD患者的甲状腺组织中存在明显升高的TNF- α 和TNF- α mRNA, 而浸润在甲状腺组织中的淋巴细胞是TNF- α 的主要来源^[51]。另外, Kobawala等^[52]证明, 甲状腺细胞本身也能产生TNF- α 。然而, Zhu等^[53]开展的关于GD患者的研究中, 没有观察到GD组患者血清TNF- α 水平较健康对照组发生显著变化, 反而是TNF受体(TNF receptor, TNF-R)水平显著升高。这种差异可能是由于TNF- α 在组织中容易被降解, 只短暂地出现在外周血中, 而TNF-R在外周血中的半衰期更长, 比TNF- α 更稳定。TNF-R包括TNF-R1和TNF-R2, 这两种受体都会引起体液和细胞免疫反应失衡, 导致自身抗体的出现, 从而参与AITD的发生。TNF-R1与TNF结合后通过形成衔接蛋白来募集通路特异性酶, 这些酶被激活后导致细胞凋亡、NF- κ B活化和JNK活化; TNF-R2则是通过TNF-R相关因子发挥作用, TNF-R相关因子对于NF- κ B通路和MAPK通路的激活至关重要^[54]。此外, TNF- α 可通过对甲状腺及其基因位置的生物学效应而影响个体对GD的易感性。Tu等^[55]研究发现, TNF- α 基因中rs1800629的多态性与GD的患病显著相关。Morita等^[56]的研究数据表明, 与健康人相比, TNF- α 基因中CpG位点的甲基化水平在AITD患者中显著升高, GD患者的CpG位点甲基化水平更是高于HT患者, 说明AITD的发病受TNF- α 基因多态性的影响。目前, TNF- α 抑制剂已用作多种自身免疫性疾病的治疗药物^[50], 因此, 基于TNF- α 及其基因多态性在AITD中的作用, TNF- α 抑制剂有望成为AITD治疗的新途径。

4 总结

目前, 越来越多的研究指出, 细胞因子在AITD患者中有不同程度的表达, 其可通过激活信号通路以及介导先天性和适应性免疫细胞发挥免疫调节作用, 从而参与AITD的发病, 并且细胞因子有望成为AITD的预测因子及治疗靶点。随着学习、工作压力的增大以及生活环境的改变, AITD的患病率在逐年增加, 对患者身体的危害也随之增加, 因此, 对AITD尽早地诊断和治疗是有必要的。然而, 细胞因子如何应用于临床诊断以及诊

断的可靠性问题仍有待进一步解决, 同时, 细胞因子应用于临床靶向治疗的安全性、稳定性、药物毒性等问题也需要大量的实验数据来证明。需要更多的研究来积极探寻AITD的病因机制, 进一步了解各类细胞因子的功能、作用模式及其参与AITD发生发展的具体路径, 帮助我们更多新的角度去寻找诊断和治疗AITD的方法。

参考文献

- [1] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579
- [2] Bogusawska J, Godlewska M, Gajda E, et al. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(1): e210024
- [3] Miko H, Miko M, Obara-Moszyska M, et al. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*, 2014, 65(2): 150-155
- [4] Ibrahim HY, Sulaiman GM, Al-shammaa MS, et al. Evaluation of interleukins 37 and 38 and vitamin D status in the serum of women with Graves' disease. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(12): e24776
- [5] Xu J, Huang G, Weng L, et al. Low serum interleukin-38 levels in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): e24101
- [6] Pan Y, Wang M, Chen X, et al. Elevated IL-38 inhibits IL-23R expression and IL-17A production in thyroid-associated ophthalmopathy. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107300
- [7] Luo X, Zheng T, Mao C, et al. Aberrant MRP14 expression in thyroid follicular cells mediates chemokine secretion through the IL-1 β /MAPK pathway in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Connect*, 2018, 7(6): 850-858
- [8] Hou TY, Wu SB, Kau HC, et al. JNK and p38 Inhibitors prevent transforming growth factor- β 1-induced myofibroblast transdifferentiation in human Graves' orbital fibroblasts. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2952
- [9] Li X, Qi Y, Ma X, et al. Chemokine(C-C motif) ligand 20, a potential biomarker for Graves' disease, is regulated by osteopontin. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64277
- [10] Niyazoglu M, Baykara O, Koc A, et al. Association of PARP-1, NF- κ B, NF- κ BIA and IL-6, IL-1 β and TNF- α with Graves disease and Graves ophthalmopathy. *Gene*, 2014, 547(2): 226-232
- [11] Mora J, Schlemmer A, Wittig I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory

- macrophage responses. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(5): 426-438
- [12] Pol JG, Caudana P, Paillet J, et al. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20191247
- [13] Brand OJ, Lowe CE, Heward JM, et al. Association of the interleukin-2 receptor alpha(IL-2Ralpha)/CD25 gene region with Graves' disease using a multilocus test and tag SNPs. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2007, 66(4): 508-512
- [14] Shu Y, Hu Q, Long H, et al. Epigenetic variability of CD4⁺CD25⁺ Tregs contributes to the pathogenesis of autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(2): 260-272
- [15] Kyrgios I, Fragou A, Kotanidou EP, et al. DNA methylation analysis within the IL2RA gene promoter in youth with autoimmune thyroid disease. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(3): e13199
- [16] Kang S, Kang J, Shen H, et al. Advances in regulatory B cells in autoimmune thyroid diseases. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107770
- [17] Ecoeur F, Weiss J, Schleegeer S, et al. Lack of evidence for expression and function of IL-39 in human immune cells. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0242329
- [18] Bastian D, Sui X, Nguyen HD, et al. Interleukin-23 receptor signaling by interleukin-39 potentiates T cell pathogenicity in acute graft-versus-host disease. *Am J Transplant*, 2021, 21(11): 3538-3549
- [19] Weng L, Huang G, Gong L, et al. Low levels of serum IL-39 are associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(4): e24284
- [20] Wang X, Wei Y, Xiao H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in Lupus-like mice. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6): 1343-1350
- [21] Staab J, Barth PJ, Meyer T. Cell-type-specific expression of STAT transcription factors in tissue samples from patients with lymphocytic thyroiditis. *Endocr Pathol*, 2012, 23(3): 141-150
- [22] Kotkowska A, Sewerynek E, Domaska D, et al. Single nucleotide polymorphisms in the STAT3 gene influence AITD susceptibility, thyroid autoantibody levels, and IL6 and IL17 secretion. *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20(1): 88-101
- [23] Wei L, Xiong H, Li W, et al. Upregulation of IL-6 expression in human salivary gland cell line by IL-17 via activation of p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt, and NF-κB pathways. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 847-855
- [24] 赵慧, 陈文文, 朱丽萍, 等. 1,25(OH)₂D₃通过抑制TLR2/NF-κB信号通路保护实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠甲状腺功能研究. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 78-86
- [25] Lu Y, Xing C, Zhang C, et al. Promotion of IL-17/NF-κB signaling in autoimmune thyroid diseases. *Exp Ther Med*, 2022, 25(1): 51
- [26] Cai T, Wang G, Yang Y, et al. Association between polymorphisms of IL-23/IL-17 pathway and clinical phenotypes of autoimmune thyroid diseases. *Iran J Immunol*, 2022, 19(2): 139-149
- [27] Albuquerque R, Komsí E, Starskaia I, et al. The role of Interleukin-32 in autoimmunity. *Scand J Immunol*, 2021, 93(2): e13012
- [28] Yao Q, Wang B, Jia X, et al. Increased human interleukin-32 expression is related to disease activity of Graves' disease. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 613
- [29] Lee JH, Kang YE, Kim JM, et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 135: 7-10
- [30] Zuo L, Ge S, Ge Y, et al. The adipokine metrn1 ameliorates chronic colitis in IL-10^{-/-} mice by attenuating mesenteric adipose tissue lesions during spontaneous colitis. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(7): 931-941
- [31] Bridgewood C, Russell T, Weedon H, et al. The novel cytokine Metrn/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both enthesal and synovial fibroblasts. *Clin Immunol*, 2019, 208: 108253
- [32] Gong L, Huang G, Weng L, et al. Decreased serum interleukin-41/Metrnl levels in patients with Graves' disease. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(10): e24676
- [33] Shapouri Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440
- [34] Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, et al. Meteorin-like is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*, 2015, 156(2): 119-127
- [35] Lin JD, Yang SF, Wang YH, et al. Associations of gene polymorphisms in interferon-alpha signature-related genes with autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol*, 2019, 91(6): 860-868
- [36] Miyagawa F, Tagaya Y, Ozato K, et al. Essential requirement for IFN regulatory factor 7 in autoantibody production but not development of nephritis in murine lupus. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2167-2176
- [37] Cheng CW, Fang WF, Tang KT, et al. The pathogenic role of IFN-α in thyroiditis mouse models. *Life Sci*, 2022, 288: 120172
- [38] Reder AT, Feng X. How Type I interferons work in multiple sclerosis and other diseases: some unexpected mechanisms. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(8): 589-599

- [39] Cheng CW, Tang KT, Fang WF, et al. Differential serum interferon- β levels in autoimmune thyroid diseases. *Arch Med Sci*, 2021, 18(5): 1231-1240
- [40] Lin JD, Wang YH, Fang WF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease. *Clin Chim Acta*, 2016, 462: 96-102
- [41] Wilhelmson AS, Lantero Rodriguez M, Stubelius A, et al. Testosterone is an endogenous regulator of BAFF and splenic B cell number. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2067
- [42] Rashad NM, El Shabrawy RM, Radwan AM, et al. Interferon-gamma expression profile as diagnostic signatures of unexplained infertility in female patients suffer from Hashimoto's thyroiditis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2021, 20(4): 465-472
- [43] Mezouar S, Mege JL. Changing the paradigm of IFN- γ at the interface between innate and adaptive immunity: macrophage-derived IFN- γ . *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 419-426
- [44] Wu F, Mao C, Mou X, et al. Decreased β -catenin expression contributes to IFN γ -induced chemokine secretion and lymphocyte infiltration in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Connect*, 2022, 11(2): e210451
- [45] Manivasagam S, Klein RS. Type III interferons: Emerging roles in autoimmunity. *Front Immunol*, 2021, 12: 764062
- [46] Arpacı D, Karakas Celik S, Can M, et al. Increased serum levels of IL-28 and IL-29 and the protective effect of IL28B rs8099917 polymorphism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Immunol Invests*, 2016, 45(7): 668-678
- [47] Falkowski B, Szczepanek-Parulska E, Krygier A, et al. Evaluation of interleukin-29 in autoimmune and inflammatory thyroid diseases. *Clin Endocrinol*, 2021, 94(6): 998-1003
- [48] Won J, Gil CH, Jo A, et al. Inhaled delivery of Interferon-lambda restricts epithelial-derived Th2 inflammation in allergic asthma. *Cytokine*, 2019, 119: 32-36
- [49] Syedbasha M, Bonfiglio F, Linnik J, et al. Interferon- λ enhances the differentiation of naive B cells into plasmablasts via the mTORC1 pathway. *Cell Rep*, 2020, 33(1): 108211
- [50] Jang D, Lee AH, Shin HY, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2719
- [51] Aust G, Heuer M, Laue S, et al. Expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) mRNA and protein in pathological thyroid tissue and carcinoma cell lines. *Clin Exp Immunol*, 1996, 105(1): 148-154
- [52] Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, et al. Significance of TNF- α and the adhesion molecules: L-selectin and VCAM-1 in papillary thyroid carcinoma. *J Thyroid Res*, 2016, 2016: 1-17
- [53] Zhu Q, Su J, Wang X, et al. Serum concentrations of TNF- α and its soluble receptors in Graves' disease. *Endocr Connect*, 2020, 9(7): 736-746
- [54] Manetti M, Linari S, Romano E, et al. TNF- α /TNF-R system may represent a crucial mediator of proliferative synovitis in hemophilia A. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 939
- [55] Tu Y, Fan G, Zeng T, et al. Association of TNF- α promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20180143
- [56] Morita E, Watanabe M, Inoue N, et al. Methylation levels of the TNFA gene are different between Graves' and Hashimoto's diseases and influenced by the TNFA polymorphism. *Autoimmunity*, 2018, 51(3): 118-125