

调节性 T 细胞在白癜风与自身免疫性甲状腺疾病发生中的免疫机制

热孜万古丽·乌买尔,米吉提·吾普尔,阿布力米提·局马

新疆维吾尔自治区维吾尔医医院皮肤科,新疆 乌鲁木齐 830049

摘要:白癜风是一种色素脱失性自身免疫性皮肤病,常见于 20 岁以下的年轻人,主要影响美观和心理。白癜风发病机制尚不明确,提出多种相关发病机制学说,其中自身免疫机制学说具有最强的说服力。白癜风可能的发病机制是机体免疫耐受性被破坏,自身免疫反应中产生的有害物质影响黑色素细胞的正常代谢,最终导致黑色素大量损失而引起白癜风。调节性 T 细胞(Treg)抑制自身免疫反应,防止自身免疫性疾病的发生,维持机体免疫耐受的重要细胞,Treg 细胞抑制正常 T 细胞对致病因素的过度免疫反应,避免自身组织器官在免疫反应过程的损伤。Treg 是研究白癜风和自身免疫性甲状腺疾病发病机制的焦点。抗原特异性 Treg 细胞在机体免疫系统自身修复过程中重要细胞,Treg 细胞在白癜风和自身免疫性甲状腺疾病发病过程中保护黑色素细胞和甲状腺滤泡细胞不受过度免疫反应的损伤,防止这些自身免疫性疾病的发生,正是由于这点,白癜风和有些自身免疫性疾病在病因上可能具有共同的交叉点。Treg 细胞为基础的治疗方法可能对白癜风或其他自身免疫性疾病患者带来新的治疗机遇,进一步阐明 Treg 细胞在白癜风与其他自身免疫性疾病中免疫机制,在新的治疗方法和新药开发具有重要意义。本文探讨 Treg 细胞在白癜风与自身免疫性甲状腺病发生中的免疫机制,进一步阐明白癜风与自身免疫性甲状腺疾病的相关性。

关键词:白癜风;自身免疫性甲状腺病;Treg 细胞;CD8⁺ 细胞

中图分类号: R758.41 R581 R329.28 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2017)08-1415-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.08.041

Immunological role of Treg cells in vitiligo and autoimmune thyroid diseases Reziwanguli · wumaier, Mijiti · wupuer, Abulimiti · juma. Xinjiang Traditional Uyghur Medicine Hospital, Urumchi, Xinjiang Uyghur Autonomous Region 830049, China

Abstract: Vitiligo is a hypomelanotic autoimmune skin disease, commonly in young people under the age of 20 years old, and mainly affects the appearance and psychology. The pathogenesis of vitiligo is not clear now; the immune mechanism theory is better one of lots related pathogenesis theory, which has the strongest of persuasion. The pathogenesis of vitiligo may involve immune tolerance damage and some substance from autoimmune reactions produce a harmful effect on the normal metabolism of melanoma cells, thus lead to loss of damage of melanin that result in the development of vitiligo. Regulatory T cells (Treg) can inhibit autoimmune reaction, inhibit the excessive immune response of normal T cells of pathogenic factors, prevent the occurrence of autoimmune diseases, and maintain immune tolerance of body, and avoid the damage of own tissues and organs during immunological process. Many studies focused on the role of Treg in the pathogenesis of vitiligo and autoimmune thyroid disease. The antigen-specific human Treg cells are important cells in the process of the immune system repairing by itself, and play an important role in protecting melanoma and thyroid follicular cell from excessive immune response during the pathogenesis of autoimmune thyroid disease and vitiligo, preventing the occurrence of these diseases. So, vitiligo and some autoimmune diseases may have a common intersection point on the etiology. The treatment for vitiligo and other autoimmune diseases based on Treg cell may bring new opportunities to the patients. So, the further study of the immunologic mechanism of Treg involved in vitiligo and other autoimmune diseases shows important significance in the new treatment and development of new drugs. This paper will investigate the immune mechanism of Treg cells in the pathogenesis of vitiligo and autoimmune thyroid disease, and further clarify the relationship between vitiligo and autoimmune thyroid disease.

Key words: Vitiligo; Autoimmune thyroid disease; Treg cells; CD8⁺ cells

调节性 T 细胞(Treg)是体内存在的一类抑制免疫应答的 T 细胞亚群,约占 CD4⁺、CD8⁺ 细胞的 5% ~ 10%,通常分为天然型调节性 T(nTreg)细胞和诱导型调节性 T 细胞(iTreg)。Treg 细胞通过细胞和细胞之间的相互接触、分泌细胞因子等途径抑制 B 细胞、效应性 T 细胞的增殖、活化和免疫效应,防止自身免疫性疾病的发生。Treg 细胞是维持机体免疫耐受^[1]、抑制机体自身免疫反应中必不可少的免疫细胞。它在胸腺细

胞成熟过程中遇到自身抗原的识别而产生的,发育与功能不同于 T 细胞亚群。Treg 细胞通过增殖提高数量,增强抑制功能而发挥作用。转录因子 FoxP3 在 Treg 细胞的发育和发挥功能中起着关键作用,FoxP3 的缺陷会诱发自身免疫性疾病。Treg 细胞在自身免疫性疾病发生中的免疫机制尚不明确,但很多文献报道^[2-3],Treg 细胞在白癜风和自身免疫性甲状腺疾病的发生中起关键作用。下面进一步探讨 Treg 细胞在白癜风及自身免疫性甲状腺疾病发生中的免疫机制。

1 Treg 细胞与免疫系统

免疫系统的主要功能不仅是抗感染、保护机体不受外来刺激的伤害,而且保持机体产生的免疫反应在低水平。调节性 T 细胞,比如 FoxP3 Tregs 细胞在这过程中起重要作用。幼稚 Treg 细胞在胸腺成熟后,填充外周淋巴组织,遇到自身抗原后获得效应的功能并转移到靶组织,保存抗原识别的记忆信息,被称为记忆性 Treg 细胞。Treg 细胞在胸腺成熟后进入血液,被称外周 Treg 细胞。

Treg 细胞的发现是因为它表达高水平的白介素 2 (IL-2) 受体 α 链 (CD25)、抑制性受体细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)、转录因子 STAT5 和 FoxP3 等,这些因子是在 Treg 细胞发挥功能中必不可少的。Treg 细胞还可以表达低水平的 IL-7 受体、CD127 等。这些分子的遗传性异常会导致 Treg 细胞功能障碍,比如 FoxP3 是 Treg 细胞的基因物质,它的突变会引起 Treg 细胞功能障碍,导致内分泌失调、IPEX 综合症等。

Treg 细胞在遇到自身抗原之前处于“休眠”状态,遇到自身抗原被激活,数量大大增加,开始表达活化标志物,比如 CTLA-4。休眠状态的 Treg 细胞表达低水平的 CTLA-4,但遇到自身抗原被激活的活化 Treg 细胞表达高水平的 CTLA-4 和 FoxP3⁺,并更有效的抑制免疫反应。如果皮肤上的抗原被熄灭,活化的 Treg 细胞继续抑制抗原的后续反应。细胞因子(如 IL-2)通过促进 FoxP3⁺ 和抑制介质(主要是 CTLA-4)的表达而维持 Treg 细胞的功能^[4]。在外周幼稚 T 细胞被抗原激活后发展成效应 T 细胞并引起自身免疫性疾病,疾病的恢复与效应 T 细胞的后代 FoxP3⁺ CD25⁺ Treg 细胞相关。致病作用的效应 T 细胞和保护作用的 Treg 细胞都从抗原特异性 T 细胞发展而来。效应 T 细胞和 Treg 细胞的产生和活化可能同时运行,这过程中效应 T 细胞产生白细胞介素-2 (IL-2),IL-2 在 T 细胞反应中起双重作用。IL-2 不仅支持效应 T 细胞的扩大免疫反应及生存,而且在外周 Treg 细胞的发展中也很重要。Treg 细胞在 IL-2 的协助下抑制效应 T 细胞的反应,防止疾病的发生。

2 Treg 细胞与白癜风

白癜风确切的发病机制尚不明确,自身免疫与疾病的发生发展有密切的关联^[5]。研究发现^[6-7],白癜风的发生与调节性 T 细胞的数量和功能异常有密切关系。文献报道^[8]白癜风患者外周 Treg 细胞的数量明显低于对照组,而且进展期白癜风外周 Treg 细胞数量的减少比稳定期白癜风更明显。宋丽新等^[9]证实白癜风患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 的表达程度明显低于对照组,而且进展期白癜风比稳定期白癜风明显。宋丽新等^[10]又证实白癜风患

者病灶处 CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg 细胞的表达明显低于正常对照组。

Treg 细胞数量和功能的异常可能是 Treg 细胞在胸腺成熟过程中,遗传易感性影响 Treg 细胞发育成熟,引起 Treg 细胞数量的减少和功能缺陷的结果。Treg 细胞平衡失调时,无法抑制效应细胞,比如效应 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞,CD8⁺ T 淋巴细胞通过颗粒酶 B 和穿孔素途径或通过白介素 6 (IL-6)、白介素 13 (IL-13) 等途径破坏黑素细胞,引起白癜风。Treg 细胞无法抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞也可能是 Treg 细胞相关蛋白 FoxP3、IL-10、TGF- β 、CTLA-4 等的表达降低有关。基因上的缺陷诱发这些蛋白的表达异常,引起 Treg 细胞功能的异常。CD4⁺ T 淋巴细胞的增加诱发 CD8⁺ T 淋巴细胞不会被 Treg 抑制,从而导致反应性 T 淋巴细胞损害黑素细胞。

2.1 调节性 T 细胞的数量与白癜风 很多研究通过流式细胞仪方法观察白癜风患者外周调节性 T 细胞数量的变化,结果发现白癜风患者外周 Treg 细胞的数量比对照组明显的减少^[8]。

研究显示^[8]白癜风患者皮损边缘的 Treg 细胞数量比皮损减少,但还有研究发现^[11]无论皮损边缘或皮损,CD4⁺ CD25⁺ Treg 的数量保持不变。

2.2 转录因子 FoxP3 转录因子 FoxP3 是控制 Treg 细胞功能与发育的重要基因,在小鼠中 FoxP3 细胞的耗尽会诱发自身免疫性疾病^[12]。研究发现^[13]Treg 细胞相关基因 FoxP3 表达异常是 Treg 细胞功能障碍的重要原因。因为白癜风患者病灶及周围组织 FoxP3 mRNA 的表达明显低于正常对照,而且 FoxP3 在白癜风患者 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞上的表达明显降低。FoxP3 抑制 T 辅助细胞的效应功能通过直接抑制转录因子-活化 T 细胞核因子 (NFAT) 而实现,这是细胞因子基因表达与 T 淋巴细胞功能发挥必不可少的。

2.3 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLA-4) 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTLA-4, 又称 CD152) 是 T 淋巴细胞表面分子,在调节性 T 细胞的活化、机体对自身抗原的免疫耐受中起关键作用。由此可见,CTLA-4 分子的异常表达可诱发多种自身免疫性疾病,包括白癜风。研究发现,细胞毒性 T 细胞的异常对诱导黑色素细胞的凋亡起关键作用^[14],杜军波等^[15]证实进展期白癜风患者 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞 CTLA-4 的表达降低。

2.4 转化生长因子 (TGF- β) 转化生长因子 (TGF- β) 在 Treg 细胞亚群的表型中起重要作用。研究发现^[16],TGF- β 诱导 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞变成 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞。文献报道^[17],白癜风患者血清和病灶组织中 TGF- β 表达水平降低,这可能会影响 Treg 细胞的功能。

2.5 白介素 10(IL-10) IL-10 是一种与 Th2 免疫应答相关的负调节细胞因子,主要来源于 Th2 细胞、B 细胞及单核巨噬细胞的分泌,是目前发现的重要免疫抑制性因子之一。Treg 细胞通过白介素 10(IL-10)发挥 Treg 细胞介导的抑制自身免疫反应作用。研究发现^[18],进展期白癜风患者血清 IL-10 水平明显降低,而不是稳定期白癜风,由此可见 IL-10 在白癜风的发生发展中也起到一定的作用。邓茂等^[19]检测 58 例寻常型白癜风血清 IL-10 时发现,白癜风组血清 IL-10 低于正常组,当病情达到进展期时,呈现最低值。文献报道^[20]白癜风患者 IL-10 mRNA 的表达也明显低于正常对照组。

2.6 细胞的归巢能力 Klarquist J 等^[21]报道白癜风患者外周血 Treg 细胞与皮损周围 Treg 细胞的数量或丰富度之间没有太大的差异,这可能是 Treg 细胞迁移到皮肤组织受到障碍有关。实验研究表明决定 T 细胞归巢到皮肤的受体的表达与正常对照组相似,白癜风患者皮肤内的趋化因子 CCL22 表达降低可能影响调节性 T 细胞迁移进入皮肤组织,从而影响皮损内免疫活动的调节。

2.7 调节性 T 细胞作为白癜风的治疗靶点 调节性 T 细胞是在白癜风等自身免疫性疾病发病机制中的重要调节性细胞,故可作为自设免疫疾病治疗的靶点。

2.7.1 调节性 T 细胞转移治疗 研究表明^[22]体外产生的 iTreg 转移能明显抑制狼疮模型症状、实验性多发性硬化症、1 型糖尿病的发展等。

2.7.2 热休克蛋白特异性 T 淋巴细胞转移治疗 热休克蛋白在免疫激活中起重要作用并可能参与免疫稳定的失调。热休克蛋白的存活起关键作用的激活树突状细胞通过向炎症部位募集免疫细胞作出反应。最近,热休克蛋白在白癜风发病机制中的作用已被报道,揭示热休克蛋白是一个潜在的疾病治疗目标^[23]。

2.7.3 诱导调节性 T 细胞的其他方法 许多其他的方法已被用于诱导 Treg 细胞。然而,它们治疗自身免疫性疾病包括白癜风在内的潜力有待探索。

2.7.3.1 白介素 5(IL-5) 研究表明^[24]IL-5 通过促进诱导抗原特异性 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞而抑制自身免疫。通过 IL-5 治疗实验性自身免疫性神经炎的结果显示,CD4⁺(Th1 和 Th17)和 CD8⁺T 细胞的数量明显的减少,而巨噬细胞的抗原特异性神经 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞明显扩张。总体而言,IL-5 治疗可能诱发自身免疫性疾病的免疫耐受,从而改善疾病的发展。

2.7.3.2 白细胞介素-2 和白介素-2 受体 有些研究表明^[25],自身免疫性疾病的靶向治疗可能建立在 IL-2 及 IL-2 受体通路上。Rouse M 等^[26]研究表明 IL-2 在

实验性自身免疫性脑脊髓炎中对 Treg 细胞有改善性和扩张作用。

3 Treg 细胞与自身免疫性甲状腺疾病

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)主要包括桥本甲状腺炎(HT)、Graves 病(GD)及黏液性水肿等,其特点是机体免疫对甲状腺自身抗原的耐受被打破,从而攻击自身的甲状腺滤泡细胞,引起甲状腺组织内大量淋巴细胞浸润而诱发一些临床表现。AITD 的确切发病机制尚不明确,但自身免疫异常在 AITD 的发生中发挥了重要的作用。

文献报道^[27]Treg 细胞抑制自身免疫性 T 细胞的活化和扩增,阻止细胞毒性 T 细胞对甲状腺组织的损伤,从而防止 AITD 的发生。Treg 细胞数量和功能降低,可诱发自身免疫性甲状腺病的发生。研究表明^[28]初发 GD 和 HT 患者中外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 的数量和 FoxP3 基因表达水平较正常组均明显降低,也有文献报道 AITD 患者外周血 Treg 细胞水平是正常的。许多研究结果看似是有矛盾的,但这可能是各研究群体采用不同的方法诱导 T 细胞增殖的结果。薛海波等^[29]采用流式细胞术检测桥本氏甲状腺炎患者单个核细胞(PBMC)中 Treg 和 Th17 的比例,结果 Th17/Treg 比例增加。Treg 细胞和 Th17 细胞在自身免疫性疾病和炎症性疾病发展中的作用相反,Th17 细胞促进自身免疫反应,而 Treg 细胞抑制自身免疫反应。Treg 细胞通过抑制自身反应性 CD4⁺T 效应细胞的活化和扩大来维持自身耐受性,防止自身免疫性疾病的发生。CTLA-4(CD152)是 T 细胞表达的重要细胞表面分子,CTLA-4 基因位于人类染色体 2q33 区域编码的免疫调节分子,被证明是一个关键的负调节 T 细胞活性分子。研究发现^[30]AITD 患者 CTLA-4 基因表达异常。FoxP3⁺特异表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞发育和功能维持的关键性调节基因。研究发现^[31]FoxP3⁺mRNA 在 AITD 患者外周血和病变组织中的表达明显下降。Graves 病患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的数量无明显变化,但 FoxP3 的表达和 IL-10 的分泌明显减少,提示调节性 T 细胞在 Graves 病患者外周血数量虽然无明显变化,但功能大大降低。

转化生长因子 TGF-β1 对 Treg 细胞的功能维持有重要意义。文献报道^[28]AITD 患者血清 TGF-β1 水平明显升高,可推测 AITD 患者外周血 Treg 细胞数量减少,功能降低,FoxP3 的表达减少,这引起 TGF-β1 反馈性的升高。因为 TGF-β1 诱导 CD4⁺CD25⁻T 变成 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,增加调节性 T 细胞的数量,减轻自身免疫反应。汪永旭等^[32]证实 TGF-β1 对人甲状腺细胞存活率及甲状腺过氧化物酶(TPO)活性有明显抑制作用,可降低 TPO mRNA 表达水平。TPO 是甲状

腺激素合成的关键酶, TGF- β 1 在 AITD 发生中的作用可能是影响 TPO 的活性, 从而防止 AITD 的发生。研究发现^[33]桥本氏甲状腺炎中甲状腺滤泡内细胞被细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞杀伤是疾病发展的关键, 而 CD8⁺、CD4⁺ Treg 细胞功能障碍, 无法抑制自身免疫反应, 引起效应 T 细胞对甲状腺滤泡细胞的损伤。

白癜风常伴发其他自身免疫疾病, 其中自身免疫性甲状腺疾病最多见, Treg 细胞在两者发生中起关键作用。多种因素的共同作用或某种独立因素的诱导下体内产生自身抗原激活细胞毒性 T 淋巴细胞, 转录因子 FoxP3 基因的缺陷和其他致病因素的存在引起调节性 T 细胞功能障碍, 导致机体免疫耐受性的失调, 机体损伤和抗损伤之间的平衡被破坏, 活化和扩张的细胞毒性 T 淋巴细胞破坏黑素细胞和甲状腺滤泡细胞诱发白癜风及自身免疫性甲状腺疾病发生。自身免疫性甲状腺疾病反过来影响白癜风的发生发展, 但确切的免疫机制需要更进一步的研究。

参考文献

- [1] 关旭敏, 吴云红, 夏云龙, 等. FoxP3⁺ Treg 诱导免疫耐受与器官移植[J]. 生理科学进展, 2015, 46(1): 28-32.
- [2] Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, et al. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(1): 49-56.
- [3] 杨治芳, 吴芳, 汤佳珍, 等. 桥本甲状腺炎患者调节性 T 细胞的表达及其意义[J]. 中国全科医学, 2013, 16(7): 2477-2479.
- [4] 王清, 车绪春. 调节性 T 细胞获得及其免疫抑制作用的实验研究[J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(5): 393-396.
- [5] 王倩倩, 项蕾红. 白癜风免疫学遗传背景新进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2014, 7(6): 440-443.
- [6] Lili Y, Yi W, Ji Y, et al. Global activation of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37513.
- [7] Richetta A, D' Epiro S, Salvi M, et al. Serum levels of functional Tregs in vitiligo: our experience and mini-review of the literature[J]. Eur J Dermatol, 2013, 23(2): 154-159.
- [8] Dwivedi M, Laddha NC, Arora P, et al. Decreased regulatory T-Cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio correlate with disease onset and progression in patients with generalized vitiligo[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2013, 26(4): 586-591.
- [9] 宋丽新, 廖艳艳, 张士发, 等. 不同分期、分型白癜风患者外周血调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞表达分析[J]. 中国医药导刊, 2013, 15(10): 1557-1561.
- [10] 宋丽新, 廖艳艳, 张士发, 等. 白癜风灶微环境调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞表达水平分析[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(6): 56-58.
- [11] Abdallah M, Saad A. Evaluation of circulating CD4⁺ CD25^{high} FoxP3⁺ T lymphocytes in active non-segmental vitiligo[J]. J Pan-Arab League Dermatol, 2009, 30(5): 20-21.
- [12] 石强, 田成林, 刘洁晓, 等. 调节性 T 细胞治疗实验性小鼠多发性肌炎及机制研究[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 602-605.
- [13] Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, et al. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case-controlled study on eighty-four patients[J]. Eur J Dermatol, 2013, 23(3): 350-355.
- [14] Walker LS. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance[J]. J Autoimmun, 2013, 45(3): 49-57.
- [15] 杜军波, 于建斌, 黄建敏, 等. 白癜风患者外周血 T 淋巴细胞 CD28、CTLA-4 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(6): 776-778.
- [16] 张晓玲, 魏志杰, 刘春荣, 等. 结肠癌组织中 FoxP3 和 TGF- β 1 的相互关系[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(10): 2387-2389.
- [17] Khan R, Gupta S, Sharma A, et al. Circulatory levels of T-cell cytokines interleukin (IL)-2, IL-4, IL-17, and transforming growth factor- β in patients with vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 66(3): 510-511.
- [18] Tembhre MK, Sharma VK, Sharma A, et al. T helper and regulatory T cell cytokine profile in active, stable and narrow band ultraviolet B treated generalized vitiligo[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(6): 27-32.
- [19] 邓茂, 曾凡才, 廖勇梅, 等. 白癜风患者血清 IL-10 与 TNF- α 的检测[J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(9): 776-778.
- [20] Shi F, Erf GF. IFN- γ , IL-21, and IL-10 coexpression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(3): 642-649.
- [21] Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, et al. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2010, 23(3): 276-286.
- [22] Lan Q, Fan H, Quesniaux V, et al. Induced FoxP3(+) regulatory T cells: a potential new weapon to treat autoimmune and inflammatory diseases? [J]. J Mol Cell Biol, 2012, 4(1): 22-28.
- [23] Van Herwijnen MJ, Van Der Zee R, Van Eden W, et al. Heat shock proteins can be targets of regulatory T cells for therapeutic intervention in rheumatoid arthritis[J]. Int J Hyperthermia, 2013, 29(5): 448-454.
- [24] Tran GT, Hodgkinson SJ, Carter NM, et al. IL-5 promotes induction of antigen-specific CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells that suppress autoimmunity[J]. Blood, 2012, 119(19): 4441-4450.
- [25] Long SA, Cerosaletti K, Bollyky PL, et al. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4(+) CD25(+) regulatory T-cells of type 1 diabetic subjects[J]. Diabetes, 2010, 59(2): 407-415.
- [26] Rouse M, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. The role of IL-2 in the activation and expansion of regulatory T-cells and the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Immunobiology, 2013, 218(4): 674-682.
- [27] 侍晓云, 赵勇. 自身免疫性甲状腺疾病和 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(4): 9-11.
- [28] 郑领涛, 于世鹏, 王娜, 等. 调节性 T 细胞和 TGF- β 1 在自身免疫性甲状腺疾病中的作用[J]. 山东医药, 2012, 52(1): 81-82.
- [29] 薛海波, 马蕾, 王秀云, 等. 桥本甲状腺炎患者外周血调节性 T 细胞/Th17 细胞平衡动态变化的研究[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(8): 2075-2079.
- [30] Hou HF, Jin X, Sun T, et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid diseases: an updated systematic review and cumulative meta-analysis[J]. Int J Endocrinol, 2015, 51(3): 1-9.
- [31] 王荣, 张健, 秦秋, 等. FoxP3 在自身免疫性甲状腺病患者外周血和病变组织中的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2012, 33(1): 56-60.
- [32] 汪永旭, 朱军. 转化生长因子 β 1 对人甲状腺过氧化物酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 现代实用医学, 2013, 25(5): 523-525.
- [33] Hu Y, Tian W, Zhang LL, et al. Function of regulatory T-cells improved by dexamethasone in Graves' disease[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(4): 641-646.