

淋巴细胞在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展

杨森, 张祎俐, 崔岚巍

(哈尔滨医科大学 第一临床医学院, 哈尔滨 150070)

摘要: 弥漫性毒性甲状腺肿(Graves disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)都是遗传易感儿童在感染、应激、药物以及性激素等环境危险因素影响下出现的, 并伴有大量淋巴细胞浸润的自身免疫性疾病。其中, GD 是导致儿童甲状腺功能亢进的最常见病因, 约占全部自身免疫性甲状腺疾病病例的 95%。目前, 已有大量研究对淋巴细胞在 GD 和 HT 患者的甲状腺激发免疫损伤的机制进行了探索。该文总结 T、B 细胞在 GD 和 HT 中的免疫损伤机制以及炎症因子和甲状腺相关抗体对淋巴细胞的调节作用, 旨在为用淋巴细胞监测 GD 和 HT 的治疗和预后研究提供新思路。

关键词: 自身免疫性甲状腺疾病; 淋巴细胞; 甲状腺相关抗体

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2021)05-0422-05

儿童自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)包括常见的弥漫性毒性甲状腺肿(Graves disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)^[1]。GD 最突出的特征是促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)阳性和多汗、易激惹、消瘦等临床表现^[2]。TRAb 分为刺激性抗体、抑制性抗体和中和性抗体, 它们与促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体结合后可激发不同的 G 蛋白偶联受体下游细胞信号通路, 其中以刺激性抗体效应占优势, 从而导致甲状腺激素大量释放, 人体的基础代谢增强, Th 细胞协助 B 细胞转换为浆细胞, 产生大量自身抗体^[3-4], 抗甲状腺药物可降低 GD 儿童的基础代谢率和 TRAb 的血清浓度^[5]。HT 的特征是慢性淋巴细胞浸润, 血清甲状腺球蛋白抗体(thyroid globulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)阳性和甲状腺功能减低等^[6]。GD 和 HT 的共同特征是甲状腺相关抗体的产生和淋巴细胞浸润^[7-9]。本文对上述 2 种疾病中淋巴细胞介导的免疫损伤机制进行综述, 旨在为 AITD 的治疗和预后

判断提供新思路。

1 GD 中的 T、B 细胞

GD 患者甲状腺组织中的 T 细胞接触甲状腺自身抗原后活化并释放各种细胞因子, 同时辅助 B 细胞分泌特异性的甲状腺自身抗体。不同 T 细胞亚群分泌的细胞因子及其主要作用不同(表 1), 这些细胞因子在甲状腺相关抗体和淋巴细胞共同作用下介导 GD 的发生。最新研究发现, 除了淋巴细胞浸润外, 中性粒细胞也参与了 GD 的免疫损伤, 因此, 中性粒细胞/淋巴细胞的比值(neutrophil/lymphocyte ratio, N/LR)可以用于监测抗甲状腺药物治疗后的复发情况, 治疗前比值越高, 越容易复发^[10]。N/LR 同样可用于监测 GD 患者的预后^[11]。除了环境危险因素和自身抗原诱发的淋巴细胞功能异常外, 这些淋巴细胞内部异常的低甲基化和酶的异常表达也影响 GD 的发生^[12]。利用 CTLA-4 阻断剂治疗高碘诱导的 AITD 仓鼠模型, 可以发现甲状腺内吲哚胺 2, 3-双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)的含量会伴随 IL-2、IL-10、IL-13 浓度的上升而增加, 并对 IL 引起的免疫损伤起抑制作用, 提示 IDO 可通过负反馈调节免疫微环境的 IL 水平抑制 AITD 的发生^[13]。

需要补充的是: GD 患者的甲状腺组织中拥有不同表型的 T 细胞, CD4⁺Th1 和 CD4⁺Th2 间相互作用的强弱决定了哪个淋巴细胞亚群发挥主要作用。TRAb 是形成 GD 患者免疫损伤的关键分子, 是由 IFN- γ 诱导 B 细胞产生的一种 IgG1 亚类免疫

收稿日期: 2020-03-08

基金项目: 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1305301);金磊儿科内分泌中青年医师成长科研基金(长春金赛药业股份有限公司)

作者简介: 杨森(1994—),男,硕士生,住院医师,主要从事自身免疫性疾病研究

通信作者: 崔岚巍(E-mail: lwcu68@sina.com)

球蛋白, 所以 IFN- γ 同样可用于监测疾病的活动性^[14]。此外, 不仅 T 细胞和刺激性 TRAb 可以直

接诱导 GD 患者的甲状腺细胞凋亡, 部分研究显示, 中性的 TRAb 也参与了甲状腺细胞凋亡^[15]。

表 1 T 细胞主要亚型、分泌的因子及作用

T 细胞亚群	分泌的主要因子	主要作用
CD4 ⁺ Th1	IL-2、IFN- γ	CD4 ⁺ Th1 被活化后分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α , 这些细胞因子分泌激活 CD8 ⁺ T 细胞, 还可能诱导甲状腺组织的凋亡
CD4 ⁺ Th2	IL-4、IL-5	CD4 ⁺ Th2 分泌的 IL-4、IL-5 激活 B 细胞产生抗体
CD4 ⁺ Th17	IL-17、TNF- α	CD4 ⁺ Th17 在 IL-23 的作用下分泌 IL-17 促炎因子
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg	IL-10、IL-35	CD4 ⁺ Treg 是抗炎因子调节性 T 细胞, 可降低 Th1 和 Th2 的活性。CD4 ⁺ Treg 的显著特征是表达转录因子 Foxp3
CD8 ⁺ T 细胞	IFN- γ 、TNF- α 、趋化因子	CD8 ⁺ T 细胞主要是一种杀伤性 T 细胞, 但作用受到 Th2 和 CD4 ⁺ Treg 的控制

1.1 T 细胞活化机制 T 细胞在不同的免疫微环境中通过表达不同的细胞表面分子参与免疫反应。T 细胞识别抗原主要通过 T 细胞受体识别 HLA 提呈的抗原肽。HLA I、HLA II 分别组合提呈抗原给 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞并形成分子复合物, 因此, 抗甲状腺药物治疗后外周血 CD8⁺ T 细胞数量明显下降^[16]。需要注意的是, T 细胞表面的分子只有在适当的抗原肽(TSH 受体)刺激后才能形成 HLA 分子复合物, 而且抗原和抗体结合后, T 细胞需要在共刺激分子辅助下进行增殖和分泌细胞因子, 如果没有共刺激分子, T 细胞则立即失活或凋亡, 所以共刺激分子加重了 AITD 的免疫病理损伤。AITD 患者的甲状腺细胞表达的 MHC 和共刺激分子 CD40 参与了甲状腺的 T 细胞活化^[17]。

1.2 T 细胞表型的变化 若干扰甲状腺组织中不同表型 T 细胞的比例(尤其降低 Treg 数量)会导致 GD 患者 TRAb 产量的增加。这一发病机制已在如下研究中被证实: 经单克隆抗体治疗后, 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者外周血 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞降至正常且 MS 症状有所缓解, 但 GD 发病率随着治疗的进行而增加^[18]; 妊娠初期, Treg 活性的增强是妊娠 GD 的发病基础。此外, AITD 患儿外周血 CD4⁺ T 细胞数量上升、CD8⁺ T 细胞数量下降和 Treg 功能障碍在治疗后有所改善^[19], 更加证明不同 T 细胞表型的比例失调是造成甲状腺损伤的基础。

免疫系统通过 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 调节细胞因子的生成以及细胞间的联系, GD 患者存在 Treg 功能和数量低下^[20], 而 Treg 的微小缺陷就

能导致淋巴细胞不能识别自身组织抗原, 不成熟的 T 和 B 细胞结合抗原时缺乏共刺激分子, T 和 B 细胞就不能通过凋亡形成免疫耐受; 成熟的免疫细胞在结合抗原后缺乏共刺激分子而不能失能。虽然 Th17 的功能仍不完全清楚, 但在 AITD 患儿中 Th17 数量和 sFasL 浓度与疾病呈正相关, 所以 sFasL 和 FasL 在甲状腺免疫损伤中发挥了重要作用。抗甲状腺药物治疗能通过 Treg 和 CD3⁺ T 细胞增值抑制甲状腺过强的免疫反应^[19], 提示 T 细胞异常与 AITD 的发病机制有关。

1.3 B 细胞活化 在甲状腺组织中, B 细胞是 T 细胞的抗原提呈细胞, 血液循环中的甲状腺自身抗体引导 B、T 细胞向甲状腺组织归巢^[21]。GD 早期典型的免疫学表现是 B 细胞产生甲状腺相关抗体和淋巴细胞浸润, 抑制 B 细胞失能会加重 AITD 的早期免疫病理损伤^[22]。B 细胞表型的改变也会引起 AITD, 使用抗 B 细胞表面抗原 CD34 单克隆抗体治疗 GD 患者和使用抗 CD20 单克隆抗体治疗 Graves 眼病后, 患者症状缓解^[23]。研究发现, B 细胞对 Graves 甲状腺亢进和 Graves 眼病有着相同的损伤机制, 降低 TRAb 对眼眶后的成纤维细胞和脂肪细胞表达的 TSH 受体也有影响, 动物实验证实了此种免疫机制的存在^[24]。

1.4 TRAb 在 GD 母亲产下的甲状腺亢进新生儿血清中, 首次发现有 TRAb 的存在。抑制性 TRAb 是儿童首发甲状腺减低经治疗后转为甲状腺亢进的发病基础^[25]。刺激性 TRAb 则是 AITD(尤其是 GD)患者特有的抗体, 使用天然的 TSH 受体可以诱导大鼠产生 TRAb, 但大鼠不会患 GD; TRAb 也能促进不成熟淋巴细胞的活化^[26]。几乎

所有 GD 甲状腺亢进患者血清中都能检测到 TRAb, 但 TgAb 和 TPOAb 在健康人群中也能发现。10% 的 HT 患者血清中存在 TRAb。与多克隆的 TgAb 和 TPOAb 相比较, TRAb 是一种 IgG1 亚类的单克隆抗体^[27]。TRAb 可刺激不同的 G 蛋白偶联受体, 使下游通路激活。如常见 TRAb-Gs- PKA-cAMP 通路激活, 可导致甲状腺激素的合成、分泌增加并避免细胞失活。血清高浓度的 TRAb 会导致 Gq-PKC 通路激活以调节细胞增殖^[28]。

2 HT 中的 T、B 细胞

2.1 T 细胞在 HT 中的作用 HT 患者的 T 细胞受到甲状腺组织抗原刺激活化后分泌细胞因子, 这些细胞因子又会活化其它免疫细胞。T 细胞主要通过以下三方面增强 AITD 的免疫损伤^[1, 29]: (1) 促进甲状腺相关抗体的产生; (2) 通过 Treg 调节局部免疫反应; (3) 活化细胞毒性 T 细胞促进甲状腺细胞的凋亡, 由细胞裂解产物进一步促进 T 细胞增殖。其中, HT 患者甲状腺中的 $\text{CD4}^+ \text{Th1}$ 、 $\text{CD4}^+ \text{Th2}$ 分泌的细胞因子及相关作用有所不同(表 1)^[30]。 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{Foxp3}^+ \text{Treg}$ 能抑制过强的免疫反应^[31], 这一过程是通过细胞因子和失能的 T 细胞来完成的, 失能的 T 细胞不能形成对甲状腺组织抗原的耐受。所以, HT 患者的循环血液中出现 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{Foxp3}^+ \text{Treg}$ 数量下降和功能紊乱, 提示保护作用减弱。 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{Foxp3}^+ \text{Treg}$ 去乙酰化酶 SIRT1 降低转录因子 Foxp3 的表达和乙酰化导致 Treg 功能障碍, 然而 SIRT1 抑制剂 Ex-527 治疗 HT 患者能增加 Treg 数量并增强 Treg 功能^[32]。

2.2 B 细胞和甲状腺相关抗体 甲状腺组织中的 B 细胞活化后使甲状腺组织成为分泌甲状腺相关抗体的主要部位^[30], 外周的淋巴组织仅分泌少量的甲状腺相关抗体。B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)在 AITD 患者的淋巴细胞中大量表达, 表明 BAFF 促进了 AITD 患者甲状腺免疫病理损伤的形成^[21]。Treg 通过升高循环血液中 $\text{CD4}^+ \text{T}$ 细胞的数量和降低 $\text{CD8}^+ \text{T}$ 细胞的数量来控制甲状腺的免疫损伤。大部分 HT 患者血清中都有高浓度的 TgAb 和 TPOAb, 然而这 2 种抗体在许多没有临床症状的甲状腺功能障碍的患者中很低。TgAb 和 TPOAb 分别是 IgG1 或 IgG3 亚类免疫球蛋白的多克隆抗体, 且能穿过胎盘, 但有少数

研究认为甲状腺组织中存在 IgG4 亚类抗体^[33-34]。目前, 已经明确的是 TgAb 和 TPOAb 能辅助淋巴细胞瓦解甲状腺细胞; TPOAb 能抑制 TPO 酶的活性, 但细胞因子对免疫细胞的调节机制复杂, 目前尚不清楚。

一小部分 HT 患者存在刺激性或抑制性 TRAb; 亚临床 AITD 患者存在针对 Tg 和 TPO 的抗体抑制性 TRAb; 临床上并不能严格区分 HT 和 GD 甲状腺亢进患者, 有文献报道, AITD 患者的抗体在不同时期分别以抑制性 TRAb 或刺激性 TRAb 占优势^[35]。研究发现, HT 患者中的刺激性 TRAb 不能促进甲状腺激素的合成是因为甲状腺已经被破坏^[33], 且 TRAb 不能固定补体。TgAb、TPOAb 和 TRAb 在不同人群中的检出率不同(表 2)。

表 2 甲状腺相关抗体在不同人群中的检出率

人群	抗甲状腺抗体的预估检出率/%		
	TRAb	TgAb	TPOAb
一般人群	0	5~20	8~27
GD	80~95	50~70	50~80
AID ^①	10~20	80~90	90~100
AID 的亲属	0	30~50	30~50
1 型 DM	0	30~40	30~40
妊娠女性	0	约 14	约 14

注: ①AID 为自身免疫性疾病(autoimmune disease)。

3 结语

TgAb、TPOAb、TRAb、T 细胞亚群、B 细胞亚群及 BAFF 在 AITD 的甲状腺组织中形成的免疫病理损伤机制复杂, 许多机制尚未阐明, 尤其是细胞因子对整个免疫系统的调节作用。但可以确定的是, GD 和 HT 的免疫病理损伤都是有大量 T、B 细胞浸润甲状腺组织, 且淋巴细胞对甲状腺细胞不耐受, 从而导致浆细胞产生甲状腺相关抗体, 而此过程在甲状腺激素、细胞因子的调节下进一步激发不同表型的 T、B 细胞发生失衡, 药物治疗后, 不同表型的淋巴细胞比例有所改变, 甲状腺组织的免疫损伤也会减轻^[21]。尤其 $\text{CD4}^+ \text{CD25}^+ \text{Foxp3}^+ \text{Treg}$ 可抑制 AITD 患者过强的免疫反应。因为 T、B 细胞对甲状腺组织的浸润先于甲状腺相关抗体的产生, 所以未来可以研究 T、B 细胞亚群辅助 AITD 患者治疗和预后的监测。

参考文献

- [1] Pasala P, Francis GL. Autoimmune thyroid diseases in children[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2017, 12(2): 129-142.
- [2] Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(1): 21-25.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2126-2129.
- [4] Segundo C, Rodríguez C, Aguilar M, *et al.* Differences in thyroid-infiltrating B lymphocytes in patients with Graves' disease: relationship to autoantibody detection[J]. *Thyroid*, 2004, 14(5): 337-344.
- [5] Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(1): 98-102.
- [6] Ragusa F, Fallahi P, Elia G, *et al.* Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6): 101367.
- [7] Fujii A, Inoue N, Watanabe M, *et al.* TSHR gene polymorphisms in the enhancer regions are most strongly associated with the development of Graves' disease, especially intractable disease, and of hashimoto's disease [J]. *Thyroid*, 2017, 27(1): 111-119.
- [8] Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 147-156.
- [9] McLeod DS, Caturegli P, Cooper DS, *et al.* Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel[J]. *JAMA*, 2014, 311(15): 1563-1565.
- [10] Kim M, Kim BH, Jang MH, *et al.* High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with relapse in Graves' disease after antithyroid drug therapy[J]. *Endocrine*, 2020, 67(2): 406-411.
- [11] Turan E. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and hematologic parameters in patients with Graves' disease[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120(6): 476-480.
- [12] Guo Q, Wu D, Yu H, *et al.* Alterations of global DNA methylation and DNA methyltransferase expression in T and B lymphocytes from patients with newly diagnosed autoimmune thyroid diseases after treatment: a follow-up study[J]. *Thyroid*, 2018, 28(3): 377-385.
- [13] Sharma R, Di Dalmazi G, Caturegli P. Exacerbation of autoimmune thyroiditis by CTLA-4 blockade: a role for IFN γ -induced indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1117-1124.
- [14] Côté-Bigras S, Dionne A, Asselin-Mullen P, *et al.* Interferon-gamma ELISPOT detecting reactivity of T cells to TSH receptor peptides in Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(2): 296-300.
- [15] Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls[J]. *Dan Med J*, 2016, 63(2): B5177.
- [16] Klatka M, Grywalska E, Polak A, *et al.* Impact of treatment with methimazole on the Bcl-2 expression in CD8⁺ peripheral blood lymphocytes in children with Graves' disease [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20(4): 884-888.
- [17] Lohr J, Knoechel B, Abbas AK. Regulatory T cells in the periphery[J]. *Immunol Rev*, 2006, 212: 149-162.
- [18] Obermann M, Ruck T, Pfeuffer S, *et al.* Simultaneous early-onset immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(9): 1235-1241.
- [19] Klatka M, Kaszubowska L, Grywalska E, *et al.* Treatment of Graves' disease with methimazole in children alters the proliferation of Treg cells and CD3⁺ T lymphocytes[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2014, 52(1): 69-77.
- [20] Mao CM, Wang S, Xiao YC, *et al.* Impairment of regulatory capacity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease [J]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4734-4743.
- [21] Campi I, Tosi D, Rossi S, *et al.* B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptor expression in autoimmune and nonautoimmune thyroid diseases[J]. *Thyroid*, 2015, 25(9): 1043-1049.
- [22] Smith MJ, Rihaneck M, Coleman BM, *et al.* Activation of thyroid antigen-reactive B cells in recent onset autoimmune thyroid disease patients[J]. *J Autoimmun*, 2018, 89: 82-89.
- [23] Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, *et al.* Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with rituximab[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(1): 1-8.
- [24] Hong SH, Braley-Mullen H. Follicular B cells in thyroids of mice with spontaneous autoimmune thyroiditis contribute to disease pathogenesis and are targets of anti-CD20 antibody therapy[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 897-905.
- [25] 李桔, 董关萍, 邹朝春. 自身免疫性甲状腺炎由甲状腺功能减退症自发发展为甲状腺功能亢进症 2 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2018, 13(5): 380-385.
- [26] Giménez-Barcons M, Colobran R, Gómez-Pau A, *et al.* Graves' disease TSHR-stimulating antibodies (TSABs) induce the activation of immature thymocytes: a clue to the riddle of TSABs generation [J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4199-4206.
- [27] Weetman AP, Yateman ME, Ealey PA, *et al.* Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses[J]. *J Clin Invest*, 1990, 86(3): 723-727.
- [28] Kleinau G, Jaeschke H, Worth CL, *et al.* Principles and determinants of G-protein coupling by the rhodopsin-like thyrotropin receptor[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9745.

- [29] Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes[J]. *Life Sci*, 2018, 192: 160-165.
- [30] Stasiolek M, Sliwka PW, Stasiak M, *et al*. Differences of the structure of immune regulatory cell populations between cellular material from sonographically detected focal thyroid lesions and peripheral blood in humans[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 918.
- [31] Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, *et al*. Decreased proportions of CD4⁺IL17⁺/CD4⁺CD25⁺CD127⁻ and CD4⁺IL17⁺/CD4⁺CD25⁺CD127⁻ Foxp3⁺ T cells in children with autoimmune thyroid diseases[J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(5): 320-328.
- [32] Yang X, Lun Y, Jiang H, *et al*. SIRT1-regulated abnormal acetylation of Foxp3 induces regulatory T-cell function defect in hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 246-256.
- [33] Nishihara E, Hirokawa M, Ito M, *et al*. Graves' disease patients with persistent hyperthyroidism and diffuse lymphoplasmacytic infiltration in the thyroid show no histopathological compatibility with IgG4-related disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134143.
- [34] Kawashima ST, Tagami T, Nakao K, *et al*. Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2): 236-243.
- [35] Diana T, Krause J, Olivo PD, *et al*. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 189(3): 304-309.

~~~~~

(上接第 421 页)

- [25] Gang AO, Frøsig TM, Brimnes MK, *et al*. 5-azacytidine treatment sensitizes tumor cells to T-cell mediated cytotoxicity and modulates NK cells in patients with myeloid malignancies[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(3): e197.
- [26] Tsirogiani M, Grigoriou E, Kapsimalli V, *et al*. Natural killer cell cytotoxicity is a predictor of outcome for patients with high risk myelodysplastic syndrome and oligoblastic acute myeloid leukemia treated with azacytidine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(10): 2457-2463.
- [27] Kopp LM, Ray A, Denman CJ, *et al*. Decitabine has a biphasic effect on natural killer cell viability, phenotype, and function under proliferative conditions[J]. *Mol Immunol*, 2013, 54(3-4): 296-301.
- [28] Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk del(5q) myelodysplastic syndromes[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 62-68.
- [29] Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, *et al*. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 $\alpha$  in del(5q) MDS[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 183-188.
- [30] Kim H, Lee JH, Lee WS, *et al*. Lenalidomide as a second-line therapy after failure of hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2019, 186(5): e151-e155.
- [31] Stahl M, Zeidan AM. Lenalidomide use in myelodysplastic syndromes; insights into the biologic mechanisms and clinical applications[J]. *Cancer*, 2017, 123(10): 1703-1713.
- [32] Berg SL, Cairo MS, Russell H, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and immunomodulatory effects of lenalidomide in children and adolescents with relapsed/refractory solid tumors or myelodysplastic syndrome: a children's oncology group phase I consortium report[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3): 316-323.
- [33] Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 278-287.
- [34] Vallera DA, Felices M, McElmurry R, *et al*. IL-15 trispecific killer engagers (TriKE) make natural killer cells specific to CD33<sup>+</sup> targets while also inducing persistence, *in vivo* expansion, and enhanced function[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3440-3450.
- [35] Gauthier L, Morel A, Anceriz N, *et al*. Multifunctional natural killer cell engagers targeting NKp46 trigger protective tumor immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(7): 1701-1713. e1716.
- [36] Gleason MK, Ross JA, Warlick ED, *et al*. CD16xCD33 bispecific killer cell engager (BiKE) activates NK cells against primary MDS and MDSC CD33<sup>+</sup> targets[J]. *Blood*, 2014, 123(19): 3016-3026.
- [37] Sarhan D, Brandt L, Felices M, *et al*. 161533 TriKE stimulates NK-cell function to overcome myeloid-derived suppressor cells in MDS[J]. *Blood Adv*. 2018, 2(12): 1459-1469.
- [38] Yalniz FF, Daver N, Rezvani K, *et al*. A pilot trial of lirinumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(10): 658-663. e2.
- [39] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. *中国中西医结合杂志*. 2009, 29(11): 1040-1041.
- [40] 朱文伟, 周永明, 孙伟玲, 等. 骨髓增生异常综合征(MDS)“同病类证”研究[J]. *中医药信息*, 2015, 32(1): 27-29.
- [41] 朱千曠, 胡晓梅, 王洪志, 等. 青黄散胶囊为主治疗骨髓增生异常综合征 150 例回顾性分析[J]. *中医杂志*, 2018, 59(4): 303-306.
- [42] 申小惠, 孙伟玲, 鲍计章, 等. 健脾补肾解毒方治疗骨髓增生异常综合征临床观察[J]. *上海中医药大学学报*. 2012, 26(5): 34-37.
- [43] 张稚淳, 张晓波, 丁皓, 等. 复方皂矾丸或联合西药治疗血液病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(10): 873-880.
- [44] 张宇, 叶宝东, 钱丽丽, 等. 造血干细胞移植联合中医辨证分型治疗骨髓增生异常综合征的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(1): 53-56.
- [45] 曾英坚, 李章球, 吴建伟, 等. 姜黄、三氧化二砷增强骨髓增生异常综合征半相合 NK 细胞疗效敏感性疗效观察[J]. *新中医*, 2014, 46(8): 45-47.