

细胞因子与桥本甲状腺炎及其相关防治进展

俞灵莺 马丽珍

桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT) 是慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 最常见的临床类型, 可致甲状腺功能减退^[1]。随生活方式改变及普遍食盐碘化等因素影响, HT 患病率逐年上升, 尤以女性居高 (男: 女为 1: 8), 为原发性甲减的主要原因, 甲状腺癌发病率增加也被认为与 HT 有关^[2]。

多种机制参与 HT 发病, 当抗甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 自身免疫启动后, 特异性 T 淋巴细胞迁徙到甲状腺, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导下甲状腺滤泡细胞 (thyroid follicular cell, TFC) 表达主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II 类分子, 进一步放大炎症反应, 致活化的淋巴、浆细胞及巨噬细胞浸润甲状腺^[3]。细胞因子在上述免疫机制中发挥重要的调节和介导作用。

1 趋化因子及受体参与致病

1.1 趋化因子及受体

在 HT 的形成过程中, 趋化因子及受体参与淋巴细胞在甲状腺组织的浸润、定位及活化, 形成慢性自身免疫炎症启动和持续存在的关键。趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 及 CCL2 等与自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid disorders, AITD) 相关, 其中 CXCL10 与 HT 关系最密切。Antonelli A 等^[4]首次报道 HT 患者血清 CXCL10 浓度升高且与甲状腺功能减退独立相关; 免疫组化显示 HT 患者 TFC 高度表达 CXCL10, 但乳头状甲状腺癌 (PTC) 患者经甲状腺全切及¹³¹I 消融治疗形成的非免疫性甲减患者 CXCL10 水平与健康对照组无差异。LT4 撤药引起的甲状腺功能减退及重组人促甲状腺素 (recombinant human thyrotropin, rhTSH) 治疗引起的 TSH 升高均未引起血清 CXCL10 水平变化。这些证据提示 HT 患者 CXCL10 水平升高可能与自身免疫相关而与促甲状腺素 (thyrotropin, TSH) 刺激无关^[5]。同时提

示 CXCL10 可能既是炎症反应标记物, 也是一个更具侵袭性甲状腺炎的标记物。

趋化因子受体 CXCR3 最初发现由辅助性 T 细胞 (Th) 1、B 和 NK 细胞表达, 幼稚 T 细胞不表达 CXCR3, 但在激活的树突细胞表达迅速上调, 此后发现 TFC 被激活后也表达 CXCR3^[6]。CXCR3 与配体结合后, 与 G 蛋白偶联, 刺激酪氨酸激酶磷酸化, 激活肌醇磷脂 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K) 途径及 Ras/ERK 途径^[5]。PI3K 被激活后, 在细胞膜上生成第二信使 PIP2, 继而活化 Akt, Akt 能正调节转录因子 NF- κ B。静息状态下, NF- κ B 在胞质中与它的抑制因子 I- κ B 结合, 无转录活性。Akt 通过磷酸化激活 IKK (I- κ B 的激酶), 使 NF- κ B 转位到细胞核内并诱导 CXCL10、CXCR3 及 IFN- γ 等趋化因子和促炎症因子 mRNA 的表达^[7]。无论是先天免疫还是获得性免疫系统, 淋巴细胞的活化都需要 NF- κ B 信号通路的参与。研究表明 NF- κ B 在 HT 滤泡上皮细胞中的阳性表达显著高于正常甲状腺组织, 支持 NF- κ B 可能参与 HT 发病^[7]。

在实验性自身免疫甲状腺炎小鼠模型 (EAT) 中发现, CXCL10 与 CXCR3 结合后, 诱导 Th1 淋巴细胞募集, 后者分泌 IFN- γ , 反过来刺激 T 细胞和 TFC 产生趋化因子^[8]。原代培养的 TFC 经 IFN- γ 刺激后 CXCL10 mRNA 和蛋白水平呈高表达^[9]。人甲状腺慢性炎症环境富含 IFN- γ 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 经 IFN- γ 刺激后, 浸润到甲状腺的淋巴细胞及 TFC 均分泌 CXCR3 结合的趋化因子, 进一步募集 Th1, Th1 又表达 CXCR3 并分泌 IFN- γ ^[10]。由此推测 HT 可能涉及相关趋化因子、受体和 PI3K 途径改变, 其相互作用是启动、持续并加重自身免疫的关键, 因此干预 PI3K 途径可能可阻断该炎症过程。

1.2 Th1 与 Th2 失衡

CD4⁺T 细胞可分化成两个细胞表型和功能特点不同的亚群, Th1 和 Th2, 两者平衡状态与 AITD 的发病和预后密切相关。研究提示, HT 属于 Th1 占优势的疾病, 存在 Th1 型细胞因子的上调和 Th2 型细胞因子的下调, Th1 介导的抗 Tg 自身免疫反应激活, 引起甲状腺细胞破坏, 患者发生甲减^[3]。

IFN- γ 与受体结合后激活 STAT1 信号途径, 表达

基金项目: 浙江省中医药科学研究基金计划 (No. 2013ZA108)

作者单位: 南京医科大学附属杭州医院内分泌科 (杭州 310006)

通讯作者: 马丽珍, Tel: 13858006098, E-mail: malizhen2006@

163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 03. 0379

转录因子 T-bet, 诱导幼稚 Th 分化为 Th1。Th1 表达 IL-12 受体, 活化的抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs) 如树突细胞 (DCs)、巨噬细胞产生大量 IL-12, 其 p40 亚单位与 IL-12 受体 β_2 链 (IL-12R β_2) 结合, 诱导 Th1 免疫反应^[3]。研究发现, 高碘饮食诱导的 EAT 大鼠甲状腺内 IL-12p40 mRNA 表达水平显著升高。用 IL-12、鼠甲状腺球蛋白 (mTg) 与鼠抗 IL-12 受体抗体均可诱发鼠自身免疫性甲状腺炎。而将 mTg 活化过的脾细胞转入 IL-12 (-/-) 鼠 (敲除 IL-12p40 基因的 DBA/1 鼠) 体内, 相比 IL-12 (+/+) 鼠, 前者诱发 EAT 表现出抵抗性, 而应用抗 IL-12 抗体可明显缓解 EAT 并降低特异性抗体水平^[11]。说明 IL-12 在靶器官产生 Th1 炎症反应中起重要作用。近来发现, IL-12p40 亚单位可通过产生 NO 下调叉头蛋白 3 (Fork-head box P3, FoxP3) 表达, 阻止免疫耐受^[12]。

IFN- γ 也是 Th1 型细胞因子。IFN- γ 单独/联合其他炎症因子诱导 APCs 及其他包括 TFC 表达 MHC I 和 II 类分子, 上调趋化因子及其受体、黏附分子, 把 T 细胞募集到炎症部位^[3]。TFC 及甲状腺内浸润的淋巴细胞产生的 IFN- γ 通过激活 Caspase 加速甲状腺滤泡凋亡^[13]。应用抗体中和 IFN- γ 可以预防及减轻 Tg 特异性细胞免疫^[13]。然而另一些研究显示, IFN- γ 在 AITD 的发病机制中并非必需, 因此其意义尚存争议。

Th2 由幼稚 T 细胞经 STAT6 信号途径激活分化而来。IL-4 受体激活 STAT6 信号途径, 表达转录因子 GATA3, 诱导 T 细胞分化为 Th2。Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等, 辅助 B 细胞成熟, 产生自身抗体, 介导体液免疫。同时, GATA3 下调 STAT4 通路及 IL-12R β_2 , 影响 Th1 免疫反应^[3]。

1.3 Th17 与调节性细胞因子

Th17 细胞和调节 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是新近发现的具有相反功能的细胞亚群。Th17 细胞由幼稚 Th 经 IL-6 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 联合作用分化而来。IL-6 经 STAT3 信号途径, TGF- β 在 IL-21 存在时经表达转录因子 ROR γ t, 诱导 T 细胞分化为 Th17, 分泌 IL-17A 等因子。HT 患者外周血 IL-6 水平升高, IL-6 与 TGF- β 联合作用, 诱导 Th17 分化^[14]; 在未治疗的儿童 HT 患者中发现 Th17 升高, 支持 Th17 参与 HT 发病机制^[15]。相类似, Li D 等^[16] 观察到 HT 患者血清与甲状腺组织 IL-17 水平均升高, 而甲状腺癌和结节性甲状腺肿患者不高, 且 IL-17 水平与

甲减程度、甲状腺腺体纤维化程度相关。此外, HT 患者外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 ROR γ t 和 IL-17 表达增加^[17]。NODH2 h4 小鼠在高碘诱导下自发产生 HT, 小鼠脾和甲状腺均证实 Th1 和 Th17 数量增加; 而 IL-17^(-/-) 小鼠淋巴细胞浸润却显著减少^[18]。

Treg 细胞则通过细胞接触依赖机制和分泌大量抑制性细胞因子主动发挥免疫抑制作用。AITD 中浸润的 CD4⁺ T 细胞, 小部分 (10%) 表达 CD25^[3]。CD4⁺ CD25⁺ Tregs 经由 TGF- β 激活 Smad3 通路, 表达转录因子 FoxP3, 直接影响 T 细胞活化, 通过下调 IL-12R β_2 和 T-bet 的表达, 阻断 Th1 分化; 抑制转录因子 GATA3 而阻断 Th2 分化^[19], 对维持免疫耐受起关键作用, 与 HT 预后相关。在动物实验中增加 Treg 分泌 TGF- β 可抑制 EAT 发生, 转基因 NODH2 h4 小鼠通过比野生型表达更多的 FoxP3⁺ Tregs 而抑制 AITD^[20]。

研究认为 IL-10 对 HT 进展也起保护作用, 通过下调 MHC II 类分子影响 APCs 的能力。动物实验显示, 将活化的 mTg 脾细胞经 IL-10 培养后注射到 CBA/J 小鼠, 甲状腺内淋巴细胞浸润较未加 IL-10 组显著减少; 将编码 IL-10 的 cDNA 注射到小鼠甲状腺也显示淋巴细胞浸润减少; mTg 与弗氏佐剂注射的小鼠经 GM-CSF 处理, 可诱导免疫抑制, 若同时喂饲 IL-10 受体抗体则抵消了 GM-CSF 的抑制效应^[3, 21]。进一步研究认为 IL-10 的这种抑制效应可能通过上调 FasI 表达、诱导甲状腺内浸润的淋巴细胞凋亡实现的。

HT 的主要结局是甲减。当 HT 发生甲减时, 80% 腺体已经被破坏, 需终身替代治疗。早期阻断炎症过程, 有望成为 HT 治疗的有效途径。

2 以细胞因子为靶向的治疗

2.1 以趋化因子及其受体系统为靶向的药物

干扰反应链中的关键环节, 选择性阻断白细胞向炎症部位定向移动。如 (1) 阻断 CXCR3 如同 CXCR3^{-/-} 模型, CXCR3 受体拮抗剂, 可能全面抑制炎症过程^[22, 23]。若选择性剪接 CXCR3 基因, 所产生不同的受体与选择性抑制剂结合, 可减少副反应^[24]。(2) 具有中和作用的单克隆抗体 (mAb) 和趋化因子靶向作用于受体, 调节促炎症因子诱导的趋化因子的分泌。一部分拮抗受体或配体的 mAb 已进入临床试验。(3) 修饰趋化因子基于大部分趋化因子 N-末端负责信号通路, 修饰该区域, 保留其与受体的高亲和力而废除信号作用。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemo-

tactic protein 1, MCP-1),就是这样一种拮抗剂,在 MRL-lpr 小鼠中有效阻断关节炎进展^[6]。(4)结合蛋白中和促炎症细胞因子,如细胞因子结合蛋白(TNBP)、可溶性抗 TNF 受体融合蛋白、IFN α 受体、IL-18 结合蛋白等。

2.2 促炎症因子抑制剂

促炎症因子抑制剂有以下几种,如:(1)过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)激动剂。单核/巨噬系统同时表达 PPAR- γ 和 PPAR- α 。PPAR- γ 激动剂(罗格列酮, RGZ)体外抑制促炎症因子(IFN- γ 和 TNF- α)诱导的 CXCL10 的分泌,不仅通过激活 Stat1 经典途径而且激活 ERK1/2 发挥 NF- κ B 介导的抗炎作用^[25]。研究也证实 PPAR- α 激动剂(非诺贝特)通过转录机制,上调 I- κ B、下调 CXCL10 mRNA 的表达,体外抑制促炎症因子诱导的 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的分泌^[26]。(2)甲硫咪唑。与 RGZ 不同,甲硫咪唑对促炎症因子刺激的 NF- κ B 核转位作用无影响,可能直接作用于 TFC 起免疫调节作用^[22]。(3)维生素 D 类似物。单核细胞和活化的淋巴细胞表达维生素 D(VD)受体,活性 VD 类似物艾洛骨化醇体外抑制促炎症因子诱导的 CXCL10 的分泌,通过阻断 TNF- α 诱导 I- κ B 快速降解,经 Stat1 途径,阻断 NF- κ B 从胞浆向核内转位^[27]。

2.3 硒制剂

荟萃分析显示硒可延缓 HT 患者甲减进展,硒治疗 3 个月,患者 TPO-Ab 滴度显著下降,健康状态显著改善。通过抑制淋巴细胞分泌的细胞因子,减少 EAT 大鼠 TFC 自身凋亡蛋白 Fas 的表达、抑制 TFC 凋亡等途径,硒被应用于阻止 AITD 进展^[28, 29]。

2.4 中药治疗桥本甲状腺炎

雷公藤多甙(*Tripterygium wilfordii polyglycosidum*, TWP) TWP 主要用于治疗类风湿性关节炎,体外抑制 Th1 类 IL-2、IL-6、IFN- γ 等细胞因子和转录因子 NF- κ B 表达^[30]。动物实验发现, TWP 显著降低 EAT 小鼠血清甲状腺抗体滴度,体外抑制 EAT 小鼠脾淋巴细胞增殖^[31];使 EAT 大鼠 PBMC 中 CXCR3 表达明显下降而 CCR4 明显升高, CXCR3/CCR4 比值下降,提示 TWP 可能通过调整 CXCR3、CCR4 水平,调节 EAT 大鼠体内 Th1/Th2 平衡,抑制 HT 炎症^[32]。临床上桥本甲减患者在左甲状腺激素基础上联用口服 TWP 可降低 TgAb 和 TPOAb 滴度,使肿大的甲状腺缩小并减少甲状腺素剂量^[33]。基础和临床研究说明 TWP 通过抑制自身免疫反应减轻 HT 病情。

人参皂甙(Ginsenoside)具有卓越的免疫调节作用,提升实验大鼠免疫器官质量、血浆 IL-2、IL-6、IFN- γ 及 TNF- α ^[34]。人参皂甙降低 EAT 大鼠 TgAb 和 TPOAb 滴度^[35],可能通过下调 T-bet mRNA 表达、上调 GATA3 和 FoxP3 表达,抑制 Th1 细胞亢进来保护甲状腺组织^[36]。

夏枯草(*Prunella vulgaris* L.)对早期炎症反应具有显著的抑制效应:(1)提高巨噬细胞吞噬活性。动物实验显示夏枯草水提取物(PVAE)增加鼠巨噬细胞 NO 产物,抑制细胞生长,并诱导巨噬细胞相关细胞因子包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 基因和蛋白的表达^[37]。瞬时转染研究显示 PVAE 通过 MAP 激酶激活途径和 NF- κ B 介导的细胞因子表达发挥免疫调节作用^[37]。(2)抑制变态反应。(3)抑制促炎症因子诱导的 T 淋巴细胞活化。对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)大鼠模型, PVAE 可降低或减少大鼠结肠溃疡数和充血指数,通过上调 IL-13 表达,抑制 TNF- α 诱导的结肠炎症^[38]。夏枯草应用于甲状腺疾病,可使肿大的甲状腺体积随甲状腺功能恢复而进一步缩小,降低 HT 患者 TgAb 和 TPOAb 水平。对 IFN- γ 诱导的甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞, PVAE 可抑制成纤维细胞增生;抑制透明质酸的分泌,减轻水肿;抑制黏附分子(ICAM-1)的表达,阻止 T 细胞活化,减轻局部免疫反应^[39]。

综上所述,在 HT 的形成过程中, CXCL10 及 CXCR3 可能是慢性自身免疫炎症启动和持续存在的关键,经 PI3K 途径参与淋巴细胞在甲状腺组织的浸润、定位与活化;以 Th1 活化占优势, Th1 型细胞因子上调、Th2 型细胞因子下调,由此介导自身免疫反应激活,引起甲状腺细胞破坏; HT 患者 Th17/Treg 失衡, Th17 型细胞因子诱导促炎症因子和趋化因子的表达,参与炎症及免疫反应启动,而增加 Treg 分泌 TGF- β 可诱导免疫耐受。治疗上干预 PI3K 途径,抑制 Th17 途径,抑制促炎症因子及其诱导的趋化因子、Th1 型细胞因子表达可能可阻断该炎症过程。雷公藤多甙、人参皂甙和夏枯草提取物等多种中药在体内外显示出干预 HT 免疫反应作用。

目前临床上干预 HT 手段有限,一般以甲减期予左旋甲状腺素替代治疗为原则,需终身治疗并随访监测。中药防治 HT 主要局限于临床观察性研究,随机双盲对照实验较少,具体活性成分、干预时机和有效的治疗剂量,干预的免疫学机制尚待进一步深入评价。

参 考 文 献

[1] Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propa-

- gation and progression [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(1): 1 - 9.
- [2] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4 - 5): 391 - 397.
- [3] Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, et al. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2011, 31(10): 721 - 731.
- [4] Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. High levels of circulating CXCL10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(11): 5496 - 5499.
- [5] Antonelli A, Fallahi P, Rotondi M, et al. Increased serum CXCL10 in Graves' disease or autoimmune thyroiditis is not associated with hyper- or hypothyroidism, "per se", but is specifically sustained by the autoimmune inflammatory process [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(5): 651 - 658.
- [6] Rotondi M, Chiovato L. The chemokine system as a therapeutic target in autoimmune thyroid diseases: a focus on the interferon- γ inducible chemokines and their receptor [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(29): 3202 - 3216.
- [7] Shawn D, Larson M, Lindsey N, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto's thyroiditis and the role of the PI3K/AKT pathway [J]. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(5): 764 - 775.
- [8] Kimura H, Kimura M, Rose NR, et al. Early chemokine expression induced by interferon-gamma in a murine model of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2004, 77(3): 161 - 167.
- [9] Kemp EH, Metcalfe RA, Smith KA, et al. Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(2): 207 - 213.
- [10] Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(3): 272 - 280.
- [11] 李宏, 刘戈力. IL-12 及 IL-10 在桥本甲状腺炎发病机制中作用的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(5): 72 - 74.
- [12] Ryba-Stanislawowska M, Rybarczyk-Kapturska K, Mysliwiec M. Elevated levels of serum IL-12 and IL-18 are associated with lower frequencies of CD4 (+) CD25 (high) FOXP3 (+) regulatory T cells in young patients with type 1 diabetes [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1513 - 1520.
- [13] Wang SH, Van Antwerp M, Kuick R, et al. Microarray analysis of cytokine activation of apoptosis pathways in the thyroid [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 4844 - 4852.
- [14] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1830 - 1835.
- [15] Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, et al. Evaluation of CD4⁺ CD161⁺ CD196⁺ and CD4⁺ IL-17⁺ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2012, 18(3): 89 - 95.
- [16] 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.
- [17] Shi Y, Wang H, Su Z, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 72(3): 250 - 255.
- [18] Yang X, Gao T, Shi R, et al. Effect of iodine excess on Th1, Th2, Th17, and Treg cell subpopulations in the thyroid of NOD.H-2 h4 mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 159(1 - 3): 288 - 296.
- [19] 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(电子版)*, 2012, 6(8): 2075 - 2079.
- [20] Yu S, Fang Y, Sharp GC, et al. Transgenic expression of TGF-beta on thyrocytes inhibits development of spontaneous autoimmune thyroiditis and increases regulatory T cells in thyroids of NOD.H-2 h4 mice [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5352 - 5359.
- [21] Ganesh BB, Cheatem DM, Sheng JR, et al. GM-CSF-induced CD11c⁺ CD8a-dendritic cells facilitate Foxp3⁺ and IL-10⁺ regulatory T cell expansion resulting in suppression of autoimmune thyroiditis [J]. *Int Immunol*, 2009, 21(3): 269 - 282.
- [22] Mario R, Luca C. The chemokine system as a therapeutic target in autoimmune thyroid diseases: A focus on the interferon- γ inducible chemokines and their receptor [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(29): 3202 - 3216.
- [23] Horuk R, Proudfoot AE. Drug Discovery targeting the chemokine system - where are we [J]. *Front*

- Biosci, 2009, 1: 209 - 219.
- [24] Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, et al. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(5): 492 - 520.
- [25] Ferrari SM, Fallahi P, Vita R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in thyroid autoimmunity [J]. *PPAR Res*, 2015: 232818.
- [26] Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, et al. β (CCL2) and α (CXCL10) chemokine modulations by cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists in Graves' ophthalmopathy [J]. *J Endocrinol*, 2012, 213(2): 183 - 191.
- [27] Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7): 3626 - 3634.
- [28] Krysiak R, Okopien B. Effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 2206 - 2215.
- [29] Tan L, Sang ZN, Shen J, et al. Selenium supplementation alleviates autoimmune thyroiditis by regulating expression of TH1/TH2 cytokines [J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(11): 920 - 925.
- [30] Rocky G, Mary AL, Ilya R. Merging traditional Chinese medicine with modern drug discovery technologies to find novel drugs and functional foods [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2010, 7(1): 2 - 12.
- [31] 华川, 许芝银. 雷公藤治疗桥本氏甲状腺炎实验研究 [J]. *实用中医药杂志*, 2003, 19(8): 397 - 399.
- [32] 徐晓光, 张红, 顾军. 雷公藤多苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠模型外周血 CXCR3、CCR4 基因表达的影响 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(11): 792 - 795.
- [33] 李茂, 王小娟, 唐宇. 口服左旋甲状腺素联合雷公藤多甙治疗临床伴甲状腺功能减退症的桥本甲状腺炎 [J]. *吉林医学*, 2012, 33(20): 4289 - 4290.
- [34] 贾执瑛, 谢燮, 王晓艳, 等. 人参主要成分对大鼠免疫功能的比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(17): 3363 - 3366.
- [35] 高福智, 赵文革, 陈晓梅, 等. 人参皂甙和阿司匹林对甲状腺炎动物模型的治疗 [J]. *外科理论与实践*, 2007, 12(2): 166 - 168.
- [36] 黄琦, 冯晓红, 陈颀, 等. 人参皂苷对桥本甲状腺炎大鼠 Foxp3、T-bet、GATA-3 mRNA 表达的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2014, 38(12): 1421 - 1424.
- [37] Hwang YJ, Lee EJ, Kim HR, et al. NF- κ B-targeted anti-inflammatory activity of *Prunella vulgaris var. lilacina* in macrophages RAW 264.7 [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21489 - 21503.
- [38] 郑昱, 乔成栋, 苑伟, 等. 夏枯草胶囊对溃疡性结肠炎大鼠外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2004, 12(1): 10 - 12.
- [39] 杨坤, 郭昆全, 吴海燕, 等. 夏枯草口服液在不同甲状腺功能状态甲状腺肿大患者中的应用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(1): 37 - 39.
- (收稿:2015-05-19 修回:2015-12-30)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

