

## 辅助性 T 细胞 17 介导桥本甲状腺炎发病机制的研究现状

张雪琪 张帆 滕卫平

中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 内分泌研究所; 卫生健康委员会(共建)甲状腺疾病诊治重点实验室, 沈阳 110001

通信作者: 滕卫平, Email: twp@vip.163.com

**【提要】** 桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是经典的自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT),以弥漫性淋巴细胞浸润、甲状腺结构破坏、自身抗体阳性为主要特点。HT的发病机制复杂,与遗传易感性、免疫系统紊乱、环境因素等有关。传统观点认为辅助性 T 细胞 1(T helper cell 1, Th1)/辅助性 T 细胞 2(T helper cell 2, Th2)失衡可引起 HT 发病,但近年来的研究发现,辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)可通过非编码 RNA 调节、自噬相关信号通路调节及其与调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的平衡机制对 HT 的发生、发展起调控作用。这一系列机制可通过刺激 Th17 分化而释放炎症因子、加剧 HT 病情,而 HT 的炎症环境也进一步刺激 Th17 的分化而放大炎症反应。HT 的 Th17 的调节机制较复杂,仍未研究清楚,故本文就 HT 的 Th17 相关机制作一综述,为寻找新的临床治疗靶点提供依据。

**【关键词】** 桥本甲状腺炎; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 免疫

**基金项目:** 中国国家卫生和计划生育委员会公益研究基金(201402005)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220328-00186

### Research advance in Hashimoto thyroiditis mediated by T helper cell 17

Zhang Xueqi, Zhang Fan, Teng Weiping

Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Teng Weiping, Email: twp@vip.163.com

**【Summary】** Hashimoto thyroiditis (HT) is a classic autoimmune thyroiditis (AIT), characterized by diffuse lymphocytic infiltration, destruction of thyroid structure, and positive autoantibodies. The pathogenesis of HT is complex and related to genetic susceptibility, immune system disorders, and environmental factors. The imbalance of T helper cell 1 (Th1)/T helper cell 2 (Th2) is traditionally believed to be the main mechanism of HT. However, recent studies have shown that T helper cell 17 (Th17) plays an important role in the occurrence and development of HT through non-coding RNA regulation, autophagy-related pathway regulation, the balance with regulatory T cell (Treg). These mechanisms can enhance the release of inflammatory factors and aggravate HT by stimulating the differentiation of Th17, the inflammatory environment of HT also further stimulates the differentiation of Th17 and amplifies the inflammatory response. The regulatory mechanisms of Th17 are complex and have not yet been fully studied. Therefore, this article reviews the related mechanism of Th17 in HT to provide insights for novel therapeutic targets.

**【Key words】** Hashimoto thyroiditis; T helper cell 17; Regulatory T cell; Immune

**Fund program:** The Research Fund for Public Welfare, National Health and Family Planning Commission of China(201402005)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20220328-00186

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是经典的自身免疫性甲状腺疾病,发病率约为 5%~10%,占甲状腺疾病的 22.5%,且逐年增高<sup>[1]</sup>。HT 患者血清甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)阳性,并出现弥漫性淋巴细胞浸润、淋巴滤泡形成、甲状腺纤维化等病变,最终出现甲状腺功能减退。HT 发病机制较复杂,与多种因素有关,即当个体具有遗传易感性时,轻微的环境因素影响便可引起免疫功能紊乱及甲状腺细胞破坏。近年来的研究发现辅助性 T 细胞 17(T helper

cell 17, Th17)对 HT 的免疫学发病机制有重要影响,因此逐渐成为 HT 发病的研究重点。

Th17 来源于 CD4<sup>+</sup>T 细胞,其分化进程由转化生长因子(TGF)- $\beta$  和白细胞介素(IL)-6 等细胞因子协同诱导。Th17 主要分泌 IL-17、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-22、IL-23 等细胞因子,并进一步募集中性粒细胞,放大 HT 的炎症反应、加剧 HT 病情<sup>[2-3]</sup>。目前 HT 的发病机制尚未阐明,且无有效的治疗措施,通过对 Th17 相关信号通路的调节来抑制 Th17 分化,可减少 IL-17 等促炎细胞因子的释放而减轻炎症反应,因此对 Th17

相关机制的进一步研究有助于寻找有效的 HT 治疗靶点。

### 一、Th17 及炎症因子

Th17 由 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化而来,主要介导宿主对细胞外感染的防御,参与包括 HT 在内的许多自身免疫性疾病的发病<sup>[4]</sup>。其分化过程可分为 3 个阶段:TGF-β 与 IL-6 同时存在时,通过刺激转录激活因子 3 (STAT3) 来驱动 Th17 分化<sup>[5]</sup>,进一步通过 IL-21 扩大其分化状态,IL-23 和 IL-1β 则可维持 Th17 表型的成熟和稳定<sup>[6-7]</sup>。而干扰素 γ (IFN-γ)、IL-4、IL-27、IL-2 及高浓度 TGF-β 可抑制 Th17 的分化。由 Th17 产生的 IL-17 是重要的促炎因子,在 HT 发病过程中可作用于上皮细胞、内皮细胞、破骨细胞、成纤维细胞等,这些细胞在炎症条件下可引起组织损伤、并促进多种细胞因子产生,如 IL-1β、TNF-α、IL-6、趋化因子、金属蛋白酶、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子等。目前的研究发现 IL-6 诱导 Th17 分化的作用可使 HT 发病形成正反馈,TPOAb 对 T 细胞的刺激可诱导 IL-6 的释放,进一步驱动 Th17 的分化,增加炎症因子的产生而加剧 HT 的发展。此外,多项研究已证明 HT 患者 IL-17、IL-23 等细胞因子水平升高,且 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 的转化增加,证实了 Th17 是 HT 发生和发展的重要机制之一。因此抗 IL-23、抗 IL-17、趋化因子阻滞剂、STAT3 抑制剂等 Th17 拮抗剂有望成为 HT 患者的治疗的有效策略。

### 二、miRNA 调节机制

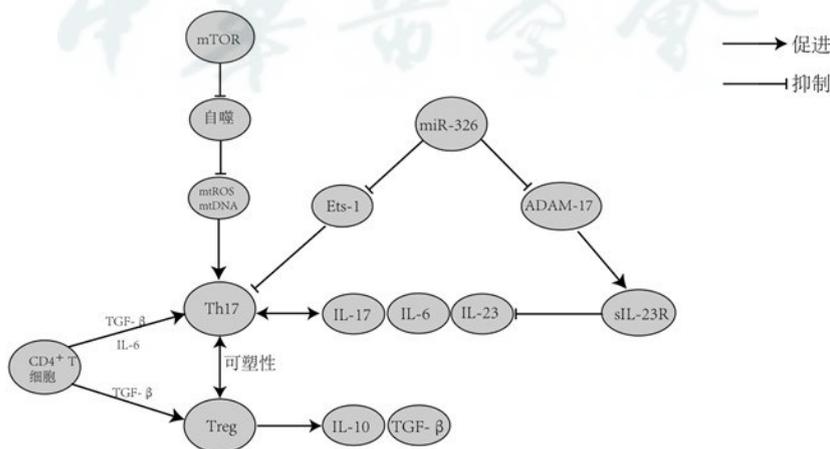
2019 年 Yi 等<sup>[8]</sup>对自身免疫性甲状腺炎患者与健康受试者非编码 RNA (lncRNA) 和信使 RNA (mRNA) 的表达水平进行了评估,并报告了 1 615 种 lncRNA 和 1 913 种 mRNA 的失调,发现差异基因与调节抗原提呈、免疫细胞 (Th1、Th2 和 Th17) 分化以及体液和细胞免疫应答相关。随着对非编码 RNA 的研究,miRNA 在 HT 的发生、发展中所起的作用也逐渐受到关注。miRNA 通常包含 20~24 个核苷酸,是一类内源性的非编码小分子 RNA,可在转录后水平调控基因表达,并参与机体应激、免疫等一系列生物学过程的调控。miRNA 参与 CD4<sup>+</sup>T 的分化和发展,因而可决定 T 细胞分化的方向及功能。已有多项研究验

证了 HT 患者血清及甲状腺组织中多种 miRNA 的差异表达<sup>[9-10]</sup>,如 HT 的 miR-326、miR-21-5p、miR-125a 等表达增加,并可通过调控 Th17 而加剧 HT 的炎症反应,验证了 miRNA 表达水平与 HT 发病及预后的关联,有望成为 HT 的诊断、预后及治疗的重要靶点。

近年来多项研究表明 miR-326 在多发硬化症、系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病中起重要作用<sup>[11]</sup>,故可推测 miRNA 在 HT 发病过程中也发挥一定作用。2018 年一项研究利用 NOD.H-2h4 小鼠模型对这一假说进行了验证,发现 miR-326 可抑制 Ets-1 蛋白的表达,从而驱动 Th17 分化<sup>[12]</sup>,从而诱导 HT 发病;使用 miR-326 抑制剂后则逆转了这一效应。2021 年一项研究进一步证实了 miR-326 通过调节 Ets-1 蛋白影响了 Th17/调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 平衡而导致 HT 发病<sup>[13]</sup>,但炎症反应并没有被完全控制,这说明 HT 的发病机制复杂,miR-326 仅参与了其中一部分发病机制 (图 1)。此外,2019 年一项研究通过生物信息学分析确定去整合素金属蛋白酶 17 (ADAM17) 为 miR-326 的靶点。该研究结果显示 miR-326 抑制后的 HT 患者 ADAM17 水平升高,ADAM17 可作用于 IL-23 受体 (IL-23R),促进可溶性 IL-23 受体 (sIL-23R) 的释放,而 sIL-23R 是 IL-23R 的竞争性抑制剂,可以竞争性地与 IL-23 结合却无法发挥其促炎作用。因此可推测 miR-326 可能通过靶向 ADAM17 来调节 IL-23/IL-23R/Th17 轴,从而介导 HT 发病<sup>[14]</sup>,见图 1。但 ADAM17 不是 miR-326 的唯一靶点,因此无法完全排除 miR-326 通过其他机制调节 Th17 水平,且该研究在体外进行,仍需进行体内实验来证实这一机制。以上研究均为 miRNA 的 HT 诊断标志物意义提供了重要证据。

### 三、mTOR、自噬信号通路调节机制

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是细胞生长、增殖、分化过程中的重要调节因子。既往研究发现,mTOR 所介导的信号通路通过调节细胞活动 (包括蛋白质合成和自噬) 来维持细胞和内环境稳态<sup>[15]</sup>,因此该信号通路与 HT 的发病机制有关。mTOR 在哺乳动物体内主要以两



注:Th17:辅助性 T 细胞 17; mTOR:雷帕霉素靶蛋白; mtROS:线粒体活性氧; mtDNA:线粒体 DNA; ADAM17:去整合素金属蛋白酶 17; sIL-23R:可溶性白细胞介素 (IL) -23 受体; TGF-β:转化生长因子-β; Treg:调节性 T 细胞; Ets-1 蛋白可抑制 Th17,miR-326 可通过抑制 Ets-1 蛋白而驱动 Th17 分化; ADAM17 可促进 sIL-23R 释放,miR-326 可抑制 ADAM17,减少 sIL-23R 与 IL-23 的结合,使得 IL-23 更多地与其受体 (IL-23R) 结合而发挥促炎作用; mTOR 信号通路的激活抑制自噬,并引起 mtROS、mtDNA 蓄积,从而驱动 Th17 的分化及 IL-17 等促炎因子的释放; T 细胞的可塑性也可影响 Th17/Treg 细胞比例,参与 HT 的发生

图 1 Th17 的调节机制

种复合物的形式存在,即 mTORC1 与 mTORC2,这两种复合物的辅助蛋白构成不同、对雷帕霉素的敏感性不同、具有不同的生物功能。其中 mTORC1 对 Th1 和 Th17 亚群的分化起主要作用,在调节 Th17 的启动和体内免疫反应中起着主导作用<sup>[16]</sup>。近年来多项研究验证了 mTOR 信号转导在 HT 发生过程中的作用,发现其对免疫细胞的作用机制比过去了解到的更为复杂,目前 mTOR 抑制剂雷帕霉素在一些疾病中已具备临床应用价值,因此有必要深入了解 mTOR 的免疫作用机制。

2018 年一项研究发现 HT 患者甲状腺滤泡细胞(TFC)的 IL-23 水平升高激活了 AKT/mTOR 通路,并通过 NF- $\kappa$ B 信号通路导致自噬抑制和活性氧(ROS)累积<sup>[17]</sup>。而 NF- $\kappa$ B 抑制剂(IKK16)可提高甲状腺滤泡细胞的自噬活性,抑制 ROS 积累,进一步证明了 NF- $\kappa$ B 信号通路参与了自噬抑制和 ROS 的蓄积(图 1)。此外,2021 年一项研究显示 HT 患者 mTOR/缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$ /糖酵解通路激活,驱动了 Th17 分化,并引起 IL-17 的过度释放<sup>[18]</sup>,且已有研究发现对 mTOR 信号通路进行抑制有助于维持 T 细胞稳定性,维持免疫环境稳定、改善炎症及免疫失调性疾病<sup>[19]</sup>,提示靶向抑制 mTOR 信号通路可对 Th17 介导的 HT 的治疗具有重要指导意义。

mTORC1 可抑制自噬,而自噬具有满足细胞代谢需要和进行细胞器更新的功能,也是受损细胞器和过量 ROS 的重要清除机制,并通过及时清除细胞碎片来防止细胞受损,故稳定的自噬状态是维持正常细胞性能的重要保障。最近的研究表明,氧化应激后的 HT 大鼠通过 IL-23 激活 AKT/mTOR 信号通路而抑制了自噬过程,并驱动了 Th17 的分化及 IL-17 等促炎因子的释放<sup>[20]</sup>;而自噬的抑制可进一步激活炎症小体的重要组分:凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和 NOD 样受体家族蛋白 3(NLRP3),从而增加 IL-1 $\beta$  的释放,IL-1 $\beta$  可作用于 Th17 而加剧 IL-17 等炎症因子的分泌,从而加剧 HT 的炎症反应。其中 IL-1 $\beta$  对 IL-17 分泌的促进作用仍存在争议,但 2018 年一项研究的结果验证了二者的关联,该研究建立了邻苯二甲酸二正丁酯(DBP)和(或)高碘诱导的 HT 模型,发现炎症因子 IL-1 $\beta$  可触发激活蛋白 1(AP-1)、增加 IL-6 水平,进而诱导 Th17 产生更多 IL-17<sup>[21]</sup>。自噬的抑制也可导致受损的线粒体及其他细胞器清除不足,线粒体 ROS、线粒体 DNA 异常蓄积,从而引起甲状腺细胞的损伤,并通过正反馈循环加重 HT 病情。

HT 的炎症环境可激活 AKT/mTOR/NF- $\kappa$ B 信号通路,进而抑制自噬,蓄积的 ROS、DNA 则可驱动 Th17 分化及促炎细胞因子的释放,炎症因子的大量释放又会加重 HT 患者甲状腺细胞的损伤,从而出现正反馈,加剧炎症反应。因此有必要进一步对该通路进行靶向调节来探索更为有效的 HT 治疗策略。

#### 四、Th17/Treg 细胞平衡机制

过去的观点认为 Th1/Th2 细胞平衡在 HT 发病过程中起主要作用,但近年来的研究表明 Th17/Treg 细胞平衡机制对 HT 发病具有更为关键的作用。Th17 与 Treg 均可由 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化而来,且均需 TGF- $\beta$  启动分化,但二者作用截然相反,Th17 主要通过产生促炎因子加剧 HT 的炎症反应;而 Treg 具有维持免疫稳态、减轻炎症反应的作用<sup>[22]</sup>,主要分泌 IL-10、TGF- $\beta$  等细胞因子。

目前的证据表明,HT 患者的 Th17/Treg 比例明显升高,导致 IL-23、IL-17 介导的炎症反应被激活,而炎症反应激活后又进一步上调 Th17/Treg 细胞比例,从而形成正反馈。该平衡受多种因素的调控,对于 HT 发病、预后和治疗至关重要,因此成为 HT 的研究热点。

1. T 细胞的可塑性:近年来的研究发现 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化而来的细胞系并不是一成不变的,分化后的细胞也可根据细胞因子环境的变化来调整其功能和表型,从而表现出可塑性。可塑性是大多数免疫细胞固有的特性,有助于细胞表型和功能适应复杂环境。研究表明,细胞因子的驱动和环境因素(氧气、维生素、污染物、氯化钠、钾、代谢物和微生物等)均可对 T 细胞的可塑性产生影响<sup>[23]</sup>,但具体机制尚未明确。

T 细胞的可塑性可影响 Th17/Treg 细胞比例,参与 HT 的发生。例如,当 Th17 受到来自 IFN- $\gamma$  的刺激时,Th17 可转变为 Th1,此时 HT 的炎症反应可得到一定程度的控制;而在 HT 患者特定的炎症微环境中,由于细胞因子水平的变化,Treg 细胞可转变为某些促炎细胞(主要是 Th17 和 Th1),该转换可引起 Th17/Treg 细胞比例上调,加剧炎症反应。已有研究在其他自身免疫性疾病中验证了 Treg 向 Th17 细胞的转化<sup>[24]</sup>,但有待进一步在 HT 中进行验证。由于 T 细胞可塑性的研究难度较大,未来可考虑评估 Th17 的克隆性以及表观遗传学特征,尝试通过可塑性调节寻找 HT 的治疗靶点。

2. HIF-1 $\alpha$  途径:HIF-1 $\alpha$  为 mTOR 信号通路的下游分子,也可对 Th17 与 Treg 进行调节。有研究建立了 HIF-1 $\alpha$  基因敲除的小鼠模型,发现 Th17 减少、Treg 增加,从而抑制了自身免疫性炎症。由于 HIF-1 $\alpha$  对 Th17 或 Treg 功能的影响因细胞微环境而异,2021 年一项研究<sup>[25]</sup>使用无毒的 HIF-1 $\alpha$  的内源性竞争性抑制剂进一步研究了在无基因改造条件下 HIF-1 $\alpha$  发挥的作用,发现应用抑制剂后小鼠也出现了 Th17 分化减少,Treg 分化增加。因此证实了在 HT 发病过程中 mTOR、HIF-1 $\alpha$  信号通路促进 Th17 分化、抑制 Treg 分化,从而加剧病情,而对于该通路的抑制明显改善 Th17/Treg 细胞水平,说明 HIF-1 $\alpha$  内源性抑制剂的的应用为 HT 的治疗提供了新策略。

3. 细胞因子途径:细胞因子对 Th17/Treg 细胞平衡有重要的调控作用。(1)通常情况下 TGF- $\beta$  可诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Treg 分化并维持 Treg 的稳定性<sup>[26]</sup>,当 IL-6 与 TGF- $\beta$  同时存在时则通过激活 STAT3 来驱动 Th17 的分化。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-21、IL-23 等促炎细胞因子的存在也会加强 IL-6 的作用。(2)STAT3 可下调 TGF- $\beta$  诱导的叉头转录因子 p3(Foxp3)的表达,Foxp3 对于 Treg 的发育和功能是必需的,因此 Foxp3 水平下调则导致 Treg 数量减少、功能受损。(3)TGF- $\beta$  的作用与其浓度有关,低浓度时与 IL-6 共同作用可促进 IL-23 的释放并驱动 Th17 的分化,从而产生 IL-17 等促炎因子;而在高浓度时则抑制 IL-23 和 IL-17 的释放,驱动 Treg 的分化,从而表现出对 Th17/Treg 细胞平衡的调控作用的双重性。(4)IL-2 主要通过转录激活因子 5(STAT5)和 PI3K 两条信号通路促进 Treg 的发育。IL-2 可通过激活 STAT5 驱动 Treg 分化,STAT5 与 IL-17 基因的结合还可抑制 Th17 分化;此外,IL-2 可通过 PI3K/AKT 信号通路作用于 mTORC1、HIF-1 $\alpha$ ,从而调节 Th17/Treg 细胞平

衡。最近多项研究证明,低剂量 IL-2 治疗方案有效缓解了 Th17/Treg 细胞失衡<sup>[27-28]</sup>,可在 HT 发病过程中起到维持免疫稳态的作用。

细胞因子也可通过调节细胞内谱系特异性转录因子、染色质重塑来控制 T 细胞的可塑性,进而由 Th17/Treg 细胞平衡来影响 HT 病情,主要表现为:TGF- $\beta$ 、IL-2 驱动 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Treg 分化,减轻 HT 的炎症反应;IL-12 驱动 Th1 的分化用于清除细胞内病原体;TGF- $\beta$ 、IL-6 驱动 Th17 分化而产生大量炎症因子,激发炎症反应<sup>[29]</sup>。

4. 核孤儿受体  $\gamma$ T(ROR $\gamma$ T)、Foxp3 途径:Th17 与 Treg 的谱系特异性转录调节因子分别是 ROR $\gamma$ T、Foxp3<sup>[30]</sup>,二者对 T 细胞的发育至关重要。Foxp3 可与 ROR $\gamma$ T 相互作用,抑制 Th17 分化,并可通过转录程序驱动 Treg 的分化,从而下调 Th17/Treg 细胞比例。此外,泛素化、磷酸化和乙酰化<sup>[31]</sup>等转录后修饰可影响 ROR $\gamma$ T 和 Foxp3 的稳定性,并通过影响 Th17/Treg 平衡而参与 HT 发病。

5. 其他因素:除上述途径外,近年来的研究发现高水平睾酮在 HT 病程中可下调 Th17/Treg 比例,因此推测雄激素可能抑制 HT 的进展、成为 HT 的保护因素<sup>[32]</sup>;细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)是由 Treg 表达的特异性功能分子,对 HT 患者的 Th17/Treg 平衡的调节至关重要,目前已有研究尝试用体内 CTLA-4 嵌合肽诱导 Treg 来控制自身免疫性疾病<sup>[33]</sup>,可作为 HT 治疗的重要参考依据。此外,经典途径如 T 细胞抗原受体、共刺激受体、Notch 信号通路<sup>[34]</sup>、代谢途径<sup>[35]</sup>和肠道菌群等均可对 Th17/Treg 细胞水平进行调节,对这些途径的深入研究将有助于找到 Th17/Treg 细胞平衡的最佳治疗靶点。

## 五、总结与展望

HT 的发生受遗传、免疫、环境等因素的协同作用,发病机制复杂,仍不明确,且缺乏有效的治疗措施。目前已有诸多证据表明 Th17 在 HT 的发病过程中发挥重要作用,本综述从 Th17 角度对 HT 的发病机制进行了总结,发现 IL-6、IL-23 等炎症细胞因子可促进 Th17 的分化;非编码 RNA、mTOR 及自噬信号通路可对 Th17 的分化进行调控,从而参与 HT 的炎症反应;随着研究的深入,Th17/Treg 细胞平衡已成为 HT 发病机制的研究热点,该平衡的多种调控因素也受到了重视。

未来的研究需明确更多非编码 RNA 在 HT 中的作用并充分利用其生物标志物意义进行疾病的早期诊断;炎症反应引起的 mTOR 信号通路激活及自噬的抑制可放大炎症反应而加剧 HT 病情,因此应充分利用该通路探索靶向抑制进行 HT 治疗的策略;Th17/Treg 细胞平衡机制对 HT 发病及病情有重要影响,未来应进一步探究该平衡的调控机制,寻找体内诱导 Treg、抑制 Th17 的策略进行 HT 的治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张雪琪:论文撰写;张帆:论文修改;滕卫平:论文指导

## 参 考 文 献

[1] Ryzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Thyroid Res*, 2018,11;2. DOI: 10.1186/s13044-018-0046-9.

[2] Cao Y, Jin X, Sun Y, et al. Therapeutic effect of mesenchymal stem cell on Hashimoto's thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance [J]. *Autoimmunity*, 2020, 53 (1): 35-45. DOI: 10.1080/08916934.2019.1697689.

[3] Zhou Y, Shen H, Lan W, et al. Mechanism of Xiaoying Daotan decoction in treating Hashimoto's thyroiditis based on the Notch/Treg/Th17 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(24): 1760. DOI: 10.21037/atm-21-6253.

[4] Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (12): 6708-6716. DOI: 10.1073/pnas.1911097117.

[5] Perez LG, Kempinski J, McGee HM, et al. TGF- $\beta$  signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2608. DOI: 10.1038/s41467-020-16363-w.

[6] Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, et al. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease [J]. *J Autoimmun*, 2018, 87: 38-49. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.004.

[7] Zake T, Kalere I, Upmale-Engela S, et al. Plasma levels of Th17-associated cytokines and selenium status in autoimmune thyroid diseases [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9 (3): 792-803. DOI: 10.1002/iid3.433.

[8] Yi R, Yang L, Zeng S, et al. Different expression profile of mRNA and long noncoding RNA in autoimmune thyroid diseases patients [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19442-19456. DOI: 10.1002/jcb.29233.

[9] Zhao L, Zhou X, Shan X, et al. Differential expression levels of plasma microRNA in Hashimoto's disease [J]. *Gene*, 2018, 642: 152-158. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.053.

[10] Martínez-Hernández R, Sampedro-Núñez M, Serrano-Somavilla A, et al. A MicroRNA Signature for Evaluation of Risk and Severity of Autoimmune Thyroid Diseases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(3): 1139-1150. DOI: 10.1210/jc.2017-02318.

[11] Taheri M, Eghtedarian R, Dinger ME, et al. Dysregulation of non-coding RNAs in autoimmune thyroid disease [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 117: 104527. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104527.

[12] Zhao N, Zou H, Qin J, et al. MicroRNA-326 contributes to autoimmune thyroiditis by targeting the Ets-1 protein [J]. *Endocrine*, 2018, 59(1): 120-129. DOI: 10.1007/s12020-017-1465-4.

[13] Zhao N, Wang Z, Cui X, et al. In Vivo Inhibition of MicroRNA-326 in a NOD.H-2h4 Mouse Model of Autoimmune Thyroiditis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620916. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620916.

[14] Liu Y, Cui X, Wang S, et al. Elevated MicroRNA-326 Levels Regulate the IL-23/IL-23R/Th17 Cell Axis in Hashimoto's Thyroiditis by Targeting a Disintegrin and Metalloprotease 17 [J]. *Thyroid*, 2020, 30(9): 1327-1337. DOI: 10.1089/thy.2019.0552.

[15] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203. DOI: 10.1038/s41580-019-0199-y.

[16] Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [J]. *Cell*, 2017, 168 (6): 960-976. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.004.

[17] Zheng T, Xu C, Mao C, et al. Increased Interleukin-23 in Hashimoto's Thyroiditis Disease Induces Autophagy Suppression and Reactive Oxygen Species Accumulation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 96. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00096.

[18] Zhao L, Wu Q, Wang X, et al. Reversal of Abnormal CD4+ T Cell Metabolism Alleviates Thyroiditis by Deactivating the mTOR/HIF1 $\alpha$ /Glycolysis Pathway [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 659738. DOI: 10.3389/fendo.2021.659738.

- [19] Liu M, Zhang J, Pinder BD, et al. WAVE2 suppresses mTOR activation to maintain T cell homeostasis and prevent autoimmunity [J]. *Science*, 2021, 371(6536), DOI: 10.1126/science.aaz4544.
- [20] Duan J, Deng T, Kang J, et al. DINP aggravates autoimmune thyroid disease through activation of the Akt/mTOR pathway and suppression of autophagy in Wistar rats [J]. *Environ Pollut*, 2019, 245: 316-324. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.10.108.
- [21] Duan J, Kang J, Deng T, et al. Exposure to DBP and High Iodine Aggravates Autoimmune Thyroid Disease Through Increasing the Levels of IL-17 and Thyroid-Binding Globulin in Wistar Rats [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 163(1): 196-205. DOI: 10.1093/toxsci/kfy019.
- [22] Furuyama K, Kondo Y, Shimizu M, et al. ROR $\gamma$ t+Foxp3+ regulatory T cells in the regulation of autoimmune arthritis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(2): 176-187. DOI: 10.1093/cei/uxab007.
- [23] Matthias J, Heink S, Picard F, et al. Salt generates antiinflammatory Th17 cells but amplifies pathogenicity in proinflammatory cytokine microenvironments [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4587-4600. DOI: 10.1172/JCI137786.
- [24] Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 665-673. DOI: 10.1038/s41590-018-0120-4.
- [25] Shin JS, Kim I, Moon JS, et al. Intracellular Delivery of HIF-1 $\alpha$ -TMD Alleviates EAE via Functional Conversion of TH17 Cells [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 741938. DOI: 10.3389/fimmu.2021.741938.
- [26] Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, et al. Regulatory T Cell-Derived TGF- $\beta$ 1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity [J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1202-1214.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.10.002.
- [27] Rosenzweig M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 209-217. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214229.
- [28] Zhang SX, Wang J, Sun HH, et al. Circulating regulatory T cells were absolutely decreased in dermatomyositis/polymyositis patients and restored by low-dose IL-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8): e130. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216246.
- [29] Leipe J, Pirronello F, Schulze-Koops H, et al. Altered T cell plasticity favours Th17 cells in early arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10): 2754-2763. DOI: 10.1093/rheumatology/kez660.
- [30] Ohkura N, Sakaguchi S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases [J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 465-474. DOI: 10.1038/s41422-020-0324-7.
- [31] Ren J, Li B. The Functional Stability of FOXP3 and ROR $\gamma$ t in Treg and Th17 and Their Therapeutic Applications [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 107: 155-189. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.10.002.
- [32] Ma M, Wang M, Xu F, et al. The Imbalance in Th17 and Treg Cells in Polycystic Ovarian Syndrome Patients with Autoimmune Thyroiditis [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(5): 1170-1181. DOI: 10.1080/08820139.2021.1915329.
- [33] Kim GR, Kim WJ, Lim S, et al. In Vivo Induction of Regulatory T Cells Via CTLA-4 Signaling Peptide to Control Autoimmune Encephalomyelitis and Prevent Disease Relapse [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(14): 2004973. DOI: 10.1002/advs.202004973.
- [34] Siebel C, Lendahl U. Notch Signaling in Development, Tissue Homeostasis, and Disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4): 1235-1294. DOI: 10.1152/physrev.00005.2017.
- [35] Shan J, Jin H, Xu Y. T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1027. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01027.

(收稿日期:2022-03-28)

(本文编辑:朱铤达)

中华医学会