

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.008

# 血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与桥本甲状腺炎患者炎症反应、甲状腺功能及 Th1/Th2 细胞因子的关系\*

石敏 王琼 周英旒 李文娟 李晓苗<sup>△</sup>  
(空军军医大学第一附属医院内分泌代谢科 陕西 西安 710032)

**摘要 目的:**探讨血清溶解素 E1(RVE1)、胱抑素 C(CysC)、细胞因子信号传导抑制因子 1(SOCS1)水平与桥本甲状腺炎(HT)患者炎症反应、甲状腺功能及 Th1/Th2 细胞因子的关系。**方法:**选择 2020 年 7 月至 2023 年 10 月就诊于空军军医大学第一附属医院的 121 例 HT 患者作为 HT 组,另选同期于我院体检健康的 80 例体检者作为对照组。对比两组血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平及炎症因子[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素(IL)-12、IL-23]、甲状腺功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)]、Th1/Th2 细胞因子[干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、IL-4、IL-10]水平, Pearson 相关性分析血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与 HT 患者炎症反应、甲状腺功能、Th1/Th2 细胞因子的相关性。**结果:**与对照组相比, HT 组血清 RVE1、FT3、FT4、IL-10 更低, ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、CysC、SOCS1、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平更高( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析结果发现, HT 患者血清 ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平与 RVE1 呈负相关( $P<0.05$ ),与 CysC、SOCS1 呈正相关( $P<0.05$ );血清 FT3、FT4、IL-10 水平与 CysC、SOCS1 呈负相关,与 RVE1 呈正相关( $P<0.05$ )。**结论:**HT 患者血清 RVE1 水平异常降低, CysC 及 SOCS1 水平异常升高,与炎症反应、甲状腺功能障碍、免疫功能失衡密切相关。

**关键词:**桥本甲状腺炎; RVE1; CysC; SOCS1; 炎症反应; 甲状腺功能; Th1/Th2 细胞因子

中图分类号: R581 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)17-3241-05

## Relationship between Serum RVE1, CysC, SOCS1 Levels and Inflammatory Response, Thyroid Function and Th1/Th2 Cytokines in Patients with Hashimoto's Thyroiditis\*

SHI Min, WANG Qiong, ZHOU Ying-ni, LI Wen-juan, LI Xiao-miao<sup>△</sup>

(Department of Endocrine Metabolism, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum lysin E1 (RVE1), cystatin C (CysC), suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and inflammatory response, thyroid function and Th1/Th2 cytokines in patients with hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods:** 121 patients with HT who were admitted to The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from July 2020 to October 2023 were selected as HT group, and 80 healthy subjects who underwent physical examination in our hospital of Air Force Military Medical University during the same period were selected as control group. The levels of serum RVE1, CysC, SOCS1 and inflammatory factors [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin (IL)-12, IL-23], thyroid function indexes [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)], Th1/Th2 cytokines [interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-4, IL-10] were compared between two groups, the correlation between serum RVE1, CysC, SOCS1 levels and inflammatory response, thyroid function, Th1/Th2 cytokines in HT patients were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** Compared with the control group, the serum RVE1, FT3, FT4, IL-10 were lower, ESR, CRP, IL-12, IL-23, TSH, CysC, SOCS1, IFN- $\gamma$ , IL-4 were higher ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that, the levels of serum ESR, CRP, IL-12, IL-23, TSH, IFN- $\gamma$  and IL-4 in HT patients were positively correlated with CysC and SOCS1 ( $P<0.05$ ), negatively correlated with RVE1 ( $P<0.05$ ). Serum FT3, FT4 and IL-10 levels were positively correlated with RVE1 ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with CysC and SOCS1 ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Abnormally decreased serum RVE1 levels and CysC and SOCS1 levels in HT patients are closely related to inflammatory response, thyroid dysfunction and immune function imbalance.

**Key words:** Hashimoto's thyroiditis; RVE1; CysC; SOCS1; Inflammatory response; Thyroid function; Th1/Th2 cytokines

**Chinese Library Classification(CLC):** R581 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3241-05

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81573746)

作者简介: 石敏(1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症、桥本甲状腺炎, E-mail: shimin0105@126.com

<sup>△</sup> 通讯作者: 李晓苗(1966-), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向: 糖尿病及其并发症, E-mail: xiaomiao@fmmu.edu.cn

(收稿日期: 2024-04-08 接受日期: 2024-04-30)

## 前言

桥本甲状腺炎(HT)属于一种慢性自身免疫性疾病,以特异性甲状腺自身抗体形成、甲状腺内淋巴细胞浸润为主要特征<sup>[1]</sup>。HT 多发于女性,患者表现为甲状腺肿大、甲减、吞咽困难、声带麻痹、面部水肿等症状<sup>[2]</sup>。研究发现,HT 患者常伴有微炎症反应、Th1/Th2 细胞因子失衡、甲状腺功能减退等表现<sup>[3-4]</sup>。溶解素 E1(RVE1)属于内源性脂质介质,可抑制效应性 T 细胞分化,提高巨噬细胞吞噬活性,发挥调节适应性免疫、降低炎症反应作用<sup>[5]</sup>。胱抑素 C(CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,具有调节半胱氨酸蛋白酶活性的生理功能<sup>[6]</sup>。近年研究证实,甲状腺功能异常(甲亢或加减等)时的甲状腺激素水平变化,会致使 CysC 水平随之增加或降低<sup>[7]</sup>。细胞因子信号传导抑制因子 1(SOCS1)是适应性免疫、固有免疫中重要的生理性调节因子,目前研究证实,SOCS1 在系统性红斑狼疮<sup>[8]</sup>、类风湿关节炎<sup>[9]</sup>、过敏性紫癜<sup>[10]</sup>等自身免疫性疾病中呈异常高表达。鉴于此,本研究探讨血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与 HT 患者炎症反应、甲状腺功能及 Th1/Th2 细胞因子的关系,旨在为临床 HT 患者的治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月至 2023 年 10 月就诊于空军军医大学第一附属医院的 121 例 HT 患者作为 HT 组,年龄 32-58 岁,平均(41.35±5.84)岁;男 22 例,女 99 例;体质指数 19.21-25.40 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.16±1.35)kg/m<sup>2</sup>;病程 4 个月-6 年,平均(3.15±1.02)年。另选同期于我院体检健康的 80 例体检者作为对照组,年龄 28-59 岁,平均(40.48±6.35)岁;男 11 例,女 69 例;体质指数 19.58-24.85 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.28±1.49)kg/m<sup>2</sup>。HT 组、对照组的性别、年龄、体质指数对比无差异( $P>0.05$ )。本研究已获空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)HT 参考《中国甲状腺疾病诊治指南》<sup>[11]</sup>:①弥漫性甲状腺肿大,质地较韧,或伴峡部椎体叶肿大,或伴结节;②血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性,若同时符合①+②则诊断为 HT;(2)自愿签署知情同意书;(3)HT 女性患者处于非妊娠期或哺乳期。排除标准:(1)合并单纯性甲状腺肿、Graves 病;(2)入组近 3 个月内接受糖皮质激素药物、非甾体类抗炎药物治疗;(3)合并慢性感染、肿瘤、急性感染等影响炎症指标的病理情况;(4)肝肾功能、

心功能严重不全;(5)凝血功能障碍;(6)伴有多发性硬化症、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、still 综合征等其他自身免疫性疾病;(7)合并甲状腺恶性肿瘤或其他恶性肿瘤。

### 1.3 方法

1.3.1 血清标本采集 对照组体检当日,HT 组入院次日采集静脉血液标本 6 mL。所有血液标本在室温下静置 1 h 后,在高速离心机上(TGear HC15,天根生化科技(北京)有限公司)离心 15 min,离心条件:转速为 3000 r/min、离心半径为 6cm,离心后取上层清液,置于 -80℃低温冰箱保存。

1.3.2 血清指标测定 (1)血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平:使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 RVE1(货号:KT-65984,上海钰博生物科技有限公司)、CysC(货号:SBJ-H0035,南京森贝伽生物科技有限公司)、SOCS1(货号:XY2602A,上海炬雅生物科技有限公司)水平。(2)炎症因子指标:使用 ELISA 法测定血清 C 反应蛋白(CRP)(货号:XK-E2197,上海暄科生物科技有限公司)、白细胞介素(IL)-12(货号:KS18332,上海科顺生物科技有限公司)、IL-23(货号:70-EK123-96,杭州联科生物技术股份有限公司)水平,使用血沉仪(型号:ESR-30,上海迅达医疗仪器有限公司)检测红细胞沉降率(ESR)。(3)甲状腺功能指标:使用电化学发光免疫分析法测定促甲状腺激素(TSH,货号为 YDLC-15971)水平、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3,货号为 YDLC-15973)、游离甲状腺素(FT4,货号为 YDLC-15972)水平,试剂盒均购自上海羽味生物科技有限公司。(4)Th1/Th2 细胞因子:使用 ELISA 法测定血清干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、IL-4、IL-10 水平,IFN- $\gamma$  试剂盒均购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司(货号:97024ES),IL-4 试剂盒购自上海威奥生物科技有限公司(EH6304M),IL-10 试剂盒购自体必康生物科技(广东)股份有限公司。

### 1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS28.0 处理数据。计量资料经正态性检验与方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 检验分析血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与炎症指标、甲状腺功能指标及 Th1/Th2 细胞因子的关系。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平对比

HT 组血清 RVE1 低于对照组,CysC、SOCS1 水平高于对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum RVE1, CysC and SOCS1 levels between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	RVE1(pg/mL)	CysC(mg/L)	SOCS1(pg/mL)
Control group	80	31.02±5.47	1.39±0.45	256.36±85.48
HT group	121	27.52±4.98	2.29±0.48	402.31±102.18
t		4.689	-13.336	-10.562
P		0.000	0.000	0.000

## 2.2 两组炎症指标对比

(P&lt;0.05)。见表 2。

HT 组血清 ESR、CRP、IL-12、IL-23 水平高于对照组

表 2 两组炎症指标对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 2 Comparison of inflammatory indexes between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IL-12(ng/L)	IL-23(ng/L)
Control group	80	10.65±3.26	3.25±1.85	10.02±3.84	49.35±6.28
HT group	121	28.85±6.84	24.59±6.98	18.42±4.98	85.27±7.49
<i>t</i>		-22.178	-26.711	-12.779	-35.435
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.3 两组甲状腺功能指标对比

对照组(P&lt;0.05)。见表 3。

HT 组血清 TSH 水平高于对照组, FT3、FT4 水平低于对

表 3 两组甲状腺功能指标对比( $\bar{x}\pm s$ )Table 3 Comparison of thyroid function indexes between two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	TSH(IU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
Control group	80	2.16±0.49	4.69±1.15	16.32±2.85
HT group	121	4.51±0.98	3.89±1.18	13.57±2.06
<i>t</i>		-19.858	4.752	7.936
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

## 2.4 两组 Th1/Th2 细胞因子水平对比

对照组(P&lt;0.05)。见表 4。

HT 组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平高于对照组, IL-10 水平低于表 4 两组 Th1/Th2 细胞因子水平对比( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)Table 4 Comparison of Th1/Th2 cytokine levels between two groups( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

Groups	n	IFN- $\gamma$	IL-4	IL-10
Control group	80	5.47±1.87	30.15±8.15	172.85±35.95
HT group	121	15.97±2.87	45.18±10.85	130.25±27.58
<i>t</i>		-28.904	-10.571	9.484
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

## 2.5 血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与炎症指标、甲状腺功能指标及 Th1/Th2 细胞因子的相关性分析

Pearson 分析结果发现, HT 患者血清 ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平与 RVE1 呈负相关 ( $P<0.05$ ), 与 CysC、SOCS1 呈正相关 ( $P<0.05$ ); 血清 FT3、FT4、IL-10 水平与 RVE1 呈正相关 ( $P<0.05$ ), 与 CysC、SOCS1 呈负相关 ( $P<0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

目前临床针对 HT 的发病机制未完全阐明, 多认为与自身免疫功能障碍、营养状态、药物、环境等因素相关<sup>[12,13]</sup>。HT 的免疫异常主要表现为 Th17 细胞高表达、Th2 细胞过度活化等, Th1 细胞主要介导细胞免疫过程, Th2 细胞介导体液免疫过程, 二者相互调节又相互制约, Th1/Th2 失衡不仅可致使免疫功能异常, 且会协同其他炎症因子诱发免疫性疾病<sup>[14,15]</sup>。本研究发现, 与对照组相比, HT 组血清 ESR、CRP、IL-12、IL-23、

IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平升高, IL-10 水平低, 可见 HT 患者机体呈微炎症、Th1/Th2 失衡状态, 且以 Th2 优势活化状态为主。

RVE1 是促进炎症消退的一种细胞因子, 可作为炎症反应的 " 停止信号 "。研究发现, RVE1 可通过降低中性粒细胞趋化性, 提高巨噬细胞吞噬功能, 抑制炎症部位淋巴细胞聚集, 从而减轻炎症反应<sup>[16]</sup>。本研究发现, 与健康体检者相比, HT 患者血清 RVE1 呈低表达, 且血清 RVE1 水平与 ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平呈负相关, 与 FT3、FT4 水平呈正相关, 这与 Song<sup>[17]</sup>等研究的部分报道相似。表明 RVE1 低表达可能参与 HT 的发生发展, 但目前临床关于 RVE1 在 HT 发病中的机制尚不清楚, Sawada<sup>[18]</sup>等在一项动物实验中发现, RVE1 可抑制  $\gamma\delta$  T 细胞及树突状细胞分化、迁移, 减少炎症细胞浸润, 抑制 IL17、IL23 合成与分泌。Oner<sup>[19]</sup>等实验报道, RVE1 可通过阻断 IL-10 等因子及调节性 T 细胞趋化因子受体 6 (CCR6) 产生, 抑制 T 细胞活化及免疫反应, 从而加快炎症反应消退。由上述研究, 本研究推测 RVE1 缺失可致使 Th17 过度分

表 5 血清 RVE1、CysC、SOCS1 水平与炎症指标、甲状腺功能指标及 Th1/Th2 细胞因子的相关性分析

Table 5 Correlation analysis of serum RVE1, CysC, SOCS1 levels with inflammatory indexes, thyroid function indexes and Th1/Th2 cytokines

Indexs	RVE1		CysC		SOCS1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ESR	-0.468	0.000	0.552	0.000	0.469	0.000
CRP	-0.469	0.000	0.608	0.000	0.498	0.000
IL-12	-0.534	0.000	0.479	0.000	0.445	0.000
IL-23	-0.494	0.000	0.648	0.000	0.563	0.000
TSH	-0.459	0.000	0.572	0.000	0.507	0.000
FT3	0.515	0.000	-0.299	0.000	-0.174	0.016
FT4	0.228	0.011	-0.338	0.000	-0.303	0.000
IFN- $\gamma$	-0.515	0.000	0.645	0.000	0.557	0.000
IL-4	-0.408	0.000	0.430	0.000	0.471	0.000
IL-10	0.283	0.009	-0.371	0.000	-0.378	0.000

化,影响 IL-10 等因子表达,造成 Th1/Th2 失衡,从而加剧炎症反应与免疫失调,进一步诱发 HT。

SOCS1 是由细胞产生的细胞信号传导负性调节蛋白,在炎症疾病、自身免疫疾病等诸多疾病的发生、发展过程中发挥关键作用<sup>[20]</sup>。国内一项研究报道<sup>[21]</sup>,HT 患者血清 SOCS1 水平上升,可调控 HT 的 T 细胞亚群分化、Toll 样受体 3 表达。另有研究发现<sup>[22]</sup>,自身免疫性甲状腺疾病患者血清 SOCS1 水平高于健康者,且与病情程度呈正相关。本研究发现,与健康体检者相比,HT 患者血清 SOCS1 呈高表达,且血清 SOCS1 与 ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平呈正相关,与 IL-10、FT3、FT4 水平呈负相关,表明 SOCS1 水平高表达可能参与 HT 的发生发展。分析原因为:(1)SOCS1 具有多种免疫调节功能,可负调控树突状及巨噬细胞的激活,并通过抑制信号转导和转录活化因子(STAT)1/STAT4/STAT6/STAT3 信号通路,进而维持 Th1/Th2 稳态平衡,调控 T 细胞分化、发育等过程。SOCS1 虽可以抑制 Th1 细胞极化,但对于 IL-4/STAT6 途径介导的 Th2 细胞极化的抑制作用甚微,故更加促进 Th1/Th2 平衡逐渐迁移至 Th2,表现为 Th2 细胞优势活化<sup>[23]</sup>。(2)作为 Janus 激酶(JAK)/STAT 通路的内源性抑制因子,SOCS1 可通过阻滞 JAK/STAT 信号通路,从而进一步促使炎症因子大量释放,加剧炎症反应<sup>[24]</sup>。

CysC 属于一种胱氨酸蛋白酶抑制剂,血清 CysC 含量与细胞分泌程度相关,当甲状腺功能障碍时会致使血液中甲状腺激素含量异常,影响机体与细胞代谢速度,从而会造成血清 CysC 水平出现变化<sup>[25]</sup>。Xin<sup>[26]</sup>等在一项 Meta 实验中发现,甲亢患者血清 CysC 水平明显高于健康对照者,甲减患者血清 CysC 水平低于健康对照者,可见血清 CysC 可能是监测甲状腺疾病的有效标志物。本研究发现,与健康体检者相比,HT 患者血清 CysC 呈高表达,且血清 CysC 与 ESR、CRP、IL-12、IL-23、TSH、IFN- $\gamma$ 、IL-4 水平呈正相关,与 IL-10、FT3、FT4 水平呈负相关,表明 CysC 水平高表达可能参与 HT 的发生发展。分析原因为:甲状腺功能失调可改变蛋白降解、组织蛋白含量、内源性神经

保护因子含量、半胱氨酸蛋白酶含量,而作为拮抗这一变化的 CysC 水平也会随之出现变化。此外,本研究发现,CysC 水平与炎症因子、Th1/Th2 细胞因子密切相关,推测 CysC 高表达参与 HT 的发生发展可能与增加炎症介质表达、加剧炎症反应、引起 Th1/Th2 失衡相关,但具体的作用机制需进一步阐明。

综上所述,HT 患者血清 RVE1 水平异常降低、CysC 及 SOCS1 水平异常升高,三者水平与炎症反应、甲状腺功能障碍、Th1/Th2 细胞因子失衡密切相关。

#### 参考文献(References)

- [1] 刘丽华,吴斯淳,李晓静. 桥本甲状腺炎患者血清甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体表达水平及诊断意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 183-186.
- [2] 代荣琴,刘玉枝,王凤玲,等. 河北省黄骅市体检人群桥本甲状腺炎检出情况分析[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(2): 140-143.
- [3] He J, Li Y, Li H, et al. Correlation between serum 25- (OH)D3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 458.
- [4] 王新,范芝娟,范丹,等. 桥本甲状腺炎患者血清 miR-326,miR-155 与甲状腺相关抗体和 Th17/Treg 细胞因子失衡的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23): 4501-4505.
- [5] 向慧敏,郑春梅,李筱,等. 血清 Sema 5A, RVE1 水平与桥本甲状腺炎患者 Th17 相关因子, 甲状腺功能及相关抗体的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(1): 76-80.
- [6] Yuan HQ, Miao JX, Xu JP, et al. Increased serum cystatin C levels and responses of pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells in type 2 diabetes [J]. Endocr Connect, 2022, 11(3): e210597.
- [7] Schanz M, Pannes D, Dippon J, et al. The Influence of Thyroid Function, Inflammation, and Obesity on Risk Prediction of Acute Kidney Injury by Cystatin C in the Emergency Department[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(5): 604-613.
- [8] Qiu LJ, Xu K, Liang Y, et al. Decreased SOCS1 mRNA expression levels in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus in a Chinese population [J]. Clin Exp

- Med, 2015, 15(3): 261-267.
- [9] 王璘, 尹葳, 蔡雪阳, 等. 基于 SOCS1/STAT3 信号通路探究红禾麻乙酸乙酯部位对 II 型胶原诱导关节炎大鼠的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2364-2367.
- [10] 常红, 林毅, 雷珂, 等. SOCS 低甲基化在儿童过敏性紫癜 Th17/Treg 细胞失衡中的作用研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 38-44.
- [11] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 867-868.
- [12] 刘亚雷, 薛冰花, 冯雨, 等. 亚临床甲状腺功能减退及甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者肠道菌群特点 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(12): 1037-1044.
- [13] Li Q, Wang B, Mu K, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes - Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2204-2216.
- [14] 汪媛, 康志强, 张小芳, 等. 自身免疫性甲状腺炎患者血浆中 Th1/Th2 细胞及甲状腺自身抗体水平变化及临床意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 154-157.
- [15] 莫伟平, 钟玉钗, 陈占铃, 等. 自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺内 Th1/Th2 细胞失衡的临床价值分析 [J]. 临床检验杂志: 电子版, 2019, 8(2): 12-13.
- [16] Siddiquee A, Patel M, Rajalingam S, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on resolvin (RvE1)-mediated suppression of inflammation in a mouse model of asthma [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2): 250-257.
- [17] Song J, Sun R, Zhang Y, et al. Serum resolvin E1 levels and its relationship with thyroid autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis: a preliminary study [J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 66.
- [18] Sawada Y, Honda T, Nakamizo S, et al. Resolvin E1 attenuates murine psoriatic dermatitis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11873.
- [19] Oner F, Alvarez C, Yaghmoor W, et al. Resolvin E1 Regulates Th17 Function and T Cell Activation [J]. Front Immunol, 2021, 12(17): 637983.
- [20] Sutherland APR, Graham KL, Papadimitriou M, et al. IL-21 regulates SOCS1 expression in autoreactive CD8<sup>+</sup> T cells but is not required for acquisition of CTL activity in the islets of non-obese diabetic mice [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15302.
- [21] 周希, 郑应麟, 俞燕露, 等. SOCS1/3 对 TLR3 表达和 T 细胞分化的调控及其在桥本甲状腺炎中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 845-848.
- [22] Inoue N, Watanabe M, Nakaguchi A, et al. Functional polymorphisms affecting Th1 differentiation are associated with the severity of autoimmune thyroid diseases [J]. Endocr J, 2017, 64(7): 695-703.
- [23] Kopalli SR, Annamneedi VP, Koppula S. Potential Natural Biomolecules Targeting JAK/STAT/SOCS Signaling in the Management of Atopic Dermatitis [J]. Molecules, 2022, 27(14): 4660.
- [24] 陈玉婷. miR-155 介导 SOCS1/JAK2/STAT3 信号通路对 SAT 炎症反应的作用及亚甲方作用机制的研究 [D]. 上海中医药大学, 2020.
- [25] 罗敬华, 李胜彦. 原发性甲状腺功能异常患者血清甲状腺激素与肌酐、胱抑素 CysC 的关系研究 [J]. 贵州医药, 2021, 45(10): 1572-1573.
- [26] Xin C, Xie J, Fan H, et al. Association Between Serum Cystatin C and Thyroid Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12(9): 766516.

(上接第 3232 页)

- [18] Yang K, Perez-Polo JR, Mu XS, et al. Increased expression of brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 mRNA in rat brain after cortical impact injury [J]. J Neurosci Res, 1996, 44(2): 157-164.
- [19] Oyesiku NM, Evans CO, Houston S, et al. Regional changes in the expression of neurotrophic factors and their receptors following acute traumatic brain injury in the adult rat brain [J]. Brain Res, 1999, 833(2): 161-172.
- [20] Merlio JP, Ernfors P, Kokaia Z, et al. Increased production of the TrkB protein tyrosine kinase receptor after brain insults [J]. Neuron, 1993, 10(2): 151-164.
- [21] Li X, Chen C, Yang X, et al. Acupuncture improved neurological recovery after traumatic brain injury by activating BDNF/TrkB pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 8460145.
- [22] Mattson MP, Scheff SW. Endogenous neuroprotection factors and traumatic brain injury: mechanisms of action and implications for therapy [J]. J Neurotrauma, 1994, 11(1): 3-33.
- [23] Ding Y, Zhu W, Kong W, et al. Edaravone attenuates neuronal apoptosis in hippocampus of rat traumatic brain injury model via activation of BDNF/TrkB signaling pathway [J]. Arch Med Sci, 2021, 17(2): 514-522.
- [24] Kaplan DR, Miller FD. Developing with BDNF: a moving experience [J]. Neuron, 2007, 55(1): 1-2.
- [25] Amirkhosravi L, Khaksari M, Amiresmaili S, et al. Evaluating the neuroprotective effects of progesterone receptors on experimental traumatic brain injury: The PI3K/Akt pathway [J]. Brain Behav, 2023, 13(11): e3244.
- [26] 张阳, 李光照, 赵金兵, 等. PI3K/Akt 通路在创伤性脑损伤中的表达及抗凋亡作用 [J]. 临床神经外科杂志, 2011, 8(2): 57-61.
- [27] Price RD, Milne SA, Sharkey J, et al. Advances in small molecules promoting neurotrophic function [J]. Pharmacol Ther, 2007, 115(2): 292-306.
- [28] Wurzelmann M, Romeika J, Sun D. Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a small molecular mimics of BDNF for traumatic brain injury [J]. Neural Regen Res, 2017, 12(1): 7-12.