

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.012  
文章编号: 1005-8982(2020)14-0065-05

## 甲巯咪唑治疗 Graves 病诱发白细胞减少患者 Th17/Treg 细胞及相关因子的变化及意义\*

尚恒<sup>1</sup>, 马金刚<sup>2</sup>, 魏红丽<sup>3</sup>, 杨华<sup>1</sup>, 范斌<sup>1</sup>, 路林峰<sup>4</sup>

(沧州市人民医院 1. 内分泌科, 2. 体检中心, 3. 供应室, 4 心内科, 河北 沧州 061000)

**摘要: 目的** 探讨 Th17、Treg 细胞及相关因子在甲巯咪唑治疗 Graves 病诱发白细胞减少患者治疗前外周血中的变化及意义。**方法** 选取 2017 年 12 月—2018 年 6 月于沧州市人民医院收治的初发 Graves 病患者作为研究对象, 给予甲巯咪唑治疗 3 个月, 依据白细胞减少的标准分为白细胞减少组和正常白细胞组, 另选取同期该院的健康体检群众作为对照组。采集受试者空腹外周静脉血, 采用流式细胞仪测定 Th17、Treg 细胞的表达, 采用 ELISA 法检测 IL-17、TGF- $\beta$  的分泌水平。**结果** 正常白细胞组、白细胞减少组 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TgAb、TPO-Ab 及 TRAb 较对照组高 ( $P < 0.05$ ), TSH 较对照组低 ( $P < 0.05$ )。正常白细胞组、白细胞减少组 Th17 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的百分比均较对照组高 ( $P < 0.05$ )。白细胞减少组、正常白细胞组 Treg 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的百分比较对照组低 ( $P < 0.05$ )。正常白细胞组、白细胞减少组 Th17/Treg 均较对照组高 ( $P < 0.05$ )。白细胞减少组、正常白细胞组 IL-17、IL-17/TGF- $\beta$  较对照组高 ( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$  较对照组低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 甲巯咪唑治疗 Graves 病诱发白细胞减少患者治疗前外周血 Th17、Treg 细胞及相关细胞因子异常表达, 并向 Th17 细胞漂移, 提示 Th17/Treg 细胞免疫失衡在甲巯咪唑诱发白细胞减少发病机制中发挥重要作用。

**关键词:** 格雷夫斯病; 白细胞; Th17 细胞; 细胞因子类

**中图分类号:** R581.1

**文献标识码:** A

## Changes and significances of Th17/Treg cells in patients with leukopenia induced by methimazole in the treatment of graves disease\*

Heng Shang<sup>1</sup>, Jin-gang Ma<sup>2</sup>, Hong-li Wei<sup>3</sup>, Hua Yang<sup>1</sup>, Bin Fan<sup>1</sup>, Lin-feng Lu<sup>4</sup>

(1.Department of Endocrinology; 2.Department of Medical Center; 3.Department of Supply Room,  
4.Department of Cardiology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes and significance of Th17 cells, Treg cells and related cytokines in the peripheral blood of patients with leukopenia induced by methimazole in the treatment of Graves disease. **Methods** Patients with primary GD who were admitted to our hospital from December 2017 to June 2018 were enrolled in the study. They were treated with methimazole for 3 months. According to the criteria for leukopenia, 30 patients were divided into leukopenia group (LP group), 35 patients in the Non-leukopenia group (NLP group) and 50 healthy subjects were selected as the control group. The fasting peripheral venous blood of the subjects was collected. The expression of Th17 cells and Treg cells was detected by flow cytometry. The expressions of interleukin-17 (IL-17) and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) were detected by ELISA. **Results** The levels of

收稿日期: 2020-01-30

\* 基金项目: 沧州市科技计划项目 (No: 172302048)

FT3, FT4, TgAb, TPO-Ab and TRAb in the LP group and the NLP group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the level of TSH was lower ( $P < 0.05$ ); The percentages of Th17 cells in CD4<sup>+</sup> T cells in NLP group and LP group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Th17/Treg ratios in NLP group and LP group was higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). IL-17 and IL-17/TGF- $\beta$  ratios in LP group and NLP group were higher than those in control group ( $P < 0.05$ ), and TGF- $\beta$  was lower than that in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expressions of peripheral blood Th17, Treg and related cytokines in patients with leukopenia induced by methimazole in the treatment of Graves disease are abnormally expressed, and drifts to Th17 cells, suggesting that Th17/Treg imbalance plays a vital role in the pathogenesis of leukopenia induced by methimazole.

**Keywords:** Graves disease; leukocyte count; Th17 cells; cytokines

Graves 病是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病, 细胞免疫功能的异常在其发病机制中发挥了重要作用<sup>[1]</sup>。甲硫咪唑是临床中常用的治疗 Graves 病的药物, 它除了可抑制甲状腺激素合成外, 还可以快速调节 Graves 病患者细胞免疫功能的异常, 发挥治疗作用<sup>[2]</sup>。但治疗过程中常会诱发白细胞减少, 其发生率可达 10% 左右<sup>[3]</sup>。那么甲硫咪唑治疗 Graves 病过程中出现白细胞减少患者与正常白细胞患者在治疗前其外周血细胞免疫功能的异常是否存在不同, 目前这方面的研究较少。

近年来 Treg、Th17 细胞在自身免疫性疾病中的机制研究较多, Th17/Treg 细胞免疫失衡会导致 Graves 病的发生、发展<sup>[4]</sup>。本研究拟通过分析甲硫咪唑治疗 Graves 病过程中出现白细胞减少患者与正常白细胞患者治疗前外周血 Th17/Treg 及其分泌的细胞因子 IL-17、TGF- $\beta$  水平, 探讨细胞免疫功能的变化在甲硫咪唑诱发白细胞减少中的临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2017 年 12 月—2018 年 6 月于沧州市人民医院内分泌科门诊或住院的初发 Graves 病 65 例患者作为研究对象。根据患者的年龄、病情和甲状腺激素水平, 给予甲硫咪唑 [0.5 ~ 0.7 mg/(kg·d)] 治疗, 并辅以普萘洛尔降低心率, 根据甲状腺功能(以下简称甲功)变化的情况, 逐渐调整甲硫咪唑治疗剂量, 以甲硫咪唑治疗的前 3 个月作为观察期。选取观察期内出现白细胞减少症的 Graves 病患者 30 例作为白细胞减少组。其中, 男性 8 例, 女性 22 例; 平均年龄 (30.28 ± 6.53) 岁; 平均病程 (7.62 ± 2.93) 个月。选取正常白细胞 Graves 病患者 35 例作为正常白细胞组。其中, 男性 10 例, 女性 25 例; 平均年龄 (33.53 ± 7.64) 岁; 平均病程 (9.12 ± 3.81) 个月。选取同期

来本院健康体检者 50 例作为对照组。其中, 男性 20 例, 女性 30 例; 平均年龄 (32.51 ± 6.84) 岁。Graves 病诊断依据《中国甲状腺疾病诊治指南》<sup>[5]</sup>: ①高代谢的症状和体征; ②触诊及 B 超检查弥漫性甲状腺肿大; ③血清总甲状腺素 (total thyroxine 4, TT<sub>4</sub>)、游离甲状腺素 (free thyroxine 4, FT<sub>4</sub>) 增高, 促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 减低; ④眼球突出和其他浸润性眼征; ⑤胫前黏液性水肿; ⑥促甲状腺素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 阳性。以上①~③项为诊断必备条件, ④~⑥项为诊断辅助条件。白细胞减少症诊断依据: 外周血白细胞绝对计数持续  $< 4.0 \times 10^9/L$  定义为白细胞减少症, 外周血中性粒细胞绝对计数  $< 2.0 \times 10^9/L$  定义为粒细胞减少症,  $< 0.5 \times 10^9/L$  定义为粒细胞缺乏症。排除标准: ①治疗前存在白细胞减少、肝功能损害患者; ②其他自身免疫性疾病以及近期有免疫抑制剂或者皮质类固醇使用者; ③亚临床甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)、妊娠、近期感染、各种恶性肿瘤及肾功能衰竭患者。由于本研究不探讨甲硫咪唑诱发肝损害及其他不良反应的情况, 因此需排除甲硫咪唑治疗后出现肝功能损害及其他不良反应患者。本研究经沧州市人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及外周血单个核细胞 (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) 的分离** 空腹抽取研究对象静脉血 5 ml, 分离血清用于甲功、甲状腺自身抗体及细胞因子的检测。空腹抽取研究对象肝素抗凝静脉血 5 ml, 行 Ficoll 密度梯度离心法分离 PBMC, 调整细胞密度为  $1 \times 10^6$  个/ml, 悬浮于 RPMI 1640 培养液中。

**1.2.2 Treg、Th17 细胞的分选** Treg 细胞测定: 将上述 PBMC 与 PE- 抗人 CD4 单克隆抗体 (美国

eBioscience 公司)、抗人 CD25-APC (美国 eBioscience 公司) 进行细胞表面染色, 用 PE- 抗人 Foxp3 单克隆抗体进行细胞内因子染色, 采用流式细胞分析仪 (型号: FACS Calibur, 美国 BD 公司) 检测。Th17 细胞测定: 将 PBMC 悬液置于 24 孔培养板内, 每孔加入佛波酯 (美国 Alexis 公司) 25 ng/ml, 伊诺霉素 (美国 Alexis 公司) 1  $\mu$ g/ml 后, 在 37 $^{\circ}$ C 孵育箱中培养 4 h, 收集细胞, 加入 PE- 抗人 CD4 单克隆抗体进行细胞表面染色, 用 PE- 抗人 IL-17A 单克隆抗体进行细胞内因子染色, 采用流式细胞分析仪检测。用 CellQuest 软件分析数据, 以 CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ /CD4 $^{+}$ T 表示 Treg、Th17 细胞百分比。

**1.2.3 甲功及甲状腺自身抗体的测定** 采用美国罗氏公司的 Cobase601 型电化学发光全自动免疫分析系统测定游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、FT<sub>4</sub> 及 TSH 的水平, 采用配套试剂盒。采用美国 Beckman Coulter 分析仪通过免疫化学发光法测定甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 及促甲状腺激素受体抗体 (thyrotrophin

receptor antibody, TRAb) 水平, 均采用配套试剂盒。

**1.2.4 细胞因子的测定** 采用 ELISA 法检测细胞因子, 采用美国 R & D 公司生产的血清 TGF- $\beta$ 、IL-17 ELISA 试剂盒, 严格按照试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用方差分析, 进一步的两两比较用 LSD- $t$  检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

各组年龄、性别及病程比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 各组甲功、甲状腺自身抗体水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 正常白细胞组、白细胞减少组 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TgAb、TPO-Ab 及 TRAb 较对照组高, TSH 较对照组低, 进一步的两两比较显示, 白细胞减少组与正常白细胞组 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 及 TPO-Ab 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 白细胞减少组较正常白细胞组高。见表 1。

表 1 各组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程/(月, $\bar{x} \pm s$ )	FT <sub>3</sub> /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	FT <sub>4</sub> /(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
白细胞减少组	30	8/22	30.28 $\pm$ 6.53	7.62 $\pm$ 2.93	20.74 $\pm$ 7.12	61.34 $\pm$ 18.49
正常白细胞组	35	10/25	33.53 $\pm$ 7.64	9.12 $\pm$ 3.81	19.64 $\pm$ 6.26	57.23 $\pm$ 16.91
对照组	50	20/30	32.51 $\pm$ 6.84	0.00 $\pm$ 0.00	4.83 $\pm$ 0.65	16.32 $\pm$ 3.09
$\chi^2/F$ 值		1.961	1.821	1.756	131.915	145.007
<i>P</i> 值		0.375	0.167	0.084	0.000	0.000

  

组别	<i>n</i>	TSH/(uIU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TgAb/(IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TPO-Ab/(IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	TRAb/(IU/L, $\bar{x} \pm s$ )
白细胞减少组	30	0.26 $\pm$ 0.11	445.34 $\pm$ 159.07	157.60 $\pm$ 59.76	11.01 $\pm$ 4.23
正常白细胞组	35	0.29 $\pm$ 0.13	451.73 $\pm$ 164.35	145.25 $\pm$ 51.97	12.49 $\pm$ 4.93
对照组	50	2.57 $\pm$ 1.02	56.14 $\pm$ 25.57	16.12 $\pm$ 6.88	0.85 $\pm$ 0.41
$\chi^2/F$ 值		160.448	144.889	146.212	141.84
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 各组外周血中 Th17、Treg 细胞在 CD4 $^{+}$ T 细胞中的百分比及 Th17/Treg 比较

各组 Th17 细胞在 CD4 $^{+}$ T 细胞中的百分比比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 正常白细胞组、白细胞减少组均较对照组高 ( $P < 0.05$ )。各组 Treg 细胞在 CD4 $^{+}$ T 细胞中的百分比比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 白细胞减少组、正常白细胞组较对照组低

( $P < 0.05$ ), 进一步的两两比较显示, 白细胞减少组与正常白细胞组 Treg 细胞在 CD4 $^{+}$ T 细胞中的百分比比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组 Th17/Treg 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 正常白细胞组、白细胞减少组均较对照组高 ( $P < 0.05$ ), 进一步的两两比较显示, 白细胞减少组与正常白细胞组 Th17/Treg 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组外周血中 Th17、Treg 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的百分比及 Th17/Treg 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
白细胞减少组	30	3.36 ± 0.61	3.15 ± 1.11	1.26 ± 0.67
正常白细胞组	35	2.88 ± 0.50	3.41 ± 0.94	0.92 ± 0.36
对照组	50	1.44 ± 0.32	7.40 ± 2.71	0.23 ± 0.11
F 值		187.201	62.929	69.803
P 值		0.000	0.000	0.000

### 2.3 各组 TGF-β、IL-17 及 IL-17/TGF-β 比较

各组 TGF-β、IL-17 及 IL-17/TGF-β 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 白细胞减少组、正常白细胞组 IL-17、IL-17/TGF-β 较对照组高 ( $P < 0.05$ ), TGF-β 较对照组低 ( $P < 0.05$ ), 进一步的两两比较显示, 白细胞减少组与正常白细胞组 TGF-β、IL-17 及 IL-17/TGF-β 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组 TGF-β、IL-17 及 IL-17/TGF-β 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-17/ (pg/ml)	TGF-β/ (pg/ml)	IL-17/ TGF-β
白细胞减少组	30	15.60 ± 2.79	4.50 ± 1.56	3.96 ± 1.81
正常白细胞组	35	11.33 ± 2.00	8.30 ± 1.71	1.43 ± 0.42
对照组	50	6.62 ± 1.20	15.25 ± 3.33	0.46 ± 0.15
F 值		201.391	186.692	126.876
P 值		0.000	0.000	0.000

## 3 讨论

Graves 病的发生、发展是在遗传易感性和环境因素异常的背景下, 导致抑制性 T 细胞功能缺陷, 辅助性 T 细胞定向分化, 体液免疫和细胞免疫相互作用, 刺激 B 细胞产生促甲状腺受体抗体, 从而导致甲亢<sup>[6]</sup>。Th17、Treg 细胞作为新近研究的 T 细胞亚群, 在自身免疫性甲状腺疾病的发生、发展中发挥了重要的作用。Th17 细胞具有很强的致炎功能, 其分泌的细胞因子可引起炎症细胞的浸润和组织破坏, 与炎症反应的活动性和疾病严重程度相关<sup>[7]</sup>。Treg 细胞具有强大免疫抑制功能, 它通过分泌 TGF-β 等细胞因子发挥负性免疫调节作用, 而特异性转录因子 Foxp3 在其分化中起着关键作用<sup>[8]</sup>。Th17 与 Treg 细胞存在着相互拮抗的作用, Th17/Treg 细胞平衡, 可维持机体处于免疫耐受

稳态; 而在炎症反应及自身免疫性疾病时, T 细胞的分化受到影响, Treg 细胞分化被抑制, Th17 细胞分化增强, 使得 Th17/Treg 细胞平衡受到破坏, 从而导致机体的损伤<sup>[9]</sup>。

本研究中发现白细胞减少组及正常白细胞组患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的百分比及其分泌的细胞因子 TGF-β 的水平较对照组明显下降, 而 CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>Th17 细胞在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的百分比及其分泌的细胞因子 IL-17 的水平较对照组明显升高, 提示抑制性 T 细胞功能缺陷, 辅助性 T 细胞不适当的致敏参与了 Graves 病的发生, 这也与 BOSSOWSKI 等<sup>[10]</sup> 研究结果一致。

甲巯咪唑是临床中常使用的抗甲状腺药物, 白细胞减少是甲巯咪唑治疗 Graves 病过程中常见的不良反应, 其发生率可达 10% 左右。而多数学者认为甲巯咪唑治疗 Graves 病出现白细胞减少或缺乏是一个免疫介导的过程, 可能与骨髓抑制、存在抗中性粒细胞自身抗体及影响粒细胞某些代谢通道的毒性作用有关<sup>[10]</sup>。那么 Th17/Treg 细胞免疫功能的异常是否对甲巯咪唑诱发白细胞减少的发生产生了影响? 本研究比较 Treg 细胞在白细胞减少组中与正常白细胞组的百分比发现, 白细胞减少组虽然有降低的趋势, 但差异无统计学意义。而比较 Treg 细胞分泌的细胞因子 TGF-β 的水平发现, 白细胞减少组较正常白细胞组明显降低, 差异有统计学意义, 表明 Treg 细胞的数目在白细胞减少组中虽然无明显的降低, 但其免疫功能的缺陷在白细胞减少组中更加明显。比较两组中 Th17 细胞及其分泌的细胞因子 IL-17 的水平发现, Th17 细胞的所占百分比以及 IL-17 的水平在白细胞减少组中升高更加明显, 差异有统计学意义, 提示白细胞减少组中可能存在更加严重的炎症反应。在 Th17/Treg 比值方面, 白细胞减少组中 Th17/Treg 及 IL-17/TGF-β 的比值最高, 表明 Th17/Treg 细胞免疫失衡在白细胞减少组中更加明显, 且向 Th17 细胞漂移。由于抑制性 T 细胞功能明显降低, 致炎细胞功能亢进, 推测在白细胞减少组患者中存在更加严重的炎症反应。Th17/Treg 细胞免疫失衡向 Th17 细胞漂移参与了甲巯咪唑诱发白细胞减少的发生。

甲巯咪唑除了通过抑制甲状腺内过氧化酶系统, 阻断离子碘生成活性碘过程, 减少甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸合成外, 还可以通过调节 Graves 病自身免疫紊乱发挥治疗作用。COTE-BIGRAS 等<sup>[11]</sup> 提到, 经

甲硫咪唑治疗后可以迅速提高 Graves 病患者外周血 Treg 细胞的水平, 缓慢降低 Th17 细胞水平, 逐渐纠正 Th17/Treg 免疫失衡, 且 Th17/Treg 免疫平衡稳定的时间与 Graves 病复发的时间呈正相关。推测由 Th17 细胞所介导的炎症反应外周血中性粒细胞的动员、募集发挥了重要作用。

综上所述, 因此及时纠正 Th17/Treg 细胞免疫失衡向 Th17 细胞漂移, 能够减少甲硫咪唑诱发白细胞减少的发生, 提高治疗 Graves 病的安全性。为临床治疗 Graves 病提供新的免疫学依据。

#### 参 考 文 献:

- [1] RAMOS-LEVÍ A M, MARAZUELA M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms[J]. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63(8): 421-429.
- [2] HWANG S M, KIM M S, LEE D Y. Predictive factors for early response to methimazole in children and adolescents with Graves disease: a single-institute study between 1993 and 2013[J]. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2016, 21(2): 70-74.
- [3] HE Y, LI J, ZHENG J, et al. Emphasis on the early diagnosis of antithyroid drug-induced agranulocytosis: retrospective analysis over 16 years at one Chinese center[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017, 40(7): 733-740.
- [4] BOSSOWSKI A, MONIUSZKO M, IDŹKOWSKA E, et al. Decreased proportions of CD4<sup>+</sup> IL17<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup> and CD4<sup>+</sup> IL17<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>-</sup> FoxP3<sup>+</sup>T cells in children with autoimmune thyroid diseases[J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(5): 320-328.
- [5] 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—甲状腺功能亢进症 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(10): 876-882.
- [6] 郑慧娟, 魏璠, 魏军平. Graves 病发病机制新进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 033(004): 621-624.
- [7] QIN J, ZHOU J, FAN C, et al. Increased circulating th17 but decreased CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> TREG AND CD19<sup>+</sup> cd1d hi CD5<sup>+</sup> breg subsets in new-onset graves' disease[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017(5): 1-8.
- [8] 黄小庆, 刘纯. IL-21 调节外周血中 Treg 细胞的表达在 Graves 病发病机制中的研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 032(006): 853-857.
- [9] KHAN U, GHAZANFAR H. T Lymphocytes and Autoimmunity[J]. *International Review of Cell & Molecular Biology*, 2018, 341(5): 125-168.
- [10] HE Y, ZHENG J, ZHANG Q, et al. Association of HLA-B and HLA-DRB1 polymorphisms with antithyroid drug-induced agranulocytosis in a Han population from northern China[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): DOI: 10.1038/s41598-017-12350-2.
- [11] COTE-BIGRAS S, TRAN V, TURCOTTE S, et al. Impaired immune regulation after radioiodine therapy for Graves' disease and the protective effect of Methimazole[J]. *Endocrine*, 2016, 52(3): 587-596.

(李科 编辑)

本文引用格式: 尚恒, 马金刚, 魏红丽, 等. 甲硫咪唑治疗 Graves 病诱发白细胞减少患者 Th17/Treg 细胞及相关因子的变化及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(14): 65-69.