

· 论著 ·

Graves 病患者外周血 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体间的相关性分析

马金刚 魏红丽 尚恒

沧州市人民医院体检中心 061000

通信作者:尚恒,Email:379661596@qq.com

【摘要】 目的 分析 Graves 病患者外周血 T 细胞亚群之间的相关性以及 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体之间的相关性。**方法** 选取沧州市人民医院 2017 年 12 月至 2018 年 6 月收治的初发 Graves 病患者 65 例作为 GD 组,同期来我院的健康体检者 50 名作为对照组,采集研究对象空腹外周静脉血,电化学发光法测定血清 FT_3 、 FT_4 和促甲状腺激素(TSH)水平,免疫化学发光法测定甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平,流式细胞仪测定辅助性 T 细胞(Th)1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg 细胞)占 $CD4^+$ T 细胞的比例,并行 T 细胞亚群之间的相关性分析以及 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体之间的相关性分析。**结果** GD 组 Th1、Th2 和 Th17 占 $CD4^+$ T 细胞的比例均高于对照组($t=14.10$ 、 4.63 、 17.71 , P 均 <0.01),Treg 细胞占 $CD4^+$ T 细胞的比例低于对照组($t=-11.25$, $P<0.01$);GD 组 Th1 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 Th17 占 $CD4^+$ T 细胞的比例呈正相关($r=0.342$, $P=0.005$),其余 T 细胞亚群之间未发现显著相关性(P 均 >0.05)。GD 组 Th1 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 FT_4 、TPOAb 水平呈正相关($r=0.405$ 、 0.568 , P 均 <0.01);Th2 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 TRAb 水平呈正相关($r=0.383$, $P=0.002$);Th17 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 FT_4 、TPOAb 水平呈正相关($r=0.312$ 、 0.330 , P 均 <0.01);Treg 细胞占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 FT_3 、 FT_4 、TGAb、TPOAb、TRAb 之间未发现显著相关性(P 均 >0.05)。**结论** 在 Graves 病患者外周血中,Th1 和 Th17 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 FT_4 和 TPOAb 水平呈正相关,而 Th2 占 $CD4^+$ T 细胞的比例与 TRAb 水平呈正相关。

【关键词】 Graves 病;辅助性 T 细胞;调节性 T 细胞;甲状腺自身抗体

基金项目:沧州市科技计划项目(172302048)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.005

Correlation between peripheral blood T cell subsets and thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with Graves' disease Ma Jingang, Wei Hongli, Shang Heng. Physical Examination Center of

Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China

Corresponding author: Shang Heng, Email:379661596@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between T cell subsets of peripheral blood, the correlation between T cell subsets and thyroid function, as well as the correlation between T cell subsets and thyroid autoantibodies in patients with Graves' disease (GD). **Methods** A total of 65 patients with newly diagnosed GD who were admitted to the Cangzhou People's Hospital from December 2017 to June 2018 were enrolled in the GD group. Another 50 healthy subjects from our hospital in the same period were enrolled in the control group. Fasting peripheral venous blood were collected from subjects. The levels of FT_3 , FT_4 and thyroid stimulating hormone (TSH) were determined by electrochemiluminescence method. The levels of serum thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid peroxidase autoantibodies (TPOAb) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) were determined by immunochemiluminescence method. The percentage of helper T cells (Th)1, Th2, Th17 and regulatory T cells (Treg cells) in $CD4^+$ T cells were determined by flow cytometry. The correlation between T cell subsets, the correlation between T cell subsets and thyroid function, as well as the correlation between T cell subsets and thyroid autoantibodies were analyzed. **Results** The percentage

of Th1, Th2 and Th17 in CD4⁺T cells in GD group were higher than those in control group ($t = 14.10, 4.63, 17.71$, all $P < 0.01$), and the percentage of Treg cells in CD4⁺T cells was lower than that in control group ($t = -11.25$, $P < 0.01$). The percentage of Th1 in CD4⁺T cells was positively correlated with the percentage of Th17 in CD4⁺T cells ($r = 0.342$, $P = 0.005$), and there was no significant correlation between the other T cell subsets in GD group. In GD group, the proportion of Th1 in CD4⁺T cells was positively correlated with the levels of FT₄ and TPOAb ($r = 0.405, 0.568$, $P < 0.01$). The proportion of Th2 in CD4⁺T cells was positively correlated with TRAb level ($r = 0.383$, $P = 0.002$). The proportion of Th17 in CD4⁺T cells was positively correlated with the levels of FT₄ and TPOAb ($r = 0.312, 0.330$, $P < 0.01$). There was no significant correlation between the ratio of Treg cells to CD4⁺T cells and FT₃, FT₄, TGA, TPOAb, TRAb (all $P > 0.05$). **Conclusion** In peripheral blood of patients with GD, the percentage of Th1, Th17 in CD4⁺T cells is positively correlated with the levels of FT₄ and TPOAb, while the percentage of Th2 in CD4⁺T cells is positively correlated with the level of TRAb.

[Key words] Graves' disease; Helper T cells; Regulatory T cells; Thyroid autoantibodies

Fund program: Cangzhou Science and Technology Plan Project (172302048)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.005

Graves 病是临床中常见的自身免疫性甲状腺疾病,在遗传、环境、感染等因素的影响下,甲状腺内自身免疫发生紊乱,导致抑制性 T 细胞功能降低,辅助性 T 细胞(Th)不适当致敏,刺激 B 细胞产生促甲状腺激素受体抗体 (TRAb),从而导致甲状腺功能亢进症的发生。因此,细胞免疫功能异常在 Graves 病的发病机制中发挥了重要的作用^[1]。

CD4⁺T 细胞可分化为 Th1、Th2、Th17、调节性 T 淋巴细胞 (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg, Treg 细胞) 等细胞亚群。Th1 主要分泌肿瘤坏死因子、干扰素- γ 等,介导细胞免疫;Th2 主要分泌白细胞介素 (IL)-4 等,介导体液免疫;Treg 细胞主要分泌 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β) 等,发挥免疫调节功能^[2]。Th17 是 2005 年首先被报道的一种新亚型,主要分泌 IL-17A,在炎症反应早期阶段发挥促炎作用^[3]。研究表明,Th 各亚群之间的免疫失衡对 Graves 病的发生和发展有重要作用。Phenekos 等^[4]发现,在 Graves 病患者的外周血中存在 Th1/Th2 的免疫失衡,并向 Th2 方向偏移。而 Th17 和 Treg 细胞也参与了 Graves 病的发生与发展^[5]。Th17 和 Treg 细胞之间的动态平衡被破坏,自身免疫抑制功能下降可能是 Graves 病的发病原因^[6]。

目前的研究多集中于 Graves 病患者外周血中 Th1/Th2 或者 Th17/Treg 细胞单方面细胞免疫功能的变化,而关于 Graves 病患者外周血中 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞之间的相关性以及各 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体之间相关性的研究很

少。本研究拟分析 Graves 病患者外周血中 T 细胞亚群之间的相关性以及 T 细胞亚群与甲状腺功能及甲状腺自身抗体之间的相关性,为 Graves 病的发生与发展提供新的研究思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 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初发未经治疗的 Graves 病患者 65 例 (GD 组)。其中男性 18 例,女性 47 例,年龄 (30.28 ± 6.53) 岁,病程 (7.62 ± 2.93) 个月;选取同期我院健康体检者 50 名作为对照组,其中男性 20 名,女性 30 名,年龄 (32.51 ± 6.84) 岁。两组的性别、年龄等一般情况差异无统计学意义。研究项目经沧州市人民医院伦理委员会批准。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 诊断及排除标准 Graves 病的诊断依据中华医学会内分泌学分会 2008 年颁布的《中国甲状腺疾病诊治指南》。排除标准:治疗前存在白细胞减少、肝功能损害的患者;其他自身免疫性疾病以及近期使用免疫抑制剂或者皮质类固醇者;亚临床甲状腺功能亢进症、妊娠、近期感染、各种恶性肿瘤、肾功能衰竭患者。

1.3 标本采集及相关指标检测

1.3.1 标本采集 所有初发 Graves 病患者均空腹抽取静脉血,健康体检者于体检时抽取静脉血。甲状腺功能指标包括:FT₃、FT₄、促甲状腺激素 (TSH),检测方法为电化学发光法,设备为罗氏 e601,采用配套试剂盒;甲状腺自身抗体包括:甲状腺球蛋白抗体

(TGAbs)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TRAb,检测方法为免疫化学发光法,设备为美国Beckman coulter分析仪,采用配套试剂盒。

1.3.2 流式细胞仪检测 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞 肝素抗凝静脉血 5 ml,行 Ficoll 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC),调整细胞密度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$,悬浮于 RPMI 1640 培养液中。将 PBMC 悬液置于 24 孔培养板内,每孔加入佛波酯(美国Alexis公司) $25 \mu\text{g/L}$,伊诺霉素(美国Alexis公司) 1 mg/L 后,在 37°C 孵育箱中培养 4 h,并收集细胞,加入 PE-抗人CD4单克隆抗体进行细胞表面染色(所有流式抗体均购自美国eBioscience公司),分别加入 FITC 抗干扰素- γ 、PE-抗 IL-4、抗人 CD25-APC、PE-抗人 Foxp3单克隆抗体、PE-抗人 IL-17A单克隆抗体和对照抗体进行细胞内因子染色,采用流式细胞仪检测分析。用 Cell Quest 软件获取分析数据,以 CD4^+ 干扰素- γ^+ /CD4 $^+$ T 表示 Th1 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例, CD4^+ IL-4 $^+$ /CD4 $^+$ T 表示 Th2 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例,以 CD4^+ CD25 $^+$ Foxp3 $^+$ /CD4 $^+$ T 表示 Treg 细胞占 CD4 $^+$ T 细胞的比例。 CD4^+ IL-17A $^+$ /CD4 $^+$ T 表示 Th17 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例。用 CellQuest 软件获取分析数据。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料描述用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料的两两比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及甲状腺功能、甲状腺自身抗体水平的比较 GD 组年龄、性别构成与对照组的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。与对照组相比, GD 组 FT_3 、 FT_4 、TGAbs、TPOAb 和 TRAb 水平均显著升高(P 均 < 0.01), TSH 水平降低($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组外周血中 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞的流式细胞分选结果 GD 组中 Th1、Th2、Th17 在 CD4 $^+$ T 细胞中的比例较对照组升高, GD 组中 Treg 细

胞在 CD4 $^+$ T 细胞中的比例较对照组降低,见图 1~4。 2.3 两组外周血中 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例的比较 与对照组相比, GD 组 Th1、Th2、Th17 在 CD4 $^+$ T 细胞中的比例、Th1/Th2 比值、Th17/Treg 细胞比值均升高(P 均 < 0.01), Treg 细胞在 CD4 $^+$ T 细胞中的比例降低($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组外周血中 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例之间的相关性分析 相关性分析显示, GD 组 Th1 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例与 Th17 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例呈正相关($P = 0.005$),其余 T 细胞亚群之间未发现显著相关性,见表 3、4。

2.5 GD 组 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞百分比分别与 FT_3 、 FT_4 、TGAbs、TPOAb、TRAb 的相关性分析 GD 组 Th1 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例与 FT_4 、TPOAb 水平呈正相关(P 均 < 0.05)。 Th2 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例与 TRAb 水平呈正相关($P = 0.002$), Th17 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例与 FT_4 、TPOAb 水平呈正相关(P 均 < 0.05)。 Treg 细胞占 CD4 $^+$ T 细胞的比例与 FT_3 、 FT_4 、TGAbs、TPOAb、TRAb 之间未发现显著相关性,见表 5。

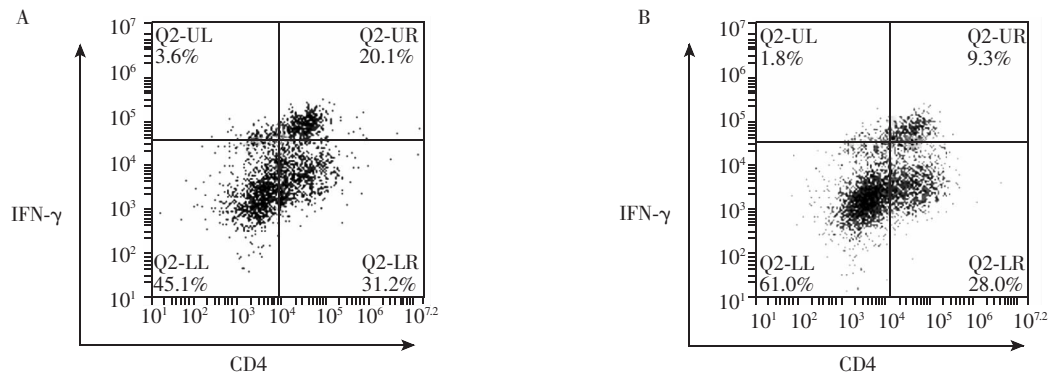
3 讨论

Graves 病是临床中常见的器官特异性自身免疫性疾病, Th1/Th2、Th17/Treg 细胞免疫失衡在 Graves 病的发病机制中发挥着重要作用^[7-8]。由于 TRAb 的刺激性作用导致了 Graves 病的发病,多数研究认为 Graves 病以体液免疫为主, Th2 在 Graves 病发病机制中起主要作用。而本研究显示, GD 组 Th1、Th2 占 T 细胞比例、Th1/Th2 比值显著高于对照组,提示 Th1/Th2 免疫失衡可能向 Th1 漂移。其原因可能是因为入组病例均为初发的 Graves 病患者,多数患者处于疾病发展的早期阶段,提示 Th1 在 Graves 病的发病早期发挥了重要作用。 Bossowski 等^[9] 认为, Graves 病发病机制中以 Treg 细胞的免疫抑制功能降低为主,而本研究发现 GD 组 Treg 细胞占 CD4 $^+$ T 细胞的比例较对照组明显下降,而 Th17 占 CD4 $^+$ T 细胞的比例较对照组明显升高,提示抑制性 T 细胞功能缺陷以及 Th 不适当的致敏均可能参与了 Graves 病的发病。

表 1 对照组和 GD 组一般资料及血常规、甲状腺功能、甲状腺自身抗体水平的比较($\bar{x} \pm s$)

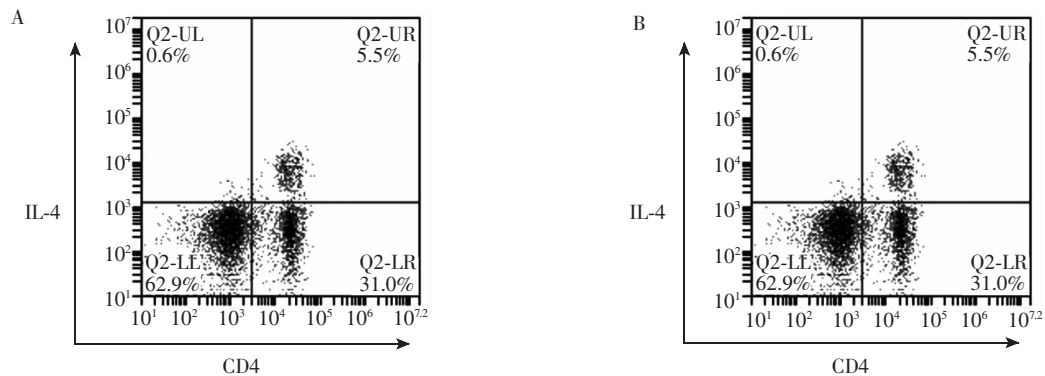
组别	例数	性别 (女/男)	年龄(岁)	Graves 病 病程(月)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	TGAbs (IU/ml)	TPOAb (IU/ml)	TRAb (IU/L)
对照组	30	30/20	32.51 ± 6.84		4.83 ± 0.65	16.32 ± 3.09	2.57 ± 1.02	56.14 ± 25.57	16.12 ± 6.88	0.85 ± 0.41
GD 组	65	47/18	32.14 ± 6.97	8.43 ± 3.29	20.14 ± 6.64	59.12 ± 17.63	0.28 ± 0.12	448.47 ± 160.71	150.94 ± 55.66	11.81 ± 4.64
χ^2/t 值		1.93	-0.29		18.47	19.19	-15.79	19.37	19.34	18.95
P 值		0.16	0.78		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:GD 组:Graves 病组;TSH:促甲状腺激素;TGAbs:甲状腺球蛋白抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;TRAb:促甲状腺激素受体抗体



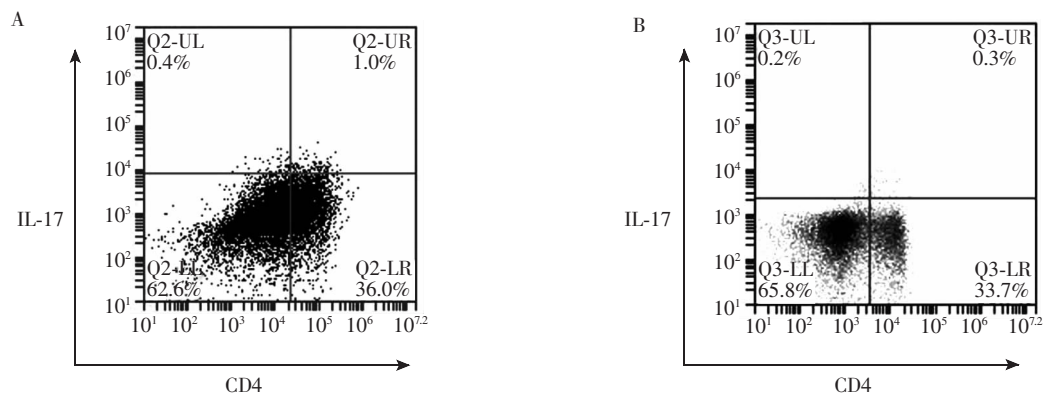
注:A:GD 组;B:对照组;Th1:辅助性 T 细胞 1 型;IFN- γ :干扰素- γ ;GD:Graves 病

图 1 Th1 分选结果



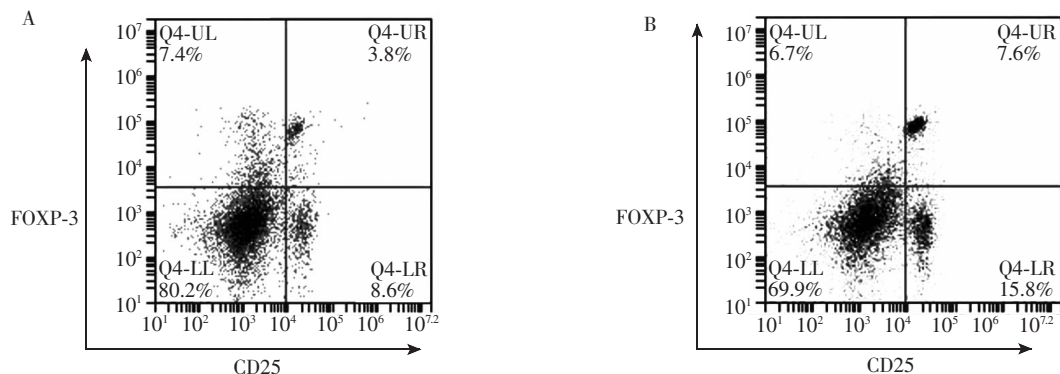
注:A:GD 组;B:对照组;Th2:辅助性 T 细胞 2 型;IL-4:白细胞介素-4;GD:Graves 病

图 2 Th2 分选结果



注:A:GD 组;B:对照组;Th17:辅助性 T 细胞 17 型;IL-17:白细胞介素-17;GD:Graves 病

图 3 Th17 分选结果



注:A:GD 组;B:对照组;Treg 细胞:调节性 T 细胞;FOXP-3:叉状头/翅膀状螺旋转录因子;GD:Graves 病

图 4 Treg 细胞分选结果

表 2 对照组和 GD 组外周血中 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th1 (%)	Th2 (%)	Th1/Th2 比值	Th17 (%)	Treg 细胞 (%)	Th17/Treg 细胞比值
对照组	50	21.25 ± 6.89	11.47 ± 4.01	2.09 ± 1.02	1.44 ± 0.32	7.40 ± 2.71	0.23 ± 0.11
GD 组	65	40.70 ± 7.66	15.69 ± 5.40	2.94 ± 1.20	3.10 ± 0.60	3.29 ± 1.02	1.06 ± 0.45
<i>t</i> 值		14.10	4.63	4.02	17.71	-11.25	12.74
<i>P</i> 值		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

注:GD 组;Graves 病组;Th:辅助性 T 细胞;Treg 细胞:调节性 T 细胞

表 3 对照组外周血中 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞比例之间的相关性分析

T 细胞亚群	Th1		Th2		Th17		Treg 细胞	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Th1			0.243	0.088	-0.074	0.610	-0.155	0.283
Th2	0.243	0.088			-0.128	0.347	-0.105	0.467
Th17	-0.074	0.610	-0.128	0.347			0.037	0.799
Treg 细胞	-0.155	0.283	-0.105	0.467	0.037	0.799		

注:Th:辅助性 T 细胞;Treg 细胞:调节性 T 细胞

表 4 GD 组外周血中 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞比例之间的相关性分析

T 细胞亚群	Th1		Th2		Th17		Treg 细胞	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Th1			0.020	0.877	0.342	0.005	-0.095	0.450
Th2	0.020	0.877			0.035	0.783	-0.013	0.920
Th17	0.342	0.005	0.035	0.783			0.011	0.933
Treg 细胞	-0.095	0.450	-0.013	0.920	0.011	0.933		

注:Th:辅助性 T 细胞;Treg 细胞:调节性 T 细胞

表 5 GD 组各指标间相关性分析

T 细胞亚群	FT ₃		FT ₄		TGAb		TPOAb		TRAb	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Th1	0.064	0.610	0.405	0.001	0.033	0.793	0.568	0.000	0.017	0.891
Th2	0.194	0.121	-0.032	0.789	-0.048	0.707	0.142	0.260	0.383	0.002
Th17	0.071	0.573	0.312	0.012	-0.003	0.978	0.330	0.007	0.043	0.735
Treg 细胞	-0.032	0.799	0.010	0.939	0.010	0.935	0.235	0.060	0.170	0.175

注:Th:辅助性 T 细胞;Treg 细胞:调节性 T 细胞;TSH:促甲状腺激素;TGAb:甲状腺球蛋白抗体;TPOAb:甲状腺过氧化物酶抗体;TRAb:促甲状腺激素受体抗体

Th1、Th2、Th17、Treg 细胞比例之间的相关性分析显示, Th1 占 CD4⁺ T 细胞的比例与 Th17 占 CD4⁺ T 细胞的比例呈正相关, 而其余各 T 细胞亚群之间未发现显著相关性。一方面, Th1 分泌的干扰素- γ 能增加 Graves 病患者甲状腺组织主要组织相容性复合物 II 类抗原表达, 摧毁甲状腺自身免疫耐受, 而由 Th1 所分泌的肿瘤坏死因子- α 可直接造成甲状腺滤泡细胞的破坏, 二者共同介导促炎反应, 使疾病处于活动期^[10]。另一方面, Th17 具有很强的致炎功能, 其分泌的细胞因子可引起炎性细胞对甲状腺组织的浸润以及对甲状腺滤泡细胞的破坏, Th17 与炎性反应的活动度以及疾病的严重程度相关^[11]。因此, Th1 和 Th17 可能均参与了 Graves 病患者甲状腺滤泡细胞的炎性反应。而 GD 组 Treg 细胞比例下降, 其免疫抑制功能降低, 可能导致 Th1、Th17 不适当的致敏, 激活体液免疫系统, 使 Th2 产生 TRAb, 从

而促进 Graves 病的发生, 但 Th1 与 Th17 所分泌细胞因子之间的相互作用有待进一步研究。

Graves 病患者外周血 T 细胞亚群比例与甲状腺功能及甲状腺自身抗体之间的相关性分析显示, Th2 占 CD4⁺ T 细胞的比例与 TRAb 水平呈正相关, 这可能与 Th2 介导体液免疫, 产生 TRAb 有关。而 Th1、Th17 占 CD4⁺ T 细胞的比例与 FT₄、TPOAb 水平呈正相关。TPOAb 是具有破坏性的抗体, 通过补体发挥细胞毒性作用, 从而破坏甲状腺滤泡细胞, 其血液浓度与甲状腺内活动性炎性反应关系密切, 而 TGAb、TRAb 不具有破坏性作用^[12]。因此, FT₄、TPOAb 水平可以反映 Graves 病患者甲状腺滤泡细胞功能及炎性反应, 而促炎反应是 Th1、Th17 参与 Graves 病发病的病理机制。综上所述, Th1、Th17 介导的促炎反应参与了甲状腺功能亢进症及免疫炎性反应的发生。

因此,及时纠正 Graves 病患者的细胞免疫紊乱,降低 Th1、Th17 促炎反应水平,能够提高甲状腺功能亢进症治疗的时效性,从而为 Graves 病发病机制的研究和治疗靶点的选择提供理论基础。

参 考 文 献

- [1] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease; the role of cellular mechanisms [J]. *Endocrinol Nutr*, 2016, 63(8): 421-429. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.04.003.
- [2] Rydzewska 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.
- [3] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4⁺T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141. DOI: 10.1038/ni1261.
- [4] Phenekos C, Vryonidou A, Gritzapis AD, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2004, 11(4): 209-213. DOI: 10.1159/000078438.
- [5] Klatka M, Grywalska E, Partyka M, et al. Th17 and Treg cells in adolescents with Graves' disease. Impact of treatment with methimazole on these cell subsets [J]. *Autoimmunity*, 2014, 47(3): 201-211. DOI: 10.3109/08916934.2013.879862.
- [6] 王建国, 史春云, 丑广程, 等. Graves 病患者血清 TLR4、NF- κ B 和 Treg/Th17 相关细胞因子表达变化及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(24): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.24.012.
- [7] Shen J, Li Z, Li W, et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 609593. DOI: 10.1155/2015/609593.
- [8] Rydzewska 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.
- [9] Bossowski A, Moniuszko M, Idkowska 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. DOI: 10.1080/08916934.2016.1183654.
- [10] Kuang M, Wang S, Wu M, et al. Expression of IFN α -inducible genes and modulation of HLA-DR and thyroid stimulating hormone receptors in Graves' disease [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 319(1-2): 23-29. DOI: 10.1016/j.mce.2009.12.006.
- [11] Tsang J, Lu L, Jiang S. TH17 cells in organ transplantation rejection and tolerance [M]// *TH17 Cells in Health and Disease*. Springer New York, 2011: 319-339.
- [12] 张敏, 罗嘉, 段雨函. TGAb, TMAb, TPOAb 水平与 Graves 病治疗后甲状腺功能减退发生率的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(6): 816-818. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.06.027.

(收稿日期: 2019-08-19)

(本文编辑: 刘欣)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号: 按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选择合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% 可信区间。