

· 综 述 ·

T 细胞在甲状腺相关眼病中的研究进展

陈赛男 刁嘉乐 综述 魏锐利 审校

海军军医大学第二附属医院上海长征医院眼科, 上海 200003

通信作者: 魏锐利, Email: ruiwei@126.com

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是甲状腺免疫功能紊乱的眼部表现,TAO 患者主要的临床特征包括眼睑退缩、眼球突出和眼球运动障碍,其发病率居于成人眼眶病首位。TAO 确切的发病机制仍未完全阐述,但研究者们普遍认为对 T 细胞是 TAO 发病过程中重要的参与者。在 TAO 发展的早期,由于机体丧失对自身抗原的免疫耐受,大量的 T 细胞被激活并且浸润于眶后软组织。根据细胞表面白细胞分化抗原(CD)分子的不同,这些 T 细胞可以被分成 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。在 TAO 中,CD4⁺T 细胞起着更为核心的作用。CD4⁺T 细胞包括 Th1、Th2、Treg 和近期被发现的 Th17、Th22、Tfh 细胞。由于 T 细胞的完全激活及能否正常发挥其相应功能,很大程度上有赖于共刺激信号通路的作用,在进一步探究 TAO 确切机制的过程中,对 CD40-CD40L 和 B7-CD28/CTLA4 等共刺激信号通路的研究也同样十分重要。本文就近年 T 细胞和其活化所需的共刺激信号在 TAO 的发病机制中的相关研究进展进行综述。

【关键词】 甲状腺相关眼病; 辅助性 T 细胞; 共刺激通路**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81770959)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210105-00012

Research progress of T cell in thyroid-associated ophthalmopathy

Chen Sainan, Diao Jiale, Wei Ruili

Department of Ophthalmology, Shanghai Changzheng Hospital, the Second Affiliated Hospital of Navy Military Medical Hospital, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wei Ruili, Email: ruiwei@126.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is the ocular manifestation of thyroid autoimmune dysfunction. Its clinical features mainly include eyelid retraction, proptosis, and ocular movement disorders. TAO is the most common orbital diseases. The pathogenesis of TAO has not been fully elucidated, but researchers generally believe that T cells play an important role in the pathogenesis of TAO. In the early stage of TAO development, a large number of T cells are activated and infiltrated into the retroorbital soft tissue. T cells can be divided into CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells. CD4⁺ T cells play a more central role in TAO. CD4⁺ T cells include Th1, Th2, Treg and recently discovered Th17, Th22 and Tfh cells. In target tissues, the complete activation and later function of T cells largely rely on the costimulatory pathways, there needs to unravel the mechanism of these costimulatory pathways in TAO. This paper reviews the recent research progress of T cells and costimulatory signals required for their activation in the pathogenesis of TAO.

【Key words】 Thyroid-associated ophthalmopathy; T helper cell; Costimulatory pathway**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81770959)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210105-00012

甲状腺相关眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是甲状腺免疫功能紊乱的眼部表现,通常合并有 Graves 病,也存在少数病例是由桥本甲状腺炎引起。临床上将 TAO 的病程分为活动期和稳定期。对于不同的患者,活动期的持续时间存在很大的差别,有些患者活动期仅持续数月,有些则可能延续数年^[1]。TAO 活动期主要以眼部软组织的炎症、充血、扩张为主。经过临床治疗,活动期会转入稳定期,也有少部分病人

可以自发地从活动期转入稳定期。眼部软组织广泛的纤维化是 TAO 稳定期的主要特征,随着疾病的进展患者会出现眼睑退缩、眼球突出、复视等一系列典型的临床表现。眶后脂肪的形成和眼外肌肌束膜间透明质酸堆积还使得眶内容物容量增加,加上眼眶是一个体积一定的骨性结构,不断增加的内容物可压迫视神经造成视力损害^[2],最终发展成盲,严重影响患者的生活质量。TAO 发病率居于成人眼眶病首位^[3]。

目前普遍认为 TAO 的发病是基因、环境、免疫等因素共同作用的结果,但其确切的发病机制仍未完全阐明。在 TAO 发展的早期,由于机体对自身免疫耐受的缺失,大量的 CD4⁺T 细胞被激活并且浸润于眶后软组织,这些 CD4⁺T 细胞主要包括辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1、Th2、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)和近期被发现的 Th17、Th22、滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh)细胞。Th 细胞都是免疫应答过程中细胞因子产生的主要来源,这些细胞浸润于相应的软组织,并且产生 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-10、IL-17、IL-12 等细胞因子来调节眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OFs)的功能。OFs 被视为 TAO 自身免疫反应最重要的靶细胞和效应细胞^[1]。

上世纪八十年代, Bretscher 和 Cohn^[4]首次提出共刺激的概念。后续的研究发现单纯的 T 细胞表面受体不足以使 T 细胞完全激活,抗原特异性淋巴细胞免疫应答的产生和维持同时需要 2 种信号:(1)抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)提供的特异性抗原信号,由和 APC 表面的主要组织相容性复合体结合,完成信号的传递^[5];(2)APCs 表面分子提供的共刺激信号,由 T 细胞表面共刺激受体和 APCs 表面共刺激配体结合,完成信号的转导^[6]。共刺激信号能影响 T 细胞激活、增殖、分化和细胞与细胞间的相互作用,在各种免疫性疾病、炎症、肿瘤中起着重要的作用。

1 T 细胞免疫学特性及在 TAO 中的作用

1.1 Th1 和 Th2

Th1 和 Th2 细胞是较早被报道和研究的 Th 细胞亚型, Th1 和 Th2 特征性的转录因子分别为 T-bet 和 Gata-3, 实验研究中通常把它们作为 Th1 和 Th2 细胞特异性的标志物之一。在过去的很长一段时间内, Th1 和 Th2 被认为是 Th 细胞群中仅有的 2 个亚型, 有研究者据此提出了 Th1/Th2 平衡理论^[7]。TAO 患者也存在着 Th1/Th2 失衡。在 TAO 整个病程期间, Th1 和 Th2 的水平呈动态变化, 在疾病的活动期 Th1 占主导作用, Th2 则在病情进入稳定期后发挥更大的作用^[8]。但随着 Th17、Th22、Tfh 等新型 Th 细胞的发现, 以及对于 Treg 细胞功能的深入了解, 单纯的 Th1/Th2 平衡理论展现出了一定的局限性, Th 细胞如何介导和调节特定疾病的免疫反应, 值得未来更深入的探索和研究。

T 细胞能从外周循环系统准确地迁移到眶后组织, 有赖于眼眶局部产生的大量趋化因子与 T 细胞表面相关趋化因子受体之间的相互作用。在 TAO 中, Th1 表面起主要作用的趋化因子受体是 CXCR3。CXCR3 的配体包括 CXCL4、CXCL9 (MIG)、CXCL10 (IP-10) 和 CXCL11 (I-TAC)^[9]。TAO 患者的 OFs、眼外肌和局部血管内皮细胞均能分泌大量的 CXCL10 和 CXCL9^[10]。血清中 CXCL10 水平的升高是 Th1 在疾病中发挥优势效应的反映。在 TAO 的活动期、放射碘治疗、药物治疗或是手术后, 血清中 CXCL10 水平均会有所升高^[11]。活化的 T 细胞能分泌大量的细胞因子, 进一步刺激趋化因子的产生, 形成一个不断扩大信息回路。Th1 分泌的细胞因子 IFN- γ 和

IFN- α , 可以刺激 CXCL10 的生成^[12]。PPAR γ 激动剂罗格列酮能阻断 IFN- γ 和 IFN- α 对趋化因子 (CXCL10、CXCL9 和 CXCL11) 的诱导效应^[10, 13]。Lee 等^[14]研究发现亚苄基苯乙酮衍生物-JC3, 能减少 TAO 患者 IFN- γ 诱导的 OFs CXCL10 的产生, 因此这种起源于中药的化合物或许能成为 TAO 活动期一种新的潜在的抗炎药物。Th1 分泌的细胞因子 IL-1 β 能诱导趋化因子 IL-8 的生成。有研究发现绿茶中的一种儿茶素能减少由 IL-1 β 诱导的 IL-8 的生成^[15]。

被激活的 T 细胞能分泌各类细胞因子, Th1 分泌 IFN- γ 、IL-2、IL-12、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), Th2 分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP) 等^[16]。这些细胞因子在 TAO 发展的不同阶段发挥重要作用。值得注意的是, Han 等^[17]的研究中发现, 即使在 TAO 发展的不同阶段, 靶组织中占主导地位的免疫细胞会产生动态变化, 但其分泌的细胞因子的功能却可以维持。IL-1 β 和 TNF- α 能刺激 OFs 产生 IL-6、MCP-1、细胞间黏附分子-1、COX-1、前列腺素 E2 和透明质酸^[18-20]。抗纤维化药物吡非尼酮^[21]、参丹酮 IIA^[22]、原儿茶醛^[23]、⁹⁹Tc-MDP^[24] 和抗氧化剂硒^[25] 能减弱 IL-1 β 和 TNF- α 的功能。有研究发现, 用拮抗抗体阻断 TIM-3 可增加 Th1 和 Th17 细胞的细胞因子产生^[26]。TIM-3 是表达于 T 细胞表面的一种负调控因子, 最初在鼠 Th1 细胞表面发现^[27], 它的配体是 Gal-9。随后, Luo 等^[28] 在 TAO 中证实了 TIM-3/Gal-9 复合物能抑制 Th1 分泌细胞因子 (TNF- α 和 IFN- γ), 对 Th2 却不会产生抑制作用。近几年在 TAO 中研究的, 其他能刺激细胞因子分泌的分子包括高迁移率组蛋白^[29]、肿瘤坏死因子样凋亡诱导剂^[30]、糖原合酶激酶-3 β ^[20]、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B^[31]。这些研究为探索 TAO 中调节 CD4⁺T 细胞活性的机制提供了新的启发, 也可能成为未来治疗 TAO 的潜在靶点。

1.2 Th17

Th17 细胞是 Th 细胞的一个亚型, 主要分泌 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 等细胞因子。Th17 在多发性硬化^[32]、类风湿性关节炎^[33]、胶原诱导性关节炎、原发性干燥综合征^[34] 等自身免疫性疾病进展过程中起重要调控作用, 特别是在这些疾病的活动期。近年来研究者们逐渐发现 Th17 细胞和 Th1 细胞类似, 都是炎症免疫的重要驱动者, IL-17 则是一种强促炎因子, 其对于一些炎症因子的诱导能力与 IL-1 β 相当, 这也是 IL-17 近几年在各个研究领域广受关注的原因之一。Hwang 等^[35] 研究了 IL-17 在类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞活化中的作用, 发现 IL-17 可以通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 和核因子- κ B 来刺激 IL-6、IL-8 和滑膜成纤维细胞的生成。IL-23/IL-23R 和 PGE₂/EP2+EP4 是与 Th17 分化密切相关的 2 条信号通路^[36]。Wu 等^[37] 在孕鼠模型上证明了 IL-7/IL-7R 信号通路能上调 Th17 水平。

近年来, 有许多研究已经表明了外周血 Th17 水平在自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid disorders, AITD) 患者中有所升高, 而在 TAO 患者中, 其升高程度更加明显^[8, 38-41]。外周血中 Th17 水平还与 TAO 病情的严重程度、对糖皮质激素的敏

感性有关^[38];在活动期 TAO 患者的血清和泪液中均能检测到 IL-17 的升高^[42]。IL-17A 能诱导 OFs 产生趋化因子 RANTES^[43]。有研究报道 IL-17 能诱导纤维化并且抑制脂肪形成,在 CD90⁺ OFs 中,IL-17A 能促进 TGF- β 诱导的纤维化;在 CD90⁻ OFs 中,IL-17A 对脂肪的形成有抑制作用^[41,44]。IL-38 是一种新型的抗炎因子,能抑制 IL-17 的生成^[36]。在 TAO 患者中,Th17 细胞表面的负调控因子 TIM-3 表达下降^[39]。在体外共培养实验中,地塞米松和妥珠单抗对 IL-17 水平均不产生影响^[42]。

Th17 细胞表面表达趋化因子受体 CCR4 和 CCR6,CCR4 可与 CCL2 (MCP-1)、CCL4 (MIP-1)、CCL5 (RANTES)、CCL17 (TARC) 和 CCL22 结合,CCR6 可与 CCL20 (MIP-3- α) 结合^[9]。TAO 患者的纤维细胞能够分泌 CXCL-8 和 MIP-3^[45],与 Th17 上相应的趋化因子受体结合,介导 Th17 细胞迁移到靶组织。

1.3 Th22

Th22 是近几年新发现的 Th 细胞亚型,对其机制的研究尚不成熟。从某种程度上讲 Th22 和 Th17 存在一定的相似性,Th22 表面表达和 Th17 相同的趋化因子受体,Th17 能分泌 IL-22,但 Th22 却不能分泌 IL-17^[46]。ROR γ t 和 Tbet 分别是 Th22 分化的正负调控因子^[16]。若与 Th1 一起培养,Th22 会分泌大量的 IFN- γ ;若与 Th2 一起培养,Th22 会分泌 IL-13^[47]。一直以来,Th22 研究的难点在于如何分离和培养纯的 Th22 种群,Plank 等^[47]开发了一种新型的 Th22 分化测定法,或许能为将来研究 Th22 提供一条新的道路。

Th22 能参与到各类自身免疫性疾病的进展中,特别是非活动期疾病,提示 Th22 可能具有一定的保护作用^[48]。Pan 等^[48]研究发现,Th22 与系统性硬化病人的皮肤、内脏器官和肺间质的纤维化有关。Song 等^[49]研究报道了在 IL-22 基因变异的人群中,AITD (包括 TAO) 的易感性增高。

1.4 Tfh

Tfh 是 Th 细胞的一个亚型,最初被研究人员区分和识别是因为其细胞表面表达趋化因子受体 CXCR5^[50-51]。Tfh 细胞能分泌细胞因子 IL-21,其表面还同时表达 ICOS 和 PD-1。Tfh 细胞的特征性转录因子是 Bcl-6。在自身免疫性疾病中,Tfh 主要辅助 B 细胞产生相应抗体,并且调节所产生抗体的功能^[51]。在狼疮易感小鼠模型中,阻滞 IL-21R 或 ICOS 信号通路均能使 Tfh 细胞的水平降低,延缓疾病的进展^[52-53]。

Zhu 等^[54]研究报道 Tfh 细胞的水平在 AITD 中升高。Zhang 等^[55]研究发现 Graves 病患者 Tfh 细胞分泌 IL-21 mRNA 水平与血清中的抗体水平呈正相关。以上研究表明 Tfh 细胞在 AITD 的发病过程中起着至关重要的免疫调控功能,是免疫治疗一个潜在的靶点。然而在甲状腺相关领域,对 Tfh 细胞相关机制的研究较少,有待研究者继续探索。

1.5 Treg 细胞

Treg 细胞在维持局部的免疫耐受中起重要作用,可对致病性 Th1 和 Th17 产生抑制作用^[56]。Treg 细胞特异性的表达转录因子 Foxp3,Foxp3 是调节 Treg 细胞功能和建立免疫稳态的关键,TGF- β 可以通过诱导 Foxp3 的表达来促进 Treg 细胞的分

化^[57]。一些研究表明,Treg 细胞的功能受损,而非数量改变是引起免疫耐受丧失的原因^[58]。

Song 等^[59]研究显示在 TAO 患者中存在 Th17/Treg 的失衡。非致病性 Th17 可以分化成 Treg 细胞,对体内免疫的进展产生负向的抑制作用^[59]。Matsuzawa 等^[60]研究显示 TAO 患者外周血中 Foxp3⁺Treg 细胞水平升高,同时血清中 Foxp3⁺Treg 细胞水平的下降预示 TAO 病情的好转。硒能增强 Foxp3⁺Treg 细胞的活性^[61]。

2 T 细胞共刺激信号

2.1 CD40-CD40L

CD40-CD40L 是较早被人们发现和研究的 T 细胞共刺激信号。CD40 是 TNF 超家族成员之一,相比于健康人,TAO 患者血清^[62]和泪液^[63]中溶解性 CD40 和 CD40L 水平均升高,并且与病情是否处于活动期、是否接受激素和放射治疗有关。TAO 患者 OFs 和纤维细胞表面 CD40 的表达水平均升高,在促甲状腺激素^[64]和 IFN- γ ^[65]的刺激下,纤维细胞表面的 CD40 表达显著增加。这些证据表明 CD40-CD40L 信号通路的功能在 TAO 发病中存在一定特异性,值得进一步研究。

陆燕等^[66]对 CD40-CD40L 共刺激通路在 TAO 的作用进行了全面综述,总结了 CD40-CD40L 共刺激通路的主要功能为刺激 OFs 的增生和刺激某些细胞因子的合成。近年来,除了进一步认识到 CD40L 能刺激纤维细胞或者成纤维细胞产生与 TAO 密切相关的各类因子,有些研究也发现,CD40-CD40L 信号通路和某些 TAO 致病相关的信号转导存在密切联系^[65,67-70]。CD40-CD40L 能帮助 IL-17A 诱导趋化因子 RANTES 的表达^[43],在整个诱导过程中 CD40L 和 IL-17A 都是必需的,单独的低浓度 CD40L 和 IL-17A 刺激均不能使趋化因子 RANTES 的表达增加。CD40 和 TSHR 之间存在协同作用,Mester 等^[64]研究表明使用 CD40L 和 TSHR 一同刺激纤维细胞,相关的细胞因子生成量比二者单独刺激加起来的总和更多,差异有统计学意义,他们还发现 CD40 和 TSHR 这 2 个受体共定位在纤维细胞膜上。这些研究提示 CD40-CD40L 共刺激信号通路在 TAO 中的作用机制十分复杂。

2.2 B7-CD28/CTLA4

CD28 和 CTLA4 同属 CD28 超家族成员,该家族还包括 ICOS、PD-1 和 PD-1H^[71]。CD28 是 B7 的共刺激性受体;CTLA4 是 B7 的共抑制性受体,能抑制 T 细胞过度激活而引发的自身免疫病。CD28/CTLA4 主要表达于成熟的 T 细胞表面。共刺激分子 B7 主要包括 CD80 (B7-1) 和 CD86 (B7-2),表达于相应的 APCs 表面。Saverino 等^[72]研究报道了 Graves 病患者血清中 CTLA4 水平较对照组有显著上升。Liao 等^[73]研究发现 B7 分子基因的多态性与 TAO 易感性存在联系。Pawlowski 等^[74]发现 TAO 患者眼眶组织中 CTLA4 的 mRNA 表达水平下调。在 TAO 中,B7-CD28/CTLA4 共刺激信号通路在蛋白水平的研究仍较为匮乏,但这条通路是否在 TAO 中发挥某些关键作用仍需要进一步的研究来证明。

3 结语

近年来,对于 T 细胞本身的基础理论研究一直在进步,新的 T 细胞亚型被不断发现,不同亚型间复杂的相互作用机制也得到了更加深入的研究。在特定自身免疫性疾病研究中,T 细胞具体功能解析始终是核心课题。在 TAO 中,T 细胞同样起着关键的调控作用,无论是通过其所分泌的细胞因子,还是通过其与纤维细胞之间形成共刺激通路,很多研究结果表明 T 细胞的 TAO 中的作用机制十分复杂。但目前,很多对其详细机制的研究尚处于起步阶段。近期被发现的 Th17、Th22、Tfh 细胞是否参与 TAO 发病以及具体作用方式,T 细胞共刺激通路是否能特异性干预 TAO 病程进展,仍有待深入探索。这些研究方向或为发现 TAO 新的有效治疗靶点提供重要启示。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (8) : 726-738. DOI: 10. 1056/NEJMra0905750.
- [2] Smith TJ, Janssen J. Insulin-like growth factor- I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (1) : 236-267. DOI: 10. 1210/er. 2018-00066.
- [3] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (16) : 1552-1565. DOI: 10. 1056/NEJMra1510030.
- [4] Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonsel self discrimination [J]. Science, 1970, 169 (3950) : 1042-1049. DOI: 10. 1126/science. 169. 3950. 1042.
- [5] Gao GF, Jakobsen BK. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I : the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor [J]. Immunol Today, 2000, 21 (12) : 630-636. DOI: 10. 1016/s0167-5699(00)01750-3.
- [6] Simons KH, de Jong A, Jukema JW, et al. T cell co-stimulation and co-inhibition in cardiovascular disease: a double-edged sword [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16 (6) : 325-343. DOI: 10. 1038/s41569-019-0164-7.
- [7] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties [J]. Annu Rev Immunol, 1989, 7 : 145-173. DOI: 10. 1146/annurev. iy. 07. 040189. 001045.
- [8] 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.
- [9] Groom JR. Regulators of T-cell fate: integration of cell migration, differentiation and function [J]. Immunol Rev, 2019, 289 (1) : 101-114. DOI: 10. 1111/imr. 12742.
- [10] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Extra-ocular muscle cells from patients with Graves' ophthalmopathy secrete α (CXCL10) and β (CCL2) chemokines under the influence of cytokines that are modulated by PPAR γ [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (11) : 1160-1166. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2014. 08. 025.
- [11] Dong QY, Li SJ, Gao GQ, et al. Short-term effect of radioactive iodine therapy on CXCL-10 production in Graves' disease [J/OL]. Clin Invest Med, 2011, 34 (5) : E262 [2024-10-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21968267>. DOI: 10. 25011/cim. v34i5. 15668.
- [12] Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, et al. Monokine induced by interferon gamma (IFN γ) (CXCL9) and IFN γ inducible T-cell alpha-chemoattractant (CXCL11) involvement in Graves' disease and ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (5) : 1803-1809. DOI: 10. 1210/jc. 2008-2450.
- [13] Antonelli A, Ferrari SM, Frascerra S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α agonists modulate CXCL9 and CXCL11 chemokines in Graves' ophthalmopathy fibroblasts and preadipocytes [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 349 (2) : 255-261. DOI: 10. 1016/j. mce. 2011. 11. 001.
- [14] Lee SH, Lim SY, Choi JH, et al. Benzylideneacetophenone derivatives attenuate IFN- γ -induced IP-10/CXCL10 production in orbital fibroblasts of patients with thyroid-associated ophthalmopathy through STAT-1 inhibition [J/OL]. Exp Mol Med, 2014, 46 : e100 [2024-10-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924312>. DOI: 10. 1038/emmm. 2014. 26.
- [15] Lee JY, Paik JS, Yun M, et al. The effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on IL-1 β induced IL-8 expression in orbital fibroblast from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. PLoS One, 2016, 11 (2) : e0148645. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0148645.
- [16] Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells [J]. Front Immunol, 2020, 11 : 2025. DOI: 10. 3389/fimmu. 2020. 02025.
- [17] Han R, Smith TJ. T helper type 1 and type 2 cytokines exert divergent influence on the induction of prostaglandin E2 and hyaluronan synthesis by interleukin-1 β in orbital fibroblasts: implications for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Endocrinology, 2006, 147 (1) : 13-19. DOI: 10. 1210/en. 2005-1018.
- [18] Choi YH, Back KO, Kim HJ, et al. Pirfenidone attenuates IL-1 β -induced COX-2 and PGE2 production in orbital fibroblasts through suppression of NF- κ B activity [J]. Exp Eye Res, 2013, 113 : 1-8. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 05. 001.
- [19] Chung SA, Jeon BK, Choi YH, et al. Pirfenidone attenuates the IL-1 β -induced hyaluronic acid increase in orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (4) : 2276-2283. DOI: 10. 1167/iov. 13-13759.
- [20] Lee JS, Chae MK, Kikkawa DO, et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates proinflammatory cytokine secretion and adipogenesis in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61 (8) : 51. DOI: 10. 1167/iov. 61. 8. 51.
- [21] Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (19) : 1811-1823. DOI: 10. 1056/NEJMra1705751.
- [22] Rhiu S, Chae MK, Lee EJ, et al. Effect of tanshinone IIA in an *in vitro* model of Graves' orbitopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (9) : 5900-5910. DOI: 10. 1167/iov. 14-14008.
- [23] Byun JW, Hwang S, Kang CW, et al. Therapeutic effect of protocatechuic aldehyde in an *in vitro* model of Graves' orbitopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57 (10) : 4055-4062. DOI: 10. 1167/iov. 15-19037.
- [24] Wu Q, Ni Y, Yang Q, et al. 99Tc-MDP treatment for the therapy of rheumatoid arthritis, choroidal neovascularisation and Graves' ophthalmopathy [J]. Biomed Rep, 2016, 4 (4) : 400-402. DOI: 10. 3892/br. 2016. 609.
- [25] Rotondo Dottore G, Leo M, Casini G, et al. Antioxidant actions of selenium in orbital fibroblasts: a basis for the effects of selenium in Graves' orbitopathy [J]. Thyroid, 2017, 27 (2) : 271-278. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0397.
- [26] Hastings WD, Anderson DE, Kassam N, et al. TIM-3 is expressed on activated human CD4+ T cells and regulates Th1 and Th17 cytokines [J]. Eur J Immunol, 2009, 39 (9) : 2492-2501. DOI: 10. 1002/eji. 200939274.
- [27] Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease [J]. Nature, 2002, 415 (6871) : 536-541. DOI: 10. 1038/415536a.
- [28] Luo LH, Li DM, Wang YL, et al. Tim3/galectin-9 alleviates the inflammation of TAO patients via suppressing Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 491 (4) : 966-972. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2017. 07. 144.
- [29] Han SY, Choi SH, Shin JS, et al. High-mobility group box 1 is associated with the inflammatory pathogenesis of Graves' orbitopathy [J]. Thyroid, 2019, 29 (6) : 868-878. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0285.
- [30] Lee SJ, Kim J, Ko J, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis induces inflammation in Graves' orbital fibroblasts [J/OL]. PLoS One, 2018, 13 (12) : e0209583 [2024-10-15]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576385>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0209583.
- [31] Byeon HJ, Kim JY, Ko J, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B as a therapeutic target for Graves' orbitopathy in an *in vitro* model [J/OL]. PLoS One, 2020, 15 (8) : e0237015 [2024-10-15]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760098>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0237015.
- [32] Kolbinger F, Huppertz C, Mir A, et al. IL-17A and multiple sclerosis:



- signaling pathways, producing cells and target cells in the central nervous system [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17 (16) : 1882 – 1893. DOI: 10. 2174/1389450117666160307144027.
- [33] Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Immunology*, 2014, 141 (2) : 133 – 142. DOI: 10. 1111/imm. 12142.
- [34] Verstappen GM, Corneth O, Bootsma H, et al. Th17 cells in primary Sjögren's syndrome: pathogenicity and plasticity [J]. *J Autoimmun*, 2018, 87 : 16–25. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2017. 11. 003.
- [35] Hwang SY, Kim JY, Kim KW, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- κ B- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways [J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6 (2) : R120–128. DOI: 10. 1186/ar1038.
- [36] Pan Y, Wang M, Chen X, et al. Elevated IL-38 inhibits IL-23R expression and IL-17A production in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91 : 107300. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2020. 107300.
- [37] Wu L, Li J, Xu HL, et al. IL-7/IL-7R signaling pathway might play a role in recurrent pregnancy losses by increasing inflammatory Th17 cells and decreasing Treg cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76 (6) : 454–464. DOI: 10. 1111/aji. 12588.
- [38] Vitales-Noyola M, Ramos-Leví AM, Martínez-Hernández R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders [J]. *Endocrine*, 2017, 57 (3) : 409–417. DOI: 10. 1007/s12020-017-1361-y.
- [39] Zhao J, Lin B, Deng H, et al. Decreased expression of TIM-3 on Th17 cells associated with ophthalmopathy in patients with Graves' disease [J]. *Curr Mol Med*, 2018, 18 (2) : 83–90. DOI: 10. 2174/1566524018666180705105753.
- [40] 吕蒙, 沈洁, 李章芳, 等. Treg/Th17 细胞及相关细胞因子在 Graves 眼病中的作用及机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34 (12) : 1809–1813.
- Lyu M, Shen J, Li ZF, et al. Role of Treg/Th17 cells and related cytokines in Graves' ophthalmopathy [J]. *J South Med Univ*, 2014, 34 (12) : 1809–1813.
- [41] Fang S, Huang Y, Wang N, et al. Insights into local orbital immunity: evidence for the involvement of the Th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (5) : 1697–1711. DOI: 10. 1210/je. 2018-01626.
- [42] Chen Q. The expression of interleukin-15 and interleukin-17 in tears and orbital tissues of Graves ophthalmopathy patients [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (4) : 6299–6303. DOI: 10. 1002/jcb. 27916.
- [43] Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. IL-17A promotes RANTES expression, but not IL-16, in orbital fibroblasts via CD40-CD40L combination in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (14) : 6123–6133. DOI: 10. 1167/iops. 16-20199.
- [44] Fang S, Huang Y, Wang S, et al. IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (8) : 2955–2965. DOI: 10. 1210/je. 2016-1882.
- [45] Fang S, Huang Y, Liu X, et al. Interaction between CCR6+ Th17 cells and CD34+ fibrocytes promotes inflammation: implications in Graves' orbitopathy in Chinese population [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (6) : 2604–2614. DOI: 10. 1167/iops. 18-24008.
- [46] Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841 : 209–230. DOI: 10. 1007/978-94-017-9487-9_8.
- [47] Plank MW, Kaiko GE, Maltby S, et al. Th22 cells form a distinct Th lineage from Th17 cells in vitro with unique transcriptional properties and Tbet-dependent Th1 plasticity [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (5) : 2182–2190. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1601480.
- [48] Pan HF, Zhao XF, Yuan H, et al. Decreased serum IL-22 levels in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 401 (1–2) : 179–180. DOI: 10. 1016/j. cca. 2008. 11. 009.
- [49] Song RH, Li Q, Wang W, et al. Variants of interleukin-22 gene confer predisposition to autoimmune thyroid disease [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017 : 3428236. DOI: 10. 1155/2017/3428236.
- [50] Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease [J]. *Immunity*, 2014, 41 (4) : 529–542. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2014. 10. 004.
- [51] Gensous N, Charrier M, Duluc D, et al. T follicular helper cells in autoimmune disorders [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1637. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01637.
- [52] Zhang M, Yu G, Chan B, et al. Interleukin-21 receptor blockade inhibits secondary humoral responses and halts the progression of preestablished disease in the (NZB $\times$ NZW) F1 systemic lupus erythematosus model [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (10) : 2723–2731. DOI: 10. 1002/art. 39233.
- [53] Hu YL, Metz DP, Chung J, et al. B7RP-1 blockade ameliorates autoimmunity through regulation of follicular helper T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 182 (3) : 1421–1428. DOI: 10. 4049/jimmunol. 182. 3. 1421.
- [54] Zhu C, Ma J, Liu Y, et al. Increased frequency of follicular helper T cells in patients with autoimmune thyroid disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (3) : 943–950. DOI: 10. 1210/jc. 2011-2003.
- [55] Zhang J, Ren M, Zeng H, et al. Elevated follicular helper T cells and expression of IL-21 in thyroid tissues are involved in the pathogenesis of Graves' disease [J]. *Immunol Res*, 2015, 62 (2) : 163–174. DOI: 10. 1007/s12026-015-8647-z.
- [56] Leung S, Liu X, Fang L, et al. The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7 (3) : 182–189. DOI: 10. 1038/cmi. 2010. 22.
- [57] Liu M, Li S, Li MO. TGF- β control of adaptive immune tolerance: a break from Treg cells [J/OL]. *Bioessays*, 2018, 40 (11) : e1800063 [2024–10–17]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30159904>. DOI: 10. 1002/bies. 201800063.
- [58] Pacella I, Piconese S. Immunometabolic checkpoints of treg dynamics: adaptation to microenvironmental opportunities and challenges [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 : 1889. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 01889.
- [59] Song X, Gao H, Qian Y. Th17 differentiation and their pro-inflammation function [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 841 : 99–151. DOI: 10. 1007/978-94-017-9487-9_5.
- [60] Matsuzawa K, Izawa S, Okura T, et al. Implications of FoxP3-positive and -negative CD4⁺ CD25⁺ T cells in Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr J*, 2016, 63 (8) : 755–764. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ16-0108.
- [61] Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47 (10) : 721–726. DOI: 10. 1055/s-0035-1559631.
- [62] Mysliwiec J, Waligórski D, Nikolaćuk A, et al. Soluble CD40 and its ligand CD154 in patients with Graves' ophthalmopathy during combined therapy with corticosteroids and teloradiotherapy [J]. *Adv Med Sci*, 2007, 52 : 104–108.
- [63] Song RH, Wang B, Yao QM, et al. Proteomics screening of differentially expressed cytokines in tears of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20 (1) : 87–95. DOI: 10. 2174/1871530319666190618142215.
- [64] Mester T, Raychaudhuri N, Gillespie EF, et al. CD40 expression in fibrocytes is induced by TSH: potential synergistic immune activation [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : e0162994 [2024–10–17]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631497>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0162994.
- [65] Gillespie EF, Raychaudhuri N, Papageorgiou KI, et al. Interleukin-6 production in CD40-engaged fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy: involvement of Akt and NF- κ B [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (12) : 7746–7753. DOI: 10. 1167/iops. 12-9861.
- [66] 陆燕, 张鹏. CD40-CD40 配体共刺激通路在甲状腺相关性眼病发病中作用研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2011, (7) : 3.
- Lu Y, Zhang P. Research progression on CD40-CD40L costimulatory pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. 2011, (7) : 3.
- [67] Douglas RS, Mester T, Ginter A, et al. Thyrotropin receptor and CD40 mediate interleukin-8 expression in fibrocytes: implications for thyroid-associated ophthalmopathy (an American Ophthalmological Society thesis) [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2014, 112 : 26–37.
- [68] Wu T, Mester T, Gupta S, et al. Thyrotropin and CD40L stimulate interleukin-12 expression in fibrocytes: implications for pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (12) : 1768–1777. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0243.
- [69] Wang H, Zhu LS, Cheng JW, et al. CD40 ligand induces expression of vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (4) : 573–582. DOI: 10. 1007/s00417-014-

- 2902-1.
- [70] Plöhn S, Edelmann B, Japtok L, et al. CD40 enhances sphingolipids in orbital fibroblasts: potential role of sphingosine-1-phosphate in inflammatory T-cell migration in Graves' orbitopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(13): 5391-5397. DOI: 10.1167/iov.18-25466.
- [71] Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy [J]. Immunity, 2016, 44(5): 973-988. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.020.
- [72] Saverino D, Brizzolara R, Simone R, et al. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases: relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation [J]. Clin Immunol, 2007, 123(2): 190-198. DOI: 10.1016/j.clim.2007.01.003.
- [73] Liao WL, Chen RH, Lin HJ, et al. The association between polymorphisms of B7 molecules (CD80 and CD86) and Graves' ophthalmopathy in a Taiwanese population [J]. Ophthalmology, 2011, 118(3): 553-557. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.021.
- [74] Pawlowski P, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Eckstein A, et al. Disturbances of modulating molecules (FOXP3, CTLA-4/CD28/B7, and CD40/CD40L) mRNA expressions in the orbital tissue from patients with severe graves' ophthalmopathy [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 340934. DOI: 10.1155/2015/340934.
- (收稿日期: 2025-01-18 修回日期: 2025-08-12)
- (本文编辑: 张宇 骆世平)

· 病例报告 ·

玻璃体腔内抗 VEGF 联合激光光凝成功治疗 3B 期 Coats 病患儿 1 例

董玉桂 邓昕熠 毛剑波 沈丽君

温州医科大学附属眼视光医院, 温州 325000

董玉桂、邓昕熠、毛剑波、沈丽君现在浙江省人民医院 杭州医学院附属人民医院, 杭州 310014

通信作者: 沈丽君, Email: slj@mail. eye. ac. cn

A successful case of coats disease 3B after intravitreal injection of ranibizumab combined with photocoagulation

Dong Yugui, Deng Xinyi, Mao Jianbo, Shen Lijun

Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Dong Yugui, Deng Xinyi, Mao Jianbo and Shen Lijun now work at Zhejiang Provincial People's Hospital,

People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hnagzhou 310014, China

Corresponding author: Shen Lijun, Email: slj@mail. eye. ac. cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210910-00507

患儿男, 9 岁, 因左眼视力下降 4 个月至温州医科大学附属眼视光医院就诊。既往体健, 无眼病史及眼部外伤史。眼部专科检查: 最佳矫正视力右眼 0.8, 左眼手动/眼前; 眼压右眼 14.1 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 10.4 mmHg。充分扩瞳后裂隙灯检查双眼前节及右眼眼底未见明显异常; 左眼裂隙灯检查发现玻璃体大片细胞样漂浮物, 眼底照相和超广角眼底激光扫描显示视盘色淡, 边界不清, 颞上方及鼻侧散在点片状黄白色渗出灶, 下方视网膜隆起累及黄斑 (图 1A、B)。B 型超声示左眼视网膜脱离, 下、上、鼻、颞 4 个方位脱离高度分别为 4.41、1.02、1.26、1.37 mm (图 1C、D)。荧光素眼底血管造影显示左眼周边血管广泛“灯泡样”高荧光改变、微动脉瘤、扩张的毛细血管以及大片无灌注区, 晚期广泛渗漏呈多片状高荧光 (图 1E、F)。光学相干断层扫描示左眼黄斑区视网膜高度隆起脱离, 视网膜积液内可见多个高反射点, 视网膜下可见中高反射隆起灶 (图 1G、H)。结合患者病史及影像学检查资料, 最终诊断为左眼 Coats 病 3B 期。采取左眼玻璃体内注射雷珠单抗, 在注射后 2 周复查视网膜渗出未改善, 补充视网膜激光光凝术 (激光能量为 120~160 mW, 曝光时间为 200~300 s, 主要激光红色瘤体区域, 使瘤体在激光下变白)。首次玻璃体内注射后 1 个月复查渗出未改善 (图 2A、B), 再次行玻璃体内注射雷珠单抗, 2 周后联合视网膜激光光凝红色瘤体; 首次玻璃体内注射后 2 个月, 连续第 3 次玻璃体内注射雷珠单抗联合激光光凝治

疗后 1 个月渗出稍减少, 仍存在黄斑水肿 (图 2E、F), 此时采取视网膜激光光凝为主, 共对红色瘤体区域进行了 4 次视网膜激光光凝术, 患者每 2 周进行复查; 距首次玻璃体注射药后 5 个月时, 视网膜出血伴有渗出增加, 予以第 4 次玻璃体腔注射雷珠单抗后 1 周视网膜下积液完全消退 (图 2G、H)。后期患者无任何治疗, 1 个月复查, 病情稳定。

讨论: Coats 病是一种以特发性视网膜毛细血管扩张和视网膜渗出为特征的疾病, 多见于年轻青年男性或儿童晚期, 常为单侧发病^[1]。Shields 等^[2]将 Coats 病分为五期: 1 期表现为视网膜毛细血管扩张; 2 期表现为视网膜毛细血管扩张合并视网膜渗出; 3 期表现为渗出性视网膜脱离 (3A1 期为仅中心凹外视网膜脱离; 3A2 期为中心凹脱离; 3B 期为全视网膜脱离); 4 期表现为视网膜全脱离伴青光眼; 5 期为终末期。Coats 病多见于儿童晚期, 因此早期难以发现, 确诊时多为 3 期及以上。激光光凝通过烧灼视网膜扩张的动脉瘤, 对于少量渗出的患者有较好的作用^[2]。Coats 病患者房水及视网膜下液中 VEGF 浓度升高, 且其浓度的增加与 Coats 病严重程度显著相关^[3]。VEGF 上调能增加血管内皮细胞的通透性, 降低 VEGF 水平能改善渗出情况^[4]。Li 等^[5]和 Park 等^[6]分别对儿童和成人 Coats 病患者行玻璃体内注射抗 VEGF 药物联合激光光凝和/或冷冻疗法, 结果显示中心凹厚度和最佳矫正视力均有显著改善。

