

# Breg 细胞、Th17 细胞及 Treg 细胞参与自身免疫甲状腺炎发病的研究进展

谭智英<sup>1</sup> 贾在金<sup>2\*</sup> 薛海波<sup>3</sup>

1. 滨州医学院 山东滨州 256600

2. 滨州市中医医院 山东滨州 256600

3. 滨州医学院附属医院 山东滨州 256600

**摘要:** 自身免疫性甲状腺炎 (AIT) 是一种慢性炎症性疾病, 其发病与自身免疫系统的调节紊乱有关, 调节性 B 细胞 (Breg 细胞) 是一类具有免疫抑制功能的 B 细胞亚群, 能够产生 IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-35 等负向调节细胞因子, 或通过细胞间接抑制免疫反应。Th17 细胞通过分泌特异性细胞因子参与组织炎症反应, 而 Treg 细胞则抑制免疫应答, 两者相互作用共同维持免疫稳态。在 AIT 中, Th17/Treg 的平衡失调以及相关细胞因子的异常表达, 是推动疾病发生和发展的重要因素。Breg 细胞在这一过程中能促进 CD4+ T 细胞向 Treg 细胞分化, 抑制 Th17 细胞的分化来抑制自身免疫。本文总结了 Breg 细胞、Th17 细胞、Treg 细胞在 AIT 发病机制中的作用, 揭示了它们在 AIT 发病过程中的复杂的调节机制。

**关键词:** 自身免疫甲状腺炎; Breg 细胞; Th17 细胞; Treg 细胞

自身免疫甲状腺炎 (AIT) 是一组器官特异性自身免疫性疾病, 其类型主要包括桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT)、Graves 病 (GD)、萎缩性甲状腺炎和产后甲状腺炎, 其中以 HT 最为常见, 该病以中老年女性多发。发病机制复杂, 已知与免疫系统异常激活、遗传和环境因素的相互作用密切相关。调节性 B 细胞 (Breg 细胞) 的数量减少或功能缺失以及 Th17/Treg 的比例失衡是推动 AIT 发生和发展的重要因素。辅助性 T 淋巴细胞 17 (Th17 细胞) 通过分泌白细胞介素 17 (IL-17) 促进免疫反应, 而调节性 T 淋巴细胞 (Treg 细胞) 通过分泌白细胞介素 -10 (IL-10) 等抑炎因子抑制免疫反应。Breg 细胞在这一过程中起到调节作用, 它能促进 Treg 细胞的分化并抑制 Th17 细胞的分化, 从而调节免疫失衡。Breg、Th17 和 Treg 细胞相互作用, 共同维持免疫平衡。因此, 本文将聚焦 Breg 细胞以及 Th17 细胞、Treg 细胞在 AIT 发病机制中的作用, 通过深入理解这些免疫细胞亚群的免疫失衡, 我们可以更精确地把握 AIT 的治疗方向, 为患者提供更有效的治疗选择。

## 1 Breg 细胞在 AIT 中的作用

Breg 细胞是一类具有免疫调节功能的 B 细胞亚群, 来

源于未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞以及浆母细胞, 与浆细胞关系密切。Breg 细胞的分化和成熟受多种因素影响, 包括 Toll 样受体 (TLR)、CD40、B 细胞受体 (BCR) 以及干扰素  $\alpha/\beta$  (IFN- $\alpha/\beta$ )、白细胞介素 -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 -6 (IL-6)、白细胞介素 -21 (IL-21) 和 B 细胞活化因子 (BAFF)。在正常生理状态下, Breg 细胞的表达水平较低, 但在炎症刺激下, 它们会大量分化和成熟, 通过分泌抗炎细胞因子如 IL-10、转化生长因子 - $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和白细胞介素 -35 (IL-35) 来维持外周耐受性和抑制免疫反应, 这些细胞因子能有效抑制巨噬细胞的活化和减少炎症因子的产生。

在 AIT 的发病机制中, Breg 细胞的作用尤为重要。AIT 患者体内高水平的甲状腺自身抗体 (TGAb) 与 Breg 细胞数量的减少和 IL-10 产生的抑制有关<sup>[1]</sup>。CD24+CD38+、CD1dhiCD5+CD19+、CD19+IL10+ 和 TIM-1+ B 细胞等 Breg 细胞亚群在 AIT 患者中的异常表达与疾病严重性密切相关。在 HT 患者中, 尽管 CD24+CD38+ Breg 细胞数量增多, 但其 IL-10 的分泌能力下降, 导致这些细胞失去了抑制 IFN- $\gamma$ + T 细胞活性的功能, 从而促进了

Th1 和 Th17 细胞的增殖和极化，补充 IL-10 可以部分恢复 Breg 细胞的抑制功能，表明 Breg 细胞功能的减退与 IL-10 的缺乏有直接联系。此外，GD 患者的外周血中也观察到 CD1dhiCD5+CD19+、CD19+IL-10+ Breg 细胞的减少<sup>[2]</sup>。TIM-1+ B 细胞通过调节 CD4+ T 细胞的分化和减少其与树突状细胞（DC）的相互作用，增强了免疫耐受。基于此，Breg 细胞的减少或功能受损是 AIT 发生和发展的重要因素之一。因此，针对 Breg 细胞的治疗策略可能为 AIT 提供新的治疗途径，通过恢复 Breg 细胞的数量和功能，有助于调节免疫失衡，减轻 AIT 的进展。

### 2 Th17 细胞在 AIT 中的作用

Th17 细胞的过度激活与 AIT 的严重程度紧密相关。在 Th17 细胞的分化过程中，信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）和维甲酸相关孤儿受体  $\gamma$ t（retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR  $\gamma$ t）发挥着核心作用。在 TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-23 和 IL-1 $\beta$  等细胞因子的协同作用下，STAT3 激活并促进 ROR  $\gamma$ t 的表达，使幼稚 CD4+ T 细胞向 Th17 细胞的分化。成熟的 Th17 细胞分泌的 IL-17 和 IL-22 能够促进炎症介质的释放，加剧炎症反应。其中 IL-17A 激活多种细胞类型，促进炎症介质的释放，如趋化因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、GM-CSF 和单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1），从而在 AIT 中推动自身免疫反应的进展。在 HT 患者中，外周血 Th17 细胞的数量和甲状腺组织中 IL-17A、IL-23 的表达水平显著升高<sup>[3]</sup>。表明 Th17 细胞在 AIT 的发病机制中起着重要作用。此外，Th17 细胞的致病作用在 1 型糖尿病<sup>[4]</sup>、类风湿性关节炎（RA）、多发性硬化症和系统性红斑狼疮（SLE）等多种自身免疫性疾病均有体现，这使得 Th17 细胞成为研究自身免疫疾病病理机制的重要靶点。因此，调节 Th17 细胞的分化和功能，为 AIT 及其他自身免疫性疾病的治疗提供了新的治疗途径。

### 3 Treg 细胞在 AIT 中的作用

Treg 细胞，作为 AIT 中免疫抑制的关键细胞群，源自 CD4+ T 细胞的分化过程，其分化与叉头样转录因子 3（FOXP3）的激活密切相关。白细胞介素 2（IL-2）通过激活信号转导及转录激活因子 5（STAT5）进一步增强 FOXP3 的表达，推动 Treg 细胞的分化。成熟的 Treg 细胞通过直接接触或分泌抗炎细胞因子如 TGF- $\beta$  和 IL-10 来调节免

疫反应，保护机体不受过度免疫攻击。Treg 细胞的亚群多样，包括 CD4+CD25+、CD4+CD69+、1 型调节性 T 细胞（Tr1）和 CD8+CD122+，它们在维持免疫稳态中发挥着各自独特的作用。将 CD4+CD25+ Treg 细胞转移致 CBA/J 小鼠体内能抑制甲状腺球蛋白（Tg）诱导的实验性自身免疫甲状腺炎（EAT）小鼠模型的形成，表明 Treg 细胞在抑制自身免疫反应中的重要性<sup>[5]</sup>。AIT 患者的 Treg 细胞数量减少或功能缺陷与疾病的发生和严重程度密切相关，即使 Treg 细胞的数量没有显著变化，其免疫功能的损害也可能导致自身免疫炎症的发生。补硒治疗通过促进 Treg 细胞的分化和抑制 Th17 细胞的分化，有效缓解了 EAT 小鼠的自身免疫炎症<sup>[6]</sup>。

### 4 Th17/Treg 失衡与 AIT 的关系

Th17/Treg 失衡已被证实 AIT 等多种自身免疫疾病中发挥关键作用。在 HT 和 GD 患者中，Th17 细胞的增多与 Treg 细胞数量的减少是导致甲状腺损伤的主要因素。在 EAT 模型小鼠中，间充质干细胞（MSCs）的干预能够通过降低 Th17 细胞数量和增加 Treg 细胞来恢复 Th17/Treg 平衡，从而缓解免疫炎症<sup>[7]</sup>。此外，JAK/STAT、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶（AMPK）和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）信号通路的调节在恢复 Th17/Treg 平衡中发挥着重要作用。在 RA 小鼠模型中，抑制 JAK2/STAT3 信号通路可以抑制 Th17 细胞的分化，促进 Treg 细胞的分化，从而恢复免疫平衡<sup>[8]</sup>。激活 PI3K/Akt 信号通路，可以导致 EAT 大鼠正常自噬抑制，使 CD4+T 细胞分化向 Th17 细胞偏移<sup>[9]</sup>，进而影响 Th17/Treg 细胞的平衡。细胞因子层面的调节也对 Th17/Treg 平衡具有显著影响，促炎细胞因子如 IL-6 的表达增强会推动 Th17/Treg 平衡向 Th17 倾斜，加剧炎症反应；而 IL-35 和 IL-27 等抗炎细胞因子则通过抑制 Th17 细胞的增殖和分化，促进 Treg 细胞的功能，从而有助于维持免疫稳态<sup>[10]</sup>。因此，以恢复 Th17/Treg 平衡为治疗靶点，可以有效缓解 AIT 免疫炎症进展。

### 5 Breg 细胞参与调控 Th17 和 Treg 分化在 AIT 发病机制中的作用

Breg 细胞通过促进 Treg 细胞的分化和功能，调控 Th17 和 Treg 细胞的平衡，维持免疫稳态，其作用在 AIT 中尤为重要。研究表明，Breg 细胞能够通过分泌 IL-10 等抗炎细胞因子，增强 Treg 细胞的抑制功能，从而对抗 Th17 细胞介导的炎症反应<sup>[11]</sup>。Breg 细胞的调节作用不仅限于促进 Treg 细

胞的产生, 它们还能通过多种机制抑制 Th17 细胞的分化和活性。例如, Breg 细胞可以通过与 CD4+ T 细胞表面的肿瘤坏死因子配体超家族成员 6(FasL) 结合诱导细胞凋亡, 或通过穿孔素 - 颗粒酶途径发挥抑制作用。在 AIT 的治疗中, 靶向 Breg 细胞的治疗策略显示出潜在的疗效。相关研究表明: 将 Breg 细胞转移至 RA 模型小鼠体内能够恢复 Th17/Treg 细胞平衡<sup>[12]</sup>。减轻免疫炎症。此外, Breg 细胞在其他自身免疫性疾病中的治疗潜力也已被证实, 在过敏性哮喘<sup>[13]</sup> 小鼠模型中, 诱导 Breg 细胞产生或将 Breg 细胞转移致模型鼠体内能够有效缓解症状。Breg 细胞与 Treg 细胞在控制实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 等炎症反应中发挥协同作用<sup>[14]</sup>, 进一步展示了其在免疫抑制调节中的潜力。Th17/Treg 细胞平衡的调控, 是维持免疫稳态的关键, 而 Breg 细胞作为免疫调节网络中的关键成员, 通过其独特的调节机制, 能够对这一平衡施加影响。

## 6 小结与展望

综上所述, Th17 细胞、Treg 细胞和 Breg 细胞虽然功能各异, 但却相互协作, 共同维持免疫系统的平衡。Th17 细胞促进炎症反应, 而 Treg 细胞则在抗炎和免疫抑制中发挥作用。近年来, Th17/Treg 细胞平衡已成为 AIT 的发病机制的研究热点。Breg 细胞作为关键的调节者, 不仅促进 Treg 细胞的分化, 抑制 Th17 细胞的增殖, 而且在维护免疫稳态中发挥着重要作用。Th17 细胞、Treg 细胞和 Breg 细胞的免疫失衡, 共同促进了 AIT 的发生发展。在 RA 模型小鼠中, 增加 Breg 细胞数量能一定程度上恢复 Th17/Treg 细胞平衡, 这表明该细胞在抑制过度免疫反应具有一定的作用<sup>[12]</sup>。但过度增强 Breg 细胞功能或大量过继 B10 细胞可能会引发“细胞因子风暴”或对宿主产生免疫病理损伤<sup>[15]</sup>。总而言之, 现有理论还无法完全阐明 Breg 细胞与 Th17/Treg 失衡在 AIT 发病机制中的作用, 仍需进一步探索。深入研究 Breg 细胞调控 Th17/Treg 细胞平衡的机制, 将为开发新的免疫治疗方法提供坚实的理论基础。

作者贡献度说明:

谭智英: 选题、文献检索及写作; 贾在金: 论文审校及资金支持; 薛海波: 论文审校及资金支持。所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

[1]STOŹEK K, GRUBCZAK K, MAROLDA V, et al. Lower

proportion of CD19(+)/IL-10(+) and CD19(+)/CD24(+)/CD27(+) but not CD1d(+)/CD5(+)/CD19(+)/CD24(+)/CD27(+) IL-10(+) B cells in children with autoimmune thyroid diseases[J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(1):46-55.

[2]ZHA B, WANG L, LIU X, et al. Decrease in proportion of CD19+ CD24(hi) CD27+ B cells and impairment of their suppressive function in Graves' disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49835.

[3]FIGUEROA-VEGA N, ALFONSO-PÉREZ M, BENEDICTO I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):953-62.

[4]沈思思, 姚建平, 薛芳. NK 细胞和 Th17 细胞在 1 型糖尿病儿童中的表达及临床意义 *中国妇幼保健* [J], 2024, 39(14):2705-2708.

[5]VERGINIS P, LI H S, CARAYANNIOTIS G. Tolerogenic semimature dendritic cells suppress experimental autoimmune thyroiditis by activation of thyroglobulin-specific CD4+CD25+ T cells[J]. *J Immunol*, 2005, 174(11):7433-9.

[6]WANG H, ZHAO S, TANG X, et al. Changes of regulatory T cells in Graves' disease[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, 26(5):545-7.

[7]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.

[8]陈杜, 邓文雯, 姜如, 等. 透骨血竭散对类风湿关节炎小鼠 JAK2/STAT3 信号通路及 Treg/Th17 失衡的影响 *中医学报* [J]:1-9.

[9]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.

[10]徐炜, 舒俊华, 干意, 等 Th17/Treg 细胞免疫平衡的相关调控机制研究进展 *中国现代医学杂志* [J], 2023, 33(24):48-54.

[11]FLORES-BORJA F, BOSMA A, NG D, et al. CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while

limiting TH1 and TH17 differentiation[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(173):173ra23.

[12]BOUMA G, CARTER N A, RECHER M, et al. Exacerbated experimental arthritis in Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency: modulatory role of regulatory B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(9):2692-702.

[13]CHU K H, CHIANG B L. Regulatory T cells induced by mucosal B cells alleviate allergic airway hypersensitivity[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(5):651-9.

[14]MATSUSHITA T, HORIKAWA M, IWATA Y, et al. Regulatory B cells (B10 cells) and regulatory T cells have independent roles in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis initiation and late-phase

immunopathogenesis[J]. *J Immunol*, 2010, 185(4):2240-52.

[15]LU J, XU X, LI Y, et al. Local reinfusion of B10 cells is effective in the treatment of pustular psoriasis[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(4):e13645.

**作者简介:**

谭智英(1994—),女,广东珠海人,硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌代谢病研究。

通信作者:贾在金(1964—),男,山东滨州人,主任医师,研究生导师,研究方向:中医药防治内分泌代谢病研究。

**基金项目:**

山东省自然科学基金面上项目(No.ZR2022MH175),第七批全国老中医药专家师承项目(No.202276)。