

Graves病患者血清 IL-23, IL-17 及 Klotho 蛋白水平变化及意义

罗文, 罗钢, 周玉玲, 胡佩宏, 张青林, 王莎莎, 明媚

(鄂东医疗集团黄石市中心医院·湖北理工学院附属医院眼科, 湖北黄石 435000)

摘要: **目的** 探究 Graves 病 (Graves disease, GD) 患者血清白细胞介素 (interleukin, IL)-23, 白细胞介素 (interleukin, IL)-17 及 Klotho 蛋白水平变化及其意义。**方法** 选择 2017 年 3 月~2018 年 3 月于鄂东医疗集团黄石市中心医院就诊的 GD 患者 50 例作为观察组, 选择同期于鄂东医疗集团黄石市中心医院进行健康体检的人群 50 例作为对照组, 患者于清晨空腹状态下采集肘静脉血, 利用 ELISA 试剂盒检测患者血清中 IL-23, IL-17 及 Klotho 蛋白的含量; 免疫电化学发光法检测患者体内促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 和 TSH 受体抗体 (TSH-receptor antibody, TRAb) 的含量; 采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 分析 IL-23, IL-17 和 Klotho 蛋白指标对 GD 的诊断和鉴别诊断价值以及用 Kaplan-Meier 生存曲线对患者的预后进行分析。**结论** 观察组患者体内 FT4, FT3 及 TRAb 含量明显高于对照组, TSH 含量明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($t=134.964, 88.390, 108.911, -36.201$, 均 $P < 0.05$); 观察组患者血清中 IL-17 ($47.83 \pm 1.62 \text{ pmol/L}$), IL-23 ($52.98 \pm 6.31 \text{ pg/ml}$) 及 Klotho 蛋白 ($8.97 \pm 0.12 \text{ ng/L}$) 含量明显高于对照组 ($26.83 \pm 1.01 \text{ pmol/L}$, $10.92 \pm 2.01 \text{ pg/ml}$, $6.13 \pm 0.14 \text{ ng/L}$), 差异均有统计学意义 ($t=77.783, 44.910, 96.507$, 均 $P < 0.05$); GD 组患者血清中 IL-17, IL-23, Klotho 与 TSH 呈显著负相关 ($r=-0.417, -0.599, -0.725$, 均 $P < 0.05$), 与 FT3, FT4 和 TRAb 呈显著正相关 ($r=0.389 \sim 0.979$, 均 $P < 0.05$); IL-23, IL-17 和 Klotho 蛋白的 cut-off 分别为 2.217 pmol/L , 0.672 pg/ml 和 106.23 ng/L 时, 对 GD 的鉴别诊断价值最高; Kaplan-Meier 生存分析结果显示高 IL-23, IL-27 和 Klotho 水平组患者不良预后发生率均高于低 IL-23, IL-27 和 Klotho 水平组 (Log-Rank $\chi^2=4.156, 4.848, 5.765$, 均 $P < 0.05$)。**结论** IL-23, IL-17 及 Klotho 与甲状腺功能指标具有相关性。其在 GD 的发病机制中起着重要作用, 为 GD 的治疗提供新的治疗靶点, 值得临床推广使用。

关键词: 弥漫性毒性甲状腺肿; 白细胞介素-23; 白细胞介素-17; Klotho 蛋白

中图分类号: R581.1; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 04-178-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.035

Changes of Serum IL-23, IL-17 and Klotho Protein Levels in Patients with Graves Disease

LUO Wen, LUO Gang, ZHOU Yu-ling, HU Pei-hong, ZHANG Qing-lin, WANG Sha-sha, MING Mei

(Department of Ophthalmology, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare/Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and significance of serum interleukin(IL)-23, interleukin(IL)-17 and Klotho protein levels in patients with Graves disease (GD). **Methods** 50 patients in Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare from March 2017 to March 2018 were selected as observation group, 50 GD people in the Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare were selected as control group. Elbow vein blood was collected on an empty stomach in early morning. Serum IL-23, IL-17 and Klotho protein content was detected by ELISA kit, and thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3) and TSH receptor antibody (TRAb) content were detected by immunophorescence method. The diagnostic and differential diagnostic value of IL-23, IL-17 and Klotho indexes to GD were analysed by Working Characteristic Curve (ROC). Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the prognosis of patients. **Results** The FT4, FT3 and TRAb contents in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the TSH contents were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($\chi^2=134.964, 88.390, 108.911$,

基金项目: 湖北省自然科学基金 (2017CFB785)。

作者简介: 罗文 (1984-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病, E-mail: 1874883129@qq.com。

通讯作者: 明媚 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

-36.201, all $P < 0.05$). The contents of serum IL-17 ($47.83 \pm 1.62 \text{ pmol/L}$), IL-23 ($52.98 \pm 6.31 \text{ pg/ml}$) and Klotho protein ($8.97 \pm 0.12 \text{ ng/L}$) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($26.83 \pm 1.01 \text{ pmol/L}$, $10.92 \pm 2.01 \text{ pg/ml}$, $6.13 \pm 0.14 \text{ ng/L}$), the differences were statistically significant ($t=77.783, 44.910, 96.507$, all $P < 0.05$). There was a significant negative correlation between serum IL-17, IL-23, Klotho and TSH in GD groups ($r=-0.417, -0.599, -0.725$, all $P < 0.05$). FT3, FT4 and TRAb was positively correlated ($r=0.389 \sim 0.979$, all $P < 0.05$). When IL-23, IL-17 and Klotho cut-off were 2.217 pmol/L , 0.672 pg/ml and 106.23 ng/L , respectively, and the value of differential diagnosis was highest. The results of Kaplan-Meier survival analysis showed that the incidence of adverse prognosis was higher in high IL-23 level, high IL-27 level and high Klotho level than in low IL-23 level, low IL-27 level and low Klotho level (Log-Rank $\chi^2=4.156, 4.848, 5.765$, all $P < 0.05$). **Conclusion** IL-23, IL-17 and Klotho were associated with thyroid function indicators, and play an important role in the pathogenesis of GD, providing new therapeutic targets for GD treatment, which is worthy of clinical popularization.

Keywords: diffuse toxic goiter; interleukin-23; interleukin-17; Klotho protein

Graves病(Graves disease, GD)是与甲状腺上皮细胞相关的细胞免疫与体液免疫紊乱导致的自身免疫疾病,表现为甲状腺组织淋巴细胞浸润,自身抗体的大量产生^[1-2]。GD发病较为复杂,尚未阐明GD的发病机制。近年来,大量研究表明T淋巴细胞在此过程中发挥着重要作用,多种细胞因子参与GD的发生、发展等过程^[3]。研究表明,辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)作为一种新的CD4⁺T细胞亚群,其与GD的发生与疾病的严重程度相关,而白细胞介素(interleukin, IL)-17是其产生的一类重要细胞因子^[4-5],白细胞介素(interleukin, IL)-23能够促进Th17细胞的增殖,稳定Th17细胞,预测其与GD的发病机制密切相关^[6]。Klotho蛋白是一种能够调节磷代谢与维生素D的重要调控因子,其能够参与GD的发生、发展^[7]。关于IL-23, IL-17及Klotho蛋白变化与GD发病机制的相关性文献报道较少,故本研究主要探究GD患者血清中IL-23, IL-17及Klotho蛋白水平的变化,为患者临床治疗提供新方向。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年3月~2018年3月于鄂东医疗集团黄石市中心医院就诊的GD患者50例作为观察组,其中男性27例,女性23例,年龄17~72(36.98 ± 9.23)岁。纳入标准:①符合GD病的诊断标准^[8];②临床资料完整;③近一个月未使用激素及免疫制剂者;④患者及其家属同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①患有自身免疫性疾病者;②患有其他类型甲状腺疾病者或患有甲状腺疾病家族史者;③严重肾功能不全者;④不配合治疗者。同时选择同期于我院进行健康体检的健康人群50例作为对照组,其中男性24例,女性26例,年龄18~73(37.08 ± 8.96)岁。两组性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会审核、批准。

1.2 仪器与试剂 离心机(德国Eppendorf公司), ELISA试剂盒(上海浩本生物科技有限公司), 免疫电化学发光法(罗氏公司);

1.3 方法 两组均在清晨空腹状态下采集肘静脉血5 ml,平均分为两份,一份血液4 500 r/min离心10 min,离心半径10 cm,离心后取上清,利用ELISA试剂盒检测两组血清中IL-23(批号:20170113), IL-17(批号:20170304)含量及Klotho蛋白(批号:20170211)的变化,具体操作按照说明书进行。另一份血液采用免疫电化学发光法(批号:1801023)检测患者体内促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和TSH受体抗体(TSH-receptor antibody, TRAb)的含量,并对患者进行24个月的随访,分析患者IL-17, IL-23及Klotho蛋白变化情况以及体内各激素变化情况。患者定期对体内各激素进行检查,随访过程中,一经实验室检查证实患者体内激素超过正常值即停止随访,即患者出现不良预后。

1.4 统计学分析 所有研究数据均在SPSS19.0软件上运行处理,计量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的数据组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布数据比较采用Mann-Whitney秩和检验;计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson相关性分析,诊断价值的评价及诊断临界值的确定采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC),并计算曲线下面积。Kaplan-Meier生存分析不同IL-23, IL-17和Klotho蛋白水平下GD患者不良临床转归(出现细菌感染、自身免疫紊乱、诱发关节炎、红斑狼疮等自身免疫疾病)发生率,Log-Rank检验差异性,采用检验标准设置为 $P < 0.05$,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 TSH, FT4, FT3, TRAb 水平及 IL-17, IL-23, Klotho 蛋白含量变化 见表 1。观察组患者体内 FT4, FT3, TRAb 水平及血清中 IL-17, IL-23, Klotho 蛋白含量均高于对照组, TSH 含量明显低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 两组一般资料比较及甲功三项、相关抗体比较 ($n=50, \bar{x} \pm s$)

项目	观察组	对照组	t	P
TSH(mU/L)	0.04 ± 0.01	1.62 ± 0.31	-36.021	0.000
FT4(pmol/L)	68.73 ± 1.87	16.33 ± 2.01	134.964	0.000
FT3(pmol/L)	31.98 ± 1.73	7.83 ± 0.86	88.390	0.000
TRAb(U/L)P	19.89 ± 1.27	0.28 ± 0.09	108.911	0.000
IL-17(pmol/L)	47.83 ± 1.62	26.83 ± 1.01	77.783	0.000
IL-23(pg/ml)	52.98 ± 6.31	10.92 ± 2.01	44.910	0.000
Klotho(ng/L)	8.97 ± 0.12	6.13 ± 0.17	96.507	0.000

2.2 GD 组患者 IL-17, IL-23 及 Klotho 与 TSH, FT4, FT3 及 TRAb 的相关性 见表 2。GD 组患者血清中 IL-17, IL-23, Klotho 与 TSH 呈显著负相关 (均 $P < 0.05$), 与 FT3, FT4, TRAb 呈显著正相关 (均 $P < 0.05$)。

表 2 GD 组患者 IL-17, IL-23 及 Klotho 与甲状腺功能指标相关性

项目	IL-17		IL-23		Klotho	
	r	P	r	P	r	P
TSH	-0.417	0.043	-0.599	0.000	-0.725	0.000
FT3	0.389	0.002	0.415	0.001	0.698	0.000
FT4	0.445	0.029	0.676	0.000	0.721	0.000
TRAb	0.672	0.000	0.702	0.000	0.979	0.000

2.3 ROC 曲线分析 见表 3, 图 1。将 GD 组与对照组患者血清 IL-23, IL-17 及 Klotho 作 ROC 曲线, ROC 曲线显示 IL-23, IL-17 及 Klotho 具有较高的灵敏度与特异度, 这些指标对 GD 具有一定的诊断

价值。

表 3 IL-23, IL-17, Klotho 蛋白曲线下面积、特异度、灵敏度及 cut-off 值

项目	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	cut-off 值	95%CI
IL-23	0.962	91.31	97.53	2.217pmol/L	0.906~0.994
IL-27	0.936	81.09	87.59	0.672pg/ml	0.901~0.951
Klotho	0.954	85.82	90.64	106.23ng/L	0.920~0.968

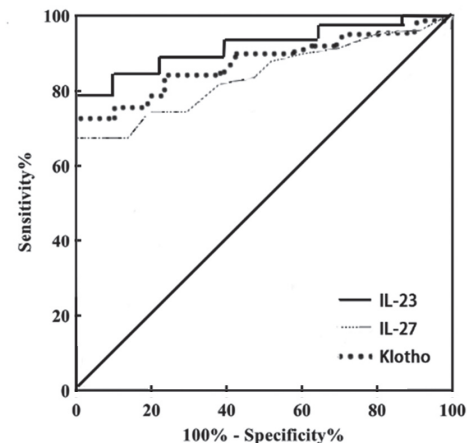


图 1 IL-23, IL-17, Klotho 水平预测 ROC 曲线图

2.4 Kaplan-Meier 生存分析 见表 4, 图 2。Kaplan-Meier 生存分析结果显示高 IL-23 水平、高 IL-27 水平、高 Klotho 水平患者不良预后发生率高于低 IL-23 水平、低 IL-27 水平、低 Klotho 水平。

表 4 各指标 Log-Rank 值

类别	cut-off 值	n	χ^2	P
IL-23(pmol/L) 高 IL-23 水平	≥ 2.217	30	4.156	0.041
低 IL-23 水平	< 2.217	20		
IL-17(pg/ml) 高 IL-17 水平	≥ 0.672	27	4.848	0.028
低 IL-17 水平	< 0.672	23		
Klotho (ng/L) 高 Klotho 水平	≥ 106.23	25	5.765	0.016
低 Klotho 水平	< 106.23	25		

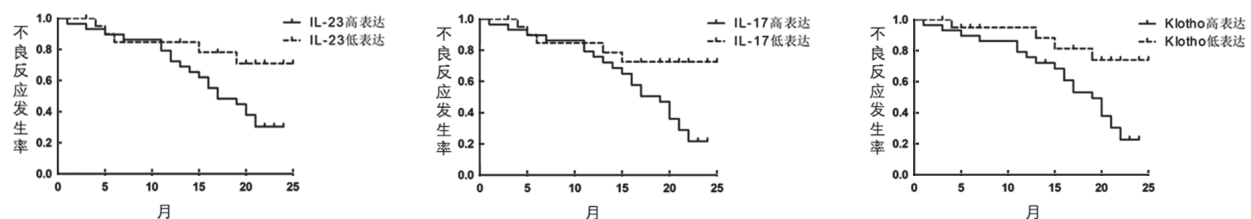


图 2 IL-23, IL-17, Klotho 对 GD 患者预后影响分析

3 讨论

Graves 病 (GD) 作为一种人体特异性的自身免疫疾病, 是甲状腺功能亢进症中常见病症, 其发病与细胞免疫、体液免疫紊乱密切相关^[9]。长期以来的研究表明, 自身免疫疾病的发生与 Th1, Th2 细胞介导相关, Th17 细胞属于 CD4⁺T 细胞亚群,

该细胞亚群具有独立效应, 与 Th1 和 Th2 细胞在免疫学功能上有较大区别^[10]。Th17 细胞主要分泌 IL-17, 能够参与多种自身免疫疾病发生、发展进程, 释放大量的炎症因子, 影响机体免疫性抗体的产生^[11]。IL-23 只有与受体复合物如 IL-23R 结合后才能够发挥促进 Th17 细胞分化与 Th17 细胞因子产生

的作用,在促进自身免疫性疾病进程中发挥重要作用^[12]。Klotho蛋白能够参与人体体内多种生理、生化过程,能够通过抑制 Treg, Th17 细胞相关免疫细胞因子水平,降低体内炎症因子的产生,在机体免疫调节过程中发挥作用^[13]。

本研究结果表明,观察组患者血清中 IL-17, IL-23 及 Klotho 蛋白含量明显高于对照组,且 IL-17, IL-23, Klotho 与 TSH 呈显著负相关,与 FT3, FT4, TRAb 呈显著正相关。提示 IL-17, IL-23 及 Klotho 蛋白可能在 GD 发病机制中起到一定的作用。白细胞介素是机体中一类重要的细胞因子,能够参与机体中炎症反应、免疫系统调节、促进免疫细胞活化等过程^[14-15]。IL-17 蛋白分子量约为 3 500 Mr,基因位于人染色体 6p12 上,能够表达翻译 15 个氨基酸。大量研究表明,一方面 IL-17 能够通过 NF- κ B 及 P13K/AKT 等途径的调控来增强自身蛋白的表达量,促进多种细胞分泌炎症性细胞因子,促进 T 细胞的增殖,进而参与多种自身免疫疾病的发生、发展等进程。另一方面,IL-17 还可以作为促炎症因子能够诱导靶细胞,通过增强其他炎症因子如 TNF- α , IL-4 等的释放产生趋化因子,加剧趋化白细胞聚集,加剧炎症反应^[16]。IL-17 细胞因子在类风湿性关节炎、红斑狼疮、重症肌无力患者体内表达量呈现高表达^[17-19]。动物实验表明,过敏性哮喘小鼠体内 IL-17 表达量显著增高,并证实 IL-17 可能是在急性气道炎症反应过程中引发炎症的主要因素^[20-21]。IL-23 是由 p40 与 p19 两个亚单位组成的异源二聚体,IL-23 需要与 IL-12B1, IL-23R 等受体复合物结合后才能发挥作用,IL-23 能够增强 Th17 细胞及 IL-17 细胞因子的表达,在机体抗感染中及促进自身免疫疾病发展过程中起到重要作用。有学者^[22]通过敲除 Th17 细胞上游 IL-23p19 基因,发现 IL-23 可能通过调控 Th17 细胞释放 IL-17 调控 GD 病情的发展。王雯等^[23]研究结果表明,Klotho 蛋白在 GD 患者血清中的含量显著升高,是由于 GD 患者体内异常免疫状态引起的反应性升高,起到抗炎等保护性作用。动物实验表明,Klotho 蛋白能够通过抑制体内与 Treg 和 Th17 细胞相关的免疫细胞因子,Klotho 蛋白还能够抑制宫颈瘤荷瘤小鼠体内 TGF- β /Foxp3/ROR γ t 信号通路对 Treg 与 Th17 细胞进行调节,起到控制疾病进程的作用^[24],我们预测 Klotho 蛋白在 GD 患者体内也能够起到保护性作用。TSH, FT3, FT4 和 TRAb 是甲状腺功能指标,是 GD 患者确诊的一大依据^[25],TRAb 能够促使甲状腺细胞产生大量的炎症因子 IL-17, IL-23, IL-6 等,促进甲状腺自身抗体的生成,从而形成恶性循环,导致疾病不断变化^[20]。通过分

析 IL-23, IL-17 及 Klotho 蛋白与甲状腺功能指标之间的相关性,能够进一步说明炎症性细胞因子 IL-23, IL-17 和 Klotho 蛋白与 GD 的发生、发展存在一定的相关性,其不仅能够参与甲状腺功能的调控,对于维持甲状腺功能稳定具有重要作用。本研究结果表明 IL-23, IL-17 与 Klotho 具有较高的灵敏度与特异性,提示其可以作为 GD 发病的辅助诊断指标。Kaplan-Meier 生存分析结果显示高 IL-23 水平、高 IL-27 水平、高 Klotho 水平组患者不良预后(出现细菌感染、自身免疫紊乱、诱发关节炎、红斑狼疮等自身免疫疾病)发生率高于低 IL-23 水平、低 IL-27 水平、低 Klotho 水平,提示 IL-23, IL-17 及 Klotho 蛋白对于 GD 患者预后具有一定的指导意义。

综上所述,IL-17, IL-23, Klotho 蛋白在 GD 患者体内表达量升高,预测三者可能参与 GD 的发生、发展等过程,可以作为 GD 的诊断、治疗的重要指标,为临床 GD 的治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1] MASSART C, HODY B, MOUCHEL L, et al. Assays for thyrotropin-receptor binding and thyroid-stimulating antibodies in sera from patients with Graves' disease[J]. *Clinical Chemistry*, 1986, 32(7): 1332-1335.
- [2] LI Ling, DING Xiaolian, WANG Xuan, et al. Polymorphisms of IKZF3 gene and autoimmune thyroid diseases: associated with graves' disease but not with hashimoto's thyroiditis[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 45(5): 1787-1796.
- [3] FAN Xiaotian. Detection of lacrimal components in patients with thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2018, 36(10): 800-803.
- [4] ZHONG Jinghui, XIE Jinhui. Role of Th17 cells and their secreted IL-17 in autoimmune diseases[J]. *Continuing Medical Education*, 2018, 32(7): 129-131.
- [5] ZHOU Xinyi, LUO Nixiang. Role of Th17 cells and their related cytokines in rheumatoid arthritis[J]. *International Journal of Immunology*, 2018, 41(2): 217-221.
- [6] SHI Tianwei, ZHANG Jiang'an, ZHAO Qingzan, et al. IL-17 and IL-23 expression in skin lesions of patients with abnormal acne[J]. *Chinese Journal of Dermatology*, 2019, 12(12): 1371-1375.
- [7] LI Mei, ZHANG Hongyan, SHAO Haiou. Klotho proteins inhibit immune escape of Treg and Th7 cell-mediated cervical cancer cells through the TGF- β 1/Foxp3/ROR γ t pathway[J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2019, 26(11): 1196-1202.
- [8] FENG Ping. Diagnosis and treatment of Graves diseases[J]. *International Journal of Endocrine Metabolism*, 2004, 24(1): 68-69.
- [9] 王奕月, 林晓萍. Graves 病合并牙周炎患者 IL-6, TNF- α 检测及意义[J]. *上海口腔医学*, 2018, 27(1): 43-47.
- [9] WANG Yiyue, LIN Xiaoping. Detection and significance of IL-6 and TNF- α in patients with

- Graves disease and periodontitis[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 2018, 27(1): 43-47.
- [10] HE Li, YU Jingsheng. Progress in the study of the correlation between key immune negative regulatory factors such as regulatory T cells and autoimmune uveitis[J]. Chinese Journal of Ophthalmology Medicine(Electronic Edition), 2018, 8(2): 76-81.
- [11] ABDEL-MONEIM A, BAKERY H H, ALLAM G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 101: 287-292.
- [12] SUN Jiakui, ZHANG Wenhao, CHEN Wenxiu, et al. Effects of early enteral nutrition on Th17/Treg cells and IL-23/IL-17 in septic patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(22): 2799-2808.
- [13] DENG Gengguo, LIU Dong. Klotho: a promising biomarker closely related to kidney transplant[J]. Experimental and Clinical Transplantation, 2018, 16(3): 253-258.
- [14] XING Lihua, LI Jianlu, LU Huidan, et al. Progress of interleukin 17 a and its signaling pathway and acute respiratory distress syndrome[J]. International Journal of Breathing, 2019, 39(6): 462-464.
- [15] REN Zhihong, ZHAO Xuan, ZENG Ling, et al. Plasma interleukin-18 in children with asthma and pneumonia, interleukin-16, the correlation and clinical significance of interleukin-4 and γ -interferon levels[J]. Anhui Medicine, 2018, 22(1): 85-87.
- [16] SONG Anjing. Study on the effects of exogenous IL-17 on the biological characteristics of Gastric cancer cells and its mechanism[J]. Chinese Oncology, 2018, 27(11): 867-873.
- [17] MA Xiaomei, YU Lian, CHEN Jinyan, et al. Clinical significance of serum levels of multiple cytokines in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatism and Arthritis, 2019, 8(4): 20-23.
- [18] XIAO Panpan, FU Bingbing, SUN Xuexi, et al. Level of expression and clinical significance of IL-38 and IL-17 in rheumatoid arthritis[J]. Journal of Hubei University for Nationalities(Medical Edition), 2019, 36(1): 35-37.
- [19] YAN Jie, SHEN Qing, SONG Jia, et al. Expression and significance of interleukin-17 and TGF- β 2 in asthma[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2018, 19(4): 302-305.
- [20] 王晓燕, 吕福荣, 钱立峰, 等. 自拟黄芪葛根汤合培元固本散对自身免疫性重症肌无力模型大鼠的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(9): 849-853.
- WANG Xiaoyan, LÜ Furong, QIAN Lifeng, et al. Study on the effect of Huangqi-Gegen decoction and Peiyuan-Guben powder on autoimmune myasthenia gravis rats [J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 40(9): 849-853.
- [21] ZHANG Lei, RAN Qin, WANG Xing, et al. PM2.5 effects on airway inflammation and endoplasmic reticulum stress in allergic asthma mice[J]. Journal of Fujian Medical University, 2018, 52(5): 13-19.
- [22] 马学芹. 初发 Graves 病患者 ^{131}I 治疗前后 IL-23/Th17 轴相关因子水平的变化及意义 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- MA Xueqin. Effects of ^{131}I treatment on the IL-23/Th17 axis relevant factor levels in newly onset Graves disease patients [D]. Jinan: Shandong University, 2013.
- [23] WANG Wen, SU Yinbiao, XU Jian, et al. Expression and significance of serum fibroblast growth factor 23 and Klotho protein in patients with Graves disease[J]. China Comprehensive Clinic, 2018, 34(6): 481-484.
- [24] 李美, 张红艳, 邵海鸥. Klotho 蛋白通过 TGF- β 1/Foxp3/ROR γ t 通路抑制 Treg 和 Th7 细胞介导的宫颈癌细胞的免疫逃逸 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(11): 1196-1202.
- LI Mei, ZHANG Hongyan, SHAO Haiou. Klotho protein inhibits Treg/TH17 cell-mediated immune escape of cervical cancer cells by regulating TGF- β 1/Foxp3/ROR γ t signaling pathway [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(11): 1196-1202.
- [25] 朱莉, 祝国华, 张斌, 等. 血清 T3, T4, H-TSH, FT3, FT4 在甲亢和甲减诊断中的评价探讨 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(5): 49-50.
- ZHU Li, ZHU Guohua, ZHANG Bin, et al. Evaluation of serum T3, T4, H-TSH, FT3, FT4 in the diagnosis of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Journal of Preventive Medicine of Chinese People's Liberation Army, 2019, 37(5): 49-50.

收稿日期: 2021-02-18

修回日期: 2021-12-30

(上接第117页)

- QIAO Mingming, WANG Shun, LI Caichang, et al. Clinical characteristics and prognosis of community-acquired and hospital-acquired acute kidney injury [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2016, 32(1): 16-23.
- [24] 史忠. 重视 ICU 患者医院获得性急性肾损伤 [J]. 重庆医学, 2018, 47(29): 3725-3729.
- SHI Zhong. Pay attention to hospital-acquired acute kidney injury in ICU patients[J]. Chongqing Medicine, 2018, 47(29): 3725-3729.
- [25] 王彦娥, 丁伶清, 宋洪涛, 等. 非 ICU 患者肾毒性药物与急性肾损伤关系的病例对照研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(8): 869-873.
- WANG Yan'e, DING Lingqing, SONG Hongtao, et al.

Relationship of acute kidney injury and nephrotoxic medication exposure in non-ICU patients: a case-control study [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2018, 38(8): 869-873.

- [26] 李青霖, 李淑慧, 刘旭利, 等. 高龄男性住院患者机械通气后并发急性肾损伤危险因素分析 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2017, 6(5): 214-218.
- LI Qinglin, LI Shuhui, LIU Xuli, et al. Analysis for risk factors of acute kidney injury complicated after mechanical ventilation in very elderly male inpatients [J]. Chinese Journal of Kidney Disease Investigation(Electronic Edition), 2017, 6(5): 214-218.

收稿日期: 2021-07-23

修回日期: 2022-03-01