

肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002355

自身免疫性甲状腺病患者血清可溶 TACI 水平与甲状腺功能和抗体的相关性研究

任建陆, 关海霞

(中国医科大学附属第一医院内分泌科、内分泌研究所, 沈阳 110001)

【摘要】目的: TACI 是 BAFF/APRIL 通路系统的重要受体。本研究通过检测不同类型自身免疫性甲状腺病 (autoimmune thyroid diseases, AITD) 患者的血清可溶 TACI (soluble TACI, sTACI) 水平, 分析 sTACI 与甲状腺功能和抗体的相关性, 探讨 sTACI 在 AITD 发生中的作用。**方法:** 招募中国医科大学附属第一医院门诊就诊的新诊断格雷夫斯病 (Graves disease, GD) 和桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT) 患者, 以及体检中心的健康体检者。采集静脉血, 分离血清, 电化学免疫发光法测定甲状腺功能和甲状腺抗体水平, 酶联免疫吸附法测定血清 sTACI 表达水平。**结果:** GD 组和 HT 组研究对象的年龄、性别与正常对照 (normal control, NC) 组相比, 均无统计学差异 (均 $P>0.05$)。GD 组、HT 组和 NC 组患者的血清 sTACI 水平分别为 13.24 (10.40~18.60) pg/mL、12.75 (11.17~16.14) pg/mL 和 13.05 (10.30~18.75) pg/mL。与 NC 组相比, GD 组和 HT 组患者的血清 sTACI 水平无统计学差异 ($P=0.812$, $P=0.873$); GD 和 HT 两组患者相比, 血清 sTACI 的表达水平亦无统计学差异 ($P=0.584$)。GD 组患者的血清 sTACI 水平与血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 和促甲状腺素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 水平均无显著相关性 (均 $P>0.05$); HT 组患者的血清 sTACI 水平与 FT4、FT3、TSH、TPOAb 和 TgAb 水平亦无相关 (均 $P>0.05$)。**结论:** 与 NC 组相比, AITD 患者的血清 sTACI 水平无明显变化, 且与甲状腺功能和抗体指标均无相关性, 提示 BAFF/APRIL 通路系统中的 TACI 受体并非 AITD 发生发展的关键因子。

【关键词】 自身免疫性甲状腺病; 格雷夫斯病; 桥本甲状腺炎; 可溶 TACI; 发病机制

【中图分类号】 R581

【文献标志码】 A

【收稿日期】 2019-10-10

Serum soluble TACI level in patients with autoimmune thyroid diseases and its correlation with thyroid function and autoimmune antibodies

Ren Jianlu, Guan Haixia

(Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology,
The First Hospital of China Medical University)

【Abstract】Objective: TACI is an important receptor of BAFF/APRIL pathway system. To investigate the level of serum soluble TACI (sTACI) in patients with different types of autoimmune thyroid diseases (AITD), to analyze its relationship with thyroid function and autoimmune antibody, and to explore the role of sTACI in AITD. **Methods:** Patients who were newly diagnosed with Graves disease (GD) and Hashimoto thyroiditis (HT) in our department and healthy people who had physical examination in physical examination center of our hospital were recruited. Venous blood samples were collected and serum was separated. Expression levels of thyroid function and autoimmune antibody were measured by electrochemical immunoluminescence and expression levels of serum sTACI were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Age and gender in the GD group and the HT group had no statistical difference when compared with that in the normal control (NC) group (both $P>0.05$). The level of serum sTACI in the GD group, the HT group and the NC group were 13.24 (10.40~18.60) pg/mL, 12.75 (11.17~16.14) pg/mL and 13.05 (10.30~18.75) pg/mL, respectively. The level of serum sTACI in the GD group and the HT group had no significant difference when compared with that in the NC group ($P=0.812$, 0.873). The level of serum sTACI had no statistical difference between the GD group and the HT group ($P=0.584$). In the GD group, the level of serum sTACI was not correlated with FT4, FT3, TSH, TPOAb, TgAb and TRAb

作者介绍: 任建陆, Email: liuthinking123@163.com,

研究方向: 甲状腺疾病领域的研究。

通信作者: 关海霞, Email: hxguan@vip.126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81570708, 81870538)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20191125.1442.008.html>

(2019-11-26)

level(all $P>0.05$). In the HT group, the level of serum sTACI was not correlated with FT4, FT3, TSH, TPOAb and TgAb level(all $P>0.05$). **Conclusion:** Compared with the NC group, the level of serum sTACI in AITD patients has no significant change and it has no correlation with thyroid function and autoimmune antibody level, suggesting that TACI receptor of BAFF/APRIL pathway system may not play a crucial role in the pathogenesis of AITD.

【Key words】autoimmune thyroid diseases; Graves disease; Hashimoto thyroiditis; soluble TACI; pathogenesis

自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是最常见的器官特异性自身免疫性疾病,主要包括格雷夫斯病(Graves disease, GD)和桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)^[1]。GD 和 HT 的共同特征是甲状腺自身免疫抗体生成和甲状腺组织内淋巴细胞浸润^[2]。而 GD 以甲状腺功能亢进为特征,典型的 HT 主要表现为甲状腺功能减退^[3]。近年来随着对本病认识的提高, GD 和 HT 的发病机制成为研究热点之一。

在参与 AITD 发病的众多可能机制中, BAFF/APRIL 通路系统因调节 B 细胞和 T 细胞稳态的重要作用而颇受关注^[4-5]。该系统由 2 个配体和 3 个受体组成: 2 个配体分别是 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL); 3 个受体分别是 BAFF 受体(BAFF receptor, BAFF-R)、跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子(transmembrane activator and CAML interactor, TACI)和 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)^[6]。目前对于该系统的配体和受体的结合方式已有清晰认识。BAFF-R 是 BAFF 的独有受体, 而 TACI 和 BCMA 是 BAFF 和 APRIL 的共有受体, 其中 TACI 与两配体的亲和力相似, 而 BCMA 与 APRIL 的亲和力高于 BAFF^[7]。多项研究发现, BAFF、APRIL 和受体 BAFF-R 在 AITD 患者中存在异常表达, 表明该通路系统可能参与了 AITD 的发生^[8-9]。然而, BAFF 和 APRIL 的共有受体 TACI 是否参与 AITD 的发病机制还未可知。

作为跨膜蛋白的 TACI 受体主要在 B 细胞表达, 可经金属蛋白酶-10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)水解脱落成可溶 TACI(soluble TACI, sTACI)^[10]。血清中可检测到 sTACI。体外研究发现 sTACI 可作为诱导受体抑制 BAFF 和 APRIL 介导的 NF- κ B 活化和 B 细胞存活^[11]。已有研

究显示 sTACI 在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者中均存在着异常表达^[11]。但 sTACI 是否在 AITD 的发病中起作用尚不清楚。基于上述问题, 本研究通过检测 AITD 患者血清 sTACI 的表达水平, 比较其与甲状腺功能和抗体的相关性, 探讨 sTACI 在 AITD 发生中的作用。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

研究对象来自 2018 年 10 月至 2019 年 5 月就诊于中国医科大学附属第一医院门诊的新诊断 GD 和 HT 患者, 以及来自体检中心的健康体检者。本研究获中国医科大学附属第一医院伦理学委员会批准。GD 组纳入标准: ①具有甲状腺功能亢进的临床症状或体征; ②血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)升高, 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)降低, 促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)阳性^[12]。HT 组纳入标准: ①具有甲状腺功能减退症状或体征; ②血清 FT4、FT3 降低, TSH 升高, 甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb) ≥ 200 IU/mL^[12]。正常对照(normal control, NC)组纳入标准: ①无甲状腺功能亢进或减退的症状或体征; ②血清甲状腺功能和抗体指标均正常。各组排除标准: ①患有系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化等其他自身免疫病; ②甲状腺癌患者; ③有甲状腺药物或手术治疗史; ④妊娠或哺乳期女性。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 研究对象均在空腹、静息状态下收集 5 mL 肘静脉血于非抗凝真空管中。室温条件下静置 1 h 后以 3 800 r/min 转速离心 5 min, 收集上清液于 EP 管中, -80°C 下保存备用。

1.2.2 检测血清甲状腺功能和抗体表达水平 取解冻后的血清, 采用电化学免疫发光法测定 FT4、FT3、TSH、TPOAb、

TgAb 和 TRAb (仅在 GD 患者中) 表达水平, 除 TRAb 使用德国罗氏诊断公司试剂盒检测外, 其余指标均使用美国雅培公司试剂盒检测。各项指标正常参考值: FT4 9.01~19.05 pmol/L, FT3 2.63~5.70 pmol/L, TSH 0.35~4.94 mIU/L, TPOAb 0~5.61 IU/mL, TgAb 0~4.11 IU/mL, TRAb 0~1.75 IU/L。各项指标的批内差和批间差均 <9%。

1.2.3 检测血清 sTACI 表达水平 取解冻后的血清, 采用酶联免疫吸附法测定血清 sTACI 表达水平。人 TACI ELISA 试剂盒购自英国 Abcam 公司, 该试剂盒检测灵敏度为 1.6 pg/mL, 检测范围为 6.25~400 pg/mL, 检测批内差和批间差分别为 4.8% 和 4.9%。检测操作严格按照试剂盒说明书中的步骤进行。

1.3 统计学处理

使用 Graph Pad Prism 5.0 软件作图。使用 SPSS25.0 (美国 IBM) 软件对数据进行统计分析。正态计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 形式表达, 组间比较采用两独立样本 t 检验。非正态计量资料用中位数 (M) 和四分位间距 (Q_1, Q_3) 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 与其他变量之间的相关性分析采用 Spearman 法。分类计数资料用构成比表示, 组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

GD 组 ($n=47$)、HT 组 ($n=41$) 和 NC 组 ($n=45$) 研究对象的一般资料见表 1。与 NC 组相比, GD 组和 HT 组研究对象的年龄、性别均无统计学差异 (均 $P>0.05$)。与 NC 组相比, GD 组患者 FT4、FT3 水平明显升高 (均 $P=0.000$), TSH 水平明显下降 ($P=0.000$), TPOAb 和 TgAb 滴度明显升高 (均 $P=0.000$)。与 NC 组相比, HT 组患者 FT4 和 FT3 水平明显降低 (均 $P=0.000$), TSH 水平明显升高 (均 $P=0.000$), TPOAb 和 TgAb 滴度明显升高 (均 $P=0.000$)。

2.2 3 组研究对象的血清 sTACI 水平

GD 组、HT 组和 NC 组研究对象的血清 sTACI 水平分别为 13.24 (10.40, 18.60) pg/mL、12.75 (11.17, 16.14) pg/mL 和 13.05 (10.30, 18.75) pg/mL。与 NC 组相比, GD 组和 HT 组患者的血清 sTACI 水平均无统计学差异 (Z 值分别为 -0.238 和 -0.160; P 值分别为 0.812 和 0.873)。GD 和 HT 组患者之间相比较, 血清 sTACI 水平亦无统计学差异 ($Z=-0.548$, $P=0.584$)。如图 1 所示。

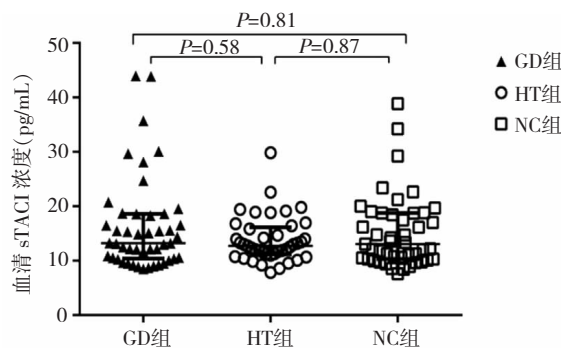


图 1 3 组研究对象血清 sTACI 水平比较

2.3 GD 组患者血清 sTACI 水平与甲状腺功能和抗体指标的相关性

GD 组患者血清 sTACI 表达水平与 FT4、FT3、TSH、TPOAb、TgAb 和 TRAb 水平均无显著相关性 (FT4: $r=-0.103$, $P=0.491$; FT3: $r=-0.259$, $P=0.133$; TSH: $r=0.138$, $P=0.359$; TPOAb: $r=0.032$, $P=0.844$; TgAb: $r=0.023$, $P=0.891$; TRAb: $r=-0.209$, $P=0.165$)。如图 2 所示。

2.4 HT 组患者血清 sTACI 水平与甲状腺功能和抗体指标的相关性

HT 组患者血清 sTACI 水平与 FT4、FT3、TSH、TPOAb 和 TgAb 水平均无相关性 (FT4: $r=-0.045$, $P=0.837$; FT3: $r=-0.081$, $P=0.674$; TSH: $r=0.258$, $P=0.239$; TPOAb: $r=-0.390$, $P=0.082$; TgAb: $r=-0.104$, $P=0.681$)。如图 3 所示。

表 1 研究对象一般资料

一般资料	GD组	HT组	NC组	^a $t/\chi^2/Z$ 值	^a P 值	^b $t/\chi^2/Z$ 值	^b P 值
例数(n)	47	41	45	—	—	—	—
年龄(岁)	40.5 $\pm$ 11.7	44.6 $\pm$ 11.4	43.9 $\pm$ 11.7	1.373	0.173	0.707	0.481
男/女(n)	9/38	10/31	11/34	0.379	0.538	0.000	0.995
FT4(pmol/L)	35.86(30.71, 45.59)	6.80(5.94, 7.94)	12.76(11.87, 13.80)	-8.260	0.000	-6.982	0.000
FT3(pmol/L)	21.40(12.45, 46.08)	2.74(1.54, 3.70)	3.93(3.77, 4.23)	-7.638	0.000	-3.710	0.000
TSH(mIU/L)	0.004(0.000, 0.008)	87.964(31.713, 100.000)	1.754(1.330, 2.843)	-8.293	0.000	-6.708	0.000
TPOAb(IU/mL)	102.30(10.42, 399.13)	607.17(100.67, 1000.00)	0.79(0.22, 1.89)	-7.632	0.000	-6.155	0.000
TgAb(IU/mL)	108.54(14.89, 1000.00)	842.15(411.04, 1000.00)	0.83(0.35, 1.46)	-6.377	0.000	-6.163	0.000
TRAb(IU/L)	13.07(7.30, 22.69)	—	—	—	—	—	—

注: a, GD 组和 NC 组相比较; b, HT 组和 NC 组比较; —: 无数据

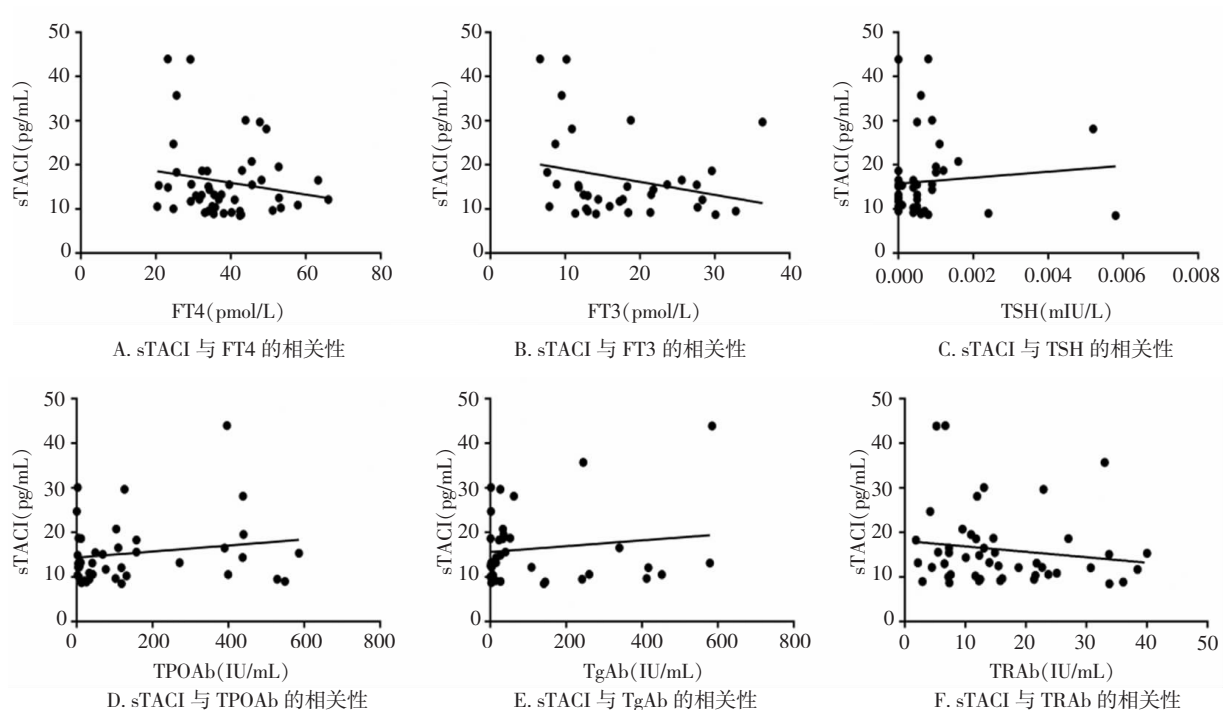


图 2 GD 组患者血清 sTACI 水平与甲状腺功能和抗体指标的相关性

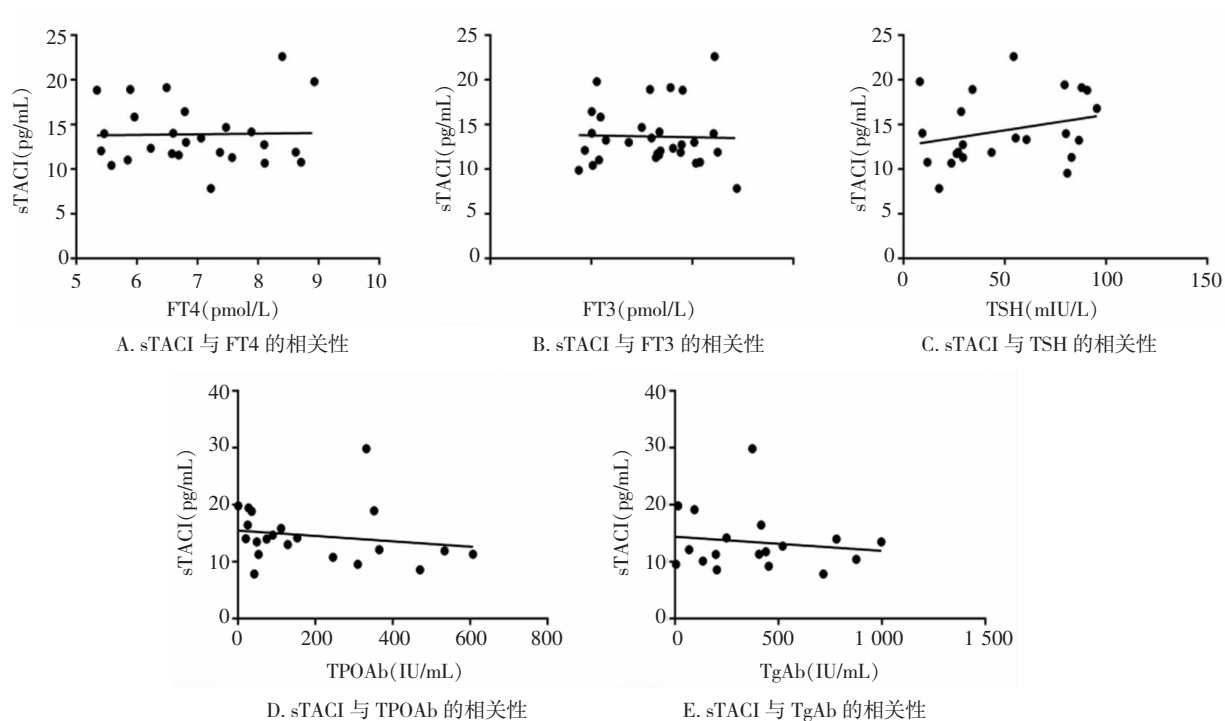


图 3 HT 组患者血清 sTACI 表达水平与甲状腺功能和抗体指标的相关性

3 讨论

BAFF/APRIL 通路系统在免疫细胞的调控方面发挥重要作用。BAFF 是 BAFF/APRIL 系统的核心分

子,对于 B 细胞的成熟和分化必不可少^[4],最新研究发现 BAFF 也可促进 T 细胞活化^[5]。BAFF 和 APRIL 的共有受体 TACI 主要通过调节 B 细胞增殖^[13]、浆细胞分化和存活^[14]以及抗体类别转换^[15]在免疫调节中发挥重要作用。在临床自身免疫疾病领域,已证

实 BAFF/APRIL 系统参与了 SLE^[16]、MS^[17]、类风湿关节炎^[18](rheumatoid arthritis, RA)和干燥综合征^[19](Sjögren syndrome, SS)等自身免疫病的发生发展,因此该通路也是自身免疫疾病治疗药物研发的靶点之一。2019 版欧洲抗风湿病联盟指南推荐在 SLE 治疗中可考虑 BAFF 抑制剂贝利木单抗^[20]。

多项研究发现 BAFF/APRIL 通路系统与 AITD 的发生发展可能密切相关。2009 年,意大利学者首次发现 GD 和 HT 患者的血清 BAFF 水平明显升高,而 HT 患者的血清 APRIL 水平下降并在左甲状腺素替代治疗后恢复正常^[8]。此后,上述发现亦得到国内学者的验证。2012 年,谢谦等^[21]发现 GD 患者的 BAFF 血清水平明显升高,而 APRIL 水平无显著差异;2016 年, Lin 等^[22]发现 GD 和 HT 患者的血清 BAFF 水平均明显升高。除了血清水平的研究,甲状腺组织中 BAFF/APRIL 通路相关分子的表达研究也有阳性发现——健康甲状腺组织中 BAFF 和 BAFF-R 未呈现免疫组化阳性显色,而 GD 和 HT 患者甲状腺组织的甲状腺细胞和浸润淋巴单核细胞中 BAFF 和 BAFF-R 均显著表达^[23]。此外,在治疗干预方面,动物研究表明 BAFF 抑制剂可显著改善 GD 模型小鼠疾病水平,减少外周血 B 细胞数量^[24]。

上述证据表明,BAFF/APRIL 通路系统中的 BAFF、APRIL 和 BAFF-R 受体参与了 AITD 的发展。相比之下,作为 BAFF/APRIL 受体的 TACI 和 BCMA 在 AITD 中是否发挥作用还知之甚少。既往有研究显示,在 SLE 和 MS 患者中,TACI 的可溶形式 sTACI 水平异常升高;未治疗的 SLE 患者血清 sTACI 水平明显高于健康对照且与疾病活动性正相关^[11];在与中枢神经系统炎症的其他神经疾病患者的比较中发现,尽管 MS 患者血清 sTACI 水平无异常变化,但脑脊液 sTACI 水平明显升高,与鞘内 IgG 水平高度相关,且在免疫抑制治疗后出现明显下降^[11]。这些工作促使我们思考 sTACI 会否在 AITD 中出现异常表达并与疾病病情呈现相关性。

本研究发现两种类型的 AITD(GD 和 HT)患者中,血清 sTACI 水平均较健康对照无明显差异,且与甲状腺功能和抗体指标均无相关性。根据既往体外实验数据,sTACI 浓度与活化 B 细胞表面的 TACI

受体表达量高度相关,血清 sTACI 浓度可反映膜结合 TACI 的表达水平^[11]。故本研究结果反映出 GD 和 HT 患者外周血 B 细胞的 TACI 表达未发生明显改变,由此推测 AITD 患者 B 细胞上的 TACI 并非其疾病发生发展过程中的关键因子。另一方面,既往研究曾报道 sTACI 可在体外抑制 BAFF 和 APRIL 介导的 B 细胞存活,而 AITD 患者中确实存在 BAFF 和 APRIL 表达异常,但本研究的结果提示 AITD 患者中 BAFF 和 APRIL 介导的 B 细胞存活不受 sTACI 调控。

尽管多项研究表明 BAFF/APRIL 通路系统可能参与 AITD 的发生且 sTACI 在 SLE 和 MS 患者中存在差异表达,但本研究的结果表明 sTACI 并未参与 AITD 的发生且 sTACI 在体外抑制 BAFF 和 APRIL 介导的 B 细胞存活的生理作用未在 AITD 患者体内发生。AITD 患者血清 sTACI 的无显著差异表达表明 BAFF/APRIL 系统中并非所有分子都是 AITD 发生的关键分子。需要指出的是,本研究的阴性结果并非否认 BAFF/APRIL 通路系统中的受体在 AITD 发生发展中发挥作用。如前所述,BAFF 的独有受体 BAFF-R 在 AITD 中表达增加。接下来的研究需要继续探索 AITD 患者甲状腺组织和外周血淋巴单核细胞中 TACI 受体和 BCMA 受体的表达水平以及血清可溶 BCMA 的表达水平以充分阐明 BAFF/APRIL 通路系统各分子在 AITD 患者中的表达情况。此外,该系统中 BAFF 和 APRIL 两配体与 BAFF-R、TACI 和 BCMA 三受体在 AITD 发病中的配体受体关系以及 BAFF 抑制剂和 BAFF/APRIL 双抑制剂在 GD 和自身免疫性甲状腺炎小鼠模型的治疗干预效果还有待研究探讨。但本研究结果也提醒我们,探索 BAFF/APRIL 通路在 AITD 发生发展中的具体作用,除了受体依赖性机制,还要关注非受体依赖性的可能机制。

综上所述,本研究得出如下结论:新诊断 GD 和 HT 患者的血清 sTACI 水平无明显异常,且与甲状腺功能和抗体指标均无相关性,提示 BAFF 和 APRIL 的共受体 TACI 并非 AITD 发生发展的关键因子。BAFF/APRIL 通路系统中的配体和受体在 AITD 发病中的作用存在差异。

参 考 文 献

- [1] Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2008, 15(1):68-75.
- [2] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2015, 64:82-90.
- [3] Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):E1949.
- [4] Mackay F, Browning JL. BAFF: a fundamental survival factor for B cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(7):465-475.
- [5] Hu S, Wang R, Zhang M, et al. BAFF promotes T cell activation through the BAFF-BAFF-R-PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114:108796.
- [6] Samy E, Wax S, Huard B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1):3-29.
- [7] Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: Structure, function and signaling[J]. *Semin Immunol*, 2006, 18(5):263-275.
- [8] Fabris M, Grimaldi F, Villalta D, et al. BLyS and April serum levels in patients with autoimmune thyroid diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(3):165-169.
- [9] Cheng CW, Tang KT, Fang WF, et al. Synchronized expressions of serum osteopontin and B cell-activating factor in autoimmune thyroid disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(7):e13122.
- [10] Meinel E, Thaler FS, Lichtenthaler SF. Shedding of BAFF/APRIL Receptors Controls B Cells[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(9):673-676.
- [11] Hoffmann FS, Kuhn PH, Laurent SA, et al. Immunoregulator soluble TACI is released by ADAM10 and reflects B cell activation in autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2):542-552.
- [12] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26):2783-2793.
- [13] Figgitt WA, Fairfax K, Vincent FB, et al. The TACI receptor regulates T-cell-independent marginal zone B cell responses through innate activation-induced cell death[J]. *Immunity*, 2013, 39(3):573-583.
- [14] Ou X, Xu S, Lam KP. Deficiency in TNFRSF13B(TACI) expands T-follicular helper and germinal center B cells via increased ICOS-ligand expression but impairs plasma cell survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38):15401-15406.
- [15] Almejun MB, Cols M, Zelazko M, et al. Naturally occurring mutation affecting the MyD88-binding site of TNFRSF13B impairs triggering of class switch recombination[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(3):805-814.
- [16] Luo S, Ding S, Liao J, et al. Excessive miR-152-3p results in increased BAFF expression in SLE B-cells by inhibiting the KLF5 expression[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1127.
- [17] Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis[J]. *Clin Immunol*, 2018, 187:95-101.
- [18] Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17050-17063.
- [19] Lee J, Lee J, Kwok SK, et al. JAK-1 inhibition suppresses interferon-induced BAFF production in human salivary gland: potential therapeutic strategy for primary Sjögren's syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(12):2057-2066.
- [20] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6):736-745.
- [21] 谢 谦, 张 帆, 吴 嘉. 格雷夫斯病患者血清 B 细胞活化因子和增殖诱导配体水平检测及其临床意义分析[J]. *医学临床研究*, 2012, 29(6):1117-1119.
- [22] Lin JD, Wang YH, Fang WF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 462:96-102.
- [23] Campi I, Tosi D, Rossi S, et al. B cell activating factor(BAFF) and BAFF receptor expression in autoimmune and non autoimmune thyroid diseases[J]. *Thyroid*, 2015, 25(9):1043-1049.
- [24] Gilbert JA, Kalled SL, Moorhead J, et al. Treatment of autoimmune hyperthyroidism in a murine model of Graves' disease with tumor necrosis factor-family ligand inhibitors suggests a key role for B cell activating factor in disease pathology[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(10):4561-4568.

(责任编辑:唐秋姗)