

Th17/Treg 细胞失衡在甲状腺相关眼病免疫病理中的研究进展

蓝诚红

引用:蓝诚红. Th17/Treg 细胞失衡在甲状腺相关眼病免疫病理中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(10):1766-1771.

基金项目:梅州市医药卫生科研项目(No.2023-B-32)

作者单位:(514031)中国广东省梅州市人民医院眼科

作者简介:蓝诚红,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:甲状腺相关眼病的发病机制及治疗。

通讯作者:蓝诚红. stgp69@163.com

收稿日期:2025-09-23 修回日期:2026-08-12

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是与自身免疫性甲状腺疾病密切相关的器官特异性自身免疫病,以眼眶成纤维细胞活化、糖胺聚糖聚集及眼外肌纤维化为典型病理特征,严重影响患者视觉功能与生活质量。自身免疫应答失衡是TAO核心发病机制,其中辅助性T细胞17(Th17)与调节性T细胞(Treg)的平衡紊乱在疾病进展中起关键作用。文章综述Th17/Treg细胞失衡在TAO中的研究进展,先概述TAO免疫病理机制,明确促甲状腺素激素受体、胰岛素样生长因子1受体及多种眼眶自身抗原的作用;再阐述Th17与Treg细胞的生物学特性及功能平衡机制,涵盖Th17细胞分化关键转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ t、Treg细胞核心功能分子叉头状转录因子P3的调控作用;进一步总结TAO患者中Th17/Treg失衡的临床证据,以及Th17细胞通过分泌白细胞介素-17A等促炎因子驱动眶内炎症、Treg细胞因数量减少与功能缺陷导致免疫抑制失衡的具体作用机制;最后梳理靶向该失衡的治疗策略,包括细胞因子拮抗、表观遗传调控、免疫检查点干预等方向的研究成果,并指出当前研究不足与未来方向。文章旨在为TAO免疫病理机制研究及临床精准治疗提供参考。

关键词:甲状腺相关眼病;眼眶炎症;免疫治疗;调节性T细胞(Treg);辅助性T细胞17(Th17);Th17/Treg细胞失衡

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.10.14

Research progress of Th17/Treg cell imbalance in the immunopathology of thyroid-associated ophthalmopathy

Lan Chenghong

Foundation item: Medical and Health Scientific Research Project of Meizhou City (No.2023-B-32)

Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China

Correspondence to: Lan Chenghong. Department of Ophthalmology,

Meizhou People's Hospital, Meizhou 514031, Guangdong Province, China. stgp69@163.com

Received:2025-09-23 Accepted:2026-08-12

Abstract

• Thyroid - associated ophthalmopathy (TAO) is an organ-specific autoimmune disease closely associated with autoimmune thyroid diseases. It is pathologically characterized by orbital fibroblast activation, glycosaminoglycan accumulation and extraocular muscle fibrosis, which seriously impair patients' visual function and quality of life. Autoimmune response imbalance constitutes the core pathogenesis of TAO, among which the disturbance of T helper 17 cell (Th17) and regulatory T cell (Treg) homeostasis plays a pivotal role in disease progression. This paper reviews the research progress of Th17/Treg cell imbalance in TAO. It firstly summarizes the immunopathological mechanism of TAO and clarifies the roles of thyroid-stimulating hormone receptor, insulin-like growth factor-1 receptor and various orbital autoantigens. Then it elaborates the biological characteristics and functional balance mechanism of Th17 and Treg cells, covering the regulatory roles of retinoic acid-related orphan receptor γ t, the key transcription factor for Th17 cell differentiation, and forkhead box protein P3, the core functional molecule of Treg cells. Furthermore, it concludes the clinical evidence of Th17/Treg imbalance in TAO patients, as well as the specific mechanism by which Th17 cells drive intraorbital inflammation *via* secreting pro-inflammatory factors such as interleukin-17A, and the immune dysregulation caused by the reduced number and functional defects of Treg cells. Finally, it sorts out therapeutic strategies targeting this imbalance, including research advances in cytokine antagonism, epigenetic regulation, immune checkpoint intervention and other directions, and points out the deficiencies and future prospects of current studies. This review aims to provide references for the research on immunopathological mechanisms and precise clinical treatment of TAO.

• **KEYWORDS:** thyroid - associated ophthalmopathy; orbital inflammation; immunotherapy; regulatory T cells (Treg); T helper 17 cell (Th17); Th17/Treg cell imbalance

Citation: Lan CH. Research progress of Th17/Treg cell imbalance in the immunopathology of thyroid-associated ophthalmopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(10):1766-1771.

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是一种与自身免疫性甲状腺疾病密切相关的眼眶慢性炎症性疾病^[1]。该病以眼眶内组织,特别是眼外肌和眶内脂肪的炎症反应、组织增生及纤维化为主要病理特征^[2]。患者典型临床表现包含眼球前突、眼睑回缩、眶周软组织水肿、眼球活动受限,严重者可出现视神经受压损伤,外观与视功能均遭受不可逆损害^[3]。TAO 的发病机制尚未完全阐明,但普遍认为其核心在于眼眶成纤维细胞 (orbital fibroblasts, OFs) 成为自身免疫攻击的目标,引发了复杂的炎症级联反应^[4]。在这一过程中,多种免疫细胞及其介导的免疫失衡扮演了关键角色。近年来,辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 之间的平衡在自身免疫性疾病中的作用日益受到重视。Th17 细胞主要分泌白介素 (interleukin, IL) - 17A、IL-17F、IL-22 等促炎细胞因子,驱动中性粒细胞聚集和炎症反应,是介导组织炎症和自身免疫损伤的关键效应细胞^[5]。Treg 细胞则通过分泌 IL-10、转化生长因子 (transforming growth factor) - β 等抑制性细胞因子或通过细胞接触机制,负向调控免疫应答,维持机体对自身抗原的免疫耐受^[6]。生理状态下两类细胞维持动态平衡;一旦稳态打破,Th17 功能亢进、Treg 数量不足或功能缺损,自身耐受机制失效,促炎反应失控,诱发并加重自身免疫组织损伤^[7]。研究表明,TAO 患者体内存在着明显的 Th17/Treg 比值失衡,表现为 Th17 细胞及相关促炎因子水平升高,而 Treg 细胞的数量和免疫抑制功能则相对不足^[8]。这种失衡状态促进了针对眼眶组织的异常自身免疫应答,驱动了 OFs 的活化、增殖以及葡萄糖胺聚糖的过度合成,最终导致 TAO 特征性的组织重塑和临床表现^[9]。基于此,本文旨在对 Th17/Treg 细胞失衡在 TAO 中作用的研究进展进行综述,以期为该领域的后续研究和临床实践提供新的思路。

1 TAO 免疫病理学发病机制

TAO 的免疫病理过程是多细胞、多因子协同参与的复杂调控网络,核心机制为机体免疫系统对甲状腺与眼眶组织共有的自身抗原产生异常免疫应答,进而触发眶内慢性炎症级联反应与组织重塑。目前已明确,促甲状腺素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 和胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 是介导该交叉免疫反应的关键抗原^[10]。TSHR 作为 TAO 的核心自身抗原,在 TAO 患者 OFs、眼外肌细胞表面呈高表达状态,可被自身反应性 T 细胞 (如 Th17 细胞)、B 细胞特异性识别并激活,启动针对眶周组织的自身免疫攻击^[11];IGF-1R 则与 TSHR 在眶周细胞表面形成异二聚体,通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路,增强 TSHR 介导的生物学效应,共同促进 OFs 增殖、透明质酸等糖胺聚糖大量合成,以及 IL-6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-1 β 等促炎因子释放^[12]。Place 等^[13]在对

TAO 患者 OFs 的体外研究中也证实,TSHR 激活可通过 IGF-1R 依赖和非依赖途径刺激透明质酸分泌,且单独使用 IGF-1R 拮抗剂在高剂量 TSHR 激动抗体作用下会丧失疗效,而联合 TSHR 拮抗剂则能通过抑制二者交叉对话实现叠加抑制效果。这一研究结果进一步阐明了 TSHR 与 IGF-1R 交叉信号在 TAO 病理中的关键作用,也为临床探索联合靶向治疗策略提供了重要实验依据。

TAO 的发生还涉及多种眼眶自身抗原。脂肪特异性磷脂酶 A2 作为关键脂肪水解调控因子,其 mRNA 在 TAO 患者眼眶脂肪组织中表达量显著高于对照组^[14];线粒体琥珀酸脱氢酶亚单位相应抗体是眼肌损伤的标志^[15];乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 作为新发现的眼眶自身抗原,有研究发现,TAO 患者血浆中抗 ALDH2 抗体水平高于健康对照者,可作为潜在临床生物标志物^[16];葡萄膜自身抗原由于在甲状腺和骨骼肌中双重表达,且与 Graves 病 (Graves disease, GD) 相关眼眶病、眼肌病关联密切,也可能参与 TAO 发病,为 TAO 的诊断和治疗研究提供了新方向^[17]。

2 Th17 细胞与 Treg 细胞的生物学特性及功能平衡

Th17 细胞与 Treg 细胞均来源于初始 CD4⁺T 细胞,在不同细胞因子微环境及转录因子调控下分化为功能迥异的细胞亚群,共同维持机体免疫稳态^[18]。Th17 细胞作为主要的促炎细胞,其增殖、分化主要依赖 TGF- β 、IL-6、IL-21 和 IL-23 等细胞因子的协同作用。在 TGF- β 与 IL-6 联合刺激下,初始 CD4⁺T 细胞内 ROR γ t 表达上调,驱动细胞向 Th17 方向分化;分化过程中,IL-21 通过自分泌方式进一步促进 Th17 细胞增殖与稳定,随后 IL-23 与其受体结合,维持 Th17 细胞存活并增强其分泌细胞因子能力^[19]。成熟 Th17 细胞主要分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 等细胞因子,其中 IL-17A 是其标志性效应分子。IL-17A 可作用于多种细胞,如成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞等,诱导它们分泌 IL-6、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等促炎因子,招募中性粒细胞、单核细胞至炎症部位,增强炎症反应,在自身免疫性疾病中发挥关键促炎作用^[20]。

Treg 细胞可分为天然 Treg 细胞 (nTreg) 和诱导性 Treg 细胞 (iTreg)。nTreg 细胞在胸腺中发育成熟,约占外周血 Treg 细胞的 5% - 10%,其发育依赖于自身抗原刺激及转录因子叉头状转录因子 P3 (forkhead box protein 3, FoxP3) 的表达;iTreg 细胞则由外周初始 CD4⁺T 细胞在 TGF- β 等细胞因子作用下分化而来^[21-22]。FoxP3 是 Treg 细胞发挥免疫抑制功能的关键转录因子,不仅参与 Treg 细胞发育分化,还可调控多种免疫抑制相关基因表达。Treg 细胞主要通过分泌 IL-10、TGF- β 、IL-35 等抑制性细胞因子、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 与 CD80/CD86 结合竞争性抑制 T 细胞活化的细胞接触依赖方式、消耗局部微环境中 IL-2 抑制效应 T 细胞增殖等多种机制发挥免疫抑制功能,负向调控免疫应答,防止过度免疫反应对机体造成损伤,维持免疫耐受^[23-24]。正常生理状态下,Th17 细胞与 Treg 细胞处于动态平衡,一旦该平衡被打破,Th17 细胞功能亢进或 Treg 细胞抑制功能不足,Th17/Treg 比值升高,将导致免疫失衡,引发自身免疫性疾病。

3 TAO 患者中 Th17/Treg 细胞失衡的临床证据

多项人群研究从遗传、外周免疫、临床干预多角度证实 TAO 存在 Th17/Treg 稳态紊乱。Du 等^[25]开展汉族人群两阶段病例对照研究,证实 IL2RA 基因 rs2104286 为 GD 合并 TAO 特异性易感位点;该基因变异会下调 Treg 表面 IL2RA 表达,损伤 Treg 免疫抑制功能,造成抑炎因子 IL-10分泌减少、促炎因子 IL-17 升高,先天诱导 Th17/Treg 比值上升,遗传学层面解释部分 GD 患者更易并发眼眶病变的内在机制。但现有临床检测结论存在明显分歧,李雁等^[26]采用流式细胞术检测 TAO 患者外周 CD4⁺ T 细胞亚群,并未观察到活动期、非活动期患者 Th17 比例、Th17/Treg 比值与健康人群存在统计学差异,活动期患者 Treg 占比甚至高于对照组,提示外周免疫指标受入组标准、病程、合并症等混杂因素干扰,结果存在异质性。齐冉冉^[27]对 TAO 患者血清细胞因子开展纵向观察,发现活动期患者 IL-17 水平显著高于稳定期与健康人群,经糖皮质激素规范治疗后血清 IL-17 明显回落,提示激素可下调循环促炎因子;但该研究仅检测血清细胞因子,未同步追踪外周 Th17、Treg 细胞比例变化,无法证实激素能否修复完整 Th17/Treg 细胞平衡,与现有细胞亚群研究形成证据分歧。综合现有证据可见,Th17/Treg 失衡是 TAO 重要免疫特征,但存在明显局限:外周循环免疫细胞与细胞因子无法完全代表眼眶局部免疫微环境,该类指标易受遗传背景、全身基础疾病、临床药物干预多重干扰,仅可作为疾病活动度辅助评估指标,不能单独作为病情判定、疗效预判的金标准,仍需大样本眼眶组织配对研究统一当前领域争议。

4 Th17/Treg 细胞失衡在 TAO 中的具体作用机制

Th17/Treg 细胞失衡在 TAO 中的具体作用机制见图 1。

4.1 Th17 细胞促进 TAO 的炎症反应 作为核心促炎性 T 细胞亚群,Th17 细胞主要通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21 及 IL-22 等效应因子参与 TAO 病理进程。其中,

IL-17A 是 Th17 细胞亚群的标志性细胞因子,其结合 OFs 受体,激活 MAPK/NF- κ B 通路,诱导大量 IL-6、TNF- α 、透明质酸释放,引发眶周水肿、眼球突出与眼外肌增粗;同时招募中性粒细胞、巨噬细胞浸润,放大炎症级联,长期刺激导致组织纤维化、眼球运动受限,在促进自身免疫性疾病的炎症病理过程中起重要作用^[28]。李红林等^[29]对 46 例 TAO 患者的血清检测发现,活动期患者血清 IL-17 平均浓度为 1268.21 ± 215.03 pg/mL,非活动期为 983.52 ± 207.14 pg/mL,健康对照组仅 582.63 ± 171.39 pg/mL,三组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),直接证实 IL-17 水平与眶内炎症活动程度高度相关。方思捷^[30]进一步从细胞与分子机制层面揭示,TAO 患者 OFs 在 IL-17A 刺激下,通过 MAPK 通路活化呈现明显促炎与促纤维化表型,且 vialinin A 可通过下调 ROR γ t 表达抑制 IL-17A 水平。Jin 等^[31]研究表明,TAO 患者外周血中 Th17 细胞水平高于健康对照组,且与外周血多形核中性粒细胞呈正相关,提示 Th17 细胞可能通过与 PMN 的协同作用进一步放大眶内炎症反应。Th17 细胞通过分泌 IL-17A 等关键细胞因子,直接激活眼眶靶细胞并招募更多免疫细胞,形成炎症级联放大效应,是驱动 TAO 炎症病理进程的核心力量^[32]。其在外周血及局部泪液中的水平与疾病活动性显著相关,凸显了其在 TAO 发生发展中的重要作用。

4.2 Treg 细胞功能缺陷与免疫抑制失衡 Treg 细胞在 TAO 发生发展过程中发挥关键免疫调控作用。其细胞膜表面的抗原识别受体可与抗原提呈细胞表面的主要组织相容性复合体 II 类分子特异性结合,有效参与 TSHR 抗原肽的识别、递呈与免疫调控,从而精细调控针对 TSHR 的自身免疫应答^[33]。当 Treg 细胞数量减少或功能下降时,机体对 TSHR 的免疫耐受能力明显减弱,无法有效抑制自身反应性 T、B 细胞活化,进而促进甲状腺特异性自身抗体大量产生与活化,推动甲状腺自身免疫反应持续增强,最终诱发或加重 TAO 眶内炎症及组织损伤。在 TAO 患者中,不仅存在 Treg 细胞数量的相对减少,更关键的是其

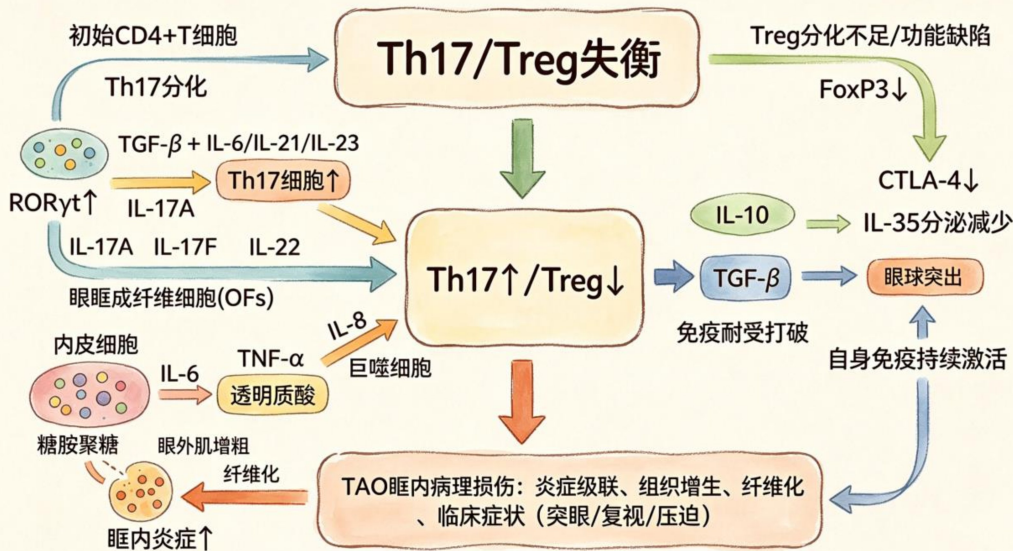


图 1 Th17/Treg 失衡在 TAO 眶内微环境中的作用机制。

免疫抑制功能出现显著缺陷。研究显示,TAO 患者外周血及眼眶局部组织中 Treg 细胞的比例降低,且其关键功能分子 FoxP3 的表达水平明显下降^[34]。这种功能缺陷具体表现为多种抑制机制的失常:TAO 患者 Treg 细胞分泌的抑制性细胞因子,如 IL-10、TGF-β 和 IL-35 水平降低,削弱了其对效应 T 细胞和抗原呈呈细胞的直接抑制能力;Treg 细胞表面关键抑制分子 CTLA-4 的表达减少,使其无法通过 CTLA-4/CD80 (B7-1)/CD86 (B7-2) 通路有效传递抑制信号,导致对自身反应性 T 细胞活化的控制失调^[35]。因此,Treg 细胞在 TAO 中不仅存在数量不足,更关键的是其功能严重受损,特别是 CTLA-4 介导的抑制通路缺陷,导致免疫抑制功能失活,从而无法有效控制眼眶局部的自身免疫反应。

5 靶向 Th17/Treg 细胞失衡的 TAO 治疗策略研究进展

针对 TAO 中 Th17/Treg 细胞失衡这一核心免疫病理环节,当前研究已开发出多种靶向调控策略,通过抑制 Th17 细胞促炎效应、修复 Treg 细胞免疫抑制功能或调控两者相关细胞因子/信号通路,实现免疫平衡重建,为 TAO 治疗提供新方向。Li 等^[36]研究发现,TAO 患者 CD4⁺T 细胞中 WTAP 表达显著上调,其通过介导 THBS1 的 N6-甲基腺苷修饰,促进 CD4⁺T 细胞糖酵解过程,进而打破 Th17/Treg 平衡,推动疾病进展,这一发现为从表观遗传与代谢交叉角度靶向调控 Th17/Treg 失衡提供了新靶点。Siomkajlo 等^[37]针对研究显示,接受 12 wk 甲泼尼龙脉冲治疗后,患者外周血 Treg 细胞比例降低但 Th17 细胞数量无明显变化,且 Th17/Treg 比值与疾病活动度、严重程度及治疗应答无关联,提示全身类固醇治疗对 TAO 的疗效可能并非通过调控外周血 Th17/Treg 平衡介导。Liu 等^[38]

研究发现 TAO 患者 OFs 不表达程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1,PD-L1),而外源性 PD-L1 可通过抑制 CD40-CD40L 通路及 MAPK、NF-κB 信号活化,减少 T 细胞诱导的促炎因子与透明质酸分泌,间接为调控 Th17/Treg 平衡、重建眶内免疫耐受提供了潜在治疗路径。中医药也展现出调控 Th17/Treg 细胞相关通路的潜力,郭逸^[39]研究发现,具有清肝泻火功效的中药复方(含夏枯草、黄芩、栀子等)可降低 GD 模型小鼠血清中 Th17 细胞标志性细胞因子 IL-17、IL-21 的水平,间接提示此类中药可能通过抑制 Th17 细胞促炎效应,为后续探索中医药靶向调控 TAO 患者 Th17/Treg 失衡提供了实验参考。综上,当前针对 TAO 中 Th17/Treg 失衡的靶向治疗研究已从细胞因子调控、表观遗传修饰、免疫检查点干预等多维度展开,不同策略的机制差异与疗效特点,为后续个体化治疗方案的制定及新型靶点的开发提供了多元方向与实验依据。靶向 Th17/Treg 失衡的 TAO 治疗策略对比见表 1。

6 小结与展望

近年来马骋宇等^[40]综述多聚焦 TAO 眼表损伤及局部炎症变化,主要探讨干眼、结膜炎症和泪液中炎症因子的改变,尚未系统阐述眶内微环境中 Th17/Treg 失衡在 TAO 整体免疫病理中的核心作用,也未对靶向失衡的治疗策略进行归纳对比。与上述研究相比,本文从眶内免疫失衡视角系统梳理了 Th17/Treg 失衡在 TAO 发生、炎症放大及组织重塑中的关键机制,细化了 IL-17A 促炎效应与 Treg 功能缺陷的具体表现,并补充了治疗策略对比表及机制模式图,为 TAO 免疫机制研究及精准治疗提供更全面参考。

综上,Th17/Treg 细胞失衡作为 TAO 核心免疫病理特征,其在疾病发生发展中扮演关键角色。Th17细胞通过

表 1 靶向 Th17/Treg 失衡的 TAO 治疗策略对比

靶点	药物/干预方式	试验阶段	主要结果	安全性
Th17 分化/RORγt 通路	清肝泻火中药复方 (夏枯草、黄芩、栀子等)	动物实验 (GD 模型小鼠)	降低血清 IL-17、IL-21 水平,抑制 Th17 促炎效应	低毒,无严重不良反应报道
IL-17/IL-17A 信号	IL-17A 拮抗剂 (如司库奇尤单抗、依奇珠单抗)	临床 II/III 期 (TAO 适应证探索)	降低血清 IL-17 水平,减轻眶内炎症、改善眼球突出	耐受性较好;偶见轻度感染、注射部位反应
Treg 功能/CTLA-4 通路	CTLA-4-Ig 融合蛋白 (阿巴西普)	临床 II 期	上调 Treg 数量与功能,抑制自身反应性 T 细胞活化	整体安全;罕见严重感染、免疫抑制相关风险
PD-L1/免疫检查点	外源性 PD-L1 重组蛋白	体外细胞实验 (TAO 眶成纤维细胞)	抑制 CD40-CD40L 通路,减少促炎因子与透明质酸分泌	体外实验无明显毒性;体内应用待验证
m6A 甲基化/WTAP-THBS1 轴	WTAP 特异性抑制剂	体外细胞实验	抑制 CD4 ⁺ 细胞糖酵解,恢复 Th17/Treg 平衡	选择性抑制,细胞毒性低;体内安全性待评估
糖皮质激素/多通路	甲泼尼龙脉冲治疗	临床常规应用	降低疾病活动度,但对外周血 Th17/Treg 比值影响有限	短期有效;长期存在骨质疏松、血糖异常、肝损伤风险

分泌 IL-17A 等促炎因子驱动眶内炎症级联与组织损伤,而 Treg 细胞则因数量减少及 FoxP3、CTLA-4 等功能分子表达缺陷,丧失对异常免疫应答的有效调控,两者失衡共同加剧 TAO 的免疫紊乱与组织重塑。当前研究已从临床证据层面证实 Th17/Treg 比值与 TAO 疾病活动度、严重程度的关联性,并基于其失衡机制开发出细胞因子拮抗、表观遗传调控、免疫检查点干预等多元靶向策略,部分药物已展现出初步临床疗效,为 TAO 治疗突破提供了重要实验支撑。但现有研究仍存在不足,例如多数干预策略尚处于基础实验或早期临床阶段,对眶内局部微环境中 Th17/Treg 平衡的调控机制探索不足,且缺乏针对不同 TAO 亚型的个体化治疗方案研究。未来需进一步深化 Th17/Treg 失衡与 TAO 病理特征的关联机制,结合多组学技术挖掘更精准的调控靶点,并通过大样本、长期随访的临床试验验证新型策略的安全性及有效性,为改善患者预后提供更可靠的临床依据。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

参考文献

[1] Smith TJ. Controversies surrounding IGF-I receptor involvement in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2025,35(3):232-244.

[2] Yi CY, Niu G, Zhang YH, et al. Advances in artificial intelligence in thyroid - associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol*, 2024, 15:1356055.

[3] Ma C, Li HY, Lu SW, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy: the role of oxidative stress. *Front Endocrinol*, 2024,15:1400869.

[4] Xu SX, Mao HY. Crocin inhibits orbital fibroblasts fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Curr Eye Res*, 2024, 49 (3): 330-337.

[5] He HH, Jiang YC, Qiu J, et al. Role of interleukin 17 and T helper cells 17 cells as a new immune target and signalling in the pathogenesis and treatment of autoimmune thyroid diseases. *Ann Med*, 2025,57(1):2586216.

[6] Wang YF, Chen BG, Zheng R, et al. Expression and significance of PD-1/PD-L1 in MDS blast cells, T lymphocyte cell subsets and Treg cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2024,32(4):1152-1159.

[7] Wang JY, Zhao XQ, Wan YY. Intricacies of TGF-β signaling in Treg and Th17 cell biology. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20 (9): 1002-1022.

[8] 徐勤勤. 调节性 T 细胞与 T2 mapping 在糖皮质激素治疗甲状腺眼病中的临床应用. 华中科技大学, 2022.

[9] 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*, 2023,33(24):48-54.

[10] Cui XJ, Wang FT, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*, 2023,14:1062045.

[11] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, et al. TSH receptor specific monoclonal antibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy-Results from a phase I clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96 (6): 878-887.

[12] Wang ML, Liu L. Advances of IGF-1R inhibitors in Graves' ophthalmopathy. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):435.

[13] Place RF, Krieger CC, Neumann S, et al. Inhibiting thyrotropin/insulin-like growth factor 1 receptor crosstalk to treat Graves' ophthalmopathy: studies in orbital fibroblasts *in vitro*. *Br J Pharmacol*,

2017,174(4):328-340.

[14] 欧阳明, 刘桂琴, 陈胜, 等. 甲状腺相关眼病患者眼眶脂肪组织中 AdPLA 基因及 IGF-1 的表达研究. *临床眼科杂志*, 2020, 28(5):430-433.

[15] Koizumi T, Tanaka T, Umeda K, et al. Correlation between extraocular muscle enlargement and thyroid autoantibodies in thyroid eye disease. *Jpn J Ophthalmol*, 2024,68(3):250-258.

[16] Lin CC, Chiu LW, Lee PY, et al. Comparison of the correlation between serum autoantibodies against aldehyde dehydrogenase 2 and thyrotropin receptor in patients with Graves' ophthalmopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(2):298-299.

[17] Kulbay M, Tanya SM, Tuli N, et al. A comprehensive review of thyroid eye disease pathogenesis: from immune dysregulations to novel diagnostic and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*, 2024,25(21):11628.

[18] Cao F, Liu ZR, Ni QY, et al. Emerging roles of air pollution and meteorological factors in autoimmune eye diseases. *Environ Res*, 2023, 231(Pt 1):116116.

[19] Mangani D, Subramanian A, Huang LL, et al. Transcription factor TCF1 binds to RORγt and orchestrates a regulatory network that determines homeostatic Th17 cell state. *Immunity*, 2024, 57 (11): 2565-2582.e6.

[20] Chong WP, Mattapallil MJ, Raychaudhuri K, et al. The cytokine IL-17A limits Th17 pathogenicity *via* a negative feedback loop driven by autocrine induction of IL-24. *Immunity*, 2020,53(2):384-397.e5.

[21] Gootjes C, Zwaginga JJ, Roep BO, et al. Defining human regulatory T cells beyond FOXP3: the need to combine phenotype with function. *Cells*, 2024,13(11):941.

[22] Whiteside TL. FOXP3⁺ Treg as a therapeutic target for promoting anti-tumor immunity. *Expert Opin Ther Targets*, 2018,22(4):353-363.

[23] Tekguc M, Wing JB, Osaki M, et al. Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (30): e2023739118.

[24] Zong Y, Deng KH, Chong WP. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules. *Front Immunol*, 2024, 15:1387975.

[25] Du J, Wang X, Tan GQ, et al. Predisposition to Graves' disease and Graves' ophthalmopathy by genetic variants of IL2RA. *J Mol Med*, 2021,99(10):1487-1495.

[26] 李雁, 孙斌. 甲状腺相关性眼病患者外周血 CD4⁺T 细胞各亚群表达的初步探讨. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2016,10(13):1870-1874.

[27] 齐冉冉. 甲状腺相关眼病患者血清细胞因子的表达及与临床特征的相关性研究. 河南大学, 2021.

[28] Joulia R, Guerrero-Fonseca IM, Girbl T, et al. Neutrophil breaching of the blood vessel pericyte layer during diapedesis requires mast cell-derived IL-17A. *Nat Commun*, 2022,13(1):7029.

[29] 李红林, 刘艳秋, 郑绍同, 等. 甲状腺相关眼病患者血清 IL-17 和 IL-23 的表达及临床意义. *中国现代医学杂志*, 2018,28(30):105-108.

[30] 方思捷. 白介素-17A 在甲状腺相关眼病发生发展中的作用机制研究. 上海交通大学, 2017.

[31] Jin K, Yao Q, Sun B. The phenotypic characteristics of polymorphonuclear neutrophils and their correlation with B cell and CD4⁺ T cell subsets in thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Immunol*, 2024,15:1413849.

[32] Pan Y, Wang MZ, Chen XQ, et al. Elevated IL-38 inhibits IL-23R expression and IL-17A production in thyroid-associated ophthalmopathy. *Int Immunopharmacol*, 2021,91:107300.

[33] 王萍, 符宇, 段飞, 等. 基于“Th17/Treg”失衡探讨从“肝开窍于目”论治甲状腺相关眼病. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(10):3394-3400.

[34] 宋艳, 汤玮, 闫倩, 等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶在甲状腺相关性眼病中的变化. *上海医学*, 2018,41(9):524-527.

[35] Brzostek J, Gascoigne NR, Rybakin V. Cell type-specific regulation of immunological synapse dynamics by B7 ligand recognition. *Front Immunol*, 2016,7:24.

[36] Li LN, Wu JM, Zheng ZJ, et al. N6-methyladenosine modification of THBS1 induced by affluent WTAP promotes Graves' ophthalmopathy

progression through glycolysis to affect Th17/Treg balance. *Autoimmunity*, 2025,58:2433628.

[37] Siomkajlo M, Mizera Ł, Szymczak D, et al. Effect of systemic steroid therapy in Graves' orbitopathy on regulatory T cells and Th17/Treg ratio. *J Endocrinol Invest*, 2021,44(11):2475-2484.

[38] Liu ZB, Liu Y, Liu MM, et al. PD-L1 inhibits T cell-induced cytokines and hyaluronan expression via the CD40-CD40L pathway in orbital fibroblasts from patients with thyroid associated ophthalmopathy. *Front Immunol*, 2022,13:849480.

[39] 郭逸. 清肝泻火方对 Graves 病模型小鼠 Th17 细胞转录因子表达的影响. *山东中医杂志*, 2017,36(9):795-797,803.

[40] 马骋宇, 解颖, 董志军. 甲状腺相关眼病眼表损伤的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(6):942-945.