

DOI: 10.13376/j.cbils/2023077

文章编号: 1004-0374(2023)05-0671-07

## 激素对胸腺发育影响的研究进展

李 论<sup>1,2,3</sup>, 李 喜<sup>1,2,3</sup>, 陈 喆<sup>1,2,3</sup>, 田振振<sup>1,2,3</sup>, 余 祥<sup>1,2,3</sup>, 宋银宏<sup>1,2,3\*</sup>

(1 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学), 宜昌 443002; 2 三峡大学感染与炎症损伤研究所, 宜昌 443002; 3 三峡大学基础医学院, 宜昌 443002)

**摘 要:** 胸腺是负责 T 细胞分化、发育和成熟的中枢免疫器官。生长激素、糖皮质激素、促甲状腺激素、性激素、胸腺肽  $\alpha 1$  等多种激素均会影响胸腺的发育。其中, 生长激素可以促进胸腺细胞的增殖和迁移, 而糖皮质激素会促进发育中的胸腺细胞发生凋亡, 性激素对胸腺细胞的作用可表现为性别二态性, 其他激素在胸腺发育中也发挥重要功能。胸腺不仅会发生增龄性衰退, 临床的一些治疗措施如放疗、化疗等也会导致胸腺的萎缩, 从而使成熟 T 细胞生成减少, 机体免疫力下降, 极大增加罹患感染和肿瘤的风险。因此, 以激素为着眼点, 促进胸腺发育从而增强免疫功能, 达到抗感染和抗肿瘤的目的, 已成为目前的研究热点。本文就激素对胸腺发育影响的研究现状及应用进展进行综述, 以期为激素的临床应用提供一定的理论基础。

**关键词:** 激素; 胸腺; 发育; T 细胞; 免疫力

**中图分类号:** Q456; Q571 **文献标志码:** A

## Research advances in the effects of hormones on thymus development

LI Lun<sup>1,2,3</sup>, LI Xi<sup>1,2,3</sup>, CHEN Zhe<sup>1,2,3</sup>, TIAN Zhen-Zhen<sup>1,2,3</sup>, YU Xiang<sup>1,2,3</sup>, SONG Yin-Hong<sup>1,2,3\*</sup>

(1 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Institute of Infection and Inflammation, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 College of Basic Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** The thymus is the central immune organ responsible for the differentiation, development and maturation of T cells. Growth hormone, glucocorticoid, thyrotropin, sex hormone, thymosin  $\alpha 1$ , and other hormones are able to affect the development of the thymus. Among them, growth hormone promotes the proliferation and migration of thymocytes, while glucocorticoid induces apoptosis of developing thymocytes. The effects of sex hormones on thymocytes show gender dimorphism. Other hormones also play important roles in thymus development. The thymus not only declines with aging, but also shrinks due to some clinical treatment measures such as radiotherapy and chemotherapy, which reduces the production of mature T cells, undermining individual's immunity. As a result, the prevalence of infection and cancer is increased sharply. Therefore, it has been a research hotspot that hormones are regulated to improve the development of thymus and enhance immunity, aiming to anti-infection and anti-cancer. Here, we review the effect of hormones on the development of thymus, providing a theoretical basis for the hormones' application in clinic.

**Key words:** hormones; thymus; development; T cells; immunity

胸腺源于胚胎期第三咽囊下降至前纵隔形成, 在免疫系统中起着核心作用, 主要由胸腺细胞(即未成熟 T 细胞)和胸腺基质细胞组成。胸腺基质细

胞与细胞外基质及局部活性因子构成胸腺微环境, 是决定胸腺细胞分化、增殖和选择性发育的重要条件。胸腺微环境中最重要的组分是胸腺上皮细胞

收稿日期: 2022-11-12; 修回日期: 2023-02-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671397, 82102206); 湖北省卫健委重点项目(WJ2019H528)

\*通信作者: E-mail: syh728@126.com; Tel: 0717-6397348

(thymic epithelial cells, TECs), 可分为皮质 TECs (cortical TECs, cTECs) 和髓质 TECs (medullar TECs, mTECs)<sup>[1]</sup>。

骨髓源性造血干细胞分化发育的早期 T 细胞系前体 (early T lineage precursor, ETP) 通过胸腺毛细血管后小静脉进入胸腺内, 随即进行 TCR 重排、阳性选择、阴性选择。在 T 细胞发育的过程中, 双阳性 T 细胞膜上表达的 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 识别并结合 cTECs 上的自身肽 - 主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC), 分化为 CD4 和 CD8 单阳性 T 细胞, 由此获得 MHC 限制性。单阳性 T 细胞与 mTECs 上的自身肽 - MHC 复合物高亲和力结合后则发生凋亡; 中等亲和力的 T 细胞被分化为调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞<sup>[2]</sup>, 一旦 T 细胞在胸腺中发育成熟, 就会迁移到外周淋巴器官, 以启动 T 淋巴细胞介导的免疫应答。

作为正常衰老和生理发育的一部分, 胸腺从青春期后开始逐渐萎缩退化, 老年期胸腺组织被脂肪取代, 并导致细胞免疫功能下降。上述胸腺结构及功能的变化是多种因素共同作用的结果。其中, 各种激素分泌水平的波动起到非常关键的作用<sup>[3]</sup>。在胸腺细胞和 TECs 上均可表达多种激素受体, 各种激素受体在不同的胸腺细胞亚群及上皮细胞中表达各异 (表 1)。各种激素在胸腺内的作用方式也不一样, 包括自分泌、旁分泌和内分泌, 它们通过结合特定的激素受体, 作用于胸腺微环境细胞和胸腺细胞, 对胸腺的发育起着非常重要的作用。

## 1 生长激素

生长激素 (growth hormone, GH) 是一种主要由垂体前叶产生的肽类激素, 对胸腺的影响备受关注, 因为胸腺是已知的生长激素靶器官。Hirokawa 等<sup>[4]</sup>报道, 在动物生命早期, 高水平 GH 可以激活胸腺功能并促进 T 细胞分化; 在生命后期, GH 可以促进免疫系统的发育, 使衰老机体的免疫功能恢复, 即在出生后的短期内, 胸腺的生长和发育需要高水

平的 GH。此外, Lee 等<sup>[5]</sup>研究胸腺退化的小鼠, 发现胃饥饿素通过促进 GH 的分泌阻止促凋亡蛋白如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 -3 (caspase-3) 的表达, 可以有效阻断胸腺细胞的凋亡。通过补充外源性胃饥饿素可以增加 ETP 的含量, 减少脂肪细胞的沉积, 使老化的胸腺恢复活力, 提高 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 的多样性。

Lins 等<sup>[6]</sup>发现, 胸腺脂质参与衰老这一过程, 而衰老直接表现为 TECs 数量的减少, 从而导致免疫力下降。通过服用 GH 使得 TECs 再生恢复机体免疫力, 即产生细胞外基质蛋白和更适宜的胸腺微环境, 形成更明确的 cTECs 和 mTECs 结构, 并支持胸腺细胞发育为成熟的 T 细胞, 从而发挥免疫功能。在人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染期间, 胸腺生成受到损害, 引起胸腺严重萎缩<sup>[7]</sup>。Herasimtschuk 等<sup>[8]</sup>发现, 接受 GH 治疗的 HIV 临床患者, 其胸腺质量和 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量显著增加。以上结果表明, GH 对维持成熟 T 细胞输出和胸腺细胞增殖很重要, 因此 GH 可作为胸腺再生的替代治疗方案。

## 2 糖皮质激素

全身性糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 由下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴产生, 并在分泌后与糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 结合, GR 几乎在身体的所有细胞中表达, 包括胸腺细胞。昼夜节律和应激可诱导全身的 GC 水平变化, 用以调节代谢、心血管和神经功能、生殖和免疫活动。Marchetti 等<sup>[9]</sup>发现 GC 可通过蛋白激酶 C 激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C, 从而产生甘油二酯; 随后, 甘油二酯通过激活酸性鞘磷脂酶诱导早期神经酰胺生成, 导致 caspase-3/8 激活, 以及小鼠胸腺细胞凋亡。地塞米松作为一种合成的 GC 类似物, 可直接介导胸腺细胞发生凋亡。Chung 等<sup>[10]</sup>证实 GC 的靶细胞包括适应性免疫系统的淋巴细胞, 使用

表1 激素受体在胸腺内的主要细胞亚群中的表达

	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> T细胞	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T细胞	CD4 <sup>+</sup> T细胞	CD8 <sup>+</sup> T细胞	mTECs	cTECs
生长激素受体	+	+	+	+	++	++
糖皮质激素受体	++	+++	++	++	+++	++
促甲状腺激素受体	+	++	+	+	+	+
雄激素受体	+	+	+	+	++	++
雌激素受体	++	+	+	+	++	++
孕激素受体	+	+	+	+	+++	++

注: 上述信息来源于数据库 Immunological Genome Project (immgen.org), 其中“+”为表达水平升高。

GC 拮抗剂 RU-38486 可以减少胸腺细胞死亡, 通过抑制剂或肾上腺切除术抑制其作用可减少胸腺细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。Taves 等<sup>[12]</sup> 在小鼠中探究全身性和局部生成的 GC 在 T 淋巴细胞发育中的作用, 结果发现全身性 GC 拮抗发育中的 T 细胞 TCR 信号转导, 而胸腺分泌的 GC 可以促进 T 细胞 TCR 信号转导。

Mittelstadt 等<sup>[13]</sup> 通过敲除 TECs 或胸腺细胞中催化 GC 生物合成最后一步的 11 $\beta$ -羟化酶, 发现在缺乏 TECs 衍生 GC 的小鼠胸腺细胞中, GC 响应基因的基础表达降低到与 GR 缺乏胸腺细胞相同的程度, 表明在稳态下, 大多数生物活性 GC 起源于旁分泌, 即证实 TECs 和胸腺细胞参与旁分泌 GC 的重要性。Taves 等<sup>[14]</sup> 进一步证实, 在胸腺发育中, TECs 合成的糖皮质激素靶向 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> TCR<sup>hi</sup> 细胞, 以促进阳性选择。这些研究表明 TECs 旁分泌的 GC 在胸腺细胞的发育过程中起着关键作用。Prenek 等<sup>[15]</sup> 证实, Treg 细胞对体内 GC 诱导的细胞凋亡具有抗性。地塞米松作为一种长效的 GC, 可促进胸腺和脾脏 Treg 细胞的扩增, 并增强叉头框蛋白 -P3 (forkhead box protein P3, FoxP3) 的表达和抑制白介素 (interleukin, IL)-10 以及转化生长因子  $\beta$  的产生。上述作用是由于 GC 通过调节 FoxP3 的转录水平, 进而影响 Treg 的分化和细胞因子的产生。

以上研究表明, 应激诱导的全身性 GC 分泌增多, 从而促使小鼠胸腺细胞发生凋亡, 抑制免疫反应的发生; 而胸腺产生的 GC 可能有助于适应性调节淋巴细胞的发育和选择, 从而调节抗原特异性免疫反应性, 以优化不同环境条件下淋巴细胞的存活。

### 3 促甲状腺激素

促甲状腺激素 (thyrotropin, TSH) 主要由垂体产生, 并作用于甲状腺器官。Ma 等<sup>[16]</sup> 研究发现, TECs 能够产生 TSH, 胸腺双阳性细胞和 mTECs 可表达促甲状腺激素受体 (thyrotropin receptor, TSHR)。Schluter 等<sup>[17]</sup> 报道, TSH 保护胸腺细胞免于凋亡, 缺乏功能性 TSHR 表达的小鼠的双阳性 (double positive, DP) 和单阳性 (single positive, SP) 胸腺细胞数量低于野生型小鼠, 进而导致自身免疫性疾病的发生。Wu 等<sup>[18]</sup> 进一步研究表明, 较高水平的 TSH 激活亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 小鼠胸腺中的细胞外调节激酶 1 (extracellular signal-regulated kinase 1, ERK1)/ERK2, 保护胸腺细胞免于凋亡, 同时 TSH 也增加 SCH 小鼠脾脏组织中近期胸腺迁出细胞 (recent thymic emigrants, RTEs)

的输出。这些结果表明, TSH 通过激活 ERK 信号通路可能使胸腺细胞凋亡减少, 表现为 SCH 小鼠中 T 细胞发育及 RTE 数量增加。

Stefan 等<sup>[19]</sup> 发现, 在人类胸腺发育过程中, TSH 的表达是通过抑制早幼粒细胞白血病锌指蛋白 (promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF) 来介导的。TSH 参与自身反应性 T 细胞逃避阴性选择, 从而触发甲状腺自身免疫, 这一过程是由 mTECs 表达的自身免疫调节因子 (autoimmune regulator, Aire) 介导, 且依赖于胸腺内 TSHR 的表达<sup>[20]</sup>。鉴于 TSH 的局部产生、TSHR 的胸腺内表达以及该神经肽能够增强胸腺细胞增殖的事实, 由 TSH 介导的旁分泌回路可能调控胸腺生理功能, 从而影响 T 细胞的发育。

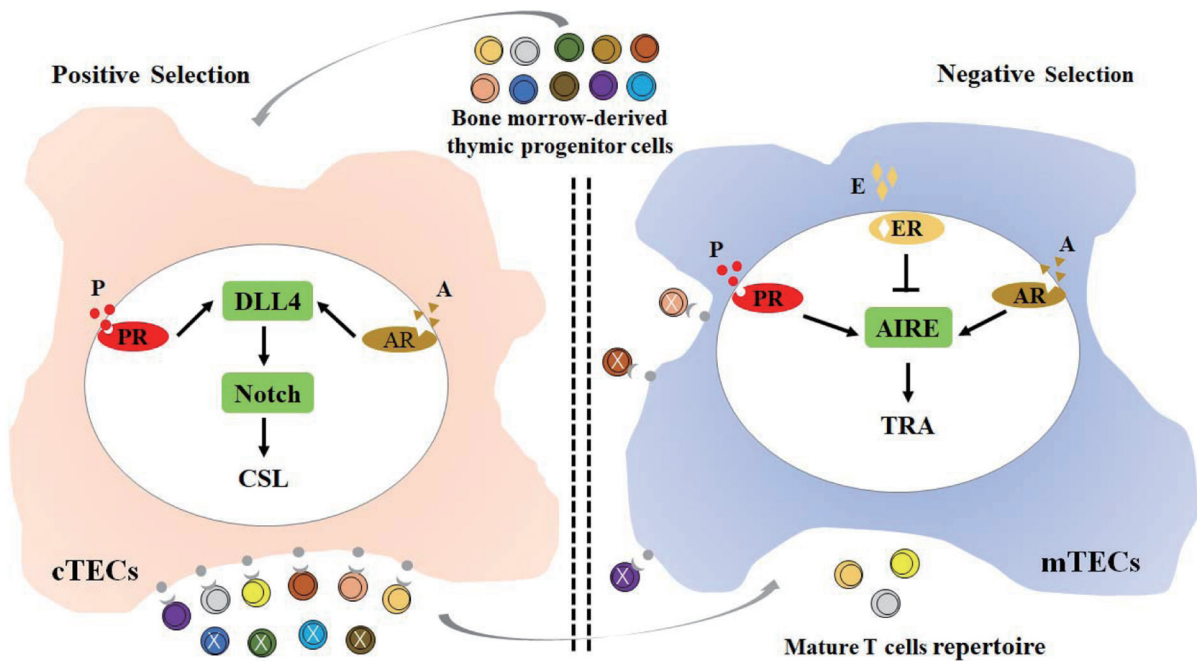
## 4 性激素

性激素包括男性的雄激素 (androgen, A), 女性的雌激素 (estrogen, E) 和孕激素 (progesterin, P), 通常由男性睾丸和女性卵巢产生。性激素主要通过与其受体结合作用于靶细胞, 以诱导对靶细胞具有快速非基因组作用的第二信使或蛋白激酶级联反应<sup>[21]</sup>, 调节大部分基因组的表达。鉴于性激素受体在胸腺细胞亚群中广泛且可变地表达 (表 1), 性激素对胸腺器官的多效性作用也就显得极其重要 (图 1)。

### 4.1 雄激素

雄激素是刺激男性特征发展的类固醇激素, 主要由睾丸产生。雄激素主要通过与其受体 (androgen receptor, AR) 结合来发挥生理作用, AR 是配体依赖性核受体超家族成员。Dumont-Lagacé 等<sup>[22]</sup> 报道, 雄性小鼠的去势改变了 cTECs 和 mTECs 的相对数量。Velardi 等<sup>[23]</sup> 进一步发现, 雄激素去势增加了 TECs 中某些细胞因子的表达, 包括 Delta 样配体 4 (Delta-like ligand 4, Dll4) 和趋化因子配体 -25, 增多的 Dll4 激活 TECs 上的缺刻分子 (Notch) 信号通路, 抑制 TECs 分化, 使老年胸腺恢复活力 (表 2)。Khong 等<sup>[24]</sup> 揭示阻断雄激素在骨髓中的有益影响, 即可以恢复由辐射或衰老诱导的淋巴祖细胞和 B 细胞数量的减少, 以及再生衰老小鼠的骨髓基质微环境。因此, 去势通过恢复骨髓微环境, 并上调关键造血因子及衰老相关的主要调节因子, 从而参与胸腺的再生。

尽管雄激素对 T 细胞稳态有重要作用, 但其作用机制仍不明确。Lai 等<sup>[25]</sup> 发现, 在使用睾丸雌性化小鼠模型的骨髓移植实验中, 非造血细胞中缺乏功能性 AR 的嵌合小鼠显示出胸腺增大, 而骨髓衍



早期T细胞系前体由骨髓迁出至胸腺毛细血管后小静脉进入胸腺内，随即进行阳性选择、阴性选择。孕激素和雄激素与表达在cTECs上的相关受体结合，参与阳性选择；孕激素、雌激素和雄激素与表达在mTECs上的相关受体结合，参与阴性选择。CSL, CBF1/Su(H)/Lag2, 也被称为RBP J $\kappa$ , 是Notch信号的下游分子；TRA, 组织限制性抗原。

图1 性激素作用于TECs的效应

生细胞中缺乏功能性 AR 的小鼠的胸腺则无变化。因此，胸腺基质细胞中的 AR 在胸腺细胞发育中起着关键的作用。Wilhelmson 等<sup>[26]</sup>研究发现，RTEs 既来自胸腺的 T 细胞迁移至次级淋巴器官中，也受到雄激素的调节；小鼠和人类的雄激素去势或剥夺治疗后，RTEs 的比例随之增加。多发性硬化症是一种自身免疫性疾病，由胸腺耐受过程的破坏而引发，Zhu 等<sup>[27]</sup>利用多发性硬化症小鼠模型证实，雄激素通过刺激 Aire<sup>+</sup> mTECs 启动子，促进各种组织限制性抗原 (tissue-restricted antigen, TRA) 的表达来发挥作用 (图 1)。Aire 与 TECs 的高亲和力增加阴性选择，进而达到治疗多发性硬化症的目的。鉴于 TECs 在许多胸腺过程中的核心作用，因此推断 TECs 是雄激素介导的胸腺萎缩和外周 RTEs 调节的靶细胞。

#### 4.2 雌激素

雌激素主要包括雌酮、雌二醇和雌三醇，其中雌二醇是最重要的雌激素。Roggero 等<sup>[28]</sup>证实，雌激素和雌激素类似物参与了自身免疫性疾病的发生发展，而自身免疫耐受与胸腺密切相关<sup>[29]</sup>。Berrih-Aknin 等<sup>[30]</sup>在调节免疫中枢耐受过程的 mTECs 中发现了三种转录调节剂：Aire、FEZ 家族锌指蛋白 2 (FEZ family zinc finger 2, Fezf2) 和 PR

结构域锌指蛋白 -1 (PR domain zinc finger protein 1, PRDM1)。雌激素通过与 mTECs 上的雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合，参与小鼠胸腺 Aire 表达的下调。Aire 的表达具有性别差异性，与雄性小鼠相比，雌性小鼠表现出较低的表达水平，这一发现可以解释雌性小鼠对自身免疫性疾病的易感性以及性别二态性 (图 1)。Dragin 等<sup>[31]</sup>进一步发现，雌性小鼠对自身免疫性疾病的易感性增加部分原因是雌激素分泌增加并作用于胸腺。Shevyrev 等<sup>[32]</sup>报道，雌激素诱导的胸腺萎缩是由骨髓来源的胸腺祖细胞数量减少和胸腺细胞分化异常所导致，给雌性大鼠注射雌激素，导致胸腺细胞数量严重减少和胸腺退化，在雌激素循环水平较高的时期，发现短暂的胸腺萎缩。因此，雌激素不仅参与了自身免疫的调节，还参与胸腺的退化。

#### 4.3 孕激素

孕激素主要在卵巢中产生，孕酮是孕激素中重要的妊娠类固醇，在子宫内膜分化和成熟中发挥作用。FoxN1 是 TECs 和 T 细胞发育的主要调节因子，Ahn 等<sup>[33]</sup>首次发现孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 主要在 FoxN1<sup>+</sup> TECs 上表达，且在怀孕期间其表达特异性上调，并引起胸腺的退化。除此，Wei 等<sup>[34]</sup>发现 FoxN1 和抗凋亡蛋白 (Bcl-xL) 是 Wnt

(Wingless-Int) 信号通路的两个靶点, 孕激素诱导 Wnt4 基因转录水平降低会导致 FoxN1 和 Bcl-xL 的下调, 进而引起胸腺细胞数量和功能的下降。孕鼠胸腺中的 Aire 依赖性基因表达会导致抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞缺失或促进 Treg 的表达, 以上可以确保孕鼠的母胎界面产生免疫耐受。与此观点一致, 有研究表明 Aire 在母体对胎儿的免疫耐受中发挥作用<sup>[35]</sup>。

Paolino 等<sup>[36]</sup> 研究表明, 胸腺在怀孕期间发生退化, 髓质与皮质比例增加。孕激素与淋巴毒素 β 受体 (lymphotoxin β receptor, LTβR) 结合将信号传至 mTECs 祖细胞, 激活非经典 NF-κB 途径并刺激 TECs 表达。NF-κB 受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor-κB, RANK) 与其配体 (RANK ligand, RANKL) 结合后, 能刺激 TECs 增殖<sup>[37]</sup>。Bai 等<sup>[38]</sup> 发现, 孕酮通过 RANK 以依赖于 Aire<sup>+</sup> mTECs 的方式驱动胸腺 Treg 细胞的发育; 小鼠胸腺上皮中 RANK 的消耗导致胎盘中 Treg 细胞的积累减少, 流产次数增加。该研究结果表明, RANK 在怀孕期间促进了激素介导的胸腺 Treg 细胞的发育。

## 5 胸腺肽α1

胸腺素是淋巴生长因子, 由 Goldstein 和 White 于 1966 年首次从小牛胸腺中分离出来。根据等电

点 (pI), 胸腺素可分为 α (pI<5.0)、β (5.0<pI<7.0) 和 γ (pI>7.0) 三类。胸腺肽 α1 (thymosin alpha 1, Tα1) 是一种天然存在的胸腺肽, 可在胸腺和外周淋巴组织以及非淋巴组织中产生, 其中最主要的产生部位在胸腺器官。Tα1 可促进未成熟 T 细胞分化为成熟的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞来增强免疫力<sup>[39]</sup>。Giacomini 等<sup>[40]</sup> 进一步报道, Tα1 调节丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 并通过 MyD88 依赖性途径与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR), 特别是 TLR2/TLR4 相互作用, 以促进外周血中的 T 淋巴细胞成熟。此外, 胸腺素 α1 可以增加外周血中 IL-2、IL-10、IL-12、IFN-α 和 IFN-γ 的水平<sup>[41]</sup>。

Dominari 等<sup>[42]</sup> 发现 Tα1 在淋巴细胞对抗病毒感染方面起着至关重要的作用, 他们的一项临床试验表明, Tα1 恢复了 COVID-19 患者的 CD8<sup>+</sup> T 和 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量, 从而使循环中胸腺来源的幼稚 T 细胞表达增加, 这表明 Tα1 具有增强胸腺细胞输出和抗病毒的能力。Moretti 等<sup>[43]</sup> 研究发现 Tα1 还参与调节免疫应答和影响 Aire 表达, Aire 和 Tα1 之间相互作用, Aire 可以通过调节天冬酰胺内肽酶 (又称 legumain) 的活性来促进前体胸腺肽切割为 Tα1, 而 Tα1 反过来又在转录水平上调节 mTECs 中的 Aire 表达。因此, 该研究证实 Tα1 有助于免疫

表2 激素对胸腺各亚群的作用效应

名称	来源	靶基因/通路	作用效应	参考文献
生长激素	垂体前叶	抑制Caspase3	↑ cTECs ↑ mTECs ↑ 胸腺细胞	[5-6]
糖皮质激素	肾上腺和胸腺	FoxP3	↓ cTECs ↑ Aire 和TRA 表达 ↑ 双阴性T细胞发育	[15, 46-48]
促甲状腺激素	垂体	ERK	↓ cTECs ↓ Aire 和 TRA 表达 ↑ 胸腺细胞和近期胸腺迁出细胞	[16, 18, 20]
雄激素	睾丸	Notch	↓ CCL25, DLL4, IL-7 表达 ↑ Aire 和TRA 表达 ↑ 阳性选择	[23, 25, 27]
雌激素	卵巢	Aire	↓ Aire 和TRA 表达 ↑ 阴性选择	[31-32, 49]
孕激素	卵巢	NF-κB	↓ CCL25, DLL4 ↓ 早期T细胞前体和阴性选择	[36, 38, 50]
胸腺肽α1	胸腺	MAPK	↑ cTECs ↑ 胸腺细胞	[40, 43, 51]

注: 上述激素作用于胸腺各亚群, 即激素的靶细胞包括cTECs、mTECs和胸腺细胞; 箭头针对细胞是指占比, 对于分子表达指的是增强或减弱。

耐受的主要调节因子 Aire 的形成, 并进一步影响 Aire 表达。Tα1 也能通过刺激胸腺细胞将其分化为有生物活性的 T 淋巴细胞, 以及增强自然杀伤细胞活性来调节 Treg 分泌细胞因子<sup>[44]</sup>。Tα1 还可作为某些类型癌症的免疫检查点抑制剂, 包括肝细胞癌、肺癌和黑色素瘤<sup>[45]</sup>。上述研究证实 Tα1 有助于 T 细胞的分化和发育, 同时 Tα1 还可以为肿瘤的临床治疗提供一种新的方法。

## 6 讨论与展望

综上所述, 激素参与了调节胸腺微环境和淋巴细胞的增殖与存活, 以及 T 细胞库的选择。激素与胸腺上皮细胞受体结合, 调控 TECs 功能。同时, 激素通过作用于胸腺细胞的受体调节胸腺的发育 (表 1、2)。激素调控胸腺生理的机制复杂, 包括激素与胸腺之间的相互作用、激素与激素之间的相互作用, 然而更多的机制有待进一步阐述。多种因素参与增龄性胸腺衰退, 胸腺衰退又必然导致胸腺相关性自身免疫疾病、感染以及肿瘤的发生风险增加<sup>[52]</sup>。可以预见, 以激素为代表的治疗有望被开发为一种恢复个体免疫的新手段, 从而达到抗肿瘤、抗感染等目的。

### [参 考 文 献]

- [1] Ribeiro C, Alves NL, Ferreira P. Medullary thymic epithelial cells: deciphering the functional diversity beyond promiscuous gene expression. *Immunol Lett*, 2019, 215: 24-7
- [2] Yan F, Mo X, Liu J, et al. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 7175-84
- [3] Sato K, Kato A, Sekai M, et al. Physiologic thymic involution underlies age-dependent accumulation of senescence-associated CD4<sup>+</sup> T cells. *J Immunol*, 2017, 199: 138-48
- [4] Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y. Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan. *Biogerontology*, 2016, 17: 55-9
- [5] Lee JH, Kim TJ, Kim JW, et al. The anti-apoptotic effect of ghrelin on restraint stress-induced thymus atrophy in mice. *Immune Netw*, 2016, 16: 242-8
- [6] Lins MP, De Araujo Vieira LF, Rosa AA, et al. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes *in vitro*. *Biol Res*, 2016, 49: 37
- [7] Jacobson JM, Wang H, Bordi R, et al. A randomized controlled trial of palifermin (recombinant human keratinocyte growth factor) for the treatment of inadequate CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte recovery in patients with HIV-1 infection on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66: 399-406
- [8] Herasimtschuk AA, Hansen BR, Langkilde A, et al. Low-dose growth hormone for 40 weeks induces HIV-1-specific T cell responses in patients on effective combination antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol*, 2013, 173: 444-53
- [9] Marchetti MC, Di Marco B, Cifone G, et al. Dexamethasone-induced apoptosis of thymocytes: role of glucocorticoid receptor-associated Src kinase and caspase-8 activation. *Blood*, 2003, 101: 585-93
- [10] Chung CS, Chen Y, Grutkoski PS, et al. SOCS-1 is a central mediator of steroid-increased thymocyte apoptosis and decreased survival following sepsis. *Apoptosis*, 2007, 12: 1143-53
- [11] Chen Y, Qiao S, Tuckermann J, et al. Thymus-derived glucocorticoids mediate androgen effects on thymocyte homeostasis. *FASEB J*, 2010, 24: 5043-51
- [12] Taves MD, Hamden JE, Soma KK. Local glucocorticoid production in lymphoid organs of mice and birds: functions in lymphocyte development. *Horm Behav*, 2017, 88: 4-14
- [13] Mittelstadt PR, Taves MD, Ashwell JD. Cutting edge: *de novo* glucocorticoid synthesis by thymic epithelial cells regulates antigen-specific thymocyte selection. *J Immunol*, 2018, 200: 1988-94
- [14] Taves MD, Mittelstadt PR, Presman DM, et al. Single-cell resolution and quantitation of targeted glucocorticoid delivery in the thymus. *Cell Rep*, 2019, 26: 3629-42 e4
- [15] Prenek L, Litvai T, Balazs N, et al. Regulatory T cells are less sensitive to glucocorticoid hormone induced apoptosis than CD4<sup>+</sup> T cells. *Apoptosis*, 2020, 25: 715-29
- [16] Ma L, Gagnon A, Landry A, et al. Thyroid-stimulating hormone-stimulated human adipocytes express thymic stromal lymphopoietin. *Horm Metab Res*, 2018, 50: 325-30
- [17] Schluter A, Horstmann M, Diaz-Cano S, et al. Genetic immunization with mouse thyrotrophin hormone receptor plasmid breaks self-tolerance for a murine model of autoimmune thyroid disease and Graves' orbitopathy. *Clin Exp Immunol*, 2018, 191: 255-67
- [18] Wu K, Zhao M, Ma C, et al. Thyrotropin alters T cell development in the thymus in subclinical hypothyroidism mouse model. *Scand J Immunol*, 2017, 85: 35-42
- [19] Stefan M, Wei C, Lombardi A, et al. Genetic-epigenetic dysregulation of thymic TSH receptor gene expression triggers thyroid autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 12562-7
- [20] Fernando R, Lu Y, Atkins SJ, et al. Expression of thyrotropin receptor, thyroglobulin, sodium-iodide symporter, and thyroperoxidase by fibrocytes depends on AIRE. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E1236-44
- [21] Schwartz N, Verma A, Bivens CB, et al. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863: 2289-98
- [22] Dumont-Lagacé M, St-Pierre C, Perreault C. Sex

- hormones have pervasive effects on thymic epithelial cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 12895
- [23] Velardi E, Tsai JJ, Holland AM, et al. Sex steroid blockade enhances thymopoiesis by modulating Notch signaling. *J Exp Med*, 2014, 211: 2341-9
- [24] Khong DM, Dudakov JA, Hammett MV, et al. Enhanced hematopoietic stem cell function mediates immune regeneration following sex steroid blockade. *Stem Cell Reports*, 2015, 4: 445-58
- [25] Lai KP, Lai JJ, Chang P, et al. Targeting thymic epithelia AR enhances T-cell reconstitution and bone marrow transplant grafting efficacy. *Mol Endocrinol*, 2013, 27: 25-37
- [26] Wilhelmson AS, Lantero Rodriguez M, Johansson I, et al. Androgen receptors in epithelial cells regulate thymopoiesis and recent thymic emigrants in male mice. *Front Immunol*, 2020, 11: 1342
- [27] Zhu ML, Bakhru P, Conley B, et al. Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *Nat Commun*, 2016, 7: 11350
- [28] Roggero E, Del Rey A, Wildmann J, et al. Glucocorticoids and sympathetic neurotransmitters modulate the acute immune response to *Trypanosoma cruzi*. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1437: 83-93
- [29] Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 393-427
- [30] Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N. AIRE: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1412: 21-32
- [31] Dragin N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, et al. Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest*, 2016, 126: 1525-37
- [32] Shevyrev D, Tereshchenko V, Kozlov V, et al. Phylogeny, structure, functions, and role of Aire in the formation of T-cell subsets. *Cells*, 2022, 11: 194
- [33] Ahn SH, Nguyen SL, Kim TH, et al. Nuclear progesterone receptor expressed by the cortical thymic epithelial cells dictates thymus involution in murine pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 846226
- [34] Wei T, Zhang N, Guo Z, et al. Wnt4 signaling is associated with the decrease of proliferation and increase of apoptosis during age-related thymic involution. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 7568-76
- [35] Warren BD, Ahn SH, McGinnis LK, et al. Autoimmune regulator is required in female mice for optimal embryonic development and implantation. *Biol Reprod*, 2019, 100: 1492-504
- [36] Paolino M, Kogelgruber R, Cronin SJF, et al. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy. *Nature*, 2021, 589: 442-7
- [37] Liang Z, Zhang Q, Dong X, et al. mTORC2 negatively controls the maturation process of medullary thymic epithelial cells by inhibiting the LT $\beta$ R/RANK-NF- $\kappa$ B axis. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 4725-37
- [38] Bai J, Zhang L, Zhao Z, et al. Expression of melatonin receptors and CD4 in the ovine thymus, lymph node, spleen and liver during early pregnancy. *Immunology*, 2020, 160: 52-63
- [39] Severa M, Zhang J, Giacomini E, et al. Thymosins in multiple sclerosis and its experimental models: moving from basic to clinical application. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 27: 52-60
- [40] Giacomini E, Severa M, Cruciani M, et al. Dual effect of Thymosin  $\alpha$ 1 on human monocyte-derived dendritic cell in vitro stimulated with viral and bacterial toll-like receptor agonists. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15 Suppl 1: S59-70
- [41] Tuthill C, Rios I, De Rosa A, et al. Thymosin  $\alpha$ 1 continues to show promise as an enhancer for vaccine response. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1270: 21-7
- [42] Dominari A, Hathaway Iii D, Pandav K, et al. Thymosin  $\alpha$ 1: a comprehensive review of the literature. *World J Virol*, 2020, 9: 67-78
- [43] Moretti S, Oikonomou V, Garaci E, et al. Thymosin  $\alpha$ 1: burying secrets in the thymus. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15 Suppl 1: S51-8
- [44] Pica F, Chimenti MS, Gaziano R, et al. Serum thymosin  $\alpha$ 1 levels in patients with chronic inflammatory autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186: 39-45
- [45] Tuthill C, Rios I, Mcbeath R. Thymosin  $\alpha$ 1: past clinical experience and future promise. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194: 130-5
- [46] Popa I, Zubkova I, Medvedovic M, et al. Regeneration of the adult thymus is preceded by the expansion of K5<sup>+</sup>K8<sup>+</sup> epithelial cell progenitors and by increased expression of Trp63, cMyc and Tcf3 transcription factors in the thymic stroma. *Int Immunol*, 2007, 19: 1249-60
- [47] Pérez AR, De Meis J, Rodriguez-Galan MC, et al. The thymus in chagas disease: molecular interactions involved in abnormal T-cell migration and differentiation. *Front Immunol*, 2020, 11: 1838
- [48] Rocamora-Reverte L, Reichardt HM, Villunger A, et al. T-cell autonomous death induced by regeneration of inert glucocorticoid metabolites. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2948
- [49] Wang C, Dehghani B, Magrisso IJ, et al. GPR30 contributes to estrogen-induced thymic atrophy. *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 636-48
- [50] Taves MD, Ashwell JD. Effects of sex steroids on thymic epithelium and thymocyte development. *Front Immunol*, 2022, 13: 975858
- [51] Chen JH, Zhang XG, Jiang YT, et al. Bioactivity and pharmacokinetics of two human serum albumin-thymosin  $\alpha$ 1-fusion proteins, rHSA-Ta1 and rHSA-L-Ta1, expressed in recombinant *Pichia pastoris*. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59: 1335-45
- [52] Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Dearden L, et al. Exploring telomere dynamics in aging male rat tissues: can tissue-specific differences contribute to age-associated pathologies? *Gerontology*, 2021, 67: 233-42