

· 临床研究 ·

血清甲状腺素水平及细胞免疫功能的增龄性变化

张源源¹, 吴 军^{1*}, 刘 泽¹, 李 薇², 王小春², 张卫云², 彭 艳¹, 冯德光¹,
刘 凌¹, 王鲁妮¹, 刘 坚¹

(广州军区广州总医院: ¹老年病中心, ²检验科, 广州 510000)

【摘要】目的 探讨血清甲状腺素水平与细胞免疫功能的增龄性变化。**方法** 在完善 SENIEUR 协议的基础上筛选出 78 例高龄健康老年组 (≥ 80 岁)、128 例非高龄健康老年组 (60~79 岁)、60 例非老年健康体检组 (20~59 岁)。采用化学发光法检测血清甲状腺素水平; 流式细胞仪检测外周血单个核细胞 (PBMC) 表面人白细胞抗原 DR 位点 (HLA-DR) 的表达, T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (NK 细胞) 的绝对值以及 T 细胞亚群 $CD4^+/CD8^+$ 的比值; 各组随机选择 10 例体检者, 分离 PBMC 获得 T 细胞, 用四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 法检测 T 细胞经体外植物血凝素 (PHA) 刺激后的增殖能力。**结果** 3 组健康体检者的血清三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、四碘甲状腺原氨酸 (T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离四碘甲状腺原氨酸 (FT_4) 以及血清促甲状腺素 (TSH) 水平均无显著性差异 ($P > 0.05$); 3 组健康体检者的 PBMC 表面 HLA-DR 的表达以及外周血 T 细胞、NK 细胞、B 细胞数目的绝对值均无显著性差异 ($P > 0.05$), $CD4^+$, $CD8^+$ 的 T 细胞亚群绝对值以及 $CD4^+/CD8^+$ 比值无显著性差异 ($P > 0.05$); 3 组 T 细胞在体外经 PHA 刺激后其增殖能力有显著性差异, 非老年健康体检组最强、高龄健康老年组最弱 ($P < 0.05$)。**结论** 在完善 SENIEUR 协议基础上选择研究对象, 结果发现, 健康体检者的血清甲状腺素水平随增龄无明显变化, 外周血免疫细胞数量随增龄也无明显改变, 但免疫细胞的功能随增龄明显减低。

【关键词】 老年人, 80 以上; 甲状腺激素; 免疫, 细胞; SENIEUR 协议

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00151

Aging-associated changes in serum thyroid hormone levels and cellular immune function

ZHANG Yuanyuan¹, WU Jun^{1*}, LIU Ze¹, LI Wei², WANG Xiaochun², ZHANG Weiyun², PENG Yan¹,
FENG Deguang¹, LIU Ling¹, WANG Luni¹, Liu Jian¹

(¹Geriatrics Center, ²Clinical Laboratory, Guangzhou General Hospital, Guangzhou Military Command, Guangzhou 510000, China)

【Abstract】 Objective To investigate aging-associated changes in serum thyroid hormone levels and cellular immune function. **Methods** Three groups of healthy subjects were recruited based on SENIEUR protocol criteria: group A, aged over 80 years ($n=78$); group B, aged 60–79 years ($n=128$); and group C, aged 20–59 years ($n=60$). Serum thyroid hormone level was determined by chemiluminescence method. Peripheral blood T cells, B cells, and NK cells numbers were evaluated by flow cytometry and T cell subsets $CD4^+/CD8^+$ ratios were also calculated. In addition, 10 subjects were randomly selected from each group and their T cells were isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMC); T cell proliferation after phytohemagglutinin (PHA) stimulation was determined by MTT assays. **Results** There was no significant difference in T_3 thyroid hormone (T_3), T_4 thyroid hormone (T_4), free T_3 (FT_3), free T_4 (FT_4) and thyroid stimulating hormone (TSH) among the three groups ($P > 0.05$). There was no marked difference in PBMC surface HLA-DR expression, as well as the absolute numbers of peripheral blood T cells, NK cells, or B cells among the three groups ($P > 0.05$). Moreover, no significant difference was observed in the numbers of $CD4^+$ cells, $CD8^+$ cells, or the $CD4^+/CD8^+$ ratios ($P > 0.05$). However, T cell proliferation was markedly increased after PHA stimulation, with the highest level in group C and the lowest level in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The study recruits subjects based on the SENIEUR protocol criteria, and our findings suggest that the levels of serum thyroid hormone and the numbers of immune cells remain unchanged with increasing age. However, there is a trend for decreased cellular immune function with increasing age.

收稿日期: 2012-01-09; 修回日期: 2012-02-08

吴军为共同第一作者

基金项目: 广东省自然科学基金(8151001002000022)

通讯作者: 吴 军, Tel: 020-36653488, E-mail: gzlbnkwujun@hotmail.com

【Key words】 aged, 80 and over; thyroxin; immunity, cellular; SENIEUR protocol

This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (8151001002000022)

全球人口老龄化骤进促进了老年医学的发展,其中以内分泌-免疫为轴心,探讨衰老的本质成为当今老年医学研究的关键课题。国内外关于甲状腺功能及细胞免疫功能的增龄性研究结果不甚相同。在甲状腺功能增龄性研究中,大多数结果均表明,血清三碘甲状腺原氨酸(T_3 thyroid hormone, T_3)水平随增龄下降,血清四碘甲状腺原氨酸(T_4 thyroid hormone, T_4)和游离 T_4 (free T_4 , FT_4)水平在老年组和年轻组之间无显著性差异,而血清促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)的结果则存在争议^[1-3]。在细胞免疫功能的增龄性研究中,大多数结果均提示,各种淋巴细胞绝对值随着机体的衰老呈下降趋势^[4-7]。各研究结果不尽相同的原因不外乎研究人群的选择性差异及检测技术的差异,其中研究人群的选择性差异对血清甲状腺素水平及细胞免疫功能的影响较大。因此,本研究在选择研究对象时在国际公认的 SENIEUR 协议^[8,9]的基础上,进行了完善及补充,尽量排除目前临床上所发现的所有对血清甲状腺素水平及细胞免疫功能有影响的因素。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2011 年 2 月至 2011 年 9 月在广州军区广州总医院老年病研究所及体检中心行健康体检者(自我评价健康者)。通过问卷方式了解调查对象基础疾病史、营养状况、生活方式及以往体检结果,并进行常规体格检查,包括血常规、血液生化、X 线胸部正位片、腹部超声、心电图、心脏彩超等检查。

研究对象的选择在 SENIEUR 协议的基础上,增加了以下条件:(1)入选者必须排除以下疾病:内分泌系统疾病、代谢性疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫性疾病、高血压病、脑出血、脑梗死、帕金森病、各种痴呆、急性冠脉综合征、严重瓣膜病、严重心律失常、慢性阻塞性肺病、精神性疾病(包括抑郁症、焦虑症、强迫症、精神分裂症、神经衰弱等)、肌肉疾病、风湿性疾病等;(2)入选者必须近半年内无禁食、饥饿、感染、创伤、手术或经受其他应激反应;(3)入选者必须无接触化学毒物史,无接触放射线物质史(如从事放射科、介入检查和治疗的工作者、核医学科工作者等),无干

扰甲状腺功能药物的治疗史(包括应用咪塞米、胺碘酮、糖皮质激素、含碘造影剂、吗啡、大剂量 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利福平、苯妥英钠、卡马西平等),无干扰免疫功能药物的治疗史;(4)入选者体质质量指数(body mass index, BMI)在正常范围内($19 \sim 25 \text{ kg/m}^2$),血压在正常范围内 $90 \sim 150/60 \sim 90 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),每日可步行至少 1 km 以上或行其他运动 1 h 以上(如气功、太极拳、乒乓球、游泳、羽毛球、门球、跳舞、家务活等),饮食相对均衡,每日有较高质量的睡眠达 5 h 以上,体检前无熬夜、劳累以及其他任何不适现象;(5)经上述筛选后再根据体检抽血结果排除以下情况:外周血常规提示有三系异常(白细胞、红细胞及血小板异常)、肝功能异常(天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶及 γ -谷氨酰转肽酶异常)、肾功能异常(血肌酐、尿素氮异常)、低蛋白血症(总蛋白、白蛋白异常)、心功能不全(脑钠肽 $> 100 \text{ ng/L}$)以及血糖异常者(空腹血糖 $> 6.0 \text{ mmol/L}$,餐后 2 h 血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$)。

经上述严格筛选后共入选 78 例高龄健康老年人($80 \sim 102$ 岁),其中男 43 例,女 35 例,平均年龄(85.7 ± 4.6)岁;128 例非高龄健康老年人($60 \sim 79$ 岁),其中男 78 例,女 50 例,平均年龄(69.3 ± 5.2)岁;同时选择 60 例非老年健康体检者($20 \sim 59$ 岁)作为对照,其中男性 35 例、女性 25 例,平均年龄(34.6 ± 9.5)岁。3 组之间性别构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器和试剂

甲状腺功能 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 的检测试剂为德国罗氏公司产品;Beckman Access 分析仪为德国拜尔公司产品。人类白细胞抗原 DR 位点(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)-FITC、CD14-PE、小鼠 IgG₁-FITC、三色免疫荧光抗体 CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP、四色免疫荧光抗体 CD3-FITC/CD16⁺CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC、溶血素均为美国 BD Biosciences 公司产品;Ficoll 淋巴细胞分离液为上海生化试剂二厂产品;RPMI-1640、10%胎牛血清、植物血凝素(phytohemagglutinin, PHA)、二甲基亚砜(DMSO)、四甲基偶氮唑蓝(MTT)均为美国 Sigma 公司产品;血细胞分离机为 Cobe Spectra 公司产品;二氧化碳孵箱

(RKI) 购自日本; 超净工作台 (SW-CT-IFD) 购自苏州; 尼龙毛柱 (Nylon Fiber column T) 购自日本 WAKO 公司; 酶标仪 (BIOCELL HT) 为奥地利 Anthos Labtec Instruments Ges.m.b.H 公司产品; FACS Calibur 流式细胞仪为美国 BD 公司产品; 溶血素、Image 免疫散射分析仪均为 Beckman Culture 公司产品。

1.3 测定方法

1.3.1 血清甲状腺素水平 所有受检者, 采晨起空腹静脉血 4 ml, 在 Beckman Access 分析仪上用化学发光法检测 T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 , TSH, 正常参考范围: T_3 , 1.3~3.1 nmol/L, T_4 , 66~81 nmol/L, FT_3 , 2.8~7.1 pmol/L, FT_4 , 12~22 pmol/L, TSH, 0.27~4.2 mIU/L。

1.3.2 外周血单核细胞(peripheral blood monocytes, PBMC) 表面 HLA-DR 的表达 取 EDTA 抗凝静脉全血标本分别加入测定、同型对照两管(各 100 μ l), 于测定管中加入 20 μ l HLA-DR-FITC、20 μ l CD14-PE, 同型对照管中加入 20 μ l 小鼠 IgG₁-FITC、20 μ l CD14-PE, 置室温避光反应 15 min; 每管加入溶血素 2 ml, 室温避光溶血 10 min, 1000 r/min 离心 5 min, 弃上清; 每管加入 PBS 2 ml, 1000 r/min 离心 5 min, 弃上清; 振荡混匀, 2 h 内用流式细胞仪检测。

1.3.3 外周血 T 细胞绝对值及亚群分析、NK (nature killer cell) 细胞及 B 细胞绝对值 向绝对值管中分别加入三色免疫荧光抗体 CD4-FITC/CD8-PE/CD3-PerCP、四色免疫荧光抗体 CD3-FITC/CD16⁺CD56-PE/CD45-PerCP/CD19-APC 各 20 μ l, 再各自加入 EDTA 抗凝静脉全血标本 50 μ l, 混匀, 室温避光 15 min, 加入溶血素 2 ml, 室温避光溶血 15 min, 2 h 内用流式细胞仪检测。CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD16⁺56⁺、CD3⁺CD19⁺分别代表总 T 细胞、辅助性 T 淋巴细胞(T_H)、细胞毒性 T 淋巴细胞(T_S)、NK 细胞及 B 淋巴细胞。

1.3.4 T 淋巴细胞增殖能力 随机抽 3 组受检者外周肝素抗凝血各 10 份, 每份抗凝血 30 ml, 2000 r/min 离心 20 min, 去除血清, 用 D-Hanks 液稀释至 30 ml, 加入含有淋巴细胞分离液 50 ml 的离心管中, 2000 r/min

离心 20 min, 吸取白膜层, 即获得 PBMC。RPMI-1640 培养液洗涤 3 次后, 调整细胞密度为 1×10^6 /ml, 加入凝血酶晃动后, 离心并去除血小板, 注入预先用 37℃ 预热含 20% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液平衡过的尼龙毛柱内, 密封, 37℃ 孵育 1~2 h, 以适量 37℃ 预热 RPMI-1640 培养液分次洗柱, 洗下的悬液即为回收的 T 淋巴细胞, 用含 20% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液调整细胞密度为 1×10^6 /ml。上述密度的 T 淋巴细胞以每孔 100 μ l 加入 96 孔培养板中, 再加入 PHA, 刺激终浓度为 15 μ g/ml, 每孔终液体积 200 μ l, 同时设对照孔(无 PHA), 每样品设置 3 复孔。在 5% CO₂、37℃ 条件下培养 48 h, 加入 MTT 20 μ l (5g/L), 于 5% CO₂、37℃ 条件下继续培养 4 h, 离心、弃上清, 加入 DMSO 100 μ l/孔溶解结晶, 用酶标仪双波长检测(检测波长 570 nm, 参考波长 630 nm), 测定吸光度(OD)值, 并计算刺激指数(stimulation index, SI), $SI = OD_{\text{实验孔}} / OD_{\text{对照孔}}$

1.4 统计学处理

由 SPSS 13.0 统计软件完成, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料组间比较采用单项方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受检者血清甲状腺素水平的增龄性变化

高龄健康老年组、非高龄健康老年组和非老年健康体检组健康体检者的血清 T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 及 TSH 水平差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 3 组受检者 PBMC 表面 HLA-DR 的表达、淋巴细胞绝对值及亚群分析

3 组受检者 PBMC 表面 HLA-DR 的表达、T 淋巴细胞、NK 细胞及 B 淋巴细胞的绝对值差异均无统计学意义(P > 0.05), 3 组受检者之间 CD4⁺, CD8⁺ T 淋巴细胞亚群绝对值以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值差异也无统计学意义(P > 0.05; 表 2)。

2.3 3 组受检者 T 淋巴细胞的刺激增殖功能

3 组受检者外周肝素抗凝血各 10 份, 检测其 T 淋巴细胞增殖能力, 发现高龄健康老年组(5.7 ± 1.9)、非高龄健康老年组(8.6 ± 2.6)、非老年健康

表 1 3 组受检者血清甲状腺素水平
Table 1 Serum thyroid hormone levels of subjects in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
高龄健康老年组	78	1.99 ± 0.57	98.80 ± 23.05	3.86 ± 1.28	13.66 ± 2.50	3.40 ± 1.13
非高龄健康老年组	128	2.04 ± 0.58	105.10 ± 28.60	4.26 ± 1.34	14.28 ± 2.43	3.06 ± 1.09
非老年健康体检组	60	2.14 ± 0.59	107.03 ± 28.70	4.30 ± 1.24	14.55 ± 3.15	3.05 ± 1.00

注: T_3 : 血清三碘甲状腺原氨酸; T_4 : 血清四碘甲状腺原氨酸; FT_3 : 游离 T_3 ; FT_4 : 游离 T_4 ; TSH: 血清促甲状腺素

表 2 3 组受检者 T 细胞、NK 细胞、B 细胞绝对值及 T 细胞亚群分析
Table 2 Absolute numbers of T cell, NK cell, B cell and subsets of T cells of subjects in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HLA-DR (%)	CD3	CD4 ⁺ /CD3	CD8 ⁺ /CD3	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD16 ⁺ /56 ⁺ /45	CD19 ⁺ /45
高龄健康老年组	78	89.83 ± 7.18	1189.9 ± 319.5	676.8 ± 208.1	512.8 ± 143.7	1.36 ± 0.34	212.2 ± 99.1	236.2 ± 100
非高龄健康老年组	128	87.57 ± 8.95	1272.4 ± 261.3	731.2 ± 185.6	540.7 ± 125.7	1.39 ± 0.36	198.1 ± 92.5	208.1 ± 106.2
非老年健康体检组	60	87.20 ± 8.81	1275.3 ± 326.7	712.2 ± 205.4	563.1 ± 158.8	1.30 ± 0.33	176.1 ± 81.3	207.9 ± 91.1

体检组 (11.9 ± 2.8), 3 组受检者其 T 淋巴细胞的刺激增殖作用随增龄而减低 ($P < 0.05$)。

3 讨 论

我们知道, 甲状腺功能受许多因素的调节。首先, 血清甲状腺素水平受下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节, 而 TSH 呈脉冲式释放, 且具有昼夜节律性, 老年人尤其高龄老人痴呆、抑郁症、帕金森病及严重的全身性疾病均可使 TSH 分泌减少而损害其昼夜节律, 继而影响血清甲状腺素水平^[10,11]; 其次, 在肿瘤、严重感染或长期反复慢性感染、创伤、大手术、系统性疾病后期 (肾功能不全、肝功能衰竭、心功能不全) 以及多种危重症情况下, 血清甲状腺激素水平还可受甲状腺激素外周代谢障碍、甲状腺激素结合球蛋白的改变、细胞因子的作用等影响^[12-14]; 另外, 老年人口服药物较多, 许多药物对血清甲状腺素水平有影响, 如老年人房颤发病率较高, 常因口服胺碘酮或其他抗心律失常药物而导致甲状腺功能异常^[15,16]。本研究在严格筛选研究对象后得出的结果显示, 血清甲状腺素水平包括 T₃, T₄, FT₃, FT₄ 及 TSH 均无增龄性变化, 提示健康长寿老人具有相对正常的血清甲状腺素水平, 即正常的血清甲状腺素水平是健康长寿的标志之一; 但老年人甲状腺素的代谢较年轻人相对延迟, 老年人甲状腺素的“工作效率”较年轻人也相对减低^[17,18]。不同的研究报告, 老年人血清甲状腺素水平可降低或正常或升高。弗明汉心脏病研究对一个社区人群的随机抽样调查也显示, 甲状腺功能正常的老年人其 TSH 水平与年轻人相同; 另一项健康百岁老人 (100~110 岁) 研究显示, 百岁老人血清平均 TSH 水平低于 65~80 岁的老年人, 且百岁老人的 FT₃ 水平也较低; 还有研究显示, 正常老年人在 80 岁以上时, TSH 可保持不变, 而当 100 岁以上身体极度衰老时则下降。多数研究分析显示, 80 岁之前甲状腺功能基本保存, 80 岁以上随年龄增长越远, 甲状腺功能减退越明显, 可能与 TSH 分泌减少和脱碘酶的活性降低有关^[17,18]。

老年人因生活环境、健康状况、精神状态不同, 机体免疫功能可能存在很大差异。精神应激、孤独、

胃肠功能减弱而引起的营养不良、蛋白质摄入不足、维生素缺乏 (尤其是具有抗氧化作用的维生素 A, C, E 等)、微量元素供不应求 (尤其是对免疫功能淋巴细胞增殖应答至关重要的锌等), 都会促使免疫功能衰退^[19,20]。还有一些老年人用药也会引起淋巴细胞及中性粒细胞减少, 如解热镇痛药、非类固醇抗炎药、类固醇药物、抗生素、抗抑郁药物、降压药、别嘌呤醇等皆可抑制免疫功能^[21,22]。因此, 在进行细胞免疫功能随增龄改变的研究时, 入选者同样需要经过上述程序进行严格筛选。本研究结果显示, 健康老人 T 淋巴细胞以及 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的绝对值随增龄均无明显变化, 且 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的比值随增龄也无明显变化; 健康老人 NK 细胞及 B 淋巴细胞的绝对值随增龄无明显变化; 但 T 淋巴细胞的增殖能力随增龄减低。我们知道, 树突状细胞在摄取抗原或受到某些刺激因子刺激后分化成熟, 将抗原呈递给初始 T 细胞并激活 T 细胞, T 淋巴细胞介导的特异性免疫在机体免疫应答过程中占据核心作用; 而 T 细胞活化首先表现为增殖 (T 细胞的增殖能力往往被作为人体免疫潜能的指征)。本研究结果提示, T 细胞的增殖能力随增龄减低, 可能与老年人淋巴细胞膜的脂质组成中胆固醇与磷脂的比率增高、致使细胞膜黏度增加、淋巴细胞的增殖应答降低有关^[23]。我们认为, T 淋巴细胞的增殖能力随增龄减低与高龄老人免疫功能低下、感染性疾病发病率明显增加有关。

21 世纪人口的老龄化对人类社会是一个重大的挑战, 其中内分泌-免疫网络功能的增龄性变化与机体衰老有着重要相关性。在衰老研究中, 选择研究对象时应该排除各种疾病、医疗干预、不健康生活方式等除年龄外一切对内分泌功能及免疫功能有影响的因素。即使是国际公认的 SENIEUR 协议, 也不能满足本研究对研究对象的筛选条件, 故我们在进行衰老研究时, 对 SENIEUR 协议进行了完善和补充。本研究在 8 个月的时间内从 28 376 例自认为健康的老年体检者中共筛选出 78 例高龄健康老年人、128 例非高龄健康老年人进行了研究。虽然入选的老年人尤其是高龄老人数量较少, 研究结果会低估一般老年人群甲状腺功能及细胞免疫功能衰退

的程度,但只有这样才能真正证明衰老对甲状腺功能及细胞免疫功能的直接影响。

【参考文献】

- [1] de Craen AJ, Oleksik AM, Maier AB, *et al.* Causes of health and disease in old age: new insights from the Leiden Research Program on Ageing[J]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*, 2009, 40(6): 237-243.
- [2] Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE, *et al.* Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(7): 1013-1022.
- [3] Chahal HS, Drake WM. The endocrine system and ageing[J]. *J Pathol*, 2007, 211(2): 173-180.
- [4] Klarenbeek PL, Tak PP, van Schaik BD, *et al.* Human T-cell memory consists mainly of unexpanded clones[J]. *Immunol Lett*, 2010, 133(1): 42-48.
- [5] Naumova E, Ivanova M, Pawelec G. Immunogenetics of ageing[J]. *Int J Immunogenet*, 2011, 38(5): 373-381.
- [6] Kaszubowska L, Kaczor JJ, Hak L, *et al.* Sensitivity of natural killer cells to activation in the process of ageing is related to the oxidative and inflammatory status of the elderly[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2011, 62(1): 101-109.
- [7] Crétel E, Veen I, Pierres A, *et al.* Immune profile of elderly patients admitted in a geriatric short care unit[J]. *Rev Med Interne*, 2011, 32(5): 275-282.
- [8] Ligthart GJ, Corberand JX, Geertzen HG, *et al.* Necessity of the assessment of health status in human immunogerontological studies: evaluation of the SENIEUR protocol[J]. *Mech Ageing Dev*, 1990, 55(1): 89-105.
- [9] Ligthart GJ, Corberand JX, Fournier C, *et al.* Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENIEUR protocol[J]. *Mech Ageing Dev*, 1984, 28(1): 47-55.
- [10] Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, *et al.* Parkinson's disease and thyroid dysfunction[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004, 10(6): 381-383.
- [11] de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, *et al.* Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(4): 545-554.
- [12] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. *J Endocrinol*, 2010, 205(1): 1-13.
- [13] Das BK, Agarwal P, Agarwal JK, *et al.* Serum cortisol and thyroid hormone levels in neonates with sepsis[J]. *Indian J Pediatr*, 2002, 69(8): 663-665.
- [14] Abozenah H, Shoeb S, Sabry A, *et al.* Relation between thyroid hormone concentration and serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients with nonthyroidal illness including chronic kidney disease[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2008, 2(1): 16-23.
- [15] Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, *et al.* Thyroid diseases in elderly[J]. *Minerva Endocrinol*, 2011, 36(3): 211-231.
- [16] Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6): 2529-2535.
- [17] Mazzocchi G, Pazienza V, Piepoli A, *et al.* Hypothalamus-hypophysis-thyroid axis function in healthy aging[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010, 24(4): 433-439.
- [18] Iglesias P, Muñoz A, Prado F, *et al.* Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology and clinical outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(6): 961-967.
- [19] Inoue D. Frontiers in vitamin D; basic research and clinical application. Vitamin D regulation of macrophage -dependent innate immunity[J]. *Clin Calcium*, 2011, 21(11): 82-89.
- [20] Kim JS, Sampson HA. Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, [Epub ahead of print].
- [21] Tsang JY, Li D, Ho D, *et al.* Novel immunomodulatory effects of adiponectin on dendritic cell functions[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(5): 604-609.
- [22] Gorgani NN, Thathaisong U, Mukaro VR, *et al.* Regulation of CR1g expression and phagocytosis in human macrophages by arachidonate, dexamethasone, and cytokines[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1310-1318.
- [23] Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, *et al.* Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(6): 425-434.

(编辑:任开环)