

网络出版时间:2016-4-19 11:04:48 网络出版地址:http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160419.1104.036.html

## Graves 病<sup>131</sup>I 或抗甲状腺药物治疗前后 外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> 调节性 T 细胞的变化

杨 静,潘天荣,杜益君,钟 兴

**摘要** 目的 探讨调节性 T 细胞(Treg)在 Graves 病(GD)患者外周血中变化,以及<sup>131</sup>I 或抗甲状腺药物(ATD)治疗后其变化趋势,寻找评价<sup>131</sup>I 和 ATD 治疗疗效的新指标。方法 健康者 40 例设为对照组,初诊 GD 患者 40 例设为 GD 组,并将 GD 组随机分成<sup>131</sup>I 治疗组(20 例)及 ATD 治疗组(20 例)。检测<sup>131</sup>I 治疗组、ATD 治疗组治疗前、治疗后及对照组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 比例、白介素-10(IL-10)、转化生长因子-β1(TGF-β1)水平,通过统计学软件处理相关结果。结果 ① 治疗前 GD 组 Treg 比例较对照组明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );② <sup>131</sup>I 治疗组、ATD 治疗组治疗后第 3 个月及第 6 个月 Treg 比例较治疗前均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );③ 治疗后第 3 个月及第 6 个月,ATD 治疗组 Treg 比例与<sup>131</sup>I 治疗组差异无统计学意义;④ 治疗前 GD 组 IL-10、TGF-β1 水平较对照组均降低,治疗后 6 个月,细胞因子水平较治疗前均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),各时间点<sup>131</sup>I 治疗组与 ATD 治疗组之间,细胞

因子差异无统计学意义。**结论** GD 患者 Treg 比例和功能显著降低,治疗后部分恢复,因此,对于甲亢患者,Treg 可能是评价免疫状态及治疗后病情缓解的指标之一。

**关键词** Graves 病;调节性 T 细胞;碘 131;抗甲状腺药物  
**中图分类号** R 581.1

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2016)05-0691-05

Graves 病(Graves disease, GD)又称弥漫性毒性甲状腺肿,是一种器官特异性自身免疫性疾病,主要表现为高代谢症候群、弥漫性甲状腺肿、突眼等多系统综合征,其主要内科治疗方法为抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)和放射性<sup>131</sup>I 治疗。但目前 GD 发病机制尚未完全清楚,并且治疗效果、复发率的评价等尚无确切指标。调节性 T 细胞(Treg)自 1995 年被首次发现以来<sup>[1]</sup>,一直是免疫学者的研究热点,其通过释放抑制性细胞因子,抑制效应 T 细胞的功能,参与多种免疫抑制疾病的发生发展。Saitoh et al<sup>[2]</sup>发现 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞与锯齿类动物 GD 的发生及病情严重程度相关。该研究旨在研究 GD 患者外周血 Treg 细胞比例及功能变化,以及<sup>131</sup>I 和 ATD 治疗后其变化趋势,寻找评价<sup>131</sup>I 和

2016-02-25 接收

作者单位:安徽医科大学第二附属医院内分泌科,合肥 230601

作者简介:杨 静,女,硕士研究生;

潘天荣,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: ptr1968@163.com

neural tube defects, the genomic CNVs were screened in the cases with cranial neural tube defects and matched controls using microarray comparative genomic hybridization (Array-CGH). **Methods** The genomic DNA from 51 cases with cranial neural tube defects cases and 75 matched controls were subjected for whole genome CNVs analysis via the Oligo 244 k microarray chip. For genomic CNVs detected, the database of genomic variants was used as a filter to remove the benign polymorphic CNVs. To the remained non-polymorphic CNVs, non-polymorphic genic CNVs or non-polymorphic ciliogenic CNVs were named depending on whether the non-polymorphic CNVs contained a reference gene or a cilia gene. Then  $\chi^2$  test was applied to analyze the correlation between genomic CNVs and cranial neural tube defects. **Results** 48 and 33 non-polymorphic CNVs were detected in cases and controls respectively. Among them, 37 and 26 CNVs involved genes (non-polymorphic genic CNVs). Significantly more non-polymorphic CNVs and non-polymorphic genic CNVs were detected in cranial neural tube defects patients than in the control (52.9% vs 32.0%,  $P < 0.05$ ; 49.0% vs 26.6%,  $P < 0.05$ ). Non-polymorphic genic CNVs were associated with a 2.644-fold increased risk for cranial neural tube defects ( $OR = 2.644$ ). **Conclusion** Evidence from the genome-wide CNV study suggests that genic CNVs are associated with cranial neural tube defects.

**Key words** array comparative genomic hybridization; cranial neural tube defects; genomic copy number variations

ATD 治疗疗效的新指标。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择2014年9月~2015年1月于安徽医科大学第二附属医院内分泌科的门诊或住院患者,根据中华医学会内分泌学分会2008年颁布的《中国甲状腺疾病诊治指南》确诊的初诊GD患者40例(GD组),诊断标准为:临床甲亢症状、甲状腺弥漫性肿大、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)及总甲状腺素(total thyroxine, TT4)的水平升高、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度减低、促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)阳性。排除GD合并眼病、应用免疫抑制剂、桥本甲状腺炎合并甲亢、亚甲炎合并甲亢、继发性甲亢、医源性甲亢等。将GD组随机分为放射性<sup>131</sup>I治疗组(<sup>131</sup>I治疗组)20例及抗甲状腺药物治疗组(ATD治疗组,以甲硫咪唑为治疗药物)20例。对照组为性别及年龄匹配的、无甲状腺病病史及家族史、TT3、TT4、TSH、TRAb在正常值范围内、2015年7月我院健康体检者40例。两组均排除经治GD、妊娠可能的育龄妇女以及有其它自身免疫性疾病、感染或患有各种恶性肿瘤的患者。

**1.2 试剂及仪器** 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗人CD25单抗、藻红蛋白(PE)标记的CD127单抗、叶绿素蛋白偶联物(PC5)标记的CD4单抗、流式细胞仪(FC500-MCL)等购自美国Beckman Coulter公司;溶血剂为0.83%的氯化铵溶液;分析系统软件为CXP系统;检测细胞因子白介素10(interleukin 10, IL-10)、转化生长因子β1(transforming growth factor β1, TGF-β1)的ELISA试剂盒购自武汉华美公司。

**1.3 检测方法** ATD治疗组及<sup>131</sup>I治疗组患者分别于治疗前、治疗后第3个月、第6个月抽取空腹静脉血检测以下指标,对照组患者在取得患者同意后抽取一次静脉血测定相关指标。

**1.3.1 临床指标的检测** 采用化学发光法测定外周血TT3、TT4、TSH、TRAb水平。

**1.3.2 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg检测** 采用肝素钠抗凝管取静脉血2~3 ml,室温下放置待用。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg采用三色直接免疫荧光标记法,首先在试管中加抗凝全血100 μl,然后分别加入CD25-FITC、CD127-PE以及CD4-PC5单抗各10 μl,充分混匀后室温下避光反应15 min,加入1 ml溶血剂,37℃水浴箱内放置约10 min,待完全

溶血时立刻上流式细胞仪检测。检测前对流式细胞仪进行光流路质量调控和荧光补偿,使仪器各项指标均在质量控制允许值范围内。检测时首先根据前向(FSC)和侧向(SSC)散射光信号对淋巴细胞群进行设门,每份标本获取设门内细胞在10 000个以上,检测后数据以List mode文件形式保存。结果分析时,以CD4<sup>+</sup>淋巴细胞设门,分析CD25、CD127表达情况,以计算CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg比例。

**1.4 细胞因子检测** 收集各样本血清,储藏于-80℃冰箱中待用。检测时取出解冻、1 000 r/min离心15 min,采用ELISA试剂盒检测IL-10、TGF-β1,严格按照说明书进行加样、显色、测定吸光度,试验设置复孔。使用专业软件制作标准曲线、计算样本浓度。

**1.5 统计学处理** 采用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示;样本间性别比较采用 $\chi^2$ 检验,各样本均数比较采用独立样本 $t$ 检验或重复测量资料的方差分析。单因素相关分析采用Pearson相关分析。

## 2 结果

**2.1 治疗前GD组与对照组相关指标比较** 本研究共纳入研究对象80例,GD组40例(男9例,女31例),对照组40例(男15例,女25例),两组间性别比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.14, P > 0.05$ )。GD组TT3、TT4和TRAb水平显著高于对照组( $P < 0.01$ ),TSH水平显著低于对照组( $P < 0.01$ );与对照组(6.08 ± 0.83)比较,治疗前GD组CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg的比例(5.21 ± 1.64)降低,差异有统计学意义( $t = -2.99, P < 0.01$ ),见表1。

表1 治疗前GD组及对照组临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	GD组(n=40)	对照组(n=40)	t值	P值
年龄(岁)	42.65 ± 14.17	44.90 ± 10.57	-0.81	0.42
TT3(nmol/L)	6.91 ± 2.03	2.04 ± 0.63	14.47	<0.01
TT4(nmol/L)	219.27 ± 40.84	115.48 ± 32.60	12.56	<0.01
TSH(mIU/L)	0.01 ± 0.00	2.41 ± 0.48	-13.15	<0.01
TRAb(IU/L)	17.35 ± 9.75	0.97 ± 0.20	10.63	<0.01
Treg	5.21 ± 1.64	6.08 ± 0.83	-2.99	<0.01

**2.2 <sup>131</sup>I和ATD两种治疗方法对CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg比例的影响** <sup>131</sup>I及ATD两种方法治疗后第3个月、第6个月时,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg比例较治疗前均显著增加( $P < 0.01$ )。在治疗6个月时CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg比例与治疗3个月比较差异均无统计学意义。治疗后3个月和6个

月, <sup>131</sup>I 治疗、ATD 两种治疗方法之间的比较差异无统计学意义;治疗前后与两种治疗措施之间不存在交互效应( $F=0.32, P=0.73$ )。见表 2、图 1。各组 Treg 占 CD4<sup>+</sup> 细胞比例见图 2。

表 2 治疗前后及 ATD 和碘治疗分别对 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 水平的影响( $n=20, \bar{x} \pm s$ )

时间	<sup>131</sup> I 治疗组	ATD 治疗组	t 值	P 值
治疗前	5.25 ± 1.51	5.17 ± 1.80	0.15	>0.05
治疗 3 个月	7.59 ± 1.43**	7.85 ± 1.67**	-0.54	>0.05
治疗 6 个月	7.33 ± 2.56**	7.63 ± 1.38**	-0.46	>0.05

与治疗前比较: \*\* $P < 0.01$

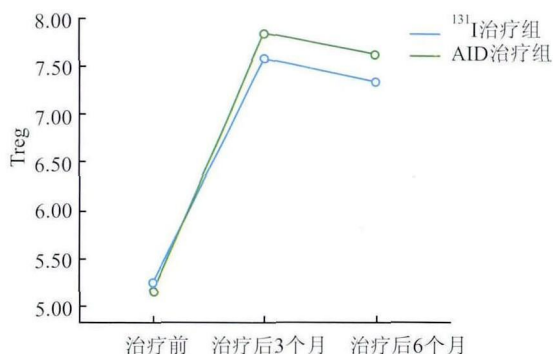


图 1 治疗前后及 ATD 和 <sup>131</sup>I 治疗分别对 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 影响

2.3 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 比例与甲状腺功能、TRAb 的相关性分析 Pearson 相关分析显示 TRAb 与 Treg( $r=0.17, P=0.29$ )、TT3 与 Treg( $r=0.18, P$

$=0.27$ )、TT4 与 Treg( $r=0.21, P=0.20$ )、TSH 与 Treg( $r=0.20, P=0.22$ )无显著相关性。见图 3。

2.4 细胞因子检测 治疗前 GD 组 IL-10 水平( $20.25 \pm 4.41$ )与对照组( $26.21 \pm 4.30$ )比较明显降低( $t=6.11, P < 0.05$ )。TGF-β1 水平( $1.62 \pm 0.43$ )与对照组( $2.64 \pm 0.64$ )比较明显降低( $t=8.37, P < 0.05$ )。治疗后 6 个月,细胞因子水平较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),ATD 组与 <sup>131</sup>I 治疗组之间,IL-10、TGF-β1 水平比较差异无统计学意义,见表 3、4。

表 3 <sup>131</sup>I 治疗组及 ATD 治疗组治疗前后 IL-10 水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	<sup>131</sup> I 治疗组 ( $n=20$ )	ATD 治疗组 ( $n=20$ )	t 值	P 值
治疗前	20.45 ± 4.78	20.05 ± 4.31	0.28	>0.05
治疗后 6 个月	24.41 ± 5.77	23.94 ± 3.52	0.31	>0.05
t 值	-2.36	-3.13		
P 值	<0.05	<0.05		

表 4 <sup>131</sup>I 治疗组及 ATD 治疗组治疗前后 TGF-β1 水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	<sup>131</sup> I 治疗组 ( $n=20$ )	ATD 治疗组 ( $n=20$ )	t 值	P 值
治疗前	1.74 ± 0.53	1.50 ± 0.41	1.60	>0.05
治疗后 6 个月	2.25 ± 0.79	2.12 ± 0.59	0.59	>0.05
t 值	-2.40	-4.29		
P 值	<0.05	<0.05		

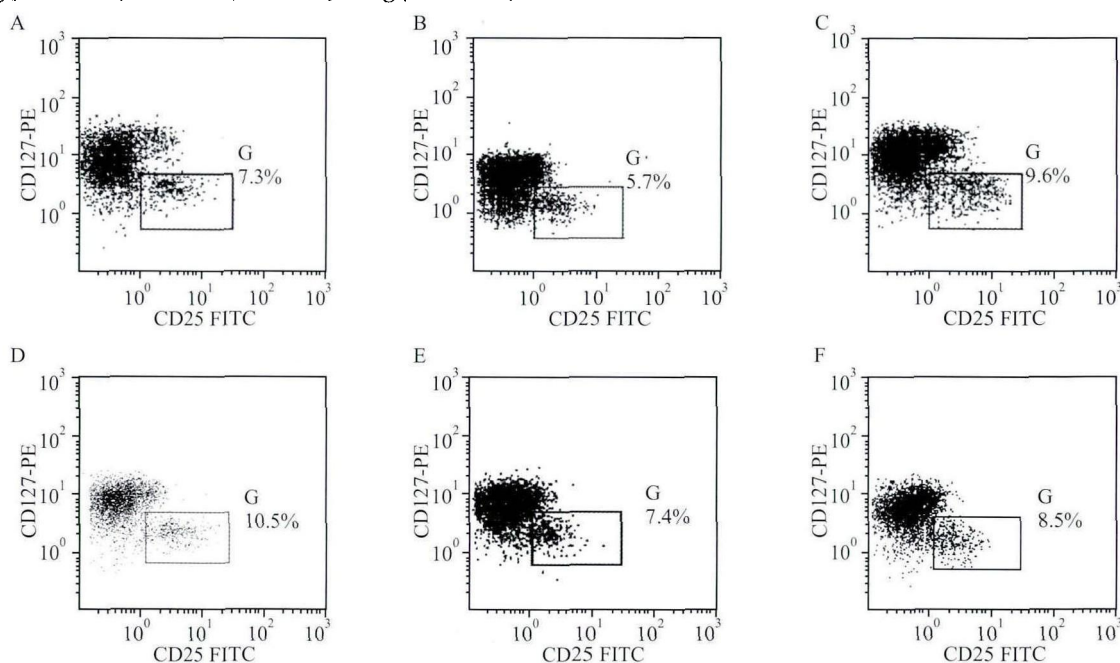


图 2 CD4<sup>+</sup> 细胞中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 比例

A: 对照组; B: GD 组治疗前; C: <sup>131</sup>I 治疗组治疗后第 3 个月; D: ATD 治疗组治疗后第 3 个月; E: <sup>131</sup>I 治疗组治疗后第 6 个月; F: ATD 治疗组治疗后第 6 个月

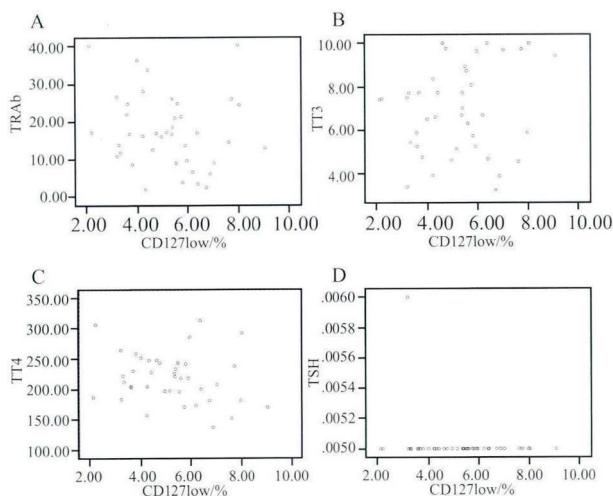


图3 Treg 与 TRAb、TT3、TT4、TSH 相关性分析散点图  
A: TRAb; B: TT3; C: TT4; D: TSH

### 3 讨论

Treg 稳定机体免疫状态和诱导免疫耐受作用的发现使得研究者们重新认识机体免疫平衡机制,并且使免疫治疗成为可能。Foxp3 特异性表达在 Treg 细胞胞内,并且在 Treg 的发育过程中发挥十分重要的作用,被公认为鉴定 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞的特异性标志物<sup>[3]</sup>,但由于 Foxp3 存在于胞内,检测方法复杂,CD127 在 Treg 细胞表面中特异性低表达或无表达,与 Foxp3 水平存在良好的相关性,使得 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> 成为筛选 Treg 的重要筛选标记<sup>[4]</sup>。

Treg 通过细胞-细胞接触抑制或释放抑制性细胞因子(如 IL-10、TGF-β1),发挥抑制效应性 T 细胞的免疫应答的作用<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,治疗前 GD 组患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 比例及细胞因子 IL-10、TG-β1 水平均显著低于对照者,提示 GD 患者不仅 Treg 比例失调,而且抑制功能也不同程度的受损,导致其免疫耐受能力下降,对效应性 T 细胞的抑制能力减弱,这可能是导致自身免疫性甲状腺疾病的发生发展的原因之一。多项研究<sup>[5-10]</sup>测定 GD 患者外周血中 Treg 细胞的比例或细胞因子较正常人均降低,与本研究结果一致。但研究<sup>[11-13]</sup>显示, GD 患者外周血 Treg 比例与正常者差异无统计学意义。其原因可能有:①部分研究<sup>[13]</sup>在纳入研究对象时没有检测 TRAb 水平,不能排除纳入患者中存在桥本甲亢患者;②选定不同的 Treg 表面因子对于 Treg 测定结果存在较大影响,例如 Wang et al<sup>[9]</sup>选择 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 作为 Treg 分选标记,对 Treg

识别特异度不高,但是其检测出的 Foxp3 水平较正常者显著降低,差异有统计学意义;③样本量与实验结果存在相关性,孙伟莉等<sup>[12]</sup>实验中,对照组仅 10 例,使得结果误差大,可能并不能反应健康患者的真实水平。

本研究显示,治疗后随着 GD 患者临床症状的缓解及甲状腺激素水平的降低,Treg 比例及细胞因子(IL-10、TGF-β1)水平较治疗前均显著升高,该结果与 Mao et al<sup>[6]</sup>报道一致,提示治疗后患者免疫状态的改善。查兵兵等<sup>[14]</sup>测定<sup>131</sup>I 治疗后 1 个月时 Treg 比例较治疗前有增加趋势,但差异无统计学意义,其原因可能是因随访时间过短,治疗尚未达到预期效果,患者机体的免疫机制尚未达到稳态水平。

ATD 治疗 GD 时,其可通过诱导淋巴细胞凋亡达到抑制免疫反应的作用,减少甲状腺特异性抗原的释放<sup>[15]</sup>。而<sup>131</sup>I 则利用 β 射线直接损伤甲状腺滤泡细胞,导致其破裂、死亡,使甲状腺素合成及分泌减少以达到治疗作用,其对免疫状态的影响目前尚未明确。本研究中, GD 两种治疗方法间比较, ATD 治疗组 Treg 比例较<sup>131</sup>I 组轻度升高,但细胞因子水平(IL-10、TGF-β1)低于<sup>131</sup>I 组,两组之间差异均无统计学意义。提示<sup>131</sup>I 治疗也可改善 GD 患者免疫功能,今后将进一步扩大样本量,评价 ATD 及<sup>131</sup>I 治疗的作用。

本实验亦研究了 TRAb 水平与 Treg 的相关性,然而,结果显示 TRAb 水平与患者 Treg 无明确相关性,提示 TRAb 水平高低并不能真实地反映患者免疫状态,这与 Mao et al<sup>[6]</sup>报道的结果不一致,可能因为目前临床上检测的 TRAb 并不是特异性反映甲状腺受体刺激性抗体的水平有关,且不同的实验试剂盒灵敏度及特异度均存在差异。

综上所述,本研究显示甲亢患者 Treg 比例及功能明显降低,经 ATD 和<sup>131</sup>I 治疗后均可部分恢复,因此,对于甲亢患者,Treg 可作为评价免疫状态及治疗后病情缓解的指标之一。下一步将进行长期随访,评价 Treg 的比例及功能变化是否与 GD 复发相关。

### 参考文献

[1] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alphachains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. Immunol, 1995, 155(3):1151-64.  
[2] Saiton O, Nagayama Y. Regulation of Graves' hyperthyroidism with naturally occurring CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell in a mouse mod-

- el[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(5):2417-22.
- [3] Campbell D J, Koch M A. Phenotypical and functional specialization of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2):119-30.
- [4] Liu W, Putnam A L, Xu Y Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function human CD4<sup>+</sup> Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1701-11.
- [5] Hu Y, Tian W, Zhang L L, et al. Function of regulatory T-cells improved by dexamethasone in Graves' disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(4):641-6.
- [6] Mao C M, Wang S, Xiao Y C, et al. Impairment of regulatory capacity of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease[J]. *J Immunol*, 2011, 186(8):4734-43.
- [7] 李晓玲, 王存丰, 翟亚萍, 等. 桥本甲状腺炎和格雷夫斯病甲状腺组织中淋巴细胞亚群分布及临床意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(12):1156-8.
- [8] Nakano A, Watanabe M, Iida T, et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases[J]. *Thyroid*, 2007, 17(1):25-31.
- [9] Wang H, Zhao S, Tang X, et al. Changes of regulatory T cells in Graves' disease[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006, 26(5):545-7.
- [10] 钱伟, 张强, 吴汉妮. Foxp3 在 Graves 病患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2011, 27(1):76-8.
- [11] Pan D, Shin Y H, Gopalakrishnan G, et al. Regulatory T cells in Graves' disease[J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 71(8):587-93.
- [12] 孙伟莉, 申勇, 李卫鹏, 等. Graves'病患者 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞功能初探[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(2):202-5.
- [13] 查兵兵, 刘军, 洪晓武, 等. 外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在 Graves 病发病中的作用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(6):499-500.
- [14] 查兵兵, 刘军, 查英, 等. Graves 病患者<sup>131</sup>I 治疗前后 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的变化[J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(11):1032-5.
- [15] Cooper D S. Antithyroid drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(9):905-17.

## Change of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients with Graves disease treated by <sup>131</sup>I or antithyroid drugs therapy

Yang Jing, Pan Tianrong, Du Yijun, et al

(Dept of Endocrinology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To investigate the changes of regulatory T cells (Treg) in Graves disease (GD) before and after being treated by <sup>131</sup>I or antithyroid drugs (ATD), and to seek for new clinical indicators to evaluate the treatment response. **Methods** The study groups included 40 patients with GD (GD group), 20 of whom were treated by <sup>131</sup>I, others were treated by ATD. Forty healthy donors without history of thyroid or autoimmune disease were enrolled in control group. The proportions of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg, IL-10 and TGF-β1 were tested before and after treatment respectively. **Results** ① The significant decrease in the proportion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg cells in untreated GD patients (GD group) was found compared with the control group; ② After treatment of <sup>131</sup>I or ATD, the proportion of Treg was significantly higher than GD group in 3rd and 6th month ( $P < 0.05$ ); ③ There was no significant difference in the proportion of Treg between ATD group and <sup>131</sup>I group in 3rd and 6th month; ④ The characteristic of cytokine levels (such as IL-10, TGF-β1) was decreased in untreated GD group, and increased after being treated in 6th month ( $P < 0.05$ , respectively). There was no significant difference in the cytokine levels between the <sup>131</sup>I group and ATD group at any moment. **Conclusion** The proportion and function of Treg decrease in GD, but increase in both <sup>131</sup>I and ATD therapy patients. The study shows that Treg may play a critical role in affecting immunologic function and prognosis of GD patients.

**Key words** Graves disease; regulatory T cells; <sup>131</sup>I therapy; antithyroid drugs