

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.1958.016.html\(2020-10-07\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200930.1958.016.html(2020-10-07))

## 过敏性紫癜与 T 淋巴细胞亚群及效应细胞因子的关系\*

冯小倩<sup>1</sup>, 田秀英<sup>2</sup>, 罗娅瑞<sup>3</sup>, 陈宗文<sup>1△</sup>

(重庆大学附属三峡医院:1. 儿童消化病区;2. 儿童呼吸病区;3. 门诊部 404000)

**[摘要]** **目的** 探讨过敏性紫癜(HSP)患儿 T 淋巴细胞亚群及效应细胞因子的变化情况,并分析其对紫癜性肾炎(HSPN)的诊断效能。**方法** 选取 2017 年 11 月 1 日至 2019 年 5 月 31 日该院收治的 HSP 急性期患儿 60 例为研究对象,其中无肾脏受累 30 例(HSP 组),肾脏受累 30 例(HSPN 组)。另选取同期健康儿童 30 例为对照组。以 ELISA 法测定所有受试者外周静脉血白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10、IL-17 水平,以流式细胞术测定辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)亚群中 Th1、Th2、Th17 细胞及调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)百分比。采用受试者工作特征(ROC)曲线,分析 IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10 及 Th17/Treg 比值预测 HSPN 的效能。**结果** HSP 组、HSPN 组 IL-2、IL-10 水平、Th1、Treg 细胞百分比及 IL-2/IL-4、Th1/Th2 比值均明显低于对照组( $P<0.05$ ),IL-4、IL-17 水平、Th2、Th17 细胞百分比及 IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值均明显高于对照组( $P<0.05$ ),且 HSP 组 IL-17 水平、Th17 细胞百分比及 IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值均明显低于 HSPN 组( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析表明,IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值预测 HSPN 的曲线下面积依次为 0.729、0.708、0.832、0.891,最佳临界值依次为 0.25、5.93、0.78、0.52。**结论** HSP 发病机制中, Th1/Th2 失衡、Th17/Treg 失衡发挥着重要作用,IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值可作为 HSP 早期肾脏损伤的预测指标。

**[关键词]** 紫癜,过敏性;肾炎;儿童;T 淋巴细胞亚群;细胞因子类;免疫功能;早期诊断**[中图法分类号]** R554+.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3807-04

## The relationships of Henoch-Schonlein purpura to T lymphocyte subsets and effector cytokines\*

FENG Xiaoqian<sup>1</sup>, TIAN Xiuying<sup>2</sup>, LUO Yarui<sup>3</sup>, CHEN Zongwen<sup>1△</sup>

(1. Department of Pediatric Gastroenterology; 2. Department of Pediatric Respiratory Medicine; 3. Out-patient Department, Chongqing University Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes of expression levels of T lymphocyte subsets and effector cytokines in children with Henoch-Schonlein purpura (HSP), and analyse their diagnostic efficacy for purpura nephritis (HSPN). **Methods** A total of 60 children with HSP at the acute stage admitted to this hospital from November 1, 2017 to May 31, 2019 were enrolled in the study, including 30 cases without renal involvement (the HSP group) and 30 cases with renal involvement (the HSPN group). Another 30 healthy children were selected during the same period as the control group. The expression levels of interleukin (IL)-2, IL-4, IL-10 and IL-17 in peripheral venous blood samples of all subjects were detected by ELISA, and the percentages of subpopulations of helper T lymphocytes (Th cells), including Th1, Th2 and Th17, and regulatory T lymphocytes (Treg cells) were detected by flow cytometry. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyse the predictive power of the ratios of IL-2/IL-4, Th1/Th2, IL-17/IL-10 and Th17/Treg for HSPN. **Results** The expression levels of IL-2, IL-10, percentages of Th1, Treg cells, and ratios of IL-2/IL-4, Th1/Th2 in the HSP group and the HSPN group were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The expression levels of IL-4, IL-17, percentages of Th2, Th17 cells, and ratios of IL-17/IL-10, Th17/Treg in the HSP and HSPN groups were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). And the expression level of IL-17, percentage of Th17 cells, and ratios of IL-17/IL-10 and Th17/Treg in the HSP group were significantly lower than those in the HSPN group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed

\* 基金项目:万州区社会发展领域科技计划指导性项目(wzstc-z201704)。 作者简介:冯小倩(1990—),主治医师,硕士,主要从事肾脏免疫相关疾病研究。 △ 通讯作者, E-mail:54964672@qq.com。

that the area under the ROC curve of IL-2/IL-4, Th1/Th2, IL-17/IL-10 and Th17/Treg ratios in predicting HSPN was 0.729, 0.708, 0.832 and 0.891, and the optimal threshold value was 0.25, 5.93, 0.78, 0.52, respectively. **Conclusion** The imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg plays an important role in the pathogenesis of HSP, and the ratios of IL-2/IL-4, Th1/Th2, IL-17/IL-10 and Th17/Treg may be used as clinical predictors of early renal damage of HSP.

**[Key words]** purpura, Schoenlein-Henoch; nephritis; children; T-lymphocyte subsets; cytokines; immune function; early diagnosis

过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 是一种血管炎性疾病, 其发病率逐年上升, 约为 10/10 万<sup>[1]</sup>。HSP 累及肾脏后被称作紫癜性肾炎 (Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN), 是儿童最常见的继发性肾病之一, 决定着 HSP 的远期预后。HSP 的发病机制尚不完全明确, 但学界普遍认为与体液免疫、细胞免疫异常密切相关, 凝血机制、各种炎性介质等也参与其中。免疫球蛋白 A1 (immunoglobulins A1, IgA1) 的沉积在 HSP 的病理机制中起着重要作用<sup>[2]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的不同亚群免疫紊乱与 HSP 发病密切相关<sup>[3]</sup>, 细胞因子参与其中。本研究通过观察急性期 HSP 患儿外周血辅助性 T 淋巴细胞 (Th 细胞) 亚群中 Th1、Th2、Th17 细胞及调节性 T 淋巴细胞 (Treg 细胞) 的表达水平, 以及白细胞介素 (IL)-2、IL-4、IL-10、IL-17 水平及其变化情况, 探讨 T 淋巴细胞亚群及效应细胞因子在 HSP 病理机制中所发挥的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 11 月 1 日至 2019 年 5 月 31 日本院收治的 HSP 急性期患儿 60 例作为研究对象。纳入标准: (1) 诊断符合中华医学会儿科分会 2013 年提出的《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》<sup>[4]</sup> 及 2016 年修订的《紫癜性肾炎诊治循证指南 (2016)》<sup>[5]</sup>, 且均为初次诊断; (2) 院外未接受过相关治疗。根据肾脏是否受累分为无肾脏受累组 (HSP 组, 30 例) 和肾脏受累组 (HSPN 组, 30 例)。HSP 组男 16 例, 女 14 例, 平均年龄 (8.02 ± 3.22) 岁; HSPN 组男 17 例, 女 13 例, 平均年龄 (8.35 ± 3.17) 岁。另选取同期在本院体检的健康儿童 30 例作为对照组 (已排除近期有感染病史及患有过敏性疾病、自身免疫性疾病者), 男 15 例, 女 15 例, 平均年龄 (8.24 ± 3.56) 岁。3 组患儿性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究获得本院医学伦理委员会批准, 所有入选儿童监护人均已签署知情同意书。

### 1.2 方法

均于初次诊断时采集受试者晨起空腹静脉血 6 mL, 分为 2 管置于抗凝管中, 采用流式细胞术测定外周血 T 淋巴细胞中 Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞百分比, 采用 ELISA 法测定血清 IL-2、IL-4、IL-10、IL-17 水平, 检测过程依照相关试剂盒的说明书步骤严格进行。

### 1.3 统计学处理

使用 Excel2016 对数据进行记录和整理, SPSS26.0 对数据进行统计分析。对于计量资料, 首先采用 Shapiro-Wilk 检验数据正态性, 其次检验方差齐性; 如果数据符合正态性且方差齐性, 3 组间指标比较采用单因素方差分析, 有差异的数据用 Tukey 方法进行两两比较; 如果数据符合正态性且方差不齐, 3 组间指标比较采用 Welch 方差分析, 有差异的数据用 Games-Howell 方法进行两两比较; 如果数据不符合正态性, 3 组间指标比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 有差异的数据用 Bonferroni 法进行两两比较。计量资料符合正态性, 采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述; 不符合正态性, 采用中位数及其四分位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 进行描述。用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析各项指标对于并发症的预测作用。取双侧检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组血清 IL 水平比较

HSP 组、HSPN 组患儿血清 IL-2、IL-10 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清 IL-4、IL-17 水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。同时, HSP 组患儿血清 IL-17 水平明显低于 HSPN 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 3 组血清 IL 水平比较 ( $n = 30, \bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	IL-2	IL-4	IL-17	IL-10
HSP 组	20.69 ± 7.97 <sup>a</sup>	69.67 ± 20.08 <sup>a</sup>	37.77 ± 6.08 <sup>ab</sup>	37.54 ± 2.88 <sup>a</sup>
HSPN 组	17.00 ± 8.06 <sup>a</sup>	71.22 ± 21.94 <sup>a</sup>	43.44 ± 7.27 <sup>a</sup>	38.47 ± 3.50 <sup>a</sup>
对照组	32.62 ± 15.98	47.18 ± 18.13	17.91 ± 2.53	52.13 ± 8.12
F	54.963	13.433	47.620	53.190
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组相比; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 HSPN 相比。

### 2.2 3 组血清 IL-2/IL-4、IL-17/IL-10 比值比较

HSP 组、HSPN 组患儿血清 IL-2/IL-4 比值明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清 IL-17/IL-10 比值明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 且 HSP 组与 HSPN 组血清 IL-17/IL-10 比值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 3 组血清 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群比较

HSP 组、HSPN 组患儿血清 Th1、Treg 细胞百分比均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清 Th2、Th17 细胞百分比均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 且 HSP 组患儿血清 Th-17 细胞百分比明显低于 HSPN 组 ( $P <$

0.05), 见表 3。

### 2.4 3 组血清 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较

HSP 组、HSPN 组患儿血清 Th1/Th2 比值明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 血清 Th17/Treg 比值明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 且 HSP 组与 HSPN 组 Th17/Treg 比值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10 及 Th17/Treg 比值预测 HSPN 的 ROC 曲线

ROC 曲线分析表明, IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值预测 HSPN 的曲线下面积

(AUC) 依次为 0.729、0.708、0.832、0.891, 灵敏度依次为 60.00%、100.00%、100.00%、100.00%, 特异度依次为 76.67%、35.00%、56.67%、71.67%, 最佳临界值依次为 0.25、5.93、0.78、0.52, 见表 5、图 1。

表 2 3 组血清 IL-2/IL-4、IL-17/IL-10 比值比较 ( $n=30$ )

组别	IL-2/IL-4 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	IL-17/IL-10 ( $\bar{x} \pm s$ )
HSP 组	0.29(0.21, 0.43) <sup>a</sup>	1.01 ± 0.18 <sup>ab</sup>
HSPN 组	0.21(0.15, 0.33) <sup>a</sup>	1.14 ± 0.22 <sup>a</sup>
对照组	0.76(0.38, 1.15)	0.35 ± 0.07
H/F	24.632	46.306
P	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组相比; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 HSPN 相比。

表 3 3 组血清 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群变化 ( $n=30, \%$ )

组别	Th1 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	Th2 ( $\bar{x} \pm s$ )	Th17 ( $\bar{x} \pm s$ )	Treg ( $\bar{x} \pm s$ )
HSP 组	10.49(9.89, 10.99) <sup>a</sup>	3.43 ± 0.80 <sup>a</sup>	1.44 ± 0.39 <sup>ab</sup>	2.48 ± 0.63 <sup>a</sup>
HSPN 组	10.81(9.37, 11.20) <sup>a</sup>	3.29 ± 0.96 <sup>a</sup>	2.20 ± 0.29 <sup>a</sup>	2.69 ± 0.69 <sup>a</sup>
对照组	14.23(12.82, 15.00)	2.00 ± 0.67	0.65 ± 0.27	4.55 ± 0.56
H/F	55.762	28.205	56.918	98.062
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组相比; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 HSPN 相比。

表 4 3 组血清 Th1/Th2、Th17/Treg 比值比较

[ $n=30, M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	Th1/Th2	Th17/Treg
HSP	3.09(2.55, 3.54) <sup>a</sup>	0.61(0.43, 0.76) <sup>ab</sup>
HSPN	3.29(2.37, 4.36) <sup>a</sup>	0.80(0.69, 1.01) <sup>a</sup>
对照组	6.57(5.42, 10.43)	0.15(0.09, 0.20)
H	52.405	65.69
P	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组相比; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 HSPN 相比。

表 5 IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值对 HSPN 的预测效能

变量	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	AUC	95%CI
IL-2/IL-4	≤0.25	60.00	76.67	0.367	0.729	0.625~0.817
Th1/Th2	≤5.93	100.00	35.00	0.350	0.708	0.603~0.799
IL-17/IL-10	>0.78	100.00	56.67	0.567	0.832	0.739~0.903
Th17/Treg	>0.52	100.00	71.67	0.712	0.891	0.808~0.947

### 3 讨论

HSP 是一种儿童常见的自身免疫性疾病, 患儿体内存在着补体激活、细胞损伤、IgA 沉积等表现, 提示 IgA 介导的免疫功能紊乱致使全身血管炎性损伤, 从而引起 HSP 发病。目前认为, T 淋巴细胞亚群平衡失调、体液免疫功能紊乱、细胞因子分泌异常等因素是 HSP 病理机制中的重要组成部分。

CD4<sup>+</sup> 初始 T 淋巴细胞分化为不同的 T 淋巴细胞亚群, 包括 Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞, 发挥着不同的生物功能。Th1 细胞可分泌  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、IL-2 等细胞因子, 介导细胞免疫应答。Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等细胞因子, 辅助 B 淋巴细胞的合成及免疫球蛋白的转换, 介导体液免疫应答。本研究中, HSP 组 Th1 细胞百分比及 IL-2 水平明显降低, Th2 细胞百分比及 IL-4 水平明显升高, Th1/Th2、IL-2/IL-4 比值与对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示 Th1/Th2 平衡失调, Th2 优势活化, 参与 HSP 的发病。这符合既往研究所提出的 Th1/Th2 失衡观点<sup>[3]</sup>。

CD4<sup>+</sup> 初始 T 淋巴细胞还可分化为 Th17 及 Treg 细胞。Th17 细胞可分泌 IL-17, 诱导表达前炎性细胞因子及趋化因子, 与多种自身免疫性疾病的病理进展密切相关<sup>[6]</sup>。近年来有研究表明, HSP 患儿 Th17 细胞百分比及 IL-17 水平明显升高, 提示 Th17 细胞参与 HSP 发病<sup>[7-9]</sup>, 本研究结果也证实这一推测。本研究更进一步发现, 有肾损伤的 HSP 患儿 Th17 细胞百分比及 IL-17 水平较无肾损害患儿明显升高, 提示 Th17 细胞可能参与 HSPN 的免疫发病机制。有研究提出, IL-17 通过核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 和促分裂原活化

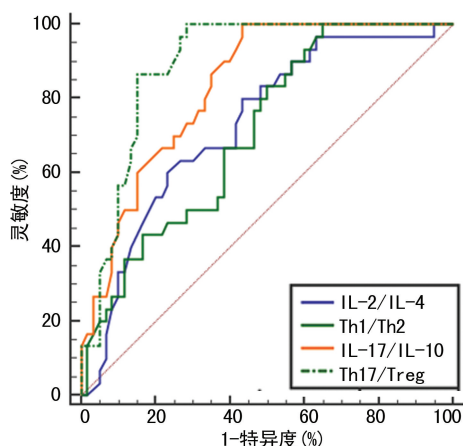


图 1 IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值预测 HSPN 的 ROC 曲线

蛋白(MAP)激酶途径扩大炎症反应,造成肾血管内皮细胞损伤,从而导致肾损伤<sup>[10]</sup>。

Treg 细胞是同时具有免疫调节及免疫抑制双向作用的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群,可以通过 IL-10、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )等细胞因子抑制效应 T 淋巴细胞的活化增殖。IL-10 可以抑制单核巨噬细胞的活化,以此抑制多种炎症因子的合成、释放,并间接抑制自然杀伤细胞(NK 细胞)活性。本研究中,HSP、HSPN 患儿 Treg 细胞百分比及 IL-10 水平均明显低于健康儿童,与文献[9,11]研究结果相符。这提示患儿体内 Treg 细胞减少,由此引起免疫抑制效应不足,可能就是 HSP 急性期炎症反应失控、自身免疫损伤的重要因素。然而,也有研究发现,HSP、HSPN 患儿 IL-10 水平高于对照组<sup>[12-13]</sup>,与本研究结果不符。有学者根据多篇研究文献进行 meta 分析,结果显示 IL-10 在 HSP 患儿及健康儿童中的差异不明显<sup>[14]</sup>,更多大样本多中心研究尚需进行。

Th17 细胞的促炎作用与 Treg 细胞的抗炎作用相互拮抗,Th17/Treg 平衡能够稳定机体内环境,避免自身免疫性疾病发生。而本研究中,HSP 患儿 IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值与健康儿童比较有明显差异,HSPN 患儿 IL-17/IL-10 及 Th17/Treg 比值与 HSP 患儿比较有明显差异,提示 Th17 细胞过度活化,Treg 细胞生成减少,Th17/Treg 水平失衡,可能造成免疫功能异常,参与 HSP 的发生、发展,与文献[15-17]研究结果相符,而 Th17 细胞在免疫失衡中可能起着主导作用<sup>[18]</sup>。

更进一步的 ROC 曲线分析表明,IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值对于 HSPN 的发生均具有良好的预测价值,可作为 HSP 患儿早期判断有无肾脏受累的有效指标,利于临床提早干预超出临界值的高危患儿,有助于改善预后。然而,本试验仅抽取了患儿疾病急性期的血液标本,仅能分析急性期体内免疫功能状况,未能做动态观察,存在一定的局限性;并且样本量偏小,可能出现选择性偏倚,还需在以后做进一步的研究。

综上所述,在 HSP 发病机制中,Th1/Th2 失衡、Th17/Treg 失衡发挥着重要作用,IL-2/IL-4、Th1/Th2、IL-17/IL-10、Th17/Treg 比值在临床上可能作为 HSP 发生肾损伤的预测指标,在以后还需扩大样本量、延长随访时间,做更深入的研究。目前关于 HSP 免疫失衡的具体机制尚未完全阐明,如能找到预测 HSP 肾损伤发生的实验室敏感指标,可帮助临床及时干预,有效提高 HSP 的远期预后,减少患儿发展为终末期肾病的可能。

## 参考文献

[1] LÓPEZ-MEJÍAS R,CASTAÑEDA S,GENRE F,

et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): an updated review [J]. *Autoimmun Rev*,2018,17(3):301-315.

[2] SUZUKI H,YASUTAKE J,MAKITA Y,et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis [J]. *Kidney Int*,2018,93(3):700-705.

[3] LI Y,ZHOU Y,ZHU D,et al. The role of T cells in the development of Henoch-Schonlein purpura [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*,2018,23:837-851.

[4] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. *中华儿科杂志*,2013,51(7):502-507.

[5] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. *中华儿科杂志*,2017,55(9):647-651.

[6] HOU X,WAN H,AI X,et al. Histone deacetylase inhibitor regulates the balance of Th17/Treg in allergic asthma[J]. *Clin Respir J*,2016,10(3):371-379.

[7] 候小芳,夏海龙. Th17 细胞、IL-17 和 MMP-13 在过敏性紫癜发病机制中的作用[J]. *中国实验血液学杂志*,2018,26(5):1502-1506.

[8] CHEN O,ZHU X B,REN H,et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-schonlein purpura [J]. *Int Immunopharmacol*,2013,16(1):67-71.

[9] 白涛敏,王洁英,刘娜,等. 过敏性紫癜患儿外周血 miR-155 表达及与 Th17/Treg 平衡的关系[J]. *山西医科大学学报*,2019,50(7):1017-1020.

[10] AZADEGAN-DEHKORDI F,BAGHERI N,SHI ZARD H,et al. The role of Th1 and Th17 cells in glomerulonephritis [J]. *J Nephropathol*,2015,4(2):32-37.

[11] 罗颖,黄艳艳,金言,等. 微小 RNA-21 对过敏性紫癜患儿 B 细胞白细胞介素 10 表达的影响[J]. *中华儿科杂志*,2018,56(12):939-944.

[12] 白敏涛. 儿童过敏性紫癜血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 、PFP、GNLY 的表达及意义[J]. *海南医学院学报*,2018,24(23):2054-2057.

[13] YUAN L,WANG Q,ZHANG S,et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 and Henoch-Schonlein purpura with renal function impairment [J]. *Exp Ther Med*,2018,15(4):3924-3928.

[14] LI B,REN Q,LING J,et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in(下转第 3816 页)

- [13] KATULANDA P, RANASINGHE P, JAYAWARDENA R, et al. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1):21.
- [14] 张凤, 洪铭范. 糖尿病周围神经病变的发病机制和诊断技术的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(23):4715-4720.
- [15] 黎瑶, 童南伟. 2003 年第 18 届国际糖尿病联盟 (IDF) 年会专题报道: DCCT/EDIC 研究和 Steeno-2 研究简介[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2004, 24(3):207-208.
- [16] 潘长玉. 早期强化糖尿病干预可使 1 型糖尿病血管并发症的防治长期获益—DCCT 及 EDIC 研究的启示和反思[J]. *内科理论与实践*, 2008, 3(5):289-294.
- [17] TESTA R, BONFIGLI A R, PRATTICCHIZZO F, et al. The “metabolic memory” theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5):437.
- [18] BOYKO E J, ZELNICK L, BRAFFETT B, et al. Risk of foot ulcer and lower extremity amputation among participants in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) [J]. *Diabetes*, 2018, 67(Suppl1):S29-30.
- [19] STRATTON I M, ADLER A, NEIL H W, 等. 2 型糖尿病病人血糖与大血管和微血管并发症的关系(UKPDS35): 前瞻性观察研究[J]. *英国医学杂志(中文版)*, 2001(3):167.
- [20] GAEDE P, LUND-ANDERSEN H, PARVING H H, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6):580-591.
- [21] YOREK M S, OBROSOV A, SHEVALYE H, et al. Effect of glyceic control on corneal nerves and peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic C57Bl/6J mice[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19(3):205-217.
- [22] 黄炎芳, 俸东升. 糖尿病多发性神经病变与血糖控制水平的关系研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(15):111-112.
- [23] ABRAIRA C, DUCKWORTH W, MCCARR EN M, et al. Design of the cooperative study on glyceic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial [J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(6):314-322.
- [24] 郭立新. 强化血糖控制与 2 型糖尿病患者血管并发症——ADVANCE 研究降糖结果解读[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(21):1521-1523.
- [25] BOUSSAGEON R, BEJAN-ANGOULVANT T, SAADATIAN-ELAHI M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2011, 343:d4169.
- [26] PERKINS B, BRIL V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126:235-248.
- [27] 张颖, 简娇敏, 娄晓丽, 等. 糖尿病周围神经病患者多伦多神经症状评分与炎症状态的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(5):352-356.

(收稿日期:2020-02-10 修回日期:2020-07-15)

(上接第 3810 页)

- Chinese children with Henoch-Schonlein purpura: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3):e13991.
- [15] 贵琳, 朱松柏, 郑荣浩, 等. TLR4 单克隆抗体对过敏性紫癜小鼠损伤的保护作用及其机制[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2020, 49(1):39-44.
- [16] 张静, 罗丽娜, 王元爱, 等. 急性期过敏性紫癜患者 Th17 与 Treg 免疫平衡的变化研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(6):882-885.
- [17] 常红, 林毅, 雷珂, 等. SOCS 低甲基化在儿童过敏性紫癜 Th17/Treg 细胞失衡中的作用研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(1):38-44.
- [18] 张婷婷, 吉晓菲, 李少游, 等. 过敏性紫癜患儿 Th17、Treg 细胞及 IL-17、IL-23 水平的测定[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(12):1801-1804.

(收稿日期:2020-02-28 修回日期:2020-07-17)