

IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性与糖尿病肾病易感性的 Meta 分析

胡 玲 王思思 周乐汀 王 凉 孙铸兴

摘要 **目的** 系统评价白细胞介素 - 10 (interleukin - 10, IL - 10) 基因 - 1082A/G 多态性与糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 易感性之间的关系。**方法** 检索建库以来至 2019 年 6 月间与 IL - 10 基因 1082A/G 及 DN 发病风险相关的病例对照研究, 使用纽卡斯尔渥太华 (Newcastle - Ottawa Scale, NOS) 标准对纳入文献进行质量评价。采用 STATA12.0 软件进行统计分析, 选择发病风险比值比 (odds ratio, OR) 及 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为效应指标。**结果** 本研究共纳入 10 项研究, 包含 DN 患者 1759 例, 单纯糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者 1525 例, 健康对照 (healthy control, HC) 者 2209 例。DN 组与单纯 DM 组比较, IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性在各遗传模型上差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。DN 组与健康人群比较, IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性在纯合子模型下与 DN 呈明显相关性 (GG vs AA: OR = 0.577, $P < 0.05$)。将地区进行亚组分析发现, 亚洲人群中 IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性在除杂合子模型外的其他遗传模型中差异均有统计学意义 (G vs A: OR = 0.589, $P = 0.031$; GG vs AA: OR = 0.349, $P = 0.000$; GG vs GA + AA: OR = 0.588, $P = 0.015$; GG + GA vs AA: OR = 0.629, $P = 0.000$)。**结论** IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性与 DN 发病相关, 亚洲人群中 G 等位基因、GG 基因型是 DN 发病的保护因素。

关键词 IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性 糖尿病肾病

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.07.027

Association Between IL - 10 Gene - 1082A/G Polymorphism and the Risk of Diabetic Nephropathy: a Meta - analysis. Hu Ling, Wang Si-si, Zhou Leting, et al. Department of Nephrology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu 214023, China

Abstract Objective To assess the relationship between Interleukin - 10 (IL - 10) gene - 1082A/G polymorphism and the risk of diabetic nephropathy (DN) via Meta - analysis. **Methods** The databases were searched for articles published since the establishment of the library to June 2019. We chose the case - control studies which were associated with - 1082A/G and DN, and the quality of articles were evaluated by Newcastle Ottawa scale (NOS) standard. We used incidence risk odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) as the effect indicators by STATA12.0. **Results** Ten studies were eligible in this study, including 1759 diabetic nephropathy patients, 1525 diabetic mellitus (DM) patients and 2209 healthy controls (HC). There was no significant difference in - 1082A/G gene polymorphism between diabetic nephropathy group and diabetic mellitus group ($P > 0.05$). There was a significant correlation between - 1082A/G polymorphism and DN in the homozygous model (GG vs AA: OR = 0.577, $P < 0.05$). The subgroup analysis showed that, in addition to the heterozygous model, there was statistical difference in - 1082A/G gene polymorphism in other genetic models (G vs A: OR = 0.589, $P = 0.031$; GG vs AA: OR = 0.349, $P = 0.000$; GG vs GA + AA: OR = 0.588, $P = 0.015$; GG + GA vs AA: OR = 0.629, $P = 0.000$). **Conclusion** The data suggested that the IL - 10 gene - 1082A/G polymorphism could play a significant role in the development of DN. G allele and GG genotype were the protective factors of DN in Asian population.

Key words IL - 10 gene; - 1082A/G polymorphism; Diabetic nephropathy

约 30% ~ 40% 的 DM 最终发展成为 DN, DN 是 DM 患者发生终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 和死亡的主要原因^[1]。研究表明, 炎症因素在 DN 发生及发展中起着重要作用^[2,3]。Fathy 等^[4]

研究发现, DN 患者外周血 IL - 10 水平显著高于糖尿病非肾病患者。此外, Mys'liwska 等^[5]研究发现, DN 患者 IL - 10 水平的升高与蛋白尿水平呈正比, 其水平与 DN 严重程度相关, 这提示 IL - 10 在 DN 病程中起着一定作用, 但其机制仍不明确。

IL - 10 主要由 Th2 细胞、调节性 T 细胞产生, 具有抗炎和免疫抑制等作用。IL - 10 基因位于染色体 1q31 - 32 上, - 1082A/G 多态性位于该基因的启动子区域, 其可改变 IL - 10 基因的转录、调控 mRNA 的

基金项目: 江苏省无锡市卫生和计划生育委员会科研项目 (Q201761)

作者单位: 214023 南京医科大学附属无锡市人民医院肾内科

通讯作者: 孙铸兴, 电子邮箱: wuxisunzx@126.com

表达,影响 IL-10 的表达水平。目前有部分关于 IL-10 -1082A/G 多态性与 DN 发病风险的研究,但各研究结果并不一致^[4,6-14]。本研究通过 Meta 分析合并多项研究结果,进一步探讨 IL-10 基因 -1082A/G 多态位点与 DN 发生率之间的关系。

材料与方 法

1. 文献检索策略:通过对 PubMed、Embase、Medline、中国知网、维普数据库、万方数据库等全文数据库检索,检索时间为建库以来至 2019 年 6 月。英文关键词主要包括:IL-10、IL-10 polymorphism、IL-10 gene、-1082A/G、rs1800896、SNP 以及 Diabetic nephropathy、diabetic kidney disease、DN、DKD。中文关键词主要包括:IL-10、IL-10 基因多态性、-1082A/G、rs1800896 以及糖尿病肾病、糖尿病相关肾脏疾病、DN、DKD,将关键词两两组合进行检索。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①均为基于人类的研究;②实验组纳入对象为 DN 患者,对照组为单纯 DM 患者或健康人群;③根据文献内容可获得等位基因和基因型分布数据。排除标准:①不是基于人类的研究;②不是基于 IL-10 基因 -1082A/G 位点的研究;③重复报告或发表的研究;④等位基因及基因型分布数据无法获得的研究。

3. 数据提取与质量评价:文献筛选和资料提取由两名研究者独立完成,意见不一致时通过讨论或由第 3 位研究者协助解决。资料提取内容包括:第一作者、发表时间、地区、样本量大小、等位基因分布情况、基因型分布情况等。通过 NOS 标准^[15]对

纳入文献进行质量评价,NOS 标准包含 3 个部分:纳入人群的选择、群体可比性和暴露,总得分共 9 分。得分 >7 分被认为是高质量文献,4~7 分为中等质量文献。

4. 统计学方法:采用 Stata12.0 统计学软件对数据进行统计分析,通过计算发病风险比值比(odds ratio, OR)及 95% 置信区间(confidence interval, CI)指标来评估 IL-10 基因 -1082A/G 多态位点与 DN 发生率的关系。使用的遗传模型如下:等位基因模型(G vs A)、纯合子模型(GG vs AA)、显性模型(GG + GA vs AA)、隐性模型(GG vs GA + AA)、杂合子模型(GA vs AA)。本研究采用 Q 检验进行异质性分析,若 $P > 0.1$,提示研究之间异质性较小,采用固定效应模型进行分析,反之选用随机效应模型。通过 Begger 检验进行发表偏倚评估,若 $P > 0.05$ 提示不存在发表偏倚。

结 果

1. 文献检索结果:根据检索策略初步检出文献 91 篇,经过严格筛选最终共纳入 10 篇文献,纳入文献均为病例对照研究,共包括 DN 患者 1759 例,单纯 DM 患者 1525 例,健康对照者 2209 例。纳入文献中有 6 项研究来自亚洲人群,其余 4 项研究分别来自北美洲、欧洲、南美洲及非洲。其中有 6 篇文献选择 DN 患者为实验组、单纯 DM 患者为对照组;9 篇文献将 DN 患者与健康人群进行比较。纳入文献使用 NOS 标准进行质量评分,评分均在 6~7 分,纳入文献质量中等(表 1、表 2)。

表 1 IL-10 基因 -1082A/G 多态性在实验组及对照组(DM)分布情况

第一作者	年份 (年)	洲	国家/地区	基因型分布 DN/DM			等位基因分布 DN/DM		HWE P	NOS 评分
				GG	GA	AA	G	A		
Babel ^[6]	2006	欧洲	德国	24/36	8/12	12/11	56/84	32/34	0.000	7
Erdogan ^[7]	2011	亚洲	土耳其	0/0	31/38	12/10	31/38	55/58	0.000	6
Fathy ^[4]	2018	亚洲	科威特	3/11	26/22	38/17	32/44	102/56	0.449	7
Kung ^[8]	2010	亚洲	中国台湾地区	0/0	24/21	0/2	24/21	24/25	0.000	7
Mtiraoui ^[9]	2009	非洲	突尼斯	217/153	239/187	59/62	673/493	357/311	0.692	7
Polina ^[10]	2017	南美洲	巴西	48/28	177/120	123/101	273/176	423/322	0.390	6

2. Meta 分析结果:与 DM 组比较, DN 组 IL-10 基因 -1082A/G 多态性在 5 种遗传模型中比较,差异无统计学意义:等位基因模型(G vs A):OR = 0.907, 95% CI:0.673 ~ 1.224, $P = 0.524$;纯合子模型(GG vs AA):OR = 0.806, 95% CI:0.379 ~ 1.714, $P = 0.576$;显性遗传模型(GG + GA vs AA):OR = 0.917,

95% CI:0.588 ~ 1.430, $P = 0.702$;隐性遗传模型(GG vs GA + AA):OR = 0.888, 95% CI:0.529 ~ 1.488, $P = 0.651$;杂合子模型(GA vs AA):OR = 1.110, 95% CI:0.877 ~ 1.407, $P = 0.385$ (表 3)。

与健康人群比较, DN 患者在纯合子模型下发现 IL-10 基因 -1082A/G 多态性与 DN 呈明显相关性,

表 2 IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性在实验组及对照组 (健康人群) 分布情况

第一作者	年份 (年)	洲	国家/地区	基因型分布 DN/DM			等位基因分布 DN/DM		HWE <i>P</i>	NOS 评分
				GG	GA	AA	G	A		
Babel ^[6]	2006	欧洲	德国	24/42	8/42	12/30	56/126	32/102	0.006	7
Chavarria ^[11]	2019	北美洲	墨西哥	9/16	59/62	60/72	77/94	179/206	0.629	6
Erdogan ^[7]	2011	亚洲	土耳其	0/14	31/54	12/44	31/82	55/142	0.681	6
Fathy ^[4]	2018	亚洲	科威特	3/7	26/21	38/14	32/35	102/49	0.853	7
Kung ^[8]	2010	亚洲	中国台湾地区	0/0	24/25	0/0	24/25	24/25	0.000	7
Ma ^[12]	2016	亚洲	中国	71/154	94/141	29/25	236/449	152/191	0.350	6
Mtiraoui ^[9]	2009	非洲	突尼斯	217/316	239/326	59/106	673/958	357/538	0.141	7
Yin ^[13]	2015	亚洲	中国	66/163	80/153	26/27	212/479	132/207	0.278	6
马东红 ^[14]	2018	亚洲	中国	83/162	108/158	33/30	274/482	174/218	0.325	6

纯合子模型 (GG vs AA): OR = 0.577, 95% CI: 0.351 ~ 0.948, *P* < 0.05, 其他遗传模型下差异无统计学意义。等位基因模型 (G vs A): OR = 0.735, 95% CI: 0.487 ~ 1.110, *P* = 0.143; 显性遗传模型 (GG + GA vs AA): OR = 0.761, 95% CI: 0.527 ~ 1.099, *P* = 0.146; 隐性遗传模型 (GG vs GA + AA): OR = 0.763, 95% CI: 0.566 ~ 1.030, *P* = 0.077; 杂合子模型 (GA vs AA): OR = 0.811, 95% CI: 0.563 ~ 1.169, *P* = 0.262。以纯合子模型 GG vs AA 为例, 森林图详见图 1。纳入文献有 6 项研究来自亚洲, 另外 3 项研究分别来自

欧洲、北美洲、非洲。按地区进行亚组分析, 结果显示除杂合子模型外, IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性在其他遗传模型上比较差异均有统计学意义。等位基因模型 (G vs A): OR = 0.589, 95% CI: 0.363 ~ 0.953, *P* = 0.031; 纯合子模型 (GG vs AA): OR = 0.349, 95% CI: 0.284 ~ 0.547, *P* = 0.000; 显性模型 (GG vs GA + AA): OR = 0.588, 95% CI: 0.382 ~ 0.904, *P* = 0.015; 隐性模型 (GG + GA vs AA): OR = 0.629, 95% CI: 0.513 ~ 0.771, *P* = 0.000 (表 3)。

表 3 IL - 10 基因 - 1082A/G 多态性与 DN 易感性的 Meta 分析结果

研究对象	模型	组别	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> _Q	OR	95% CI	<i>P</i>
DN vs DM	等位基因模型	总体	69.1	0.006 (RE)	0.907	0.673 ~ 1.224	0.524
DN vs HC		总体	93.3	0.000 (RE)	0.735	0.487 ~ 1.110	0.143
		亚洲	90.9	0.000 (RE)	0.589	0.363 ~ 0.953	0.031
		其他	0	0.436 (FE)	1.065	0.912 ~ 1.230	0.396
DN vs DM	纯合子模型	总体	77.9	0.004 (RE)	0.806	0.379 ~ 1.714	0.576
DN vs HC		总体	72.6	0.001 (RE)	0.577	0.351 ~ 0.948	0.030
		亚洲	0	0.650 (FE)	0.349	0.284 ~ 0.547	0.000
		其他	0	0.410 (FE)	1.167	0.857 ~ 1.589	0.328
DN vs DM	显性模型	总体	60.9	0.025 (RE)	0.917	0.588 ~ 1.430	0.702
DN vs HC		总体	70.2	0.001 (RE)	0.761	0.527 ~ 1.099	0.146
		亚洲	56.8	0.055 (RE)	0.588	0.382 ~ 0.904	0.015
		其他	0	0.695 (FE)	1.165	0.898 ~ 1.510	0.251
DN vs DM	隐性模型	总体	67.0	0.028 (RE)	0.888	0.529 ~ 1.488	0.651
DN vs HC		总体	64.1	0.007 (RE)	0.763	0.566 ~ 1.030	0.077
		亚洲	8.8	0.356 (FE)	0.629	0.513 ~ 0.771	0.000
		其他	60.3	0.081 (RE)	1.099	0.649 ~ 1.861	0.725
DN vs DM	杂合子模型	总体	31.9	0.196 (FE)	1.110	0.877 ~ 1.407	0.385
DN vs HC		总体	65.8	0.005 (RE)	0.811	0.563 ~ 1.169	0.262
		亚洲	59.9	0.041 (RE)	0.699	0.438 ~ 1.113	0.131
		其他	42.2	0.176 (FE)	1.163	0.881 ~ 1.535	0.287

RE. 随机效应模型; FE. 固定效应模型; DN. 糖尿病肾病; DM. 糖尿病; HC. 健康对照

3. 敏感度分析: 剔除不符合哈迪温伯格定律的研究, 再次计算 OR 及 95% CI, 得出结果较前相似, 提示该研究结果稳定性较强 (表 4)。本研究应用 *Beg-*

ger 检验进行发表偏倚分析, 结果显示在 5 种遗传模型中 *P* 均 > 0.05, 提示该研究不存在发表偏倚。

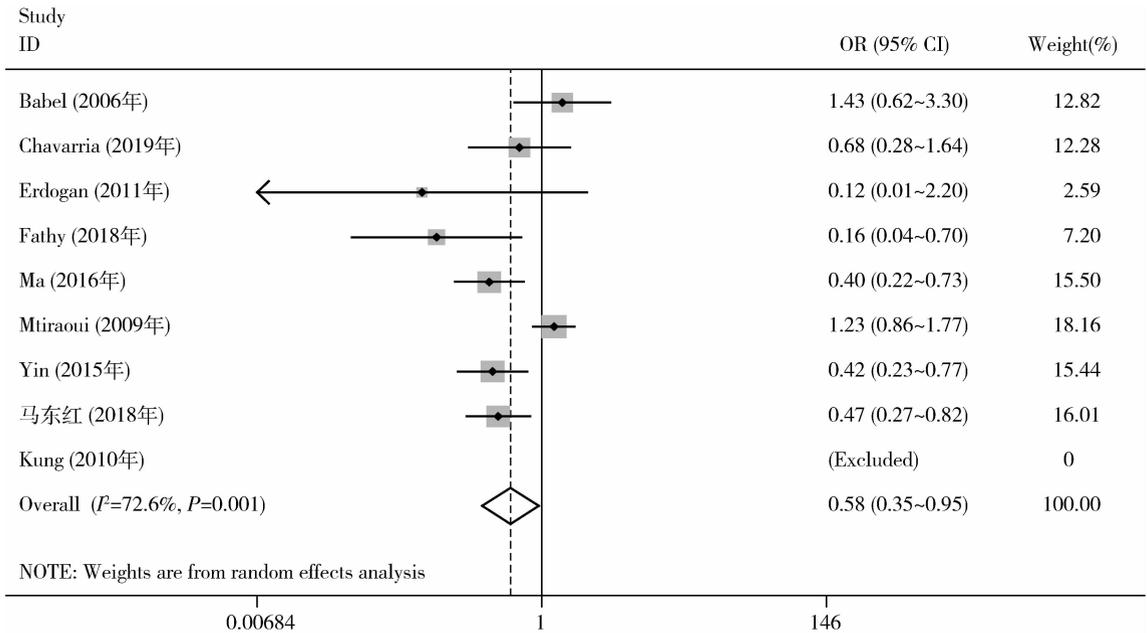


图1 IL-10 基因 -1082A/G 多态性与 DN 易感性的森林图(纯合子模型 GG vs AA)

表4 敏感度分析[OR(95% CI)]

遗传模型	DN vs DM	DN vs HC
等位基因模型	0.908 (0.590 ~ 1.397)	0.653 (0.411 ~ 1.035)
纯合子模型	0.582 (0.344 ~ 2.108)	0.504 (0.296 ~ 0.860)
显性模型	0.984 (0.564 ~ 1.718)	0.741 (0.493 ~ 1.112)
隐性模型	0.885 (0.460 ~ 1.702)	0.702 (0.540 ~ 1.012)
杂合子模型	1.160 (0.903 ~ 1.491)	0.849 (0.579 ~ 1.245)

DN. 糖尿病肾病;DM. 糖尿病;HC. 健康对照

讨 论

近年来研究显示,IL-10 基因 -1082A/G 多态性与 DN 发生率密切相关。Fathy 等^[4]研究发现, DN 组中 -1082A/G 多态位点 A 等位基因频率明显高于糖尿病非肾病组。Polina 等^[10]在瑞士人群中研究发现, G 等位基因及 GG、GA、AA 基因型分布在 DN、DM 两组间比较, 差异无统计学意义。马东红等^[14]研究发现, GG 基因型与 G 等位基因在 DN 组分布显著低于中国健康人群。Yin 等^[13]研究发现将 DN 与健康人群比较, 携带 AA 基因型与 GG 基因型比较 DN 发生率增高; 携带 AA + GA 基因型罹患 DN 的风险是携带 GG 基因型的 2.38 倍; 携带 AA 基因型发生 DN 的风险是携带 GG + GA 基因型的 2.08 倍。Ma 等^[12]研究发现, 携带 A 等位基因可显著增加中国人群罹患 DN 的风险。Mtiraoui 等^[9]研究发现携带 -1082G/-819T/-592A (GTA) 或 -1082G/-819T/-592C (GTC) 等位基因的人群更不易罹患 DN。但 Erdogan 等^[7]在基于土耳其地区的研究中发现, 无论在健康

人群还是 DM 群体中, -1082A/G 多态性与 DN 发病均无明显关联。

本研究通过 Meta 分析发现等位基因分布及基因型分布, DN 组与 DM 组比较, 差异无统计学意义。在健康人群中, 携带 GG 基因型的人群发生 DN 的风险是 AA 基因型人群的 0.58 倍。对地区进行亚组分析发现, 亚洲人群中携带 G 等位基因、GG 基因型罹患 DN 的风险明显降低。该结果提示 IL-10 基因 -1082A/G 多态性与 DN 发生率存在相关性, 亚洲人群中 G 等位基因、GG 基因型是 DN 发病的保护因素。在合并效应量时, 笔者研究发现 5 种遗传模型上均存在一定的异质性, 故尝试将地区进一步亚组分析, 结果发现亚组分析后各遗传模型上异质性明显降低, 提示本研究异质性主要来源于不同地区。

2018 年 Naing 等^[16]对 IL-10 -1082A/G 多态性与 DN 发生率进行 Meta 分析, 共纳入病例对照研究 6 项, 对照组为 DM 患者或健康人群, 该研究未将对照组 DM 或健康人群进一步分组, 且仅在显性及隐性 2 种遗传模型上进行统计分析, 结果发现在显性及隐性模型上 DN 与对照组比较, 差异无统计学意义; 将地区进行亚组分析, 发现亚洲人群仅在隐性模型上差异有统计学意义。而本研究纳入文献更多更全 ($n=10$), 将对照组中 DN 或健康对照人群进一步细分, 最终在 5 种遗传模型上进行统计分析。

IL-10 在 DN 发生、发展中起着一定作用, 但其机制仍不明确。有研究表明, 在肾脏中 IL-10 可增

加多种生长因子、细胞因子和趋化因子的合成和分泌,诱导系膜细胞过度增殖。IL-10 还可诱导系膜细胞外基质成分分泌增加,导致其积聚。与此同时,IL-10 可诱导胱抑素 C 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的合成,胱抑素 C 可调节组织炎症和诱导系膜细胞增殖;TGF- β 与 IL-10 可同时促进肾小球硬化和间质纤维化的发生。此外,TGF- β 诱导足细胞上皮向间充质转化,导致蛋白尿的出现,蛋白尿的发生进一步加重了肾小球硬化和间质纤维化,最终导致 ESRD。

本研究存在一定的局限性:(1)目前 IL-10 基因-1082A/G 多态性及 DN 发病之间的文献国内外仍较少,本研究共纳入 10 篇病例对照研究,文章数目偏少,可能会降低研究的准确性。(2)对照组人群均来自于医院,存在一定的选择偏倚。(3)本研究按照地区进行亚组分析,亚洲以外的地区研究相对较少,且纳入研究均为 2 型 DM 患者,缺乏其他类型 DM 相关文献。(4)本研究探讨-1082A/G 多态性与 DN 发生率之间的关联,未考虑基因与环境或基因与基因之间的相互作用。因此仍需开展大样本、基于不同地区、不同种族、不同 DM 类型的相关研究,进一步明确 IL-10 基因-1082A/G 多态位点与 DN 发生率之间的关联,这对于 DN 的早期筛查、诊断、治疗及预后均具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895
- 2 Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1841690
- 3 Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Muros-de-Fuentes M, et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 948417
- 4 Fathy SA, Mohamed MR, Ali MAM, et al. Influence of IL-6, IL-10, IFN- γ and TNF- α genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 43-55

- 5 Mysliwska J, Zorena K, Semetkowska - Jurkiewicz E, et al. High levels of circulating interleukin-10 in diabetic nephropathy patients[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2005, 16(2): 117-122
- 6 Babel N, Gabdrakhmanova L, Hammer MH, et al. Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease[J]. *J Nephrol*, 2006, 19(6): 802-807
- 7 Erdogan M, Cetinkalp S, Ozgen AG, et al. Interleukin-10 (-1082G/A) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes with and without nephropathy[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(2): 91-94
- 8 Kung WJ, Lin CC, Liu SH, et al. Association of interleukin-10 polymorphisms with cytokines in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2010, 12(10): 809-813
- 9 Miraoui N, Ezzidi I, Kacem M, et al. Predictive value of interleukin-10 promoter genotypes and haplotypes in determining the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(1): 57-63
- 10 Polina ER, da Silva Pereira BL, Crispim D, et al. Association of -1082A>G polymorphism in the interleukin-10 gene with estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 1164-1174
- 11 Chavarria - Buenrostro LE, Hernandez - Bello J, Muñoz - Valle JF, et al. IL10 haplotypes are associated with diabetic nephropathy susceptibility in patients from western Mexico[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(2): e22691
- 12 Ma DH, Xu QY, Liu Y, et al. Association between interleukin-10 gene polymorphisms and susceptibility to diabetic nephropathy in a Chinese population[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): doi: 10.4238/gmr.15027570
- 13 Yin Q, Zhai Q, Wang D, et al. Investigation on the association between interleukin-10 -592C/A, 819C/T and -1082A/G gene polymorphisms and development of diabetic nephropathy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15216-15221
- 14 马东红, 刘云, 石岩, 等. IL-10 基因多态性与中国北方人群糖尿病肾病易感性的关系[J]. *重庆医学*, 2018, 47(26): 3390-3393
- 15 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle - Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta - analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605
- 16 Naing C, Htet NH, Basavaraj AK, et al. An association between IL-10 promoter polymorphisms and diabetic nephropathy: a Meta-analysis of case-control studies[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2): 333-343

(收稿日期:2020-01-14)

(修回日期:2020-03-02)

(上接第 121 页)

- 13 D'Ambrosio D, Iellem A, Colantonio L, et al. Localization of Th-cell subsets in inflammation: differential thresholds for extravasation of Th1 and Th2 cells[J]. *Immunol Today*, 2000, 21(4): 183-186
- 14 Keswani T, Sarkar S, Sengupta A, et al. Role of TGF- β and IL-6 in dendritic cells, Treg and Th17 mediated immune response during experimental cerebral malaria[J]. *Cytokine*, 2016, 88: 154-166
- 15 Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the immune response by TGF- β : from conception to autoimmunity and infection[J]. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2017, 9(6): a022236
- 16 Hou X, Wan H, Ai X, et al. Histone deacetylase inhibitor regulates the balance of Th17/Treg in allergic asthma[J]. *Clini Respirat J*, 2016, 10(3): 371-379
- 17 Okano T, Saegusa J, Nishimura K, et al. 3-bromopyruvate ameliorates

rate autoimmune arthritis by modulating Th17/Treg cell differentiation and suppressing dendritic cell activation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42412

- 18 Nie J, Li YY, Zheng SG, et al. FOXP3⁺ Treg cells and gender bias in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 493
- 19 Kelsen J, Agnholt J, Hoffmann HJ, et al. FoxP3⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells with regulatory properties can be cultured from colonic mucosa of patients with Crohn's disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2005, 141(3): 549-557
- 20 Uhlig HH, Coombes J, Mottet C, et al. Characterization of Foxp3⁺ CD4⁺ CD25⁺ and IL-10-secreting CD4⁺ CD25⁺ T cells during cure of colitis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(9): 5852-5860

(收稿日期:2020-01-19)

(修回日期:2020-02-09)