

CD4⁺/CD8⁺ 在 2 型糖尿病合并蛋白尿患者外周血中的变化及临床意义

杨 迪 孙 娟 郑雪嫒

摘要 目的 探讨外周血 CD4⁺/CD8⁺ 在 2 型糖尿病合并蛋白尿 (albuminuria, AU) 发生过程中的变化及临床意义。方法 收集 2020 年 3 月 ~ 2021 年 6 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 595 例, 根据尿微量白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) 分为非 AU 组 ($n = 329$) 和 AU 组 ($n = 266$), 另选取同期体检的健康人群作对照组 (NC 组, $n = 154$), 收集研究对象的一般资料及实验室指标, 探讨 CD4⁺/CD8⁺ 与 2 型糖尿病合并 AU 的关系。**结果** 与 NC 组、非 AU 组比较, AU 组的 CD4⁺/CD8⁺ 显著降低 ($P < 0.05$)。2 型糖尿病合并蛋白尿患者 UACR 与 CD4⁺/CD8⁺ 呈显著负相关 ($P < 0.001$)。Logistic 回归分析显示, 糖尿病病程、收缩压、肌酐、超敏 C 反应蛋白水平升高、CD4⁺/CD8⁺ 降低可能是 2 型糖尿病合并 AU 的危险因素 (OR = 0.519, 95% CI: 0.359 ~ 0.750, $P < 0.001$)。**结论** 2 型糖尿病合并 AU 患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 降低可能在蛋白尿的发生、发展中起重要作用。

关键词 2 型糖尿病 蛋白尿 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺/CD8⁺

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.030

The Changes and Clinical Significance of CD4⁺/CD8⁺ in Peripheral Blood of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Combined Albuminuria.

YANG Di, SUN Juan, ZHENG Xueman. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the changes of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood during the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with albuminuria (AU) and its clinical significance. **Methods** A total of 595 patients with T2DM who were admitted to the Department of Endocrinology of our hospital from March 2020 to June 2021 were selected. According to urinary microalbumin/creatinine ratio (UACR), the patients were divided into two groups: non-AU group ($n = 329$) and AU group ($n = 266$). 154 cases of healthy people examined in our hospital during the same period as the control group (NC group). The general clinical data and the laboratory indexes of subjects were collected. The relationship between CD4⁺/CD8⁺ and T2DM with AU was investigated. **Results** Compared with NC group and non-AU group, the CD4⁺/CD8⁺ in AU group was significantly decreased ($P < 0.05$). There was a significant negative correlation between UACR and CD4⁺/CD8⁺ in T2DM with albuminuria ($P < 0.001$). Logistic regression analysis showed that diabetes duration, systolic blood pressure, creatinine, hypersensitive C-reactive protein level, CD4⁺/CD8⁺ decreased may be the risk factors of T2DM with AU (OR = 0.519, 95% CI: 0.359 - 0.750, $P < 0.001$). **Conclusion** The decrease of CD4⁺/CD8⁺ in peripheral blood of patients with T2DM with albuminuria may play an important role in the development of albuminuria.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Albuminuria; T lymphocyte subsets; CD4⁺/CD8⁺

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以慢性高血糖为主要特征的慢性代谢性疾病, 在我国的发生率越来越高。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病慢性微血管并发症之一, 是 T2DM 患者致残、致死的最常见原因之一^[1]。其诊断依靠蛋白尿 (albuminuria, AU) 的检出。尿微量白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) 是

反映糖尿病患者白蛋白排泄的可靠指标, 可作为 DN 的早期筛查项目^[2]。越来越多的证据表明, T 淋巴细胞诱导的炎性反应和 2 型糖尿病及糖尿病肾病密切相关, 免疫机制可能参与其中^[3,4]。外周血成熟 T 淋巴细胞主要有 CD4⁺ 和 CD8⁺ 两个亚群, CD4⁺ 与 CD8⁺ 比例的相对稳定, 是维持机体免疫调控的关键。目前对 CD4⁺/CD8⁺ 在 2 型糖尿病及糖尿病肾病中的认识相对较少, 且存在分歧。因此, 本研究回顾性分析 2 型糖尿病患者、2 型糖尿病合并 AU 患者及健康人群外周血中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 探讨 CD4⁺/CD8⁺ 比值失衡在 2 型

作者单位: 221000 徐州医科大学 (杨迪、郑雪嫒); 221000 徐州医科大学附属医院 (孙娟)

通信作者: 孙娟, 主任医师, 硕士生导师, 电子邮箱: TDC918@163.com

com

糖尿病合并 AU 的发生、发展中的作用,为 2 型糖尿病肾病的免疫病理机制、病情监测、指导临床治疗等提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性收集 2020 年 3 月~2021 年 6 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院的 595 例 2 型糖尿病患者,均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》的糖尿病诊断标准^[5]。排除标准:① 1 型糖尿病和特殊类型糖尿病;② 合并糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态等急性并发症;③ 年龄 < 18 岁或 > 80 岁者;④ 合并严重心脏、肝脏、肾脏等器质性疾病者;⑤ 患有慢性炎症性疾病、恶性肿瘤、血液性疾病者;⑥ 各种应激(各种精神刺激、外伤、手术、疼痛);⑦ 糖皮质激素及其他免疫抑制剂等药物应用史;⑧ 妊娠期及哺乳期女性。根据《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》,将患者分为两组,至少 3 个月两次 UACR 均 $\geq 30\text{mg/g}$ 为 2 型糖尿病合并蛋白尿组(AU 组),共 266 例(男性 126 例,女性 140 例),UACR < 30mg/g 为 2 型糖尿病不合并蛋白尿组(非 AU 组),共 329 例(男性 154 例,女性 175 例)^[6]。其中 UACR 30 ~ 300mg/g 为微量蛋白尿, UACR > 300mg/g 为大量蛋白尿。另选取同期于徐州医科大学附属医院体检的 154 例(男性 76 例,女性 78 例)健康人群作对照组(NC 组)。对照组筛选标准:空腹血糖均 < 6.1mmol/L ,餐后 2h 血糖均 < 7.8mmol/L ,无心脏、脑、肾脏疾病史,无风湿免疫性疾病及恶性肿瘤病史。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:XYFY2021 - KL128 - 01)。

2. 研究方法:回顾性研究,收集各组研究对象的一般资料包括:性别、年龄、身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、糖尿病病程,并计算体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)。所有患者均于入院 48h 内空腹状态下采集静脉血(所有患者采血前一天避免饮酒和高脂肪蛋白饮食),于徐州医科大学附属医院检验科检测肌酐(creatinine, Cr)、尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein - cholesterol, HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein - cholesterol, LDL - C)、超敏 C 反应蛋白(hyper-

sensitive C - reactive protein, hsCRP) 及外周血 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞计数,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,两组间比较采用 Mann - Whitney *U* 检验,3 组间比较采用 Kruskal - Wallis *H* 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用偏相关分析评价相关性。二元 Logistic 回归分析用于 2 型糖尿病患者发生蛋白尿的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组临床资料比较:3 组间年龄、性别、TC、LDL - C 比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。与 NC 组比较,非 AU 组患者 HbA1c、FPG、TG、hsCRP、CD3⁺T 细胞计数、CD8⁺T 细胞计数显著升高,HDL - C 显著降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); AU 组患者 BMI、DBP、HbA1c、FPG、TG、hsCRP、CD8⁺T 细胞计数显著升高,HDL - C、CD4⁺/CD8⁺ 显著降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。与非 AU 组比较,AU 组患者糖尿病病程、SBP、DBP、Cr、UACR、hsCRP 水平显著升高,CD4⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 显著降低,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),详见表 1。

2. 2 型糖尿病患者 UACR 水平与各指标的相关性分析:相关分析显示,2 型糖尿病患者 UACR 水平与年龄、糖尿病病程、SBP、DBP、BMI、Cr、hsCRP 呈正相关,与 CD3⁺T 细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($P < 0.05$)。在调整年龄、性别、SBP、DBP 后,UACR 与 Cr、CD3⁺T 细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 的相关性差异仍有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

3. CD4⁺/CD8⁺ 与 T2DM 合并 AU 影响因素的 Logistic 回归分析:将各个变量进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,病程、BMI、SBP、DBP、Cr、CRP、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 是 T2DM 合并 AU 的影响因素($P < 0.05$)。将上述变量纳入多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,DM 病程、SBP、Cr、hsCRP 水平升高、CD4⁺/CD8⁺ 降低可能是 T2DM 合并 AU 的危险因素($P < 0.05$),详见表 3。

表 1 各组临床资料比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	NC 组 (n=154)	非 AU 组 (n=329)	AU 组 (n=266)	F/z/ χ^2	P
年龄(岁)	58.16 ± 9.15	55.45 ± 12.14	56.63 ± 13.09	2.767	0.064
男性/女性	76/78	154/175	126/140	0.276	0.871
糖尿病病程(年)	-	5.00(1.00,12.00)	10.00(3.00,15.00) ^{△△}	-3.523	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.66 ± 2.91	25.34 ± 3.25	26.01 ± 3.73 ^{**}	8.188	<0.001
SBP(mmHg)	132.71 ± 15.75	129.07 ± 15.47	135.89 ± 17.80 ^{△△}	12.806	<0.001
DBP(mmHg)	80.42 ± 11.18	82.64 ± 10.07	85.02 ± 11.29 ^{**△}	9.324	<0.001
Cr(μmol/L)	59.50(51.00,68.00)	59.00(51.00,67.20)	63.00(53.00,77.00) ^{△△}	19.453	<0.001
UACR(mg/g)	-	10.33(5.88,16.63)	78.35(44.78,233.71) ^{△△}	-20.758	<0.001
HbA1c(%)	5.70(5.50,5.90)	8.80(7.20,10.50) ^{**}	8.95(7.40,10.60) ^{**}	332.391	<0.001
FPG(mmol/L)	5.10(4.80,5.43)	8.49(6.44,11.22) ^{**}	8.72(6.88,11.24) ^{**}	280.951	<0.001
TC(mmol/L)	4.71 ± 1.01	4.82 ± 1.25	4.88 ± 1.36	0.889	0.412
TG(mmol/L)	1.23(0.90,1.58)	1.43(1.04,2.31) ^{**}	1.61(1.09,2.74) ^{**}	27.936	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.29	1.05 ± 0.28 ^{**}	1.04 ± 0.35 ^{**}	18.500	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.81 ± 0.83	2.85 ± 0.92	2.77 ± 1.07	0.524	0.592
hsCRP(mg/L)	0.80(0.50,1.30)	1.20(0.60,2.20) ^{**}	1.60(0.90,2.90) ^{**△}	45.694	<0.001
CD3 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	1436(1100,1740)	1502(1140,1924) [*]	1428(1056,1820)	6.284	0.043
CD4 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	809 ± 282	867 ± 321	781 ± 319 [△]	5.902	0.003
CD8 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	551(424,684)	616(476,800) [*]	630(444,836) [*]	13.544	0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.38(1.11,1.75)	1.36(1.10,1.66)	1.16(0.90,1.50) ^{**△△}	36.425	<0.001

与 NC 组比较, * P < 0.05, ** P < 0.001; 与非 AU 组比较, [△] P < 0.05, ^{△△} P < 0.001

表 2 UACR 与各指标的相关性

项目	未调整		调整年龄、病程、血压后	
	r	P	r	P
年龄(岁)	0.092	0.025	-	-
糖尿病病程(年)	0.170	<0.001	-	-
SBP(mmHg)	0.221	<0.001	-	-
DBP(mmHg)	0.090	0.028	-	-
BMI(kg/m ²)	0.095	0.020	0.070	0.089
Cr(μmol/L)	0.155	<0.001	0.261	<0.001
HbA1c(%)	0.041	0.318	0.001	0.982
TC(mmol/L)	0.014	0.731	0.087	0.058
TG(mmol/L)	0.044	0.279	0.024	0.559
HDL-C(mmol/L)	-0.036	0.382	-0.029	0.476
LDL-C(mmol/L)	-0.046	0.267	0.090	0.029
hsCRP(mg/L)	0.124	0.002	0.069	0.094
CD3 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	-0.089	0.029	-0.086	0.036
CD4 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	-0.155	<0.001	-0.224	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	0.013	0.744	0.103	0.012
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.220	<0.001	-0.307	<0.001

CD3⁺T 细胞计数、CD4⁺T 细胞计数、CD4⁺/CD8⁺ 显著降低(P < 0.05), 详见表 5。

讨 论

糖尿病肾病是糖尿病慢性微血管并发症之一, 其发病机制与多种因素密切相关, 除糖脂代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激、遗传因素等原因外, 免疫系统紊乱也是 DN 发生的重要原因^[7-9]。T 淋巴细胞作为人体最重要的免疫细胞之一, 在维持机体免疫功能和免疫自稳中发挥着重要作用。T 淋巴细胞主要包括 CD4⁺ 细胞和 CD8⁺ 细胞, 是细胞免疫应答中的首要细胞, 体内 CD4⁺ 和 CD8⁺ 相互调控、保持平衡, 维持机体的正常免疫功能, 其数量和(或)功能异常使机体平衡打破, 免疫功能紊乱, 导致疾病发生^[10-12]。

本研究中与对照组及不合并蛋白尿组比较, 糖尿病合并蛋白尿患者外周 CD4⁺/CD8⁺ 显著降低, 这与既往研究结果基本一致^[13]。表明糖尿病合并蛋白尿患者出现了 T 淋巴细胞各群比例的异常, 尤其是 CD4⁺ 细胞在外周的免疫自稳, 并且随着蛋白尿的发展表现更明显, 糖尿病合并蛋白尿患者的免疫功能处于抑制或者紊乱状态。在糖尿病蛋白尿动物模型中给予可溶性 CTLA4-Fc 融合蛋白 Abatacept 抑制 T 淋巴细胞活化, 在预防和干预两种模式下均可减少蛋白尿, 表明淋巴细胞参与了糖尿病蛋白尿的发生^[14]。

T 淋巴细胞可能通过在肾脏组织异常浸润及分泌多种促炎性细胞因子参与糖尿病肾病的发

4. 不同程度的蛋白尿患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 与 UACR 的相关性分析: 在调整年龄、病程、血压、BMI、Cr、hsCRP、TC、TG、HDL-C、LDL-C 后, 微量蛋白尿组患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 与 UACR 呈负相关 (r = -0.345, P < 0.001), 大量蛋白尿组患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 亦与 UACR 呈负相关 (r = -0.599, P < 0.001), 详见表 4。

5. 不同程度的蛋白尿患者外周血 T 淋巴细胞群比较: 与微量蛋白尿组患者比较, 大量蛋白尿组患者

表 3 CD4⁺/CD8⁺ 与 T2DM 合并 AU 的关系

项目	单因素 Logistic 回归分析		多因素 Logistic 回归分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄(岁)	1.008(0.995~1.021)	0.255	-	-
男性/女性	0.978(0.707~1.352)	0.892	-	-
病程(年)	1.039(1.018~1.061)	<0.001	1.029(1.006~1.053)	0.013
BMI(kg/m ²)	1.058(1.009~1.109)	0.020	-	-
SBP(mmHg)	1.025(1.015~1.036)	<0.001	1.021(1.010~1.032)	<0.001
DBP(mmHg)	1.021(1.006~1.037)	0.007	-	-
Cr(μmol/L)	1.028(1.018~1.038)	<0.001	1.025(1.014~1.035)	<0.001
HbA1c(%)	1.026(0.953~1.106)	0.494	-	-
FPG(mmol/L)	1.002(0.957~1.050)	0.919	-	-
TC(mmol/L)	1.035(0.914~1.172)	0.586	-	-
TG(mmol/L)	1.065(0.998~1.137)	0.058	-	-
HDL-C(mmol/L)	0.927(0.552~1.556)	0.773	-	-
LDL-C(mmol/L)	0.920(0.781~1.084)	0.321	-	-
hsCRP(mg/L)	1.136(1.052~1.227)	0.001	1.138(1.051~1.231)	0.001
CD3 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	1.000(0.999~1.000)	0.167	-	-
CD4 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	0.999(0.999~1.000)	0.001	-	-
CD8 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	1.000(1.000~1.001)	0.249	-	-
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.513(0.364~0.725)	<0.001	0.519(0.359~0.750)	<0.001

表 4 不同程度的蛋白尿患者外周血 CD4⁺/CD8⁺ 与 UACR 的相关性

项目	未调整		调整年龄、病程、血压、BMI、Cr、hsCRP、TC、TG、HDL-C、LDL-C 后	
	r	P	r	P
微量蛋白尿组	-0.243	0.007	-0.345	<0.001
大量蛋白尿组	-0.456	0.011	-0.599	<0.001

表 5 不同程度的蛋白尿患者外周血 T 淋巴细胞群比较[$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	微量蛋白尿组(n=209)	大量蛋白尿组(n=57)	z/t	P
CD3 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	1540(1176,1936)	1256(940,1620)	-2.700	0.007
CD4 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	825 ± 307	619 ± 312	4.474	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞计数(个/微升)	636(440,836)	628(472,816)	-0.122	0.903
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.22(0.96,1.53)	0.82(0.67,1.10)	-5.382	<0.001

生^[15,16]。CD4⁺细胞可分化为 Th17,分泌白细胞介素-17(interleukin-17,IL-17),而IL-17可刺激促炎性细胞因子,如IL-6、TNF-α的产生^[17]。IL-6在免疫调节和介导炎性反应中发挥着重要作用,它可促使T淋巴细胞成为效应细胞、促进巨噬细胞增殖、刺激血管内皮细胞因子释放,导致肾小管内皮细胞受损,通透性增强,促进DN的发生^[18]。TNF-α可诱发炎性反应,增强白细胞对损伤的免疫反应,作用于单核-吞噬细胞,促进白三烯、前列腺素和IL-4等炎性介质的释放,引起组织损伤和β细胞功能衰竭^[16]。曾夙莉等^[19]研究发现,DN患者组CRP、IL-6、IgA、IgM高于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG低于对照组,可见DN患者体内存在不同程度的微炎症和免疫功能下降。不同淋巴细胞之间的比例发生

改变,提示长期慢性高血糖状态可影响T淋巴细胞的外周动态平衡,使T2DM患者的免疫稳定性遭到破坏,易出现各种并发症。

Logistic回归分析显示,糖尿病病程、SBP、Cr、hsCRP水平升高、CD4⁺/CD8⁺降低可能是2型糖尿病合并蛋白尿的危险因素。因此,当外周血CD4⁺/CD8⁺降低时,机体的免疫状态紊乱,从而导致蛋白尿的发生。笔者还根据UAER水平对糖尿病合并蛋白尿患者进行分组,结果显示,与微量蛋白尿组患者比较,大量蛋白尿组患者CD4⁺T细胞计数、CD4⁺/CD8⁺更低,CD4⁺/CD8⁺与UACR的相关性更强,提示CD4⁺/CD8⁺水平随着蛋白尿严重程度的增加而降低,且大量蛋白尿患者CD4⁺/CD8⁺水平降低幅度较微量蛋白尿患者更加明显。CD4⁺/CD8⁺比值失衡

可能在糖尿病蛋白尿的发生、发展中扮演了重要角色。

综上所述,糖尿病合并蛋白尿患者 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低,且随着 UACR 水平升高而降低。CD4⁺/CD8⁺ 降低可能是 T2DM 合并蛋白尿的危险因素,CD4⁺/CD8⁺ 比值失衡可能在 2 型糖尿病患者蛋白尿的发生、发展中起重要作用,但 T 淋巴细胞在引起糖尿病性肾损伤中的具体机制需进一步研究探讨。因此,在预防和治疗糖尿病肾病方面,通过细胞免疫进行评估,以及针对性的免疫调节干预,有助于了解 T2DM 患者的免疫状态和疾病进程。本研究也存在一定的局限性, DN 诊断的金标准是行肾脏穿刺病理检查, T2DM 患者出现蛋白尿并非 DN 引起,本研究亦未能进一步观察降尿蛋白治疗后 CD4⁺/CD8⁺ 的变化,这仍需开展大样本量、多中心、前瞻性研究予以验证。

参考文献

- Ruiz - Ortega M, Rodrigues - Diez RR, Lavoz C, *et al.* Special issue "diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment" [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(3): 813
- Carrero JJ, Grams ME, Sang Y, *et al.* Albuminuria changes are associated with subsequent risk of end - stage renal disease and mortality [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(1): 244 - 251
- 吕楚凤, 方成. 糖尿病及糖尿病肾病的自身免疫[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(3): 281 - 284
- 付林, 杨杨, 张同存. 2 型糖尿病免疫发病机制研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5): 393 - 396
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4 - 67
- 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15 - 28
- Guo H, Pan C, Chang B, *et al.* Triptolide improves diabetic nephropathy by regulating th cell balance and macrophage infiltration in rat models of diabetic nephropathy [J]. *Exp Clin Endocr Diab*, 2016, 124(6): 389 - 398
- 黄力. 免疫炎症与糖尿病肾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*,

2019, 28(3): 247 - 251

- Li Y, Liu J, Liao G, *et al.* Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2629 - 2639
- Wang L, Sun P, Wu Y, *et al.* Metabolic tissue - resident CD8 T cells: a key player in obesity - related diseases [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(3): e13133
- Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, *et al.* Impact of glucose loading on variations in CD4 and CD8 T cells in Japanese participants with or without type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9(81)
- Wang T, Wen Y, Fan X. Myeloid - derived suppressor cells suppress CD4⁺ T cell activity and prevent the development of type 2 diabetes [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2018, 50(4): 362 - 369
- 周洁, 马莉, 杨梅, 等. 2 型糖尿病及并发症患者相关细胞检测的意义[J]. *贵州医药*, 2016, 40(12): 1261 - 1262
- Herrera M, Söderberg M, Sabirsh A, *et al.* Inhibition of T - cell activation by the CTLA4 - Fc Abatacept is sufficient to ameliorate proteinuric kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal*, 2017, 312(4): F748 - F759
- Tesch GH. Diabetic nephropathy - is this an immune disorder? [J]. *Clinical Science*, 2017, 131(16): 2183 - 2199
- Sun J, Liu C. Correlation of vascular endothelial function and coagulation factors with renal function and inflammatory factors in patients with diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4167 - 4171
- Abdel - Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL - 17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 287 - 292
- Liao D, Liu YQ, Xiong LY, *et al.* Renoprotective effect of atorvastatin on STZ - diabetic rats through inhibiting inflammatory factors expression in diabetic rat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2016, 20(9): 1888 - 1893
- 曾凤莉, 李华桦, 梁峰翎, 等. 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养状况及免疫功能的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(20): 3947 - 3950

(收稿日期: 2022 - 01 - 25)

(修回日期: 2022 - 07 - 25)

(接第 150 页)

- 于亮, 段绍斌, 刘郁, 等. 经腹腔镜结肠肝曲癌的幽门下淋巴结清扫 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2017, 24(8): 1000 - 1002
- 郭俊江, 蔡小勇, 陈永军, 等. 结肠肝曲癌胃结肠韧带淋巴结清扫的临床研究进展 [J]. *微创医学*, 2021, 16(2): 231 - 235
- 冯波, 周乐其. 右半结肠癌 D3 淋巴结清扫范围及入路选择 [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(3): 274 - 278
- Shinohara H, Kurahashi Y, Kanaya S, *et al.* Topographic anatomy and laparoscopic technique for dissection of no. 6 infrapyloric lymph nodes in gastric cancer surgery [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(4): 615 - 620
- 钟鸣. 由膜的解剖看全结肠系膜切除和 D3 淋巴结清扫 [J]. *外科*

理论与实践, 2017, 22(6): 464 - 466

- Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(1): 1 - 42
- Lee YJ, Huh JW, Shin JK, *et al.* Risk factors for lymph node metastasis in early colon cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(8): 1607 - 1613
- 白志强. 肝曲结肠癌淋巴结转移规律临床分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016

(收稿日期: 2022 - 01 - 25)

(修回日期: 2022 - 02 - 07)