

• 论 著 •

外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子对老年糖尿病足 溃疡患者的预后价值*

李 肖,王丽娟,李凯伦,雷达鑫[△]

中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院检验科,河北石家庄 050000

摘 要:**目的** 探讨外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子对老年糖尿病足溃疡(DFU)患者的预后价值。**方**
法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月该院收治的 136 例老年 DFU 住院患者作为研究对象,根据按 Wagner 分
级标准将其分为轻度组(0~2 级,75 例)和重度组(3~4 级,61 例)。所有患者均给予对症治疗,通过门诊定期
复查、微信和电话等途径随访 6 个月,根据 6 个月预后分为预后良好组(95 例)与预后不良组(41 例)。比较两
组基线资料、外周血 Th1 细胞及其细胞因子[白细胞介素(IL)-2、干扰素 γ (INF- γ)]、Th2 细胞及其细胞因子
(IL-4、IL-10),分析 Th1/Th2 细胞及其细胞因子与 DFU 严重程度的相关性及对预后的影响,评价 Th1/Th2 细
胞及其细胞因子对 DFU 预后不良的预测效能。**结果** 与预后良好组比较,预后不良组外周血 Th1 细胞、IL-2、
INF- γ 水平较高,Th2 细胞、IL-4、IL-10 水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与轻度组者相比,重度组外
周血 Th1 细胞、IL-2、INF- γ 水平较高,Th2 细胞、IL-4、IL-10 水平较低,差异均有统计学意义($P<0.05$);在校
正体重指数(BMI)、DFU 病程、糖尿病(DM)血管并发症、DFU 严重程度后,Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-
4、IL-10 均是 DFU 预后的独立影响因素($P<0.05$);Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-4、IL-10 联合预测 DFU 预
后不良的曲线下面积(AUC)大于各指标单独预测。**结论** 外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子与老年 DFU 患者
病情程度密切相关,是预后不良的独立预测因子,各指标联合对老年 DFU 患者预后具有较好的预测价值。

关键词:糖尿病足溃疡; Th1 细胞; Th2 细胞; 细胞因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.018 **中图法分类号:**R587.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)01-0086-05 **文献标志码:**A

Prognostic value of peripheral blood Th1/Th2 cells and their cytokines in elderly patients with diabetic foot ulcers*

LI Xiao,WANG Lijuan,LI Kailun,LEI Daxin[△]

Department of Clinical Laboratory,980th Hospital,PLA Joint Logistic Support
Force,Shijiazhuang,Hebei 050000,China

Abstract: Objective To explore the prognostic value of peripheral blood Th1/Th2 cells and their cyto-
kines in elderly patients with diabetic foot ulcer (DFU). **Methods** A total of 136 elderly DFU patients admit-
ted to our hospital from January 2021 to August 2023 were selected as the study objects,and were divided into
mild group (grade 0—2,75 cases) and severe group (grade 3—4,61 cases) according to Wagner grading crite-
ria. All patients were given symptomatic treatment,and were followed up for 6 months by regular outpatient
reexaminations,WeChat and telephone. According to the 6-month prognosis,they were divided into good prog-
nosis group (95 cases) and poor prognosis group (41 cases). Baseline data,peripheral blood Th1 cells and their
cytokines [interleukin (IL) -2,interferon γ (INF- γ)],Th2 cells and their cytokines (IL-4,IL-10) were com-
pared between the two groups. The predictive efficacy of Th1/Th2 cells and their cytokines on poor prognosis
of DFU was evaluated. **Results** Compared with the good prognosis group,the levels of Th1 cells,IL-2 and
INF- γ in peripheral blood of the poor prognosis group were higher,and the levels of Th2 cells,IL-4 and IL-10
were lower,with statistical significance ($P<0.05$). Compared with mild group,the levels of Th1 cells,IL-2
and INF- γ in peripheral blood of severe group were higher,and the levels of Th2 cells,IL-4 and IL-10 were
lower,with statistical significance ($P<0.05$). After adjusting for body mass index (BMI),duration of DFU,
vascular complications of diabetes mellitus and severity of DFU,Th1 cells,IL-2,INF- γ ,Th2 cells,IL-4 and IL-
10 were the independent prognoses of DFU ($P<0.05$). The AUC of the combination of Th1 cells,IL-2,INF-

* 基金项目:河北省重点研发计划项目(22103820029D)。
作者简介:李肖,女,技师,主要从事临床免疫学检验方向研究。 [△] 通信作者,E-mail:Lv8n48fs@21cn.com。

γ , Th2 cells, IL-4 and IL-10 predicted the poor prognosis of DFU was greater than that predicted by each indicator alone. **Conclusion** Peripheral blood Th1/Th2 cells and their cytokines are closely related to the degree of disease in elderly DFU patients, and are independent predictors of poor prognosis. The combination of the indicators has a good predictive value for the prognosis of elderly DFU patients.

Key words: diabetic foot ulcer; Th1 cells; Th2 cells; cytokines; prognosis

老年糖尿病足溃疡(DFU)是糖尿病最常见慢性并发症之一,是导致糖尿病患者残疾的首要病因。据统计,每年因 DFU 截肢的糖尿病患者在 1/5 以上,致死病例在 1/10 以上,防治形势较为严峻^[1-3]。早期准确评估 DFU 严重程度并识别预后不良高危人群,是及时采取个体化干预措施改善预后的关键环节^[4]。Th1 细胞与 Th2 细胞平衡是机体维持正常免疫功能的重要途径, Th1 细胞主要分泌白介素-2(IL-2)、干扰素 γ (INF- γ)等促炎因子, Th2 细胞主要分泌白细胞介素(IL)-4、IL-10 等抑炎因子, Th1/Th2 细胞失衡会导致免疫紊乱^[5-6]。既往有报道指出, DFU 的发生发展与机体免疫紊乱、炎症反应有关^[7-8]。但关于 Th1/Th2 细胞在 DFU 患者中的水平变化仍缺乏循证依据。本研究对 136 例老年 DFU 患者进行观察研究,探讨外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子对老年 DFU 患者的预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月本院收治的老年 DFU 住院患者 136 例作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合 2 型糖尿病(T2DM)诊断标准^[9]及 DFU 诊断标准^[10];(3)Wagner 分级 1~4 级。排除标准:(1)因其他原因所致足部溃疡;(2)合并肺结核、活动性恶性肿瘤等其他慢性消耗性疾病;(3)存在消化系统、呼吸系统、泌尿系统等其他系统急慢性感染;(4)长期服用类固醇性激素等会影响溃疡愈合的药物;(5)伴糖尿病高渗状态、糖尿病酮症酸中毒等糖尿病急性并发症;(6)心肝肾肺等重要脏器严重功能不全。本研究经医院伦理委员会审批通过(伦理审批号:2020110169)。所有患者及其监护人均知情,并签署知情同意书。

1.2 资料采集 收集所有患者性别、年龄、体重指数(BMI)、糖尿病(DM)病程、DFU 病程、高血压、高脂血症、高尿酸血症、DM 周围神经并发症、DM 血管并发症等资料。

1.3 病情评估 根据 Wagner 分级^[11]判定 DFU 病情严重程度:出现神经功能异常、严重缺血,但无溃疡为 0 级;浅表溃疡但无感染为 1 级;深部溃疡且伴有感染为 2 级;深部溃疡且伴有骨髓炎及脓肿为 3 级;局限性坏疽为 4 级;大部分或全足坏疽为 5 级。根据 Wagner 分级将 DFU 患者分为轻度组(0~2 级)和重度组(3~4 级),其中轻度患者 75 例,重度患者 61 例。

1.4 治疗方法 两组患者均严格按照《中国 2 型糖尿病防治指南》给予基础治疗:降糖、降压、纠正电

质紊乱和低蛋白血症、控制血脂、控制感染,并给予健康宣教。同时,根据 DFU 病情程度采取医用敷料外敷、负压封闭引流等针对性治疗措施。

1.4 检测方法 采集清晨空腹静脉血 2 份,每份 3 mL。一份置于肝素抗凝管中,制备流式细胞,将流式细胞置于流式管内,以 $500 \times g$ 离心 8 min,吸除上清液,弹散管底沉淀,加入 CD4 抗体,弹散混匀,在室温避光的条件下孵育 15 min,以 $500 \times g$ 离心 8 min,吸除上清液,弹散管底沉淀,加入固定/破膜工作液 1 mL,旋涡混匀,在室温避光的条件下孵育 30 min,以 $600 \times g$ 离心 10 min,在吸水纸上倒扣流式管,弃去上清液,弹散管底沉淀;加入 Permeabilization Buffer 工作液 1 mL,离心洗涤细胞,在室温避光的条件下破膜 15 min,以 $600 \times g$ 的速率离心 10 min,在吸水纸上倒扣流式管,弃去上清液,弹散管底沉淀,加入 Permeabilization Buffer 工作液 100 μ L,分别加入 IFN- γ 、IL-4 受体的抗体作为染色抗体,在室温避光的条件下孵育 15 min;随后,加入 Permeabilization Buffer 工作液 1 mL,以 $600 \times g$ 离心 10 min,在吸水纸上倒扣流式管,弃去上清液,弹散管底沉淀,加入适量体积的磷酸盐缓冲液(PBS)重悬细胞,并采用赛默飞 Attune NxT 型流式细胞仪检测 Th1/Th2 细胞比例。另一份置入离心管,以 3 500 r/min 离心为 10 min(离心半径为 10 cm),取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-2、INF- γ 、IL-4、IL-10 水平,试剂盒购自美国贝克曼库尔特公司,所有操作严格遵循试剂盒说明书。

1.6 随访及预后 通过门诊定期复查、微信和电话等途径随访 6 个月,将溃疡愈合判定为预后良好,溃疡未愈合、截肢判定为预后不良。将预后良好患者纳入预后良好组,预后不良患者纳入预后不良组。

1.7 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线计算各评价指标的曲线下面积(AUC)、cut-off 值、灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组性别、年龄、DM 病程、高血压、高脂血症、高尿酸血症、DM 周围神经并发症比例差异无统计学意义($P > 0.05$);预后不良组 BMI 大于预后良好组,DFU 病程长于预后良好组,DM 血管并发症、重度 DFU 比例高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子水平 预后不良组外周血 Th1 细胞、IL-2、INF- γ 水平高于预后良好组, Th2 细胞、IL-4、IL-10 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 2。

2.3 不同病情程度外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子水平 重度 DFU 患者外周血 Th1 细胞、IL-2、INF- γ 水平高于轻度 DFU 患者, Th2 细胞、IL-4、IL-10 水平低于轻度 DFU 患者, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。见表 3。

2.4 DFU 预后的影响因素分析 以 DFU 预后作为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), BMI、DFU 病程、DM 血管并发症、DFU 严重程度、Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-4、IL-10 作为自变量, 进行 Logistic 回归分析, BMI、DFU 病程、DM 血管并发症、DFU 严重程度、Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-4、IL-10 均是 DFU 预后的独立影响因素($P<0.05$); 之后将 BMI、DFU 病程、DM 血管并发症、DFU 严重程度进行校正, 以 Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-4、IL-10 作为自变量, Logistic 回归分析, Th1 细胞、IL-2、INF- γ 、Th2 细胞、IL-4、IL-10 仍是 DFU 预后的独立影响因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	预后不良组 ($n=41$)	预后良好组 ($n=95$)	t/χ^2	P
性别			0.068	0.795
男	26(63.41)	58(61.05)		
女	15(36.59)	37(38.95)		
年龄(岁)	69.72 $\pm$ 3.13	69.44 $\pm$ 3.06	0.486	0.628
BMI(kg/m ²)	24.63 $\pm$ 1.59	23.38 $\pm$ 1.27	4.871	<0.001
DM 病程(年)	12.30 $\pm$ 3.81	12.14 $\pm$ 3.31	0.247	0.805
DFU 病程(月)	22.24 $\pm$ 4.26	16.65 $\pm$ 3.73	7.679	<0.001
DM 周围神经并发症	28(68.29)	61(64.21)	0.211	0.646
DM 血管并发症	24(58.54)	29(30.53)	9.448	0.002
高血压	30(73.17)	70(73.68)	0.004	0.950
高脂血症	21(51.22)	46(48.42)	0.090	0.765
高尿酸血症	16(39.02)	34(35.79)	0.129	0.720
DFU 严重程度			8.176	0.004
轻度	15(36.59)	60(63.16)		
重度	26(63.41)	35(36.84)		

表 2 两组外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Th1 细胞及细胞因子			Th2 细胞及细胞因子		
		Th1 细胞(%)	IL-2(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	Th2 细胞(%)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
预后不良组	41	12.63 $\pm$ 2.74	10.28 $\pm$ 3.03	33.76 $\pm$ 8.21	0.33 $\pm$ 0.12	4.67 $\pm$ 1.55	5.49 $\pm$ 1.62
预后良好组	95	10.14 $\pm$ 2.28	7.52 $\pm$ 2.15	25.40 $\pm$ 6.64	0.50 $\pm$ 0.18	6.46 $\pm$ 2.02	7.38 $\pm$ 2.18
t		5.492	6.039	6.262	5.534	5.063	4.985
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情程度外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子水平($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Th1 细胞及细胞因子			Th2 细胞及细胞因子		
		Th1 细胞(%)	IL-2(pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	Th2 细胞(%)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
重度 DFU	61	12.25 $\pm$ 2.62	10.07 $\pm$ 2.77	32.18 $\pm$ 7.96	0.38 $\pm$ 0.11	4.89 $\pm$ 1.42	5.81 $\pm$ 1.33
轻度 DFU	75	9.78 $\pm$ 2.31	6.95 $\pm$ 2.29	24.46 $\pm$ 6.30	0.51 $\pm$ 0.16	6.76 $\pm$ 1.93	7.62 $\pm$ 1.47
t		5.839	7.192	6.314	5.392	6.304	7.451
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 DFU 预后的影响因素分析

自变量	校正前			校正后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
BMI	1.492	1.174~1.896	<0.001	0.674	0.318~1.429	0.886
DFU 病程	1.365	1.051~1.772	<0.001	0.880	0.605~1.281	0.617
DM 血管并发症	6.824	3.120~14.925	<0.001	1.493	0.711~3.136	0.260
DFU 严重程度	7.993	3.728~17.139	<0.001	1.720	0.735~4.024	0.184
Th1 细胞	1.726	1.378~2.163	<0.001	1.551	1.179~2.041	<0.001
IL-2	1.787	1.405~2.274	<0.001	1.648	1.283~2.118	<0.001

续表 4 DFU 预后的影响因素分析

自变量	校正前			校正后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
INF-γ	1.650	1.395~1.952	<0.001	1.585	1.304~1.926	<0.001
Th2 细胞	0.749	0.612~0.916	<0.001	0.806	0.703~0.924	<0.001
IL-4	0.719	0.573~0.903	<0.001	0.714	0.582~0.877	<0.001
IL-10	0.657	0.510~0.847	<0.001	0.645	0.506~0.823	<0.001

2.6 外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子对 DFU 预后不良的预测效能 ROC 曲线分析结果显示, Th1 细胞、IL-2、INF-γ、Th2 细胞、IL-4、IL-10 预测 DFU 预后不良的 AUC 分别为 0.812(95%CI:0.736~0.874)、0.807(95%CI:0.731~0.870)、0.755(95%CI:0.674~0.824)、0.754(95%CI:0.673~0.824)、0.779(95%CI:0.700~0.846)、0.828(95%CI:0.754~0.887)。将 Th1 细胞、IL-2、INF-γ、Th2 细胞、IL-4、IL-10 进行二元 Logistic 回归拟合, 返回预测概率 Logit(P) 作为独立检验变量, 获取联合预测的 AUC 为 0.927(95%CI:0.870~0.965), 大于各指标单独预测。见图 1、图 2。

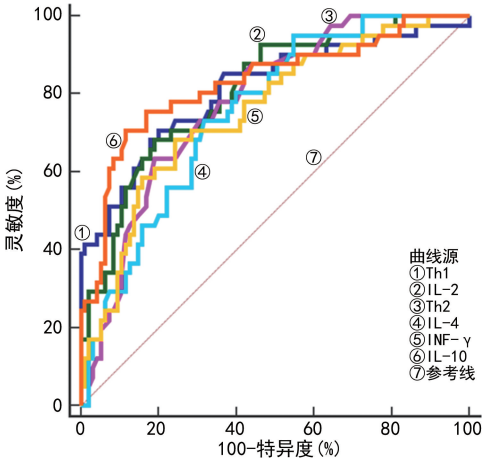


图 1 外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子单独预测 DFU 预后不良的 ROC 曲线

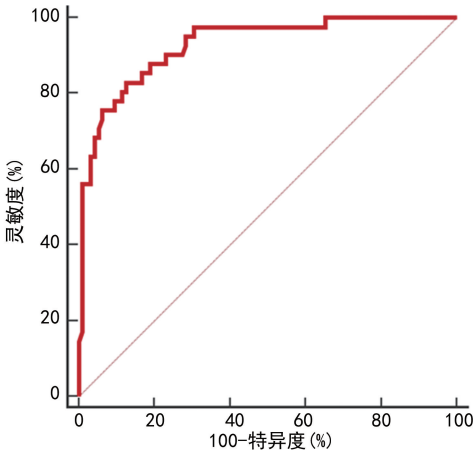


图 2 外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子联合预测 DFU 预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

正常情况下, Th1 细胞与 Th2 细胞是维持动态平衡的, 一旦机体发生炎症免疫损伤, 则会表现出以 Th1 细胞反应为主导的免疫失衡, 并引起炎症免疫紊乱^[15-16]。王坤等^[17]报道显示, T2DM 患者 Th1 细胞比例升高, Th2 细胞比例下降, 且与胰岛素抵抗显著相关。黄仁燕等^[18]研究发现, 在非缺血型 DFU 患者治疗前其 Th1 细胞比例及其细胞因子 IL-2、INF-γ 呈升高趋势, Th2 细胞比例及其细胞因子 IL-4、IL-10 呈下降趋势, 可见老年 DFU 患者存在 Th1/Th2 细胞失衡现象。分析原因, Th1 细胞比例升高会导致 IL-2、INF-γ 过多释放, 激活大量炎性细胞因子, 诱导机体炎症反应和免疫紊乱, 加重胰岛素抵抗、脂代谢紊乱, 加快 DFU 病情进展^[19-20]。同时, Th2 细胞比例下降会导致具有抑炎作用的 IL-4、IL-10 表达下调, 从而进一步促进炎症反应发展, 并不断加重机体免疫紊乱程度, 参与 DFU 发展过程^[21-22]。

本研究显示, 预后不良组外周血 Th1 细胞、IL-2、INF-γ 水平高于预后良好组, Th2 细胞、IL-4、IL-10 水平低于预后良好组, 提示外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子与老年 DFU 患者预后情况有关。Th1 细胞可以分泌 IL-2、INF-γ 等促炎因子, 能够募集活化炎性细胞, 加快炎性细胞因子释放, 对机体调节脂质代谢和葡萄糖转运的能力产生干扰^[23-24]。Th2 细胞能合成 IL-4、IL-10 等抑炎因子, 抑制 Th1 细胞释放及炎性介质生成^[25-26]。相关报道指出, T2DM 患者存在 Th1/Th2 细胞平衡紊乱, 使得 Th1 细胞因子 IL-2、INF-γ 占据优势发挥促炎作用, Th2 细胞因子 IL-4、IL-10 转为劣势难以发挥可靠的抑炎作用, 促使胰岛细胞功能快速下降, 影响 DFU 愈合^[27-28]。本研究结果还显示, Th1 细胞、IL-2、INF-γ、Th2 细胞、IL-4、IL-10 是 DFU 预后的独立影响因素, 能为临床早期预测预后不良风险提供有效依据。

本研究中, 分析 Th1 细胞、IL-2、INF-γ、Th2 细胞、IL-4、IL-10 联合预测老年 DFU 预后不良的价值, 结果发现, 联合预测的 AUC 大于各指标单独预测, 说明外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子联合预测老年 DFU 预后不良的价值更为可靠。但本研究未详细探讨外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子在老年 DFU 创面愈合过程中的变化情况, 尚需进一步研究。

综上可知,外周血 Th1/Th2 细胞及其细胞因子与老年 DFU 患者病情程度密切相关,是预后不良的独立预测因子,且联合预测的效能更可靠。

参考文献

[1] RAI V, MOELLMER R, AGRAWAL D K. Clinically relevant experimental rodent models of diabetic foot ulcer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4): 1239-1247.

[2] BOLTON L. Diabetic foot ulcer: treatment challenges [J]. *Wounds*, 2022, 34(6): 175-177.

[3] BOYKO E J, ZELNICK L R, BRAFFETT B H, 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 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(2): 357-364.

[4] DAYYA D, O'NEILL O J, HUEDO-MEDINA T B, et al. Debridement of diabetic foot ulcers [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2022, 11(12): 666-686.

[5] KE X, CHEN Z Q, WANG X Q, et al. Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis [J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2189133.

[6] CHEN L L, CHEN X Y. Th1/Th2 cytokine profile in patients with acute and chronic calculus cholecystitis [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2023, 34(3): 22-28.

[7] 陈待庆, 郑健生, 谢可, 等. 系统免疫炎症指数、C 反应蛋白/清蛋白比值评估糖尿病足溃疡病情严重程度和预后的价值 [J]. *中国感染控制杂志*, 2023, 22(8): 901-906.

[8] NANDA R, PATEL S, GHOSH A, et al. A study of apolipoprotein A1 (ApoA1) and interleukin-10(IL-10) in diabetes with foot ulcers [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2022, 12(1): 30-38.

[9] 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.

[10] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南 (2019 版) (I) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 92-108.

[13] 翟筱涵, 王爱红, 母义明. 糖尿病足感染病原学及抗感染治疗研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(4): 635-640.

[14] ASAYAMA K, KOBAYASHI T, D' ALESSANDRO-GA-BAZZA C N, et al. Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance [J]. *Allergy*, 2020, 75(9): 2267-2278.

[15] LING X W, ZHANG T T, LING M M, et al. Th1/Th2 cytokine levels: a potential diagnostic tool for patients with necrotizing fasciitis [J]. *Burns*, 2023, 49(1): 200-208.

[16] XIA T T, ZENG K F, PENG Q M, et al. Clinical significance of serum Th1/Th2 cytokines in patients with endometriosis [J]. *Women Health*, 2023, 63(2): 73-82.

[17] 王坤, 吴月静, 王兴珍, 等. 2 型糖尿病患者外周血 Th1、Th2 的表达及相关性研究 [J]. *现代实用医学*, 2022, 34(4): 453-455.

[18] 黄仁燕, 闫少庆, 杨晓, 等. 紫朱软膏治疗非缺血型糖尿病足溃疡的临床疗效及对血清中 Th1/Th2 细胞的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(4): 1586-1592.

[19] SOMI SANKARAN P. High-fat-diet induced obesity and diabetes mellitus in Th1 and Th2 biased mice strains: a brief overview and hypothesis [J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2023, 9(1): 14-19.

[20] ARIF S, GOMEZ-TOURINO I, KAMRA Y, et al. GAD-alum immunotherapy in type 1 diabetes expands bifunctional Th1/Th2 autoreactive CD4 T cells [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(6): 1186-1198.

[21] SHAO F, ZHENG P L, YU D, et al. Follicular helper T cells in type 1 diabetes [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 30-40.

[22] SIFNAIOS E, MASTORAKOS G, PSARRA K, et al. Gestational diabetes and T-cell (Th1/Th2/Th17/Treg) immune profile [J]. *In Vivo*, 2019, 33(1): 31-40.

[23] ARAM J, FRAKICH N, MORANDI E, et al. Increased IL-2 and reduced TGF- β upon T-cell stimulation are associated with GM-CSF upregulation in multiple immune cell types in multiple sclerosis [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 226.

[24] LV M J, LI L S, LI W D, et al. Mechanism research on the interaction regulation of Escherichia and IFN- γ for the occurrence of T2DM [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10391-10400.

[25] PHU T A, NG M, VU N K, et al. IL-4 polarized human macrophage exosomes control cardiometabolic inflammation and diabetes in obesity [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(6): 2274-2297.

[26] FAN X M, ZHANG X L, LIU L C, et al. Interleukin-10 attenuates renal injury after myocardial infarction in diabetes [J]. *J Investig Med*, 2022, 70(5): 1233-1242.

[27] TANG W J, GE K, SHEN L, et al. Th1 bias of liver mucosal-associated invariant T cells promotes hepatic gluconeogenesis in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(4): e3620.

[28] NI J Y, WANG Y Z, ZHU J, et al. Interleukin-10 levels and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 7609-7616.