

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.001

❖ 基础研究 ❖

IL-17A 基因多态性与过敏性紫癜易感性及紫癜性肾炎的相关性研究

钟芳芳^{1,2,3}, 杨友^{1,2,3}, 郭铃², 刘静², 曾艳², 马文哲^{1,3}, 刘文君^{1,2,3}

(1. 澳门科技大学中医药学院, 澳门 999078; 2. 西南医科大学附属医院儿科·四川省出生缺陷临床医学研究中心·出生缺陷及儿童血液肿瘤实验室, 四川 泸州 646000; 3. 澳门科技大学中药质量研究重点实验室, 澳门 999078)

【摘要】目的: 探讨白细胞介素-17A(IL-17A)的-197G/A和-692C/T两个位点基因多态性与儿童过敏性紫癜(HSP)易感性及紫癜性肾炎(HSPN)的关系。**方法:** 选取380例川南地区汉族HSP患儿(HSP组)及同地区同时间段405名健康儿童(对照组)为研究对象,患病组依据有无肾脏损伤分为紫癜性肾炎组(HSPN组, $n=115$)和非紫癜性肾炎组(非HSPN组, $n=265$)。比较各组儿童IL-17A基因-197G/A和-692C/T两个位点单核苷酸多态性(SNP)的分布,分析其与HSP易感性及HSPN的关系。**结果:** IL-17A-692C/T位点基因型TT在HSP组分布高于对照组($P<0.001$),携带T等位基因的儿童罹患HSP的风险是携带C等位基因的1.390倍(95% CI:1.139~1.697, $P=0.001$);而基因型及等位基因的分布频率在-197G/A位点在HSP组和对照组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。HSPN组与非HSPN组IL-17A基因两个位点的基因型和等位基因分布比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** 川南地区汉族儿童中HSP的易感性与IL-17A-692C/T基因多态性相关,携带-692位点T等位基因的儿童更易罹患HSP,而IL-17A-197G/A位点多态性与该地区儿童HSP的易感性无相关性,IL-17A两个基因的多态性与儿童HSP肾脏损害亦无相关性。

【关键词】 白细胞介素-17A;过敏性紫癜;易感性;单核苷酸多态性

【中图分类号】 R725.6 **【文献标志码】** A

Association between the polymorphisms of the interleukin 17A gene promoters and susceptibility to henoch-sehltlein purpura

ZHONG Fang-fang^{1,2,3}, YANG You^{1,2,3}, GUO Ling², LIU Jing², ZENG Yan², MA Wen-zhe^{1,3}, LIU Wen-jun^{1,2,3}

(1. Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Clinical Research Center for Birth Defects, Birth Defects and Pediatric Hematologic Oncology Laboratory, Luzhou 646000, Sichuan; 3. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between -197G/A and -692C/T gene polymorphisms of interleukin-17A (IL-17A) and susceptibility to Henoch Schonlein purpura (HSP) and Henoch Schonlein nephritis (HSPN) in children. **Methods:** 380 children with HSP of Han nationality in Southern Sichuan (HSP group) and 405 healthy children (control group) at the same time in the same area were selected as the research objects. The sick group was divided into purpura nephritis group (HSPN group, $n=115$) and non purpura nephritis group (non HSPN group, $n=265$). The distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) at -197G/A and -692C/T of IL-17A gene in children of each group was compared, and its relationship with HSP susceptibility and HSPN was analyzed. **Results:** The frequency distribution of TT at -692C/T loci of IL-17A gene promoter in the HSP group was significantly higher than that in the control group ($P<0.001$). In addition, the amount of carrier of the T allele was 1.390 times, which was higher than the carrier of the C allele in children with HSP (95% CI: 1.139 - 1.697, $P=0.001$). Moreover, the frequency distribution of -197G/A in the IL-17A gene was not significantly different between the HSP group and the control group ($P>0.05$). Furthermore, the frequency distribution of the IL-17A gene (-692C/T and -197G/A) had no significant correlation between the HSP nephritis (HSPN) group and the non-HSPN group ($P>0.05$). **Conclusion:** IL-17A gene promoter polymorphism at position -692 is related to HSP susceptibility in South Sichuan of China. -692T allele carriers are more susceptible to HSP, no significant correlation between SNP at -197G/A in IL-17A

基金项目: 四川省科技厅科技计划项目应用基础研究(2021YJ0474);四川省医学青年创新科研课题计划(Q19012);四川省科技厅创新苗子项目(2016066);四川省科技厅重点研发项目(2019YFS0531)

作者简介: 钟芳芳(1986-),女,硕士,主治医师。E-mail:597401017@qq.com

通讯作者: 刘文君,博士,教授。E-mail:wenjun_liu@swmu.edu.cn

promoter and susceptibility to childhood HSP is observed in this area, and no correlation between IL-17A gene polymorphism and HSP renal damage in children.

【Key words】 Interleukin-17A (IL-17A); Henoch-Schönlein purpura; Susceptibility; Single nucleotide polymorphism (SNP)

过敏性紫癜 (henoch-sehtlnlein purpura, HSP) 以特征性皮损,常累及关节、胃肠道、肾脏等脏器为主要表现,是儿童时期最常见的小血管炎疾病^[1-3]。紫癜性肾炎 (henoch-schonlein purpura nephritis, HSPN) 指 HSP 患儿出现肾脏损害,是影响过敏性紫癜远期预后并导致患儿死亡的主要原因^[4-6]。目前,HSP 的发病率呈逐年上升趋势,但机制仍不清楚。现有证据^[7-9]表明,感染和遗传因素是 HSP 发病的两个重要因素。IL-17 是深度参与了机体炎症和免疫反应的细胞因子,近年各类免疫性和感染性疾病的易感性与 IL-17 基因多态性的关系是研究的热点。目前,已有川崎病、支气管哮喘、炎症性肠病等免疫性疾病的易感性与 IL-17A 基因多态性相关的报告^[10-12]。本课题组既往研究也发现,IL-17A 的 -692C/T、-197G/A 两个位点的基因多态性与儿童川崎病、儿童哮喘等风湿免疫性疾病易感性相关。还有研究^[13]表明,相同的基因多态性可以通过共通的致病通路导致不同的免疫相关性疾病的发生。本研究旨在通过分析 IL-17 基因 (-197G/A、-692C/T) 基因型分布频率,揭示 IL-17A 这两个位点的基因多态性与儿童过敏性紫癜易感性及肾脏损害的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月至 2019 年 11 月西南医科大学附属医院门诊随访及住院的 380 例 HSP 患儿 (HSP 组) 及同地区同时间段 405 名健康儿童 (对照组) 为研究对象。HSP 组中,男性 202 例,女性 178 例,平均年龄 (7.2 ± 2.1) 岁。对照组中,男性 216 名,女性 189 名,平均年龄 (6.9 ± 2.3) 岁。HSP 组依据有无肾脏损伤分为紫癜性肾炎组 (HSPN 组, n = 115) 和非紫癜性肾炎组 (非 HSPN 组, n = 265)。本研究经医院伦理委员会批准。纳入标准:(1) HSP 符合《诸福棠实用儿科学》关于儿童过敏性紫癜的诊断标准^[14];(2) 年龄 < 14 岁;(3) 近期无发热感染病史;(4) 患儿家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 DNA 提取及引物合成 采用 DNA 提取试剂盒 (天根生物,中国) 通过每例入选对象的外周静脉血提取人基因组 DNA;由上海生工公司合成根据已知人基因序列、IL-17A 两位点的 SNPs 和相应的引物设计原则自行设计两位点的序列特异性引物。见表 1。

表 1 IL-17A 序列特异性引物

基因位点	正义链 (F) / 反义链 (R)	引物序列 (5'→3')	退火温度 (°C)
-197G/A	特异正向 F1	CCTTTTTGACCTTCATCCCAGTAGG	50
	特异正向 F2	CCTTTTTGACCTTCATCCCAGTAGA	
	内参正向 C	CTTATAGGCCTGCCTCCAAGCTAAC	
	通用反向 R	TTGTACGGGATGAGCGTGC	
-692C/T	特异正向 F1	CTTCAGCTTTTCTCCCCCATC	52
	特异正向 F2	CTTCAGCTTTTCTCCCCCATT	
	内参正向 C	ACTGAGTCTGAAAGACTATCGAGGC	
	通用反向 R	CTTGAGAATCTGTCCGCAGAATAC	

1.2.2 SSP-PCR 反应 反应体系分别由 2 μL 模板 DNA,0.5 μL 特异性引物 F1 (或 F2),0.5 μL 内参正向 C,8.5 μL 通用反向引物,12.5 μL 2 × Power Taq Master Mix 组成,最后由 8.5 μL ddH₂O 补足 25 μL。反应条件:94 °C 预变性 4 min;然后进入 35 各循环,94 °C 变性 30 s,退火 (温度见表 1) 40 s,72 °C 延伸 40 min;最后 72 °C 再延伸 5 min。

1.2.3 SSP-PCR 产物电泳 配制 1.5% 琼脂糖凝胶,每个样孔中加入 5 μL PCR 产物,将凝胶放入电泳仪 (0.5 × TAE 缓冲液) 中电泳 35 min (电压 110 V,室温) 后,用自动凝胶成像仪 (基因公司,英国) 里查看凝胶电泳图谱。见图 1。

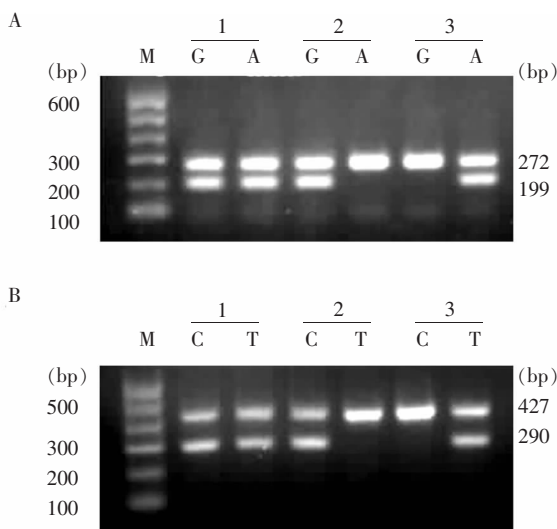


图 1 IL-17A 基因 SSP-PCR 产物电泳图

A. -197G/A 位点条带;M:DNA marker,1:GA 基因型,2:GG 基因型,3:AA 基因型;B. -692C/T 位点条带:1:CT 基因型,2:CC 基因型,3:TT 基因型;272 bp,472 bp 是内参引物扩增出的产物,检验反应体系的稳定性及准确性;199 bp,290 bp 是特异性引物扩增出的有多态性特异位点的目的产物。

1.2.4 PCR 产物测序 为验证实验所用的 SSP-

PCR 法检测的准确性和可靠性,将经上述实验初步确定了 IL-17A 基因两个位点基因型的样本随机各选取 3 份,应用内参引物(C, R)进行 PCR 扩增,得到的产物送至上海生工公司进行 DNA 测序。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析与处理。应用直接计数法表示两位点基因型和等位基因,两组间差异采用 χ^2 检验;应用优势比(OR)评估相对危险度,并计算 95% 可信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 遗传平衡检验

Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验显示,HSP 组和健康对照组在 IL-17A 这两个位点的基因型分布频率均达到遗传平衡($P > 0.05$),说明实验的入选对象具有群体代表性。见表 2。

表 2 IL-17A 各基因型分布频率的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 [$n(\%)$, $n = 405$]

频数	-692C/T					-197G/A				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T	GG	GA	AA	G	A
实际频数	122(30.1)	223(55.1)	60(14.8)	467(57.7)	343(42.3)	215(53.1)	162(40.0)	28(6.9)	592(73.1)	218(26.9)
理论频数	134.9(33.3)	197.6(48.8)	72.5(17.9)			216.3(53.4)	159.2(39.3)	29.2(7.2)		
χ^2 值		0.212					0.092			
P 值		0.681					0.786			

2.2 PCR 产物测序分析

将随机选取的样本 IL-17A 两个位点的测序结果与 SSP-PCR 检测的同一样本的结果进行比对,两者显示的 SNP 位点的基因型是一致的,证明本研究应用 SSP-PCR 检测的结果是准确可信的,方法是可行的。

2.3 HSP 组与对照组 IL-17A-692C/T、-197G/A 位点基因型及等位基因分布频率比较

HSP 组和对照组 IL17A-692C/T 位点基因型和等位基因的分布频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 IL-17A -197G/A 位点的基因型及等位基因的分布频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。THSP 组 T 基因型分布频率及等位基因 T 的分布频率高于对照组($P < 0.05$)。HSPN 组和非 HSPN 组 IL-17A(-197G/A、-692C/T)的基因型和等位基因分布频率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3 及表 4。

表 3 HSP 组和对照组 IL-17A 基因型和等位基因的分布频率 [$n(\%)$]

组别	-692C/T					-197G/A				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T	GG	GA	AA	G	A
对照组($n = 405$)	122(30.1)	223(55.1)	60(14.8)	467(57.7)	343(42.3)	215(53.1)	162(40.0)	28(6.9)	592(73.1)	218(26.9)
HSP 组($n = 380$)	134.9(33.3)	197.6(48.8)	72.5(17.9)			216.3(53.4)	159.2(39.3)	29.2(7.2)		
χ^2 值	95(25.0)	186(48.9)	99(26.1)	376(49.5)		384(50.5)	205(53.9)	144(37.9)		31(8.2)
P 值	0.109	0.087	<0.001	0.001		0.809	0.546	0.509		0.932
OR(95% CI)	0.773(0.565 ~ 1.059)	0.782(0.591 ~ 1.036)	2.026(1.417 ~ 2.896)	1.390(1.139 ~ 1.697)		1.035(0.782 ~ 1.371)	0.915(0.687 ~ 1.220)	1.196(0.703 ~ 2.035)		0.990(0.792 ~ 1.238)

表 4 HSPN 组和非 HSPN 组 IL-17A 基因型和等位基因的分布频率 [$n(\%)$]

组别	-692C/T					-197G/A				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T	GG	GA	AA	G	A
HSP 组($n = 115$)	30(26.1)	56(48.7)	29(25.2)	116(50.4)	114(49.6)	59(51.3)	46(40.0)	10(8.7)	164(71.3)	66(28.7)
非 HSPN 组($n = 265$)	65(24.5)	130(49.1)	70(26.4)	260(49.1)	270(50.9)	146(55.1)	98(37.0)	21(7.9)	390(73.6)	140(26.4)
χ^2 值	0.104	0.004	0.060	0.122		0.029	0.311	0.064		0.422
P 值	0.747	0.948	0.807	0.727		0.865	0.577	0.801		0.516
OR(95% CI)	1.086(0.658 ~ 1.793)	0.986(0.636 ~ 1.527)	0.939(0.569 ~ 1.551)	1.057(0.775 ~ 1.440)		0.962(0.615 ~ 1.505)	1.136(0.725 ~ 1.779)	1.107(0.504 ~ 2.431)		0.892(0.632 ~ 1.259)

3 讨论

当前,过敏性紫癜在儿童中的发病率越来越高,且重症病例也越来越常见^[15]。自 200 多年前被发现以来,在世界各地都有 HSP 发病报道,据统计,每年儿童发病率约 8~20/10 万,其中 <5 岁患儿约占 50%^[16]。回顾性研究^[17-19]发现,HSP 患儿中 10%~50% 有肾脏损害,且约 15% 有持续肾脏损害,约 8% 进展至终末期肾病。紫癜性肾炎成为过敏性紫癜患儿死亡的主要原因,所以,是否累积肾脏是评估过敏性紫癜远期预后的最重要指标^[20]。因此,对过敏性紫癜的发病机制和紫癜性肾炎的早期预测指标的研究意义重大,对于易感人群的保护和早期干预将创造极大的社会学和经济学价值。

目前比较公认的是 HSP 的发生与感染和机体的免疫反应有关,认为是一种或多种病原侵犯易感者,激活机体免疫反应,从而引起大量炎症介质和细胞因子释放,导致瀑布式级联反应,最终使全身的血管受损引起临床症状^[21]。虽然目前尚未报道某个特定的基因与 HSP 的发病直接相关,但是,已报道了多个基因的多态性(C1GALT1 基因、血管紧张素转换酶基因、血管紧张素原基因等)与 HSP 的易感性相关^[22-23]。

人体中的 IL-17 主要是由 Th17 细胞产生,同时在中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、NKT 细胞等多种细胞中也有少量表达^[24-25]。目前研究^[26]发现,人 IL-17 家族有 6 个成员,而通常所说的 IL-17 就是特指 IL-17A。人体分泌的 IL-17 与 IL-17 的受体结合后通过多条信号途径可以促进诸如粒细胞趋化蛋白 2、IL-6、IL-8 等多种因子的核内转录^[27]。而机体的多种免疫性、感染性疾病的发生就是由这些因子的聚集并激活炎症瀑布反应而产生的^[28-29]。由此可见,IL-17 在免疫性及感染性疾病的发生中占有重要地位。目前研究^[30-31]也发现,外周血中 Th17 细胞和血清中的 IL-17 在 HSP 患儿中是明显升高的。本课题组既往已发现 IL-17A-692C/T、-197G/A 基因多态性与川崎病、儿童哮喘等风湿免疫性疾病易感性相关。本文首次探索 IL-17A 基因这两个位点多态性与过敏性紫癜易感性及肾脏损害的关系。

本研究采用 SSP-PCR 检测了四川川南地区儿童 IL-17A 基因的两位点的 SNP,通过数据统计分析发现,在川南地区汉族儿童中 IL17A 基因启动子区-692 和-197 两位点存在单核苷酸多态性;IL-17A 基因-692C/T 位点三个基因型 CC 型,CT 型,TT 型在川南地区汉族健康儿童的分布分别是 30.1%,55.1%,14.8%,等位基因 C 占 57.7%;这与 Gilberto 等^[32]报道的在墨西哥人群中该位点的 CC 型,CT

型,TT 型分别是 5.0%,33.0%,61.0% 有明显的差异,可能与研究所选取的样本的种族和地区不同有关。对比 HSP 组与对照组发现,IL-17A 基因-692 位点的 TT 基因型、T 等位基因的分布频率存在统计学差异($P < 0.05$),提示此位点的 T 等位基因可能是儿童 HSP 发病的易感基因,罹患儿童 HSP 的风险 T 等位基因携带者比 C 等位基因携带者增高。原因可能是启动子区是控制基因转录时间和程度的区域,-692 这个多态性位点位于 IL-17A 的启动子区,该位点的等位基因由 C 突变为 T 后可能使 IL-17A 转录水平发生改变,从而导致 IL-17A 蛋白的表达发生改变,进一步影响过敏性紫癜的发生发展。多态性位点-197G/A 的基因型及等位基因的分布频率在 HSP 组和对照组中无统计学差异($P > 0.05$),提示 HSP 的易感性可能与-197G/A 基因多态性无相关性;同时,本研究还发现,IL-17A 的两个基因位点的基因型及等位基因分布在 HSP 组和非 HSP 组没有统计学差异($P > 0.05$),提示 IL-17A 这两个位点 SNP 与过敏性紫癜肾脏损害无关。本研究对于儿童 HSP 易感性的相关研究数据希望能进一步丰富儿童过敏性紫癜易感基因生物信息数据库,为能进一步寻找到 HSP 的易感候选基因,以便患病的高风险人群采取早期干预奠定基础。

综上所述,川南地区汉族儿童中 HSP 的易感性与 IL-17A -692C/T 基因多态性相关,携带-692 位点 T 等位基因的儿童更易罹患 HSP,而 IL-17A -197G/A 位点多态性与该地区儿童 HSP 的易感性无相关性,IL-17A 两个基因的多态性与儿童 HSP 肾脏损害亦无相关性。而-692 位的多态性与 IL-17A 蛋白的表达是否相关,则需要进一步进行的功能学相关实验的研究。此外,某个基因的多态性在同一族群的不同区域或者不同族群的同一区域的分布是不尽相同,那么与疾病的易感性也可能存在差异。因此,将研究对象扩展至不同区域、不同族群进行多中心大样本的采集研究,IL-17A 基因多态性与儿童过敏性紫癜易感性及肾脏损害的关系才能得到进一步的揭示。

参考文献

- [1] Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review [J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97 (10): 1160 - 1166.
- [2] 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.
- [3] Lakdawala N, Fedeles F. Vasculitis: Kids are not just little people [J]. Clin Dermatol, 2017, 35(6): 530 - 540.
- [4] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management [J]. World J Pedi-

- atr,2015,11(1):29-34.
- [5] Wenderfer SE, Gaut JP. Glomerular Diseases in Children[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2017,24(6):364-371.
- [6] Pohl M. Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Pediatr Nephrol, 2015,30(2):245-252.
- [7] Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)[J]. Autoimmun Rev,2017,16(12):1246-1253.
- [8] Hwang HH, Lim IS, Choi BS, et al. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases[J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(36):e12217.
- [9] González-Gay MA, López-Mejías R, Pina T, et al. IgA Vasculitis: Genetics and Clinical and Therapeutic Management [J]. Curr Rheumatol Rep,2018,20(5):24.
- [10] Li J, Tian H, Jiang HJ, et al. Interleukin-17 SNPs and serum levels increase ulcerative colitis risk: a meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(42):15899-15909.
- [11] Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Tahmasebi A. Meta-Analysis of Risk Association Between Interleukin-17A and F Gene Polymorphisms and Inflammatory Diseases [J]. J Interferon Cytokine Res,2017,37(4):165-174.
- [12] Holster A, Teräsjarvi J, Lauhkonen E, et al. IL-17A gene polymorphism rs2275913 is associated with the development of asthma after bronchiolitis in infancy[J]. Allergol Int,2018,67(1):109-113.
- [13] Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, et al. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population [J]. Arthritis Rheum, 2008,58(7):1940-1946.
- [14] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002:689-690.
- [15] Crayne CB, Eloseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature[J]. Pediatr Rheumatol Online J,2018,16(1):71.
- [16] Chan H, Tang YL, Lv XH, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis[J]. PLoS One, 2016,1(11):e0167346.
- [17] Oni L, Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps [J]. Front Pediatr, 2019,7:257.
- [18] Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Clin Pediatr, 2007,46(6):505-511.
- [19] Liu F, Wang C, Wang R, et al. Henoch-schönlein Purpura Nephritis with Renal Interstitial Lesions[J]. Open Med (Wars), 2018,13:597-604.
- [20] Wang K, Sun X, Cao Y, et al. Risk factors for renal involvement and severe kidney disease in 2731 Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2018,97(38):e12520.
- [21] Rigante D, Castellazzi L, Bosco A, et al. Is there a crossroad between infections, genetics, and Henoch-Schönlein purpura? [J]. Autoimmun Rev, 2013,12(10):1016-1021.
- [22] An J, Lü Q, Zhao H, et al. A study on the association between C1GALTI polymorphisms and the risk of Henoch-Schönlein purpura in a Chinese population [J]. Rheumatol Int, 2013,33(10):2539-2542.
- [23] Xu H, Jiang G, Shen H, et al. The association between genetic variation in interleukin-10 gene and susceptibility to Henoch-Schönlein purpura in Chinese children [J]. Clin Rheumatol, 2017,36(12):2761-2767.
- [24] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. Semin Immunopathol, 2019,41(3):283-297.
- [25] Akitsu AI, Iwakura Y. Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T ($\gamma\delta$ 17) cells in inflammatory diseases [J]. Immunology, 2018,155(4):418-426.
- [26] Sundrud MS, Trivigno C. Identity crisis of Th17 cells: many forms, many functions, many questions [J]. Semin Immunol, 2013,25(4):263-272.
- [27] Camporeale A, Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in autoimmunity? [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012,17:2306-2326.
- [28] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014,6(10):a016295.
- [29] Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014,10(5):593-619.
- [30] Jen HY, Chuang YH, Lin SC, et al. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2011,22(8):862-868.
- [31] Chen O, Zhu XB, Ren H, et al. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Int Immunopharmacol, 2013,16(1):67-71.
- [32] Gilberto VA, Javier AM, Teresa VM, et al. Interleukin-17A Gene Haplotypes Are Associated with Risk of Premature Coronary Artery Disease in Mexican Patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Study [J]. PLoS One, 2015,10(1):e0114943.

(收稿日期:2021-01-11)

修回日期:2021-04-16)