

## 论著·临床研究

## IL-22 及 IL-22 结合蛋白在 2 型糖尿病合并视网膜病变患者血清中的表达及意义\*

韩利民<sup>1</sup>, 左银春<sup>2</sup>, 叶钢<sup>3</sup>, 冉柳<sup>1</sup>, 胡菜<sup>1</sup>, 刘娇<sup>1△</sup>

(长寿区人民医院: 1. 内分泌科; 2. 检验科; 3. 肝胆外科, 重庆 401220)

**[摘要]** 目的 探讨白细胞介素-22(IL-22)及 IL-22 结合蛋白(IL-22BP)在 2 型糖尿病(DM)合并糖尿病视网膜病变(DR)患者中的表达及意义。方法 以 2022 年 3—10 月在该院内分泌内科住院的 124 例 2 型 DM 患者为研究对象,眼底照相结果符合 DR 患者 48 例(DR 组),无 DR 患者 76 例(DM 组)。比较 2 组人群的一般临床特征、常规生化指标及 IL-22、IL-22BP 水平,分析 IL-22、IL-22BP 与其他指标的相关性,DR 发病的相关危险因素及 IL-22、IL-22BP 在 DR 中的诊断价值。结果 与 DM 组患者相比,DR 组患者的空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)及 IL-22 水平显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),白蛋白(ALB)、IL-22BP 水平下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。DR 组患者外周血中 IL-22 水平与 FPG 水平和 HbA1c 水平呈正相关( $\rho = 0.46, 0.35, P < 0.01$ ),与 IL-22BP 水平呈负相关( $\rho = -0.46, P < 0.01$ );IL-22BP 水平与 FPG 水平、HbA1c 水平呈负相关( $\rho = -0.45, -0.32, P < 0.05$ ),与 ALT 水平呈正相关( $\rho = 0.31, P < 0.05$ )。经过年龄、性别等因素校正后,IL-22、IL-22BP、FPG、HbA1c、ALB、Cr 均是 DR 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。受试者操作特征曲线(ROC 曲线)显示,IL-22 和 IL-22BP 的曲线下面积(AUC)分别为 0.833 和 0.829,两者最佳 cut-off 值分别为 82.17 pg/mL 和 743.89 ng/mL,特异度分别为 85.4% 和 89.6%,敏感度分别为 34.2% 和 39.5%。而 IL-22 和 IL-22BP 联合 FPG、HbA1c 均能进一步提高 DR 的诊断效能。结论 IL-22、IL-22BP 与 2 型 DM 合并 DR 的发生和发展密切相关,两者可能是协助其诊断和治疗的潜在标志物及靶点。

**[关键词]** 白细胞介素-22; 白细胞介素-22 结合蛋白; 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.23.015

中图法分类号:R587.2

文章编号:1009-5519(2023)23-4028-05

文献标识码:A

Expression and significance of IL-22 and IL-22 binding protein in the serum of patients with diabetes mellitus type 2 complicated with retinopathy\*

HAN Limin<sup>1</sup>, ZUO Yinchun<sup>2</sup>, YE Gang<sup>3</sup>, RAN Liu<sup>1</sup>, HU Qu<sup>1</sup>, LIU Jiao<sup>1△</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Hepatobiliary Surgery, Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the expression and significance of interleukin-22(IL-22) and IL-22 binding protein(IL-22BP) in patients with diabetes mellitus type 2(T2DM) complicated with diabetic retinopathy(DR). **Methods** A total of 124 hospitalized patients with T2DM in the Department of Endocrinology of this hospital from March to October, 2022 were enrolled as the research objects. The fundus photography results were consistent with 48 patients with DR(the DR group) and 76 patients without DR(the DM group). The general clinical characteristics, routine biochemical indexes, as well as the levels of IL-22 and IL-22BP were compared between the two groups. The correlation between IL-22, IL-22BP and other indexes, the related risk factors of DR and the diagnostic value of IL-22 and IL-22BP in DR were analyzed. **Results** Compared with the DM group, the levels of fasting plasma glucose(FPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), urea nitrogen(BUN), creatinine(Cr) and IL-22 in the DR group were significantly increased( $P < 0.01$ ), while the levels of albumin(ALB) and IL-22BP were decreased( $P < 0.05$ ). The level of IL-22 in peripheral blood of patients in

\* 基金项目:重庆市长寿区科技计划项目(CS2021032);重庆市长寿区科委项目(cskj2022034)。

作者简介:韩利民(1988—),硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病基础与临床转化方面的研究。△ 通信作者, E-mail:270975914@

the DR group was positively correlated with FPG level and HbA1c level( $\rho=0.46, 0.35, P<0.01$ ), and negatively correlated with IL-22BP level( $\rho=-0.46, P<0.01$ ). The level of IL-22BP was negatively correlated with FPG level and HbA1c level( $\rho=-0.45, -0.32, P<0.05$ ) and positively correlated with ALT level( $\rho=0.31, P<0.05$ ). After adjusting for age, gender, and other factors, IL-22, IL-22BP, FPG, HbA1c, ALB and Cr were identified as independent risk factors for DR( $P<0.05$ ). The receiver operating characteristic(ROC) curve showed that the area under curve(AUC) values of IL-22 and IL-22BP were 0.833 and 0.829, respectively. The optimal cut-off values of IL-22 and IL-22BP were 82.17 pg/mL and 743.89 ng/mL, the specificity was 85.4% and 89.6%, and the sensitivity was 34.2% and 39.5%, respectively. However, IL-22 and IL-22BP combined with FPG and HbA1c could further improve the diagnostic efficiency of DR. **Conclusion** IL-22 and IL-22BP are closely related to the occurrence and development of T2DM complicated with DR, and they may be potential markers and targets for assist its diagnosis and treatment.

**[Key words]** Interleukin-22; Interleukin-22 binding protein; Diabetes mellitus type 2; Diabetic retinopathy

据国内最新数据表明,现阶段我国成人糖尿病(DM)的患病人数高达 1.139 亿,已成为全球 DM 患病人数最多的国家<sup>[1]</sup>。糖尿病视网膜病变(DR)是 DM 最常见的慢性并发症之一,也是 20~74 岁 DM 人群视力损害最常见的原因,在全球 DM 人群中患病率达 34.6%<sup>[2]</sup>。而在我国,2 项基于社区的大型横断面研究结果表明,DM 患者中 DR 的患病率分别为 18.2%和 40.0%,这将给我国医疗系统带来巨大的经济负担<sup>[3-4]</sup>。近年来,尽管激光光凝术、玻璃体内局部注射皮质醇激素或抗血管内皮生长因子(VEGF)药物已成为 DR 的重要治疗方法,但在临床实践中,由于药物注射频繁、局部不良反应及经济负担大,患者依从性较差等因素,DR 的治疗效果仍欠佳。因此,探索更多 DR 的治疗方式或策略仍是现阶段我国亟待解决的重大难题。

众所周知,血-视网膜屏障(BRB)破坏、视网膜神经变性和内皮细胞功能障碍是 DR 发生的基础<sup>[5]</sup>。而高血糖状态下产生的慢性炎症能激活白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )等相关炎症因子,从而逐渐破坏视网膜微血管、BRB,最终导致 DR 的发生<sup>[6-7]</sup>。近年来,大量证据表明 IL-22 与炎症息息相关,其参与 DM 及其并发症的发生和发展<sup>[8-10]</sup>。但目前 IL-22 与 DR 的关系及其作用机制尚不完全清楚,因此本研究拟探讨 IL-22 及其相关受体 IL-22 结合蛋白(IL-22BP)在 DR 患者中的表达,旨在发现协助 DR 诊断和治疗的潜在新型标志物及靶点。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2022 年 3—10 月在本院内分泌内科住院的 124 例 2 型 DM 患者为研究对象,所有患者均进行眼底照相检查。按照以下标准进行分组:(1)DM 合并 DR 组(DR 组):48 例患者的眼底照相结

果符合 2002 年版《国际糖尿病视网膜病变诊断标准》;(2)DM 组:以 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准选择同期收治的无 DR 患者 76 例。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)合并 DM 急性并发症;(3)合并感染、肿瘤;(4)无眼底照相结果。本研究所有研究对象均签署知情同意书,并经本院医学伦理委员会批准后进行。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本收集** 所有研究对象入院后于次日清晨抽血,采用 2 管乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管分别抽取 4 mL 静脉血。以上标本静置于常温 20 min 后,一管送本院检验科进行一般指标测定;另一管依照说明书于 2~8 $^{\circ}\text{C}$ ,1 000 g 条件下离心 15 min 后,取上层血清 1.5 mL 放入-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,用于后期检测 IL-22 及 IL-22BP 水平。

**1.2.2 检测指标及方法** 采用深圳迈瑞 BS-2000M 分析仪检测空腹血糖(FPG)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、白蛋白(ALB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)及血脂谱[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)],高压液相法测定糖化血红蛋白(HbA1c),美国贝克曼 Power Express 生化免疫流水线系统检测促甲状腺激素(TSH)。IL-22 和 IL-22BP 购于武汉云克隆科技股份有限公司,采用 ELISA 法进行检测。按照说明书进行操作完毕后,在 450 nm 波长下采用酶标仪测定光密度(OD)值,最后根据标准曲线计算出 IL-22 和 IL-22BP 水平。眼底检查:所有研究对象由本院眼科专科医生进行检查,在托吡卡胺滴眼散瞳后,使用 YZ6H 检眼镜仪器检测眼底。

**1.3 统计学处理** 所有资料使用 SPSS23.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用  $t$  检验;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25},$

$P_{75}$ ]表示,使用秩和检验进行分析。以 Spearman 法进行 DR 患者各项指标相关性分析,logistic 逐步回归法分析 DR 发病的潜在危险因素。以受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估 IL-22、IL-22BP 在 DR 中的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料及 IL-22、IL-22BP 水平比较

2 组年龄、性别、体重指数(BMI)、ALT、AST、TC、TG、LDL-C 和 TSH 指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 DM 组患者相比,DR 组患者 FPG、HbA1c、BUN、Cr 及 IL-22 水平显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );ALB、IL-22BP 水平下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料及 IL-22、IL-22BP 水平比较

项目	DM 组( $n=76$ )	DR 组( $n=48$ )
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.79 $\pm$ 13.34	60.79 $\pm$ 10.73
性别(男/女, $n/n$ )	40/36	23/25
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.12 $\pm$ 3.57	24.02 $\pm$ 2.89
FPG[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mmol/L]	8.87(5.70, 12.40)	11.60(7.56, 23.40) <sup>a</sup>
HbA1c[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), %]	8.60(5.80, 12.70)	10.50(8.30, 16.20) <sup>a</sup>
ALT[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), U/L]	18.00(1.50, 61.90)	15.70(5.00, 51.50)
AST[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), U/L]	20.00(10.30, 53.00)	18.00(11.00, 68.50)
ALB( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	39.16 $\pm$ 3.83	37.01 $\pm$ 5.35 <sup>b</sup>
BUN[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mmol/L]	6.74(2.52, 10.50)	7.15(3.63, 14.90) <sup>a</sup>
Cr[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), $\mu$ mol/L]	63.0(40.0, 111.0)	71.8(40.0, 379.0) <sup>a</sup>
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.14 $\pm$ 1.40	5.18 $\pm$ 1.53
TG[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), mmol/L]	1.69(0.54, 14.50)	1.71(0.42, 5.50)
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.34 $\pm$ 0.89	3.20 $\pm$ 1.05
TSH[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), $\mu$ IU/L]	1.57(0.01, 6.14)	1.80(0.64, 13.50)
IL-22[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ), pg/mL]	77.1(56.7, 135.0)	97.8(75.3, 293.0) <sup>a</sup>
IL-22BP( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	787.65 $\pm$ 151.77	592.46 $\pm$ 139.05 <sup>b</sup>

注:与 DM 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 IL-22、IL-22BP 与其他指标的相关性分析** 采用 Spearman 法进行相关分析,结果显示 DR 患者外周血清中 IL-22 水平与 FPG 水平和 HbA1c 水平呈正相关( $\rho = 0.46, 0.35, P < 0.01$ ),与 IL-22BP 水平呈负相关( $\rho = -0.46, P < 0.01$ ),与 BMI、ALT、AST、ALB、BUN、Cr、TC、TG、LDL-C 及 TSH 无明显相关性( $P > 0.05$ )。IL-22BP 水平与 FPG 水平、HbA1c 水平呈负相关( $\rho = -0.45, P < 0.01$ ;  $\rho = -0.32, P < 0.05$ ),与 ALT 水平呈正相关( $\rho = 0.31, P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 DR 发病的危险因素分析** 采用单因素二元 logistic 回归进行分析,以是否患 DR 作为因变量,年

龄、性别等其他指标分别作为自变量依次进行,结果显示,FPG、HbA1c、IL-22、IL-22BP、ALB、BUN 和 Cr 均是 DR 发病的危险因素( $P < 0.05$ )。经过年龄、性别等因素校正后,结果表明,IL-22、IL-22BP、FPG、HbA1c、ALB、Cr 是 DR 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 IL-22、IL-22BP 与 DR 患者其他指标的相关性分析( $\rho$ )

指标	IL-22	IL-22BP
IL-22	1.00	-0.46 <sup>a</sup>
IL-22BP	-0.46 <sup>a</sup>	1.00
FPG	0.46 <sup>a</sup>	-0.45 <sup>a</sup>
HbA1c	0.35 <sup>a</sup>	-0.32 <sup>b</sup>
ALT	-0.07	0.31 <sup>b</sup>
AST	-0.23	0.12
ALB	0.13	0.13
BUN	0.20	-0.14
Cr	0.10	-0.01
BMI	0.02	-0.15
TC	0.05	-0.13
TG	0.20	-0.10
LDL	0.12	-0.23
TSH	-0.17	0.02

注:<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 logistic 多因素回归分析 DR 发病因素

变量	B	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
性别	-1.436	0.984	2.131	0.144	0.238	0.035~1.635
年龄	0.008	0.042	0.034	0.854	1.008	0.928~1.094
IL-22	0.065	0.025	6.889	0.009	1.068	1.017~1.121
IL-22BP	-0.006	0.003	3.939	0.047	0.994	0.988~0.999
FPG	0.693	0.334	4.292	0.038	1.999	1.038~3.850
HbA1c	0.909	0.391	5.405	0.020	2.483	1.153~5.344
ALB	-0.201	0.095	4.519	0.034	0.818	0.679~0.984
BUN	-0.150	0.262	0.328	0.567	0.861	0.515~1.438
Cr	0.055	0.026	4.347	0.037	1.057	1.003~1.113

注:B 为回归系数;SE 为标准误;OR 为比值比;95%CI 为 95%可信区间。

**2.4 IL-22、IL-22BP 在 DR 中的诊断价值** IL-22 的 AUC 值为 0.833,IL-22 联合 FPG、HbA1c 及三者联合的 AUC 值分别为 0.894、0.899 和 0.911;IL-22BP 的 AUC 值为 0.829,IL-22BP 联合 FPG、HbA1c 及三者联合的 AUC 值分别为 0.899、0.903 和 0.913,见图 1。IL-22 的最佳 cut-off 值为 82.17 pg/mL,特异度为 85.4%,敏感度为 34.2%;IL-22BP 的最佳 cut-off 值为 743.89 ng/mL,特异度为 89.6%,敏感度为

39.5%。

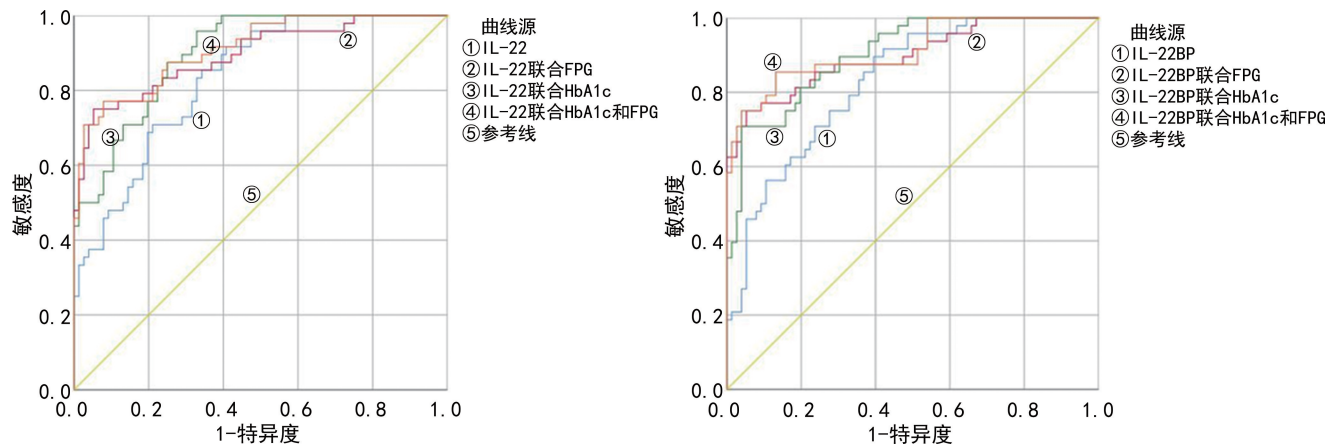


图1 IL-22、IL-22BP在DR中的诊断价值

### 3 讨论

DR作为DM常见微血管并发症之一,其发病机制与炎症密切相关。有研究表明,高血糖能激活IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-10多种炎症因子及IL-1 $\beta$ /核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和NOX4/NLRP3等炎症信号通路视网膜诱视视网膜内皮细胞损伤,最终导致DR的发生和发展<sup>[11-12]</sup>。

IL-22属于IL-10细胞因子家族成员之一,最初于2000年从小鼠IL-9刺激的T细胞系中鉴定出来,由Th1、Th17、Th22等多种淋巴细胞产生<sup>[13]</sup>。自IL-22被发现以来,大量证据表明其与溃疡性结肠炎、肝炎等炎症疾病息息相关<sup>[14-15]</sup>。IL-22主要通过IL-22受体(IL-22R)发挥其生物学功能,但其表达受IL-22BP调节。IL-22与IL-22R结合后,能激活Janus激酶,并进一步诱导信号转导子和转录激活子3(STAT3)磷酸化,最终启动下游信号级联引发炎症效应<sup>[16-17]</sup>。而IL-22BP能直接阻断IL-22与其受体结合,进而影响IL-22水平,其与IL-22的亲合力比IL-22R与IL-22之间的亲合力高出1000倍<sup>[18]</sup>。

本研究检测了IL-22和IL-22BP水平,结果发现DR患者外周血中IL-22水平明显高于DM组,而IL-22BP水平明显低于DM组,表明IL-22能促进DR的发生,IL-22BP能抑制DR的发生。尽管国内目前鲜见IL-22与DR的相关研究结果,但国外部分研究对两者的关系进行了初步探讨。一项临床研究表明,与正常人群对照组相比,DR患者外周血中IL-22的水平明显升高 $[(51.3 \pm 84.3) \text{ ng/mL vs. } (8.0 \pm 16.1) \text{ ng/mL}]$ <sup>[19]</sup>。近期的一项基础研究结果表明,IL-22与IL-22R结合后通过激活Act1/TRAF6信号通路促进Müller细胞活化和炎症因子分泌,最终导致DR的发病,而玻璃体内注射IL-22BP能改善DR中视网膜的病理变化<sup>[20]</sup>。这也与本研究结果相符。此外,近年

来其他研究发现,IL-22还与糖尿病足、糖尿病肾病等其他并发症的发病密切相关,其水平明显高于正常对照组,但具体机制尚不清楚<sup>[21-22]</sup>。

FPG和HbA1c均是反映患者血糖水平的重要指标,两者增高能促进DR的发生和发展。本研究通过对IL-22、IL-22BP与其他指标进行相关性分析,结果显示,IL-22水平与FPG水平、HbA1c水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与IL-22BP水平呈负相关( $P < 0.01$ );而IL-22BP水平与FPG水平、HbA1c水平呈负相关( $P < 0.05$ )。以上结果表明,IL-22BP对IL-22表达可能存在负性调节作用,并且两者与FPG、HbA1c水平呈显著相关性。

本研究还对DR发生的危险因素和IL-22、IL-22BP在DR中的诊断价值进行了分析。Logistic回归分析结果显示,FPG、HbA1c、IL-22、IL-22BP、ALB、BUN和Cr均是DR发病的相关危险因素( $P < 0.05$ )。但经过年龄、性别等因素校正后,IL-22、IL-22BP、FPG、HbA1c、ALB、Cr是DR的独立危险因素( $P < 0.05$ ),表明IL-22和IL-22BP均是预测DR发生和发展的较好指标之一。通过ROC曲线分析结果表明,IL-22和IL-22BP联合FPG、HbA1c还能进一步提高DR的诊断效能。

综上所述,本研究结果表明IL-22、IL-22BP与DR的发生和发展密切相关,IL-22水平升高或IL-22BP水平降低均能促进DR发病,两者可能是协助DR诊断和治疗的潜在标志物及靶点。但目前其背后的具体机制暂不清楚,还需要进一步行相关基础研究加以探讨。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-

- 409.
- [2] HOU Y Y, CAI Y T, JIA Z M, et al. Risk factors and prevalence of diabetic retinopathy: A protocol for meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(42): e22695.
- [3] CUI Y, ZHANG M, ZHANG L, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a cross-sectional population-based study from rural southern China: Dongguan eye study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e023586.
- [4] YIN L, ZHANG D L, REN Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19236.
- [5] 万文萃, 龙洋. 糖尿病视网膜病变的流行病学、病因学与发病机制研究现状[J]. *眼科新进展*, 2022, 42(9): 673-679.
- [6] SPENCER B G, ESTEVEZ J J, LIU E, et al. Pericytes, inflammation, and diabetic retinopathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(3): 697-709.
- [7] TAKEUCHI M, SATO T, SAKURAI Y, et al. Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178230.
- [8] ASADIKARAM G, AKBARI H, SAFI Z, et al. Downregulation of IL-22 can be considered as a risk factor for onset of type 2 diabetes[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9254-9260.
- [9] SHEN J Z, FANG Y, ZHU H J, et al. Plasma interleukin-22 levels are associated with prediabetes and type 2 diabetes in the Han Chinese population[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(1): 33-38.
- [10] WANG S F, LI Y B, FAN J J, et al. Interleukin-22 ameliorated renal injury and fibrosis in diabetic nephropathy through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2937.
- [11] YE X J, XIANG F, HU Y Y. Gambogic acid affects high glucose-induced apoptosis and inflammation of retinal endothelial cells through the NOX4/NLRP3 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(4): 168.
- [12] YUN J H. Interleukin-1 $\beta$  induces pericyte apoptosis via the NF- $\kappa$ B pathway in diabetic retinopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 546: 46-53.
- [13] CHE Y, SU Z L, XIA L. Effects of IL-22 on cardiovascular diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106277.
- [14] ZHAO N, LIU C G, LI N, et al. Role of interleukin-22 in ulcerative colitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114273.
- [15] WU Y, MIN J, GE C, et al. Interleukin 22 in liver injury, inflammation and cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(13): 2405-2413.
- [16] 焦新峰, 鲁翔, 刘正霞. 白介素-22 在慢性代谢性疾病中的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(11): 877-880.
- [17] PERUSINA LANFRANCA M, LIN Y W, FANG J Y, et al. Biological and pathological activities of interleukin-22[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 523-534.
- [18] LUO J W, HU Y, LIU J, et al. Interleukin-22: A potential therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 88.
- [19] TAKEUCHI M, SATO T, TANAKA A, et al. Elevated levels of cytokines associated with Th2 and Th17 cells in vitreous fluid of proliferative diabetic retinopathy patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137358.
- [20] WANG Y F, YU H D, LI J, et al. Th22 cells induce Müller cell activation via the Act1/ TRAF6 pathway in diabetic retinopathy [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 390(3): 367-383.
- [21] 曾慧妍, 曹瑛, 汪晓娟, 等. 白介素 22 及其受体在糖尿病慢性皮肤溃疡边缘皮肤组织中表达的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(11): 842-847.
- [22] 刘志明, 化晓莉, 宰国田, 等. Th22, Th17 细胞与糖尿病肾病的相关性[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(8): 1029-1032.

(收稿日期: 2023-02-23 修回日期: 2023-08-21)