

# 外周血辅助性 T 细胞 17 与调节性 T 细胞的平衡 与白癜风临床特征的相关性

王小媛, 王颖娟, 康乐, 曹伟

(陕西省宝鸡市中心医院 皮肤科, 陕西 宝鸡, 721000)

**摘要:** **目的** 分析白癜风患者外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)与调节性 T 细胞(Treg)的平衡与临床特征的关系。**方法** 选取白癜风患者 109 例,其中进展期患者 56 例,稳定期患者 53 例,另选取同期本院健康体检者 59 例为对照组。采用流式细胞术检测 3 组受试者外周血 Th17、Treg 细胞数量;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 3 组受试者白介素-17(IL-17)、叉头盒蛋白 P3(Foxp3)水平;采用 Pearson 法分析白癜风患者 Th17、Treg 细胞及 IL-17、Foxp3 的关系。**结果** 对照组、稳定期组、进展期组 Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平逐渐升高, Treg 细胞含量、Foxp3 水平逐渐降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着白癜风皮损面积的增加, Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平逐渐升高, Treg 细胞含量、Foxp3 水平逐渐降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。白癜风患者 Th17 细胞与 Treg 细胞、IL-17 与 Foxp3 均呈显著负相关( $r = -0.449, -0.497, P < 0.05$ )。**结论** Th17/Treg 细胞平衡可能与白癜风的发生及临床特征有关。

**关键词:** 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 细胞平衡; 白癜风; 叉头盒蛋白 P3; 相关性

**中图分类号:** R 758.4; R 446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)16-031-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20210970

## Relationship between clinical features of vitiligo and balance of T helper cell 17 and regulatory T cell in peripheral blood

WANG Xiaoyuan, WANG Yingjuan, KANG Le, CAO Wei

(Department of Dermatology, Baoji City Central Hospital of Shaanxi Province, Baoji, Shaanxi, 721000)

**Abstract: Objective** To analyze the correlation between progression of disease and balance of T helper cell 17 (Th17) and regulatory T cell (Treg) in peripheral blood of patients with vitiligo. **Methods** A total of 109 patients with vitiligo were selected, including 56 patients in progressive stage and 53 patients in stable stage. At the same time, 59 healthy people with physical examinations were selected as control group. The number of Th17 and Treg cells in peripheral blood of the three groups was detected by flow cytometry. The levels of interleukin-17 (IL-17) and forkhead-box-protein P3 (Foxp3) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used to analyze the relationships between Th17, Treg cells and IL-17, Foxp3 in patients with vitiligo. **Results** With the progress of the disease, the Th17 cell content, Th17/Treg and IL-17 levels in the control group, stable group and advanced group increased gradually, while the Treg cell content and Foxp3 level decreased gradually ( $P < 0.05$ ). With the increase of vitiligo lesion area, Th17 cell content, Th17/Treg and IL-17 levels gradually increased, while Treg cell content and Foxp3 level gradually decreased ( $P < 0.05$ ). There were significant negative correlations between Th17 cells and Treg cells, IL-17 and Foxp3 in vitiligo patients ( $r = -0.449, -0.497, P < 0.05$ ). **Conclusion** Th17/Treg cell balance may be related to the occurrence and clinical features of vitiligo.

**Key words:** T helper cell 17; regulatory T cell; cell balance; vitiligo; forkhead-box-protein P3; correlation

白癜风是一种因皮肤黑素细胞功能消失或数量减少引起的后天色素脱失性皮肤病,好发于面部、背侧、四肢末端等部位<sup>[1]</sup>。根据白癜风病史及体征,可将白癜风分为进展期和稳定期 2 个阶段。目前研究<sup>[2]</sup>认为白癜风是一种多基因遗传的自身免疫性疾病,其发病机制主要与遗传、自身免疫、氧化应激等有关,但具体发病机制尚不清楚。辅助性 T 细胞 17 (Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的 2 个亚群, Th17 细胞主要通过分泌炎症细胞因子如白介素-17 (IL-17)、白介素-22 (IL-22) 等介导炎症反应, Treg 细胞则主要是通过直接接触有效的免疫细胞来维持自身耐受性,从而抑制自身免疫<sup>[3]</sup>。Th17 与 Treg 细胞能够相互影响,与相应的细胞因子及转录因子形成复杂的调控网络,研究<sup>[4-6]</sup>表明 Th17/Treg 细胞失衡与包括白癜风在内的多种自身免疫性疾病的发生有关。本研究对白癜风患者外周血 Th17、Treg 细胞数量及相关细胞因子进行检测,分析 Th17/Treg 细胞平衡与白癜风临床特征的关系,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院皮肤科门诊 2017 年 4 月—2018 年 6 月确诊的白癜风患者 109 例,其中白癜风进展期患者 56 例,男 31 例,女 25 例,年龄 8~60 岁,平均(23.15±7.66)岁,平均病程(32.61±11.35)个月;白癜风稳定期患者 53 例,男 29 例,女 24 例,年龄 7~58 岁,平均(22.53±6.87)岁,平均病程(31.78±15.62)个月。根据外科常用体表面积算法,手掌面积为其体表面积的 1%,将患者分为皮损面积 <1% 者 38 例,1%~10% 者 45 例, >10% 者 26 例。

白癜风诊断参考《白癜风诊疗共识(2018 版)》<sup>[7]</sup>中相关标准。纳入标准:①临床及病理诊断为白癜风患者;②3 个月内未接受紫外线、免疫抑制剂等系统治疗者;③患者知情并同意参与本研究。排除标准:①白癜风合并晕痣患者;②患有其他自身免疫系统疾病者;③肝、肾等脏器功能不全者;④妊娠期和哺乳期妇女;⑤免疫功能低下者。选取本院健康体检者 59 例为对照组,男 33 例,女 26 例,年龄 8~62 岁,平均(24.24±8.13)岁。本研究经本院伦理道德委员会审核通过。

### 1.2 主要试剂及仪器

淋巴细胞分离液,购自美国 Sigma 公司;鼠抗人 CD3-APC、CD4-FITC、CD25-PE、IL-17A-PE、Foxp3-APC 抗体,购自美国 eBioscience 公司;破膜剂(Fix/Perm)、固定剂/破膜剂(Perm/Wash)购自美国 BD 公司;佛波酯(PMA)、离子霉素购自美国 Sigma 公司;FACS calibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司。IL-17、叉头盒蛋白 P3 (Foxp3) 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司。

### 1.3 研究方法

1.3.1 血液样本采集:抽取白癜风患者及对照组体检者空腹外周静脉血 7 mL, 2 mL 置于普通离心管中, 4℃ 下 3 000 转/min 离心 10 min, 取上清并保存在 -80℃ 冰箱。其余血样置于 EDTA 抗凝管中,立即行流式细胞术检测。

1.3.2 单个核细胞(PBMC)的分离:灭菌离心管中加入 5 mL 淋巴分离液,之后加入 EDTA 抗凝血, 4℃ 下 3 000 转/min 离心 20 min, 此后采用密度梯度法分离 PBMC。

1.3.3 流式细胞术检测 Th17、Treg 细胞:准备 Treg 细胞检测,将 PBMC 细胞悬浮液稀释至  $1 \times 10^6$  个/mL,之后吸取 100  $\mu$ L 加至流式管中,依次加入鼠抗人 CD4-FITC、CD25-PE 抗体,并混合均匀, 4℃ 遮光孵育;此后加入流式细胞染色缓冲液(PBS),混匀,离心,弃上清;再加 Fix/Perm 重悬细胞, 4℃ 遮光孵育,再加入 Fix/Perm,离心弃上清;在细胞悬液中加入正常大鼠血清进行阻断, 4℃ 遮光孵育,加入 Foxp3-APC 抗体, 4℃ 遮光孵育;再加入 Fix/Perm,离心,弃上清;最后加入固定液重悬细胞,流式细胞仪上检测 Treg 细胞。准备 Th17 细胞检测,取 PBMC 细胞悬浮液,加入至 24 孔培养板中,依次加入 PMA、离子霉素和阻断剂,置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中, 35℃、5% CO<sub>2</sub> 孵育 4 h, 此后收集细胞,离心,弃上清;加入 PBS 重悬细胞,加入鼠抗人 CD3-APC、CD4-FITC,混匀, 4℃ 遮光孵育;再加入 PBS,混匀,离心,弃上清;加入破膜打孔液,混匀, 4℃ 遮光孵育;加入 Perm/Wash,离心,弃上清;加入 IL-17A-PE 单抗,混匀, 4℃ 遮光孵育,再加入 Perm/Wash 缓冲液进行洗涤,离心,弃上清;加入固定液重悬细胞,流式细胞仪检测 Th17 细胞。

1.3.4 ELISA 检测细胞因子水平:采用 ELISA 试剂盒检测 IL-17、Foxp3 水平,操作严格按照说

明书进行。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据统计分析,计数资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用  $t$  检验,3 组间差异比较采用单因素方差分析,采用 SNK 法进行两两组间比较;计量资料采用  $n$  表示,行 $\chi^2$  检验;采用 Pearson 法分析白癜风患者 Th17、Treg 及 IL-17、Foxp3 的关系, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

3 组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );白癜风进展期组及白癜风稳定期组患者面部发病率均高于其他部位,但组间颜面、手足、四肢及躯干发病率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 3 组受试者外周血 Th17、Treg 细胞及细胞因子水平比较

与对照组比较,白癜风进展期组和白癜风稳定期组患者 Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平升高,Treg 细胞含量、Foxp3 水平降低,差异有

统计学意义( $P < 0.05$ )。与白癜风稳定期组患者比较,白癜风进展期组患者 Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平较高,Treg 细胞含量、Foxp3 水平较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 不同皮损面积白癜风患者外周血 Th17、Treg 细胞及细胞因子水平比较

与白癜风皮损面积  $< 1\%$  组患者比较,皮损面积  $1\% \sim 10\%$  组、 $> 10\%$  组患者 Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平升高,Treg 细胞含量、Foxp3 水平降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与皮损面积  $1\% \sim 10\%$  组患者比较,皮损面积  $> 10\%$  组患者 Th17 细胞含量、Th17/Treg、IL-17 水平较高,Treg 细胞含量、Foxp3 水平较低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 白癜风患者 Th17、Treg 细胞及细胞因子的相关性

白癜风患者 Th17 细胞与 Treg 细胞呈显著负相关( $r = -0.449, P < 0.05$ ),血清 IL-17 与 Foxp3 水平呈显著负相关( $r = -0.497, P < 0.05$ ),见图 1、2。

表 1 3 组受试者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n  | 性别 |    | 年龄/岁         | 发病部位 |    |    |    |
|---------|----|----|----|--------------|------|----|----|----|
|         |    | 男  | 女  |              | 颜面   | 手足 | 四肢 | 躯干 |
| 白癜风进展期组 | 56 | 31 | 25 | 23.15 ± 7.66 | 31   | 11 | 13 | 20 |
| 白癜风稳定期组 | 53 | 29 | 24 | 22.53 ± 6.87 | 25   | 8  | 11 | 15 |
| 对照组     | 59 | 33 | 26 | 24.24 ± 8.13 | —    | —  | —  | —  |

表 2 3 组受试者外周血 Th17、Treg 细胞及细胞因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n  | Th17 细胞/%     | Treg 细胞/%     | Th17/Treg     | IL-17/(pg/mL)  | Foxp3/(ng/mL) |
|---------|----|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| 白癜风进展期组 | 56 | 1.35 ± 0.55*# | 3.56 ± 0.68*# | 0.35 ± 0.11*# | 35.19 ± 6.48*# | 6.85 ± 3.18*# |
| 白癜风稳定期组 | 53 | 1.12 ± 0.52*  | 4.11 ± 0.77*  | 0.29 ± 0.12*  | 24.64 ± 5.69*  | 10.33 ± 3.26* |
| 对照组     | 59 | 0.75 ± 0.49   | 4.85 ± 0.72   | 0.19 ± 0.11   | 16.51 ± 5.94   | 13.49 ± 3.54  |

Th17: 辅助性 T 细胞 17; Treg: 调节性 T 细胞; IL-17: 白介素-17; Foxp3: 叉头盒蛋白 P3。

与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与白癜风稳定期组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 不同皮损面积白癜风患者外周血 Th17、Treg 细胞及细胞因子水平( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                     | n  | Th17 细胞/%     | Treg 细胞/%     | Th17/Treg     | IL-17/(pg/mL)  | Foxp3/(ng/mL)  |
|------------------------|----|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
| 皮损面积 $< 1\%$ 组         | 38 | 1.02 ± 0.26*# | 4.45 ± 0.42*# | 0.23 ± 0.12*# | 21.37 ± 4.42*# | 15.28 ± 2.53*# |
| 皮损面积 $1\% \sim 10\%$ 组 | 45 | 1.24 ± 0.29*  | 3.98 ± 0.46*  | 0.31 ± 0.11*  | 29.43 ± 4.67*  | 11.59 ± 2.61*  |
| 皮损面积 $> 10\%$ 组        | 26 | 1.39 ± 0.31   | 3.24 ± 0.41   | 0.39 ± 0.13   | 38.46 ± 4.78   | 6.42 ± 2.89    |

Th17: 辅助性 T 细胞 17; Treg: 调节性 T 细胞; IL-17: 白介素-17; Foxp3: 叉头盒蛋白 P3。

与皮损面积  $> 10\%$  组比较, \* $P < 0.05$ ; 与皮损面积  $1\% \sim 10\%$  组比较, # $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

白癜风是一种慢性自身免疫性疾病,产生的

白斑病变严重影响患者的身心健康,尤其是青少年患者。压力、晒伤、妊娠、感染等多种不良刺激均可能导致免疫系统失调,从而引发白癜风。

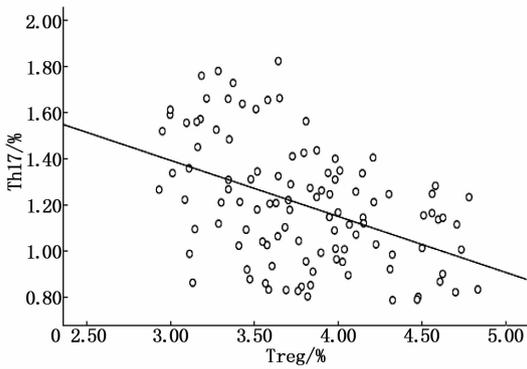


图 1 白癜风患者 Th17 与 Treg 细胞的相关性

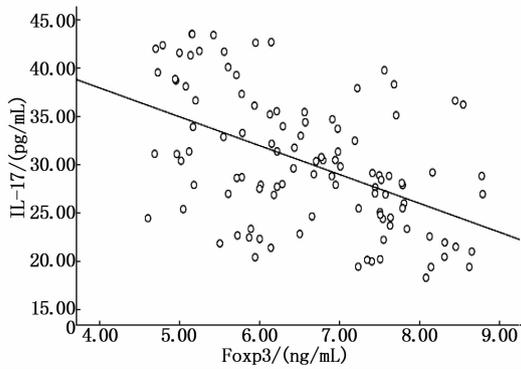


图 2 白癜风患者 IL-17 与 Foxp3 的相关性

白癜风免疫学说<sup>[8]</sup>认为白癜风是因自身免疫细胞攻击黑素细胞导致黑素细胞凋亡,从而导致白斑的产生。研究表明 Th17/Treg 细胞失衡参与类风湿性关节炎<sup>[9]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[5]</sup>、自身免疫性肝病<sup>[10]</sup>等自身免疫性疾病。临床研究<sup>[11]</sup>表明白癜风常伴发一些自身免疫性疾病,如自身免疫甲状腺疾病,且患有自身免疫性疾病患者白癜风发病率较一般人群高 10~15 倍。本研究结果表明,白癜风患者存在 Th17/Treg 细胞失衡,提示白癜风与其他自身免疫性疾病可能具有相似的发病机制。

CD4<sup>+</sup>T 细胞在受到外来抗原刺激后会增殖、分化为各种效应的 T 细胞,包括 Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞,进而产生多种炎症细胞因子,参与疾病的发生与发展。Th17 细胞因能够大量分泌 IL-17 而被命名为 Th17 细胞, Th17 细胞还可以分泌 IL-22、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等多种细胞因子,参与机体的自身免疫,发挥特定功能<sup>[12]</sup>。IL-17 能够诱导免疫细胞产生促炎因子和趋化因子,参与炎症发展、免疫应答和免疫排斥等多种生物学过程,与多种免疫性疾病的发生机制有关<sup>[13]</sup>。线粒体功能障碍可诱导过量活性氧产生,是多种炎症和自身免疫性疾病的潜在机制,研

究<sup>[14]</sup>表明 IL-17 能够抑制正常人表皮黑素细胞的生成,而 IL-17 能够促进线粒体功能障碍和活性氧的积累,从而诱导白癜风黑素细胞的凋亡。霍晶等<sup>[15]</sup>研究表明,白癜风患者外周血 Th17 水平、血清 IL-17 水平均显著高于正常对照组,且进展期白癜风患者 Th17、IL-17 水平高于稳定期患者。本研究结果表明,白癜风患者外周血 Th17 细胞水平、IL-17 表达水平均高于对照组,且白癜风进展期患者高于稳定期患者,随着白癜风患者皮损面积的增加,外周血 Th17 细胞及 IL-17 表达显著升高,提示 Th17、IL-17 可能与白癜风的发生及发展有关。

Treg 细胞是除 Th1、Th2、Th17 之外的 T 细胞亚群,能够分泌多种细胞因子参与免疫反应,在免疫平衡中具有免疫抑制的作用。Foxp3 是叉状头转录因子家族的成员,是 Treg 细胞的关键转录因子,其能够与染色体特异性结合而影响 Treg 细胞的增殖与分化,从而参与免疫调节。ZHANG Q 等<sup>[16]</sup>研究表明,活动期白癜风患者外周血中 Treg 细胞数量显著减少,且相应的细胞因子 IL-10、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的表达也相应降低。BHARDWAJ S 等<sup>[17]</sup>研究表明,非节段性白癜风患者 Foxp3 mRNA 水平显著降低。本研究结果表明,白癜风患者 Treg 细胞、Foxp3 水平均低于对照组,进展期患者 Treg 细胞、Foxp3 水平低于稳定期患者,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示 Treg 细胞可能参与白癜风发病,原因可能是 Treg 细胞引起白癜风患者的免疫失常。Th17 细胞与 Treg 细胞在细胞免疫功能上相互抑制,TGF- $\beta$  是 Treg 与 Th17 细胞分化共同的调控因子,仅 TGF- $\beta$  存在的条件下,可以促进 Treg 细胞的分化和维持免疫耐受,但在炎症因子存在的条件下, TGF- $\beta$  可以诱导 Th17 细胞分化,且可以诱导 Foxp3 表达的减少,并且在炎症条件下, Treg 细胞能够产生 IL-17,从而转化为 Th17 细胞,导致 Th17/Treg 细胞的失衡<sup>[3]</sup>。本研究结果表明,进展期、稳定期白癜风患者 Th17/Treg 均显著高于对照组,且白癜风患者血清 Th17 细胞与 Treg 细胞呈显著负相关, IL17 与 Foxp3 呈显著负相关。总之, Th17/Treg 细胞平衡可能与白癜风的发生及临床特征有关。

#### 参考文献

- [1] 韩伟伟,李铁男,张涛. 白癜风发病影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 中华中医药杂志. 2019, 34(2): 811 - 814.

- [2] 周红英, 吴一菲. 白癜风发病机制的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(2): 181-185.
- [3] LEE G R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 730-744.
- [4] YIN X, LIU B, WEI H, *et al.* Activation of the Notch signaling pathway disturbs the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, Th17/Treg balance in rats with experimental autoimmune uveitis[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(9): 761-774.
- [5] SHAN J, JIN H, XU Y. T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1027.
- [6] WONG P M, YANG L, YANG L, *et al.* New insight into the role of exosomes in vitiligo[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102664.
- [7] 许爱娥, 高天文. 白癜风诊疗共识(2018 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(4): 247-250.
- [8] 李春英, 李舒丽. 白癜风发病机制研究热点解析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(9): 593-597.
- [9] 梁洁, 赵向聪, 闫宁, 等. PTEN 调控类风湿关节炎 Th17/Treg 免疫失衡的研究进展[J]. 中华医学杂志. 2019, 99(9): 717-720.
- [10] 汪永强, 李显勇, 杨琳, 等. 自身免疫肝炎患者外周血 PBMCs 自噬基因表达及 Th17/CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> Treg 细胞与肝脏功能相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(6): 934-940.
- [11] 丁钰, 黄忠奎, 胡秀玲. 自身免疫性甲状腺疾病患者血清 25-(OH)D 表达水平与白癜风的相关性分析[J]. 中国美容医学, 2020, 29(10): 111-114.
- [12] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [13] BERNARDINI N, SKROZA N, TOLINO E, *et al.* IL-17 and its role in inflammatory, autoimmune, and oncological skin diseases: state of art[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4): 406-411.
- [14] ZHOU J, AN X, DONG J, *et al.* IL-17 induces cellular stress microenvironment of melanocytes to promote autophagic cell apoptosis in vitiligo[J]. *FASEB J*. 2018, 32(9): 4899-4916.
- [15] 霍晶, 赵春静, 范洪玲, 等. 白癜风患者 Tef 亚群、Treg 及其细胞因子表达及意义分析[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(2): 236-239, 244.
- [16] ZHANG Q, CUI T, CHANG Y, *et al.* HO-1 regulates the function of Treg: Association with the immune intolerance in vitiligo[J]. *J Cell Mol Med*. 2018, 22(9): 4335-4343.
- [17] BHARDWAJ S, RANI S, KUMARAN M S, *et al.* Expression of Th17- and Treg-specific transcription factors in vitiligo patients[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4): 474-481.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 30 面)

- [11] PRENDIVILLE O, WALTON J, FLYNN A, *et al.* Classifying individuals into a dietary pattern based on metabolomic data[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(11): e2001183.
- [12] CHIU S, BERGERON N, WILLIAMS P T, *et al.* Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 103(2): 341-347.
- [13] D'ALESSANDRO A, DE PERGOLA G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2018, 69(6): 647-659.
- [14] BRAUER P, ROYALL D, RODRIGUES A. Use of the healthy eating index in intervention studies for cardiometabolic risk conditions: a systematic review[J]. *Adv Nutr*, 2021; nmaal67.
- [15] HU E A, STEFFEN L M, CORESH J, *et al.* Adherence to the healthy eating index-2015 and other dietary patterns may reduce risk of cardiovascular disease, cardiovascular mortality, and all-cause mortality[J]. *J Nutr*, 2020, 150(2): 312-321.
- [16] AKINOSUN A S, POLSON R, DIAZ-SKEETE Y, *et al.* Digital technology interventions for risk factor modification in patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2021, 9(3): e21061.
- [17] GEORGIOPOULOU E N, PITSAVOS C, YANNAKOULIA M, *et al.* The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2014, 65(1): 3-8.
- [18] NEELAKANTAN N, NAIDOO N, KOH W P, *et al.* The alternative healthy eating index is associated with a lower risk of fatal and nonfatal acute myocardial infarction in a Chinese adult population[J]. *J Nutr*, 2016, 146(7): 1379-1386.
- [19] YU D X, ZHANG X L, XIANG Y B, *et al.* Adherence to dietary guidelines and mortality: a report from prospective cohort studies of 134 000 Chinese adults in urban Shanghai[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(2): 693-700.
- [20] 刘少杰, 郁建国, 李静厉, 等. 上海市某郊区人群血同型半胱氨酸水平与中国健康饮食指数的关联研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(4): 485-491.

(本文编辑: 周娟)