

## · 综述 ·

## 调节性 B 细胞与 1 型糖尿病

王悦舒 张梅

【摘要】 1 型糖尿病主要是由 T 细胞介导的针对胰岛  $\beta$  细胞的自身免疫性疾病,然而 B 细胞在 1 型糖尿病发生、发展中也发挥重要作用,B 细胞去除可用于治疗 1 型糖尿病。调节性 B 细胞是近来研究发现的一群具有免疫负向调控作用的 B 细胞亚群。在 1 型糖尿病中存在调节性 B 细胞数量和功能的异常。探索调节性 B 细胞在 1 型糖尿病发病机制中所起的作用将提供更多的理论依据,为 1 型糖尿病免疫治疗提供新靶点和新思路。

【关键词】 调节性 B 细胞;1 型糖尿病;自身免疫性疾病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070622, 81370939)

**Regulatory B cells and type 1 diabetes** Wang Yueshu, Zhang Mei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhang Mei, Email: zhangmei@njmu.edu.cn

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disorder characterized by the T cell-mediated destruction of islet  $\beta$  cells. However, B cells also play critical roles in the occurrence and development of T1DM. B cells depletion could be used in the treatment of T1DM. To date, regulatory B cells (Bregs), as immunosuppressive B cells, have been shown to play pivotal roles in the control of autoimmunity and pathological immune responses. Bregs are numerically and functionally impaired in T1DM. Investigation of Bregs in the pathogenesis of T1DM will further provide the theoretical evidences and explore new targets and new ideas for the treatment of T1DM.

【Key words】 Regulatory B cells; Type 1 diabetes mellitus; Autoimmune diseases

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81070622, 81370939)

1 型糖尿病是 T 细胞介导的针对胰岛  $\beta$  细胞的自身免疫性疾病。在遗传和环境因素的共同作用下,T 细胞介导的自身免疫反应对胰岛  $\beta$  细胞的浸润和破坏是 1 型糖尿病发病的中心环节,可导致患者胰岛功能持续下降并最终出现血糖剧烈波动的“脆性糖尿病”,需终身依赖胰岛素治疗。然而,B 细胞在 1 型糖尿病自身免疫的发生、发展过程中也发挥重要作用:其主要通过分泌自身抗体,呈递抗原,产生细胞因子,提供共刺激信号等参与诱导 T 细胞免疫应答<sup>[1]</sup>。

除上述发挥免疫正向调控的 B 细胞以外,近来在多种自身免疫性疾病中发现一群具有维持免疫耐受、发挥免疫负向调节作用的 B 细胞,这一 B 细胞亚群被命名为调节性 B 细胞(Bregs)<sup>[2]</sup>。有关 Bregs 及其在自身免疫性疾病中作用的研究,将为全面深

入了解免疫调控,寻找治疗自身免疫性疾病的新方法提供理论基础。以下就 Bregs 与 1 型糖尿病的研究进展作一综述。

### 1 Bregs 的发现

1968 年, Morris 等最先提出 B 细胞具有免疫抑制或免疫调节功能的假说。1974 年, Katz 等和 Neta 等发现,将 B 细胞缺陷脾脏细胞移植给豚鼠,不能抑制其迟发型超敏反应,首次证明了 B 细胞的负向调控作用。然而以上研究结果在当时并未得到足够重视,且后续对其相关分子和生化机制的探索亦未深入。直到 1996 年, Wolf 等在实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中观察到,用髓鞘少突胶质细胞糖蛋白诱导 B 细胞缺陷 C57BL/6 小鼠自身免疫性脑脊髓炎发病,与野生型小鼠相比,该鼠无自发恢复倾向<sup>[2]</sup>。自此以后,类似的研究在自身免疫性肠炎、胶原诱导性关节炎等疾病中相继出现,证明 B 细胞具有免疫负向调控作用<sup>[3]</sup>。

### 2 Bregs 的表型及功能特性

目前,关于 Bregs 特异性表型尚存在争议。

Tedder<sup>[4]</sup>发现,小鼠脾脏及腹膜腔中的 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>B 细胞分泌白细胞介素(IL)-10 的比例显著高于 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD1d<sup>low</sup>B 细胞,且该细胞群具有一定免疫抑制作用,故认为 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>是小鼠Bregs的特异性表面标志。其他有报道的表面标志还包括 CD19<sup>+</sup>CD21<sup>hi</sup>IgM<sup>hi</sup>CD23<sup>hi</sup>和 CD19<sup>+</sup>Tim 1<sup>+</sup><sup>[2,5]</sup>等。而关于人类Bregs特异性的表面标志报道最多的为 CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CD24<sup>hi</sup>CD38<sup>hi</sup><sup>[6]</sup>。也有研究认为,CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD24<sup>hi</sup>是与小鼠 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD1d<sup>hi</sup>相对应的人类Bregs特异性的表面标志物<sup>[4]</sup>。因此普遍观点认为Bregs表型具有异质性。近 5 年有关Bregs功能特性的研究众多。根据其发挥免疫抑制作用的机制可将其分为以下两类。

**2.1 分泌 IL-10 的 Bregs** Tadmor等<sup>[7]</sup>早期研究显示,在 B 细胞缺陷小鼠中调节性 T 细胞(Tregs)数量减少。此后有研究发现,分泌IL-10的 B 细胞特异性缺失也表现为Tregs数量缺乏,表明Bregs发挥其免疫调节功能与分泌细胞因子IL-10密切相关<sup>[8]</sup>。Blair等<sup>[9]</sup>发现,健康人外周血Bregs可抑制CD4<sup>+</sup>T细胞产生干扰素- $\gamma$ 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,而在系统性红斑狼疮(SLE)患者外周血中Bregs无此效应。使用IL-10单克隆抗体可阻断Bregs的免疫抑制功能。将 SLE 患者外周血中的Bregs分离出来,发现其产生IL-10的能力明显下降。最新的研究亦表明,SLE 患者外周血分泌IL-10的Bregs存在反馈调节功能的异常<sup>[6]</sup>。这类通过分泌IL-10而发挥免疫抑制效应的 B 细胞又称 B10 细胞,在多种自身免疫性疾病、移植免疫及肿瘤中验证了其负向调节作用<sup>[10-12]</sup>。

**2.2 分泌其他免疫调控细胞因子的Bregs** 近年来研究显示,除产生IL-10外,Bregs还产生其他免疫调控细胞因子包括转化生长因子(TGF)- $\beta$ 、IL-35等。通过产生TGF- $\beta$ ,Bregs可诱导Tregs生成以及抑制CD4<sup>+</sup>T细胞增殖<sup>[13]</sup>。研究发现,这类Bregs在移植免疫耐受中发挥免疫抑制作用<sup>[14]</sup>。最新研究发现,产生IL-35的Bregs在机体免疫调控中也发挥重要作用。2014年Shen等<sup>[15]</sup>在沙门氏菌感染小鼠模型中发现,B 细胞分泌IL-35缺乏,导致辅助性 T 细胞(Th)1 型应答增强以及脾脏中巨噬细胞数量减少。同年Wang等<sup>[16]</sup>发现,用IL-35治疗可使小鼠对实验性自身免疫性葡萄膜炎耐受,而IL-35基因敲除或IL-35信号缺乏小鼠自身产生Bregs数量减少。过继转移IL-35给疾病小鼠模型可抑制其致病性Th17和Th1生成,并促进其保护性Tregs表达。

以上有关Bregs功能特性的研究结果表明:Bregs最主要是通过分泌IL-10,也可通过分泌TGF- $\beta$ 、

IL-35来抑制前炎性淋巴细胞(如产TNF- $\alpha$ 单核细胞、Th17、Th1 及细胞毒性CD8<sup>+</sup>T细胞等),并诱导免疫抑制 T 细胞(如Foxp3<sup>+</sup>T细胞、Tr1 细胞等)分化。

### 3 Bregs 与 1 型糖尿病

**3.1 B 细胞在 1 型糖尿病中的致病作用** 成熟 B 细胞主要定居于外周淋巴器官,B 细胞不仅能生成抗胰岛  $\beta$  细胞自身抗原的抗体,而且能有效地将抗原递呈给抗原特异性 T 细胞。胰岛  $\beta$  细胞自身抗原暴露可导致 B 细胞激活,并分泌谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体和蛋白酪氨酸磷酸酶抗体等。85%~90% 的患者在最初发现空腹高血糖时可检测到其中一种或多种自身抗体。在自身免疫性糖尿病发病的起始阶段,B 细胞是关键的原呈递细胞。在自身免疫性糖尿病动物模型中发现,自身抗原肽被 B 细胞经由主要组织相容性复合物(MHC)有效递呈给抗原特异性 T 细胞,启动自身免疫反应。在糖尿病动物模型实验中,只有在 B 细胞存在时,动物发展成糖尿病。当 B 细胞缺失时,疾病不会发生,提示自身免疫性糖尿病的病理生理学关键依赖于活性的 B 细胞存在。近期临床研究证实在去除 B 细胞后,1 型糖尿病患者的发病率显著下降,为 B 细胞在 1 型糖尿病发病中所扮演的作用提供了强有力的支持<sup>[17]</sup>。

**3.2 Bregs 在 1 型糖尿病中的保护作用** 2001 年,Tian 等<sup>[18]</sup>在非肥胖糖尿病(NOD)小鼠模型中发现,用脂多糖诱导的 B 细胞可下调 Th1,阻止其自身免疫性糖尿病的发生、发展,这是Bregs在 1 型糖尿病中作用的初探。此后,Hussain 和 Delovitch<sup>[19]</sup>发现过继转移Bregs可以发挥保护性作用,避免或延迟小鼠自身免疫性糖尿病的发生,该作用与 NOD 小鼠的周龄密切相关。这一结论与本课题组前期的研究结果相符合。笔者发现,随着 NOD 小鼠周龄增加及自身免疫性胰岛炎进展,B10 细胞存在数量变化及组织分布的差异<sup>[20]</sup>。此外,笔者还观察到 NOD 小鼠 B10 细胞存在明显功能缺陷,主要是由于分泌抑制性细胞因子IL-10明显减少所致,进一步证明了Bregs在 1 型糖尿病发生、发展中的负向调节作用及机制。

在近期的临床研究中 Thompson 等<sup>[21]</sup>观察了 1 型糖尿病患者外周血Bregs数量水平,结果发现:1 型糖尿病患者 B 细胞集落与健康人相比未发生明显改变,且外周血Bregs分泌IL-10功能与健康人相比差异无统计学意义。这与Habib等<sup>[22]</sup>的研究结论相悖,其研究显示:1 型糖尿病患者外周血中具有调节功能的B10细胞表达水平较健康人明显上升。而最近有国内的研究团队报道:1 型糖尿病患者外周血

中具有免疫调节功能的 B10 细胞表达水平较健康人显著降低,且与反映胰岛功能的空腹 C 肽水平呈正比,与反映近 3 个月血糖控制水平的 HbA1c 水平呈反比<sup>[23]</sup>。另外,Kleffel 等<sup>[1]</sup>对 Bregs 在 1 型糖尿病中的作用及机制进行研究发现,与对照组相比,1 型糖尿病患者外周血分泌干扰素- $\gamma$  的致病性 Th1 的表达水平明显上调,提示 1 型糖尿病患者 B 细胞虽受到刺激但并未表现出免疫调节的功能;1 型糖尿病患者外周血 Bregs 表达 CD40 和分泌 IL-10 水平下降,而 MHC-II 类分子及 CD80/86 表达水平无明显变化,使 1 型糖尿病患者免疫耐受功能受损。以上一系列研究结果均提示 Bregs 数量及(或)功能的异常可能参与 1 型糖尿病的发生、发展。

**3.3 去除 B 淋巴细胞治疗 1 型糖尿病对 Bregs 的影响** 在对 B 细胞耗竭的 NOD 小鼠以及 B 细胞活化因子(即维持 B 细胞稳态及体液免疫平衡的一种基本成分)阻断的糖尿病前期 NOD 小鼠的观察中发现:B 细胞清除可延缓糖尿病发病,且可使高血糖 NOD 小鼠血糖恢复正常。同样,对初诊 1 型糖尿病患者行去除 B 淋巴细胞治疗可在治疗后 1 年内显著延缓其胰岛功能的下降速度,起到一定治疗效果<sup>[24]</sup>。然而更重要的是,有动物模型研究表明,重新出现的 B 细胞中过渡 2 型 B 细胞亚群表达水平明显上升,其所表现出的免疫抑制表型 CD21<sup>+</sup> CD23<sup>+</sup> 可能是 B 细胞去除产生临床疗效的重要原因<sup>[25]</sup>。但尚未有临床报道自身免疫性糖尿病患者 B 淋巴细胞清除后新生 B 淋巴细胞中 Bregs 的变化。

#### 4 展望

虽然 Bregs 对 1 型糖尿病的负向免疫调控作用在动物模型中已得到证实,且 B 细胞靶向清除治疗 1 型糖尿病已进入临床试验阶段,但是仍有很多未知之处有待进一步研究探索。如现阶段有关 1 型糖尿病 Bregs 特异性表面标志尚无统一的表型;1 型糖尿病中 Bregs 的表达水平及其作用机制尚待深入研究;去除 B 淋巴细胞治疗 1 型糖尿病对 Bregs 的影响尚未阐明等。探索 Bregs 在 1 型糖尿病发病机制中所起的作用将进一步奠定 1 型糖尿病的理论基础,甚至可为探索 1 型糖尿病免疫治疗提供新靶点和新思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Kleffel S, Vergani A, Tezza S, et al. Interleukin-10<sup>+</sup> regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40<sup>+</sup> B cells to maintain tolerance to self autoantigens [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (1): 158-171. DOI: 10.2337/db13-1639.
- [2] Rosser EC, Mauri C. Regulatory B cells: origin, phenotype, and function [J]. *Immunity*, 2015, 42 (4): 607-612. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.005.
- [3] Candando KM, Lykken JM, Tedder TF. B10 cell regulation of health and disease [J]. *Immunol Rev*, 2014, 259 (1): 259-272. DOI: 10.1111/imr.12176.
- [4] Tedder TF. B10 cells: a functionally defined regulatory B cell subset [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (4): 1395-1401. DOI: 10.4049/jimmunol.1401329.
- [5] Liu J, Zhan W, Kim CJ, et al. IL-10-producing B cells are induced early in HIV-1 infection and suppress HIV-1-specific T cell responses [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e89236. DOI: 10.1371/journal.pone.0089236.
- [6] Menon M, Blair PA, Isenberg DA, et al. A regulatory feedback between plasmacytoid dendritic cells and regulatory B cells is aberrant in systemic lupus erythematosus [J]. *Immunity*, 2016, 44 (3): 683-697. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.012.
- [7] Tadmor T, Zhang Y, Cho HM, et al. The absence of B lymphocytes reduces the number and function of T-regulatory cells and enhances the anti-tumor response in a murine tumor model [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60 (5): 609-619. DOI: 10.1007/s00262-011-0972-z.
- [8] Carter NA, Rosser EC, Mauri C. Interleukin-10 produced by B cells is crucial for the suppression of Th17/Th1 responses, induction of T regulatory type 1 cells and reduction of collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (1): R32. DOI: 10.1186/ar3736.
- [9] Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, et al. CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients [J]. *Immunity*, 2010, 32 (1): 129-140. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.11.009.
- [10] Miyagaki T, Fujimoto M, Sato S. Regulatory B cells in human inflammatory and autoimmune diseases: from mouse models to clinical research [J]. *Int Immunol*, 2015, 27 (10): 495-504. DOI: 10.1093/intimm/dxv026.
- [11] Tebbe B, Wilde B, Ye Z, et al. Renal transplant recipients treated with calcineurin-inhibitors lack circulating immature transitional CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> regulatory B-lymphocytes [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153170. DOI: 10.1371/journal.pone.0153170.
- [12] Gorosito Serrán M, Fiocca Vernengo F, Beccaria CG, et al. The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer: perspectives beyond IL10 production [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589 (22): 3362-3369. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.08.048.
- [13] Kessel A, Haj T, Peri R, et al. Human CD19<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> B regulatory cells suppress proliferation of CD4<sup>+</sup> T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11 (9): 670-677. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.018.
- [14] Lee KM, Stott RT, Zhao G, et al. TGF- $\beta$ -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44 (6): 1728-1736. DOI: 10.1002/eji.201344062.

[1] Kleffel S, Vergani A, Tezza S, et al. Interleukin-10<sup>+</sup> regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40<sup>+</sup> B cells to main-

- [15] Shen P, Roch T, Lampropoulou V, et al. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases [J]. *Nature*, 2014, 507 ( 7492 ) : 366-370. DOI: 10.1038/nature12979.
- [16] Wang RX, Yu CR, Dambuza IM, et al. Interleukin-35 induces regulatory B cells that suppress autoimmune disease [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6) : 633-641. DOI: 10.1038/nm.3554.
- [17] Hinman RM, Smith MJ, Cambier JC. B cells and type 1 diabetes in mice and men [J]. *Immunol Lett*, 2014, 160 ( 2 ) : 128-132. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.01.010.
- [18] Tian J, Zekzer D, Hanssen L, et al. Lipopolysaccharide-activated B cells down-regulate Th1 immunity and prevent autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice [J]. *J Immunol*, 2001, 167 ( 2 ) : 1081-1089.
- [19] Hussain S, Delovitch TL. Intravenous transfusion of BCR-activated B cells protects NOD mice from type 1 diabetes in an IL-10-dependent manner [J]. *J Immunol*, 2007, 179(11) : 7225-7232.
- [20] 蒋瑞妹, 秦瑶, 许馨予, 等. 非肥胖性糖尿病(NOD)小鼠糖尿病发病过程中 B10 细胞水平的研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 11 : 830-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2014.11.004.
- [21] Thompson WS, Pekalski ML, Simons HZ, et al. Multi-parametric flow cytometric and genetic investigation of the peripheral B cell compartment in human type 1 diabetes [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 177(3) : 571-85. DOI: 10.1111/cei.12362.
- [22] Habib T, Funk A, Rieck M, et al. Altered B cell homeostasis is associated with type 1 diabetes and carriers of the PTPN22 allelic variant [J]. *J Immunol*, 2012, 188 ( 1 ) : 487-496. DOI: 10.4049/jimmunol.1102176.
- [23] Deng C, Xiang Y, Tan T, et al. Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 ( 3 ) : 434-440. DOI: 10.2337/dc15-1765.
- [24] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: two-year results [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 ( 2 ) : 453-459. DOI: 10.2337/dc13-0626.
- [25] Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(6) : 761-767. DOI: 10.1016/j.coi.2010.10.009.

(收稿日期:2016-06-02)

(上接第 173 页)

- [2] 汤双齐. 高尿酸血症人群的膳食影响因素探讨 [J]. *中国民族民间医药*, 2013, 22 ( 13 ) : 27-29. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2013.13.017.
- [3] 宣丹丹, 薛愉, 邹和建. 痛风和高尿酸血症患者的饮食控制 [J]. *上海医药*, 2015, 36(11) : 3-5.
- [4] Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9) : 1448-1453. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201215.
- [5] Villegas R, Xiang YB, Elasy T, et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(5) : 409-416. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.07.012.
- [6] Messina M, Messina VL, Chan P. Soyfoods, hyperuricemia and gout: a review of the epidemiologic and clinical data [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2011, 20(3) : 347-358.
- [7] Yu KH, See LC, Huang YC, et al. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37(4) : 243-250. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.04.007.
- [8] Wang M, Jiang X, Wu W, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout [J]. *Clin Rheumatol*, 2013, 32 ( 11 ) : 1641-1648. DOI: 10.1007/s10067-013-2319-y.
- [9] Bae J, Chun BY, Park PS, et al. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(5) : 654-661. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.008.
- [10] Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(4) : 922-927. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29565.
- [11] Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6) : e38123. DOI: 10.1371/journal.pone.0038123.
- [12] 任树萍. 饮食指导在高尿酸血症与痛风患者中的应用 [J]. *山西医药杂志*, 2013, 42(12) : 1446-1447.
- [13] 韦俊杰, 潘玉贞, 曾梅. 番禺社区居民高尿酸血症的综合干预方案 [J]. *中国医药导报*, 2015, 12(4) : 151-154.
- [14] 邓洞霞, 胡涛, 杨世梅. 农民群体高尿酸血症病人实施多学科团队健康教育效果观察 [J]. *护理研究*, 2013, 27(17) : 1730-1732. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2013.17.030.
- [15] 陈丽婵, 何艳春, 邢孔莺. 饮食和运动干预在改善高尿酸血症患者不健康生活方式中的作用 [J]. *现代临床护理*, 2012, 11(5) : 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8283.2012.05.010.
- [16] 王振捷, 魏凡, 李冬晶. 非药物干预措施对体检人群轻度血脂、血尿酸异常的作用 [J]. *北京医学*, 2015, 37(6) : 558-560. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.6.019.
- [17] 刘振华, 严鹏飞, 刘涪沛, 等. 高龄老人有氧运动与血脂及尿酸关系的研究 [J]. *人民军医*, 2014, 57(8) : 840-841.
- [18] 李婷, 范静, 李晨虎, 等. 自我管理模式对高尿酸血症患者疾病知晓度和血尿酸水平的影响 [J]. *上海医药*, 2015, 36 ( 14 ) : 48-50.
- [19] 方惠霞, 黎瑞莲, 夏海燕, 等. 高尿酸血症患者 QQ 群随访模式的建立与评价 [J]. *分子影像杂志*, 2014, 37 ( 2 ) : 122-124. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2014.02.19.

(收稿日期:2016-06-27)