

DOI:10.13350/j.cjpb.250818

• 临床研究 •

儿童过敏性紫癜与幽门螺杆菌感染相关性分析^{*}

程丽娟,付海燕,石伟娜^{**},赵瑞芹^{**}

(河北省儿童医院,河北石家庄 050000)

【摘要】 目的 探讨儿童过敏性紫癜(HSP)与幽门螺杆菌(Hp)感染之间的相关性,为临床诊断和治疗提供新思路。

方法 选取本院接诊的182例HSP患儿及60例该院同期健康体检儿童为本次研究对象。对所有儿童进行Hp感染检测及分型,采集HSP患儿粪便标本进行肠道菌群丰度分析。对比不同治疗方案下Hp阳性HSP患儿的治疗效果、HSP复发率及Hp清除率。 **结果** HSP组患儿Hp阳性率63.19%(115/182),其中I型Hp阳性率32.97%(60/182),II型Hp阳性率30.22%(55/182)。健康组儿童Hp阳性率36.67%(22/60),其中I型Hp阳性率11.67%(7/60),II型Hp阳性率25%(15/60)。两组患儿Hp阳性率、I型Hp阳性率差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。Hp阳性组患儿厚壁菌门、放线菌门的相关丰度低于Hp阴性组,变形菌门、拟杆菌门、梭杆菌门的相对丰度高于Hp阴性组,两组患儿厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门的相对丰度差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患儿治疗后Hp阳性率、HSP复发率及总有效率差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。 **结论** HSP患儿Hp阳性率高于健康组儿童,腹型HSP患儿Hp阳性率显著高于非腹型HSP患儿,合并消化道出血腹型HSP患儿I型Hp阳性率更高,提示Hp感染与HSP病情严重程度及消化道出血密切相关。Hp阳性HSP患儿的肠道菌群失衡,厚壁菌门、放线菌门减少,变形菌门、拟杆菌门、梭杆菌门增多。联合Hp治疗方案可有效降低Hp阳性率及HSP复发率,提升治疗效果,值得临床推广。

【关键词】 儿童过敏性紫癜;幽门螺杆菌;肠道菌群;相关性

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)08-1063-04

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Aug.;20(08):1063-1066.]

Analysis of the correlation between Henoch-Schonlein purpura in children and *Helicobacter pylori* infection

CHENG Lijuan, FU Haiyan, SHI Weina, ZHAO Ruiqin (Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)^{***}

【Abstract】 Objective To explore the correlation between Henoch-Schonlein purpura (HSP) in children and *Helicobacter pylori* (Hp) infection, and provide new ideas for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 182 children with HSP admitted to our hospital and 60 healthy children undergoing physical examinations in the same period were selected as the research subjects. All children underwent Hp infection detection and typing. Stool specimens of children with HSP were collected for analysis of gut microbiota abundance. The treatment effects, HSP recurrence rate, and Hp clearance rate of HSP children with positive Hp under different treatment regimens were compared. **Results** The positive rate of Hp in the HSP group was 63.19% (115/182), among which the positive rate of type I Hp was 32.97% (60/182), and the positive rate of type II Hp was 30.22% (55/182). The positive rate of Hp in the healthy group was 36.67% (22/60), among which the positive rate of type I Hp was 11.67% (7/60), and the positive rate of type II Hp was 25% (15/60). There were statistically significant differences in the positive rate of Hp and the positive rate of type I Hp between the two groups of children ($P<0.05$). In children with Hp-positive, the relative abundances of *Firmicutes* and *Actinobacteria* were lower than those in the Hp-negative group, while the relative abundances of *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, and *Fusobacteria* were higher than those in the Hp-negative group. There were statistically significant differences in the relative abundances of *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Fusobacteria* between the two groups of children ($P<0.05$). There were statistically significant differences in the Hp-positive rate, HSP recurrence rate, and total effective rate between the two groups of children after treatment ($P<0.05$).

Conclusion The positive rate of Hp in children with HSP was higher than that in healthy children. The positive rate of Hp in children with abdominal HSP was significantly higher than that in children with non-abdominal HSP. The positive rate of type I Hp in children with abdominal HSP complicated by gastrointestinal bleeding was even higher, suggesting that Hp infection was closely related to the severity of HSP and gastrointestinal bleeding. In HSP children with positive

^{*} **【基金项目】** 河北省医学科学研究课题计划资助(No. 20231137)。

^{**} **【通信作者】** 石伟娜, E-mail: shiweina2018@163.com; 赵瑞芹, E-mail: ruiqinzhaol790@163.com

【作者简介】 程丽娟(1985-),女,河北石家庄人,硕士研究生,主治医师,研究方向:主要儿童消化系统疾病研究。
E-mail: chenglijuan2010@163.com

Hp, there was an imbalance in the gut microbiota, with a decrease in *Firmicutes* and *Actinobacteria*, and an increase in *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, and *Fusobacteria*. The combined Hp treatment regimen can effectively reduce the positive rate of Hp and the recurrence rate of HSP, and improve the treatment effect, which is worthy of clinical promotion.

【Keywords】 Henoch-Schonlein purpura in children; *Helicobacter pylori*; gut microbiota; correlation

过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura, HSP)又称亨-舒综合征,是一种以累及皮肤和关节、肾脏及胃肠等器官组织的小血管炎性系统性血管性疾病^[1]。HSP是儿童风湿性疾病中发病率居首位,其除了对皮肤产生影响之外,还会进一步影响到关节、胃肠道等其他重要的器官组织,使患儿出现各种复杂的临床症状,对其生命安全造成严重威胁^[2-3]。目前,关于HSP的发病机制尚未明确,相关研究表明HSP的发生与多种病原微生物的感染有关^[4]。目前,证实乙型溶血性链球菌、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)和金黄色葡萄球菌为导致HSP发生的最常见病原菌^[5]。Hp可能通过激活患者的免疫系统产生异常免疫反应引起血管的炎症和组织损伤,进而引发HSP的各种临床症状。因此,对Hp感染进行早期干预和治疗对改善HSP患儿的预后具有重要的意义。本次研究以该院182例HSP患儿和同期该院60例健康体检儿童作为临床研究对象,探讨儿童HSP与Hp感染之间的相关性,为临床诊断和治疗提供新方向。

对象与方法

1 研究对象

选取河北省儿童医院接诊的182例HSP患儿为本次研究对象。其中,男性患儿105例,女性患儿77例,平均 (7.52 ± 4.15) 岁。纳入标准:①经临床症状、影像学及实验室检查确诊为HSP,符合相关诊断标准^[6];②首次确诊为HSP患儿;③发病时间不超过1周;④年龄3~14岁;⑤于本院完成Hp检测。排除标准:①合并其他严重疾病;②临床资料缺失;③合并近期使用抗生素与糖皮质激素治疗者;④伴发免疫系统疾病;⑤未签署知情同意书;⑥依从性差,未按规定完成随访者。同时选取该院同期健康体检儿童60例作为健康组,男性40例,女性20例,平均 (7.38 ± 3.92) 岁。所有健康组儿童均进行Hp检测,并详细记录相关临床数据,确保数据完整性和可比性。

2 Hp分型检测

采用免疫印迹法对研究对象进行Hp分型检测,采集患儿外周静脉血2 mL,静置30 min,3 000 r/min(离心半径10 cm)离心20 min,取上层血清30 μ L,加入Hp抗体室温孵育30 min,随后进行洗脱和显色处理,记录检测结果。通过Hp细胞毒素CagA、空泡毒素VacA、尿素酶UreB和尿素酶UreA抗体的阳性表

达情况,将Hp分为I型和II型。CagA、VacA阳性表达者为I型;CagA、VacA阴性,UreB和UreA至少一项为阳性表达者为II型;CagA、VacA、CagA、VacA均为阴性者判定为Hp阴性。所有操作严格遵循实验标准流程,确保结果准确可靠。数据录入采用双盲法,减少人为误差。

3 肠道菌群丰度分析

采集参与研究所有患儿的新鲜粪便标本,使用无菌棉签挑取内层粪便,置入无菌冻存管内,保存待测。取粪便标本置入无菌试管内,加入生理盐水稀释,混匀后离心取上清液,采用16S rRNA基因测序技术进行肠道菌群丰度分析,记录各菌群相对丰度^[7]。所有操作严格遵循无菌原则,确保样本无污染,数据真实有效。

4 治疗方案

将Hp阳性HSP患儿随机分为两组,分别采用标准治疗联合抗Hp治疗和单纯标准治疗,疗程均为2周。对照组参照《儿童过敏性紫癜循证诊治建议》^[8]对HSP患儿进行抗过敏、抗凝、改善血管通透性等对症治疗,密切监测病情变化,及时调整用药。治疗组在此基础上采用奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联疗法,每日两次,每次剂量根据患儿体重调整,并定期监测肝肾功能。治疗结束后,对所有患儿进行复查,评估疗效。治疗期间,两组患儿均定期进行血常规、尿常规及肝肾功能检查,确保用药安全。疗程结束后,对所有患儿进行复查,评估疗效:①治愈为皮疹消退,无新皮疹出现,临床症状缓解,实验室指标恢复正常;②好转为皮疹消退面积大于50%,临床症状明显改善,实验室指标部分恢复正常;③无效为皮疹消退面积小于50%或无变化,临床症状无改善或加重,实验室指标未见明显好转。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。两组患儿治疗1月后随访,再次出现皮疹或相关症状者视为HSP复发,记录复发率^[8]。随访时检测Hp阳性情况,评估Hp清除率。

5 统计分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析,对比HSP组患儿与健康组患儿、腹型HSP患儿与非腹型HSP患儿、腹型HSP患儿消化道出血与消化道未出血的Hp感染率,对比Hp阳性HSP患儿与Hp阴性HSP患儿肠道菌群相对丰度,对比Hp阳性HSP患儿不同治疗方案效果的差异性。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表

示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 Hp 感染情况分析

1.1 HSP 组患儿与健康组儿童 Hp 感染情况分析
HSP 组患儿中, Hp 阳性 115 例, 阳性率 63.19% (115/182), 其中 I 型 Hp 阳性 60 例, 阳性率 32.97% (60/182), II 型 Hp 阳性 55 例, 阳性率 30.22% (55/182)。健康组儿童中, Hp 阳性 22 例, 阳性率 36.67% (22/60), 其中 I 型 Hp 阳性 7 例, 阳性率 11.67% (7/60), II 型 Hp 阳性 15 例, 阳性率 25% (15/60)。两组患儿 Hp 阳性率、I 型 Hp 阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2=12.921, 10.226$, 均 $P<0.05$), II 型 Hp 阳性率差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.598, P>0.05$)。

1.2 腹型 HSP 患儿与非腹型 HSP 患儿 Hp 感染情况分析
182 例 HSP 患儿中, 120 例为腹型 HSP (65.93%, 120/182), 62 例为非腹型 HSP (34.07%, 62/182)。腹型 HSP 患儿中, Hp 阳性 83 例, 阳性率 69.17% (83/120), 其中 I 型 Hp 阳性 54 例, 阳性率 45% (54/120), II 型 Hp 阳性 29 例, 阳性率 24.17% (29/120)。非腹型 HSP 患儿中, Hp 阳性 32 例, 阳性率 51.61% (32/62), 其中 I 型 Hp 阳性 6 例, 阳性率 9.68% (6/62), II 型 Hp 阳性 26 例, 阳性率 41.94% (26/62)。腹型 HSP 患儿与非腹型 HSP 患儿 Hp 阳性率、I 型 Hp 阳性率、II 型 Hp 阳性率差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.415, 23.080, 6.121$, 均 $P<0.05$)。

1.3 腹型 HSP 患儿消化道出血与消化道未出血 Hp 感染情况分析
腹型 HSP 患儿中, 54 例发生消化道出血 (45%, 54/120), 66 例未发生消化道出血 (55%, 66/120)。消化道出血组患儿中, Hp 阳性 39 例, 阳性率 72.22% (39/54), 其中 I 型 Hp 阳性 31 例, 阳性率 57.41% (31/54), II 型 Hp 阳性 8 例, 阳性率 14.81% (8/54)。消化道未出血组患儿中, Hp 阳性 44 例, 阳性率 66.64.6857% (44/66), 其中 I 型 Hp 阳性 23 例, 阳性率 34.85% (23/66), II 型 Hp 阳性 21 例, 阳性率 31.82% (21/66)。两组患儿 I 型 Hp 阳性率、II 型 Hp 阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.107, 4.685$, 均 $P<0.05$), Hp 阳性率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.430, P>0.05$)。

2 Hp 阳性 HSP 患儿与 Hp 阴性 HSP 患儿肠道菌群相对丰度对比

Hp 阳性组患儿, 厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门的相对丰度分别为 (46.41±6.27)、(21.14±5.18)、(22.56±5.28)、(3.70±1.26)、(1.51±0.50)。Hp 阴性组患儿, 厚壁菌门、变

形菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门的相对丰度分别为 (56.69±6.47)、(12.53±4.30)、(20.50±5.01)、(6.54±1.24)、(1.38±0.35)。两组患儿厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门的相对丰度差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

3 Hp 阳性 HSP 患儿不同治疗方案效果对比

治疗组患儿, 治疗后 Hp 阳性率 18.97% (11/58), HSP 复发率为 5.17% (3/58), 经治疗后, 38 例患儿治愈, 16 例患儿好转, 4 例患儿治疗无效, 总有效率为 93.1% (54/58)。对照组患儿, 治疗后 Hp 阳性率 61.4% (35/57), HSP 复发率为 21.05% (12/57), 经治疗后, 17 例患儿治愈, 23 例患儿好转, 17 例患儿治疗无效, 总有效率为 70.18% (40/57)。两组患儿治疗后 Hp 阳性率、HSP 复发率及总有效率差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 Hp 阳性 HSP 患儿与 Hp 阴性 HSP 患儿肠道菌群相对丰度对比
Table 1 Comparison of the relative abundance of gut microbiota between HSP children with positive Hp and those with negative Hp

组别	Hp 阳性组 (n=115)	Hp 阴性组 (n=67)	t	P
厚壁菌门	46.41±6.27	56.69±6.47	-10.553	0.000
变形菌门	21.14±5.18	12.53±4.30	11.481	0.000
拟杆菌门	22.56±5.28	20.50±5.01	2.592	0.010
放线菌门	3.70±1.26	6.54±1.24	-14.711	0.000
梭杆菌门	1.51±0.50	1.38±0.35	2.009	0.046

表 2 Hp 阳性 HSP 患儿不同治疗方案效果对比
Table 2 Comparison of the effects of different treatment regimens for HSP children with positive Hp

组别	治疗组 (n=58)	对照组 (n=57)	χ^2	P
治疗后 Hp 阳性率	11(18.97%)	35(61.40%)	21.573	0.000
复发情况	3(5.17%)	12(21.05%)	6.392	0.011
治愈	38(65.52%)	17(29.82%)		
好转	16(27.59%)	23(40.35%)		
无效	4(6.90%)	17(29.82%)	10.125	0.001
总有效率	54(93.10%)	40(70.18%)		

讨 论

Hp 是一种独特的螺旋状、带有鞭毛的革兰阴性微需氧菌, 它能够寄生在人体胃黏膜组织中^[10]。Hp 的感染不仅影响胃肠道健康, 还可能对全身健康产生广泛的影响^[11,12]。本次研究中, HSP 组患儿 Hp 阳性率及 I 型 Hp 阳性率显著高于健康组儿童, 腹型 HSP 患儿 Hp 阳性率及各型 Hp 阳性率均显著高于非腹型 HSP 患儿。腹型 HSP 患儿中, 消化道出血组 Hp 阳性率 72.22%, 未出血组为 66.67%, I 型 Hp 阳性率有显著差异 ($P<0.05$), Hp 阳性率及 II 型 Hp 阳性率无显著差异 ($P>0.05$)。研究表明, Hp 感染与 HSP 患儿病情严重程度密切相关, I 型 Hp 感染对腹型 HSP 影响更显著, 为制定精准治疗方案提供依据。消

化道出血是 HSP 患儿中常见的一种并发症,其发病率可以达到 18%~52%^[13]。消化道出血表现往往比较隐蔽,主要症状包括呕血、便血以及隐血试验呈现阳性反应,不仅可能导致患儿需要更长时间的住院治疗,而且对患儿的预后效果也会产生较大的负面影响^[14]。Hp 感染可以引起一系列的炎症反应和免疫应答的异常,不仅能够对胃黏膜造成直接的损害,还可能导致消化道出血的发生。此外, Hp 感染还可能引起交叉反应抗体的增加,这种抗体的增加会进一步导致炎症反应的加剧,从而使得病情更加复杂和难以控制^[15]。

本次研究中, Hp 阳性组患儿厚壁菌门、放线菌门的相关丰度低于 Hp 阴性组,变形菌门、拟杆菌门、梭杆菌门的相对丰度高于 Hp 阴性组,组患儿厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭杆菌门的相对丰度差异有统计学意义($P < 0.05$)。这些菌群变化可能与 Hp 感染引起的肠道微生态失衡有关,进一步影响患儿的免疫系统和炎症反应,加剧病情。Hp 阳性 HSP 患儿,其系统血管炎的症状可引起肠道黏膜水肿、出血、通透性增高,肠道有益细菌失去黏附菌巢,致其减少,肠道微生态失衡加重^[16]。肠道微生态失衡既可影响患儿消化功能,又可加重全身炎症,形成恶性循环。

本次研究结果显示,治疗组患儿治疗后 Hp 阳性率 18.97%, HSP 复发率 5.17%, 38 例治愈, 16 例好转, 4 例无效, 总有效率 93.1%。对照组患儿治疗后 Hp 阳性率 61.4%, HSP 复发率 21.05%, 17 例治愈, 23 例好转, 17 例无效, 总有效率 70.18%。两组治疗后 Hp 阳性率、HSP 复发率及总有效率对比差异显著($P < 0.05$)。由此可见, Hp 根除治疗对提高 HSP 患儿疗效、降低复发率具有重要作用,临床应重视 Hp 感染的早期诊断与干预,以改善患儿预后。与王甲红等^[17]研究结果相近。根除 Hp 不仅能有效缓解 HSP 症状,还能显著改善肠道菌群结构,促进微生态平衡,减少炎症反应,从而提升患儿整体健康状况,为临床治疗提供有力依据^[18]。因此,针对 HSP 患儿,早期进行 Hp 筛查和治疗显得尤为重要,有助于减轻病情、降低并发症风险,改善预后。临床实践中,应结合患儿具体情况,制定个体化治疗方案,以实现最佳治疗效果。

综上所述, HSP 患儿 Hp 阳性率显著高于健康组,提示 Hp 感染与 HSP 发病密切相关。根除 Hp 治疗能有效降低 HSP 复发率,提高治愈率,减少炎症反应。临床应重视 Hp 感染的早期诊断与干预,制定个体化治疗方案,以优化治疗效果,提升患儿生活质量。

【参考文献】

[1] Kakuya F, Kinebuchi T, Okubo H, et al. Comparison of oropharyngeal and nasopharyngeal swab specimens for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in children with lower

respiratory tract infection[J]. J Pediatr, 2017, 189(1): 218-221.

[2] Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins[J]. Lancet, 2022, 360(9341): 1197-1202.

[3] 孙俭, 李付奎, 杨乐, 等. 过敏性紫癜患儿合并肺炎支原体感染临床特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(1): 95-99, 104.

[4] Sandra Trapani AMFG. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature[J]. Semin Arthritis Rheu, 2020, 35(3): 143-153.

[5] 高姗, 张惠君, 刘毅, 等. 过敏性紫癜患儿血清常见呼吸道感染病原体特异性 IgM 的检测分析[J]. 山东医药, 2017, 57(11): 88-90.

[6] 胡西娟, 王红心, 王青玲, 等. 病原菌感染与 HSP 发生风险的关系及免疫水平检测对 HSP 感染的诊断价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(11): 1342-1345.

[7] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood takayasu arteritis; Ankara 2008. Part II: final classification criteria[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(5): 798-806.

[8] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.

[9] Esquivel CM, Ampudia C, Fridman A, et al. Technique and outcomes of laparoscopic combined linear stapler and hand-sutured side-to-side esophagojejunostomy with Roux-en-y reconstruction as a treatment modality in patients undergoing proximal gastrectomy for benign and malignant disease of the gastroesophageal junction[J]. Surg Laparo, Endosc Per Tech, 2014, 24(1): 89-93.

[10] Hooi JKY, Suen MMY, Underwood FE, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and metaanalysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.

[11] Li-Jing Xiong MM. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schonlein purpura in children[J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5(1): 82-88.

[12] Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative H. pylori eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 104(1): 21-25.

[13] Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al. Henoch-Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature[J]. Ital J Pediatr, 2020, 40(2): 145-152.

[14] 石伟娜, 李海花, 贾霄云, 等. 腹型过敏性紫癜合并消化道出血患儿幽门螺杆菌感染情况及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(8): 946-949, 954.

[15] Wu D, Lei L, Zhang HJ, et al. Clinical relevance of glomerular C4d deposition in children with early IgA nephropathy or Henoch-Schonlein purpura nephropathy[J]. Pediatr Nephrol, 2023, 38(2): 431-438.

[16] 陈鹏德, 林燕, 杨洁, 等. 过敏性紫癜患儿肠道菌群结构及多样性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 2(7): 747-752.

[17] 王甲红. 幽门螺杆菌感染和 C 反应蛋白与小儿腹型过敏性紫癜关系的临床研究[D]. 山东大学, 2020.

[18] Yang YH, Huang YH, Lin YL, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schonlein pupura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through NEK/ERK signaling pathway[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 144(2): 247-253.