

·综述·

免疫抑制性细胞在免疫性血小板减少症中的作用

陆皓,陈海琳,鲍计章,周永明

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科,上海 200437)

摘要:免疫性血小板减少症(ITP)是一种自身免疫性疾病,其特征是循环血小板数量显著减少及常伴有出血。虽然ITP的发病机制尚未完全阐明,但目前普遍认为T、B淋巴细胞功能紊乱参与了ITP的发病机制。ITP临床表现复杂,治疗过程存在异质性,其原因在于病理机制的复杂性。因此,更好地了解ITP的不同发病机制对于探索更有效的治疗是必要的。最近,越来越多的研究揭示免疫抑制性细胞对ITP的发病机制存在重要影响。为此,本文主要综述不同免疫抑制细胞在ITP中的作用,以期临床探索该病的治疗方法提供帮助。

关键词:免疫性血小板减少症;免疫抑制性细胞;淋巴细胞;循环血小板

中图分类号:R558+.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.13.007

文章编号:1006-1959(2021)13-0023-06

The Role of Immunosuppressive Cells in Immune Thrombocytopenia

LU Hao, CHEN Hai-lin, BAO Ji-zhang, ZHOU Yong-ming

(Department of Hematology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

Abstract: Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by a significant reduction in the number of circulating platelets and often accompanied by bleeding. Although the pathogenesis of ITP has not been fully elucidated, it is generally believed that the dysfunction of T and B lymphocytes is involved in the pathogenesis of ITP. The clinical manifestations of ITP are complex and the treatment process is heterogeneous. The reason lies in the complexity of the pathological mechanism. Therefore, a better understanding of the different pathogenesis of ITP is necessary to explore more effective treatments. Recently, more and more studies have revealed that immunosuppressive cells have an important influence on the pathogenesis of ITP. To this end, this article mainly reviews the role of different immunosuppressive cells in ITP, in order to provide help for clinical exploration of the treatment of the disease.

Key words: Immune thrombocytopenia; Immunosuppressive cells; Lymphocytes; Circulating platelets

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)又称为特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是一种由抗体和细胞介导的血小板破坏增多所引起的自身免疫综合征,该病患者比正常人群更具出血倾向^[1]。关于ITP的发病率,国内尚无确切的资料,来自国外的研究估计成人ITP的年发病率约5/100,000~10/100,000^[2-4];而我国台湾地区以及美国、法国的研究都发现在在幼儿和老年人中ITP的发病率更高^[3-5],同时美国及法国的研究数据显示,总体而言女性的发病率略高于男性^[3,4]。导致抗血小板自身免疫的最初事件尚不清楚。在非病理条件下,免疫系统受体液和细胞成分的精细调节。目前已经发现,ITP患者的T细胞异常,辅助性T细胞Th1/Th2比值失衡,T细胞对自体血小板的细胞毒性增强。ITP又存在由B细胞产生主要针对血小板表面蛋白的自身抗体增强,对患者血小板上表达的自身抗原失去免疫耐受。而自体反应性T细胞的异常增殖导致对血小板抗原免疫耐受性的破坏,可能是产生自身抗体B细胞增殖上调

的原因^[6]。越来越多的研究表明,包括调节性T细胞(Tregs)、调节性B细胞(Bregs)、骨髓来源抑制性细胞(MDSCs)、间充质基质细胞(MSCs)等在内的免疫抑制性细胞在ITP发病过程中发挥着重要作用,了解其相关机制有望为ITP的靶向治疗提供新的途径。

1 调节性T细胞

Tregs存在于健康人外周血和脾脏中,占单个核细胞1%~2%,CD4⁺T淋巴细胞的5%~10%,在自身免疫性疾病的发生和发展中起重要作用^[7]。Tregs是限制免疫和保证免疫耐受的关键检查点,目前研究较多的是检测CD4⁺CD25⁺Treg细胞。与正常对照相比,ITP患者,尤其是活动性ITP患者和未缓解ITP患者,其外周Treg数量明显减少^[8-10],而治疗有效的ITP患者,Treg数量会增高^[11-15]。

此外,滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)为新近发现的效应性T细胞亚群,是辅助生发中心B细胞产生抗体的主要细胞,其作用可被滤泡调节性T细胞(follicular regulatory T cell, Tfr)所抑制。梁兴林等^[16]研究发现,ITP患者CD4⁺T细胞中Tfh细胞比例高于健康对照组,Tfr细胞比例、Tfr/Tfh比值低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。因此认为,Tfr/Tfh比值失衡在ITP发病过程中可能起到重要的作用。

基金项目:1.国家自然科学基金项目(编号:81774258);2.上海市名老中医学术经验研究工作室项目(编号:SHGZS-2017019)

作者简介:陆皓(1987.10-),男,上海人,博士研究生,主治医师,主要从事中医药治疗血液病的相关研究

通讯作者:周永明(1966.6-),男,上海人,硕士,主任医师,教授,主要从事中医药治疗血液病的相关研究

目前已发现有些药物在改善 ITP 患者疗效的同时可提升 Treg 细胞水平。如新诊断为 ITP 的成人患者 CD39⁺Treg 细胞不仅数量减少,而且 CD39 酶活性受损。大剂量地塞米松治疗后,上述两种缺陷均见逆转^[17]。有研究^[18]对 72 例 ITP 患者分别采用常规剂量和大剂量地塞米松治疗 7~14 d 后,结果显示患者血小板计数提高,同时 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平明显提高,且大剂量地塞米松疗效及 Treg 细胞水平均明显优于常规剂量组。

目前,以 Treg 为靶标的 ITP 治疗取得了不小进展。然而,Treg 功能的恢复是缓解疾病的直接原因,或仅仅是免疫耐受恢复的一个标志尚不清楚。因为,也有研究表明 ITP 患者外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺水平表现为升高^[19];另外还有研究表明,ITP 患者在外周血中以 CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺定义的 Treg 细胞与正常对照无差异^[20-22],但在其他组织如骨髓和脾脏中 Treg 数量也是减少的^[20,21]。出现以上不同的研究结果,可能在于 ITP 患者的发病机制具有异质性,也可能与所述研究的样本量大小、疾病活动程度、年龄、种族差异等因素有关。值得强调的是,Treg 细胞有不同标志物不容忽视,目前为止,检测到的 Treg 细胞的标记物不同,包括 CD4⁺CD25⁺、CD4⁺Foxp3⁺、CD4⁺Foxp3⁺CD25⁺、CD4⁺Foxp3⁺CD127^{low}、CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 等不同表型^[23]。

迄今大多数研究表明,Treg 的数量和功能的异常在 ITP 发病中起到了一定的作用,较低的 Treg 频率导致自我耐受性的下降,据此可以为开发特异性免疫调节疗法奠定基础。此外,Treg 频率对儿童慢性 ITP 的自然过程和长期结局具有预后意义^[11]。

2 调节性 B 细胞

Breg 是 B 细胞的一种亚型,Wolf SD 等^[24]首次提出了 B 细胞在自身免疫性疾病具有负性调节作用。Mizoguchi A 等^[25,26]将其命名为调节性 B 细胞,并认为 Breg 可以通过产生负向细胞因子(如 IL-10 与 TGF- β)参与免疫调节或通过细胞与细胞间的直接接触而发挥负向免疫调节作用。目前 Breg 细胞表面标志物报道众,Claudia M 等^[27]统计人类 Breg 细胞免疫分型包括 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}、CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺、CD19⁺CD38⁺CD1d + IgM + CD147⁺、CD25^{hi}CD71^{hi}CD73^{lo}、CD27^{int}CD38^{hi}、CD39⁺CD73⁺等。目前认为^[28,29],Breg 在 ITP 患者外周血中明显低于正常对照组,Breg 可通过分泌细胞因子 IL-10 及 TGF- β 抑制反应性 T 细胞的活性及抑制 B 细胞产生抗体,并能促进 Treg 的分化与增殖而介导机体免疫耐受,其功能失调及数量减少可能导致自身免疫病的发生。

ITP 患者体内存在 Breg 的免疫缺陷,探讨针对 Breg 靶向治疗,抑制 ITP 的发生发展,可望为 ITP 的

治疗提供新的思路。Fang J 等^[30]研究发现,49 例 ITP 患儿 CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg 的频率明显低于正常对照组,经甲基强的松龙加静脉注射免疫球蛋白治疗后,CD19⁺CD24^{high}CD38^{high} Breg 水平基本恢复正常。韩晓丹等^[31]给予 ITP 患者利妥昔单抗、地塞米松、环磷酰胺治疗 2 周,结果发现 12 例患者中 6 例(50.00%)获得完全缓解,4 例(33.33%)部分缓解,总有效率达 83.33%;此外,患者的血小板计数和外周血中 Breg 细胞、Treg/Th17 比值较治疗前升高,差异均有显著统计学意义($P < 0.05$)。

总之,以 Breg 细胞为靶标的研究虽取得了一定进展,但是在一个复杂的分子网络中,Breg 细胞作为一个调节细胞和效应细胞在多大程度上发挥作用仍具有很大深入探索空间。

3 骨髓来源的抑制性细胞

MDSCs 是一群来源于髓系,且未分化成熟的异质性免疫抑制细胞,其特点是能够显著抑制 T 细胞应答,并在肿瘤、炎症和感染等状态下扩增^[32]。MDSCs 的表型是异质的,但这些细胞大多是人类的 CD33⁺/CD11b⁺/HLA-DR⁻未成熟髓样细胞^[33]。MDSC 通过分泌精氨酸酶、一氧化氮合酶(iNOS)和活性氧(ROS)抑制 T 细胞异常活化^[34],与 Treg 细胞具有相似的功能。此外,MDSC 对 Treg 细胞的分化和成熟至关重要^[35]。由于 Treg 细胞在 ITP 发病机制中具有重要作用,因此推测 MDSCs 也可能参与 ITP 的免疫失调机制。大量研究表明^[36-38],经糖皮质激素治疗后完全缓解的 ITP 患者的 MDSCs 数量明显高于对照组;同时新诊断的 ITP 患者的 MDSCs 明显高于复发的 ITP 患者,同时低于完全缓解组。但目前针对 MDSCs 为靶标的 ITP 疗效相关性研究数量尚有限。有关 MDSCs 在 ITP 发生发展中的作用有待进一步深入研究,期待有新的发现。

4 间充质基质细胞

MSCs 是一种间充质来源、非造血的干细胞,具有自我更新的能力。骨髓源性间充质干细胞(BM-MSCs)是造血微环境中的重要组成部分,分泌多种细胞因子,包括白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 10、白介素 11、前列腺素、干细胞因子(SCF)和白血病抑制因子,可诱导巨核细胞的生物发生和成熟。而巨核细胞生成的任何阶段的改变都会影响血小板的产生。MSCs 可通过改变树突状细胞、效应 T 细胞(Th1 和 Th2)和自然杀伤细胞的细胞因子分泌功能,在生理条件下诱导免疫抑制或耐受表型。这些细胞最重要的特性之一是它们的免疫抑制功能,包括适应性和先天性免疫反应。在不同的自身免疫性疾病中观察到 MSCs 的功能损害。MSCs 缺陷在 ITP 的发病机制中也起着作用^[6]。研究表明^[39],ITP 患者的

MSCs的特点是凋亡细胞数量增加,抑制活化T细胞增殖的能力降低。有缺陷的骨髓间充质干细胞目前正在被探索作为治疗ITP的潜在靶点。有报道称血小板衍生生长因子(PDGF-BB)对MSCs具有保护作用。PDGF-BB具有抗细胞凋亡、衰老和免疫调节功能紊乱的作用。一项临床研究显示^[40],4例ITP患者接受人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)治疗,其中3例患者在12个月内达到完全缓解,1例患者在24个月内达到完全缓解。hUC-MSC移植至产生效应的中位时间为12.5 d。首次hUC-MSCs移植后未使用其他免疫抑制药物,hUC-MSC移植期间及术后(中位随访期17个月)均无严重不良反应,因而hUC-MSC移植是治疗慢性难治性ITP的一种合理的抢救性治疗方法。

MSCs具有免疫调节特性。Ping Z等^[41]对ITP小鼠采用BM-MSC移植治疗发现,ITP小鼠血小板(PLT)计数显著升高;与此同时,BM-MSC组细胞因子(TGF-1、IL-10)、Treg细胞比例、Foxp3 mRNA表达水平均明显增高。该研究结果表明,BM-MSCs主要通过分泌抑制细胞因子和上调Treg来提高PLT计数,这可能为人类ITP治疗提供新的方案。另一些研究也有类似发现,陶艳玲的研究显示^[42],BM-MSCs治疗可以升高ITP小鼠血小板水平,对ITP小鼠治疗具有一定的效果;其有效的治疗机制可能与调节Treg水平和抑制Th1细胞分泌促炎细胞因子,促进Th2细胞分泌抗炎细胞因子有关。体外实验发现^[43,44],MSCs可显著上调ITP患者及正常人T淋巴细胞中CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞比例及CD4⁺CD25⁺/CD4⁺比值,下调ITP患者CD8⁺T淋巴细胞增殖,抑制ITP患者Th1类细胞因子的表达。

5 耐受性树突状细胞

树突状细胞(DC)在免疫系统中扮演免疫应答和免疫耐受两个角色,其免疫应答功能主要包括抗原提呈(主要由imDC执行)和免疫激活(主要是mDC发挥作用)。而发挥免疫耐受功能的DC,被称之为耐受性树突状细胞(tDC)或DCreg。tDC通过参与中枢耐受期间胸腺中自反应T细胞的阴性选择来促进免疫耐受^[45-47]。DC还通过各种机制,包括如细胞因子IL-10、IL-27和TGFβ的表达,限制吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)的表达,并控制细胞外水平的三磷酸腺苷(ATP)和腺苷^[48-54],限制效应T细胞并促进外周血Treg分化。有研究证实^[55],在ITP小鼠模型中,tDC可抑制血小板计数的下降和血清IFN-γ水平的升高。树突状细胞(DCs)可与Tregs相互作用,诱导耐受性表型。研究发现,DCs除了具有免疫原性外,通过表达免疫调节酶吡啶胺2,3-二加氧酶1(IDO1)诱导Treg来维持自身抗原耐受性也至关重要;反过来,Treg会调节DCs的成熟度和/或功能。

ITP患者显示成熟DCs将T细胞转化为Treg的能力降低。此外,Treg产生IL-10能力降低。总之,ITP患者Tregs和DCs之间的交互作用受到阻碍,并起到致病作用^[54,55]。动物实验发现^[60]:耐受性树突状细胞可以经尾静脉迁移至脾脏并发挥作用,从而明显升高ITP小鼠的血小板数目、降低体内IFN-γ的水平;耐受性树突状细胞缓解ITP小鼠症状的治疗机制可能是通过上调小鼠体内Treg细胞的比例实现。

6 自然杀伤细胞

NK细胞是一类在宿主防御和免疫监视中发挥着重要作用的天然淋巴细胞^[61]。既往认为NK细胞的主要作用是杀伤细胞,但是越来越多的研究表明NK细胞不仅是重要的固有免疫细胞,同时也具有调控适应性免疫的作用。NK细胞不是单一功能的同源性细胞群,而是具有多种不同功能的亚群。局部微环境和特定的细胞间接触可以决定NK细胞的发育和功能。在病理过程微环境中,NK细胞在接触局部炎症因子后诱导程序性分化和增殖,最终产生具有不同功能的亚群。魏海明等^[62]按照功能将这些亚群分为NKtolerant、NKcytotoxic和NKregulatory等。近年有研究发现,NK细胞作为一种免疫调节细胞,在ITP患者外周血中数量减少,发育障碍、功能降低^[59-61]。张玉娇研究^[62]发现,ITP患者体内NK细胞数量及功能下降,其分化发育过程亦存在异常,且ITP患者外周血中NK细胞比例与血小板计数呈正相关,与杀伤T细胞及B细胞呈负相关。因此认为ITP患者外周血NK细胞数量及活性的下降导致其对自身反应性B细胞及杀伤T细胞抑制功能下降,从而导致疾病的发生和发展。但也有研究发现,原发性ITP患者外周血CD3⁺CD56⁺NK细胞均在正常范围内,未观察到明显抑制或激活NK细胞受体的表达发生重大变化,相比之下,ITP患者NK细胞产生IFNγ的水平低于健康对照组^[63]。虽然不同研究结果存在差异可能基于ITP发病机制存在异质性,但NK细胞在ITP发生发展中是否起作用,如何起作用有待进一步论证。

7 巨噬细胞

巨噬细胞源自单核细胞,而单核细胞又来源于骨髓中的前体细胞。因此,巨噬细胞也可看作一种髓源性细胞。巨噬细胞是具有多种作用的异质性细胞,在先天性免疫和适应性免疫中起着关键作用。根据外界不同的刺激,巨噬细胞可以向不同的方向极化,主要分为M1型巨噬细胞,亦称为经典活化的巨噬细胞,以及M2型巨噬细胞,也称为替代活化的巨噬细胞,分别与T细胞亚群中Th1型和Th2型细胞的功能相对应,具有不同的免疫功能。M1型巨噬细胞为促炎型,主要分泌TNF-α、IL-1β等炎症因子;M2型巨噬细胞为抑炎型,主要分泌IL-10、TGF-β等细胞因子,可以诱导Tregs细胞的生成^[64]。近年许多研

究发现,ITP 患者的单核细胞源性巨噬细胞 M1 标记物表达增加,免疫抑制功能受损,即 M1 标记的巨噬细胞极化异常,M1/M2 失衡参与了 ITP 的发病机制。有实验表明,促进 M1 型巨噬细胞凋亡,上调 M2 型巨噬细胞表达,有可能促使原发性 ITP 使疾病得到缓解^[65]。地塞米松(HD-DXM)已被公认为 ITP 患者的一线治疗用药^[66,67],全反式维甲酸(ATRA)也具有广泛的免疫调节作用,也被应用于多种药物治疗无效的 ITP 患者中^[67]。临床观察发现,与健康对照组相比,ITP 患者的巨噬细胞具有更高的吞噬能力。在 ITP 患者中,单核细胞和巨噬细胞中检测到 TNF- α 的分泌增加,巨噬细胞可以直接破坏血小板。HD-DXM 或 ATRA 治疗,通过降低 M1 标记表达和增加 M2 标记表达可纠正 M1/M2 失衡。此外,HD-DXM 或 ATRA 调节的巨噬细胞抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞增殖,并扩增 CD4⁺CD49⁺LAG3⁺型 T 调节细胞,使 T 细胞因子向 Th2 方向移动,即使用 HD-DXM 或 ATRA 治疗后,应答者表现出明显诱导出巨噬细胞 M2 样表型和免疫抑制功能^[33,68]。这些发现揭示了 ITP 的新机制,为 ITP 的治疗提供了新的策略。

8 总结

ITP 的发病机制非常复杂,患者对不同治疗的反应非常不一致,但 ITP 是一组具有共同特征的疾病,即对血小板抗原免疫耐受丧失和原发凝血功能障碍,免疫失调是其本质。随着研究的深入,调节性免疫细胞的负性调节作用越来越受到重视。其中 Treg 无疑在免疫抑制中扮演了重要的角色,对于 ITP 的发病与治疗都有十分重要的意义。虽然免疫抑制性细胞在 ITP 发病过程作用的研究还有待深入,但是现有的研究已充分显示包括调节性 B 细胞、骨髓来源的抑制性细胞、间充质基质细胞、耐受性树突状细胞、NK 细胞、巨噬细胞等细胞所起的作用也不可忽视。大量研究表明,ITP 的发病不是单一类或几类免疫细胞数量或功能发生异常而导致的,围绕着 Treg、Breg 及各种细胞共同参与织就了一张免疫失调的“大网”。理清这些细胞间的关系及相互作用有助于更好的探索 ITP 的真正病机,尤其是探明这些细胞的共同通路以及细胞因子相互作用有助于提高对 ITP 发病机制的认识,从而提高临床对该病的治疗。

参考文献:

[1]Levine DN,Brooks MB.Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas [J].Veterinary Clinical Pathology,2019,48(Suppl1):17-28.
[2]Terrell DR,Beebe LA,Vesely SK,et al.The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults:A critical review of published reports[J].American Journal of Hematology,2010,85(3):174-180.

[3]Moulis G,Palmaro A,Montastruc JL,et al.Epidemiology of incident immune thrombocytopenia:a nationwide population-based study in France[J].Blood,2014,124(22):3308.
[4]Lee EJ, Lee AI.Thrombocytopenia [J].Prim Care,2016,43 (4): 543-557.
[5]Hung GY, Lee CY, Yen HJ, et al. Incidence of immune thrombocytopenia in Taiwan: a nationwide population-based study[J]. Transfusion, 2018, 58(11): 2712-2719.
[6]Marini I, Bakchoul T. Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis[J]. Hamostaseologie, 2019, 39(3): 227-237.
[7]Newland A, Lee EJ, McDonald V, et al. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia [J]. Immunotherapy, 2018, 10(1): 9-25.
[8]周正菊, 张友山, 梁彩霞, 等. ITP 患者外周血 Th9、Th17 和 Treg 细胞水平及 IL-9、IL-17 和 TGF- β 表达在 ITP 发病中的作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1): 180-184.
[9]王明镜, 许勇钢, 丁晓庆, 等. 免疫性血小板减少症患者 Th17/Treg 细胞失衡与特异性转录因子表达异常 [J]. 血栓与止血学, 2018, 24(6): 901-904, 908.
[10]王琦, 计雪强, 邵惠江, 等. 免疫性血小板减少症(ITP)患儿外周血调节性 T 细胞数量减少伴随自噬的降低 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(9): 834-838.
[11]Son BR, Kim JY. Association of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) regulatory T cells with natural course of childhood chronic immune thrombocytopenic purpura [J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(5): 178-182.
[12]Wang J, Li Y, Wang C, et al. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia(ITP): A Meta-Analysis [J]. Biomed Research International, 2018(2018): 1316096.
[13]Liu JX, Zhang HX, Li DP, et al. Curative Efficacy of Rituximab for ITP Patients with Different Sensitivity to Hormone [J]. Journal of Experimental Hematology, 2019, 27(5): 1602-1606.
[14]Lu Y, Cheng L, Li F, et al. The abnormal function of CD39⁺ regulatory T cells could be corrected by high-dose dexamethasone in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Annals of Hematology, 2019, 98(8): 1845-1854.
[15]Wang S, Yang KD, Lin C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy enhances suppressive regulatory T cells and decreases innate lymphoid cells in children with immune thrombocytopenia [J]. Pediatric Blood & Cancer, 2020, 67(2): e28075.
[16]梁兴林, 夏瑞祥, 曾庆曙, 等. Breg Tfh Tfr 细胞在免疫性血小板减少症患者中的表达及意义 [J]. 安徽医学, 2020, 41(6): 625-627.
[17]刘兆玉, 姜波. 不同剂量地塞米松对免疫性血小板减少症疗效及调节性 T 细胞的影响 [J]. 中国基层医药, 2019, 26(10): 1250-1252.
[18]刘伯轩. 大剂量地塞米松对免疫性血小板减少症患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 淋巴细胞水平的影响研究 [J]. 临床研究, 2020, 28(10): 116-117.
[19]Sollazzo D, Polverelli N, Palandri F, et al. Circulating CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ cells are increased in patients with immune throm-

- bocytopenia[J].Immunol Lett,2015,166(1):63-64.
- [20]Wang Q,Li J,Yu TS,et al.Disrupted balance of CD4⁺T-cell subsets in bone marrow of patients with primary immune thrombocytopenia[J].International Journal of Biological Sciences, 2019,15(13):2798-2814.
- [21]Song Y,Wang YT,Huang XJ,et al.Abnormalities of the bone marrow immune microenvironment in patients with immune thrombocytopenia[J].Annals of Hematology,2016,95(6):1-7.
- [22]Yu J,Heck S,Patel V,et al.Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J].Blood,2008,112(4):1325-1328.
- [23]Rodríguez-Perea AL,Arcia ED,Rueda CM,et al.Phenotypical characterization of regulatory T cells in humans and rodents [J].Clin Exp Immunol,2016,185(3):281-291.
- [24]Wolf SD,Dittel BN,Hardardottir F,et al.Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Induction in Genetically B Cell deficient Mice[J].Journal of Experimental Medicine,1996,184(6): 2271-2278.
- [25]Mizoguchi A,Mizoguchi E,Takedatsu H,et al.Chronic Intestinal Inflammatory Condition Generates IL-10-Producing Regulatory B Cell Subset Characterized by CD1d Upregulation [J].Immunity,2002,16(2):219-230.
- [26]Mizoguchi A,Bhan AK.A Case for Regulatory B Cells[J].The Journal of Immunology,2006,176(2):705-710.
- [27]Claudia M,Madhvi M.The expanding family of regulatory B cells[J].International Immunology,2015(10):10.
- [28]Zhu SR,Chen HY,Wang MJ,et al.Level of Regulatory B Cells in Patients with Immune Thrombocytopenia and Its Clinical Significance [J].Journal of Experimental Hematology,2019,27 (1):175-179.
- [29]DI ZX,Geng Y,Sun XL,et al.Expression of CD19⁺B Cells and Involvement of Serum Breg in Pathogenesis of Immune Thrombocytopenia [J].Journal of Experimental Hematology, 2019,27(3):911-915.
- [30]Fang J,Lin L,Lin D,et al.The imbalance between regulatory memory B cells reveals possible pathogenesis involvement in pediatric immune thrombocytopenia [J].Hematology,2019,24 (1): 473-479.
- [31]韩晓丹,周健,喻凤宽,等.利妥昔单抗克隆抗体和地塞米松联合环磷酰胺治疗复发难治的免疫性血小板减少症[J].中国实验血液学杂志,2016,24(1):162-166.
- [32]Veglia F,Perego M,Gabrilovich D.Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J].Nature Immunology,2018,19(2):108-119.
- [33]Shao X,Wu B,Cheng L,et al.Distinct alterations of CD68⁺CD163⁺M2-like macrophages and myeloid-derived suppressor cells in newly diagnosed primary immune thrombocytopenia with or without CR after high-dose dexamethasone treatment [J].Journal of Translational Medicine,2018,16(1):48.
- [34]李海文,戴夫,彭琼,等.髓系来源的抑制性细胞免疫学特点及其在自身免疫性疾病中的作用[J].中华微生物学和免疫学杂志,2011,31(7):667-670.
- [35]吴昊,伊焕发,杨永广.MDSC在自身免疫疾病中的作用[J].中国免疫学杂志,2017,33(3):321-327,332.
- [36]Liu YW,Qu W,Wang HQ,et al.Number and Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Patients with Adult Primary Immune Thrombocytopenia [J]. Journal of Experimental Hematology,2018,26(4):1151-1155.
- [37]Zhou J,Zhou Y,Wen J,et al.Circulating myeloid-derived suppressor cells predict disease activity and treatment response in patients with immune thrombocytopenia [J].Brazilian Journal of Medical&Biological Research,2017,50(2):e5637.
- [38]Hou Y,Feng Q,Xu M,et al.High-dose dexamethasone corrects impaired myeloid-derived suppressor cell function via Ets1 in immune thrombocytopenia [J].Blood,2016,127 (12):1587-1597.
- [39]Zhang D,Li H,Ma L,et al.The defective bone marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with chronic immune thrombocytopenia[J].Autoimmunity,2014,47(8):519-529.
- [40]Wang X,Yin X,Sun W,et al.Intravenous infusion umbilical cord-derived mesenchymal stem cell in primary immune thrombocytopenia:A two-year follow-up [J].Experimental&Therapeutic Medicine,2017,13(5):2255-2258.
- [41]Ping Z,Zhang G,Liu X,et al.Mesenchymal stem cells improve platelet counts in mice with immune thrombocytopenia [J].Journal of Cellular Biochemistry,2019,120(5):11274-11283.
- [42]陶艳玲.小鼠骨髓源间充质干细胞对小鼠ITP模型治疗作用及机制的研究[D].青岛大学,2017.
- [43]赵霞,丁慧芳,刘国强,等.间充质干细胞体外对ITP患者CD4⁺CD25⁺T细胞影响[J].中国免疫学杂志,2013,29(5):490-494.
- [44]徐玲珑,吴迪炯,邵科钉,等.骨髓间充质干细胞下调免疫性血小板减少症患者CD8⁺T淋巴细胞及Th1类细胞因子表达的体外研究[J].浙江中医药大学学报,2016,40(4):245-252.
- [45]Bonasio R,Scimone ML,Schaerli P,et al.Clonal deletion of thymocytes by circulating dendritic cells homing to the thymus [J].Nature Immunology,2006,7(10):1092-100.
- [46]Ohnmacht C,Pullner A,King SBS,et al.Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity [J].Journal of Experimental Medicine,2009,206(3):549-559.
- [47]Quintana FJ,Yeste A,Mascanfroni ID.Role and therapeutic value of dendritic cells in central nervous system autoimmunity [J].Cell Death&Differentiation,2015,22(2):215-224.
- [48]Akbari O,Dekruyff RH,Umetzu DT.Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen[J].Nature Immunology,2001,2(8):725-731.
- [49]Munn DH,Sharma MD,Lee JR,et al.Potential Regulatory Function of Human Dendritic Cells Expressing Indoleamine 2,3-Dioxygenase[J].Science,2002,297(5588):1867-1870.
- [50]Travis MA,Reizis B,Melton AC,et al.Loss of integrin alpha (v)beta8 on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice[J].Nature,2007,449(7160):361-365.
- [51]Mascanfroni ID,Yeste A,Vieira SM,et al.IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39 [J].Nature Immunology,2013,14(10):1054-1063.

(上接第27页)

- [52]Mahnke K,Qian Y,Knop J,et al.Induction of CD4⁺/CD25⁺ regulatory T cells by targeting of antigens to immature dendritic cells[J].Blood,2003,101(12):4862.
- [53]Fu J,Zhang A,Ju X.Tolerogenic Dendritic Cells as a Target for the Therapy of Immune Thrombocytopenia [J].Clin Appl Thromb Hemost,2012,18(5):469.
- [54]Ling Y,Cao X,Yu Z,et al.Circulating dendritic cells subsets and CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone[J].European Journal of Haematology,2010,79(4):310-316.
- [55]Catani L,Sollazzo D,Trabanelli S,et al.Decreased expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in dendritic cells contributes to impaired regulatory T cell development in immune thrombocytopenia[J].Annals of Hematology,2013,92(1):67-78.
- [56]付金秋.耐受性树突状细胞诱导免疫性血小板减少症小鼠免疫耐受的实验研究[D].山东大学,2015.
- [57]Vito CD,Mikulak J,Mavilio D.On the Way to Become a Natural Killer Cell[J].Frontiers in Immunology,2019(10):1812.
- [58]魏海明,田志刚.NK细胞的发育分化与功能极化[J].中国免疫学杂志,2014,30(1):14-17.
- [59]Zhao Z,Yang L,Yang G,et al.Contributions of T Lymphocyte Abnormalities to Therapeutic Outcomes in Newly Diagnosed Patients with Immune Thrombocytopenia [J].PloS One, 2015,10(5):e0126601.
- [60]Talaat RM,Elmaghraby AM,Barakat SS,et al.Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[J].Clinical & Experimental Immunology,2014,176(2):291-300.
- [61]Ebbo M,Audonnet S,Grados A,et al.NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia [J].Clinical Immunology,2017(177): 18-28.
- [62]张玉娇.免疫性血小板减少症患者NK细胞数量及功能研究[D].天津医科大学,2017.
- [63]阮经艳.探讨成人原发免疫性血小板减少症患者外周血淋巴细胞亚群变化及其临床意义[D].昆明医科大学,2017.
- [64]赵雅境.调节单核/巨噬系统和CD4⁺T细胞系统在ITP免疫耐受重建中的作用研究[D].山东大学,2019.
- [65]刘媛媛,刘方媛,刘禄社,等.原发免疫性血小板减少症患者骨髓组织中T细胞和巨噬细胞表达水平及临床意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(2):117-119.
- [66]Provan D,Arnold DM,Bussel JB,et al.Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J].Blood Advances,2019,3 (22): 3780-3817.
- [67]中华医学会血液学分会血栓与止血学组.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
- [68]Feng Q,Xu M,Yu YY,et al.High-dose dexamethasone or all-trans-retinoic acid restores the balance of macrophages towards M2 in immune thrombocytopenia[J].Journal of Thrombosis&Haemostasis,2017,15(9):1845-1858.

收稿日期:2021-01-06;修回日期:2021-01-26

编辑/成森