

外周血 NK 细胞与原发免疫性血小板减少症相关性的 Meta 分析

李晓靖,周永明,李 洋,朱文伟

(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: **目的** 系统评价外周血自然杀伤 (NK) 细胞与原发免疫性血小板减少症 (ITP) 的相关性。**方法** 全面检索 PubMed、Springer Link、OVID、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(Sino Med)、万方医药期刊数据库(WAN FANG)等,查找关于 NK 细胞与 ITP 相关的研究,利用 ReviewManager 5.3 软件对纳入的研究进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 7 项病例对照研究,共有 514 例研究对象,其中 ITP 组 302 例,对照组 212 例。Meta 分析结果显示外周血 NK 细胞水平与 ITP 之间有显著的相关性($MD=-5.58, 95\%CI: -8.00 \sim -3.15, P<0.000\ 01$);亚群分析结果显示外周血 NK 细胞水平与新诊断 ITP 存在明显相关性($MD=-4.89, 95\%CI: -9.39 \sim -0.39, P=0.03$)。**结论** 外周血 NK 细胞水平与 ITP 之间有显著的相关性,靶向异常的 NK 细胞可能对 ITP 的发生、发展具有影响,为其治疗方案提供了理论基础。

关键词: NK 细胞;原发免疫性血小板减少症;免疫耐受

中图分类号: R593.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.01.013

文章编号: 1006-1959(2024)01-0072-06

Meta-analysis of the Correlation Between Peripheral Blood NK Cells and Primary Immune Thrombocytopenia

LI Xiao-jing, ZHOU Yong-ming, LI Yang, ZHU Wen-wei

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

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the correlation between peripheral blood natural killer (NK) cells and primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Pub Med, Springer Link, OVID, China national knowledge infrastructure (CNKI), VIP Chinese Sci-tech Periodicals (VIP), China Biomedical Literature Service System (Sino Med), Wanfang Medical Periodicals (WAN FANG) were searched comprehensively to find the studies on the relationship between NK cells and ITP. Meta-analysis was performed on the included studies using Review Manager 5.3 software. **Results** Finally, 7 case-control studies were included, with a total of 514 subjects, including 302 in the ITP group and 212 in the control group. The results of Meta-analysis showed that there was a significant correlation between peripheral blood NK cell level and ITP ($MD=-5.58, 95\%CI: -8.00$ to $-3.15, P<0.000\ 01$). The results of subgroup analysis showed that the level of NK cells in peripheral blood was significantly correlated with the newly diagnosed ITP ($MD=-4.89, 95\%CI: -9.39$ to $-0.39, P=0.03$). **Conclusion** There is a significant correlation between peripheral blood NK cell level and ITP. Targeted abnormal NK cells may have an impact on the occurrence and development of ITP, which provides a theoretical basis for its treatment plan.

Key words: NK cell; Primary immune thrombocytopenia; Immune tolerance

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性疾病,临床表现主要为无症状血小板减少或轻度的皮

肤和粘膜出血,严重者出现颅内或内脏出血等^[1]。ITP 的发病机制较为复杂,多由于免疫介导的血小板破坏增多或血小板生成不足,并涉及体液免疫和细胞免疫。自然杀伤(natural killer, NK)细胞作为机体关键免疫调节细胞,主要介导固有免疫应答,参与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等多个自身免疫性疾病的发生、发展,并且在 ITP 的发病中发挥至关重要作用^[2-4]。NK 细胞可以介导机体免疫细胞的吞噬功能及细胞毒性作用,参与调控多个免疫细胞,对 B 细胞的增殖、分化具有抑制作用,减少自身抗体的产生,并且 NK 细胞能够促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的分化,恢复或者重建机体

基金项目:1.国家自然科学基金面上项目(编号:81973798);2.上海市临床重点专科建设项目(编号:shslczdzk05201);3.周永明全国名老中医药专家传承工作室(编号:国中医药人教函[2022]75号);4.上海中医药大学名老中医药专家学术经验研究工作室建设项目(编号:SZYMZYGS4018)

作者简介:李晓靖(1992.10-),女,山东烟台人,博士研究生,主要从事中医学治疗血液病的研究

通讯作者:朱文伟(1972.6-),男,河南禹州人,博士,主任医师,主要从事中医学治疗血液病临床和实验研究

免疫耐受,进而减少血小板的破坏^[5,6]。NK 细胞通过调节其他免疫细胞,致使血小板破坏,参与 ITP 的发病。目前有较多的关于外周血 NK 细胞与 ITP 相关性的研究,但是两者之间的相关性尚缺乏系统评价。因此,本研究通过 Meta 分析的方法收集所有相关研究的实验数据进行系统性分析,旨在为今后的研究提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 本 Meta 分析研究遵循 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)规范进行^[7]。文献检索数据库选择 PubMed、Springer Link、OVID、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学文献服务系统(Sino Med)、万方医药期刊数据库(WAN FANG)等。中文检索词为:“免疫性血小板减少症”“免疫性血小板减少性紫癜”“特发性血小板减少性紫癜”和“NK 细胞”“自然杀伤细胞”,各自以不同两者配对使用;英文检索词为:“immune thrombocytopenia”“ITP”“thrombocytopenic purpura”“idiopathic thrombocytopenic purpura”“immune thrombocytopenic purpura” and “natural killer cell”“NK”,各自以不同两者配对使用。检索时间为建库至 2022 年 11 月 7 日,检索语言不限制。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究设计类型为病例对照研究;②纳入患者被确诊为 ITP 的患者,符合《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)》诊断标准,性别不限,年龄为 18 岁以上;③涉及检测外周血 NK 细胞水平的研究,原文献研究当中的 NK 细胞表达情况用均值和标准差的形式来表示;④原始文献为公开发表文献。

1.2.2 排除标准 ①重复发表或针对同一研究对象的多个文献,则纳入其中质量最好的或样本量最大的;②纳入研究的样本量小于 10 或者样本量不详的文献;③数据不完整,无法获取原始数据统计的文献;④动物实验研究类文献;⑤无法获取原文的文献;⑥会议论文、学位论文;⑦综述文献。

1.3 数据提取与整理 由 2 名研究者独立对纳入的文献进行数据提取、整理和质量评价,结果不同时经商讨决定,商讨意见不能统一时,请该研究领域较权威的专家进行判定。文献提取的内容包括:作者、发表时间、样本量、实验组 NK 细胞水平、对照组 NK

细胞水平。

1.4 文献质量评价 使用 Cochrane 协作网风险评估工具进行文献质量评价,2 位研究者独立地对所纳入文献的随机分配产生方法、分配方案隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告、其他偏倚分别进行评价,以上内容采用低风险(low risk)、高风险(high risk)、风险情况不详(unclear risk)方法进行判定;若在评判过程中两位研究者的意见产生歧义,则由双方协商讨论或者由第 3 位专家参与评判解决。

1.5 统计学方法 使用统计软件 ReviewManager 5.3 进行数据分析,对于文献中的连续性资料外周血 NK 细胞水平统一采用均数差(mean difference, MD)及其 95%可信区间(confidence interval, CI)为疗效分析统计量,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。分析文献异质性,差异性水平以 $P = 0.1$ 为阈值, $P < 0.1$ 则存在异质性,同时应用 I^2 值检验异质性大小, $I^2 \geq 50\%$ 采用随机效应模型进行分析;以 $I^2 < 50\%$ 采用固定效应模型进行分析。通过 Deek's 漏斗图,评估潜在的发表偏倚, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 本研究共检索到 808 篇关于 ITP 与 NK 细胞关系的文献,经过查重后,排除重复文献 537 篇,然后阅读标题及摘要,排除非病例对照研究文章、动物实验、综述文献与主题明显不相符的文献,剩余文献阅读全文,排除无法获取原文的文献、无完整数据的文献,最终纳入 7 篇,其中中文 5 篇、英文 2 篇。文献检索流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献基本特征 研究共纳入发表年份在 2006–2018 年间的 7 篇文献,共纳入 514 例研究对象,其中样本量最少 18 例,最多 64 例,7 项研究的对照组均选自体检中心的健康人群,分别抽取晨起 ITP 患者和健康对照者的外周静脉血于抗凝采血管中,应用流式细胞仪检测。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 文献质量评价结果 本次所纳入的文献研究总体质量较好,所有文献均未提及随机分组方法以及分配方案隐藏,判定为风险情况不确定,并且未说明盲法使用情况,亦判定为风险情况不确定,所有文献结果资料均具有完整性,选择性报告未发现偏倚情况,判定为低风险。未发现有其他偏倚情况,全部判定为低风险,见图 2、图 3。

2.4 Meta 分析结果 在此次 ITP 组与对照组外周血 NK 细胞表达水平比较分析中,共纳入 7 项研究,

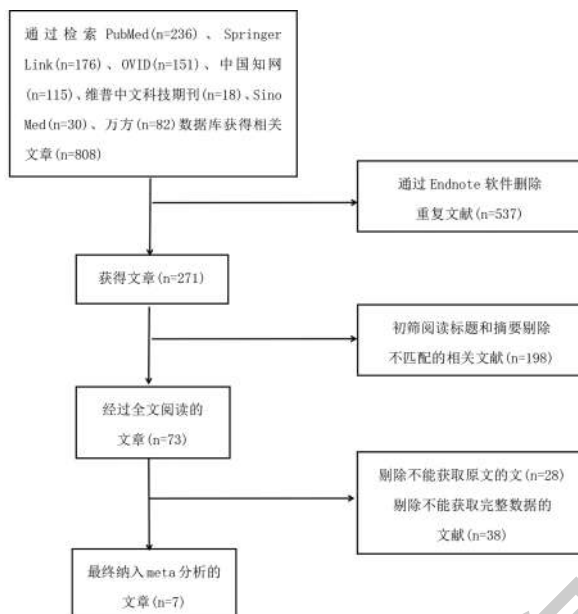


图 1 文献检索流程及结果

表 1 纳入文献基本特征

研究文献	国家	ITP 分型	试验组		对照组		年龄(岁)		NK 细胞的表达水平(%)	
			n	性别(男/女)	n	性别(男/女)	试验组	对照组	试验组	对照组
Zhang J 2018 ^[8]	中国	新诊断 ITP	64	23/41	45	14/31	44.69±18.57	41.24±11.28	9.05±5.53	10.96±5.97
Zhang YJ 2017 ^[9]	中国	新诊断 ITP	22	10/12	20	8/12	14~64	14~55	9.53±3.93	13.72±7.42
张玉娇 2017 ^[10]	中国	新诊断 ITP	34	13/21	30	11/19	50	41	10.99±4.89	14.67±7.24
黄枝宁 2013 ^[11]	中国	ITP	49	15/34	45	12/33	35.6±4.8	35.1±4.9	9.29±5.17	15.26±7.43
陈霄峰 2013 ^[12]	中国	ITP	40	12/18	30	16/24	7.0±10.2	36.1±9.8	10.03±3.68	17.87±6.53
冯建军 2009 ^[13]	中国	ITP	52	14/38	24	6/18	41	42	9.27±3.65	14.57±3.02
张春梅 2008 ^[14]	中国	新诊断 ITP	41	17/24	18	8/10	34.5	32	13.10±2.13	22.50±1.14

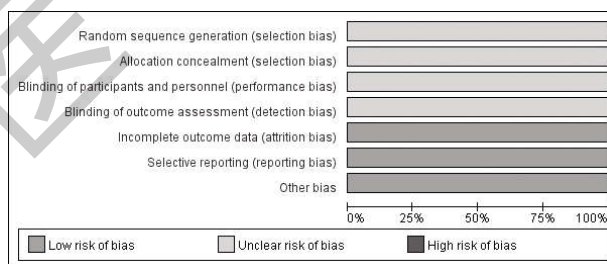


图 2 纳入文献偏倚风险图

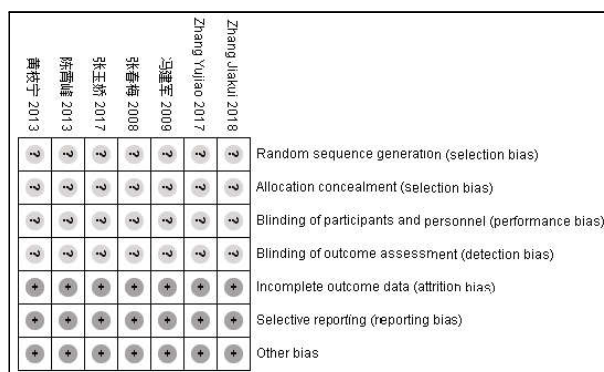


图 3 纳入文献质量评价图

包含英文 2 篇,中文 5 篇,共有 514 例研究对象,其中 ITP 组 302 例,对照组 212 例。异质性检验分析结果显示各个研究之间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=90\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示 ITP 组外周血 NK 细胞表达水平低于正常对照组,差异有统计学意义 ($MD=-5.58$, $95\% CI: -8.00\sim-3.15$, $P<0.000\ 01$),提示外周血 NK 细胞水平与 ITP 之间有显著的相关性,见图 4。在 7 项研究中,ITP 的分型不同,因此进一步根据新诊断 ITP 进行亚组分析,异质性检验分析结果显示各研究之间存在异质性 ($P<0.000\ 01$, $I^2=94\%$),故采用随机效

应模型进行 Meta 分析,结果显示新诊断 ITP 患者的外周血 NK 细胞表达水平低于正常对照组,差异有统计学意义 ($MD=-4.89$, $95\% CI: -9.39\sim-0.39$, $P=0.03$),提示外周血 NK 细胞水平与新诊断 ITP 之间存在明显相关性,见图 5。

2.5 偏倚风险评估 通过 RevMan 5.3 对 NK 细胞表达水平与 ITP 相关性生成漏斗图,纳入的研究在上下部分各有一个散点,其余散点在中线两侧的分布对称度较好,提示文献尚不存在明显的发表偏倚,见图 6。

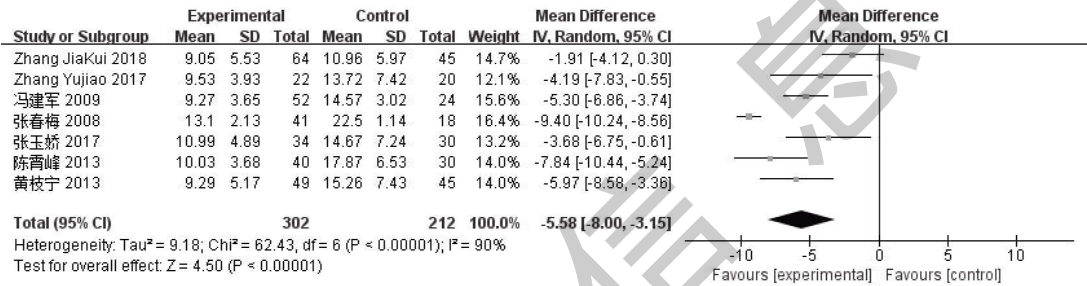


图 4 外周血 NK 细胞水平与 ITP 关系的森林图

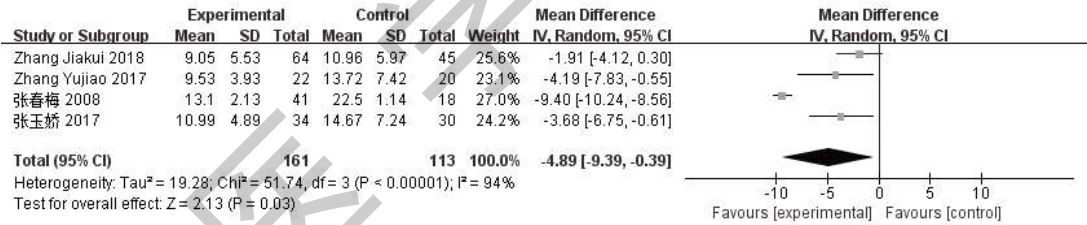


图 5 外周血 NK 细胞水平与新诊断 ITP 关系的森林图

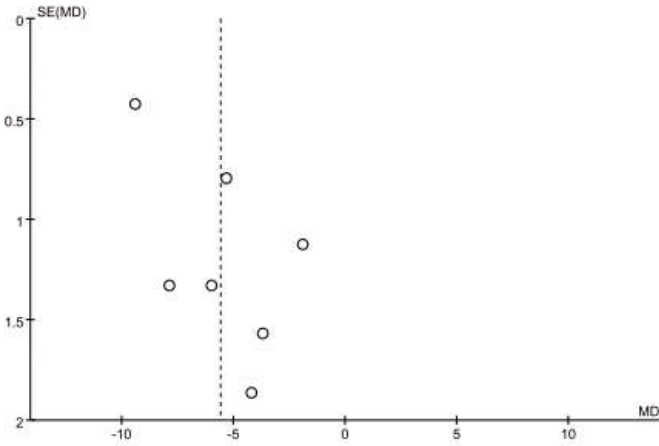


图 6 外周血 NK 细胞水平与 ITP 关系的漏斗图

3 讨论

本研究共纳入 7 篇文献研究 NK 细胞在 ITP 的表达情况,文献以外周血 NK 细胞表达水平为结局指标。对纳入的文献进行异质性检验分析,发现 7 个研究之间存在明显的异质性($P=90\%$),在新诊断 ITP 亚群中具有异质性($P=94\%$),故均采用随机效应模型进行统计分析。本研究结果显示免疫调节细胞 NK 细胞在 ITP 患者外周血中低于对照组,同时亚群结果表明新诊断 ITP 亚群研究中患者的外周血 NK 细胞表达水平低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步提示了 NK 细胞在 ITP 的发病中可能发挥着重要的作用,调控异常的 NK 细胞可能成为 ITP 新的潜在治疗靶点。

较多研究发现,ITP 患者体内 NK 细胞表达水平较正常者存在着显著差异。在新诊断的 ITP 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中, NK 细胞比例显著低于正常对照组,而且 ITP 患者经过泼尼松治疗后,体内 NK 细胞水平明显增加,同时炎性细胞因子 TNF- α 及 IL-6 表达减低,血小板计数显著增加^[15,16]。相关临床研究表明,CD16⁺CD56⁺NK 细胞在 ITP 患儿外周血中比例较健康者明显减低,尤其为急性 ITP 患儿, NK 细胞表达下降与 ITP 患儿发病具有一定联系;同时, ITP 成人患者脾脏中 NK 细胞在自然细胞毒性条件下功能减低^[17-20]。NK 细胞为机体淋巴细胞,调控固有免疫反应,多个细胞因子如 IL-2、IL-12、IL-15 及 IL-18 等可影响 NK 细胞活性^[21]。NK 及其分泌的细胞因子通过诱导细胞凋亡及其细胞毒性作用调控免疫应答,参与 SLE、RA、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等多个自身免疫性疾病的发病^[22-25]。作为机体关键的免疫调控细胞, NK 细胞通过调控多个免疫细胞,如能够抑制 B 细胞的活化,减少自身抗体,并且能够促进 Treg 细胞的分化,抑制炎性因子的分泌,进而减少血小板的破坏^[5,6]。NK 细胞失调在 ITP 的发生、发展过程中具有重要作用。

ITP 是一类常见的自身免疫性疾病,临床表现具有一定的异质性。并且 ITP 的发病机制较为复杂,主要是由于机体免疫耐受机能丧失,激发异常的免疫反应,抗血小板自身抗体生成增多,致使血小板破坏增多、生成不足^[4]。T、B 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞、树突状细胞等免疫细胞在 ITP 免疫耐受失调

中具有重要作用,其中 B 细胞增殖、分化异常上调,产生自身特异性抗血小板抗体,识别血小板为自身抗原进而破坏;另外, Treg 细胞为 T 淋巴细胞的重要部分,具有抑制机体免疫反应、控制免疫过度反应的作用,为维持免疫稳态与免疫耐受重要的调控因子,可根据炎性刺激,分泌相关抑炎因子且抑制自身反应性 T 细胞分化与增殖^[26]。而 Treg 细胞数量及功能减低,导致机体免疫失耐受,促进免疫反应,血小板破坏增多,致使 ITP 发病^[27-29]。NK 细胞为机体先天免疫系统的重要组成部分,可分泌细胞因子干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等,激活后可抑制体内免疫反应,然而 NK 细胞数量及功能下调,则与其他免疫细胞相互作用失调,对 B 细胞分化的抑制能力、Treg 细胞的促进作用降低,致使机体免疫失耐受,破坏血小板,参与 ITP 的发病^[30,31]。黄枝宁^[11]在相关临床研究中表明, NK 细胞数量、活性减低,对 B 细胞增殖的抑制作用下降, B 细胞异常激活发生体液免疫而致使 ITP 发病。由此得出, NK 细胞与 ITP 发病关系密切。

然而本 Meta 分析仍存在诸多不足,纳入的 7 篇文献中研究对象的样本量相对不足,影响研究质量。临床研究所纳入的 ITP 患者疾病的类型、病程未明确,对照组多为体检中心健康人群,易混淆其他疾病人群,因此在合并研究资料时,则存在结局指标异质性偏大的问题。为此,未来需要更多的足够样本量及高质量的临床研究,探究 NK 细胞与 ITP 疾病之间的相关性,以便提供更高价值的循证医学证据。

综上所述,本 Meta 分析发现外周血 NK 细胞表达水平与 ITP 之间具有密切的相关性,靶向异常的 NK 细胞可能对 ITP 的发生、发展具有影响,为今后深入探究 ITP 的发病机制以及治疗方案提供了理论基础。

参考文献:

- [1]Cooper N,Ghanima W.Immune Thrombocytopenia[J].N Engl J Med,2019,381(10):945-955.
- [2]Zhao X,Zhang L,Wang J,et al.Identification of key biomarkers and immune infiltration in systemic lupus erythematosus by integrated bioinformatics analysis[J].J Transl Med,2021,19(1):35.
- [3]Leavenworth JW,Wang X,Wenander CS,et al.Mobilization of natural killer cells inhibits development of collagen-induced arthritis [J].Proc Natl Acad Sci U S A,2011,108 (35):14584-14589.

- [4] Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 620–632.
- [5] Tian Z, Gershwin ME, Zhang C. Regulatory NK cells in autoimmune disease[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(3): 206–215.
- [6] 范秋霞, 王春美, 盛光耀. NK 细胞在儿童免疫性血小板减少症发病和治疗中的意义 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014, 19(4): 210–212.
- [7] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000097.
- [8] Zhang J, Zhang Q, Li Y, et al. Immune dysregulation in primary immune thrombocytopenia patients [J]. *Hematology*, 2018, 23(8): 510–516.
- [9] Zhang YJ, Qu W, Liu H, et al. Research on the negative immune regulation of NK cells in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2017, 38(5): 399–403.
- [10] 张玉娇, 瞿文, 刘惠, 等. 免疫性血小板减少症患者 NK 细胞数量及功能[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(16): 1231–1235.
- [11] 黄枝宇. 特发性血小板减少性紫癜患者外周血淋巴细胞亚群的变化及其临床意义[J]. *广西医学*, 2013, 35(8): 1021–1022.
- [12] 陈霄峰, 梁小裕, 郝雪萍, 等. 成人特发性血小板减少性紫癜患者细胞免疫功能的变化及临床意义 [J]. *浙江实用医学*, 2013, 18(1): 29–30, 67.
- [13] 冯建军, 杨林花, 陈剑芳, 等. ITP 血小板特异性抗体和 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞变化的意义探讨[J]. *临床血液学杂志*, 2009, 22(1): 27–29, 32.
- [14] 张春梅, 朱宁喜, 滕清良. 特发性血小板减少性紫癜患者免疫功能的研究[J]. *泰山医学院学报*, 2008, 29(3): 186–188.
- [15] Chen Z, Qu W, Wang HQ, et al. Relationship of Peripheral Blood IL-37 Expression with T Lymphocytes Subsets and NK Cells in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(4): 1201–1207.
- [16] Xu J, Wang G, Tan S, et al. The clinical effect of Prednisone in combination with Mycophenolate mofetil on idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and its influence on the level of peripheral blood T lymphocytes and NK lymphocytes[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 2108–2112.
- [17] El-Rashedi FH, El-Hawry MA, Helwa MA, et al. Study of CD4⁺, CD8⁺, and natural killer cells (CD16⁺, CD56⁺) in children with immune thrombocytopenic purpura[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(1): 8–14.
- [18] 马文典, 张坤, 王弘, 等. 急性免疫性血小板减少症患儿 NK 细胞、NK 样 T 细胞数量变化及槐杞黄联合糖皮质激素疗效探讨[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(4): 386–389.
- [19] 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]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 291–300.
- [20] 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]. *Clin Immunol*, 2017, 177: 18–28.
- [21] Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 622306.
- [22] Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Elsayh KI, et al. Natural Killer and Natural Killer T Cells in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus: Relation to Disease Activity and Progression[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019, 67(3): 161–169.
- [23] Fathollahi A, Samimi LN, Akhlaghi M, et al. The role of NK cells in rheumatoid arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70 (10–12): 1063–1073.
- [24] Poggi A, Benelli R, Venè R, et al. Human Gut-Associated Natural Killer Cells in Health and Disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 961.
- [25] Ruder J, Rex J, Obahor S, et al. NK Cells and Innate-Like T Cells After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 794077.
- [26] Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg Enhancing Therapies to Treat Autoimmune Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7015.
- [27] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP) [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 16.
- [28] Zhong H, Bussell J, Yazdanbakhsh K. In vitro TNF blockade enhances ex vivo expansion of regulatory T cells in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(2): 274–283.
- [29] Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, et al. CD4⁺ T cell phenotypes in the pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Cell Immunol*, 2020, 351: 104096.
- [30] 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]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 176(2): 291–300.
- [31] Johansson U, Macey MG, Kenny D, et al. The role of natural killer T (NKT) cells in immune thrombocytopenia: is strong in vitro NKT cell activity related to the development of remission? [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(4): 564–565.

收稿日期: 2023-03-16; 修回日期: 2023-03-23

编辑/王萌