

免疫调节机制在免疫性血小板减少症中的研究进展*

徐小凡¹, 李一鸣¹, 徐小虎¹, 代义龙¹综述, 金呈强^{2△}审校

1. 济宁医学院临床学院, 山东济宁 272000; 2. 济宁医学院附属医院检验科, 山东济宁 272007

摘 要:免疫性血小板减少症(ITP)是一种罕见血液学疾病,属于获得性自身免疫性疾病。免疫紊乱是其最主要原因,其发病机制越来越受大家关注。目前研究显示自身抗血小板抗体的产生、Th1 细胞/Th2 细胞及 Th17 细胞/调节性 T(Treg)细胞比例失衡、细胞毒性 T 淋巴细胞高增殖及低凋亡、调节性 B 淋巴细胞数量减少及功能障碍、细胞凋亡、遗传及细胞自噬等在 ITP 的发病机制中发挥关键作用,该文从以上 6 个方面综述了近年发现的参与 ITP 发病的各种复杂机制,以期更全面地了解影响 ITP 发生发展的因素,旨在为 ITP 的治疗提供新的思路和靶点。

关键词:免疫性血小板减少症; 自身抗体; 细胞自噬; 血小板; 免疫

中图分类号:R558+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1332-05

Research progress of immunomodulatory mechanisms in immune thrombocytopenia*

XU Xiaofan¹, LI Yiming¹, XU Xiaohu¹, DAI Yilong¹, JIN Chengqiang^{2△}

1. Clinic College of Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong 272000, China

Abstract: Immune thrombocytopenia (ITP) is a rare hematological disease, belonging to acquired autoimmune disease. Immune disorders are the main cause, and its pathogenesis is getting more and more attention. Current studies have shown that the indicators including the production of autoantipatelet antibodies, imbalance of Th1/Th2 and Th17/Tregs, high proliferation and low apoptosis of cytotoxic T lymphocytes, reduced number and dysfunction of Bregs cells, apoptosis, heredity and autophagy play a key role in the pathogenesis of ITP. This paper reviews various complex mechanisms involved in the pathogenesis of ITP that have been discovered in recent years from the above six aspects, with the aim of providing a more comprehensive understanding of the factors affecting the development of ITP and providing new ideas and targets for the treatment of ITP.

Key words: immune thrombocytopenia; autoantibodies; autophagy; platelet; immunity

免疫性血小板减少症(ITP)又名特发性血小板减少性紫癜,在成人中每年发病率为 3.3/10 万~3.9/10 万,在儿童时期发病率为 1.9/10 万~6.4/10 万^[1],是儿童最常见的出血性疾病。ITP 的实验室检查主要以单纯性血小板减少、出血时间延长、血块收缩不良、产板型巨核细胞减少为特征,主要病因为机体免疫功能紊乱引起血小板破坏增加及生成受损,临床常表现为反复的皮肤黏膜出血,外伤后出血不止,严重者可出现颅内出血,危及生命。成年 ITP 患者中大约 30% 会复发或进展为难治性疾病^[2],儿童 ITP 患者发病多呈现急性、自限性的特点,据统计,有 20% 患儿会发展为慢性 ITP^[3],最近有研究发现,ITP 的发病机制与自身抗体、T 淋巴细胞亚群和 B 淋巴细胞亚群等多因素引起的免疫紊乱有关^[4-6],但目前 ITP 的具体发病机制尚不明确,本文就近年来 ITP 发病机制的研究进展进行论述。

1 自身抗血小板抗体

有研究认为 ITP 患者机体免疫紊乱产生的自身抗血小板抗体破坏血小板生成是 ITP 发病的核心机制^[6],通常以病毒感染、疫苗接种为主要诱因,免疫系统被激活,刺激自身反应性 B 淋巴细胞产生大量自身抗血小板抗体,自身抗血小板抗体与巨核细胞结合可导致巨核细胞成熟障碍和血小板生成减少。有研究证实自身抗体为血小板膜表面糖蛋白(GP)抗体,此类自身抗体主要分为以下两类:抗 GP II b/III a 抗体及抗 GP I b/IX 抗体^[7]。GP II b/III a 和 GP I b/IX 介导血小板聚集和黏附,在止血中发挥重要作用。

GP II b/III a 是血小板膜上数量最多的糖蛋白,是一种整合素复合物,通过与二价纤维蛋白原或血管性血友病因子(vWF)结合来介导血小板的黏附和聚集^[8]。抗 GP II b/III a 抗体依赖于 Fc 受体清除途径,抗 GP II b/III a 抗体与血小板结合,通过 Fcγ 受体介

* 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2010HL038、ZR20219BH050);山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS223);山东省高等学校科技计划项目(J15LL11);山东省中医药科技发展计划项目(2015-244);济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018FKJ096)。

△ 通信作者, E-mail: jincq2008@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20240314.1945.005\(2024-03-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.r.20240314.1945.005(2024-03-15))

导被网状内皮系统的脾和/或肝巨噬细胞吞噬,实现血小板的清除^[9]。

GP I b/IX 是一种膜受体复合物,通过与其最重要的配体 vWF 结合来促进活化的血小板与受损血管壁的内皮细胞和内皮下结构的黏附^[8]。抗 GP I b/IX 抗体是二价抗体,不依赖于 Fc 受体的清除途径。有研究发现抗 GP I b/IX 抗体可诱导血小板和巨核细胞的去唾液酸化,进而损伤细胞外蛋白和血小板的生成和黏附^[10]。在 ITP 小鼠模型中,抗 GP I b/IX 抗体通过神经氨酸酶-1(一种唾液酸酶)向血小板表面的易位,触发血小板去唾液酸化,即其膜聚糖的唾液酸丢失,导致半乳糖暴露,该半乳糖被 Ashwell-Morell 受体识别,从而以 Fc γ 受体独立途径清除血小板^[11]。奥司他韦是一种神经氨酸酶-1 抑制剂,可抑制该模型中血小板的减少^[11],进一步证实了这一机制参与 ITP 的发病。

研究发现抗血小板抗体对 ITP 有一定诊断价值,但阴性试验不能排除 ITP 的诊断^[12]。AL-SAMKARI 等^[13]研究发现,自身膜糖蛋白抗体阳性数量的增加可以预测 ITP 疾病严重程度。

上述研究证实自身抗血小板抗体可能参与 ITP 的发病机制,有助于 ITP 的诊断,并为其治疗提供了潜在靶点。

2 T 淋巴细胞亚群

CD4⁺T 初始细胞在不同细胞因子诱导微环境下可分化为 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞、调节性 T (Treg) 细胞和滤泡辅助性 T (Tfh) 细胞等细胞亚群,这些 Th 细胞亚群的分化高度依赖于谱系特异性转录因子和细胞因子微环境^[14]。T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子的改变在 ITP 发病机制中发挥重要作用。

促炎与抗炎之间的失衡存在于大多数自身免疫性疾病中,包括 ITP。多种 T 淋巴细胞亚群参与 ITP 的发病进程。核心机制是 Th1/Th2 细胞比例失衡,向 Th1 增多转变^[15],促使 ITP 中的自身反应性 B 淋巴细胞分化产生更多自身抗体,增强血小板的破坏作用,并且导致细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)数量增加及过度活跃,从而加速血小板清除速度^[16]。有研究发现 ITP 患者的 T 淋巴细胞相关细胞因子,如干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-6、IL-12、IL-23 水平升高, Th1 细胞比例升高^[17], T 淋巴细胞相关调节性细胞因子,包括 IL-10、IL-27、IL-33、IL-35、IL-37 和转化生长因子 β (TGF- β) 的水平显著降低^[18]。LIU 等^[19]通过采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 CXCL11、CCL5(Th1 细胞相关)及 CCL11(Th2 细胞相关)水平,采用实时定量反转录聚合酶链反应技术检测外周血单核细胞(PBMCs)中上述趋化因子及其受体 CCR5、CXCR3 和 CCR3 的基因表达,结果发现 Th1/Th2 细胞相关趋化因子和趋化因子受体极化可能参与 ITP 的发病进程,这项研究中通过脉冲大剂量地塞米松治疗调节 Th1 细胞极化可能为治疗 ITP 提供了新视角。

Treg 细胞可接触 CD8⁺ 和 CD4⁺T 淋巴细胞表面并抑制其增殖和活化,也可抑制 B 淋巴细胞的分化和抗体的产生,可以抑制自身免疫抗体介导的疾病的发生,并通过与树突状细胞(DC)相互作用诱导耐受性表型,Treg 细胞在维持免疫耐受中发挥至关重要的作用^[3]。Treg 细胞通过分泌 IL-10 和 TGF- β 抑制 IL-17 的表达,进而发挥免疫抑制作用^[20]。YU 等^[21]研究发现,与健康对照组相比,ITP 组 Th17 细胞数量增加,IL-17 水平升高,Treg 细胞数量和功能下降,表明炎症反应增强及免疫抑制功能减弱,Treg/Th17 细胞比例失衡可能参与了 ITP 的发病进程,证明过表达长链非编码 RNA(lncRNA)浆细胞瘤变异易位 1(PVT1)可抑制 Th17 细胞的分化,有研究证明在 ITP 患者中 Treg 细胞减少的数量与疾病的严重程度相关^[22]。上述研究结果可能为预测疾病严重程度及治疗提供新策略。

Tfh 细胞属于 CD4⁺T 淋巴细胞亚群,Tfh 细胞的主要转录因子是 B 细胞淋巴瘤 6(Bcl6),IL-21 是其分泌的细胞因子^[23]。Tfh 细胞表面有 CD40 配体(CD40L),CD40L 能识别 B 淋巴细胞表面的 CD40 并与之结合,从而参与 B 淋巴细胞的活化、增殖和分化、产生抗血小板抗体,并发挥重要作用^[24]。Tfh 细胞可以通过分泌 IL-21 和调节 B 淋巴细胞产生抗体参与 ITP 的发病进程^[23]。阻断 CD40/CD40L 信号传导可能是治疗 ITP 的新靶点。SUN 等^[23]研究显示,ITP 组与对照组相比,治疗前滤泡调节性 T(Tfr)细胞比例、Tfr 细胞/Tfh 细胞比值、叉头转录因子 3(FoxP3)信使 RNA(mRNA)和 IL-10 水平均显著降低,Tfh 细胞比例、Bcl-6 mRNA 和 IL-21 水平均升高,而治疗后 Tfr 细胞比例、Tfr 细胞/Tfh 细胞比值、FoxP3 mRNA 和 IL-10 水平均升高,Tfh 细胞比例、Bcl-6 mRNA 和 IL-21 水平均降低。LIN 等^[25]研究发现 ITP 患者高度表达趋化因子 CXCL13 主要由 Tfh 细胞产生,可促进 B 淋巴细胞分化为浆细胞产生抗体,且 ITP 组的 CXCL13 水平显著高于对照组。上述研究结果提示,Tfr 细胞和 Tfh 细胞参与 ITP 发病进程,可能是治疗 ITP 的潜在治疗靶点。

Tfr 细胞是 Treg 细胞的亚群,Tfr 细胞活化后表达 FoxP3 和 CTL 相关抗原 4 等,分泌 IL-10,抑制 Tfh 细胞介导的 B 淋巴细胞的免疫反应^[26]。

SINGH 等^[16]研究发现,CTL 介导损害巨核细胞和血小板生成作用也是 ITP 很重要的发病机制。CTL 在 ITP 患者中表现为高增殖和低调亡,通过产生 IFN- γ 、IL-2 和 IL-10 造成 Treg 细胞数量减少^[27]。CD8⁺T 淋巴细胞对巨核细胞有直接杀伤作用^[6]。ITP 患者的 CD8⁺T 淋巴细胞与自体血小板形成聚集,释放 IFN-g,通过 T 淋巴细胞抗原受体介导,释放细胞毒性颗粒,触发血小板的活化和调亡^[28]。CD8⁺T 淋巴细胞通过穿孔素、颗粒酶 A/颗粒酶 B 和细胞因子 IFN- γ 来启动自身血小板溶解,ITP 患者中这些细胞毒性蛋白的水平升高^[15]。MALIK 等^[28]研究发

现,与健康对照组相比,ITP 组有更多的终末分化效应记忆 $CD8^+$ T 淋巴细胞($CD45RA^+CD62L^-$)表达细胞内 IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α 和颗粒酶 B,将其定义为终末分化效应记忆 T 细胞(TEMRA),慢性 ITP 患者中更显著。因此 TEMRA 可能成为治疗难治性 ITP 的潜在靶点。HAN 等^[29]研究发现,程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)及其 PD-1 配体(PD-L1)在 ITP 患者 $CD8^+$ T 淋巴细胞上的表达水平降低,低剂量去甲基化地西他滨可以恢复 $CD8^+$ T 淋巴细胞上 PD-1 的甲基化水平,达到降低 CTL 介导的血小板破坏作用。由此得出,异常的 PD-1/PD-L1 通路可能在 ITP 发挥重要作用,增强该信号通路传导可能成为治疗 ITP 新靶点。

3 调节性 B 淋巴细胞(Breg)

B 淋巴细胞除了产生抗体还可以调节免疫系统,Breg 是 B 淋巴细胞的一个亚群, $CD19^+/CD24^{hi}/CD38^{hi}$ Breg 产生 IL-10 从而激活 Treg 细胞,降低自身反应性 Th 细胞的功能,诱导免疫耐受^[15]。AREF 等^[30]研究发现,与对照组相比,急性 ITP 患儿组 Breg 数量显著降低,血清 IL-10 水平显著升高,急性 ITP 患儿 Breg 数量的降低程度和血清 IL-10 水平的升高程度可以预测急性 ITP 患儿是否会进入慢性期,因此 Breg 可能参与 ITP 的发病机制并对 ITP 发病起负调节作用。间充质干细胞(MSC)具有诱导免疫抑制的功能,基质细胞衍生因子-1 α (SDF-1 α)在 MSC 的存活和迁移中发挥关键作用。CHEN 等^[31]研究证明在适当水平下,SDF-1 α 可能通过控制外泌体中微小 RNA(miRNA)-133 的表达,提高脐带源性间充质干细胞(UC-MSCs)的存活和增殖能力,并增加 ITP 中通过 UC-MSCs 诱导的 Breg 比例。这可能为 ITP 治疗提供新途径。

4 细胞凋亡

近年来,细胞凋亡在 ITP 发病机制中发挥的作用越来越受关注。现有研究发现自身抗体和 $CD8^+$ T 淋巴细胞可能通过脾巨噬细胞、DC 的吞噬和诱导巨核细胞及血小板凋亡来促进血小板清除^[10]。LIU 等^[32]研究发现,与对照组相比,ITP 患者组凋亡相关蛋白(HSPA6、HSPA8、ITGB3、YWHAH 和 PRDX6)显著减少,凋亡相关蛋白与 PI3K-Akt 信号通路密切相关。GOELZ 等^[33]研究发现血小板凋亡增加涉及线粒体膜电位丧失、caspase-3 激活和磷脂酰丝氨酸外化。XU 等^[34]的一研究结果表明,与健康对照组相比,慢性 ITP 患者的血小板表现出促凋亡基因表达表型,p38-MAPK、EGR-1、p53、Bak、Bax 和 ROS 的表达增强,Bcl-xL 的表达减弱,促进血小板凋亡。LEI 等^[35]研究显示,幽门螺杆菌可促进 ITP 小鼠模型中的血小板破坏,其机制可能与激活 NF- κ B/IL-17 途径促进巨核细胞凋亡有关。以上研究均进一步佐证了细胞凋亡在 ITP 发病机制中的重要作用,为治疗难治性 ITP 提供了新角度。

5 遗传

越来越多的研究显示遗传因素参与 ITP 的发病

机制,其中 miRNA 和 lncRNA 的异常表达已被证明在 ITP 的发病机制中发挥重要作用。miRNA 是由 22 个核苷酸组成的单链非编码 RNA,lncRNA 是长度>200 个核苷酸的高度结构化 RNA 转录物。miRNA 可诱导 Th17/Treg 细胞比例和 Th1/Th2 细胞比例失衡,还可改变 Th9 细胞和 Th22 细胞的细胞反应,并激活 Tfh 细胞依赖的自身反应性 B 细胞,进而影响巨核细胞的生成^[36]。NAGUIB 等^[37]研究发现,ITP 患者血清 miR-125a-5p 水平显著降低,CXCL13、NF- κ B、lncRNA-MEG3 水平显著升高,并与疾病严重程度呈相关性。目前认为 lncRNA-MEG3、miR-125a-5p、CXCL13 和 NF- κ B 可以作为 ITP 生物标志物,可能参与了 ITP 的发病机制。

ABDEL 等^[38]研究结果显示,自身免疫调节因子(AIRE)rs2075876 遗传变异(AA 基因型和 A 等位基因)及 A-A 单倍型与埃及人群血清 AIRE 水平降低和 ITP 风险增加相关,而 rs760426A/G 单核苷酸多态性与此无关。自身免疫调节基因的多态性可能与 ITP 的发病机制息息相关。以上研究均为 ITP 的治疗提供许多潜在靶点。

6 细胞自噬

细胞自噬是真核细胞中的一种高度保守的分解代谢过程。自噬参与细胞发育、先天免疫、细胞内质量控制、肿瘤抑制、饥饿、适应、衰老等过程^[39]。王琦等^[40]研究发现细胞自噬的增强是儿童 ITP 血小板形成不良的重要因素。SUN 等^[41]研究发现 ITP 患者中自噬相关蛋白 CSF1R 的表达水平高于健康对照组,但其他自噬相关蛋白 PARK7、HSPA8、ITGB3、YWHAH 的表达水平低于健康对照组,且上述自噬相关蛋白与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路息息相关。KAMAL 等^[42]研究发现 ITP 患者的自噬相关蛋白 Beclin-1 比对照组显著上调,Beclin-1 mRNA 水平与 ITP 患者出血严重程度呈正相关。以上研究成果证明自噬及相关信号通路的破坏可能参与 ITP 的发病进展,并为未来预测 ITP 患者出血严重程度、ITP 的诊断和治疗提供更多新的有前景的靶点及生物标志物。

综上所述,ITP 的特点为血小板生成减少及清除增多,多种复杂免疫机制参与疾病的发生发展,但 ITP 的病因尚不确切,部分患者会发展为难治性 ITP,目前尚没有明确有效的规范化治疗方法,从而造成患者生活质量下降,给其家庭带来较大经济负担和精神压力,所以对于 ITP 发病机制的研究迫在眉睫,近年来关于其发病机制的研究越来越受重视,也取得很大进展,但 ITP 的具体发病机制尚未明确,还需进一步的研究为其治疗提供更多思路。

参考文献

- [1] ALTHAUS K, FAUL C, BAKCHOUL T. New developments in the pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Hamostaseologie, 2021, 41 (4): 275-282.

- [2] MILTIADOUS O, HOU M, BUSSEL J B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment[J]. *Blood*, 2020, 135(25): 2325.
- [3] AUDIA S, MAHEVAS M, SAMSON M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 620-632.
- [4] LIN X, XU A, ZHOU L, et al. Imbalance of T lymphocyte subsets in adult immune thrombocytopenia[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 937-947.
- [5] 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.
- [6] 谢幸娟, 陈振萍. 儿童免疫性血小板减少症发病机制研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(2): 90-94.
- [7] 王秀娟, 孙明玲, 马金忠, 等. 原发与继发免疫性血小板减少症患者血小板膜糖蛋白特异性抗体及其与出血评分关系的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(1): 78-83.
- [8] DONG S, GU H, ZHANG J, et al. Anti-glycoprotein autoantibodies are related to bleeding severity in children with newly diagnosed ITP and very low platelet counts [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2023, 70(2): e30094.
- [9] ZHENG S S, AHMADI Z, LEUNG H, et al. Antiplatelet antibody predicts platelet desialylation and apoptosis in immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2022, 107(9): 2195-2205.
- [10] LEE-SUNDLOV M M, RIVADENEYRA L, FALET H, et al. Sialic acid and platelet count regulation: Implications in immune thrombocytopenia [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, 6(3): e12691.
- [11] LI J, VANDER W D E, ZHU G, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7737.
- [12] SCHMIDT D E, LAKERVELD A J, HEITINK-POLLE K, et al. Anti-platelet antibody immunoassays in childhood immune thrombocytopenia: a systematic review[J]. *Vox Sang*, 2020, 115(4): 323-333.
- [13] AL-SAMKARI H, ROSOVSKY R P, KARP L R, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(1): 9-18.
- [14] 王宁, 张卫宁, 陈雨婕, 等. IL-23/IL-17 炎症轴与炎症性肠病的关系研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(3): 271-277.
- [15] TARNICERIU C C, HURJUI L L, FLOREA I D, et al. Immune thrombocytopenic purpura as a hemorrhagic versus thrombotic disease: an updated insight into pathophysiological mechanisms[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 211.
- [16] SINGH A, UZUN G, BAKCHOUL T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 789.
- [17] LI Q, LIU Y, WANG X, et al. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(15): 1688-1697.
- [18] WANG X, LI F, LI Y, et al. Decreased levels of immune-regulatory cytokines in patients with immune thrombocytopenia and long-lasting overexpression of these cytokines in the splenectomized patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(2): 335-341.
- [19] LIU Z, WANG M, ZHOU S, et al. Pulsed high-dose dexamethasone modulates Th1-/Th2-chemokine imbalance in immune thrombocytopenia [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 301.
- [20] CHENG L, LIU C, LI F, et al. The prediction value of Treg cell subtype alterations for glucocorticoid treatment in newly diagnosed primary immune thrombocytopenia patients[J]. *Thromb Res*, 2019, 181: 10-16.
- [21] YU L, ZHANG L, JIANG Z, et al. Decreasing lncRNA PVT1 causes Treg/Th17 imbalance via NOTCH signaling in immune thrombocytopenia[J]. *Hematology*, 2021, 26(1): 734-740.
- [22] AUDIA S, MAHEVAS M, NIVET M, et al. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6): e574.
- [23] SUN M L, WANG X J, ZHANG N, et al. Imbalance of follicular regulatory T (Tfr) cells/follicular helper T (Tfh) cells in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(11): 959-965.
- [24] VENKATADRI R, SABAPATHY V, DOGAN M, et al. Targeting Bcl6 in the TREX1 D18N murine model ameliorates autoimmunity by modulating T-follicular helper cells and germinal center B cells [J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(5): 825-834.
- [25] LIN X, YE L, WANG X, et al. Follicular helper T cells remodel the immune microenvironment of pancreatic cancer via secreting CXCL13 and IL-21[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3678.
- [26] ZHU Y, ZOU L, LIU Y C. T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(4): 173-179.
- [27] NOKHOSTIN F, BAKHSHPOUR F, PEZESHKI S, et al. Immune thrombocytopenia: a review on the pathogenic role of immune cells [J]. *Expert Rev Hematol*, 2023, 16(10): 731-742.
- [28] MALIK A, SAYED A A, HAN P, et al. The role of CD8⁺ T-cell clones in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2023, 141(20): 2417-2429.
- [29] HAN P, YU T, HOU Y, et al. Low-dose decitabine inhibits cytotoxic T lymphocytes-mediated platelet destruction via modulating PD-1 methylation in immune thrombocytopenia[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 630693.
- [30] AREF S, EL M N, DARWISH A, et al. Predictive value of B reg and serum IL-10 concentration levels for acute ITP progression to chronic phase[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022, 44(6): 336-341.
- [31] CHEN Z, ZHOU S, LI J, et al. SDF-1alpha facilitates mesenchymal stem cells to induce regulatory B cell differentiation from patients with immune thrombocytopenia[J]. *Stem Cells Int*, 2021, 2021: 3254488.

chronic cholecystitis and cholelithiasis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2021,2021;8886085.

[9] CEN L,PAN J,ZHOU B,et al. Helicobacter pylori infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis; a systematic review and Meta-analysis [J]. Helicobacter,2018,23(1):1-10.

[10] ZHANG J S,ZHANG Y,CHEN Y H,et al. Helicobacter pylori is not a contributing factor in gallbladder polyps or gallstones;a case-control matching study of Chinese individuals[J]. J Int Med Res,2020,48(10):1220758772.

[11] GURAYA S Y,AHMAD A A,EL-AGEERY S M,et al. The correlation of Helicobacter pylori with the development of cholelithiasis and cholecystitis; the results of a prospective clinical study in Saudi Arabia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2015,19(20):3873-3880.

[12] ATTAALLAH W,YENER N,UGURLU M U, et al. Gallstones and concomitant gastric Helicobacter pylori Infection[J]. Gastroenterol Res Pract,2013,2013:1-4.

[13] HELALY G F,EL-GHAZZAWI E F,KAZEIW A H, et al. Detection of Helicobacter pylori infection in Egyptian patients with chronic calcular cholecystitis[J]. Br J Biomed Sci,2014,71(1):13-18.

[14] 邵妙伟. 幽门螺杆菌相关基因在胆囊癌和胆囊炎胆汁中与胆囊黏膜中表达的差异[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(8):1151-1152.

[15] MAKKAR R,BUTT J,HUANG W Y,et al. Seropositivity for Helicobacter pylori and hepatobiliary cancers in the PLCO study[J]. Br J Cancer,2020,123(6):909-911.

[16] SALAMA R I,EMARA M H,MOSTAFA H M,et al. Helicobacter pylori infection and risk of salmonella infection[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(6):e14335.

[17] JEHANNE Q,BÉNÉJAT L,MÉGRAUD F,et al. Evaluation of the Allplex™ H pylori and ClariR PCR assay for Helicobacter pylori detection on gastric biopsies[J]. Helicobacter,2020,25(4):e12702.

[18] TOKUYAMA M,DHINGRA S,POLYDORIDES A D. Clinicopathologic features and diagnostic implications of pyloric gland metaplasia in intestinal specimens[J]. Am J Surg Pathol,2021,45(3):365-373.

[19] FREE J,WANG F,WILLIAMS N,et al. Gallbladder mucosal lesions associated with high biliary amylase irrespective of pancreaticobiliary maljunction [J]. ANZ J Surg,2018,88(6):E517-E521.

[20] 张富花. 武威队列幽门螺杆菌感染流行病学研究[D]. 兰州:兰州大学,2020.

[21] AKBULUT S,SAHIN T T. Comment on gallbladder polyps:correlation of size and clinicopathologic characteristics based on updated definitions[J]. Int J Surg Case Rep,2021,83:105947.

[22] 徐旭东,刘志苏,孙权,等. 幽门螺杆菌与肝内胆管结石[J]. 国际外科学杂志,2015,42(11):785-788.

[23] 熊茂程,雷艳梅,李良敏,等. 结石性胆囊炎患者胆囊黏膜组织 Hp DNA 及 CagA 和 CCK-AR 表达研究[J]. 实用肝脏病杂志,2021,24(6):923-926.

[24] 马强,薛荣泉,夏医君,等. 胆囊胆固醇结石与易感基因多态性的研究进展[J]. 国际遗传学杂志,2022,45(4):303-309.

(收稿日期:2023-09-21 修回日期:2023-12-08)

(上接第 1335 页)

[32] LIU S Y,YUAN D,SUN R J,et al. Significant reductions in apoptosis-related proteins (HSPA6, HSPA8, ITGB3, YWHAH, and PRDX6) are involved in immune thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(4): 905-914.

[33] GOELZ N,EEKELS J,PANTIC M,et al. Platelets express adaptor proteins of the extrinsic apoptosis pathway and can activate caspase-8[J]. PLoS One, 2021, 16(1): e244848.

[34] XU D,XIE L,ZHANG Z,et al. Preliminary study on apoptotic proteins in platelet from adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Acta Haematol,2022,145(3):318-325.

[35] LEI H,MA Y,TAN J,et al. Helicobacter pylori regulates the apoptosis of human megakaryocyte cells via NF-kappaB/IL-17 signaling[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 2065-2074.

[36] JAFARZADEH A,MARZBAN H,NEMATI M, et al. Dysregulated expression of miRNAs in immune thrombocytopenia[J]. Epigenomics,2021,13(16):1315-1325.

[37] NAGUIB M,EL S S,RASHED L,et al. Long non-coding RNA maternally expressed gene 3, miR-125a-5p, CX-CL13,and NF-kB in patients with immune thrombocyto-

penia[J]. Genes Immun,2023,24(2):108-115.

[38] ABDEL G M,ELSHORA O A,ALLAM A A,et al. Autoimmune regulator gene polymorphisms and the risk of primary immune thrombocytopenic purpura: a case-control study[J]. Int J Mol Sci,2023,24(5):5007.

[39] ARROYO D S,GAVIGLIO E A,PERALTA R J,et al. Autophagy in inflammation, infection, neurodegeneration and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 18(1): 55-65.

[40] 王琦,李阳,丰涛,等. 儿童免疫性血小板减少症中自噬上调抑制前血小板形成[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(5):1577-1581.

[41] SUN R J,YIN D M,YUAN D, et al. Quantitative LC-MS/MS uncovers the regulatory role of autophagy in immune thrombocytopenia[J]. Cancer Cell Int,2021,21(1): 548.

[42] KAMAL A M,NABIH N A,RAKHA N M,et al. Up-regulation of necroptosis markers RIPK3/MLKL and their crosstalk with autophagy-related protein Beclin-1 in primary immune thrombocytopenia[J]. Clin Exp Med, 2023,23(2):447-456.

(收稿日期:2023-12-28 修回日期:2024-01-20)