

• 论 著 •

Breg 细胞与 Treg 细胞在免疫性血小板减少症患者外周血中的表达及临床意义*

郝立君, 许 腾, 李智伟[△], 杨舒婷, 刘红春

新疆维吾尔自治区人民医院临检中心, 新疆乌鲁木齐 830001

摘 要: **目的** 研究免疫性血小板减少症(ITP)患者治疗前后外周血中调节性 B 细胞(Breg 细胞)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)的表达及与白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的相关性,探讨以上指标在 ITP 患者发病中的免疫调节机制。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 12 月该院血液病科收治的初诊患有 ITP 的住院患者 35 例,治疗前 $PLT < 30 \times 10^9/L$ (ITP 治疗前组),治疗后 $PLT > 50 \times 10^9/L$ (ITP 治疗后组);选取同期该院体检中心体检健康者 40 例作为健康对照组。使用流式细胞术检测 ITP 患者治疗前后及健康对照组外周血 Breg 和 Treg 细胞的表达,采取流式 Aimplex 法检测外周血 IL-10、TNF- α 水平。分析 ITP 患者治疗前后 Breg、Treg 表达与 IL-10、TNF- α 水平的相关性。**结果** 与健康对照组比较,Breg 细胞占 $CD19^+$ 细胞的百分比及 Treg 细胞占 $CD4^+$ 细胞的百分比在 ITP 治疗前组均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);ITP 治疗后组较健康对照组仍降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);但 ITP 治疗后组较 ITP 治疗前组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Breg 细胞占 $CD19^+$ 细胞百分比与 Treg 细胞占 $CD4^+$ 细胞百分比呈正相关($r = 0.6917$, $P < 0.01$),Breg 细胞占 $CD19^+$ 细胞百分比与 IL-10 水平呈正相关($r = 0.7632$, $P < 0.01$)。与健康对照组比较,ITP 治疗前组外周血 IL-10 水平显著降低;与 ITP 治疗前组比较,ITP 治疗后组外周血 IL-10 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。此外,Breg 细胞占 $CD19^+$ 细胞百分比与 TNF- α 水平呈负相关($r = -0.6471$, $P < 0.01$)。与健康对照组比较,ITP 治疗前组外周血 TNF- α 水平显著升高;与 ITP 治疗前组比较,ITP 治疗后组外周血 TNF- α 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 外周血 Breg 细胞可通过分泌 IL-10 对 Treg 细胞的表达进行调节,Breg、Treg 细胞能够通过分泌细胞因子影响 ITP 的免疫调节与疾病进展。

关键词: 免疫性血小板减少症; 调节性 B 细胞; 调节性 T 细胞; 白细胞介素 10; 肿瘤坏死因子 α

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.012

中图法分类号: R558+.2

文章编号: 1673-4130(2021)09-1074-05

文献标志码: A

Expression and clinical significance of Berg cells and Treg cells in peripheral blood of patients with immune thrombocytopenia*

HAO Lijun, XU Teng, LI Zhiwei[△], YANG Shuting, LIU Hongchun

Clinical Examination Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Objective To study the expression of regulatory B cells (Breg cells) and regulatory T cells (Treg cells) in peripheral blood and their correlation with interleukin 10 (IL-10) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in patients with immune thrombocytopenia (ITP) before and after treatment, and to explore the immune regulation mechanism of these indexes in the pathogenesis of ITP. **Methods** A total of 35 patients with ITP From March 2017 to December 2019 were selected from the Hematology Department of the hospital. $PLT < 30 \times 10^9/L$ before treatment (ITP before treatment group) and $PLT > 50 \times 10^9/L$ after treatment (ITP treatment group), 40 patients with physical examination in the hospital physical examination center were selected as the healthy control group. Flow cytometry was used to detect the expression ratio of Breg and Treg cells in peripheral blood of ITP patients before and after treatment and healthy control group. Flow cytometry was used to detect the levels of IL-10 and TNF- α in peripheral blood. The correlation between the proportion

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C152);新疆维吾尔自治区人民医院科技引进创新项目(20170306);国家自然科学基金项目(81860375)。 [△] 通信作者, E-mail: 65161739@qq.com。

作者简介:郝立君,男,副主任技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:郝立君,许腾,李智伟,等. Breg 细胞与 Treg 细胞在免疫性血小板减少症患者外周血中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1074-1078.

of Breg, Treg and the levels of IL-10, TNF- α in ITP patients before and after treatment was analyzed. **Results**

Compared with the healthy control group, Breg cells in CD19⁺ cells and the percentages of Treg cells in CD4⁺ T cells in ITP before treatment group were significantly lower ($P < 0.01$); the percentages in ITP treatment group were still lower than the healthy control group ($P < 0.05$); but the percentages of ITP treatment group were significantly higher than the ITP before treatment group ($P < 0.01$). There was a positive correlation between the percentages of Breg cells in CD19⁺ cells and the percentages of Treg cells in CD4⁺ cells ($r = 0.6917, P < 0.01$), and between the percentages of Breg cells in CD19⁺ cells and IL-10 ($r = 0.7632, P < 0.01$). The level of IL-10 in peripheral blood of ITP before treatment group was significantly lower than that of healthy control group, the level of IL-10 in ITP treatment group increased significantly ($P < 0.01$). In addition, the percentages of Breg cells in CD19⁺ cells was negatively correlated with TNF- α ($r = -0.6471, P < 0.01$). The level of TNF- α in peripheral blood of ITP before treatment group was significantly higher than that of healthy control group, and the level of TNF- α in ITP treatment group was decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Peripheral blood Breg cells can regulate the expression of Treg cells by secreting IL-10. Breg and Treg cells can affect the immune regulation and disease progression of ITP by secreting cytokines.

Key words: immune thrombocytopenia; regulatory B cells; regulatory T cells; interleukin 10; tumor necrosis factor alpha

免疫性血小板减少症(ITP)是临床上较为常见的出血性疾病,属于自身免疫性疾病,主要是由于自身抗血小板抗体导致血小板破坏增加和血小板生成受到抑制,临床主要表现为皮肤淤点、淤斑,严重者可出现内脏或颅内出血^[1]。研究表明,ITP 的发生与体液免疫及细胞免疫失调有关^[2],包括自身抗体、B 细胞因子、辅助性 T 细胞(Th)、调节性 T 细胞(Treg 细胞)^[3]。B 淋巴细胞可以产生血小板抗体,导致血小板破坏增多,同时免疫系统失衡使得相关细胞因子表达出现变化,进一步影响血小板的生成与释放^[4]。目前,关于 ITP 的免疫调节机制尚不明了,本文通过流式细胞术研究 ITP 患者治疗前后调节性 B 细胞(Breg 细胞)占 CD19⁺ 细胞的百分比、Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比的变化及与白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的相关性,进一步探讨以上指标在 ITP 发病中的免疫调节机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 12 月本院血液病科收治的初诊患有 ITP 的住院患者 35 例为研究对象。35 例 ITP 患者中男性 24 例,女性 11 例;年龄 25~77 岁,年龄中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]为 42(38,62)岁。ITP 的临床诊断符合《成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[1] 的评分要求,治疗前 $PLT < 30 \times 10^9/L$ (ITP 治疗前组),治疗后 $PLT > 50 \times 10^9/L$ (ITP 治疗后组)。选取同期体检健康者 40 例作为健康对照组,男性 26 例,女性 14 例;年龄 24~71 岁,年龄 38(30,48)岁。ITP 患者与体检健康者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:临床初诊 ITP 患者;患者自愿参与本试验并由本人或监护人签署知情同意书。排除标准:(1)近 1 个月内接受过激素、丙种球蛋白、甲状腺过氧化物酶、免疫抑制

剂、化疗药物、血小板生成素受体激动剂等治疗;(2)合并血小板降低等其他疾病,如感染、系统性红斑狼疮等免疫类疾病,血液或其他系统恶性肿瘤;(3)入院时已输注血小板进行血象纠正。

1.2 仪器与试剂 淋巴细胞分离液(Ficoll)购自美国 GE 公司;CD38 FITC(333173, HB7)、CD24 APC(656150, ML5)、CD45 PerCP(340385, X40)、CD19 PE(349209, 4G7)、CD4 FITC(340039, SK3)、CD127 PE(552543, SB/119)、CD3 PerCP(340298, SK3)、CD25 APC(340938, 2A3)流式抗体购自美国 BD 公司;细胞因子 IL-10 和 TNF- α 检测使用北京旷博公司 AimPlex 流式高通量多因子检测试剂盒及美国 BD 公司 FACS Canto Plus 流式细胞仪。

1.3 方法

1.3.1 血样采集 分别采集体检健康者和 ITP 患者治疗前后外周静脉血(空腹)两管,其中一管采用乙二胺四乙酸(EDTA)进行抗凝,采集 6 mL 用于分离外周血单个核细胞(PBMC);另一管使用无添加剂采血管采集 3 mL 离心后取血清转入 EP 管,放置于 -80 °C 冻存用于 IL-10、TNF- α 水平检测。

1.3.2 分离 PBMC 将 6 mL 外周血与磷酸缓冲盐溶液(PBS)按 1:1 的比例稀释混匀。取 6 mL Ficoll 于 50 mL 离心管中,倾斜 45°,将稀释后的血液在 Ficoll 上方 1 cm 处沿管壁缓慢加至 Ficoll 上面。18~20 °C、2 000 r/min 离心 30 min 后轻轻吸出单个细胞层放入新的离心管中。加入 3 倍于 PBMC 体积的 PBS,2 000 r/min 离心 30 min,重复 2 次。弃上清液制备成 PBMC 细胞悬液。

1.3.3 流式细胞术检测 Breg 细胞和 Treg 细胞 Breg 细胞检测管吸取 100 μ L 全血,然后加入 CD38 FITC 20 μ L、CD19 PE 20 μ L、CD45 PerCP 20 μ L、CD24 APC 5 μ L。Treg 细胞检测管吸取 100 μ L 全

血,然后加入 CD4 FITC 20 μ L、CD127 PE 20 μ L、CD3 PerCP 20 μ L、CD25 APC 5 μ L。将检测管避光放置 15 min 后加入 2 mL 红细胞裂解液,溶血 10 min 后离心去上清液,再加入 2 mL PBS 洗涤离心去上清液,加入 500 μ L PBS,重悬。使用美国 BD 公司 FACS Canto Plus 流式细胞仪进行检测,检测数据使用 FlowJo 10.5 进行数据分析,计算 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比和 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比。

1.3.4 流式 Aimplex 法检测细胞因子 IL-10 和 TNF- α 水平 (1)标准品为冻干粉(使用前约 4 300 r/min 离心 10 s),加入 250 μ L 标准品稀释液,混匀冰浴 5 min,取 8 联管(标记 1~8),每管加入 120 μ L 标准品稀释液,取 60 μ L 标准品原液加入 8 号管并混匀,由 8 号管依次转移 60 μ L 到上一管混匀,直至 2 号管,1 号管加标准品稀释液作为本底,完成梯度稀释。(2)从冰箱中取出样品复融。(3)加入样品或标准品,每孔 45 μ L,封板并避光室温震荡 60 min。(4)用抽滤器抽掉孔内液体,每孔加入 100 μ L 洗液洗 3 次。(5)加入 Biotin-dAb(二抗),每孔 25 μ L,封板并避光室温震荡 30 min。(6)用抽滤器抽掉孔内液体,每孔加入 100 μ L 洗液洗 3 次。(7)加入藻红蛋白标记的链霉亲和素,每孔 25 μ L,封板并避光室温震荡 20 min。(8)用抽滤器抽掉孔内液体,每孔加入 100 μ L 洗液洗 3 次。(9)加入读数液,每孔 150 μ L,备用。(10)取剩余微球加入 400 μ L 读数液混匀倒入流式管,上机调门框。(11)吹吸各孔内液体使孔内微球悬浮,转入流式管上机进行检测。

1.4 统计学处理 使用 SPSS21.0 软件分析实验数据,计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;不满足正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数秩和检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ITP 治疗前组、ITP 治疗后组及健康对照组 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比和 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比比较 与健康对照组比较,ITP

治疗前组 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比显著降低,Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比也显著降低,差异有统计学意义($t=3.855, 5.730$,均 $P < 0.01$)。与健康对照组比较,ITP 治疗后组 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比显著降低,Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比也显著降低,差异有统计学意义($t=2.186, 2.037$,均 $P < 0.05$)。与 ITP 治疗前组比较,ITP 治疗后组的 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比显著升高,Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比也显著升高,差异有统计学意义($t=2.859, 5.730$,均 $P < 0.01$)。见表 1 和图 1~2。

2.2 ITP 治疗前组、ITP 治疗后组及健康对照组外周血 IL-10、TNF- α 水平比较 与健康对照组比较,ITP 治疗前组外周血 IL-10 水平显著降低,而 TNF- α 水平显著升高,差异有统计学意义($t=6.551, 23.90$ 均, $P < 0.01$)。与健康对照组比较,ITP 治疗后组外周血 IL-10 水平显著降低,而 TNF- α 水平显著升高,差异有统计学意义($t=2.428, 15.62$,均 $P < 0.01$)。与 ITP 治疗前组比较,ITP 治疗后组外周血 IL-10 水平显著升高,而 TNF- α 水平显著降低,差异有统计学意义($t=8.463, 12.18$,均 $P < 0.01$)。见表 2。

表 1 ITP 治疗前组、ITP 治疗后组及健康对照组 Breg 占 CD19⁺ 细胞的百分比和 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比比较($\bar{x} \pm s, \%$)

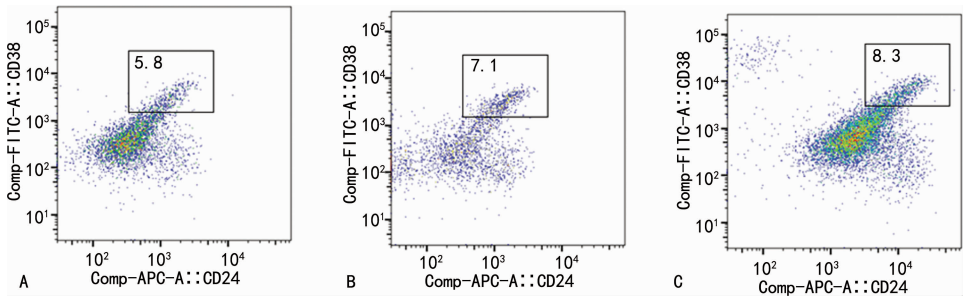
组别	<i>n</i>	Breg 细胞占 CD19 ⁺ 细胞的百分比	Treg 细胞占 CD4 ⁺ 细胞的百分比
健康对照组	40	8.04 $\pm$ 4.89	9.65 $\pm$ 2.50
ITP 治疗前组	35	4.77 $\pm$ 1.14 ^a	4.94 $\pm$ 2.40 ^a
ITP 治疗后组	35	6.05 $\pm$ 2.38 ^{bc}	8.43 $\pm$ 2.69 ^{bc}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 ITP 治疗前组比较,^c $P < 0.01$ 。

表 2 ITP 治疗前组、ITP 治疗后组及健康对照组外周血 IL-10、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	<i>n</i>	IL-10	TNF- α
健康对照组	40	6.90 $\pm$ 4.58	2.20 $\pm$ 0.66
ITP 治疗前组	35	1.71 $\pm$ 1.02 ^a	40.86 $\pm$ 10.22 ^a
ITP 治疗后组	35	4.87 $\pm$ 1.96 ^{bc}	16.65 $\pm$ 5.82 ^{bc}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 ITP 治疗前组比较,^c $P < 0.01$ 。

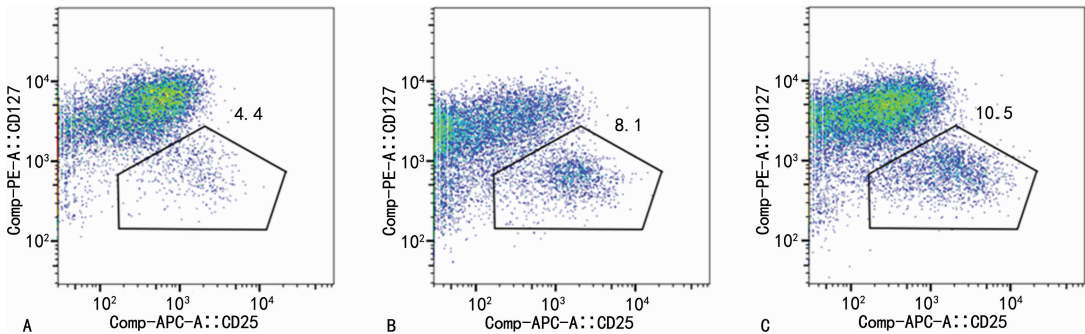


注:A 表示 ITP 治疗前组;B 表示 ITP 治疗后组;C 表示健康对照组。

图 1 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比流式细胞图

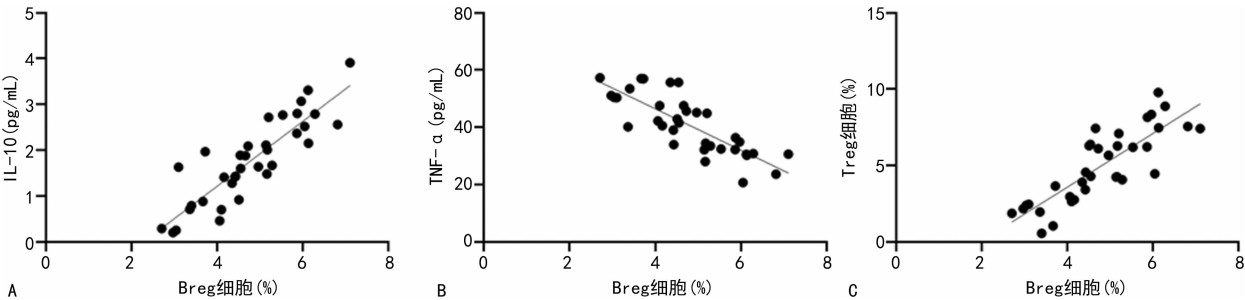
2.3 外周血 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比、Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比、IL-10、TNF-α 水平的相关性分析 外周血 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与外周血 IL-10 水平呈正相关 ($r = 0.763\ 2, P <$

0.01), 与 TNF-α 水平呈负相关 ($r = -0.647\ 1, P < 0.01$), 与外周血 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比呈正相关 ($r = 0.691\ 7, P < 0.01$)。见图 3。



注: A 表示 ITP 治疗前组; B 表示 ITP 治疗后组; C 表示健康对照组。

图 2 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比流式细胞图



注: A 表示 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与 IL-10 水平的相关性; B 表示 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与 TNF-α 水平的相关性; C 表示 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比的相关性。

图 3 外周血 Breg 占 CD19⁺ 细胞的百分比、Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比、IL-10、TNF-α 水平的相关性分析散点图

3 讨 论

一般认为 ITP 发病机制为患者体内产生自身抗血小板抗体,使血小板破坏增多或生成受到抑制。机体免疫状态失衡是导致 ITP 进展的关键因素,众多免疫细胞参与其中^[5-6]。目前对于 ITP 的免疫相关研究主要集中于 Breg 与 Treg 这两种调节性细胞^[7]。Breg 细胞在免疫相关性疾病中对 B 细胞具有负向免疫调节作用,B 细胞在多发性硬化症、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、皮炎等自身免疫性疾病的发病机制中起重要作用,ITP 患者血液中 B 细胞增殖、分化产生抗体导致血小板破坏增加^[8-9]。Breg 细胞存在于脾脏中,在 B 细胞中占比不足 1%,具有免疫调节特性^[5],并通过分泌 IL-10 和转化生长因子 β(TGF-β)发挥免疫调节作用^[6],如果 Breg 细胞功能减弱或缺失可能引起多种自身免疫性疾病^[10]。本研究结果提示,ITP 治疗前组外周血 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比健康对照组降低,ITP 治疗后组外周血 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞百分比 ITP 治疗前组升高,ITP 治疗后组外周血 IL-10 水平虽低于健康对照组但显著高于 ITP 治疗前组,且与 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比呈正相关,提示在 ITP 疾病中 Breg 细胞通过分泌 IL-10 发挥免疫调节作用,抑制免疫反应,延缓甚至

改善 ITP 疾病进展。这与朱世荣等^[11]报道的 Breg 细胞作用于相应的靶向 T 细胞,通过分泌 IL-10 发挥免疫抑制作用抑制自身免疫发生的结论一致。Breg 细胞可促进 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞转化为 Treg 细胞^[12],本研究中外周血 Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比呈正相关,Breg 细胞占 CD19⁺ 细胞的百分比与 IL-10 水平亦呈正相关。Breg 细胞是 IL-10 的主要来源,同时可以抑制 T 细胞增殖并诱导 Treg 细胞^[13-14],因此,考虑 Breg 细胞所分泌的 IL-10 对 Treg 细胞的生成和维持起重要作用。Treg 细胞是一群具有免疫抑制特性的细胞,受 Breg 细胞调控的同时自身又可分泌 IL-10 及 TGF-β,发挥免疫抑制功能^[15]。有研究表明,可能 Treg 细胞生成减少导致 CD4⁺ 细胞活化增强,使得 IL-2 与 γ 干扰素等细胞因子升高,从而使 T 淋巴细胞释放穿孔素杀伤血小板自身抗原,并且能增强单核细胞的吞噬作用,致使血小板破坏增加^[11]。本研究数据显示,ITP 治疗后组外周血 Treg 细胞占 CD4⁺ 细胞的百分比略低于健康对照组,但显著高于 ITP 治疗前组,因此,恢复 Treg 细胞功能在治疗 ITP 患者的过程中尤为重要。TNF-α 作为 Th1 细胞主要分泌的细胞因子类

型,在感染性休克、肾移植排斥反应、弥散性血管内凝血、系统性红斑狼疮等疾病中起重要作用,在恶性肿瘤发生时能够一定程度上抑制或杀死肿瘤细胞,但长期表达又可导致肿瘤细胞的恶化^[16-17]。IL-10 可抑制 CD4⁺T 细胞的活化及 Th0 细胞向 Th1 和 Th2 细胞的分化,从而使得 TNF- α 及 IL-4 等细胞因子减少,并且诱导效应 T 细胞的凋亡及调节 Th1/Th2 平衡,从而抑制自身免疫的发生^[11]。本研究中,外周血 Breg 细胞占 CD19⁺细胞的百分比与 TNF- α 水平呈负相关,ITP 治疗后组 TNF- α 水平虽较健康对照组显著升高($P<0.05$),但相对于 ITP 治疗前组显著降低,提示 ITP 患者体内的 T 细胞免疫功能紊乱,甚至受到破坏,而该项目能否作为预后判断指标尚待进一步研究。ITP 患者体内同时存在 Th1/Th2 免疫失衡,但对于是哪一种免疫反应处于主导地位仍存在争议^[18-19],如果能够明确其转化机制并进行干预将有助于疾病的治疗。目前对于 ITP 的主要治疗药物是糖皮质激素、静脉注射人免疫球蛋白、利妥昔单抗^[19],通过本研究可以推测,细胞因子治疗方法能够为 ITP 治疗提供新的思路。

综上所述,外周血 Breg 细胞与 Treg 细胞在 ITP 的发生、发展过程中起着重要作用,能通过分泌 IL-10 等细胞因子抑制 T 细胞及 B 细胞活性,Breg 细胞又可诱导 Treg 细胞共同参与 ITP 患者体内免疫抑制,降低机体自身免疫功能。TNF- α 又被 IL-10 的水平所影响,从而影响疾病进程,有助于临床诊疗。ITP 属于免疫缺陷性疾病,研究其免疫调节机制,对于疾病靶向药物的研制及临床治疗至关重要,同时也为其他自身免疫性疾病的研究奠定了基础。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(2):89-93.

[2] MA L L, LIANG Y, FANG M Y, et al. The cytokines (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-17) and Treg cytokine (TGF- β 1) levels in adults with immune thrombocytopenia[J]. Pharmazie, 2014, 69(9):694-697.

[3] 袁永平, 杨翔, 陈懿建. 原发性免疫性血小板减少症的发病机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1706-1710.

[4] 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.

[5] THAI L H, LE GALLOU S, ROBBINS A, et al. BAFF and CD4(+) T cells are major survival factors for long-lived splenic plasma cells in a B-cell-depletion context[J]. Blood, 2018, 131(14):1545-1555.

[6] 黄炜祺, 周咏明. 原发免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4):1321-1324.

[7] ADAMS G, GRAEBNER L, ANWAR S, et al. Cytokine fluctuations in immune thrombocytopenia (ITP) over time; insights into the pathogenesis and evolution of the disease[J]. Blood, 2016, 128(22):2549-2559.

[8] 郝晨光, 王艳, 马建华. 调节性 B 细胞在吉兰-巴雷综合征患者外周血中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4):34-38.

[9] 曹丹, 寿黎红, 费菊萍, 等. 成人慢性免疫性血小板减少症患者 T 细胞亚群、NK 细胞和树突状细胞亚群的水平研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(18):33-37.

[10] 陆田田, 余吉佳, 周雪敏, 等. 外周血 Tfh/Tfr、Breg 比例在 CIP 患者中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(22):3248-3250.

[11] 朱世荣, 湛海燕, 王明镜, 等. 免疫性血小板减少症患者调节性 B 细胞变化与临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(1):175-179.

[12] MOCELLIN S, PANELLI M C, WANG E, et al. The dual role of IL-10[J]. Trends Immunol, 2003, 24(1):36-43.

[13] 张萍, 刘红云, 刘晓燕, 等. 调节性 T 细胞在小鼠 ITP 发病中的作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(3):784-787.

[14] TAKAHASHI N, SAITOH T, GOTOH N, et al. The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of, chronic ITP[J]. BMC Immunol, 2017, 18(1):26.

[15] 刘谔, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号传导通路及其生物学功能[J]. 中国病原生物学杂志, 2014, 9(1):77-83.

[16] 邹麟, 向瑜, 李秋锦. 细胞因子 IL-6、TNF- α 和循环肿瘤细胞在乳腺癌预后监测中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11):1346-1349.

[17] 崔彭华, 李志艳, 张玉娟, 等. 卵巢癌患者外周血 Treg 细胞和 Th1、Th2 细胞因子的变化及其与临床病理特征的关系[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(2):153-156.

[18] 王明镜, 许勇钢, 丁晓庆, 等. 免疫性血小板减少症患者的细胞免疫功能研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(2):65-69.

[19] 朱玲玲, 张彦, 刘开蕾, 等. 原发性免疫性血小板减少症患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化的临床意义[J]. 中国医药科学, 2018, 8(17):205-207.