

## 慢性原发性免疫性血小板减少症发病机制相关基因的分析

郝文革\*, 郑文献

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心血液肿瘤科, 广州 510623

**摘要:** **目的** 对慢性原发性免疫性血小板减少症(CITP)发病机制的相关研究进行汇总和分析, 尝试阐明CITP的发病机制。**方法** 以“慢性血小板减少”、“chronic immune thrombocytopenia”为关键词, 通过知网和PubMed进行文献搜索, 提取跟发病机制有关的基因。对基因进行注释, 选取可能的致病基因进行GO-BP功能富集和KEGG通路分析, 通过构建基因互作网络, 根据基因关联程度找出核心基因。**结果** 搜索到CITP发病机制相关的中文文章33篇, 英文文章42篇, 共提取相关基因97个, 其中CITP可能的致病基因73个。致病基因GO-BP功能富集主要在炎症、免疫反应、B细胞增殖、细胞因子释放、信号转导等生物学过程中, KEGG分析相关通路主要富集在细胞因子与受体相互作用、辅助性T细胞分化、JAK-STAT、NF-kappa B、TCR、IL-17、PD-1检查点等信号通路; 核心基因前20个主要为炎症因子(TNF、各种白介素)和免疫负调控因子(CTLA4、PD-L1)。**结论** CITP的发病机制跟免疫异常激活有关, 相关的核心致病基因与炎症因子、免疫负调控因子有关, 与发病有关的生物学过程和信号通路主要集中在炎症、免疫反应、免疫细胞增殖分化等。

**关键词:** 慢性原发性免疫性血小板减少症; 发病机制; 核心基因; 信号通路

[中图分类号] R558+.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)04-0158-011

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.04.003

### Analysis of genes related to the pathogenesis of chronic primary immune thrombocytopenia

Wenge Hao\*, Wenxian Zheng

Department of Hematology/Oncology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China

**Abstract:** **Objective** We summarized and analyzed the relevant studies on the pathogenesis of CITP, in order to clarify the pathogenesis of CITP. **Methods** Using “chronic thrombocytopenia” and “chronic immune thrombocytopenia” as keywords, we searched the literature through CNKI and PubMed, genes involved in the pathogenesis were extracted and annotated. The possible pathogenic genes were selected for GO-BP functional enrichment and KEGG pathway analysis. Then we identified the core genes according to the degree of relevance by constructing a gene interaction network. **Results** A total of 33 Chinese articles and 42 English articles concerning to the pathogenesis of CITP were searched. We extracted 97 related genes, including 73 possible pathogenic genes of CITP. These functional enriched pathogenic genes were mainly involved in biological processes such as inflammation, immune response, B cell proliferation, cytokine releases, and signal transduction. KEGG analysis showed that the relevant pathways were mainly enriched in cytokine receptor interaction, helper T cell differentiation, JAK-STAT, NF-kappa B, TCR, IL-17, PD-1 checkpoint and other signaling pathways. The top 20 core genes were mainly inflammatory factors (TNF, various interleukins) and negative immune regulators (CTLA4, PD-L1). **Conclusion** The pathogenesis of CITP is associated with abnormal immune activation. The

\* 通讯作者: 郝文革, Email: haowg1016@163.com

core pathogenic genes are associated with inflammatory factors and negative immune regulators. The biological processes and signaling pathways related to CITP mainly focused on inflammation, immune response, immune cell proliferation and differentiation.

**Key words:** CITP; Chronic primary immune thrombocytopenia; Pathogenesis; Core genes; Signaling pathways

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是儿童期最常见的出血性疾病,常继发于感染、疫苗接种后,临床上以皮肤黏膜自发出血、血小板减少、出血时间延长和骨髓巨核细胞成熟障碍为特征。慢性原发性免疫性血小板减少症(chronic immune thrombocytopenia, CITP)一般指病程持续12个月以上的原发性免疫性血小板减少症,约20%~25%的ITP会转化为CITP,约30%的CITP在确诊后数月或数年内自行恢复<sup>[1]</sup>。换言之,大部分CITP患儿长期不能缓解,影响生活质量,甚至需要反复住院,且有出血的风险。因此阐明并理解其发病机制,并给予有效干预非常重要。CITP的发病机制目前国内外有不少的研究,认为跟B细胞、T细胞、遗传因素有关<sup>[2]</sup>,但目前仍未完全阐明。本文对目前为止国内外关于CITP的研究进行汇总,将与该疾病相关的基因进行归纳和分析,尝试阐明CITP的发病机制。

## 1 方法

### 1.1 CITP相关文章的搜索

国内相关文章,主要通过知网进行搜索,关键词是“慢性血小板减少”;国外相关文章,主要通过PubMed网站(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)进行搜索,关键词为“chronic immune thrombocytopenia”。

### 1.2 疾病相关基因的获取

对各文章中的CITP相关的基因进行提取,比如“IL-17F多态性和CITP”的研究,可以提取基因为“IL-17F”,如果是“某细胞或者miRNA与CITP的关系”的研究,不提取相关基因。

### 1.3 疾病相关基因的注释

将获得的基因名称转化为官方基因名后,输入Gene Cards数据(<https://www.genecards.org/>)进行注释,可以根据该基因的功能描述初步判断该基因是否为CITP的驱动基因还是仅仅相关。

### 1.4 疾病相关基因的富集和通路分析

将CITP有关的基因输入DAVID数据库

(<https://david.ncifcrf.gov/>, Version 6.8)中进行GO(gene ontology, 基因本体论)分析和KEGG分析。GO富集分析选择生物过程(biological process)模块以探析相关基因涉及的生物学功能。通路分析选择KEGG,设定 $P$ 值 $<0.05$ 以确定相关基因的富集通路。对KEGG富集结果及GO分析结果,按 $P$ 值大小进行排序及筛选,选择前10~30个进行重点分析。

### 1.5 基因互作网络的构建及核心基因的确定

将CITP有关的基因清单导入String数据库(<https://string-db.org/>, Version 11.5),将研究物种设置为人类,结果可信度选择“高可信度”(high confidence),从而获得结果可信度较高的基因互作网络关系。将上述获得的互作网络关系文件导入Cytoscape 3.8.2,并使用cytoHubba模块分析获取网络中Degree数值,按照数值大小进行排名,前20位的基因作为CITP的发病相关的核心基因。

## 2 结果

### 2.1 搜索文献的结果和CITP相关基因的汇总

通过PubMed网站以“chronic immune thrombocytopenia”为关键词进行搜索,共获得3 559篇文章,其中跟CITP发病机制相关的文章42篇。通过知网以“慢性血小板减少”为关键词进行搜索,共获得2 814篇文章,其中跟CITP发病机制相关的文章33篇。根据“方法1.2”中介绍的原则,共提取跟CITP相关的基因97个,并对其进行基因注释,结果如表1。通过对基因的功能进行解读,97个基因中,初步判定73个可能是CITP致病基因,24个基因可能只是与CITP相关。

### 2.2 致病基因的富集及通路分析

为了对上述可能导致CITP的致病基因做进一步的富集分析和通路分析,以更好地理解这些基因主要影响了哪些生物学过程和信号通路,从而导致CITP的发生,将上述73个可能的致病基因输入

表 1 C1TP 有关的基因汇总表

C1TP 有关的基因	基因注释	与 C1TP 的关系
<i>AP2M1</i>	在调节 CTLA-4 蛋白的细胞内转运和功能发挥中有重要作用。	可能致病
<i>ARRB1</i>	在外周血白细胞中高水平表达,因此 BARK/ $\beta$ -阻滞蛋白系统被认为在调节受体介导的免疫功能中起主要作用。	可能致病
<i>BCL2</i>	阻断某些细胞的凋亡,如淋巴细胞。	可能致病
<i>BCL2L11</i>	该基因在淋巴细胞凋亡中发挥作用。小鼠对应物的转基因研究表明,该基因在胸腺细胞阴性选择中起着凋亡的重要启动作用。	可能致病
<i>BCL6</i>	促进 T(FH)相关基因的表达,抑制 T(H)1、T(H)2 和 T(H)17 细胞的分化。它也是 T 细胞和 B 细胞建立和维持免疫记忆所必需的。抑制巨噬细胞增殖。	可能致病
<i>BRCA1</i>	在维持基因组稳定性中起作用,它也是肿瘤抑制因子。	可能相关
<i>BUB3</i>	参与纺锤体检查点功能。	可能相关
<i>CALR</i>	与 NR3C1 的 DNA 结合域相互作用并介导其核输出。	可能致病
<i>CANX</i>	与逃避未成熟胸腺细胞内质网的部分 T 细胞抗原受体复合物相关,可能作为调节胸腺细胞成熟的信号复合物。	可能致病
<i>CARD11</i>	通过转导 T 细胞受体(TCR)和 B 细胞受体(BCR)活性参与下游 NF-kappa-B 的激活,在适应性免疫应答中发挥关键作用。	可能致病
<i>CBL</i>	识别激活的受体酪氨酸激酶,包括 KIT、FLT1、FGFR1、FGFR2、PDGFRA、PDGFRB、CSF1R、EPHA8 和 KDR,并终止信号传导。	可能致病
<i>CCL2</i>	该细胞因子对单核细胞具有趋化活性。它与以单核细胞浸润为特征的疾病的发病机制有关,如牛皮癣、类风湿性关节炎和动脉粥样硬化。	可能致病
<i>CCND1</i>	属于高度保守的细胞周期蛋白家族,其特征是在整个细胞周期中蛋白质丰度具有显著的周期性。	可能相关
<i>CD109</i>	活化的 T 细胞和内皮细胞,该蛋白与转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )结合并对其信号传导进行负向调控。	可能致病
<i>CD163</i>	只在单核细胞和巨噬细胞中表达。也可以作为细菌的先天免疫传感器和局部炎症的诱导剂。	可能致病
<i>CD274</i>	编码一种免疫抑制受体配体,这种配体由许多细胞表达,如 T 细胞和 B 细胞。这种配体与其受体的相互作用抑制 T 细胞活化和细胞因子的产生。	可能致病
<i>CD40</i>	编码蛋白是免疫系统抗原呈递细胞上的受体,对介导多种免疫和炎症反应至关重要。	可能致病
<i>CD68</i>	是溶酶体/内体细胞相关膜糖蛋白(LAMP)家族的一员,具有清除细胞碎片、促进吞噬和介导巨噬细胞募集和活化的功能。	可能致病
<i>CDC20</i>	作为调控蛋白,在细胞周期的多个点上与其他几种蛋白相互作用。	可能相关
<i>CDKN1A</i>	在控制细胞周期进程和 DNA 损伤诱导的 G2 阻滞中起重要作用。	可能相关
<i>CDKN3</i>	被鉴定为周期蛋白依赖性激酶抑制剂,并已被证明与 CDK2 激酶相互作用并使其去磷酸化,从而阻止 CDK2 激酶的激活。	可能相关
<i>CFTR</i>	编码蛋白的功能是作为氯离子通道,使其在该蛋白家族成员中独一无二,并控制上皮组织中离子和水的分泌和吸收。	可能相关
<i>CHD4</i>	属于 SNF2/RAD54 解旋酶家族。它是核小体重塑和去乙酰化酶复合体的主要组成部分,在表观遗传转录抑制中起重要作用。	可能相关
<i>CHEK1</i>	该基因编码的蛋白属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。它是检查点介导的细胞周期阻滞所必需的,以响应 DNA 损伤或未复制 DNA 的存在。	可能相关
<i>CTLA4</i>	该基因是免疫球蛋白超家族的成员,并编码一种向 T 细胞传递抑制信号的蛋白质。	可能致病
<i>CXCL10</i>	促炎性细胞因子,参与多种过程,如周围免疫细胞的趋化、分化和活化。	可能致病
<i>CXCL12</i>	对 T 淋巴细胞和单核细胞有活性的化学引诱剂。在 IL 7 存在的情况下,刺激骨髓源性 B 细胞祖细胞的增殖,以及基质细胞依赖性前 B 细胞的生长。	可能致病
<i>DIABLO</i>	通过激活细胞色素 c/Apaf-1/caspase-9 通路中的 caspase 促进细胞凋亡。通过对抗凋亡蛋白抑制剂(IAP)的抑制活性而起作用。	可能相关

续表 1

CITP有关的基因	基因注释	与CITP的关系
<i>DNMT3B</i>	该基因编码一种DNA甲基转移酶,该酶被认为在重新甲基化中起作用。	可能致病
<i>ERBB2</i>	与其他配体结合的EGF受体家族成员紧密结合,形成异源二聚体,稳定配体结合,增强酪氨酸激酶介导的下游信号通路激活。	可能相关
<i>ESR1</i>	该基因编码的蛋白质调控多个雌激素诱导基因的转录,这些基因在生长、代谢、性发育、妊娠和其他生殖功能中扮演重要角色。	可能相关
<i>FANCC</i>	在IFNG诱导下,可能通过招募STAT1到IFNGR1来促进STAT1的激活作用。	可能致病
<i>FCGR2A</i>	作为免疫球蛋白Fc受体基因家族的一员,该编码在多种免疫应答细胞表面发现,并参与吞噬和清除免疫复合物的过程。	可能致病
<i>FCGR2B</i>	免疫球蛋白γ复合物Fc区的低亲和力受体,参与免疫复合物的吞噬和B细胞产生抗体的调节。	可能致病
<i>FCGR3A</i>	参与从循环中清除抗原-抗体复合物,包括介导细胞毒性的抗体依赖性细胞和增强病毒感染的抗体依赖机制。	可能致病
<i>FCGR3B</i>	编码的蛋白作为一个单体,可以结合单体或聚集的IgG。该基因可能具有捕获外周循环中的免疫复合物的功能。	可能致病
<i>FOXP3</i>	对调节性T细胞(Treg)的发育和抑制功能至关重要。在维持免疫系统的稳态中起着重要的作用。	可能致病
<i>GATA3</i>	该基因编码一种属于GATA转录因子家族的蛋白,是T细胞发育的重要调节因子,在内皮细胞生物学中发挥重要作用。	可能致病
<i>GPIBA</i>	糖蛋白Ib(GP Ib)是一种血小板表面膜糖蛋白,由异源二聚体、α链和β链组成,通过二硫键连接	可能相关
<i>GPR180</i>	该基因编码的蛋白质是G蛋白偶联受体超家族的成员。该蛋白可能在调节血管重构中起重要作用	可能相关
<i>GRK5</i>	编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族亚家族的一个成员。在调节多形核白细胞(PMNs)的运动中发挥作用	可能相关
<i>HAVCR2</i>	属于免疫球蛋白超家族和TIM蛋白家族,调节巨噬细胞活化,抑制Th1介导的自身免疫和同种免疫反应,促进免疫耐受	可能致病
<i>HMGB1</i>	介导细胞因子/趋化因子如TNF、IL-1、IL-6、IL-8、CCL2的释放,可能通过激活效应T细胞和抑制调节性T(TReg)细胞参与增强免疫	可能致病
<i>HSP90AA1</i>	编码蛋白质通过利用由共伴侣调节的ATP酶活性来辅助特定靶蛋白的适当折叠	可能相关
<i>IFNG</i>	II型干扰素由免疫细胞如T细胞和NK细胞产生,通过激活效应免疫细胞在抗菌、抗病毒和抗肿瘤反应中起关键作用	可能致病
<i>IFNGR1</i>	干扰素γ/IFNG受体亚基,通过激活效应免疫细胞和增强抗原呈递,在抗菌、抗病毒和抗肿瘤反应中发挥关键作用	可能致病
<i>IGFBP2</i>	这种蛋白高水平的表达促进了多种肿瘤的生长,并且可能作为患者康复机会的预测指标	可能相关
<i>IL10</i>	该基因编码的蛋白质是一种细胞因子,主要由单核细胞合成并分泌,同时也有淋巴细胞参与。该细胞因子具有多效性,在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用	可能致病
<i>IL11</i>	刺激T细胞依赖性的产生免疫球蛋白的B细胞的发育。它也被发现支持造血干细胞和巨核细胞祖细胞的增殖	可能致病
<i>IL17A</i>	IL17A介导的下游途径诱导炎症分子、趋化因子、抗菌肽和重塑蛋白的产生	可能致病
<i>IL17F</i>	一种与IL17序列相似的细胞因子。这种细胞因子由活化的T细胞表达,并已被证明可以刺激其他几种细胞因子的产生	可能致病
<i>IL18</i>	该基因编码的蛋白质是一种细胞因子,主要由单核细胞合成并分泌,同时也有淋巴细胞参与。该细胞因子具有多效性,在免疫调节和炎症反应中发挥重要作用	可能致病
<i>IL1B</i>	强效促炎细胞因子,诱导中性粒细胞内流和活化、T细胞活化和细胞因子产生、T细胞活化和抗体产生	可能致病

续表 1

CITP 有关的基因	基因注释	与 CITP 的关系
<i>IL1RN</i>	该基因编码的蛋白是白细胞介素 1 细胞因子家族的成员,调节多种白细胞介素 1 相关的免疫和炎症反应	可能致病
<i>IL2</i>	在免疫应答和耐受中起关键作用,导致 STAT、磷酸肌醇-3-激酶/PI3K 和丝裂原活化蛋白激酶/MAPK 等途径的激活	可能致病
<i>IL4</i>	在调节抗体产生、造血和炎症以及效应 T 细胞反应的发展中发挥作用	可能致病
<i>IL4R</i>	促进 Th2 细胞的分化,抑制 IL4 介导的细胞增殖和 T 细胞对 IL5 的上调	可能致病
<i>IL5</i>	在嗜酸性粒细胞的生存、分化和趋化中起重要作用。也作用于活化的和静止的 B 细胞,诱导免疫球蛋白的产生、生长和分化	可能致病
<i>IL7</i>	该基因编码的蛋白是一种对 B 细胞和 T 细胞发育至关重要的细胞因子,在淋巴样细胞存活和维持幼稚 T 细胞和记忆 T 细胞中起着至关重要的作用	可能致病
<i>ITCH</i>	在多种细胞过程中发挥作用,包括红细胞和淋巴细胞分化和免疫反应的调节,是综合征型多系统自身免疫性疾病的一个原因	可能致病
<i>JAK2</i>	该基因编码一种非受体酪氨酸激酶,在细胞因子和生长因子信号传导中起核心作用。该基因的突变与许多炎症性疾病和恶性肿瘤有关	可能致病
<i>JUN</i>	在激活诱导的 T 细胞死亡中发挥作用,通过激活 TCR/CD3 信号通路诱导其转录	可能致病
<i>KIR2DL2</i>	一些 KIR 蛋白的配体是 HLA I 类分子的亚群;因此,KIR 蛋白被认为在调节免疫反应中发挥重要作用	可能致病
<i>KIR2DS2</i>	一些 KIR 蛋白的配体是 HLA I 类分子的亚群;因此,KIR 蛋白被认为在调节免疫反应中发挥重要作用。	可能致病
<i>LTA</i>	肿瘤坏死因子家族的一员,是一种由淋巴细胞产生的细胞因子,介导多种炎症、免疫刺激和抗病毒反应	可能致病
<i>MAF</i>	作为转录激活因子或抑制因子。激活辅助性 T 细胞(Th2)中 IL4 的表达。通过与 MYB 相互作用和降低 BCL2 表达,增加 T 细胞对凋亡的易感性	可能致病
<i>MBL2</i>	是先天免疫系统的重要组成部分。该蛋白识别并结合甘露糖和 n-乙酰氨基葡萄糖,激活经典补体途径	可能致病
<i>MPL</i>	在巨核细胞和血小板形成期间的 CD110 和血小板生成素中发挥重要作用	可能致病
<i>MTOR</i>	该蛋白作为 FKBP12-雷帕霉素复合物的细胞周期阻滞和免疫抑制作用的靶点。mTOR 抑制剂被用于器官移植时抑制免疫。	可能致病
<i>MYH14</i>	该基因编码肌凝蛋白超家族的一个成员,肌凝蛋白是肌动蛋白依赖的运动蛋白,具有多种功能,包括调节细胞分裂、细胞运动和细胞极性	可能相关
<i>NLRP3</i>	是 NLRP3 炎性小体复合体的一员。这种复合物作为 NF-kappaB 信号的上游激活物,在炎症和免疫反应的调节中发挥作用	可能致病
<i>NR3C1</i>	编码糖皮质激素受体,该受体可作为转录因子结合糖皮质激素应答基因启动基因中的糖皮质激素应答元件	可能致病
<i>PDCD1</i>	参与 T 细胞功能的调节,包括效应 CD8 <sup>+</sup> T 细胞的功能。此外,该蛋白还能促进 CD4 <sup>+</sup> T 细胞向 Treg 细胞分化	可能致病
<i>PF4</i>	以一种同型四聚体的形式从活化血小板的 α 颗粒中释放出来,这种同型四聚体对肝素有高亲和力,参与血小板聚集,是 T 细胞功能的抑制剂	可能致病
<i>PTPN22</i>	一种淋巴细胞特异性细胞内磷酸酶,与分子适配器蛋白 CBL 相关,可能参与调节 CBL 在 T 细胞受体信号通路中的功能。	可能致病
<i>PVALB</i>	该基因编码的蛋白是一种高亲和力的钙离子结合蛋白,在结构和功能上与钙调蛋白和肌钙蛋白 C 相似	可能相关
<i>RAG2</i>	通过不同 V(变量)的重排,在发育中的 B 和 T 淋巴细胞中组装多种免疫球蛋白和 T 细胞受体基因	可能致病

续表 1

CITP 有关的基因	基因注释	与 CITP 的关系
<i>RHOG</i>	该基因编码小 GTP 酶 Rho 家族的一个成员,该成员在无活性 GTP 结合状态和活性 GDP 结合状态之间循环,并在信号转导级联中起分子开关作用	可能相关
<i>RUNX1</i>	通过与 FOXP3 相关来控制调节性 T 细胞(Treg)的能量和抑制功能。正向调节 T-辅助性 17 细胞中 RORC 的表达。	可能致病
<i>S100A8</i>	S100A8 是一种钙和锌结合蛋白,在炎症过程和免疫反应的调节中起重要作用	可能致病
<i>SF1</i>	该基因编码核前 mRNA 剪接因子,在核前 mRNA 保留和转录抑制中起作用	可能相关
<i>SIRPG</i>	当 CD47 与抗原呈递细胞结合时,CD47 与 T 细胞结合导致抗原特异性 T 细胞增殖增强,并共同刺激 T 细胞活化	可能致病
<i>STAT3</i>	通过调节初始 CD4 <sup>+</sup> T 细胞向辅助性 T 细胞 Th17 或调节性 Treg 细胞的分化,起到炎症反应调节剂的作用	可能致病
<i>TBX21</i>	通过激活 Th1 遗传程序和抑制相反的 Th2 和 Th17 遗传程序,启动 Th1 前体细胞的 Th1 谱系发育	可能致病
<i>TGFB1</i>	能以浓度依赖性的方式促进辅助性 T-17 细胞或 Treg 细胞谱系分化,有利于 Treg 细胞的发育。	可能致病
<i>THPO</i>	是一种体液生长因子,为巨核细胞增殖和成熟以及血小板形成所必需	可能致病
<i>TLR2</i>	在病原体识别和先天免疫激活中起着重要作用。通过 MYD88 和 TRAF6 起作用,导致 NF-kappa-B 活化,细胞因子分泌和炎症反应	可能致病
<i>TLR4</i>	通过 MYD88、TIRAP 和 TRAF6 起作用,导致 NF-kappa-B 活化、细胞因子分泌和炎症反应	可能致病
<i>TNF</i>	通过 FOXP3 去磷酸化损害类风湿关节炎患者的 Treg 细胞功能。肿瘤坏死因子细胞内结构域(ICD)形式诱导树突状细胞产生 IL-12	可能致病
<i>TNFAIP3</i>	以细胞因子(如 TNF- $\alpha$ 和 IL-1 $\beta$ )或病原体为信号,通过 Toll 样受体(TLRs)终止 NF- $\kappa$ B 活性,参与免疫和炎症反应	可能致病
<i>TNFRSF13B</i>	通过与 TNF 配体相互作用在体液免疫中起关键作用。参与刺激 B 细胞和 T 细胞功能以及调节体液免疫。	可能致病
<i>TNFRSF8</i>	导致 NF- $\kappa$ B 活化,限制自身反应性 CD8 效应 T 细胞的增殖潜能,保护机体对抗自身免疫。	可能致病
<i>TNFSF13</i>	对 B 细胞发育很重要。可能参与单核/巨噬细胞介导的免疫过程。	可能致病
<i>TNFSF13B</i>	表达于 B 细胞谱系细胞,并作为一种有效的 B 细胞激活剂。也显示在 B 细胞的增殖和分化中起重要作用	可能致病
<i>UQCRI0</i>	泛素-细胞色素 C 氧化还原酶是一种多亚单位跨膜复合物,是驱动氧化磷酸化的线粒体电子传递链的一部分	可能相关
<i>VEGFA</i>	编码一种作为二硫键连接的同型二聚体存在的肝素结合蛋白。这种生长因子诱导血管内皮细胞的增殖和迁移	可能相关
<i>VIM</i>	该基因编码 III 型中间丝蛋白。中间丝与微管和肌动蛋白微丝一起构成细胞骨架。	可能相关

DAVID 数据库,结果如表 2、表 3。致病基因在 GO 富集分析方面,前 10 个生物学过程(GO-BP)为:炎症反应(inflammatory response)、免疫反应(immune response),脂多糖的细胞反应(cellular response to lipopolysaccharide)、RNA 聚合酶 II 启动子的转录正调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、B 细胞增殖的正调控(positive regulation of B cell proliferation)、肿瘤坏死因

子产生的正调控(positive regulation of tumor necrosis factor production)、信号转导(signal transduction)、免疫反应调节(regulation of immune response)、细胞表面受体信号通路(cell surface receptor signaling pathway)、脂多糖介导的信号通路(lipopolysaccharide-mediated signaling pathway)。这些结果表明,CITP 的致病基因主要富集在炎症、免疫反应、B 细胞增殖、细胞因子释放、信号转导等生物学过程中。

表 2 CITP 致病基因的 GO 功能富集分析

GO 条目	基因数	富集的基因	P 值
inflammatory response	26	<i>IL1RN, CD40, TNFAIP3, GATA3, HMGB1, TNF, CCL2, NLRP3, HAVCR2, TGFB1, STAT3, IL18, FOXP3, MTOR, CXCL10, ITCH, ILS, BCL6, IL1B, IL17F, FCGR2B, TLR4, S100A8, PF4, IL17A, TLR2</i>	$3.40 \times 10^{-24}$
immune response	26	<i>CD274, IL1RN, TNF, TNFSF13B, FCGR3A, FCGR3B, CCL2, CTLA4, JAK2, IL10, ILAR, KIR2DS2, TNFSF13, IL18, IL2, ILA, ILS, CXCL12, IFNG, IL7, IL1B, LTA, FCGR2B, TLR4, IL17A, TLR2</i>	$3.00 \times 10^{-22}$
cellular response to lipopolysaccharide	15	<i>IL10, CD274, TNFAIP3, HMGB1, TNF, CXCL10, THPO, IL1B, CCL2, NLRP3, JAK2, CD68, TLR4, HAVCR2, PF4</i>	$4.80 \times 10^{-15}$
positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	27	<i>CD40, ARRB1, GATA3, HMGB1, NR3C1, TNF, TBX21, NLRP3, JAK2, IL10, IL11, JUN, TGFB1, STAT3, IL18, FOXP3, IL2, RUNX1, ILA, CXCL10, MAF, IL1B, IL17F, 3.90E-14 TLR4, PF4, IL17A, TLR2</i>	
positive regulation of B cell proliferation	10	<i>IL4, CD40, IL5, BCL6, IL7, BCL2, TLR4, CARD11, IL2, TNFSF13B</i>	$7.00 \times 10^{-14}$
positive regulation of tumor necrosis factor production	12	<i>FCGR3A, IFNG, IFNGR1, STAT3, TNFRSF8, HMGB1, JAK2, TLR4, HAVCR2, IL17A, TLR2, PF4</i>	$1.50 \times 10^{-13}$
signal transduction	25	<i>TNFSF13B, CCL2, TNFRSF8, NLRP3, JAK2, IL10, IL11, ILAR, IFNGR1, TNFSF13, STAT3, CXCL10, CXCL12, IL1B, LTA, FCGR2B, CARD11, TLR2</i>	$7.30 \times 10^{-12}$
regulation of immune response	8	<i>IL4, FCGR3A, CD40, FCGR2A, FCGR3B, BCL6, PDCD1, FCGR2B</i>	$9.20 \times 10^{-11}$
cell surface receptor signaling pathway	14	<i>CD274, TNFRSF13B, TNFSF13, CBL, TNF, TNFSF13B, CXCL10, FCGR3A, FCGR2A, FCGR3B, IFNG, LTA, CCL2, FCGR2B</i>	$1.50 \times 10^{-10}$
lipopolysaccharide-mediated signaling pathway	8	<i>TGFB1, IL1B, IL18, CCL2, PTPN22, TNF, TLR4, TLR2</i>	$1.60 \times 10^{-10}$

KEGG 通路分析显示, CITP 的致病基因主要影响的信号通路如下(前 20 个): 炎症性肠病(Inflammatory bowel disease)、细胞因子间受体相互作用(Cytokine-cytokine receptor interaction)、Th17 细胞分化(Th17 cell differentiation)、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis)、利什曼病(Leishmaniasis)、JAK-STAT 信号通路(JAK-STAT signaling pathway)、结核病(Tuberculosis)、产生 IgA 的肠道免疫网络(Intestinal immune network for IgA production)、疟疾(Malaria)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、恰加斯病(Chagas disease)、Th1 和 Th2 细胞分化(Th1 and Th2 cell differentiation)、弓形体病(Toxoplasmosis)、肿瘤中 PD-L1 表达和 PD-1 检查点通路(PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer)、破骨细胞分化(Osteoclast differentiation)、T 细胞受体信号通路(T cell receptor signaling pathway)、NF-kappa B 信号通路(NF-kappa B signaling pathway)、同种移植排斥

(Allograft rejection)、程序性坏死(Necroptosis)、脂质和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)。这些结果表明, CITP 的致病基因主要富集在细胞因子与受体相互作用、辅助性 T 细胞分化、JAK-STAT、NF-kappa B、TCR、IL-17、PD-1 检查点等信号通路中。

### 2.3 致病基因互作网络的构建和核心基因的确定

将 73 个 CITP 的致病基因全部导入 String 数据库, 获得基因互作网络关系的数据, 并构建互作网络图, 如图 1。使用 Cytoscape 软件对 String 中获得的互作网络进行进一步分析。使用该软件的 cytoHubba 模块进行网络分析, 获取度值(Degree)运算结果, 排名前 20 位的基因作为 CITP 致病的核心基因, 如表 4。使用 cytoHubba 模块构建这 20 个致病的核心基因的相互作用网络, 见图 2, 该网络中节点蛋白(node protein)的颜色默认按 Degree 的高低, 由红色向黄色渐变。

表 3 CITP 致病基因的 KEGG 通路分析

KEGG 信号通路	基因数	富集的基因	P 值
Inflammatory bowel disease	21	<i>IL10, JUN, TGFB1, ILAR, IFNGR1, STAT3, ILI8, GATA3, TNF, FOXP3, IL2, ILA, ILS, MAF, IFNG, ILIB, TBX21, IL17F, TLR4, ILI7A, TLR2</i>	$2.32 \times 10^{-27}$
Cytokine-cytokine receptor interaction	28	<i>ILIRN, CD40, TNFRSF13B, MPL, TNF, TNFSF13B, THPO, CCL2, TNFRSFS, IL10, IL11, TGFB1, IL4R, IFNGR1, TNFSF13, IL18, IL2, IL4, CXCL10, ILS, CXCL12, IFNG, IL7, ILIB, LTA, IL17F, PF4, IL17A</i>	$5.36 \times 10^{-22}$
Th17 cell differentiation	17	<i>JUN, TGFB1, ILAR, IFNGR1, STAT3, GATA3, FOXP3, IL2, MTOR, RUNX1, ILA, IFNG, ILIB, TBX21, IL17F, JAK2, IL17A</i>	$2.09 \times 10^{-16}$
Rheumatoid arthritis	15	<i>IL11, JUN, TGFB1, TNFSF13, IL18, TNF, TNFSF13B, CXCL12, IFNG, ILIB, CCL2, CTLA4, TLR4, ILI7A, TLR2</i>	$1.58 \times 10^{-14}$
Leishmaniasis	14	<i>IL10, JUN, TGFB1, IFNGR1, TNF, ILA, FCGR3A, FCGR2A, FCGR3B, IFNG, ILIB, JAK2, TLR4, TLR2</i>	$3.18 \times 10^{-14}$
JAK-STAT signaling pathway	15	<i>IL10, IL1, ILAR, IFNGR1, STAT3, MPL, IL2, MTOR, ILA, ILS, IFNG, THPO, IL7, BCL2, JAK2, IL10, ILIAR, IFNGR1, STAT3, MPL, IL2, MTOR, ILS, IFNG, THPO, IL7, BCL2, JAK2, IL10, ILIAR, IFNGR1, STAT3, MPL, IL2, MTOR, ILS, IFNG, THPO, IL7, BCL2, JAK2</i>	$5.31 \times 10^{-11}$
Tuberculosis	15	<i>IL10, TGFB1, IFNGR1, ILS, TNF, FCGR3A, FCGR2A, FCGR3B, IFNG, ILIB, BCL2, JAK2, FCGR2B, TLR4, TLR2</i>	$1.58 \times 10^{-10}$
Intestinal immune network for IgA production	10	<i>IL10, IL4, CD40, TGFB1, CXCL12, ILS, TNFRSF13B, TNFSF13, IL2, TNFSF13B</i>	$1.69 \times 10^{-10}$
Malaria	10	<i>IL10, CD40, TGFB1, IFNG, ILIB, ILI8, CCL2, TNF, TLR4, TLR2</i>	$2.04 \times 10^{-10}$
IL-17 signaling pathway	12	<i>ILA, CXCL10, JUN, ILS, IFNG, ILIB, TNFAIP3, CCL2, ILI7F, INF, S100AS, ILI7A</i>	$2.20 \times 10^{-10}$
Chagas disease	12	<i>IL10, JUN, TGFB1, IFNG, IFNGR1, ILIB, CCL2, CALR, TNF, TLR4, IL2, TLR2</i>	$5.39 \times 10^{-10}$
Th1 and Th2 cell differentiation	11	<i>ILA, JUN, ILAR, MAF, ILS, IFNG, IFNGR1, TBX21, GATA3, JAK2, IL2</i>	$3.25 \times 10^{-09}$
Toxoplasmosis	11	<i>IL10, CD40, TGFB1, IFNG, IFNGR1, STAT3, BCL2, JAK2, TNF, TLR4, TLR2</i>	$2.24 \times 10^{-08}$
PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	10	<i>CD274, JUN, IFNG, IFNGR1, STAT3, PDCD1, JAK2, TLR4, MTOR, TLR2</i>	$4.02 \times 10^{-08}$
Osteoclast differentiation	11	<i>FCGR3A, JUN, TGFB1, FCGR2A, FCGR3B, IFNG, IFNGR1, ILIB, SIRPG, FCGR2B, TNF</i>	$8.10 \times 10^{-08}$
T cell receptor signaling	10	<i>IL10, IL4, JUN, ILS, IFNG, CTLA4, PDCD1, TNF, CARD11, IL2</i>	$1.58 \times 10^{-07}$
NF-kappa B signaling pathway	10	<i>CD40, CXCL12, ILIB, LTA, BCL2, TNFAIP3, TNF, TLR4, CARD11, TNFSF13B</i>	$1.58 \times 10^{-07}$
Allograft rejection	7	<i>IL10, IL4, CD40, ILS, IFNG, TNF, IL2</i>	$5.80 \times 10^{-07}$
Necroptosis	11	<i>IFNG, IFNGR1, ILIB, STAT3, BCL2, NLRP3, TNFAIP3, HMGB1, JAK2, TNF, TLR4</i>	$6.23 \times 10^{-07}$
Lipid and atherosclerosis	12	<i>JUN, CD40, ILIB, STAT3, BCL2, ILI8, NLRP3, CCL2, JAK2, TNF, TLR4, TLR2</i>	$1.28 \times 10^{-06}$

### 3 讨论

CITP 由急性 ITP 转化而来,大多数患者长达数年不能获得缓解,长期严重的血小板减少,对患者的身心健康造成很大影响。因此,很有必要阐明其

发病机制,从而寻找更多有效而安全的治疗。

目前国内外对于 CITP 的发病机制的研究基本都是停留在相关基因多态性或者基因表达差异相关性分析等层面,没有严格意义上的探讨并证明某个基因在 CITP 中的作用机制。本研究归纳总结目

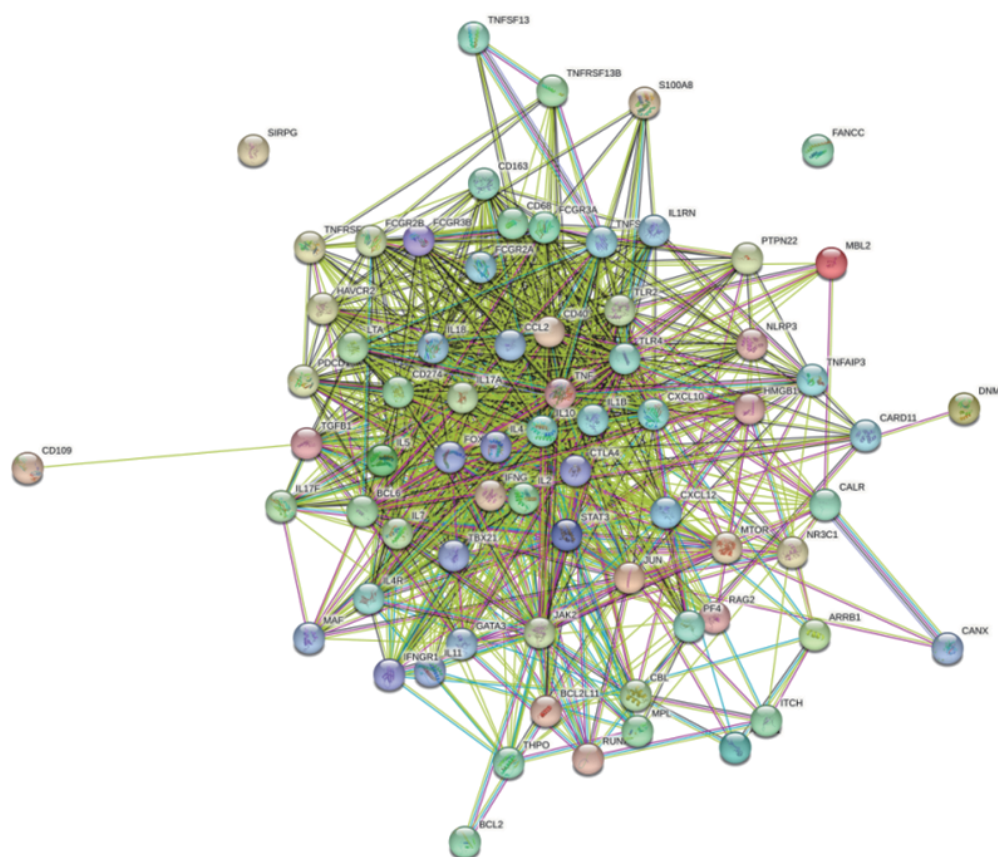


图 1 73 个 C1TP 致病基因的互作网络图

表 4 C1TP 的致病核心基因表

核心基因	度值(Degree)	基因全称
<i>TNF</i>	118	Tumor Necrosis Factor
<i>IL2</i>	112	Interleukin 2
<i>IL10</i>	112	Interleukin 10
<i>IL4</i>	106	Interleukin 4
<i>CTLA4</i>	106	Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
<i>IL1B</i>	104	Interleukin 1 Beta
<i>IFNG</i>	102	Interferon Gamma
<i>STAT3</i>	102	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
<i>TLR4</i>	98	Toll Like Receptor 4
<i>CD40</i>	98	CD40 Molecule
<i>FOXP3</i>	98	Forkhead Box P3
<i>IL17A</i>	94	Interleukin 17A
<i>IL5</i>	88	Interleukin 5
<i>TLR2</i>	88	Toll Like Receptor 2
<i>CCL2</i>	86	C-C Motif Chemokine Ligand 2
<i>CXCL10</i>	84	C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
<i>IL7</i>	82	Interleukin 7
<i>IL18</i>	80	Interleukin 18
<i>CD274(PD-L1)</i>	78	CD274 Molecule
<i>TBX21</i>	78	T-Box Transcription Factor 21

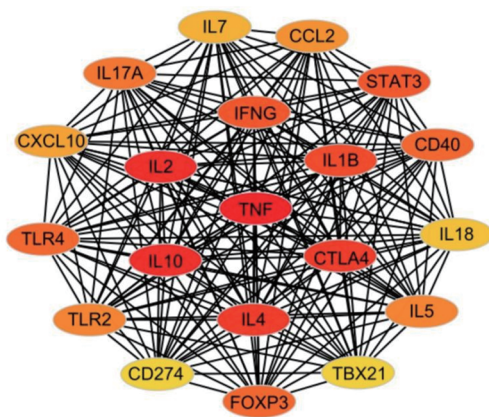


图2 20个CITP致病核心基因的互作网络图

前跟CITP发病机制有关的研究,并提取一系列相关的基因,对这些基因进行功能注释,发现大部分都是CITP的致病基因,少部分仅仅与CITP相关但不能从作用机制上解释其与CITP发病机制的关系(表1)。对这些可能致病的基因进行功能富集和通路分析(表2、表3),发现这些基因主要富集在炎症、免疫反应、B细胞增殖、细胞因子释放等生物学过程中,影响的信号通路主要集中在细胞因子与受体相互作用、辅助性T细胞分化、JAK-STAT、NF-kappa B、TCR、IL-17、PD-1检查点等信号通路中。CITP长期不能缓解,与异常激活的免疫有很大关系;本研究对这些可能致病的基因进行功能富集和通路分析的结果,也进一步证明了CITP与异常的免疫激活有关。为了找出这些致病基因中重要的或者核心的致病基因,本研究还对这些基因进行了互作网络分析,按照基因在互作网络中的关联程度进行排序,获得核心基因列表(表4),发现这些核心基因主要也是跟免疫和炎症调控有关,而且大多数都是重要的细胞因子和炎症介质,比如TNF和各种白介素,只有少部分是免疫负调控的基因,比如CTLA4和PDL1。这也进一步证明CITP的发病机制跟免疫异常有很大关系。

针对以上结果综合分析,与CITP发病呈正调控的炎症因子有TNF、IL2、IL17;呈负调控的炎症因子有IL10、IL4;因研究不多、不能明确与CITP关系的有IL1 $\beta$ 、IL5、IL7、IL18。

TNF是最重要的炎症介质,为正调控炎症因子。有研究表明,TNF-alpha (-308) A/G基因型在ITP中比例增加,尤其在激素无反应CITP中,TNF含量增加<sup>[3]</sup>。另外的研究表明,TNF低表达的基因型,对形成CITP有保护作用<sup>[4]</sup>。但是也有研究有不同结论,

认为TNF-alpha (-308)和TNF-alpha (-238)各种基因型在CITP和健康对照中无区别<sup>[5]</sup>。

IL2是Th1型促炎因子,也是正调控炎症因子。一项研究表明,IL2(-330)T/G在CITP中比例明显增加,导致IL2浓度增加<sup>[6]</sup>。另一研究证明,CITP患者来源的淋巴细胞释放更大量的IL2<sup>[7]</sup>。尚有多个研究发现在CITP患者血清中,IL2含量更高<sup>[8-9]</sup>。马静瑶等<sup>[10]</sup>研究表明,儿童ITP病程的迁延可能与治疗后血清IL2水平持续不降有关。

IL17是Th17型促炎因子,同样为正调控的炎症因子。多个研究表明,IL17在CITP中表达增加<sup>[11-12]</sup>,与IFN- $\gamma$ <sup>[13]</sup>、HMGB1<sup>[14]</sup>、单核细胞和巨噬细胞数量<sup>[15]</sup>正相关。亦有研究表明,IL17表达增高时,对艾曲波帕的反应降低<sup>[15]</sup>。IL17F(A7488G)AA和AG基因型表达在CITP中增高,使ITP成为慢性病的风险上升<sup>[16]</sup>。

IL10是负调控的炎症因子。埃及一项研究表明,IL10(-1082)G/A基因型增加了儿童ITP慢性化风险,GG基因型跟治疗反应有关系,增加激素敏感性<sup>[17]</sup>。另一项研究表明,IL10(-627)A等位基因降低IL10的表达,在CITP中有更高的出现频率,表明该基因型容易导致ITP的慢性化<sup>[18]</sup>。也有研究发现,IL10(-592)AA基因型和IL10(-1082,-819,-592)ATA基因型与疾病严重程度有关<sup>[19]</sup>。还有多个研究证实,在疾病活动期,IL10血清浓度较正常对照组儿童降低,并且与患儿外周血小板计数呈正相关;而CITP患儿治疗缓解后,血清中炎症因子较缓解前升高,提示该因子跟病情转归、临床预后有关<sup>[11-12,20]</sup>。

IL4是Th2型炎症因子,也是一种负调控的炎症因子。国内多个研究表明,ITP患儿IL4水平较对照降低,在CITP中更显著<sup>[20]</sup>。在疾病活动期,IL4血清浓度较正常对照组儿童降低,治疗缓解后,血清中炎症因子较缓解前升高,提示该炎症因子与ITP慢性化发展有关<sup>[12]</sup>。国外研究表明,IL4(VNTR intron 3)RP2等位基因在急性ITP和慢性ITP中有明显表达差异,在CITP中有更高的表达,提示该基因型容易导致ITP的慢性化<sup>[18]</sup>。一项关于IL4的受体的研究揭示,IL-4R $\alpha$ (576)非QQ基因型在CITP中表达频率更高,跟CITP的易感性和疾病严重程度有关<sup>[21]</sup>。

由于本研究仅仅关注基因和蛋白层面与CITP关系的探讨,因此存在一定的局限性,如未能对目前研究涉及的miRNA与CITP的关系进行探讨,本研究中,仅仅是根据基因注释来判定是致病还是相关,缺乏实验依据,很多基因的作用机制研究尚缺

乏文献支持。这些局限性,在理解本研究的结论时需要考虑,CITP 发病机制的研究仍有待深入。

本研究中提及的致病基因,尤其是上述提及的核心基因,有望作为研究 CITP 的重要的参考。展望未来,可以考虑对 CITP 患者外周血免疫细胞进行全转录组测序,或者结合全基因组测序,以期发现 CITP 个体化的致病基因,从而找出 ITP 慢性化的个体原因,有针对地进行精准干预。

**作者贡献声明** 郝文革负责论文撰写和修改;郑文献负责文献搜索及基因初步分析

**利益冲突** 所有人均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(5): 3.
- [2] 付盼, 叶启东. 儿童慢性难治性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, 2017, 32(5): 4.
- [3] Pehlivan M, Okan V, Sever T, et al. Investigation of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  1, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$ , MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Platelets, 2011, 22(8): 588-595.
- [4] Foster C B, Zhu S, Erichsen H C, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fc $\gamma$  receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study[J]. Br J Haematol, 2001, 113(3): 596-599.
- [5] Satoh T, Pandey J P, Okazaki Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokine genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2004, 124(6): 796-801.
- [6] Rocha A M, De Souza C, Rocha G A, et al. IL1RN VNTR and IL2-330 polymorphic genes are independently associated with chronic immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2010, 150(6): 679-684.
- [7] Semple J W, Freedman J. Increased antiplatelet T helper lymphocyte reactivity in patients with autoimmune thrombocytopenia[J]. Blood, 1991, 78(10): 2619-2625.
- [8] Semple J W, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity[J]. Blood, 1996, 87(10): 4245-4254.
- [9] Panitsas F P, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response[J]. Blood, 2004, 103(7): 2645-2647.
- [10] 马静瑶, 吴润晖, 陈振萍, 等. 儿童原发性免疫性血小板减少症初发病例 T 辅助细胞因子表达水平意义初探[J]. 血栓与止血学, 2013, 19(3): 6.
- [11] 张晴, 高长俊, 李旭, 等. 慢性免疫性血小板减少症患者机体免疫功能变化情况研究[J]. 长春中医药大学学报, 2022(9): 38.
- [12] 王欣欣, 刘豹, 郭路阳, 等. T 淋巴细胞相关细胞因子在儿童免疫性血小板减少症转归中的意义[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(9): 4.
- [13] Wang J D, Chang T K, Lin H K, et al. Reduced expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon- $\gamma$  in pediatric patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(4): 636-640.
- [14] 王冉. 高迁移率组蛋白 1(HMGB1) 在儿童慢性免疫性血小板减少症中的机制研究[D]. 郑州大学.
- [15] Okamoto N, Homma M, Kawaguchi Y, et al. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5): 2419-2429.
- [16] Liu S, Xiong Y Z, Li T, et al. Interleukin-17A and -17F gene polymorphisms in Chinese population with chronic immune thrombocytopenia[J]. Ann Clin Lab Sci, 2016, 46(3): 291-297.
- [17] Mokhtar G M, El-Beblawy N M, Adly A A, et al. Cytokine gene polymorphism [tumor necrosis factor- $\alpha$  (-308), IL-10 (-1082), IL-6 (-174), IL-17F, 1Ra<sup>VNTR</sup>] in pediatric patients with primary immune thrombocytopenia and response to different treatment modalities[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(3): 313-323.
- [18] Makhlof M M, Abd Elhamid S M. Expression of IL4 (VNTR intron 3) and IL10 (-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura[J]. Lab Med, 2014, 45(3): 211-219.
- [19] El Ghannam D, Fawzy I M, Azmy E, et al. Relation of interleukin-10 promoter polymorphisms to adult chronic immune thrombocytopenic purpura in a cohort of Egyptian population[J]. Immunol Invest, 2015, 44(7): 616-626.
- [20] 魏洪伟, 王红美, 韩萌萌. T 辅助细胞极化群体在儿童慢性特发性血小板减少性紫癜发病机制中的作用研究[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2008, 4(1): 3.
- [21] 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.

(收稿日期: 2024-06-12)

(本文编辑: 钱婷婷; 本文审校: 叶絮)