

综述

免疫失耐受在原发免疫性血小板减少症中的作用机制

闫涵¹, 陈涛¹, 张牛霖¹, 高明洁², 赵雨婷², 杜福泉²,
李鹤然², 刘沛沅³, 王照宇¹, 王金环^{2*}

(¹黑龙江中医药大学研究生学院, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学附属第一医院血液病科, 哈尔滨 150040; ³北京中医药大学中医学院, 北京 100105)

摘要: 原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)作为一种自身免疫性疾病, 其核心机制为自身反应性T、B细胞攻击血小板和巨核细胞, 导致血小板的生成减少和破坏增加。免疫失耐受指免疫耐受机制的失调导致机体无法有效清除自身反应性T、B细胞, 导致免疫系统对自身抗原失去耐受性, 攻击自身组织。ITP患者可能存在免疫失耐受导致机体无法有效清除自身反应性T、B细胞, 最终导致免疫系统对自身抗原失去耐受性继而攻击血小板和巨核细胞, 引发ITP。本文通过分析免疫耐受建立的生理学机制, 从B细胞免疫耐受机制失调、T细胞免疫耐受机制失调两方面论述了免疫失耐受在ITP发病机制中的关键作用, 以期为ITP的治疗提供新的靶点和研究方向。

关键词: 原发免疫性血小板减少症; 免疫失耐受; 中枢耐受; 外周耐受; 发病机制

Mechanism of immune tolerance breakdown in primary immune thrombocytopenia

YAN Han¹, CHEN Tao¹, ZHANG Niulin¹, GAO Mingjie², ZHAO Yuting²,
DU Fuquan², LI Heran², LIU Ruiyuan³, WANG Zhaoyu¹, WANG Jinhuan^{2*}

(¹Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; ³College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100105, China)

Abstract: As an autoimmune disease, the core mechanism of primary immune thrombocytopenia (ITP) is that autoreactive T and B cells attack platelets and megakaryocytes, resulting in decreased production and increased destruction of platelets. Immune intolerance refers to the dysregulation of immune tolerance mechanism, which leads to the inability of the body to effectively clear self reactive T and B cells, resulting in the loss of tolerance of the immune system to self antigens and attacking its own tissues. ITP patients may have immune intolerance, which leads to the body's inability to effectively clear self reactive T and B cells, and eventually leads to the loss of tolerance of the immune system to self antigens, which then attacks platelets and

收稿日期: 2024-06-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673968); 全国中医临床特色技术传承骨干人才项目[国中医药人教函(2019)36号]; 黑龙江省中医药学会青年中医药科技创新项目(ZHY19-029); 黑龙江中医药大学创新人才基金项目(2018KCD04); 黑龙江中医药大学科研基金项目(2019MS14)

第一作者: E-mail: 15146846361@163.com

*通信作者: E-mail: wjh_0304@163.com

megakaryocytes, and finally triggers ITP. This paper discusses the key role of immune intolerance in the pathogenesis of ITP from two aspects: the dysregulation of B cell immune tolerance mechanism and the dysregulation of T cell immune tolerance mechanism, by analyzing the physiological mechanism of the establishment of immune tolerance, in order to provide new targets and research directions for the treatment of ITP.

Key Words: primary immune thrombocytopenia; immune tolerance breakdown; central tolerance; peripheral tolerance; pathogenesis

原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种由免疫系统紊乱引发的出血性疾病, 约占出血性疾病总数的1/3, 其主要特征是血小板的破坏增加和巨核细胞成熟障碍^[1]。尽管ITP的发病机制尚未完全明确, 但目前已有研究指出, B细胞介导的自身抗血小板抗体生成以及细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的异常增殖在ITP的发病中发挥了关键作用^[2]。这些自身反应性B细胞和T细胞攻击血小板和巨核细胞^[3], 导致血小板破坏增加和生成减少。近年来, 越来越多的研究表明免疫失耐受参与了ITP的发病^[4]。机体通过中枢耐受和外周耐受机制清除自身反应性T细胞和B细胞维持免疫耐受^[5]。然而, 当这些免疫耐受机制失效时, 机体无法有效清除这些自身反应性细胞, 导致免疫系统对自身抗原失去耐受性, 即免疫失耐受的发生。而免疫失耐受可能导致自身反应性T细胞和B细胞不受控制地攻击血小板和巨核细胞, 进而引发ITP。故本文将通过分析免疫耐受建立的生理学机制, 探讨导致ITP免疫失耐受的可能机制, 为ITP的治疗提供新的治疗思路和靶点。

1 免疫耐受建立的生理学机制

免疫耐受通过清除自身反应性T、B细胞, 阻止自身抗原激活特异性免疫应答, 进而避免产生特异性效应细胞及抗体, 在维持机体免疫平衡中发挥重要作用^[6]。本节将论述T、B细胞免疫耐受的形成机制, 为后续探讨免疫失耐受在ITP中的作用奠定理论基础。

1.1 B细胞免疫耐受的建立

B细胞免疫耐受通过清除自身反应性B细胞, 防止机体产生针对自身抗原的免疫应答, 在维持

免疫稳态及预防自身免疫病中起关键性作用^[7,8]。根据发生部位的不同, B细胞免疫耐受分为中枢耐受和外周耐受。

1.1.1 中枢耐受

B细胞的中枢耐受发生在骨髓中。未成熟B细胞通过VDJ基因重排产生大量识别自身抗原的B细胞, 其中约75%的未成熟B细胞表达能识别自身抗原的B细胞受体(B cell receptor, BCR), 并有90%通过中枢耐受机制被清除^[9]。中枢耐受机制包括受体编辑、克隆缺失和无能^[10]。

受体编辑是中枢耐受的首要机制, 其通过激活BCR信号诱导重组激活基因表达, 改变BCR结构, 从而降低BCR与自身抗原的亲合力^[11]。受体编辑失败的B细胞, 则会被克隆清除或诱导无能, 而BCR在此过程中发挥重要作用。当BCR与自身抗原高亲和力结合时, BCR信号可激活BIM基因表达, 触发克隆清除^[12]; 较低亲和力结合则下调免疫球蛋白M表达, 诱导细胞无能^[13]。

中枢耐受在阻止自身反应性B细胞进入外周循环中至关重要, 其受体编辑的异常、BCR信号转导功能异常可能诱发免疫失耐受, 导致大量自身反应性B细胞清除受阻并进入外周循环, 攻击血小板引发ITP。

1.1.2 外周耐受

由于骨髓中无法表达全部自身抗原^[14], 部分逃脱中枢耐受的自身反应性B细胞会进入外周免疫器官(如脾脏、淋巴结), 通过外周耐受机制进一步清除。外周耐受机制包括克隆清除和无能。当未成熟B细胞进入脾脏后^[15], BCR与脾脏中抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)所呈现的自身抗原高亲和力结合时, 将触发克隆清除; 若与抗原适度结合, B细胞则会发育为成熟B细胞。成熟B

细胞的活化需要滤泡树突状细胞呈递的抗原和滤泡辅助T细胞(T follicular helper cells, Tfh)提供共刺激信号^[16]。由于B细胞提呈的自身抗原无法被Tfh识别,并提供共刺激信号,这些B细胞将被诱导进入凋亡或无能状态。B细胞在活化后,需经过体细胞高频突变^[17]增加其与抗原的亲合力。但体细胞高频突变也可能导致能识别自身抗原的记忆B细胞、浆细胞的产生。此外,调节性B细胞(regulatory B cells, Breg)能够通过直接或间接的接触抑制B细胞和浆细胞的活化及抗体的生成,维持外周免疫耐受^[18]。

外周耐受作为中枢耐受的补充,在进一步筛除自身反应性B细胞中发挥重要作用,其BCR信号转导功能异常、识别自身抗原Tfh的生成、Breg异常表达均可能诱发免疫失耐受,其机制的失调可能参与了ITP的发病。

1.2 T细胞免疫耐受的建立

T细胞免疫耐受通过清除自身反应性T细胞,避免机体产生针对自身抗原的免疫应答,在维持机体免疫平衡中发挥关键作用。根据发生部位的不同,T细胞耐受机制分为中枢耐受和外周耐受。

1.2.1 中枢耐受

T细胞的中枢耐受发生在胸腺中。骨髓来源的前体T细胞在胸腺皮质经历T细胞受体(T cell receptor, TCR)基因重排^[19],生成大量识别自身抗原的T细胞。中枢耐受的主要机制是阴性选择:根据与TCR的亲合力进行筛选,能与胸腺髓质上皮细胞、树突状细胞提呈的自身抗原高亲和力结合的T细胞将被诱导凋亡;反之,与MHC I类分子低亲和力结合的T细胞分化为CD8⁺ T细胞,与MHC II类分子低亲和力结合的T细胞分化为CD4⁺ T细胞^[20]。此外,约10%能够与MHC II类分子高亲和力结合的T细胞分化为调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)^[21]。在阴性选择过程中,自身免疫调节因子(autoimmuneregulator, AIRE)可通过促进胸腺髓质上皮细胞表达多种组织特异性抗原(tumor-specific antigen, TSA)^[22],筛选并消除潜在的自身反应性T细胞。AIRE基因的突变可能导致这些T细胞逃脱阴性选择,从而进入外周,增加自身免疫性疾病发生的风险^[23]。

中枢耐受通过阴性选择机制,确保了大多数自

身反应性T细胞在胸腺中被清除。阴性选择过程的失调,尤其是AIRE基因异常、TCR信号转导功能异常均可能导致自身反应性T细胞的逃逸,诱发免疫失耐受,其阴性选择的失调可能参与ITP的发病。

1.2.2 外周耐受

尽管中枢耐受机制在胸腺内发挥重要作用,但并非所有自身抗原都能在胸腺中表达,部分自身反应性T细胞可能逃脱中枢耐受,进入外周免疫器官。外周耐受机制包括活化诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)、无能和Treg介导的免疫抑制。当单阳性T细胞表面的TCR识别APC提呈的自身抗原时,将通过AICD机制诱导这些自身反应性T细胞的凋亡^[24]。如果TCR能识别APC提呈的自身抗原,但APC未提供足够的共刺激信号,则会诱导T细胞进入无能状态。此外,Treg细胞能够通过直接或间接的接触抑制自身反应性T细胞的活化,并诱导其凋亡^[25]。

在T细胞的发育和活化过程中,中枢耐受与外周耐受共同作用,确保自身反应性T细胞被有效清除。外周耐受机制的缺陷,尤其是AICD功能异常、Treg细胞的异常表达,可能导致自身反应性T细胞的持续存活和活化,引起免疫失耐受,这些外周耐受机制的异常可能参与ITP的发病。

2 免疫失耐受在ITP发病机制中的作用

免疫失耐受可介导多种自身免疫性疾病,如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和1型糖尿病等^[26,27]。作为一种自身免疫疾病,免疫失耐受可能参与了ITP的发病。已有研究表明,ITP患者体内存在抗血小板糖蛋白的自身抗体,如GP II b/III a和GP I b/IX抗体^[28]。此外,Shrestha等^[29]进一步研究发现,ITP患者的骨髓中抗体滴度高于外周血($P<0.05$),表明其体内存在自身反应性B细胞,这些细胞通过分泌抗血小板抗体,从而导致血小板破坏增加。Malik等^[30]的研究进一步揭示,ITP患者体内存在自身反应性CD8⁺ T细胞,这些细胞不仅诱导巨核细胞成熟障碍,导致血小板生成减少,还可直接杀伤血小板。此外,陈丹等^[31]研究发现,ITP患者的辅助型T细胞亚群比例存在显著失衡,这些失衡促使自身反应性细胞CTL和B细胞的活化和增殖,从

而加速血小板破坏。以上研究表明, ITP患者可能存在免疫失耐受, 导致T、B细胞对自身抗原失耐受, 进而攻击巨核细胞和血小板, 从而引发ITP。本节综述将从B细胞免疫耐受机制失调、T细胞免疫耐受机制失调两方面论述免疫失耐受在ITP发病中的作用, 并分析其潜在的分子机制及临床意义。

2.1 B细胞免疫失耐受机制

B细胞在ITP的发病机制中起着至关重要的作用。正常情况下, B细胞在发育过程中会经历严格的免疫耐受机制筛选, 以消除或抑制那些能够识别自身抗原的B细胞。然而, 免疫耐受机制的失调可能导致这些自身反应性B细胞的逃逸, 并通过分泌抗血小板抗体介导血小板的破坏, 最终引发ITP。

2.1.1 受体编辑缺陷

受体编辑是B细胞发育过程中的关键机制, 通过改变BCR的结构、降低其与自身抗原的亲合力, 从而减少自身反应性B细胞的数量^[32]。Yu等^[33]的研究表明, ITP患者存在幼稚B细胞的受体编辑不足, 且骨髓中总B细胞和幼稚B细胞水平显著低于健康对照组($P<0.05$), 而长寿命浆细胞的频率升高, 提示幼稚B细胞的受体编辑缺陷可能导致B细胞克隆清除增加及长寿命浆细胞的生成。这些长寿命浆细胞可能是逃脱凋亡机制的自身反应性B细胞^[34]。这种现象表明, 受体编辑不足可能在ITP发病过程中扮演重要角色。与正常人相比, ITP患者可能更容易出现未充分编辑的B细胞, 进而诱导长寿命浆细胞的生成。这些浆细胞可能持续分泌抗血小板抗体, 进而促进疾病的慢性化。因此, 受体编辑缺陷可能是ITP治疗中需要关注的一个重要靶点。

2.1.2 BCR信号转导异常

BCR信号传导在B细胞免疫耐受的维持中起着重要作用。BCR与自身抗原的高亲和力结合通常会诱导自身反应性B细胞的凋亡^[35]。然而, BCR信号传导的异常可能导致这些细胞逃逸凋亡, 从而持续存活并参与免疫病理过程。有关研究发现, ITP患者的蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, *PTPN22*)基因突变可能导致BCR信号传导下调, 降低其与自身抗原的亲合力, 使自身反应性B细胞得以逃逸^[36,37]。此外, BIM是一种由BCR信号调控的促凋

亡蛋白, 其表达减少可能会阻断BCR介导的自身反应性B细胞凋亡^[38,39], 进而促进ITP的发生。B细胞刺激因子(B-cell activating factor, BAFF)是一种能够增强B细胞存活的细胞因子, 其在ITP患者中高表达($P<0.05$), 可能通过抑制BIM的表达, 阻止B细胞的凋亡^[40,41]。这一机制为理解ITP患者中自身反应性B细胞凋亡受阻提供了新视角, 也提示BAFF抑制剂可能成为ITP的潜在治疗手段。然而, 关于BAFF在ITP中的作用机制尚需进一步研究, 以明确其在免疫耐受失调中的具体作用。

2.1.3 自身反应性Tfh细胞生成

Tfh细胞在B细胞的增殖和活化过程中起着关键作用。正常情况下, 自身反应性B细胞提呈的自身抗原无法激活Tfh细胞, 从而无法获得必要的共刺激信号^[42]。然而, ITP患者体内可能存在自身反应性Tfh细胞, 这些细胞能够识别自身抗原并提供共刺激信号, 促进抗血小板抗体的生成。Chen等^[43]的研究表明, 新诊断的ITP患者Tfh细胞水平显著高于健康对照组($P<0.05$), 且与血小板GPIIb/IIIa抗体呈正相关。这些发现提示, 自身反应性Tfh细胞的生成可能是ITP发病的重要机制之一, 其高水平的表达可能促进自身反应性B细胞的异常增殖和活化, 导致抗血小板抗体的过度生成。因此, 阻断Tfh细胞与B细胞之间的共刺激信号可能成为抑制ITP进展的有效策略。

2.1.4 Breg细胞数量减少

Breg细胞在免疫调节中扮演着重要角色, 主要通过分泌抗炎细胞因子白细胞介素-10或通过直接接触, 抑制自身反应性B细胞的增殖及自身抗体的产生^[44]。郝立君等^[45]研究发现, ITP患者治疗前Breg细胞数量显著低于健康对照组($P<0.05$), 且治疗前Breg细胞数量较多的患者治疗效果更好。

Breg细胞的减少导致机体对自身反应性B细胞的抑制能力下降, 可能导致免疫耐受的进一步失调, 进而加重ITP的病情。基于这些研究结果, 增强Breg细胞的功能或增加其数量可能为ITP的治疗提供新的方向。

综上, B细胞免疫耐受机制的失调通过影响自身反应性B细胞的发育、成熟、增殖和活化, 推动ITP的病理进程。未成熟的自身反应性B细胞可能由于受体编辑缺陷诱导分化为长寿命浆细胞或由

于BCR信号传导的失调逃脱免疫清除。而自身反应性Tfh细胞的异常活化为B细胞提供了额外的增殖和活化信号,促进抗血小板抗体的生成。Breg细胞的减少进一步削弱了对这一系列病理过程的免疫调控,最终导致B细胞耐受的失调。但ITP的B细胞免疫失耐受的发生是否为多机制联合作用需要进一步的实验验证。

2.2 T细胞免疫失耐受机制

T细胞的发育、成熟、增殖和分化过程中,免疫耐受机制同样起着关键的调控作用。T细胞免疫耐受机制的失调将导致自身反应性T细胞的清除受阻,进而杀伤血小板及巨核细胞,诱发ITP。

2.2.1 AIRE基因突变

AIRE基因在调控TSA表达方面发挥着重要作用。AIRE通过促进髓样胸腺上皮细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和胸腺B细胞中TSA的表达,帮助筛选潜在的自身反应性T细胞^[46-48]。Abdel等^[49]的研究发现,部分ITP患者存在AIRE基因变异,且血清AIRE水平显著低于健康对照组($P<0.05$),且与患ITP的风险相关,推测AIRE基因突变可能导致TSA抗原呈递功能的低下,使自身反应性T细胞逃逸。AIRE基因突变引发的抗原呈递缺陷可能是ITP发病的重要机制之一。通过恢复或增强AIRE基因功能,可能为ITP的治疗提供新的干预途径。

2.2.2 TCR信号传导异常

PTPN22不仅影响BCR信号传导,还对TCR信号传导有重要调节作用,其突变可能导致TCR信号传导异常,从而影响T细胞的选择和存活^[50]。Lioger等^[51]发现,ITP患者存在PTPN22基因突变,推测这一突变可能导致TCR信号传导下调,降低自身反应性T细胞对自身抗原的反应能力,使其逃逸阴性选择,并可能削弱Treg细胞的生成和功能。PTPN22突变导致的TCR信号异常不仅加剧了T细胞的失耐受,也削弱了Treg细胞对自身反应性T细胞的抑制作用。这种双重影响使得PTPN22成为一个值得深入研究的靶点,未来研究可能需要进一步探讨如何通过靶向PTPN22来调节TCR信号通路,从而改善ITP患者的病情。

2.2.3 AICD途径阻滞

AICD通过诱导活化后的自身反应性T细胞表

达Fas和FasL,激活Fas-FasL途径从而诱导这些T细胞凋亡^[52]。有关研究表明,与健康对照组相比,慢性ITP患者外周血T淋巴细胞中Fas表达水平降低,Fas-FasL通路下游信号分子Fas相关死亡结构域蛋白和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-8的表达也显著降低($P<0.05$),表明ITP患者存在AICD介导的凋亡途径受阻,可能导致自身反应性T细胞逃逸^[53,54]。以上研究提示,AICD途径的阻滞可能是ITP患者体内自身反应性T细胞清除障碍的机制之一。而通过重新激活或增强AICD途径,可能有助于清除这些病理性T细胞,从而减缓或逆转ITP的发展。

2.2.4 Treg细胞表达异常

Treg细胞在免疫耐受中具有关键作用,主要通过竞争性掠夺T细胞的白细胞介素-2、直接或间接杀伤CTL,以及表达细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4等共抑制分子来抑制DC功能^[55,56]。许腾等^[57]的研究发现,ITP患者Treg细胞的表达水平明显低于健康对照组($P<0.05$),且细胞因子分泌功能降低,治疗后Treg细胞指标明显改善。以上研究表明,Treg细胞数量的减少及功能异常可能是ITP患者免疫失耐受的一个重要因素。而调节Treg细胞功能可能是改善ITP治疗效果的一个重要策略。

综上,T细胞的免疫失耐受在ITP发病机制中表现为多重调控失调。AIRE基因突变导致抗原呈递的缺陷,使得自身反应性T细胞未能被及时清除并持续存活。PTPN22突变使TCR信号传导异常,进一步促进这些T细胞的生存和增殖,AICD途径的阻滞则防止了这些细胞的程序性死亡。而Treg细胞的减少则减弱了对这些反应性T细胞的抑制作用。但ITP的T细胞免疫失耐受的发生是否为多机制联合作用需要进一步的实验验证。

2.3 其他导致ITP免疫失耐受的可能机制

除了T、B细胞的免疫耐受机制失调外,幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染也可能通过分子模拟机制诱导自身反应性B细胞的生成,进而引发ITP。有研究表明,Hp根除治疗有助于儿童ITP患者的血小板计数升高并预防疾病复发^[58]。其机制可能为:血小板与Hp存在相似的抗原表位,B细胞摄取Hp相关抗原,在Th2细胞辅助下活化,而部分活化的B细胞在生发中心经过体细胞高突变后分

化成记忆B细胞或浆细胞, 这些分化后的细胞可能显著提高对自身血小板抗原的识别能力和结合能力, 导致免疫失耐受的发生, 并可能使ITP反复发作, 难以治愈^[59,60]。幽门螺杆菌感染引发的免疫失耐受机制进一步揭示了感染因素在ITP发病中的复杂性。这一发现不仅拓展了ITP病因的理解范围, 也提示Hp根除治疗作为ITP患者管理策略的重要性。但幽门螺杆菌感染引发的免疫失耐受的具体机制有待进一步验证。

此外, 树突状细胞功能异常可能导致辅助型T1/辅助型T2细胞比例升高, 诱导自身反应性CTL细胞的过度增殖, 诱导免疫失耐受^[61,62]。T细胞表面的程序性死亡受体1表达失调可能减弱DC对自身反应性T细胞的抑制作用^[63,64]。但DC影响ITP患者免疫失耐受的机制有待进一步研究。

3 总结与展望

目前, ITP的治疗主要依赖糖皮质激素、免疫抑制剂(如环孢素、利妥昔单抗)和脾切除等传统方法。然而, 这些治疗方法存在诸多局限性, 如长期使用糖皮质激素可能导致严重的不良反应, 免疫抑制剂易引起感染, 而脾切除手术则具有潜在的手术风险。因此, 针对免疫失耐受机制的研究显得尤为重要。本研究揭示了B细胞和T细胞免疫耐受失调在ITP发病中的核心作用, 特别是受体编辑缺陷、BCR信号异常、*AIRE*基因突变及Treg细胞功能障碍等机制导致了自身反应性T、B细胞的异常存活和活化。此外, 幽门螺杆菌感染通过分子模拟诱导免疫失耐受, 树突状细胞功能异常则通过影响T细胞活化和Th细胞分化, 进一步加剧了ITP的发病。这些发现为开发新型靶向治疗提供了新的方向, 如通过BAFF抑制剂、Tfh细胞阻断剂或共刺激信号抑制剂、*AIRE*基因修复以及Treg功能增强剂等策略, 恢复免疫耐受功能, 从而从根本上治疗ITP。未来的研究可以继续深入探索这些机制, 开发更具针对性的治疗方法, 并通过多中心、大样本的临床试验验证这些新疗法的安全性和有效性。

参考文献

[1] Madkhali MA. Recent advances in the management of

immune thrombocytopenic purpura (ITP): a comprehensive review. *Medicine*, 2024, 103(3): e36936

- [2] Tărniceriu CC, Hurjui LL, Florea ID, et al. Immune thrombocytopenic purpura as a hemorrhagic versus thrombotic disease: an updated insight into pathophysiological mechanisms. *Medicina*, 2022, 58(2): 211
- [3] Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, 2012: 306-312
- [4] Mititelu A, Onisăi MC, Roșca A, et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2163
- [5] Shirafkan F, Hensel L, Rattay K. Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeostasis. *Front Immunol*, 2024, 15: 1339714
- [6] Slepicka PF, Yazdanifar M, Bertaina A. Harnessing mechanisms of immune tolerance to improve outcomes in solid organ transplantation: a review. *Front Immunol*, 2021, 12: 688460
- [7] Liu C, Lan Y, Liu B, et al. T cell development: old tales retold by single-cell RNA sequencing. *Trends Immunol*, 2021, 42(2): 165-175
- [8] Zhang Q, Wu B, Weng Q, et al. Regeneration of immunocompetent B lymphopoiesis from pluripotent stem cells guided by transcription factors. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(4): 492-503
- [9] Bonasia CG, Abdulahad WH, Rutgers A, et al. B cell activation and escape of tolerance checkpoints: recent insights from studying autoreactive B cells. *Cells*, 2021, 10(5): 1190
- [10] McCaleb MR, Miranda AM, Khammash HA, et al. Regulation of Foxo1 expression is critical for central B cell tolerance and allelic exclusion. *Cell Rep*, 2024, 43(6): 114283
- [11] Pelanda R, Greaves SA, Alves da Costa T, et al. B-cell intrinsic and extrinsic signals that regulate central tolerance of mouse and human B cells. *Immunol Rev*, 2022, 307(1): 12-26
- [12] Qian S, Wei Z, Yang W, et al. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol*, 2022, 12: 985363
- [13] Tanaka S, Ise W, Baba Y, et al. Silencing and activating anergic B cells. *Immunol Rev*, 2022, 307(1): 43-52
- [14] Young C, Lau AWY, Burnett DL. B cells in the balance: Offsetting self-reactivity avoidance with protection against foreign. *Front Immunol*, 2022, 13: 951385
- [15] Cashman KS, Jenks SA, Woodruff MC, et al. Understanding and measuring human B-cell tolerance and its

- breakdown in autoimmune disease. *Immunol Rev*, 2019, 292(1): 76-89
- [16] Choi SC, Morel L. Immune metabolism regulation of the germinal center response. *Exp Mol Med*, 2020, 52(3): 348-355
- [17] Pilzecker B, Jacobs H. Mutating for good: DNA damage responses during somatic hypermutation. *Front Immunol*, 2019, 10: 438
- [18] 傅磊, 李亮, 卞建军, 等. 调节性T细胞及调节性B细胞在成人原发免疫性血小板减少症中的表达研究. *临床内科杂志*, 2022, 39(11): 758-760
- [19] Han J, Zúñiga-Pflücker JC. A 2020 view of thymus stromal cells in T cell development. *J Immunol*, 2021, 206(2): 249-256
- [20] Ashby KM, Hogquist KA. A guide to thymic selection of T cells. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(2): 103-117
- [21] Bayati F, Mohammadi M, Valadi M, et al. The therapeutic potential of regulatory T cells: challenges and opportunities. *Front Immunol*, 2021, 11: 585819
- [22] Ohigashi I, White AJ, Yang MT, et al. Developmental conversion of thymocyte-attracting cells into self-antigen-displaying cells in embryonic thymus medulla epithelium. *Elife*, 2024, 12: RP92552
- [23] Gardner JM, Liston A. ROR γ t-lineage APCs: the Aire apparent. *Sci Immunol*, 2022, 7(78): eade9240
- [24] Shin SY, Kim MW, Cho KH, et al. Coupled feedback regulation of nuclear factor of activated T-cells (NFAT) modulates activation-induced cell death of T cells. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10637
- [25] Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function. *Front Immunol*, 2021, 12: 750542
- [26] 吴瑞荷. 类风湿关节炎患者肠道菌群改变与外周血Tfr/Tfh细胞表达的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2022
- [27] 常艳玲, 吴珈悦, 狄文. CD8⁺ T细胞在妊娠合并系统性红斑狼疮中的研究进展. *上海医学*, 2023, 46(5): 339-344
- [28] 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. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(1): 78-83
- [29] Shrestha S, Nazy I, Smith JW, et al. Platelet autoantibodies in the bone marrow of patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2962-2966
- [30] Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of CD8⁺ T cell clones in immune thrombocytopenia. *Blood*, 2023, 141(20): 2417-2429
- [31] 陈丹, 胡丽, 王彬阶. 原发免疫性血小板减少症患者外周血淋巴细胞亚群、NKT细胞及Th1/Th2细胞因子水平分析. *系统医学*, 2023, 8(23): 1-4
- [32] Burnett DL, Reed JH, Christ D, et al. Clonal redemption and clonal anergy as mechanisms to balance B cell tolerance and immunity. *Immunol Rev*, 2019, 292(1): 61-75
- [33] Yu T, Wang H, Zhao Y, et al. Abnormalities of bone marrow B cells and plasma cells in primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2021, 5(20): 4087-4101
- [34] 王爽. 长寿命浆细胞、NLRP3炎症复合体及IL-36在ITP发病中的作用和机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020
- [35] Wishnie AJ, Chwat-Edelstein T, Attaway M, et al. BCR affinity influences T-B interactions and B Cell development in secondary lymphoid organs. *Front Immunol*, 2021, 12: 703918
- [36] hesham M, Hassan T, Fawzy A, et al. PTPN22 gene polymorphism as a genetic risk factor for primary immune thrombocytopenia in Egyptian children. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(9): 877-881
- [37] Minniakhmetov I, Yalaev B, Khusainova R, et al. Genetic and epigenetic aspects of type 1 diabetes mellitus: modern view on the problem. *Biomedicines*, 2024, 12(2): 399
- [38] Tannoury M, Garnier D, Susin SA, et al. Current status of novel agents for the treatment of B cell malignancies: what's coming next? *Cancers*, 2022, 14(24): 6026
- [39] Sugimoto-Ishige A, Harada M, Tanaka M, et al. Bim establishes the B-cell repertoire from early to late in the immune response. *Int Immunol*, 2021, 33(2): 79-90
- [40] Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 281-294
- [41] Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Heidari A, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111827
- [42] Sun M, Wang X, Zhang N, et al. Imbalance of follicular regulatory T (Tfr) cells/follicular helper T (Tfh) cells in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248(11): 959-965
- [43] Chen Y, Hu J, Chen Y. Platelet desialylation and TFH cells-the novel pathway of immune thrombocytopenia. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 21
- [44] Crickx E, Mahévas M. B-cell responses to ITP treatments. *Br J Haematol*, 2024, 204(2): 397-398
- [45] 郝立君, 许腾, 崔彦杰, 等. ITP患者治疗前后Breg、Treg构成及其相关细胞因子浓度变化和意义分析. *河北医学*, 2023, 29(5): 756-761
- [46] Benlaribi R, Gou Q, Takaba H. Thymic self-antigen expression for immune tolerance and surveillance. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 28
- [47] Clark M, Kroger CJ, Ke Q, et al. The role of T cell receptor signaling in the development of type 1 diabetes. *Front Immunol*, 2021, 11: 615371
- [48] Castañeda J, Hidalgo Y, Sauma D, et al. The multifaceted

- roles of B cells in the thymus: from immune tolerance to autoimmunity. *Front Immunol*, 2021, 12: 766698
- [49] Abdel Ghafar MT, Elshora OA, Allam AA, et al. Autoimmune regulator gene polymorphisms and the risk of primary immune thrombocytopenic purpura: a case-control study. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 5007
- [50] Heikkilä N, Sormunen S, Mattila J, et al. Generation of self-reactive, shared T-cell receptor α chains in the human thymus. *J Autoimmun*, 2021, 119: 102616
- [51] Lioger B, Rollin J, Vayne C, et al. No impact of PTPN22, PTPRJ and ACP1 genes polymorphisms on the risk of immune thrombocytopenia in French adult patients. *Thromb Res*, 2016, 144: 76-78
- [52] Simula L, Corrado M, Accordi B, et al. JNK1 and ERK1/2 modulate lymphocyte homeostasis via BIM and DRP1 upon AICD induction. *Cell Death Differ*, 2020, 27(10): 2749-2767
- [53] 邸鑫. ITP患者外周血T细胞FADD表达对T细胞凋亡通路的调控作用[D]. 吉林: 吉林大学, 2015
- [54] Arakaki R, Yamada A, Kudo Y, et al. Mechanism of activation-induced cell death of T cells and regulation of fasl expression. *Crit Rev Immunol*, 2014, 34(4): 301-314
- [55] Grover P, Goel PN, Piccirillo CA, et al. FOXP3 and Tip60 structural interactions relevant to IPEX development lead to potential therapeutics to increase FOXP3 dependent suppressor T cell functions. *Front Pediatr*, 2021, 9: 607292
- [56] Schmidt A, Oberle N, Krammer PH. Molecular mechanisms of treg-mediated T cell suppression. *Front Immunol*, 2012, 3: 51
- [57] 许腾, 崔彦杰, 李智伟, 等. ITP患者PD-1/PD-L1表达特点及其在Treg与Breg细胞之间的相互作用机制分析. *西部医学*, 2024, 36(4): 608-613
- [58] Takeuchi H, Okamoto A. Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenia. *J Clin Med*, 2022, 11(16): 4822
- [59] Young C, Brink R. The unique biology of germinal center B cells. *Immunity*, 2021, 54(8): 1652-1664
- [60] Roeser A, Lazarus AH, Mahévas M. B cells and antibodies in refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*, 2023, 203(1): 43-53
- [61] Qin D, Li Y, Chen X, et al. Secretory IgA-ETEC F5 immune complexes promote dendritic cell differentiation and prime T cell proliferation in the mouse intestine. *Life*, 2023, 13(9): 1936
- [62] 相宇娇, 刘强, 刘璐, 等. 原发免疫性血小板减少症树突状细胞异常免疫反应机制. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(7): 89-97
- [63] Wu D, Liu Y, Pang N, et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients. *Medicine*, 2019, 98(43): e17608
- [64] 李姜惠子, 刘洋, 王秀娟, 等. sPD-1/sPD-L1与Th1/Th2及Th17/Treg相关细胞因子在原发免疫性血小板减少症中的研究. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(4): 467-470