

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2306094

论著·临床研究

儿童原发性免疫性血小板减少症IL-37、VEGFA、TGF-β1的表达及其与T细胞的相关性研究

童琳琳¹ 王立华¹ 方芳¹ 许彬² 郑素华¹

(1.河北省邯郸市中心医院小儿内科, 河北邯郸 056001;

2.河北省邯郸市传染病医院影像科, 河北邯郸 056001)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-37 (interleukin-37, IL-37)、血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor, VEGFA)、转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 在儿童原发性免疫性血小板减少症 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 患儿中的表达及其与T细胞的相关性。**方法** 回顾性选取河北省邯郸市中心医院于2020年1月—2022年4月收治的45例ITP患儿为ITP组, 选取30例同期健康体检儿童为健康对照组。测定并比较ITP组患儿治疗前后及健康对照组儿童的IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA水平, 以及调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg) 和辅助性T细胞17 (helper T cell 17, Th17) 的水平差异, 分析IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA水平与Treg、Th17及Treg/Th17的相关性。**结果** ITP组患儿治疗前后IL-37 mRNA及Th17水平高于健康对照组, VEGFA、TGF-β1 mRNA及Treg、Treg/Th17水平低于健康对照组 ($P<0.05$); 且与治疗前比较, 治疗后ITP组患儿IL-37 mRNA、Th17水平下降, VEGFA、TGF-β1 mRNA及Treg、Treg/Th17水平上升 ($P<0.05$)。相关性分析结果显示, ITP组患儿治疗前后IL-37 mRNA、TGF-β1 mRNA水平与Treg、Treg/Th17呈显著负相关 ($P<0.05$), 与Th17呈显著正相关 ($P<0.05$); 治疗前后VEGFA mRNA水平与Treg、Treg/Th17呈显著正相关 ($P<0.05$), 与Th17呈显著负相关 ($P<0.05$)。**结论** IL-37、VEGFA、TGF-β1在儿童ITP中存在异常表达, 且与Treg/Th17比例失衡有明显关系, 推测IL-37、VEGFA、TGF-β1等细胞因子可能参与疾病的发生与发展, 或可成为治疗儿童ITP的重要潜在靶点。
[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (11): 1131-1136]

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症; 白细胞介素-37; 血管内皮生长因子A; 转化生长因子-β1; T细胞; 儿童

Expression of interleukin-37, vascular endothelial growth factor A, and transforming growth factor-β1 and their correlation with T cells in children with primary immune thrombocytopenia

TONG Lin-Lin, WANG Li-Hua, FANG Fang, XU Bin, ZHENG Su-Hua. Department of Pediatrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China (Email: tonglinlin36yy@163.com)

Abstract: Objective To investigate the expression of interleukin-37 (IL-37), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in children with primary immune thrombocytopenia (ITP) and their correlation with T cells. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 45 children with ITP (ITP group) who were admitted to Handan Central Hospital from January 2020 to April 2022, and 30 healthy children who underwent physical examination during the same period were included as the healthy control group. The mRNA expression levels of IL-37, VEGFA, and TGF-β1 and the levels of regulatory T cells (Treg) and helper T cells 17 (Th17) were measured before and after treatment, and the correlation between the mRNA expression levels of IL-37, VEGFA, and TGF-β1 and the levels of Treg, Th17, and Treg/Th17 ratio were analyzed. **Results** Compared with the healthy control group, the ITP group had a significantly higher mRNA expression level of IL-37 and a significantly higher level of Th17 before and

[收稿日期] 2023-06-19; [接受日期] 2023-09-25

[基金项目] 河北省卫生厅科研基金项目 (20191863)。

[作者简介] 童琳琳, 女, 硕士, 主治医师。Email: tonglinlin36yy@163.com

after treatment, as well as significantly lower mRNA expression levels of VEGFA and TGF- β 1 and significantly lower levels of Treg and Treg/Th17 ratio ($P<0.05$). After treatment, the ITP group had significant reductions in the mRNA expression level of IL-37 and the level of Th17 and significant increases in the mRNA expression levels of VEGFA and TGF- β 1 and the levels of Treg and Treg/Th17 ratio ($P<0.05$). Correlation analysis showed that in the ITP group, the mRNA expression levels of IL-37 and TGF- β 1 were negatively correlated with the levels of Treg and Treg/Th17 ratio ($P<0.05$) and were positively correlated with the level of Th17 ($P<0.05$) before and after treatment; the mRNA expression level of VEGFA was positively correlated with the levels of Treg and Treg/Th17 ratio ($P<0.05$) and was negatively correlated with the Th17 level ($P<0.05$) before and after treatment. **Conclusions** Abnormal expression levels of IL-37, VEGFA, and TGF- β 1 may be observed in children with ITP, which is significantly associated with the imbalance of Treg/Th17 ratio. It is speculated that the cytokines such as IL-37, VEGFA, and TGF- β 1 may be involved in the development and progression of ITP or may become important potential targets for the treatment of children with ITP.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(11): 1131-1136]

Key words: Primary immune thrombocytopenia; Interleukin-37; Vascular endothelial growth factor A; Transforming growth factor- β 1; T cell; Child

原发免疫性血小板减少症 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 是一种临床较为常见的免疫获得性出血性疾病, 可导致患者内脏、皮肤及黏膜出血, 严重时会对患者的生命安全造成威胁^[1]。研究表明, ITP 在儿童出血性疾病的病因中占比高达 70%, 而临床上部分 ITP 患儿会随疾病的进展演变为慢性 ITP, 需借助免疫抑制剂进行长期治疗, 预后较差, 对患儿的身心健康造成严重影响^[2-3]。因此, 积极探讨与儿童 ITP 发生相关的细胞因子具有重要意义。白细胞介素-37 (interleukin-37, IL-37) 是自身免疫性疾病中炎症反应及先天免疫的天然抑制剂, 但其是否参与 ITP 疾病的发生目前尚不明确^[4]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) A 可通过影响病理性血管新生、介导内皮细胞增殖与转移、增加血管通透性等诸多途径, 对血管生成依赖性疾病进行相应调控^[5]。转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - β 1 是人体内发现最多的 TGF- β , 在机体免疫调节中发挥着重要作用^[6]。研究表明, 机体免疫因子相关 T 细胞比例异常失衡, 如调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) / 辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17), 是造成 ITP 发生的重要因素^[7]。然而, 目前尚无有关 ITP

患儿 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 的表达情况及其与 T 细胞的相关性研究报道。基于此, 本研究对 45 例 ITP 患儿治疗前后的 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 水平与 Treg、Th17 及 Treg/Th17 水平进行测定, 探讨 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 水平对 ITP 患儿发病与治疗的影响, 并分析相关机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取河北省邯郸市中心医院 2020 年 1 月—2022 年 4 月收治的 45 例 ITP 患儿为 ITP 组。纳入标准: (1) 符合儿童 ITP 的相关诊断标准^[8]; (2) 年龄 1~13 岁; (3) 初次起病; (4) 患儿监护人知情并签署知情同意书。排除标准: (1) 临床资料不完整者; (2) 既往有血液疾病史者; (3) 合并严重肝、肾等重要脏器功能不全者; (4) 合并恶性肿瘤者; (5) 合并严重精神疾病, 无法配合研究进行者; (6) 合并严重自身免疫性疾病者; (7) 继发性血小板减少症者。另选取同期健康体检儿童 30 例作为健康对照组。两组儿童的年龄、体重指数、性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), ITP 组患儿血小板计数低于健康对照组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	年龄 [n(%)]		体重指数 ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	性别 [n(%)]		血小板计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)
		≥ 6 岁	< 6 岁		男	女	
健康对照组	30	16(53)	14(47)	19 \pm 3	17(57)	13(43)	255 \pm 75
ITP 组	45	27(60)	18(40)	20 \pm 3	25(56)	20(44)	21 \pm 6
t/χ^2 值		0.327		1.684	0.009		20.971
P 值		0.567		0.096	0.924		< 0.001

注: [ITP] 原发免疫性血小板减少症。

1.2 治疗方法与样本采集

考虑丙种球蛋白等药物可能出现的不良反应、样本同质性等因素，研究用药均采用泼尼松进行^[9]。ITP 组患儿均给予泼尼松片（天津天药药业股份有限公司，规格：10 mg，国药准字 H20203398）口服，1.0~1.5 mg/kg，3 次/d，至血小板计数稳定大于 $100 \times 10^9/L$ 1~2 周后，逐步减停。根据实际临床治疗情况合并使用止血、抗感染等对症治疗。

采集健康对照组儿童（体检时）和 ITP 组患儿治疗前、泼尼松停药后肘静脉血 4 mL，肝素钠抗凝。

1.3 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 mRNA 检测

应用 TRIzol 法（相关试剂购自美国 Invitrogen 公司）提取外周血中总 RNA，按照反转录试剂盒说明书进行 cDNA 的合成，然后按照实时荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行各目的基因的实时荧光定量，试剂盒均购自大连 TaKaRa 公司。最后应用荧光定量 PCR 仪（美国 ABI 公司）对 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 mRNA 进行测定，并应用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算出 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 mRNA 水平。

1.4 Treg 与 Th17 检测

选取肝素钠抗凝血 100 μ L，加入 2.5 μ L Foxp3-APC、20 μ L CD25-FITC 与 20 μ L CD4-FITC 单克隆抗体（单抗）并混合均匀，加入 2 mL 红细胞裂解液并混合均匀，1 500 r/min 离心 5 min 后弃除上层清液，加 500 μ L PBS 重悬细胞，应用流式细胞仪对 Treg 含量进行最终测定。另取 100 μ L 肝素钠抗凝血用 RPMI 1640 培养液进行等体积稀释，再加入刺激剂 2 μ L，放置在 37℃ 水育箱中恒温孵育 5 h；

将 20 μ L CD3-PC 与 20 μ L CD8-FITC 单抗混合均匀后加入，加入 2 mL 红细胞裂解液混合均匀，离心机高速离心，10 000 r/min，5 min 后弃除上层清液；加入 250 μ L 破膜剂固定，依次进行孵育、洗涤及离心，再次弃除上层清液并加入 100 μ L 洗涤缓冲液，加 20 μ LIL-17A-PE 单抗混合均匀，再次洗涤，高速离心 5 min 后再次弃除上层清液并加入 500 μ L PBS 重悬细胞，应用流式细胞仪对 Th17 含量进行最终测定。Foxp3-APC、CD25-FITC、CD4-FITC、CD3-PC、CD8-FITC 与 IL-17A-PE 单抗，相关重悬细胞及流式细胞仪等均购自美国 Becton Dickinson 公司。

1.5 统计学分析

选用 SPSS 24.0 建立数据库并进行数据分析处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组内比较采用配对 *t* 检验，组间比较采用两样本 *t* 检验。计数资料以例和百分比 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 检验，*r* 代表相关系数，值越大代表相关性越强。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 mRNA 水平

ITP 组患儿治疗前后 IL-37 mRNA 水平高于健康对照组 ($P<0.001$)，VEGFA 及 TGF- β 1 mRNA 水平低于健康对照组 ($P<0.001$)。ITP 组患儿治疗后 IL-37 mRNA 水平低于治疗前 ($P<0.001$)，VEGFA 及 TGF- β 1 mRNA 水平高于治疗前 ($P<0.001$)。见表 2。

表 2 两组 IL-37、VEGFA、TGF- β 1 mRNA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-37 mRNA				VEGFA mRNA				TGF- β 1 mRNA			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
健康对照组	30	1.04 \pm 0.08	-	-	-	2.89 \pm 0.31	-	-	-	2.47 \pm 0.21	-	-	-
ITP 组	45	2.07 \pm 0.15	1.31 \pm 0.11	27.408	<0.001	1.27 \pm 0.13	2.16 \pm 0.18	26.889	<0.001	0.95 \pm 0.07	1.58 \pm 0.14	27.000	<0.001
<i>t</i> 值		34.435	11.551			31.253	12.893			45.071	22.047		
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001			<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

注：[ITP] 原发免疫性血小板减少症；[IL-37] 白细胞介素-37；[VEGFA] 血管内皮生长因子 A；[TGF- β 1] 转化生长因子- β 1。

2.2 治疗前后 Treg、Th17 及 Treg/Th17 水平比较

ITP 组患儿治疗前后 Th17 水平高于健康对照组 ($P<0.001$)，Treg、Treg/Th17 水平低于健康对照组

($P<0.001$)。ITP 组患儿治疗后 Th17 水平低于治疗前 ($P<0.001$)，Treg、Treg/Th17 水平高于治疗前 ($P<0.001$)。见表 3。

表 3 治疗前后 Treg、Th17 及 Treg/Th17 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Treg (%)				Th17 (%)				Treg/Th17			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
健康对照组	30	7.6 ± 2.2	-			0.6 ± 0.1	-			13.5 ± 2.8	-		
ITP 组	45	2.9 ± 0.5	5.3 ± 1.4	11.314	<0.001	2.3 ± 0.5	1.1 ± 0.4	12.446	<0.001	1.3 ± 0.4	5.3 ± 1.9	13.414	<0.001
		t 值				t 值				t 值			
		14.131	5.720			16.989	6.513			28.140	14.909		
		P 值				P 值				P 值			
		<0.001	<0.001			<0.001	<0.001			<0.001	<0.001		

注: [ITP] 原发免疫性血小板减少症; [Treg] 调节性 T 细胞; [Th17] 辅助性 T 细胞 17。

2.3 IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA 水平与 Treg、Th17、Treg/Th17 的相关性

健康对照组中 IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA 水平与 Treg、Th17、Treg/Th17 无相关 ($P > 0.05$)。ITP 组患儿治疗前后 IL-37 mRNA 水平与 Treg、Treg/

Th17 呈显著负相关 ($P < 0.05$), 与 Th17 呈显著正相关 ($P < 0.05$); ITP 组患儿治疗前后 VEGFA、TGF-β1 mRNA 水平与 Treg 及 Treg/Th17 均呈显著正相关 ($P < 0.05$), 与 Th17 呈显著负相关 ($P < 0.05$)。见表 4~5。

表 4 健康对照组 IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA 水平与 Treg、Th17 及 Treg/Th17 的相关性分析

项目	Treg		Th17		Treg/Th17	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-37 mRNA	-0.086	0.561	0.094	0.532	-0.125	0.493
VEGFA mRNA	0.113	0.512	-0.078	0.596	0.147	0.436
TGF-β1 mRNA	0.095	0.528	-0.080	0.581	0.138	0.452

注: [IL-37] 白细胞介素-37; [VEGFA] 血管内皮生长因子 A; [TGF-β1] 转化生长因子-β1; [Treg] 调节性 T 细胞; [Th17] 辅助性 T 细胞 17。

表 5 ITP 组 IL-37、VEGFA、TGF-β1 mRNA 水平与 Treg、Th17 及 Treg/Th17 的相关性分析

项目	Treg		Th17		Treg/Th17	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
治疗前 IL-37 mRNA	-0.827	<0.001	0.749	<0.001	-0.882	<0.001
治疗后 IL-37 mRNA	-0.452	<0.001	0.404	<0.001	-0.529	<0.001
治疗前 VEGFA mRNA	0.761	<0.001	-0.686	<0.001	0.821	<0.001
治疗后 VEGFA mRNA	0.417	0.006	-0.383	0.027	0.534	<0.001
治疗前 TGF-β1 mRNA	0.751	<0.001	-0.845	<0.001	0.873	<0.001
治疗后 TGF-β1 mRNA	0.392	0.016	-0.439	<0.001	0.514	<0.001

注: [ITP] 原发免疫性血小板减少症; [IL-37] 白细胞介素-37; [VEGFA] 血管内皮生长因子 A; [TGF-β1] 转化生长因子-β1; [Treg] 调节性 T 细胞; [Th17] 辅助性 T 细胞 17。

3 讨论

儿童 ITP 是以自发性出血及血小板数量减少等为主要特征的儿科常见出血性疾病, 病毒感染是其最主要的致病因素, 目前临床治疗以大剂量糖皮质激素治疗方案较为多用, 疗效显著, 一般预后良好^[10-12]。但研究指出, 20%~25% 的 ITP 患儿会进展为慢性 ITP, 存在一定的出血风险, 从而对患儿的生命安全构成威胁^[13-14]。研究表明, 免疫因素与 ITP 的发病机制有关, 且国内有研究表明,

Treg 与 Th17 及其分泌的细胞因子在机体内表达异常可能在 ITP 发生发展中发挥重要作用^[15]。而目前对于 ITP 患儿细胞因子水平的发病机制暂无明确定论, 仍需大量临床研究加以探索, 以期为日后临床诊治该疾病提供宝贵的指导性依据。

本研究中 ITP 组患儿治疗前后 IL-37 mRNA 及 Th17 水平均明显高于健康对照组, VEGFA、TGF-β1 mRNA 及 Treg、Treg/Th17 水平均明显低于健康对照组; 且与治疗前比较, 治疗后 ITP 组患儿 IL-37 mRNA 及 Th17 水平明显下降, VEGFA、TGF-β1

mRNA及Treg、Treg/Th17水平明显上升,提示IL-37表达在ITP患儿中异常升高,而VEGFA、TGF- β 1表达在ITP患儿中异常降低,IL-37、VEGFA及TGF- β 1可能通过对Treg、Th17及Treg/Th17进行调控,进而参与儿童ITP的发生发展。IL-37是一种常见的抗炎细胞因子。陈珍等^[16]研究结果表明,IL-37在ITP患者中异常表达,可能通过调节机体的炎症及免疫反应来参与疾病的发生与发展。Osborne等^[17]研究显示,IL-37高表达可抑制T细胞活化与增殖。Geindreau等^[18]指出,VEGF可通过直接相互作用和间接调节内皮细胞上的蛋白质表达或血管通透性,进而参与先天性和适应性免疫反应的调控。VEGFA是VEGF家族中重要成员,在慢性ITP患儿T细胞样本中表达水平明显下降,有较大的可能性成为ITP诊断及预后评估的生物标志物^[19]。TGF- β 1对免疫细胞的发育和成熟、维持免疫耐受和体内平衡及调节免疫反应的各个方面都至关重要^[20-21]。动物实验研究结果表明,TGF- β 1通过与抗血小板抗体结合,可以促进反应性T细胞的增殖与活化,引起Treg免疫抑制功能降低,造成免疫平衡异常紊乱,使血小板遭受更加严重的破坏^[22]。

本研究相关性分析结果显示,ITP组患儿治疗前后IL-37 mRNA水平与Treg、Treg/Th17均呈显著负相关,均与Th17呈显著正相关;ITP组患儿治疗前后VEGFA、TGF- β 1 mRNA水平与Treg、Treg/Th17均呈显著正相关,均与Th17呈显著负相关。进一步证实IL-37、VEGFA及TGF- β 1的表达水平与Treg、Th17、Treg/Th17存在明显关联,这可能是造成ITP患儿体内Treg/Th17比例失衡的重要因素,IL-37、VEGFA及TGF- β 1均是临床治疗ITP患儿的潜在靶点。由于本研究属单中心队列研究,存在样本量少、样本区域代表性强等特点,故仍需通过多中心大样本量研究对本研究结论作进一步佐证。

综上所述,IL-37、VEGFA、TGF- β 1在儿童ITP中存在异常表达,且与Treg/Th17比例失衡有明显关系,推测IL-37、VEGFA、TGF- β 1等细胞因子可能参与ITP的发生发展,或可成为治疗儿童ITP的重要潜在靶点。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 胡群,王天有.规范儿童原发性免疫性血小板减少症的诊断治疗[J].中华儿科杂志,2021,59(10):807-809. PMID: 34587674. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210814-00669.
- [2] 王学梅,海力其古丽·努日丁,刘玉,等.甲状腺球蛋白抗体和甲状腺过氧化物酶抗体在儿童免疫性血小板减少症中的表达及临床意义[J].中国当代儿科杂志,2022,24(6):687-692. PMID: 35762437. PMID: PMC9250402. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2112150.
- [3] 江南静,雷勋明,庞英,等.T淋巴细胞联合血浆细胞因子诊断儿童ITP的研究[J].重庆医学,2022,51(3):398-401. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2022.03.008.
- [4] Zhao Y, Ni X, Xu P, et al. Interleukin-37 reduces inflammation and impairs phagocytosis of platelets in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Cytokine, 2020, 125: 154853. PMID: 31557634. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154853.
- [5] 刘金钰,陈超,杨星宇,等.沉默信息调节因子2相关酶1通过调控血管内皮生长因子A参与子痫前期的发病机制研究[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(3):31-35. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2022.03.008.
- [6] 张盈,刘志伟,宋铁军,等.血小板输注无效与CD4⁺CD25⁺CD127^{low}-Treg、TGF- β 1和IL-17相关性分析[J].中国输血杂志,2020,33(9):899-902. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2020.09.009.
- [7] Li JQ, Tian JM, Fan XR, et al. miR-106b-5p induces immune imbalance of Treg/Th17 in immune thrombocytopenic purpura through NR4A3/Foxp3 pathway[J]. Cell Cycle, 2020, 19(11): 1265-1274. PMID: 32323598. PMID: PMC7469554. DOI: 10.1080/15384101.2020.1746485.
- [8] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,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.中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J].中华儿科杂志,2021,59(10):810-819. PMID: 34587675. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210509-00397.
- [9] 徐倩,刘文君.儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗[J].中国实用儿科杂志,2013,28(9):646-652.
- [10] Guarina A, Marinoni M, Lassandro G, et al. Association of immune thrombocytopenia and celiac disease in children: a retrospective case control study[J]. Turk J Haematol, 2021, 38(3): 175-180. PMID: 34002598. PMID: PMC8386315. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0128.
- [11] 杨威,随素敏,魏广友.甲泼尼龙联合rhTPO冲击疗法在儿童难治性ITP中的应用[J].医学综述,2022,28(7):1425-1429. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.07.031.
- [12] Kolanis S, Vasileiou E, Hatzipantelis E, et al. Safety and efficacy of eltrombopag in children and adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2021, 19(1): 83-92. PMID: 32914722. DOI: 10.2174/1871525718666200910161540.
- [13] 陈东平,罗茜,黄佩,等.趋化因子CCL3、CCL4在儿童免疫性血小板减少症中的表达及临床意义[J].临床儿科杂志,2022,40(2):95-100. DOI: 10.12372/jcp.2022.21e1233.

- [14] Lassandro G, Palladino V, Vecchio GCD, et al. Thrombopoietin receptor agonists in children with immune thrombocytopenia: a new therapeutic era[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(3): 397-406. PMID: 32473624. DOI: [10.2174/1871530320666200531142244](https://doi.org/10.2174/1871530320666200531142244).
- [15] 魏佩佩, 方代华. 儿童 ITP 外周血 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞表达及临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2020, 22(2): 168-171. DOI: [10.3969/j.issn.1671-2587.2020.02.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2587.2020.02.014).
- [16] 陈珍, 瞿文, 王化泉, 等. 原发免疫性血小板减少症 (ITP) 患者外周 IL-37 的水平变化及其与 T 亚群、NK 细胞的相关性研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(4): 1201-1207. DOI: [10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.04.034](https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.04.034).
- [17] Osborne DG, Domenico J, Fujita M. Expression of IL-37 induces a regulatory T-cell-like phenotype and function in Jurkat cells[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2565. PMID: 36010641. PMCID: PMC9406943. DOI: [10.3390/cells11162565](https://doi.org/10.3390/cells11162565).
- [18] Geindreau M, Ghiringhelli F, Bruchard M. Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4871. PMID: 34064508. PMCID: PMC8124522. DOI: [10.3390/ijms22094871](https://doi.org/10.3390/ijms22094871).
- [19] 夏悦昕, 王霓, 张力, 等. 慢性儿童免疫性血小板减少症差异表达基因的生物信息学分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(10): 751-755. DOI: [10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.10.006](https://doi.org/10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.10.006).
- [20] Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, et al. Regulatory T cell-derived TGF- β 1 controls multiple checkpoints governing allergy and autoimmunity[J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1202-1214. e6. PMID: 33086036. PMCID: PMC7744401. DOI: [10.1016/j.immuni.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.002).
- [21] Han S, Zhu T, Ding S, et al. Early growth response genes 2 and 3 induced by AP-1 and NF- κ B modulate TGF- β 1 transcription in NK1.1⁻ CD4⁺ NKG2D⁺ T cells[J]. *Cell Signal*, 2020, 76: 109800. PMID: 33011290. DOI: [10.1016/j.cellsig.2020.109800](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109800).
- [22] 周虎, 杨静宜, 徐佩佩, 等. 神经纤毛蛋白-1 (NRP-1) 在原发免疫性血小板减少症发病机制中的作用[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(2): 146-150. PMID: 33858046. PMCID: PMC8071663. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.010).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)