

· 论 著 ·

# T 细胞组套检测对原发性免疫性血小板减少症病情预判及治疗药物选择的指导应用

周莉<sup>1</sup>, 张馨慧<sup>1,2</sup>, 何柳婷<sup>1</sup>, 许瑾<sup>1,3</sup>, 陆学琴<sup>1,3</sup>, 黄盼盼<sup>1</sup>,  
徐安慧<sup>1</sup>, 周紫微<sup>1</sup>, 胡星<sup>1</sup>, 徐慧<sup>1</sup>, 吴竞生<sup>1</sup>

1. 中国科学技术大学附属第一医院血液科, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽医科大学附属省立医院血液科, 安徽 合肥 230001;  
3. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241002

**摘要:** **目的** 观察原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 患者体内免疫细胞亚群的情况, 了解免疫细胞亚群对 ITP 疾病严重程度及治疗反应的提示作用。 **方法** 收集 2018 年 12 月至 2019 年 9 月中国科学技术大学附属第一医院收治的 21 例 ITP 及 22 例非 ITP 无免疫相关疾病患者的外周血, 流式细胞仪检测免疫细胞亚群。比较两组各细胞亚群的细胞数量及比例, 并结合疗效进行分析。 **结果** ITP 组的 T 淋巴细胞计数 (CD3<sup>+</sup> 细胞)、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数、T 淋巴细胞/白细胞 (CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> 细胞)、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞/白细胞 (CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> 细胞)、自然调节性 T (nTreg) 细胞 (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup>) 计数及 nTreg/CD45<sup>+</sup> 比值低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 激素治疗有效组患者的外周血 nTreg 细胞/CD45<sup>+</sup>、nTreg/CD4<sup>+</sup> 与无效组比较有降低的趋势, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 **结论** 表型为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup> 的 nTreg 细胞少的 ITP 患者可能对激素治疗反应更好。ITP 患者免疫细胞亚群检测对 ITP 疾病严重程度及治疗反应有提示作用, 对于 ITP 治疗选择有一定的参考价值。

**关键词:** 免疫性血小板减少症; 调节性 T 细胞; 淋巴细胞亚群; 疾病严重程度

**中图分类号:** R558<sup>+</sup>.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1194-05

## Guiding application of T-cell immune subsets detection for condition prediction and treatment drug selection in patients with ITP

ZHOU Li\*, ZHANG Xin-hui, HE Liu-ting, XU Jin, LU Xue-qin, HUANG Pan-pan, XU An-hui,  
ZHOU Zi-wei, HU Xing, XU Hui, WU Jing-sheng

\* Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230001, China

Corresponding author: WU Jing-sheng, E-mail: jingshen@mail.hf.ah.cn

**Abstract: Objective** To observe the status of immune cell subsets in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), and to explore the effect of immune cell subsets on the severity assessment and guidance for the therapeutic choice of ITP patients. **Methods** Peripheral blood of 21 ITP patients and 22 non-ITP patients without immune related diseases treated in the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from December 2018 to September 2019 were collected, and the immune cell subsets were detected by flow cytometry. The number and proportion of each cell subsets in the two groups were compared, and the curative effect was analyzed. **Results** The T lymphocyte count (CD3<sup>+</sup> cells), CD4<sup>+</sup>T lymphocyte count, T lymphocyte/leukocyte ratio (CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> cells), CD4<sup>+</sup>T lymphocyte/leukocyte ratio (CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> cells), nTreg cells count (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup>) and nTreg/CD45<sup>+</sup> ratio in ITP group were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The peripheral blood nTreg cells/CD45<sup>+</sup> and nTreg/CD4<sup>+</sup> of patients in the effective group of hormone therapy had a decreasing trend compared with the ineffective group, but the difference was not significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** ITP patients with fewer nTreg cells with a phenotype of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup> may have better response to glucocorticoid therapy and are more likely to relapse. The detection

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.09.009

**基金项目:** 安徽省自然科学基金面上项目 (2008085MH249); 安徽省重点研究与开发计划项目 (2019a070020094); 中央校基本科研业务费专项基金资助, 2019 年度“科大新医学”联合基金培育项目 (WK9110000138)

**通信作者:** 吴竞生, E-mail: jingshen@mail.hf.ah.cn

of immune cell subsets in patients with ITP can indicate the severity of ITP and the response to treatment, which has a certain reference value for the choice of ITP treatment.

**Keywords:** Immune thrombocytopenia; Regulatory T cells; Lymphocyte subsets; Disease severity

**Fund program:** General Project of the Natural Science Foundation of Anhui Province (2008085MH249); Key Research and Development Program Project of Anhui Province (20194A070020094); Funded by the Fundamental Research Fund of the Central School, the Joint Foundation Cultivation Project of "New Medicine of the University of Science and Technology" in 2019 (WK9110000138))

原发性免疫性血小板减少症(idiopathic thrombocytopenia, ITP)是一种免疫介导的血小板减少综合征,临床主要表现为皮肤、黏膜出血,严重者可有内脏、颅内出血,是临床最常见的出血性疾病,约占出血性疾病的1/3<sup>[1-2]</sup>。调节性T细胞(Treg)是一类具有独特免疫功能的CD4<sup>+</sup>T细胞,在维持免疫耐受和体内平衡方面起着主导作用。有研究表明,ITP的发生与体液免疫和细胞免疫相关,包括自身抗体、B细胞因子、辅助性T细胞(Th)和Treg,并指出ITP的发病可能与CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞的免疫介导相关<sup>[3-5]</sup>。ITP患者的一线治疗是激素,治疗有效率为50%~90%,然而,只有10%~30%的患者可以观察到持久的反应<sup>[6]</sup>。临床上缺乏对ITP患者治疗效果的预测指标,导致部分对激素治疗不敏感患者在治疗初期即选用含激素方案,延误患者的病情。本研究收集21例ITP患者与22例非ITP且无免疫相关疾病的患者外周血进行T细胞亚群测定,结合ITP患者的疾病严重程度、激素治疗效果等,分析各组患者T细胞亚群的变化,为临床治疗提供预见性的免疫学及分子标志物。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集2018年12月至2019年9月在中国科学技术大学附属第一医院确诊ITP患者21例及对照组22例,采集患者的外周血进行淋巴细胞亚群测定,并收集患者的临床资料(性别、年龄、血常规、治疗方案等)。ITP组纳入标准:(1)根据中国医师协会血液学分会制定的《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)》<sup>[2]</sup>诊断的ITP患者;(2)ECOG评分<3分。排除标准:(1)肿瘤、结缔组织病、感染引起的继发性ITP患者;(2)处于疾病缓解期的ITP患者。所有患者均签署知情同意书,并通过伦理委员会批准,符合赫尔辛基宣言。

**1.2 治疗方法** ITP组患者接受常规剂量地塞米松(40 mg/d×4 d)、泼尼松(1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,逐渐

减量)序贯疗法治疗,部分联用重组人血小板生成素(300 u·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×14 d)和丙种球蛋白(400 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×5 d),其中有2例患者未使用激素治疗。

**1.3 淋巴细胞亚群测定** ITP患者治疗前采集外周静脉血2 ml,置于肝素钠抗凝管内,轻轻混匀,分别取抗凝血200 μl置于3只流式上样管,按照说明书推荐量,第1只上样管中加入CD4-FITC、CD25-PE、CD127-APC,第2只上样管中加入CD27-FITC、CD24-PE、CD45-PerCP-Cy5.5、CD19-PE-Cy7、CD5-APC、CD38-PB,第3只上样管中加入CD3-FITC、CD56-PE、CD45-PerCP-Cy5.5、CD4-PE-Cy7、CD19-APC、CD8-APC-Cy7。以相对应荧光标记的抗IgG抗体为同型对照。混匀后室温避光孵育20 min,加入500 μl溶血素,再次混匀,室温避光10 min,加入2 ml磷酸盐缓冲液(PBS),混匀后1 100 r/min离心5 min,弃上清,加入500 μl PBS,混匀;使用DxFLEX流式细胞仪(产自美国贝克曼库尔特有限公司)检测T细胞:CD3<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>,Th(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>),杀伤T细胞(Tc,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>),Treg(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup>),B细胞(CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>),调节性B细胞(Breg,CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD24<sup>bri</sup>CD38<sup>bri</sup>),自然杀伤细胞(NK,CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>),自然杀伤T细胞(NKT,CD3<sup>+</sup>56<sup>+</sup>),计算出百分率。其中6色TBNK试剂盒购自中国北京同盛时代公司,CD19抗体购自美国Biolegend公司,CD24购自美国Beckman Coulter公司,CD4、CD25、CD127、CD27、CD45、CD5、CD38、抗IgG抗体购自美国BD Biosciences公司。溶血素购自美国BD Biosciences公司。

**1.4 ITP患者激素治疗疗效判定** 根据患者激素治疗4 d内(包括4 d)血小板计数能否升至30×10<sup>9</sup>/L分为有效组和无效组。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件对数据进行分析。符合正态分布的数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;患者

性别之间的比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特征** ITP 组与对照组相比,年龄差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),性别及血小板计数差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 1。参与此项研究的 21 例患者均符合 ITP 诊断<sup>[2]</sup>,其中有 12 例为新诊断,9 例为复发,3 例患者在病程中出现出血症状。

**2.2 ITP 组患者 T 淋巴细胞显著减少** ITP 组的 T 淋巴细胞计数 (CD3<sup>+</sup> 细胞),T 淋巴细胞/白细胞 (CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> 细胞) 低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。NK 细胞 (CD56<sup>+</sup> 细胞) 计数、B 淋巴细胞 (CD19<sup>+</sup> 细胞) 计数高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**2.3 ITP 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞显著减少** ITP 组患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞/白细胞 (CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> 细胞) 低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**2.4 ITP 患者自然调节性 T 细胞 (nTreg, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>**

CD127<sup>dim/-</sup>) 细胞减少

ITP 组患者的 nTreg 细胞计数及 nTreg/CD45<sup>+</sup> 比值低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ );ITP 组患者的 nTreg/CD4<sup>+</sup> 较对照组有下降趋势,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.5 重症 ITP 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、nTreg 细胞明显减少** 根据患者初诊时血小板计数将 ITP 患者分为重症 ITP 组 (PLT  $\leq 20 \times 10^9/L$ ) 和非重症 ITP 组 (PLT  $> 20 \times 10^9/L$ ),重症 ITP 组患者 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞计数、nTreg 细胞计数较非重症组有降低趋势,但差异无统计学意义 ( $P = 0.227, P = 0.188$ )。见表 2。

**2.6 nTreg 细胞与大剂量激素冲击疗效的关系** 除 2 例患者未使用激素治疗,其余 19 例患者按激素治疗  $\leq 4$  d 后,血小板计数有未上升至  $30 \times 10^9/L$  分为有效组和无效组,其中有效组 14 例,无效组 5 例,两组患者年龄、血小板计数差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。激素治疗有效组的患者外周血 nTreg 细胞/CD45<sup>+</sup>、nTreg/CD4<sup>+</sup> 与无效组比较有降低的趋势,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 ITP 组与对照组基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	ITP 组 (n=21)	对照组 (n=22)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
年龄 <sup>a</sup>	46.67±14.18	53.23±14.69	1.406	0.167
性别(男/女,例)	5/16	14/8	6.910	0.009
血小板计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>b</sup>	12.00(7.00,33.00)	153.00(126.50,181.50)	5.614	<0.010
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	0.98±0.46	1.02±0.41	0.311	0.757
CD3 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	0.86±0.54	1.46±0.43	3.461	0.001
CD4 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	0.41±0.26	0.78±0.23	4.867	<0.001
nTreg 细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>	0.020±0.014	0.047±0.025	4.279	<0.001
CD19 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>b</sup>	2.20(1.60,2.45)	0.20(0.10,0.29)	5.475	<0.001
CD56 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^9/L$ ) <sup>b</sup>	1.40(0.95,2.20)	0.23(0.13,0.42)	5.198	<0.001
CD3 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>b</sup>	5.85(4.83,9.63)	14.60(11.80,19.75)	4.365	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD45 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>b</sup>	3.27(1.92,4.37)	8.20(6.75,10.25)	4.666	<0.001
nTreg/CD45 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>a</sup>	0.19±0.13	0.51±0.25	5.083	<0.001
nTreg/CD4 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>b</sup>	5.00(3.00,6.90)	6.50(4.30,7.80)	1.446	0.148

注:<sup>a</sup> 为采用  $\bar{x} \pm s$  表示;<sup>b</sup> 为采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。

表 2 重症与非重症 ITP 患者 CD4 淋巴细胞、Treg 细胞计数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	性别(男/女,例)	CD4 <sup>+</sup> 细胞( $\times 10^9/L$ )	nTreg 细胞( $\times 10^9/L$ )
重症 ITP 组 (n=15)	43.53±13.59	3/12	0.36±0.27	0.018±0.013
非重症 ITP 组 (n=6)	54.50±13.58	2/4	0.52±0.23	0.027±0.017
t 值	1.671	-	1.249	1.365
P 值	0.111	0.598 <sup>a</sup>	0.227	0.188

注:<sup>a</sup> 表示采用确切概率法。

表3 激素治疗有效组与无效组资料比较

组别	年龄 <sup>a</sup>	性别(男/女,例)	nTreg/CD45 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>a</sup>	nTreg/CD4 <sup>+</sup> 细胞(%) <sup>b</sup>	血小板计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>b</sup>	白细胞计数( $\times 10^9/L$ ) <sup>a</sup>
有效组(n=14)	47.64 $\pm$ 16.52	5/9	0.143 $\pm$ 0.106	4.45(2.93, 6.38)	14.00( 7.50,37.25)	11.45 $\pm$ 4.84
无效组(n=5)	49.00 $\pm$ 5.24	0/5	0.240 $\pm$ 0.071	7.70(4.90,10.75)	13.00(10.50, 28.00)	12.55 $\pm$ 7.67
t/U 值	0.178	-	1.881	1.852	0.186	0.373
P 值	0.861	0.257	0.077	0.070	0.893	0.714

注:<sup>a</sup> 为采用  $\bar{x}\pm s$  表示;<sup>b</sup> 为采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示;<sup>c</sup> 表示采用确切概率法。

### 3 讨论

ITP 是一种高度复杂的自身免疫性疾病,其发病机制尚未阐明,大部分患者经正规治疗后能达到缓解,但仍有部分患者治疗效果不佳,最终发展为难治性或慢性 ITP,故探讨 ITP 的发病机制很有必要。本研究分析 21 例 ITP 患者的淋巴细胞亚群,同时比较了经激素治疗后有效与无效、复发与未复发、完全缓解与未完全缓解以及重症与非重症的患者间淋巴细胞亚群变化,从细胞免疫的角度分析不同免疫细胞与疾病状态、临床治疗效果的关系,便于对 ITP 患者采取个体化治疗。

T 淋巴细胞主要分为 CD4<sup>+</sup> 细胞、CD8<sup>+</sup> 细胞 2 个亚群,正常情况下人体内二者基本处于稳定、平衡的状态。然而,有研究发现在 ITP 患者中存在血小板抗原反应性细胞毒性 T 细胞过度活化和增殖、异常 Th 细胞产生及 Treg 细胞数量和功能异常<sup>[7-8]</sup>。在活动期或非缓解期 ITP 患者中,nTreg 细胞的数量和功能显著减少<sup>[9]</sup>。本研究数据显示与正常人相比,ITP 患者的 T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 nTreg 细胞数显著降低,说明细胞免疫参与了 ITP 的发病。

ITP 患者血清/血浆中 IL-10 及免疫抑制性细胞因子 TGF- $\beta$  水平减少,并与血小板计数呈正相关,并且 Treg 细胞的缺陷与这类细胞因子的减少相关<sup>[10]</sup>。同时有研究报道,ITP 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> Treg 细胞数量和血小板计数呈正相关<sup>[11]</sup>。本研究显示,在重型 ITP 组中,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、Treg/CD4<sup>+</sup> 比值有下降的趋势,但没有统计学差异,可能与病例数较少有关。本研究结果示,Treg/CD4<sup>+</sup> 比值与 ITP 患者血小板减少和疾病严重程度相关,提示 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 Treg 细胞的水平可作为判断 ITP 患者疾病严重程度的标志。

在 ITP 患者中,T 细胞的激活和细胞因子的产生是其免疫损伤的主要原因<sup>[12]</sup>,而 Treg 细胞主要通过细胞间相互作用和细胞因子的产生来抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞或 CD8<sup>+</sup>T 细胞的激活和增殖,并在免疫耐受和免疫调节中起重要作用<sup>[9,13-14]</sup>,所以 Treg 细胞在 ITP 的

发病中起着关键的作用。Liu 等<sup>[9]</sup>证实 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 数量在 ITP 活动期及未缓解期比其在对照组及 ITP 缓解期是显著减少的。同时本研究数据相对于对照组,ITP 患者的 nTreg 细胞数量明显下降,但在治疗后完全缓解的患者及复发的患者中,nTreg 细胞数量与治疗未完全缓解患者及未复发的患者无统计学差异,但有部分下降的趋势,表明 ITP 患者 nTreg 细胞水平较低的更容易达到缓解,尚未达到有统计学差异的原因可能与研究病例数较少有关,后期可扩大样本量进一步验证。

目前皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是新诊断 ITP 患者的标准一线治疗方案<sup>[15]</sup>。在 ITP 患者中,nTreg 细胞显著减少且酶活性降低,接受糖皮质激素治疗后,患者 nTreg 细胞水平和活性均有所改善<sup>[16-17]</sup>。本研究通过对激素治疗有效和激素无效的患者进行分析,发现糖皮质激素治疗有效的 ITP 患者 nTreg 细胞有下降趋势,推测 nTreg 细胞减少的患者对糖皮质激素的治疗反应更好,表明 nTreg 细胞数水平较高的 ITP 患者激素治疗效果不好,那么可以考虑对此类患者不采取激素治疗,更换治疗方案,但此结论需要更多的证据,仍需进一步研究。

ITP 患者的 T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 nTreg 细胞数明显减少,证明 ITP 与细胞免疫有关。表型为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup>的 nTreg 细胞少的患者对激素治疗反应更好,更易缓解但更易复发。ITP 患者免疫细胞亚群检测对 ITP 疾病严重程度及治疗反应有提示作用,对于 ITP 治疗选择有一定的参考价值。

### 参考文献

- [1] Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenic purpura [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010;377-384.
- [2] 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.
- [3] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117(16):4190-4207.
- [4] 冯建军,杨林花,陈剑芳,等.ITP 血小板特异性抗体和 T 淋巴细

- 胞亚群及NK细胞变化的意义探讨[J].临床血液学杂志,2009,22(1):27-29,32.
- [5] Bao WL, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents[J]. Blood, 2010, 116(22):4639-4645.
- [6] Jung CW, Cho SH, Park S, et al. Successful treatment of steroid-refractory immune thrombocytopenia with alemtuzumab[J]. Blood Res, 2016, 51(4):297-299.
- [7] El-Rashedi FH, El-Hawy MA, Helwa MA, et al. Study of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, and natural killer cells (CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>) in children with immune thrombocytopenic purpura[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2017, 10(1):8-14.
- [8] Nomura S. Advances in diagnosis and treatments for immune thrombocytopenia[J]. Clin Med Insights Blood Disord, 2016, 9:15-22.
- [9] Liu B, Zhao H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Eur J Haematol, 2007, 78(2):139-143.
- [10] Benoist C, Mathis D. Treg cells, life history, and diversity[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(9):a007021.
- [11] 郭新红, 范佳鑫, 阿依姆妮萨·阿卜杜热合曼, 等. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>low</sup> 调节性 T 细胞及相关细胞因子与慢性特发性血小板减少性紫癜的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(1):73-75.
- [12] Sun TT, Zhang DL, Yang YH, et al. Interleukin 35 may contribute to the loss of immunological self-tolerance in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Br J Haematol, 2015, 169(2):278-285.
- [13] Wu D, Liu Y, Pang NN, et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and Treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients[J]. Medicine, 2019, 98(43):e17608.
- [14] Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, et al. CD4<sup>+</sup> T cell phenotypes in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. Cell Immunol, 2020, 351:104096.
- [15] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019, 3(23):3829-3866.
- [16] Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. J Clin Med, 2017, 6(2):16.
- [17] Lu YM, Cheng LY, Li F, et al. The abnormal function of CD39<sup>+</sup> regulatory T cells could be corrected by high-dose dexamethasone in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Ann Hematol, 2019, 98(8):1845-1854.

收稿日期:2021-07-07 修回日期:2021-07-20 编辑:李方

(上接第 1193 页)

- [11] Jung J, Hong H, Goo JM. Ground-glass nodule segmentation in chest CT images using asymmetric multi-phase deformable model and pulmonary vessel removal[J]. Comput Biol Med, 2018, 92:128-138.
- [12] Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the solitary pulmonary nodule[J]. Arch Pathol Lab Med, 2017, 141(7):927-931.
- [13] He L, Huang Y, Ma Z, et al. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule[J]. Sci Rep, 2016, 6:34921.
- [14] Tzanoukos G, Athanasiadis E, Gaitanis A, et al. SPNsim: a database of simulated solitary pulmonary nodule PET/CT images facilitating computer aided diagnosis[J]. J Biomed Inform, 2016, 63:357-365.
- [15] Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, et al. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation [J]. Am J Surg, 2011, 201(5):619-622.
- [16] Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner [J]. Lancet, 1998, 351(9111):1242-1245.
- [17] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening [J]. Lancet, 1999, 354(9173):99-105.
- [18] Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the lung screening study of the national cancer institute [J]. Chest, 2004, 126(1):114-121.
- [19] 中华医学会放射学分会心胸学组. 低剂量螺旋 CT 肺癌筛查专家共识 [J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(5):328-335.
- [20] 中华医学会放射学分会心胸学组. 肺亚实性结节影像处理专家共识 [J]. 中华放射学杂志, 2015, 49(4):254-258.
- [21] Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(7):935-939.
- [22] Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies [J]. Int J Cancer, 2012, 131(5):1210-1219.
- [23] 杨焱, 南奕, 屠梦吴, 等. 《2015 中国成人烟草调查报告》概要 [J]. 中华健康管理学杂志, 2016, 2(2):85-87.
- [24] Austin JHM, Garg K, Aberle D, et al. Radiologic implications of the 2011 classification of adenocarcinoma of the lung [J]. Radiology, 2013, 266(1):62-71.

收稿日期:2021-03-02 修回日期:2021-03-27 编辑:王娜娜