原发免疫性血小板减少症的发病机制的研究进展

徐　皓　鲍计章　周永明

摘　要　原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是血液系统常见的出血性疾病,其发病机制十分复杂,涉及免疫应答的各个环节,近年来的研究取得了较大进展。本文从固有免疫应答失常、适应性免疫应答失常等方面综述ITP发病机制,为临床研究提供思路和方法。

关键词　原发性免疫性血小板减少症　ITP　发病机制

中图分类号　R554　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.042

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)既往被称为特发性血小板减少性紫癜,是一种获得性自身免疫性出血疾病,约占出血性疾病总数的1/3,成人的年发生率约为(5~10)/10万,育龄期女性发生率高于同年龄组男性,60岁以上老人是该疾病的高发群体[1]。成年人多表现为慢性病程,80%的患者病程超过1年,而儿童则通常表现为急性发作[2]。根据血小板计数的多少,患者可能无临床表现,也可能伴有轻度、中度或者重度的出血症状[3]。长期以来,ITP的诊断方法一直是临床排除性诊断,缺乏特异的实验室检查指标。骨髓穿刺是诊断ITP的一种常规技术手段,可以用来排除骨髓增生异常综合征等继发性血小板减少症。ITP的发病机制非常复杂,涉及免疫应答的各个环节,以往针对ITP的免疫异常的综述通常从体液免疫和细胞免疫两方面展开,笔者现从固有免疫和适应性免疫两方面对ITP的免疫发病机制进行综述,以期为ITP的临床研究提供一个全新的角度。

一、固有免疫应答失常

1. 巨噬细胞:巨噬细胞对ITP的发病有双重作用:(1)作为效应细胞,它能发挥吞噬作用介导血小板的破坏。(2)作为抗原递呈细胞,巨噬细胞捕捉抗原信息递呈给T淋巴细胞,供T淋巴细胞识别,为T细胞的活化和发挥效应提供第一信号。目前普遍认为ITP是由于各种致病因素导致血液中产生大量自身抗体与血小板表面的膜抗原(GPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ等)结合,带有抗原抗体复合物的血小板被脾脏的网状内皮组织系统内的巨噬细胞所破坏和清除,导致血小板计数的下降[4]。这一过程涉及两个步骤:(1)自身抗体与血小板表面膜抗原结合。据研究显示,70%~80% ITP患者有抗GPⅡb/Ⅲa抗体,约20%~40%患者同时有抗GPⅡb/Ⅲa抗体和抗GPIb/Ⅸ抗体,抗GPIb/Ⅸ抗体表面存在一种血小板去唾液酸化的膜糖蛋白,这类抗体与血小板膜抗原GPⅠb/Ⅸ结合后使血小板去唾液酸化,与肝脏中的唾液酸糖蛋白受体结合,最终被肝脏中的巨噬细胞清除。进一步研究发现,去唾液酸化的血小板与肝脏的AMR结合后,会激活细胞内JAK2-STAT3信号通路,促进肝脏的TPO mRNA表达,调节血小板的生成[5]。(2)巨噬细胞识别和摄取血小板。这一过程依赖于巨噬细胞表面FcγRⅠ,FcγR家族成员包括激活性受体FcγRⅠ(CD64)、FcγRⅡa/c(CD32a/c)、FcγRⅢ(CD16)和抑制性受体FcγRⅡb(CD32b)。有研究表明,在ITP患者的单核细胞发育成巨噬细胞的过程中,随着其吞噬能力的增强,其表面的FcγRⅠ表达和FcγRⅡa/FcγRⅡb比例也随之提高[6]。此外,Audia等[7]研究发现ITP患者脾脏中的FcγR表达明显高于对照组,提示巨噬细胞活性增强,吞噬血小板能力提高,加速了血小板的破坏。

2. 树突状细胞:树突状细胞(dendritic cell, DC)是人体内的专职抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APC)之一,在机体的免疫应答及免疫耐受中均发挥着重要作用,主要分为浆细胞样DC(pDC)和髓样DC(mDC)两个亚群。mDC表面表达CD11c、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81774258);上海市名老中医学术经验研究工作室建设项目(SHGZS-2017019);上海中医药大学名老中医药专家学术经验研究工作室建设项目(SZYMZYGZS4018);上海市中医药三年行动计划项目[ZY(2018-2020-CCCX-2004-09)]

作者单位:201203　上海中医药大学(徐皓);200437　上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(鲍计章、周永明)

通讯作者:周永明,教授,博士生导师,电子信箱:yongmingz123@163.com

CD11b、CD13 和 CD33 分子,具有活化初始 T 细胞,促使其分化为 Th1 细胞的作用,参与免疫应答。pDC 表面表达 CD123、CD4 等分子,除了有较弱的 APC 作用之外,在人体受到细菌或病毒攻击时分泌大量干扰素(interferons, IFNs),其分泌的 IFN 具有免疫调节作用,促使 T 细胞向 Th2 分化。因此,DC 具有调节 Th1/Th2 平衡的功能。刘艳等[8]研究发现 ITP 患者 pDC 的比例与正常对照组明显降低,认为 DC 亚群比例失衡导致 Th1/Th2 比例失衡,机体不能维持正常的免疫功能,而且 pDC 数量降低,诱导调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)产生能力不足,导致 Treg 对自身反应性 T 细胞的抑制能力减弱,从而免疫耐受平衡失调,使血小板破坏过多。此外,有研究表明 DC 可以通过分泌细胞因子金属蛋白酶组织抑制因子 3(TIMP-3)来调节 T 细胞向 Th2 细胞极化[9]。Qiao 等[10]研究报道,ITP 患者血清中 TIMP-3 mRNA 表达与健康对照组比较明显降低,而在 ITP 患者缓解期中,TIMP-3 mRNA 的表达显著增高,推测可能由于 DC 细胞数量减少,分泌 TIMP-3 能力不足,导致 Th1/Th2 平衡失调,诱发本疾病。DC 在分化成熟以及迁移的过程中,其表面的共刺激分子(CD80、CD86、CD40)以及 MHC 分子表达逐渐增加,在免疫应答中为 T 细胞的活化提供信号。周振海等[11]将 ITP 患者分为初诊组、难治组和有效组,采用流式细胞术分别检测其 DC 细胞抗原 CD80、CD86 的表达,结果显示各组 mDC、pDC 的 CD86 表达较 CD80 高,难治组 mDC、pDC 的 CD86 表达较初诊组、有效组高,提示 ITP 患者 DC 细胞的抗原呈递功能增强,可能会导致 T 细胞过度活化,产生过强的免疫应答,与 ITP 的发病密切相关。

3. 自然杀伤细胞:自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)无需抗原致敏就可自发的杀伤靶细胞,是人体内重要的免疫细胞,不仅具有抗感染、抗肿瘤的作用,还参与机体的免疫调节,抑制 B 淋巴细胞的激活、增殖、分化以及抗体应答能力,从而在 ITP 的自身免疫反应中发挥重要的抑制作用。范秋霞等[12]采用流式细胞术测定新诊断 ITP 患儿、持续性 ITP 患儿、慢性 ITP 患儿以及健康对照组外周血 NK 细胞百分比,结果显示前三者外周血 NK 细胞百分比与健康对照组比较降低,提示 NK 细胞数量减少,对 B 淋巴细胞抑制能力下降,导致 B 细胞产生过多自身抗体,从而发生 ITP。此外,研究显示,ITP 患者 NK 细胞除了数量减少,还存在细胞杀伤功能的减弱[13]。目前对于 NK 细胞的研究比较少,NK 细胞在 ITP 的发病机制的具体作用的细节还不甚明确,有待于进一步研究。

4. Toll 样受体:Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)是一种在防御病原微生物过程中具有重要作用的受体蛋白,它主要通过抗原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)识别细菌和病毒的脂多糖或核酸,在人体固有免疫中发挥着重要作用。而且近年来研究显示,TLR 不仅通过 PAMP 识别相关病原体,还可以通过损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)来识别死亡的宿主细胞以及受损的组织所释放的某些细胞内分子,这证明了 TLR 参与了自身免疫监视和免疫耐受,在自身免疫病中起到了关键的作用。因此,近年来 TLR 在 ITP 的发病机制中的作用也受到了关注。TLR2 主要表达于单核及巨噬细胞上,具有广泛的配体反应性和对炎性反应具有重要调节作用。李慧媛等[14]发现 TLR2 mRNA 在 ITP 患者外周血单个核细胞(PBMNC)中高表达,且与疾病进程相关,体外实验证实 TLR2 能够通过 MyD88 依赖方式诱导 IL-6 及 TNF-α 的表达,促进炎性因子的分泌加速自身免疫反应,促进疾病进程。

二、适应性免疫应答的失常

1. T 淋巴细胞亚群:在正常情况下,人体内 Th1/Th2 细胞免疫处于动态平衡状态。Th1 细胞由初始 T 细胞在 IL-12 的诱导下通过 STAT4 途径分化而成,其分泌的细胞因子 IL-2 与 IFN-γ 都具有促进 B 细胞分化、增殖以及分泌自身抗体的作用,其中 IL-2 还可以增强细胞毒性 T 细胞的杀伤功能和巨噬细胞的吞噬作用;Th2 也来源于初始 T 细胞,在 IL-4 的诱导下通过 STAT6 途径分化形成,其分泌的 IL-10 可以抑制 Th1 细胞分泌细胞因子和发挥效应,且能通过抑制共刺激分子和 MHCII 类分子的表达来抑制异常免疫应答的发生。因此,一旦 Th1/Th2 比例失衡,便会导致体内免疫应答失常,诱发疾病。罗洪强等[15]研究检测 ITP 患者外周血中 Th1/Th2 细胞相关细胞因子水平,结果显示 ITP 初治组外周血 Th1 细胞因子(IL-2、IFN-γ、TNF-α)明显高于正常对照组,Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-10)明显低于正常对照组,差异有统计学意义,说明 ITP 患者存在 Th1/Th2 平衡失调,以 Th1 细胞占优势表达。Liu 等[16]研究发现 ITP 患者 Th1 细胞趋化因子受体 CXCL11 表达增高,Th2 细胞趋化因子受体 CCL11、CCR3 表达下降,表明 ITP 患者 Th1/Th2 细胞趋化因子也存在失衡

现象。

Th17 细胞是一种新型的 $CD4^+$ T 细胞，初始 T 细胞在 TGF－β 和 IL－6 的共同作用下分化为 Th17 细胞，受特异性转录因子 RORγt 的调控，分泌 IL－17、IL－21 以及 IL－22 等促炎因子，其中 IL－17 是适应性免疫应答中促炎因子的标志，能够作为介质调节炎症、感染等病理过程，在自身免疫中发挥重要作用[17]。Treg 细胞和 Th17 细胞相似，也是由初始 T 细胞在各种细胞因子以及不同的微环境诱导中转化而成，主要受 Foxp3 转录因子的调控，能够通过多种途径发挥免疫抑制作用，维持免疫耐受、防治自身免疫病和超敏反应以及调控抗感染免疫及肿瘤发生。李坦等[18]报道 ITP 患者激素治疗有效组外周血中 Treg 细胞百分比明显高于治疗无效组，且治疗后的 Treg 细胞表面程序性死亡受体（PD－1 分子）表达增高，证明 Treg 细胞与 ITP 的发生、发展有密切关系，并且推测 PD－1 高表达可能改善 Treg 细胞的免疫抑制功能，下调了过度活化的免疫效应细胞的活性，减少血小板破坏。在人体的免疫系统中，Th17 细胞和 Treg 细胞互相影响和制约，二者共同调节机体的免疫反应，Th17/Treg 细胞免疫平衡在维持免疫环境稳态中发挥重要作用。JI 等[19]发现，Th17/Treg 细胞比例失衡参与了 ITP 的发病，ITP 患者 Treg 细胞比例降低、Th17 细胞比例升高，并且与疾病的活动度有一定相关性，认为 Treg 细胞表达下调，对机体过度活化的免疫效应的抑制作用降低，而 Th17 细胞比例增高，促炎因子释放增多，加剧炎性反应，进而导致组织损伤，造成机体免疫紊乱，最终诱发 ITP。因此，针对 Th17/Treg 异常的靶向药物有望为治疗 ITP 开辟新的途径。

细胞毒性 T 细胞大多为 $CD8^+$ T 细胞，是细胞免疫应答的主要效应细胞，可特异性的杀伤靶细胞，在肿瘤免疫、抗病毒感染中发挥重要作用。Olsson 等[20]通过体外研究发现 ITP 患者的血小板可被自身的细胞毒性 T 细胞所溶解和破坏。颗粒酶是细胞毒性 T 细胞细胞质颗粒中的一类重要的细胞毒素，能够与穿孔素共同作用，诱导靶细胞凋亡，形成的穿孔素/颗粒酶途径是细胞毒性 T 细胞攻击靶细胞的一种重要途径。Olsson 等[21]的进一步研究发现，ITP 患者血清中颗粒酶 A 与颗粒酶 B 的的表达水平显著增高，显示细胞毒性 T 细胞通过穿孔素/颗粒酶途径对血小板和巨噬细胞造成损害，诱发了 ITP。此外，一项使用 $CD61^+$ SCID 大鼠作为 ITP 动物模型的研究[22]表明，血小板和巨核细胞的溶解与破坏除了自身抗体所导致之外，还可以由细胞毒性 T 细胞直接介导破坏，且由 T 细胞介导的动物模型对静脉输注免疫球蛋白的治疗不敏感。除了直接溶解血小板和巨核细胞外，细胞毒性 T 细胞还可以诱导血小板发生去唾液酸化，被肝脏的巨噬细胞所清除，加速了血小板的破坏。

滤泡辅助性 T 细胞（T follicular helper cells，Tfh）是一种新的 $CD4^+$ T 细胞亚群，主要定位于次级淋巴组织生发中心，表面表达趋化因子受体 CXCR5、PD－1，可诱导的共刺激分子（inducible co－stimulator，ICOS）等，主要功能是辅助生发中心的 B 淋巴细胞生长、增殖和分化，在多种免疫调节过程中发挥重要作用。Audia 等[23]研究认为 Tfh 细胞在 ITP 患者外周血中显著提高，且 Tfh 细胞表面表达 CD40 配体（CD40L），通过 CD40L 与 B 细胞表面的 CD40 结合，促进 B 细胞的活化、增殖与分化；Tfh 细胞还可以通过分泌 IL－21 刺激 B 细胞分化为浆细胞产生抗血小板自身抗体。丁艳等[24]研究发现 ITP 患者外周血 $CD4^+CXCR5^+$ Tfh/$CD4^+$ T 细胞比例与健康对照组比较增高，提示 Tfh 细胞与 ITP 的发生、发展具有密切联系，但由于样本量（24 例）不够大，还需要更多的研究来阐明 Tfh 细胞在 ITP 发病机制中的具体作用。

2. B 淋巴细胞亚群：B 淋巴细胞广泛分布于脾、淋巴结等外周淋巴组织中，是发生体液免疫应答产生抗体的主要细胞。早在 20 世纪 50 年代，Harrington 等[25]将 ITP 患者的血清注入的健康的志愿者体内从而引发了严重的血小板减少症，最早揭示了体液免疫与 ITP 密切相关。随后血清中这种能够引发血小板减少症的物质被证实为由 B 淋巴细胞增殖分化为浆细胞所产生的免疫球蛋白 G（immunogobulin G，IgG）。B 细胞激活因子（B cell activating factor，BAFF）是肿瘤坏死因子超家族（tumor necrosis factor superfamily，TNFS）成员之一，能够促进 B 淋巴细胞的存活、增殖和分化，对 T 淋巴细胞的活化具有重要的调节作用[26]。研究发现 BAFF 过表达会激活自身反应性 B 细胞，促使其活化增殖，分化为浆细胞，从而不断地分泌大量自身抗体，最终导致一系列自身免疫性疾病的发生[27]。吕俊廷等[28]检测 ITP 患者血清中的 BAFF 以及血小板相关抗体（PAIg）的表达，结果显示 ITP 患者血清中 BAFF 的表达量较健康对照组增加，PAIg 阳性组的 BAFF 水平与 PAIg 的表达呈正相关，提示 BAFF 在 ITP 的发病机制中扮演了重要角色。Gözmen 等[29]观察研究 2～18 岁的新诊断 ITP 患者、慢性 ITP 患者以及正常对照组各 20 例，使用酶联

免疫吸附测定法和流式细胞术测定 BAFF 水平,结果显示新诊断 ITP 患者 BAFF 水平显著高于其他组,且经过治疗后明显降低,证明了 BAFF 在新诊断的儿童 ITP 患者的发病机制中起到了重要作用。

调节性 B 细胞(regulatory B cell, Breg)是近年来发现的与 Treg 细胞功能相近的一群细胞,在多种免疫性疾病中发挥负性调节作用。免疫表型为 $CD19^{+}CD24^{hi}CD38^{hi}$的 Breg 细胞,可在 CD40 的刺激下通过信号转导及转录激活因子 3 信号通路被激活,释放 IL-10、CD80 和 CD86,产生抑制前炎性因子 Th1、Th17 的形成,调节 Th1/Th2 平衡,促进初始 T 细胞分化为 Treg,诱导活化 T 细胞凋亡,经 APC 作用抑制 $CD4^{+}$T 细胞活化等生物学作用。王明镜等[30]研究发现 Breg 细胞在 ITP 患者体内数量明显低于健康对照组,认为由于 Breg 细胞分泌不足,不能有效抑制 T 细胞活化以及调节 Th1/Th2 平衡功能降低,导致机体炎性反应亢进,Breg 细胞与 Th1、Th17 以及 Treg 细胞之间的交互作用可能是导致 ITP 发病的一种机制。

三、展　望

机体的免疫应答是一个极其复杂的过程,各类免疫分子、细胞以及器官组成了人体免疫系统中巨大的网络屏障,一旦某个环节出现差错,都会引起一系列的自身免疫性疾病。ITP 是临床常见的自身免疫性出血性疾病,其发病机制就目前的研究而言,涉及到了免疫应答的各个方面,从固有免疫应答到适应性免疫应答,从体液免疫到细胞免疫,从分子层面到细胞层面,都参与了 ITP 的发生。因此,今后对于 ITP 发病机制的研究可以着重于各类免疫分子、细胞之间的交互作用,细化实验室各项指标,探索其内在联系。

与此同时,ITP 的一线疗法仍然是糖皮质激素,但长期应用存在诱发骨质疏松、感染等不良药物反应、复发率高等不良反应,且对于不同的 ITP 患者治疗效果也有着一定的差别,存在个体化现象,这给临床诊断和治疗 ITP 带来了困难,因此,挖掘祖国医学中对于 ITP 宝贵的诊疗理论,深入探索针对不同患者的治疗方法,充分发挥传统中医药辨证论治的优势,有望为 ITP 个体化治疗开辟更加有效的途径。

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 Sylvain A, Matthieu M, Maxime S, *et al*. Pathogenesis of immune thrombocyte-penia[J]. Autoimmun Rev,2017,16:620-632

3 Julian K, Nuha G, Viktor S, *et al*. Effect of glucocorticoid treatment on BAFF and APRIL expression in patients with immune thrombocytopenia(ITP)[J]. Clin Immunol,2018,188:74-80

4 McKenzie CG, Guo L, Freedman J, *et al*. Cellular immune dysfunction in immu-ne thrombocytopenia (ITP)[J]. Br J Haematol, 2013, 163(1):10-23

5 Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, *et al*. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling[J]. Nat Med, 2014, 21(1):47-54

6 Liu XG, Ma SH, Sun JZ, *et al*. High-dose dexamethasone shifts the balance of stimulatory and inhibitory Fcgamma receptors on monocytes in patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2011, 117(6):2061-2069

7 Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, *et al*. Fcgamma receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia [J]. Clin Exp Immunol,2017,188(2):275-282

8 刘艳,万岁桂,孙雪静,等. 滤泡辅助性 T 细胞在免疫性血小板减少症发病机制中的作用[J]. 北京医学,2016,38(3):204-206

9 Shao Q, Ning H, Lv J, *et al*. Regulation of Th1/Th2 polarization by tissue inhibitor of metalloproteinase-3 via modulating dendritic cells [J]. Blood, 2012,119(20):4636-4644

10 Qiao JL, Luo Q, Liu N, *et al*. Increased ADAM10 expression in patien-ts with immune thrombocytopenia[J]. Int Immunopharmacol, 2018,(55):63-68

11 周振海,李小银,潘倩影,等. 免疫性血小板减少症患者树突状细胞的分布特点及其活化状态的研究[J]. 中国实验血液学杂志,2013,21(6):1513-1516

12 范秋霞,王春美,盛光耀. NK 细胞在儿童免疫性血小板减少症发病和治疗中的意义[J]. 中国小儿与血液肿瘤杂志,2014,19(4):210-212

13 Ebbo M, Audonnet S, Grados A, *et al*. NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Clin Immunol,2017,177:18-28

14 李慧媛, 张冬雷, 张岘,等. Toll 样受体 2 在原发免疫性血小板减少症中的作用研究[J]. 中国实验血液学杂志,2014,22(4):1033-1037

15 罗洪强,钟永根,周国忠,等. Th1/Th2 细胞平衡偏移在原发性免疫性血小板减少性紫癜发病机制中的作用[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(9),1226-1228

16 Liu Z, Wang M, Zhou S, *et al*. Pulsed high-dose dexamethasone modulates Th1-/Th2-chemokine imbalance in immune thrombocytopenia[J]. J Transl Med,2016,14(1):301

17 Bayes HK, Ritchie ND, Evans TJ. Interleukin-17 is required for control of chronic lung infection caused by pseudomonas aeruginosa [J]. Infect Immun,2016,84(12):3507-3516

18 李坦,李斌,刘媛媛,等. 原发免疫性血小板减少症患者外周血 Treg 细胞程序性死亡受体-1 的表达[J]. 诊断学理论与实践,2018,17(3):294-298

19 Ji L, zhan Y, Hua F, *et al*. The ratio of Treg/Th17 cells correlates with t-he disease activity of primary immune thrombocytopenia[J]. PLoS One, 2012,7(12): e509509

20 Olsson B, Andersson PO, Jernas M, *et al*. T cell mediated cytotoxicity towa-rd platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Nat Med,2003,9:1123-1124

21 Olsson B, Jernas M, Wadenvik H. Increased plasma levels of granzymes in adult patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Thrombo Haemosta,2012,107(6):1182-1184

(转第 176 页)

够针对这几种因子及其上下游进行深入研究,最终阐明这一机制并探明确切因子,利用该因子临床医生便能够促进脑外伤患者骨折快速愈合,同时应用临床治疗骨折延迟愈合或骨不连患者,极大改善患者的预后。

参考文献

1 Mousaei GM, Matin MM, Kazemi MH, *et al*. Application of mesenchymal stem cells to enhance non - union bone fracture healing[J]. J Biomed Mater Res A, 2019, 107(2): 301 - 311

2 Bargellesi S, Cavasin L, Scarponi F, *et al*. Occurrence and predictive factors of heterotopic ossification in severe acquired brain injured patients during rehabilitation stay: cross - sectional survey[J]. Clin Rehabil, 2018, 32(2): 255 - 262

3 Newman RJ. Nuclear magnetic resonance: studies of abnormal muscle [D]. Oxford: University of Oxford, 1983

4 Newman RJ, Duthie RB, Francis MJ. Nuclear magnetic resonance studies of fracture repair[J]. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1985, 198: 297 - 303

5 Yamaji T, Ando K, Wolf S, *et al*. The effect of micromovement on callus formation[J]. J Orthopaed Sci, 2001, 6(6): 571 - 575

6 孙庆仲,刘丕熙. 合并颅脑损伤的肢体骨折异常骨化及其原因分析[J]. 中国厂矿医学, 1998, 11(6): 411 - 412

7 Perkins R, Skirving AP. Callus formation and the rate of healing of femoral fractures in patients with head injuries[J]. J Bone Joint Surg, Br Vol, 1987, 69(4): 521 - 524

8 Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, *et al*. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats[J]. Clin Orthopaed Relat Res, 1998, 351: 230 - 240

9 Elefteriou F. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system[J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 473(2): 231 - 236

10 Hara - Irie F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP - positive nerve fibers at the epiphyseal trabecules facing the growth plate of rat femurs[J]. Bone, 1996, 18(1): 29 - 39

11 Bidner SM, Rubins IM, Desjardins JV, *et al*. Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury[J]. Journal of Bone & Joint Surgery, 1990, 72(8): 1144 - 1149

12 Bail HJ, Kolbeck S, Krummrey G, *et al*. Systemic application of growth hormone for enhancement of secondary and intramembranous fracture healing[J]. Hormone Res Paediatr, 2002, 58(suppl 3): 39 - 42

13 Wildburger R, Zarkovic N, Leb G, *et al*. Post - traumatic changes in insulin - like growth factor type 1 and growth hormone in patients with bone fractures and traumatic brain injury[J]. Wiener Klinische Wochenschrift, 2001, 113(3 - 4): 119 - 126

14 Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, *et al*. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling[J]. J Cell Biochem, 2002, 85(4): 825 - 836

15 汪雷,韦永中,曹晓建,等. 大鼠脑外伤并股骨骨折瘦素对骨折愈合的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(2): 265

16 姚翔,汪雷,章洪喜. 脑外伤合并股骨骨折后 leptin 对骨折愈合的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(1): 1 - 3

17 Ogueta S, Muñoz J, Obregon E, *et al*. Prolactin is a component of the human synovial liquid and modulates the growth and chondrogenic differentiation of bone marrow - derived mesenchymal stem cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2002, 190(1 - 2): 51 - 63

18 Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, *et al*. Post - traumatic hormonal disturbances: prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis[J]. Journal of Endocrinological Investigotion, 1998, 21(2): 78 - 86

19 Wildburger R, Zarkovic N, Petek W, *et al*. Hypertrophic callus formation and craniocerebral trauma: early diagnosis and behavior of basic fibroblast growth factor[J]. Der Unfallchirurg, 1996, 99(1): 17 - 23

20 郑少涛,林喜容,周少鹏. 脑外伤合并骨折患者血清胰岛素生长因子 Ⅱ 水平的变化[J]. 中国现代医生, 2014, 52(2): 19 - 20

21 Tarkka T, Sipola A, Jämsä T, *et al*. Adenoviral VEGF - A gene transfer induces angiogenesis and promotes bone formation in healing osseous tissues[J]. J Gene Med, 2003, 5(7): 560 - 566

22 Schmidmaier G, Wildemann B, Ostapowicz D, *et al*. Long - term effects of local growth factor (IGF - I and TGF - β1) treatment on fracture healing: a safety study for using growth factors[J]. J Orthopaed Res, 2004, 22(3): 514 - 519

23 王守君,张柳,孙良智,等. 大鼠股骨骨折合并脑外伤时骨愈合过程中 TGF - 1β 的作用[J]. 医学争鸣, 2006, 27(15): 1407 - 1410

24 Park YJ, Kim KH, Lee JY, *et al*. Immobilization of bone morphogenetic protein - 2 on a nanofibrous chitosan membrane for enhanced guided bone regeneration[J]. Biotechnol Appl Biochemi, 2006, 43(1): 17 - 24

25 郭启,张柳. 脑外伤对骨折愈合中骨形成蛋白 2 表达的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(10): 1040 - 1044

(收稿日期:2019 - 03 - 15)
(修回日期:2019 - 03 - 20)

(接第 187 页)

22 Chow L, Aslam R, Speck ER, *et al*. A murine model of severe immune thromboc - ytopenia is induced by antibody - and CD8$^+$ T cell - mediated responses that are differentially sensitive to therapy [J]. Blood, 2010, 115: 1247 - 1253

23 Audia S, Rossato M, Santegoets K, *et al*. Splenic TFH expansion participates in B - cell differentiation and antiplatelet - antibody production during immu - ne thrombocytopenia[J]. Blood, 2014, 124(8): 2858 - 2866

24 丁艳,徐浩,冯春燕,等. 外周血 CD4$^+$ CXCR5$^+$ Tfh 样细胞在 ITP 患者的变化及其临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(19): 2239 - 2242

25 Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, *et al*. Demonstration of a throm - bocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura[J]. J Labo Clin Med, 1990, 115(5): 636 - 645

26 Samy E, WaX S, Huard B, *et al*. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody—associated diseases [J]. Int Rev Immunol, 2017, 36(1): 3 - 19

27 Lee SJ, Oh HJ, Choi B, *et al*. Serum 25 - Hydroxyvitamin D3 and BAFF levels are associated with disease activity in primary sjogren's syndrome [J]. J Immunol Res, 2016, 2016: 5781070

28 吕俊廷,梁海燕,姜朝晖. BAFF 在原发免疫性血小板减少症发病中的作用[J]. 临床医学工程, 2018, 25(6): 781 - 782

29 Gözmen S, Karapnar TH, Tüfekçi Ö, *et al*. B cell activati - ng factor, a proliferation inducing ligand and co - stimulatory molecules in the pathogenesis of immune thrombocytopenia in childhood[J]. Blood Coagulat Fibrinolys, 2016, 27(5): 494 - 499

30 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]. 中华临床医师杂志:电子版, 2018, 12(2): 65 - 69

(收稿日期:2019 - 01 - 04)
(修回日期:2019 - 01 - 15)