

## • 临床研究 •

免疫细胞表型与免疫性血小板减少症的因果关系：  
一项两样本孟德尔随机化研究

陈丹红, 蔡禾辉, 赵世首, 张志珊

(福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000)

**[摘要]** **目的** 运用孟德尔随机化(MR)分析方法评估免疫细胞表型与免疫性血小板减少症(ITP)之间潜在的因果关系。**方法** 利用全基因组关联研究汇总数据(GWAS), 运用逆方差加权法、MR-Egger、加权中位数法、简单模式法、加权模式法 5 种方法进行两样本 MR 分析, 根据效应指标比值比(OR)和 95% 可信区间(95%CI)评估结果, 并通过 Cochran's Q 评估异质性、MR-Presso 与 MR-Egger 法评估多效性, 同时使用留一法评估结果稳定性。**结果** 逆方差加权法分析得出, ITP 发病风险与浆细胞表面 CD27( $P=0.048, OR=1.14, 95\%CI 1.00\sim 1.31$ )、CD20<sup>-</sup> 细胞表面 CD38( $P=0.040, OR=1.23, 95\%CI 1.01\sim 1.51$ )、IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> 细胞表面 CD24( $P=0.030, OR=1.10, 95\%CI 1.01\sim 1.20$ )、CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> 细胞绝对计数( $P=0.035, OR=1.15, 95\%CI 1.01\sim 1.32$ )、单核细胞表面 CX3CR1( $P=0.023, OR=1.15, 95\%CI 1.02\sim 1.30$ )、CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> 单核细胞表面 CX3CR1( $P=0.022, OR=1.14, 95\%CI 1.02\sim 1.28$ )、CD4<sup>+</sup> 细胞表面 HVEM( $P=0.002, OR=0.88, 95\%CI 0.82\sim 0.96$ )、CD28<sup>-</sup> CD8<sup>dim</sup> 细胞占 T 细胞相对百分比( $P=0.002, OR=0.82, 95\%CI 0.72\sim 0.93$ )存在潜在的因果关系。通过异质性检验及多效性检验得出无异质性也无明显多效性的结果。**结论** 浆细胞表面 CD27、CD20<sup>-</sup> 细胞表面 CD38、IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> 细胞表面 CD24、CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> 细胞绝对计数、单核细胞表面 CX3CR1、CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> 单核细胞表面 CX3CR1 这 6 种免疫细胞表型水平升高可能增加 ITP 发病风险, 是 ITP 发生的危险因素; CD4<sup>+</sup> 细胞表面 HVEM 和 CD28<sup>-</sup> CD8<sup>dim</sup> 细胞占 T 细胞相对百分比这 2 种免疫细胞表型水平升高可能降低 ITP 发病风险, 是 ITP 发生的保护因素。

**[关键词]** 全基因组关联研究; 孟德尔随机化; 免疫细胞; 免疫性血小板减少症; 因果关系

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.013

中图分类号: R558

文章编号: 1009-5519(2026)04-0787-08

文献标识码: A

**The causal relationship between immune cell phenotype and immune thrombocytopenia:  
a two-sample Mendelian randomized study**

CHEN Danhong, CAI Hehui, ZHAO Shishou, ZHANG Zhishan

(Department of Clinical Laboratory, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the potential causal relationship between immune cell phenotype and immune thrombocytopenia(ITP) using Mendelian randomization(MR) analysis. **Methods** Genome-wide Association Studies(GWAS) summary data were used to analyze the two-sample MR using five methods: inverse variance weighting, MR-Egger, weighted median method, simple model method and weighted model method, and the results were evaluated according to the odds ratio(OR) and 95% confidence interval(95%CI) of the effect indicators. The heterogeneity was evaluated by Cochran's Q and the pleiotropy was evaluated by MR-Egger and MR-Presso, while the stability of the results was assessed by the Leave-one-out method. **Results** The inverse variance-weighted analysis showed that the risk of ITP was significantly correlated with CD27 on plasma( $P=0.048, OR=1.14, 95\%CI 1.00-1.31$ ), CD38 on CD20<sup>-</sup> ( $P=0.040, OR=1.23, 95\%CI 1.01-1.51$ ), CD24 on IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> ( $P=0.030, OR=1.10, 95\%CI 1.01-1.20$ ), absolute count of CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> cells( $P=0.035, OR=1.15, 95\%CI 1.01-1.32$ ), CX3CR1 on monocyte( $P=0.023, OR=1.15, 95\%CI 1.02-1.30$ ), CX3CR1 on CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> monocyte( $P=0.022, OR=1.14, 95\%CI 1.02-1.28$ ), HVEM on CD4<sup>+</sup> ( $P=0.002, OR=0.88, 95\%CI 0.82-0.96$ ), and CD28<sup>-</sup> CD8<sup>dim</sup> % T cell( $P=0.002, OR=0.82, 95\%CI 0.72-0.93$ ). Through the heterogeneity test and the pleiotropy test, the results showed no heterogeneity and no pleiotropy. **Conclusion** The elevated levels of six immune cell phenotypes, including CD27 on plasma,

CD38 on CD20<sup>-</sup>, CD24 on IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup>, absolute count of CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> cells, CX3CR1 on monocyte, and CX3CR1 on CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> monocyte, may increase the risk of ITP, and are risk factors for ITP. Elevated levels of two immune cell phenotypes, namely HVEM on CD4<sup>+</sup> and CD28<sup>-</sup> CD8<sup>dim</sup> % T cell, may reduce the risk of ITP, and are protective factors for the occurrence of ITP.

**[Key words]** Genome-wide association study; Mendelian randomization; Immune cells; Immune thrombocytopenia; Causality

免疫性血小板减少症(ITP)是一种免疫介导的以血小板生成减少和破坏增加为特征的获得性自身免疫性出血性疾病,主要表现为外周血血小板计数减少<sup>[1]</sup>。据统计,该病发病率为2/10万~10/10万,全年龄段皆可发生,女性多于男性,以大于60岁以上老年人为主<sup>[2]</sup>。ITP易并发出血表现,包括皮肤黏膜和实质脏器出血,以颅内出血最为凶险,成年ITP患者中1.5%~1.8%并发颅内出血,由颅内出血导致的病死率约为33.8%<sup>[2]</sup>。该病还会不同程度降低患者生活质量,例如疲劳、无法干重体力活动、心情低落等<sup>[3]</sup>。ITP给患者的身体健康和生活质量都带来了严重不良影响,因此早期探究和识别ITP的危险因素及保护因素至关重要。

ITP发病机制复杂,目前尚未完全阐明,免疫细胞与其发生具有很强的相关性,多种类型免疫细胞均参与其中<sup>[4]</sup>。B淋巴细胞产生抗血小板抗体被认为是导致ITP发病的经典机制,抗血小板抗体识别并特异性结合血小板表面GP II b/III a和GP I b/IX等糖蛋白抗原,被抗体标记的血小板被脾脏巨噬细胞表面FcγR受体特异性识别而被吞噬破坏<sup>[5]</sup>。此外,抗血小板抗体还聚集C3b与CR1等补体成分沉积于血小板表面而激活补体依赖的细胞毒作用导致血小板破坏<sup>[6]</sup>。T淋巴细胞也在ITP致病过程中发挥重要作用。巨噬细胞等专职抗原递呈细胞将血小板自身抗原递呈至T淋巴细胞表面,使得Treg细胞功能抑制、异常Th细胞产生、CD8<sup>+</sup>毒性T淋巴细胞(CTL)增殖并激活<sup>[7]</sup>。Treg异常程度与疾病严重程度呈正相关,Th1/Th2升高与ITP外周血血小板计数呈负相关<sup>[7]</sup>。CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞过表达穿孔素、颗粒酶A/B和Fas/Fas-L,通过细胞毒作用可直接裂解巨核细胞和血小板<sup>[8]</sup>。然而,目前仍然缺乏直接证据证实免疫细胞对ITP发生具有因果效应,而且各类免疫细胞表型众多、功能不一,与ITP发病相关的具体免疫细胞表型尚未被完全阐明,因此深入研究ITP背后的免疫细胞表型至关重要。

孟德尔随机化(MR)基于孟德尔遗传定律,利用单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量来阐明暴露因素和某种疾病结局之间的因果关系,是一种因果关系研究方法,对病因推断具有较强的论证能力。本文以全基因组关联研究(GWAS)数据为统计数据,通过MR方法对731种免疫细胞表型与ITP之间的因果关系联系进行分析,为ITP发病机制及诊断、临床治

疗提供新思路。

### 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本次MR分析将SNPs作为工具变量,探究731种免疫细胞表型与ITP的因果关系。用于MR分析的工具变量需满足以下3个基本假设。(1)相关性:SNPs与暴露因素(免疫细胞)发生强相关。(2)排他性:SNPs与结局(ITP)发生无关。(3)独立性:SNPs不与其他混杂因素相关,或者不通过其他混杂因素影响结局发生。本次研究设计流程见图1。

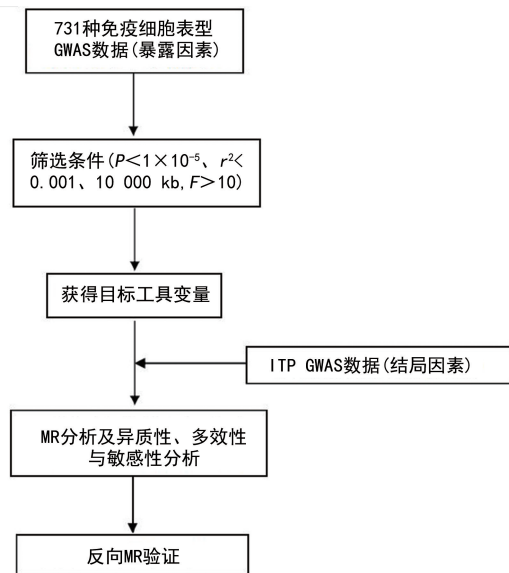


图1 免疫细胞表型与ITP遗传风险关系MR分析设计流程图

**1.2 数据来源** 免疫细胞GWAS数据来源于ORRÛ等<sup>[9]</sup>对免疫细胞的GWAS分析,可在GWAS catalog数据库(<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)中公开获取,编号为GCST90001391~GCST90002121,共包含731种免疫细胞表型。该GWAS数据以3757例欧洲成年人作为样本,在调整人群性别、年龄后,大约测试2200万个SNPs位点。在731种免疫细胞表型中,118种是绝对细胞计数,389种是反映表面抗原水平的中位荧光强度,32种是形态学参数,192种是相对细胞计数<sup>[9]</sup>。纳入研究的免疫细胞包括B细胞、单核细胞、树突状细胞、骨髓源性细胞、调节性T细胞、TBNK细胞(T细胞、B细胞、自然杀伤细胞)、成熟T细胞。

ITP GWAS数据库来自芬兰数据库R12版([https://www.finngen.fi/en/access\\_results](https://www.finngen.fi/en/access_results)),名称finngen\_R12\_D3\_ITP。研究人群为欧洲人群,样本量

493 339 例,其中病例组 1 064 例,对照组 492 275 例, SNPs 数量约 2 132 万个。研究过程遵循 MR (STROBE-MR)指南<sup>[10]</sup>。

**1.3 筛选遗传变异工具变量** 与免疫细胞表型强相关的基因遗传位点阈值设置为  $P < 1 \times 10^{-5}$ , 去除连锁不平衡的设置条件为  $r^2 < 0.001$ , 遗传距离为 10 000 kb。计算每个工具变量的  $F$  统计值,  $F$  值的计算公式  $F = R^2(N - 2)/(1 - R^2)$ ,  $R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \beta^2$  ( $R^2$  表示每个 SNP 所能解释的变异程度,  $N$  表示样本量,  $MAF$  表示最小等位基因频率,  $\beta^2$  表示等位基因效应值), 将  $F > 10$  的工具变量纳入 MR 分析, 以排除弱工具变量偏倚。

**1.4 MR 分析** 利用 Rstudio4. 4. 0 软件, 使用 TwoSample MR、ggplot2 等程序包, 运用逆方差加权法 (IVW)、MR-Egger、加权中位数法、简单模式法、加权模式法 5 种方法进行  $P$  值计算。以 IVW 法为主, MR-Egger、加权中位数法、简单模式法、加权模式法为辅, 评估 731 种免疫细胞表型与 ITP 之间的因果关系。在选择具体分析方法时, 若无异质性和多效性, 则选择逆方差加权法; 有多效性时, 则优先使用 MR-Egger 方法计算出的  $P$  值。当  $P < 0.05$  时, 视为该暴露与结局具有潜在因果关系。因果关系的效应值采用比值比 (OR) 和 95% 可信区间 (95% CI) 表示。

**1.5 异质性、多效性检验与敏感性检验** 运用 Cochran's  $Q$  检验评估潜在异质性; 运用 MR-Egger 和 MR-多效残差及离群值 (MR-Presso) 评估潜在多效性; 运用留一法敏感性分析评估单个 SNP 对整体结果的影响。若 Cochran's  $Q$  检验统计量无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 则说明结果不具有明显的异质性、分析结果可靠, 反之则具有异质性、分析结果不可靠。MR-Presso 旨在检测和校正 SNP 多效性引起的偏倚, 可以通过校正离群 SNP 的影响而减少异质性, 如果  $P > 0.05$  则说明分析结果较稳健、无多效性, 反之则有多效性干扰。MR-Egger 可评估工具变量与其他混杂因

素之间的多效性关系, 用截距表示, 若 MR-Egger 截距分析结果  $P > 0.05$ , 则说明不存在水平多效性, 反之则有水平多效性干扰。留一法分析可排除和验证单个工具变量的变化对结局的因果影响, 用漏斗图表示结果是否偏倚。

**2 结果**

**2.1 工具变量筛选** 731 种免疫细胞表型达到统计学阈值的工具变量数量从 3 个到 605 个不等。731 种免疫细胞表型的工具变量  $F$  值范围为 19.5 ~ 2 311.0, 均符合  $F > 10$ , 说明此次研究具有弱工具变量偏倚的可能性小。

**2.2 MR 结果** 逆方差加权法分析显示, 6 种免疫表型是 ITP 发生的危险因素 ( $P < 0.05$ )。为方便后续讨论, 根据细胞表面分子表达情况, 将 6 种免疫细胞表型归属于以下 3 类免疫细胞。(1) B 淋巴细胞: 浆细胞表面 CD27 ( $P = 0.048, OR = 1.14, 95\% CI 1.00 \sim 1.31$ )、CD20<sup>-</sup> 细胞表面 CD38 ( $P = 0.040, OR = 1.23, 95\% CI 1.01 \sim 1.51$ )、IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> 细胞表面 CD24 ( $P = 0.030, OR = 1.10, 95\% CI 1.01 \sim 1.20$ ); (2) T 淋巴细胞: CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> 细胞绝对计数 ( $P = 0.035, OR = 1.15, 95\% CI 1.01 \sim 1.32$ ); (3) 单核细胞: 单核细胞表面 CX3CR1 ( $P = 0.023, OR = 1.15, 95\% CI 1.02 \sim 1.30$ )、CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> 单核细胞表面 CX3CR1 ( $P = 0.022, OR = 1.14, 95\% CI 1.02 \sim 1.28$ )。

由于本研究进行多次检验且被定义为保护因素的免疫细胞表型数量多, 为了降低研究的假阳性率, 在确定免疫细胞表型对 ITP 的保护因素时, 采用 FDR 法校正了  $P$  值阈值 ( $PFDR < 0.05$ ), 结果显示, 2 种免疫细胞表型对 ITP 具有保护作用, 见图 2, 工具变量的 MR 效应散点图见图 3, 即 CD4<sup>+</sup> 细胞表面 HVEM ( $P = 0.002, OR = 0.88, 95\% CI 0.82 \sim 0.96$ ) 和 CD28<sup>-</sup> CD8<sup>dimm</sup> 细胞占 T 细胞相对百分比 ( $P = 0.002, OR = 0.82, 95\% CI 0.72 \sim 0.93$ )。

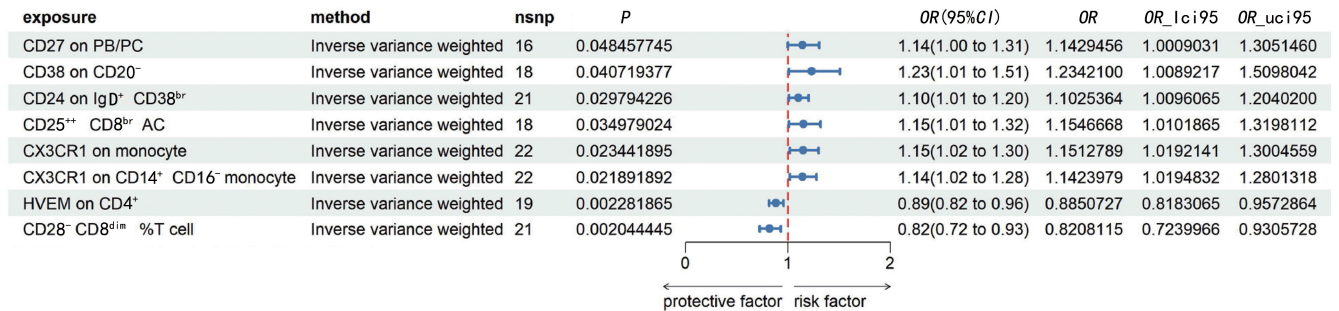


图 2 8 种免疫细胞表型与 ITP 风险的因果关系

**2.3 异质性、多效性检验与敏感性分析** 异质性检验提示工具变量之间无异质性 ( $P > 0.05$ ), 多效性检验提示工具变量之间不存在多效性 ( $P > 0.05$ ), 见表 1, 证明本次研究结果较稳定。留一法敏感性分析

见图 4, 可看出在逐一去除单个 SNP 后, MR 结果与整体结果一致、未见明显偏倚, 说明结果不会被单个工具变量影响, 证明结论可靠。

**2.4 反向 MR** 为避免反向因果关系的影响, 对上述

8 种免疫细胞表型进行两样本反向 MR 分析, 即 ITP 作为暴露因素、免疫细胞表型作为结局。分析前计算 ITP 每个 SNP 的  $F$  值均  $>10$ 。5 种 MR 分析方法均显示 ITP 与 8 种免疫细胞表型之间不存在显著的因

果关系, 均  $P > 0.05$ , 见图 5。此外, Cochran's  $Q$  检验、MR-Egger 和 MR-Presso 分析显示结果不存在异质性和多效性 ( $P > 0.05$ ), 见表 2; 留一法分析显示结果稳定。

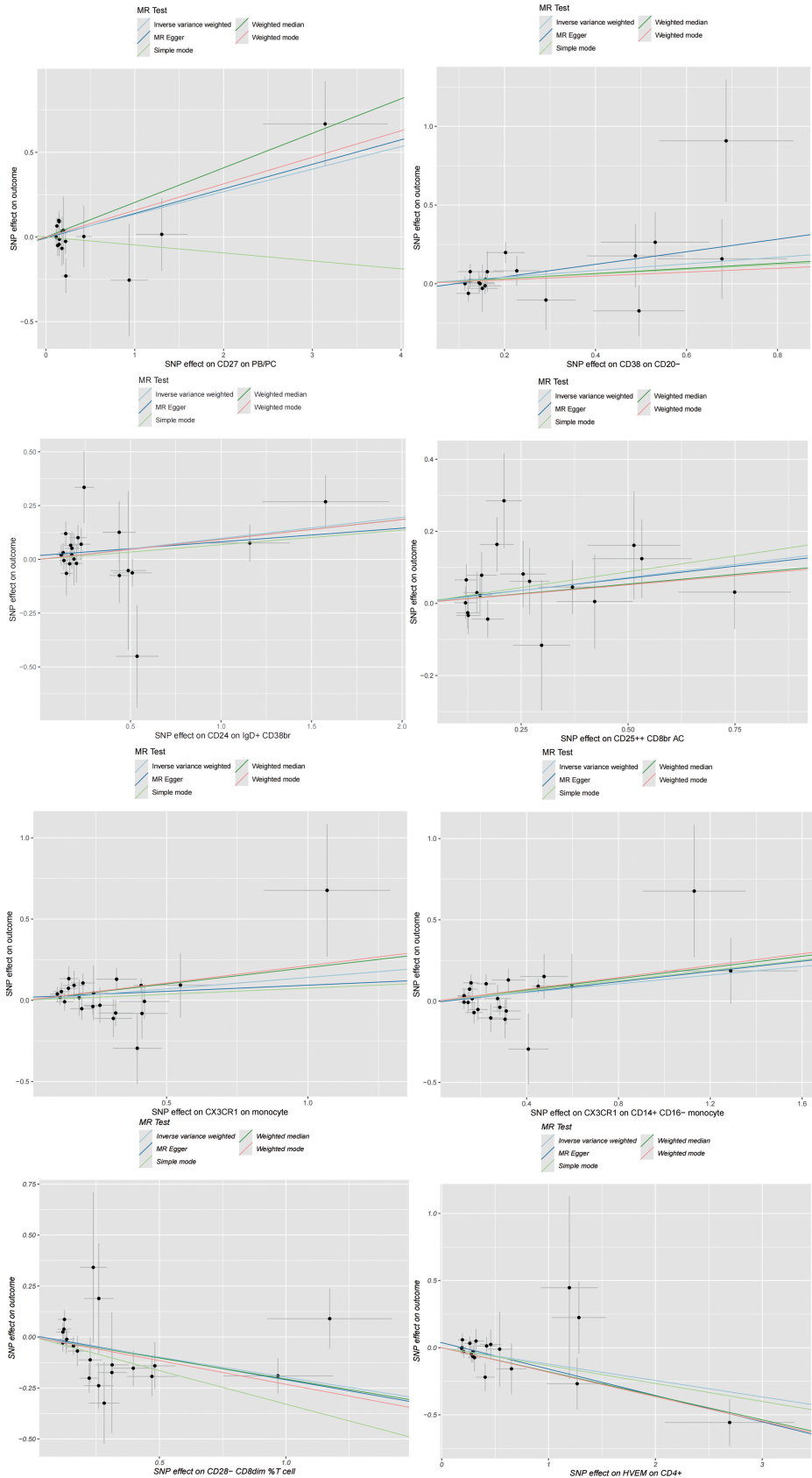


图 3 8 种免疫细胞表型的工具变量的 MR 效应散点图

表 1 8 种免疫细胞表型与 ITP 的异质性、多效性检验结果 (P)

免疫细胞表型	异质性检验		多效性检验	
	IVW	MR Egger	MR Egger	MR Presso
CD27 on PB/PC	0.21	0.17	0.83	0.23
CD38 on CD20 <sup>-</sup>	0.28	0.27	0.39	0.28
CD24 on IgD <sup>+</sup> CD38 <sup>br</sup>	0.35	0.33	0.42	0.37
CD25 <sup>++</sup> CD8br AC	0.58	0.51	0.92	0.61
CX3CR1 on monocyte	0.39	0.34	0.61	0.40
CX3CR1 on CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> monocyte	0.23	0.19	0.80	0.25
HVEM on CD4 <sup>+</sup>	0.62	0.73	0.13	0.52
CD28 <sup>-</sup> CD8 <sup>dim</sup> %T cell	0.09	0.07	0.80	0.31

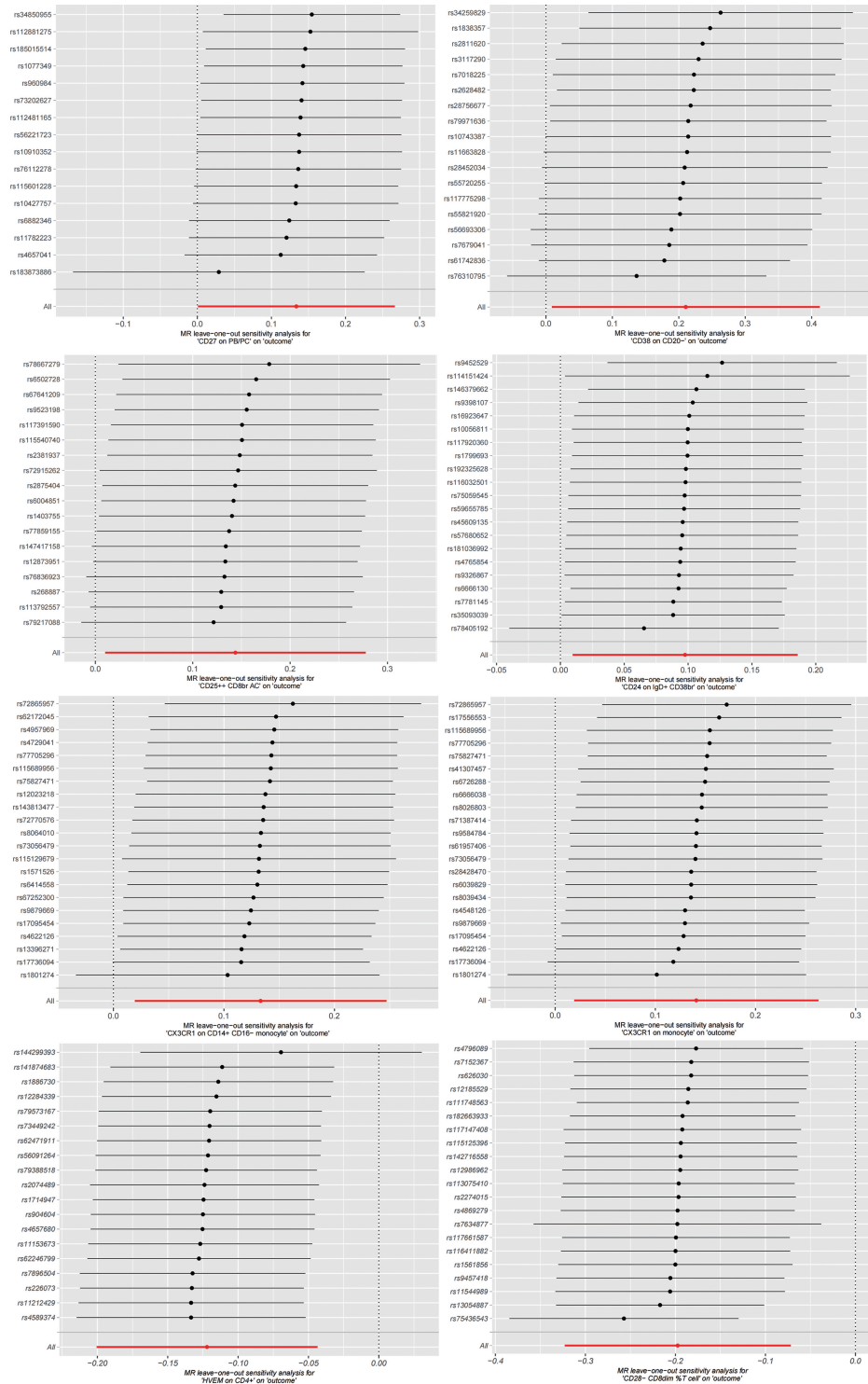


图 4 8 种免疫细胞表型与 ITP 的留一法敏感性分析图

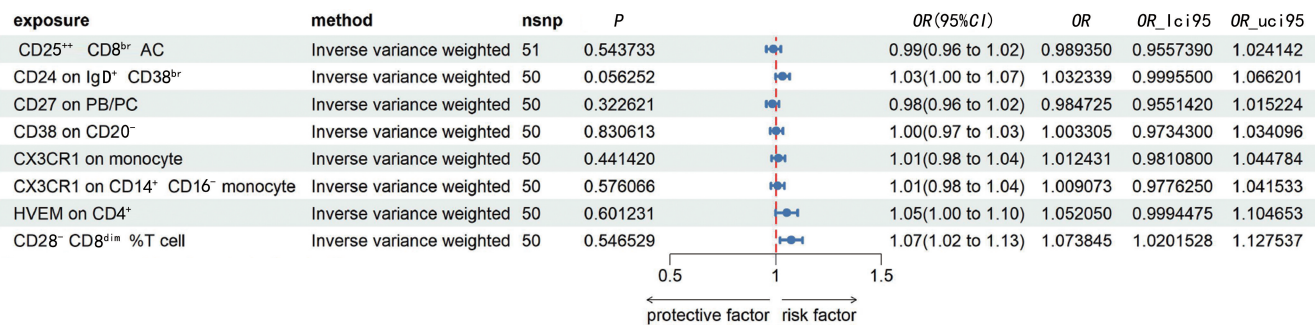


图 5 ITP 与 8 种免疫细胞表型因果关系的反向 MR 分析结果

表 2 ITP 与 8 种免疫细胞表型的异质性、多效性检验结果 (P)

表型	异质性检验		多效性检验	
	IVW	MR Egger	MR Egger	MR Presso
CD24 on IgD <sup>+</sup> CD38 <sup>br</sup>	0.33	0.33	0.28	0.33
CX3CR1 on monocyte	0.79	0.79	0.29	0.8
CD38 on CD20 <sup>-</sup>	0.47	0.43	0.83	0.45
CD25 <sup>++</sup> CD8 <sup>br</sup> AC	0.35	0.31	0.82	0.37
CX3CR1 on CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>-</sup> monocyte	0.86	0.86	0.36	0.86
CD27 on PB/PC	0.92	0.91	0.70	0.91
HVEM on CD4 <sup>+</sup>	0.76	0.53	0.35	0.52
CD28 <sup>-</sup> CD8 <sup>dim</sup> %T cell	0.56	0.75	0.65	0.78

### 3 讨 论

本研究利用公开的 GWAS 数据,通过 MR 分析方法探究了 731 个免疫细胞表型与 ITP 风险之间的潜在因果关系( $P < 0.05$ )。MR 分析揭示 6 种免疫细胞表型是 ITP 发生的危险因素,2 种免疫细胞表型是 ITP 发生的保护因素。反向 MR 分析未发现 ITP 与免疫细胞表型之间存在反向因果关系。正反向 MR 分析结果均显示出良好的稳健性,支持免疫细胞表型与 ITP 风险之间存在因果关系的假设。

本研究表明,3 种 B 淋巴细胞免疫表型,即浆细胞表面 CD27、CD20<sup>-</sup> 细胞表面 CD38、IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> 细胞表面 CD24,1 种 T 淋巴细胞免疫表型:CD25<sup>++</sup> CD8<sup>br</sup> 细胞绝对计数,以及 2 种单核细胞免疫表型:单核细胞表面 CX3CR1、CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> 单核细胞表面 CX3CR1,共计 6 种免疫细胞表型水平升高可能增加 ITP 发病风险。在 ITP 致病过程中,B 淋巴细胞主要通过产生抗血小板抗体 IgG 和细胞因子发挥免疫效应,其细胞表面不同 CD 分子发挥不同致病作用。CD27 是肿瘤坏死因子受体超家族成员之一,是相对分子质量为  $5.5 \times 10^4$  的 I 型跨膜糖蛋白,可表达于多种 B 细胞亚群表面,以记忆 B 淋巴细胞(CD19<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup>)和浆细胞(CD19<sup>+</sup> CD27<sup>high</sup>)表面表达水平最高<sup>[11]</sup>。CD27<sup>+</sup> 记忆 B 淋巴细胞和浆细胞在 ITP 致病过程中发挥重要作用,GRIMSHOLM<sup>[11]</sup> 指出,记忆 B 淋巴细胞数量增加能够使 ITP 患者幼稚 B 细胞在二次应答中快速活化为成熟浆细胞并促进抗血小板抗体 IgG 产生,同时,记忆 B 淋巴细胞还能发挥抗原递

呈作用并分泌细胞因子以放大自身免疫效应<sup>[12]</sup>。CD27 也可以单体的形式出现在自身免疫性疾病患者的血清中,参与自身免疫性疾病发生<sup>[13]</sup>。CD38 是一种位于细胞表面的具有 ADP-核糖基环化酶和 ADPR 水解酶活性的糖蛋白,可表达于 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞等多种免疫细胞表面,具有促进炎症和自身免疫性疾病发生发展的作用<sup>[14]</sup>。有研究指出,CD38 分子可通过酶结构诱导细胞内钙离子浓度升高,从而增强免疫细胞吞噬作用;CD38 分子还具有抗原递呈的功能,当巨噬细胞发生 FCR 受体介导的吞噬过程时,CD38 可内置到细胞质的吞噬小泡中辅助异物降解并将抗原肽递呈给专职抗原递呈细胞,从而启动特异性免疫应答<sup>[14]</sup>。CHEN 等<sup>[15]</sup> 研究表明,在给 ITP 患者使用抗 CD38 单克隆抗体疗法后,ITP 患者可达到有效的治疗效果,证实了抗 CD38 分子疗法可抑制抗血小板抗体介导的细胞毒作用、减少免疫细胞对血小板的破坏。

IgD<sup>+</sup> CD38<sup>br</sup> B 淋巴细胞已被证明与多种疾病发生相关<sup>[16]</sup>,通常其被称为生发中心前淋巴细胞,属于幼稚 B 淋巴细胞,待迁移到骨髓和次级淋巴器官后再分化为成熟浆细胞并产生抗体。IgD 是位于细胞表面的非游离抗体,在 B 淋巴细胞发育和免疫应答的初始阶段发挥作用<sup>[17]</sup>。CD24 是一个由 31 个氨基酸组成的短肽,通过糖基化酰肌醇锚定于脂筏,是典型的细胞黏附分子结构,可调节细胞内外的信号通路,在细胞间及细胞与基质间的黏附中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。一项 meta 分析研究表明,CD24 可增加多种自身免疫性

疾病发生风险<sup>[19]</sup>。CD24 等位基因多态性参与 ITP 发生,当 CD24 基因 rs8734 的等位基因 A 被 G 代替后,rs8734 基因与 ITP 易感性呈现出显著相关性 ( $P < 0.05$ )<sup>[20]</sup>。有研究表明,在 ITP 患者外周血中,以 CD24 为主要表面标志物的 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> 调节性 B 淋巴细胞浓度显著增高的同时抗血小板抗体数量也增多,这提示 CD19<sup>+</sup>CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> 调节性 B 细胞可能是 ITP 发生的危险因素<sup>[21-22]</sup>。另一项研究表明,一种针对抗 CD24 的单克隆 IgG 抗体可以缓解 ITP 患者血小板减少<sup>[23]</sup>,也侧面验证了 CD24 参与 ITP 发生。

有研究表明,仅有 53% 的 ITP 患者体内可检测到抗 GP II b/III a 和抗 GP I b/IX 的血小板抗体<sup>[24]</sup>。多数学者认为,CD8<sup>+</sup>T 细胞对血小板的直接杀伤作用是自身抗体阴性 ITP 患者的主要致病机制<sup>[4]</sup>。CD8<sup>+</sup>T 细胞具有直接杀伤和吞噬作用,会导致组织损伤和自身免疫性疾病,其作用机制是不仅可以通过识别靶细胞表面的主要组织相容复合物而直接杀死靶细胞,还可以通过分泌穿孔素使得靶细胞表面产生裂孔而间接诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。有研究表明,在活化 CD8<sup>+</sup>T 细胞存在的情况下,自身抗体阴性的 ITP 患者比自身抗体阳性的 ITP 患者血小板凋亡的数量更多,这说明 CD8<sup>+</sup>T 细胞能够发挥降解血小板的作用,并且在自身抗体阴性的情况下作用效果更加显著<sup>[26]</sup>。CD8<sup>+</sup>T 细胞还可以去除血小板表面的唾液酸,促进巨噬细胞吞噬血小板<sup>[27]</sup>。CD25 是白细胞介素-2 受体的  $\alpha$  链(IL-2R $\alpha$ ),通常与  $\beta$  链、 $\gamma$  链一起形成高亲和力的三聚体,与白细胞介素-2(IL-2)配体相互作用时参与多种免疫应答反应。目前,关于 CD25 与 ITP 之间关系的研究仍较少,作者推测 CD25 分子能够增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的毒性效应,但是相关理论和机制仍有待进一步探讨。

单核细胞是重要的先天固有免疫细胞,具有提呈抗原、诱导特异性免疫反应、裂解细胞等功能。根据单核细胞表面是否表达脂多糖受体(CD14)和 Fc $\gamma$  受体 III (CD16)而分为若干亚群,CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>单核细胞是一种经典单核细胞亚群,比一般单核细胞具有更强的吞噬作用和抗原递呈功能,与感染和自身免疫性疾病有关<sup>[28-29]</sup>。CD14 是模式识别受体 Toll 样受体(TLRs)的辅助部分,能够促进单核细胞活化并激发单核细胞对异物的免疫效应<sup>[30]</sup>。有研究表明,CD14 基因表达失衡可促进皮肤黏膜发生出血现象<sup>[30]</sup>。CX3CR1 与趋化因子配体 1(CX3CL1)是一对相互作用的配受体,通常分布于具有杀伤功能的细胞上<sup>[31]</sup>。有研究表明,在血管微环境中 CX3CL1 表达水平升高对血小板破坏有重要影响<sup>[32]</sup>,CX3CR1<sup>+</sup>单核细胞具有跨越内皮细胞层、迁移至血管内的潜能,为血管内血小板破坏提供前提条件<sup>[33]</sup>。CX3CR1 分子还可诱导 T 细胞聚集至骨髓而破坏血小板,ITP 患者的 T 细

胞表面 CX3CR1 表达水平也显著升高<sup>[34]</sup>。

经 FDR 校正后,观察到 CD4<sup>+</sup>细胞表面 HVEM 和 CD28<sup>-</sup>CD8<sup>dim</sup> 占 T 细胞相对百分比与 ITP 风险降低显著相关,是 ITP 发生的保护因素。HVEM 为单纯疱疹病毒侵入介质,是一种位于细胞表面的 I 型跨膜糖蛋白,是维持免疫稳态和调节免疫耐受的重要因子,属于一种免疫共抑制分子<sup>[35]</sup>。HVEM 等免疫共抑制分子表达有助于预防自身免疫性疾病发生,是治疗自身免疫性疾病的一个新兴靶点<sup>[35]</sup>。有研究表明,HVEM 与配体 B、T 细胞衰减剂(BTLA)组成的复合物 HVEM-BTLA 可以特异性抑制 T、B 细胞增殖活化<sup>[36]</sup>,还可以通过磷酸化 SHP-1/2 非特异性抑制机体免疫系统活性。在小鼠模型中,缺乏 HVEM-BTLA 复合物则会导致小鼠出现自身免疫性疾病的相关症状<sup>[37-38]</sup>。CD28 是一种细胞表面糖蛋白受体,在生理情况下其是作为 T 细胞增殖活化所需的共刺激信号,CD28 阳性促进自身免疫性疾病发生<sup>[39]</sup>,一项 GWAS 研究已经从基因角度确定了 CD28 SNPs 会增加自身免疫性疾病的风险<sup>[39]</sup>,而 CD28 阴性 T 细胞则具有免疫抑制作用,对于免疫排斥反应具有保护作用。

本研究采用正反 MR 分析方法,从基因分子的角度出发全面评估了现有的 731 种免疫细胞表型与 ITP 之间的因果关系,有效规避了混杂因素和反向因果关系的偏倚,结果具有较高的可靠性。但是本研究依然存在一定局限性:(1)暴露因素和结局的 2 项 GWAS 数据均来源于欧洲人群,使得本研究结论对于其他人群的适用性较低;(2)在 SNPs 的筛选条件上未能设置更严格的阈值( $P < 1 \times 10^{-8}$ ),对于工具变量的相关性假设没有完全达到;(3)MR 分析仅代表一种实验研究方法,在落实到临床个体的结果解释上时,仍然受到个体所处环境、生物学复杂性和个体差异等因素影响。

综上所述,本研究运用 MR 分析方法,观察到浆细胞表面 CD27、CD20<sup>-</sup>细胞表面 CD38、IgD<sup>+</sup>CD38<sup>br</sup>细胞表面 CD24、CD25<sup>++</sup>CD8<sup>br</sup>细胞绝对计数、单核细胞表面 CX3CR1、CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>单核细胞表面 CX3CR1 这 6 种免疫细胞表型水平升高可能增加 ITP 发病风险,是 ITP 发生的危险因素;CD4<sup>+</sup>细胞表面 HVEM 和 CD28<sup>-</sup>CD8<sup>dim</sup> 细胞占 T 细胞相对百分比这 2 种免疫细胞表型水平升高可能降低 ITP 发病风险,是 ITP 发生的保护因素。本研究证明了免疫细胞表型与 ITP 风险之间的遗传因果关系,并在一定程度上加深了免疫细胞表型在 ITP 发生作用中的认识,为临床诊断和治疗提供潜在的靶点,提高了 ITP 的防治水平。

## 参考文献

[1] 《成人原发免疫性血小板减少症患者血液管理专家共识

- (2024 版)》专家组,李云龙,张磊,等.成人原发免疫性血小板减少症患者血液管理专家共识(2024 版)[J].中国实用内科杂志,2024,44(10):827-833.
- [2] LIU X G, HOU Y, HOU M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults? [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1):4.
- [3] COOPER N, KRUSE A, KRUSE C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(2):199-207.
- [4] 王夕妍,李慧媛,杨仁池.免疫性血小板减少症与机体免疫失衡[J].中国细胞生物学学报,2022,44(1):78-86.
- [5] MADKHALI M A. Recent advances in the management of immune thrombocytopenic purpura (ITP): a comprehensive review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(3):e36936.
- [6] AUDIA S, MAHÉVAS M, NIVET M, et al. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments [J]. *Hemisphere*, 2021, 5(6):e574.
- [7] MITITELU A, ONISĂI M C, ROȘCA A, et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2163.
- [8] BU S Y, LIU M, YANG L, et al. The function of T cells in immune thrombocytopenia [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1499014.
- [9] ORRÛ V, STERI M, SIDORE C, et al. Complex genetic signatures in immune cells underlie autoimmunity and inform therapy [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10):1036-1045.
- [10] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using mendelian randomization: the STROBE-MR statement [J]. *JAMA*, 2021, 326(16):1614-1621.
- [11] GRIMSHOLM O. CD27 on human memory B cells—more than just a surface marker [J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 213(2):164-172.
- [12] LYU M, HAO Y T, LI Y, et al. Upregulation of CD72 expression on CD19<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> memory B cells by CD40L in primary immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2):308-318.
- [13] BUCHAN S L, ROGEL A, AL-SHAMKHANI A. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy [J]. *Blood*, 2018, 131(1):39-48.
- [14] PIEDRA-QUINTERO Z L, WILSON Z, NAVA P, et al. CD38: an immunomodulatory molecule in inflammation and autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:597959.
- [15] CHEN Y F, XU Y M, LI H Y, et al. A novel Anti-CD38 monoclonal antibody for treating immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(23):2178-2190.
- [16] LIU Y, KANG J, SU Y, et al. The causal role of immune cells in primary Sjögren's syndrome: a two-sample Mendelian randomization [J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(11):e15350.
- [17] COOPER M D. The early history of B cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(3):191-197.
- [18] 武贺,杨妍,杨赟. CD24 在恶性肿瘤中的生物学功能及作为抗肿瘤靶点的应用 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(8):1098-1105.
- [19] BAEK J, KANG S, BYEON H, et al. Contribution of CD24 polymorphisms to autoimmune disease: a meta-analysis [J]. *Comput Biol Med*, 2015, 64:268-275.
- [20] LI J, MA S, SHAO L L, et al. Inflammation-Related gene polymorphisms associated with primary immune thrombocytopenia [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:744.
- [21] SOKOLOV A V, SHMIDT A A, LOMAKIN Y A. B cell regulation in autoimmune diseases [J]. *Acta Naturae*, 2018, 10(3):11-22.
- [22] HAYASHI T, NAKAMAE H, TAKEDA S N H, et al. Increasing numbers of CD19<sup>+</sup> CD24<sup>high</sup> CD38<sup>high</sup> regulatory B cells and pre-germinal center B cells reflect activated autoimmunity and predict future treatment response in patients with untreated immune thrombocytopenia [J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(5):580-590.
- [23] SONG S, CROW A R, FREEDMAN J, et al. Monoclonal IgG can ameliorate immune thrombocytopenia in a murine model of ITP: an alternative to IVIG [J]. *Blood*, 2003, 101(9):3708-3713.
- [24] VRBENSKY J R, NAZY I, CLARE R, et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia [J]. *Eur J Haematol*, 2022, 108(1):18-27.
- [25] SUN L N, SU Y H, JIAO A J, et al. T cells in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):235.
- [26] ZHAO C H, LI X F, ZHANG F, et al. Increased cytotoxic T-lymphocyte-mediated cytotoxicity predominant in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura without platelet autoantibodies [J]. *Haematologica*, 2008, 93(9):1428-1430.
- [27] QIU J H, LIU X N, LI X Q, et al. CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27445.
- [28] YANG Y H, ZHANG X, ZHANG D L, et al. Abnormal distribution and function of monocyte subsets in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(7):786-792.
- [29] KAPELLOS T S, BONAGURO L, GEMÜND I, et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2035.
- [30] SHARYGIN D, KONIARIS L G, WELLS C, et al. Role of CD14 in human disease [J]. *Immunology*, 2023, 169(3):260-270.
- [31] HELMKE A, NORDLOHNE J, BALZER M S, et al. CX3CL1-CX3CR1 interaction mediates macrophage-mesothelial cross talk and promotes peritoneal fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(6):1405-1417. (下转第 799 页)

UHoMg = &uniplatform = NZKPT&language = CHS.

- [8] 杨小倩, 杨蕊琦, 田俊, 等. 以生物陶瓷材料为封闭剂的单尖充填法应用现状与展望[J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 57(4): 424-429.
- [9] 彭若冰, 黄丽, 刘林花, 等. iRoot SP 单尖充填法与 AH Plus 热牙胶垂直加压充填法应用于一次性根管治疗的临床疗效观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2024, 40(7): 398-401.
- [10] SERON M A, NUNES G P, FERRISSE T M, et al. Post-operative pain after root canal filling with bioceramic sealers: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Odontology*, 2023, 111(4): 793-812.
- [11] 张纪敏, 乔玮玮, 狄跃, 等. 新型根管充填材料 i-MTA SP 的根管封闭性能初探[J]. 临床口腔医学杂志, 2024, 40(9): 515-519.
- [12] 许婉倩, 薛明. 三种根管封闭剂应用于单尖法根管充填后封闭性的比较研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [13] UYGUN A D, ŞEN S, ÇELİK S. Comparison of biocompatibility of epoxy resin and bioceramic-based root canal sealers[J]. *Clin Oral Investig*, 2024, 28(12): 673.
- [14] 杨雯君, 韩佳佳, 王逸尘, 等. 不同方法去除根管内充填材料的效果评价[J]. 华西口腔医学杂志, 2022, 40(6): 685-689.
- [15] DONNERMEYER D, IBING M, BÜRKLEIN S, et al. Physico-Chemical investigation of endodontic sealers exposed to simulated intracanal heat application: hydraulic Calcium Silicate-Based sealers [J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(4): 728.
- [16] LYU W J, BAI W, WANG X Y, et al. Physicochemical properties of a novel bioceramic silicone-based root canal sealer[J]. *J Dent Sci*, 2022, 17(2): 831-835.
- [17] ÅRSTAVIK D. Materials used for root canal obturation: technical, biological and clinical testing[J]. *Endod Topics*, 2010, 12(1): 25-38.
- [18] 陈珍珍, 刘刚, 朱坤鹏. 生物陶瓷充填材料和 AH-Plus 糊剂对成人慢性根尖周炎根管治疗疗效及血清骨保护素 RANKL 的影响[J]. 河北医学, 2025, 31(1): 91-96.
- [19] SFEIR G, ZOGHEIB C, PATEL S, et al. Calcium Silicate-Based root canal sealers: a narrative review and clinical perspectives[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(14): 3965.
- [20] ZAMPARINI F, PRATI C, TADDEI P, et al. Chemical-physical properties and bioactivity of new premixed calcium silicate-bioceramic root canal sealers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13914.
- [21] ZHEKOV K I, STEFANOVA V P. Definition and classification of bioceramic endodontic sealers[J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2021, 63(6): 901-904.
- [22] DUAN X, TAN Y N, ZHANG D C, et al. Effects of superfine tricalcium silicate powder on the physicochemical and mechanical properties of its premixed cement as a root canal filling material[J]. *Materials (Basel)*, 2024, 17(2): 347.
- [23] DE SOUZA L C, NEVES G S T, KIRKPATRICK T, et al. Physicochemical and biological properties of AH Plus bioceramic[J]. *J Endod*, 2023, 49(1): 69-76.
- [24] VENKATRAMAN S K, SWAMIAPPAN S. Review on calcium- and magnesium-based silicates for bone tissue engineering applications [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(7): 1546-1562.
- [25] MANCINI M, CERRONI L, PALOPOLI P, et al. FESEM evaluation of smear layer removal from conservatively shaped canals: laser activated irrigation (PIPS and SWEEPS) compared to sonic and passive ultrasonic activation-an ex vivo study[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 81.
- [26] 董尚兰, 冷沙, 郑庆华, 等. 金属基纳米粒子在控制根管感染中的应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2024, 51(6): 785-792.
- [27] CAO M, WU D, TU H, et al. Injectable hydrogel as intracanal medication for root canal disinfection[J]. *J Dent Res*, 2025, 104(5): 503-512.

(收稿日期: 2025-05-08 修回日期: 2025-10-23)

(上接第 794 页)

- [32] SZUKIEWICZ D. CX3CL1 (fractalkine)-CX3CR1 axis in inflammation-induced angiogenesis and tumorigenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4679.
- [33] WILLIAMS H, MACK C, BARAZ R, et al. Monocyte differentiation and heterogeneity: inter-subset and interindividual differences[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8757.
- [34] LV Y, YANG Z Y, HAI L, et al. Differential alterations of CXCR3, CXCR5 and CX3CR1 in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Cytokine*, 2024, 181: 156684.
- [35] WOJCIECHOWICZ K, SPODZIEJA M, LISOWSKA K A, et al. The role of the BTLA-HVEM complex in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2022, 376: 104532.
- [36] RODRIGUEZ-BARBOSA J I, SCHNEIDER P, WEIGER T A, et al. HVEM, a cosignaling molecular Switch, and its interactions with BTLA, CD160 and LIGHT[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(7): 679-682.
- [37] PALUCH C, SANTOS A M, ANZILOTTI C, et al. Immune checkpoints as therapeutic targets in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2306.
- [38] YU X P, ZHENG Y J, MAO R C, et al. BTLA/HVEM signaling: milestones in research and role in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 617.
- [39] ESENSTEN J H, HELOU Y A, CHOPRA G, et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 973-988.

(收稿日期: 2025-06-30 修回日期: 2025-11-28)