

原发免疫性血小板减少症患者 MDSCs、B7-H2、 Treg/Th17 水平对疗效的预测价值

朱展望¹⁾, 罗锦霞²⁾, 王 妙³⁾, 杨秋红¹⁾

(1) 株洲市中心医院血液内科; 2) 皮肤科, 湖南 株洲 412000;
3) 株洲市二医院耳鼻喉科, 湖南 株洲 412000)

[摘要] 目的 探究原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 患者髓源性抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、可诱导共刺激分子配体 (B7 Homolog 2, B7-H2) 与调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)/辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 免疫失衡的相关性, 并分析其对疗效的预测价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2025 年 1 月株洲市中心医院收治的 191 例 ITP 患者 (ITP 组, 建模集) 进行前瞻性研究, 按照 1:1 另选同期 191 例健康体检者作为对照组。比较两组 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17、骨髓巨核细胞形态及血小板相关抗体血小板相关免疫球蛋白 G (platelet-associated Immunoglobulin G, PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白 A (platelet-associated Immunoglobulin A, PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白 M (platelet-associated Immunoglobulin M, PAIgM)。分析 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 对 ITP 疗效的影响, 并分析其对疗效的预测价值。另选取 2025 年 1 月至 2025 年 12 月 52 例 ITP 患者作为独立外部验证集, 对 MDSCs、B7-H2 联合 Treg/Th17 预测价值进行验证。结果 ITP 组 MDSCs、Treg、Treg/Th17 低于对照组, B7-H2、Th17 高于对照组 ($P < 0.05$); 总有效亚组治疗后 MDSCs、Treg/Th17 高于无效亚组, B7-H2 低于无效亚组 ($P < 0.05$); 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 均是 ITP 疗效的相关影响因素 ($P < 0.05$); 治疗前 MDSCs、Treg/Th17 与疗效呈正相关 ($P_{趋势} < 0.05$, $P_{非线性} > 0.05$), B7-H2 与疗效呈负相关 ($P_{趋势} < 0.05$, $P_{非线性} > 0.05$); 联合的 AUC 值 (0.898) 显著大于单独的 MDSCs (0.764)、B7-H2 (0.739)、Treg/Th17 (0.761)。验证集中, 联合预测模型在验证队列中的 AUC 与研究队列接近。Pearson 相关性分析显示, 颗粒型巨核细胞与 MDSCs、Treg/Th17 呈负相关, 与 B7-H2 呈正相关 ($P < 0.001$); 产板型巨核细胞与 MDSCs、Treg/Th17 呈正相关, 与 B7-H2 呈负相关 ($P < 0.001$); PAIgG、PAIgA、PAIgM 均与 MDSCs、Treg/Th17 呈负相关, 与 B7-H2 呈正相关 ($P < 0.001$)。结论 ITP 患者 MDSCs、B7-H2 与 Treg/Th17 密切相关, 这些指标的检测对疗效具有预测价值, 联合分析可提高预测效能。

[关键词] 原发免疫性血小板减少症; 髓源性抑制性细胞; 可诱导共刺激分子配体; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞 17; 预测价值

[中图分类号] R558.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)07-0079-10

Predictive Value of MDSCs, B7-H2 and Treg/Th17 Levels for Therapeutic Efficacy in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia

ZHU Zhanwang¹⁾, LUO Jinxia²⁾, WANG Miao³⁾, YANG QiuHong¹⁾

(1) Department of Hematology; 2) Department of Dermatology, Zhuzhou Central Hospital,
Zhuzhou Hunan 412000; 3) Department of Otorhinolaryngology, Zhuzhou Second Hospital,
Zhuzhou Hunan 412000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between myeloid-derived suppressor cells (MDSCs),

[收稿日期] 2026-02-04

[基金项目] 湖南省自然科学基金(2024JJ5327)

[作者简介] 朱展望(1984~), 男, 湖南南县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事血液病学研究工作。

[通信作者] 杨秋红, E-mail: yangqiuHong8120@163.com

B7 Homolog 2 (B7-H2), and regulatory T cell (Treg)/T helper 17 cell (Th17) immune imbalance in patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), and to analyze their predictive value for therapeutic efficacy.

Methods A total of 191 ITP patients (ITP group, modeling set) admitted to Zhuzhou Central Hospital from January 2020 to January 2025 were selected for prospective study, and another 191 healthy subjects in the same period were selected in a 1:1 ratio as the control group. MDSCs, B7-H2, Treg/Th17, bone marrow megakaryocyte morphology and platelet-associated antibodies [platelet-associated Immunoglobulin G (PAIgG), platelet-associated Immunoglobulin A (PAIgA), platelet-associated Immunoglobulin M (PAIgM)] were compared between the two groups. The effects of MDSCs, B7-H2 and Treg/Th17 on ITP treatment efficacy and their predictive value were analyzed. In addition, another 52 ITP patients from January 2025 to December 2025 were selected as independent external validation set to validate the combined predictive value of MDSCs, B7-H2, and Treg/Th17.

Results The ITP group showed lower MDSCs, Treg, and Treg/Th17 ratio, and higher B7-H2 and Th17 levels compared to the control group ($P < 0.05$). After treatment, the effective subgroup had higher MDSCs and Treg/Th17 ratio, and lower B7-H2 than the ineffective subgroup ($P < 0.05$). Before treatment, MDSCs, B7-H2, and Treg/Th17 ratio were all related factors affecting the efficacy of ITP treatment ($P < 0.05$). Before treatment, MDSCs and Treg/Th17 showed a positive correlation with efficacy ($P_{\text{trend}} < 0.05$, $P_{\text{nonlinear}} > 0.05$), while B7-H2 showed a negative correlation with efficacy ($P_{\text{trend}} < 0.05$, $P_{\text{nonlinear}} > 0.05$). The combined AUC value (0.898) was significantly greater than that of MDSCs alone (0.764), B7-H2 alone (0.739), and Treg/Th17 alone (0.761). In the validation set, the AUC of the combined prediction model was similar to that in the training set. Pearson correlation analysis showed that granular megakaryocytes were negatively correlated with MDSCs and Treg/Th17, and positively correlated with B7-H2 ($P < 0.001$). Plate-forming megakaryocytes were positively correlated with MDSCs and Treg/Th17, and negatively correlated with B7-H2 ($P < 0.001$). PAIgG, PAIgA and PAIgM were negatively correlated with MDSCs and Treg/Th17, and positively correlated with B7-H2 ($P < 0.001$). **Conclusion** MDSCs and b7-h2 in ITP patients are closely related to Treg/Th17. The detection of these indicators has predictive value for curative effect, and combined analysis can improve the predictive efficiency.

[**Key words**] Primary immune thrombocytopenia; Myeloid-derived suppressor cells; B7 homolog 2; Regulatory T cells; T helper cell 17; Predictive value

原发性免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是由于血小板破坏过多、巨核细胞成熟障碍而引起的一种获得性自身免疫性血液病, 其中血小板减少是指血小板计数 (platelet count, PLT) 低于 $100 \times 10^9/L$, 紫癜是指皮肤或黏膜毛细血管出现血液外渗而引起的瘀点或瘀斑, 临床病理特征为血小板破坏、T 淋巴细胞异常活化、免疫功能失调^[1-3]。临床常采用糖皮质激素、免疫球蛋白等药物进行治疗, 但药物治疗后复发风险较高, 目前分子靶向药物治疗已成为研究重点, 因而寻找 ITP 病情相关标志物具有重要意义。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)/辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 失衡是 ITP 发病的重要免疫学机制, 其中 Treg 可抑制免疫反应, 维持免疫耐受, Th17 可促进免疫反应, 参与 ITP 发生发展过程^[4]。髓源性抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 来源于骨髓祖细胞、未成熟髓细胞, 可介导肿瘤细胞发生免疫逃逸, 分泌诱

导型一氧化氮合酶、一氧化氮等, 参与免疫性疾病发生发展过程^[5]。可诱导共刺激分子配体 (B7 Homolog 2, B7-H2) 主要是由淋巴细胞、单核细胞分泌, 其水平升高可激活 T 淋巴细胞, 参与自身免疫性疾病发生发展过程^[6]。ITP 患者体内存在 Th17 细胞比例升高, 而 Treg 细胞比例降低的情况, 导致 Th17/Treg 比值显著增高; 鉴于 Treg/Th17 失衡在 ITP 发病中的关键作用, 纠正这一失衡已成为 ITP 治疗研究的新方向; ITP 中 MDSCs 的数量或功能可能存在异常, 若能证实其与 ITP 的免疫紊乱有关, 则可能成为新的免疫治疗靶点; B7-H2 可调控 T 细胞的分化、免疫应答的强度, 在 ITP 的免疫失调中可能扮演重要角色, 但目前对于 MDSCs、B7-H2 与 ITP 发病的关系尚处于初步探索阶段。鉴于此, 本研究主要探讨 MDSCs、B7-H2 与 ITP 患者 Treg/Th17 免疫失衡相关性及其临床意义, 有助于更全面地揭示 ITP 复杂的免疫失调网络, 动态监测这些指标的变化有助于评估疗

效、预测复发及判断预后,为临床免疫治疗提供参考依据,这已成为未来 ITP 治疗研究的重要方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2020 年 1 月至 2025 年 1 月株洲市中心医院收治的 191 例 ITP 患者(设为 ITP 组,建模集),按照 1:1 另选同期 191 例健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)符合 ITP 诊断标准^[7];(2)年龄>18 岁;(3)就诊前未接受相关治疗;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)凝血功能障碍;(2)伴有重症感染;(3)既往有血栓病史;(4)合并恶性肿瘤;(5)重要脏器功能不全;(6)伴有其他血液系统疾病。按照相同的纳入和排除标准,另选取 2025 年 1 月至 2025 年 12 月 52 例 ITP 患者作为独立外部验证集。本研究经株洲市中心医院伦理委员会审核批准(20190173)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案与疗效评估标准 研究对象甲泼尼龙(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20213809)冲击治疗 0.5~1 g/d(连续治疗 3 d),依据临床出血情况予以丙种球蛋白治疗,连续治疗 4 周。治疗 4 周评估疗效,根据治疗效果将 ITP 组分为总有效亚组、无效亚组,治疗效果评估标准^[8]:(1)完全反应:治疗后血小板计数(platelet, PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$,且无出血症状;(2)有效: $30 \times 10^9/L \leq$ 治疗后 PLT $< 100 \times 10^9/L$,且治疗后 PLT 增加幅度 $\geq$ 基础 PLT 的 2 倍,无出血症状;(3)无效:治疗后 PLT $< 30 \times 10^9/L$,或治疗后 PLT 增加幅度 $<$ 基础 PLT 的 2 倍,或有出血症状,将完全反应、有效病例纳入总有效亚组,无效病例纳入无效亚组。总有效患者均给予激素冲击治疗,接受丙种球蛋白治疗 53 例。无效患者均给予激素冲击治疗,接受丙种球蛋白治疗 14 例。总有效患者与无效患者接受激素冲击治疗、丙种球蛋白治疗情况均衡可比。

1.2.2 检测 Treg/Th17 水平 对照组体检时、ITP 组治疗前,分别采集空腹外周血 2 mL 置于含肝素钠抗凝试管内,取抗凝全血,加入 CD4-FITC 和 CD25-PE 单抗,避光孵育。裂解红细胞、洗涤后,加入固定/破膜剂,避光孵育。随后加入 Foxp3-APC 单抗进行核内染色,避光孵育。洗涤重悬后,使用流式细胞仪检测,以 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞占 CD4⁺淋巴细胞的比例定义为 Treg 细胞百分比。

另取肝素抗凝全血,加入含 PMA(50 ng/mL)、离子霉素(1 μ g/mL)和莫能霉素(2 μ mol/L)的 RPMI 1640 培养液,在 37℃、5% CO₂ 培养箱中刺激 4~6 h。刺激结束后,取细胞进行表面染色(CD4-FITC),固定破膜后进行胞内 IL-17-APC 染色。以 CD3⁺CD8-IL-17⁺或 CD4⁺IL-17⁺细胞占淋巴细胞的比例定义为 Th17 细胞百分比。

1.2.3 检测 MDSCs、B7-H2 水平 对照组体检时、ITP 组治疗前后,分别采集空腹外周血 3 mL 置于含肝素钠抗凝试管内,4 h 内采用 Ficoll-Hypaque 密度梯度法分离外周血单个核细胞,并制备细胞悬液(1×10^7 个/mL),取 100 μ L 细胞悬液,分别加入 CD11b-FITC(美国 BD 公司)、CD14-PE(美国 BD 公司)、HLA-DR-APC(美国 BD 公司)荧光抗体各 30 μ L,混匀后冰上避光孵育 20 min;加入 4% 多聚甲醛固定 30 min, PBS 洗涤后上 ZE5 流式细胞仪。以 CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{low} 设门分析单核系髓源性抑制细胞 MDSCs 比例。另采集研究对象空腹外周静脉血 5 mL 于不含抗凝剂的干燥真空管中。室温下静置 30 min 待其自然凝固后,以 3500 r/min($r=13.5$ cm)离心 10 min,分离上层血清(或血浆),分装后于 -80℃ 保存备检,采用酶联免疫吸附测定法检测血清 B7-H2 水平(购自武汉菲恩生物公司)。

MDSCs、Treg、Th17 的检测均使用同一台 ZE5 流式细胞仪(美国伯乐公司)。为确保数据可比性,每批次检测前使用 CS&T 微球(BD Biosciences)进行仪器性能验证,确保各荧光通道的 CV 值 $< 3\%$ 。MDSCs、Treg、Th17 的检测试剂(抗体、溶血素、固定液)均于研究启动时大批量采购同一批次产品,分装后于 -20℃ 保存,每次使用时取单管分装,避免反复冻融。所有流式数据的分析模板(设门策略、荧光阈值)在研究期间保持锁定,并由同一名对患者临床信息设盲的实验人员完成分析。

B7-H2 检测分批次进行,每批次均设置标准曲线($r^2>0.99$)及高、低两个浓度的质控品;批间变异系数(coefficient variation, CV)为 8.6%,同时每批次均纳入 3 例健康对照的冻存血清作为批间对照,检测值变异系数为 7.2%,证明批间一致性良好。

1.2.4 骨髓巨核细胞形态学检测 ITP 患者治疗前行骨髓穿刺术,抽取骨髓液 0.2 mL 涂片,瑞氏-吉姆萨染色后行形态学分析。低倍镜($\times 100$)下计数全片巨核细胞总数。连续计数 ≥ 25 个巨核细胞,分别计算原始+幼稚型、颗粒型、产板型、裸核型巨核细胞百分比。

1.2.5 血小板抗体检测 取上述采集的静脉血标本，室温静置 30 min 后 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清，-80 ℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清血小板相关免疫球蛋白 G (platelet-associated immunoglobulin G, PAIgG)、血小板相关免疫球蛋白 A (platelet-associated immunoglobulin A, PAIgA)、血小板相关免疫球蛋白 M (platelet-associated immunoglobulin M, PAIgM) 水平，酶标仪 450 nm 波长测定吸光度，根据标准曲线计算样本浓度。

1.3 观测指标

比较 ITP 组与对照组、ITP 患者治疗前后 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 水平，分析 MDSCs、B7-H2 与 Treg、Th17、Treg/Th17 相关性 & 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 对 ITP 疗效的影响。并分析骨髓巨核细胞、血小板抗体与 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析，计量资料满足 Kolmogorov—Smirnov 正态性检验时采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析 MDSCs、B7-H2、骨髓巨核细胞、血小板抗体与 Treg、Th17、Treg/Th17 相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 对 ITP 疗效的影响，分析前进行多重共线性诊断，以方差膨胀因子 (variance inflation factor, VIF) 评

价共线性，VIF<5 提示可接受；采用 1:1 倾向得分匹配 (propensity score matching, PSM) 平衡基线混杂因素，匹配因素包括年龄、性别、病程、基线血小板计数，对多因素 Logistic 回归分析结果进行敏感性分析。平滑曲线拟合分析治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 与疗效的相关性；受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析各指标对疗效的预测价值，采用 DeLong 法比较曲线下面积 (area under the curve, AUC) 差异。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较

ITP 组与对照组、建模集与验证集患者的基线资料均衡可比 (*P*>0.05)，见表 1、表 2。

2.2 ITP 组与对照组 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 比较

ITP 组 MDSCs、Treg、Treg/Th17 低于对照组，B7-H2、Th17 高于对照组 (*P*<0.05)。见表 3、图 1、图 2。

2.3 ITP 组治疗前 MDSCs、B7-H2 与 Treg/Th17 免疫失衡相关性

Pearson 相关性分析显示，治疗前 MDSCs 与 Treg、Treg/Th17 呈正相关，与 Th17 呈负相关 (*P*<0.001)；治疗前 B7-H2 与 Treg、Treg/Th17 呈负相关，与 Th17 呈正相关 (*P*<0.001)，见图 3。观

表 1 两组一般资料比较 [($\bar{x} \pm s$)/n(%)]
Tab. 1 Comparison of general data between the two groups [($\bar{x} \pm s$)/n(%)]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)
		男	女		
ITP组	191	25(13.09)	166(86.91)	44.32 ± 6.22	24.11 ± 2.74
对照组	191	31(16.23)	160(83.77)	43.26 ± 5.09	23.88 ± 3.02
<i>t/χ²</i>		0.753		1.823	0.780
<i>P</i>		0.385		0.069	0.436

表 2 建模集与验证集患者的一般资料比较 [($\bar{x} \pm s$)/n(%)]
Tab. 2 Comparison of general data between training set and the validation set [($\bar{x} \pm s$)/n(%)]

组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	基线血小板(×10 ⁹ /L)	巨核细胞总数(个/全片)	原始+幼稚型(%)	颗粒型(%)	产板型(%)	裸核型(%)	PAIgG (ng/mL)	PAIgA (ng/mL)	PAIgM (ng/mL)
		男	女											
建模集	191	25(13.09)	166(86.91)	44.32±6.22	24.11±2.74	16.62±5.35	86.35±15.42	12.58±3.61	65.37±10.25	8.42±2.75	13.63±4.28	68.54±15.32	32.45±8.66	45.62±11.37
验证集	52	11(21.15)	41(78.85)	45.20±7.14	24.02±2.25	17.11±4.98	84.99±13.20	11.86±3.05	63.99±9.86	8.12±2.63	12.57±3.94	66.96±14.29	30.99±9.14	42.23±10.26
<i>t/χ²</i>		2.107	-0.876	0.218	-0.594	0.581	1.316	0.868	0.704	1.610	0.669	1.065	1.945	
<i>P</i>		0.147	0.382	0.828	0.553	0.562	0.190	0.386	0.482	0.109	0.504	0.288	0.053	

表 3 ITP 组与对照组 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of MDSCs, B7-H2, Treg/Th17 between ITP group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDSCs(%)	B7-H2(ng/mL)	Treg(%)	Th17(%)	Treg/Th17
ITP组	191	0.82 ± 0.27	31.94 ± 5.13	4.78 ± 0.92	2.04 ± 0.45	2.34 ± 0.66
对照组	191	1.76 ± 0.40	20.56 ± 3.78	7.20 ± 1.85	0.96 ± 0.30	7.50 ± 0.92
<i>t</i>		26.919	24.681	16.187	27.598	62.983
<i>P</i>		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

**P* < 0.05。

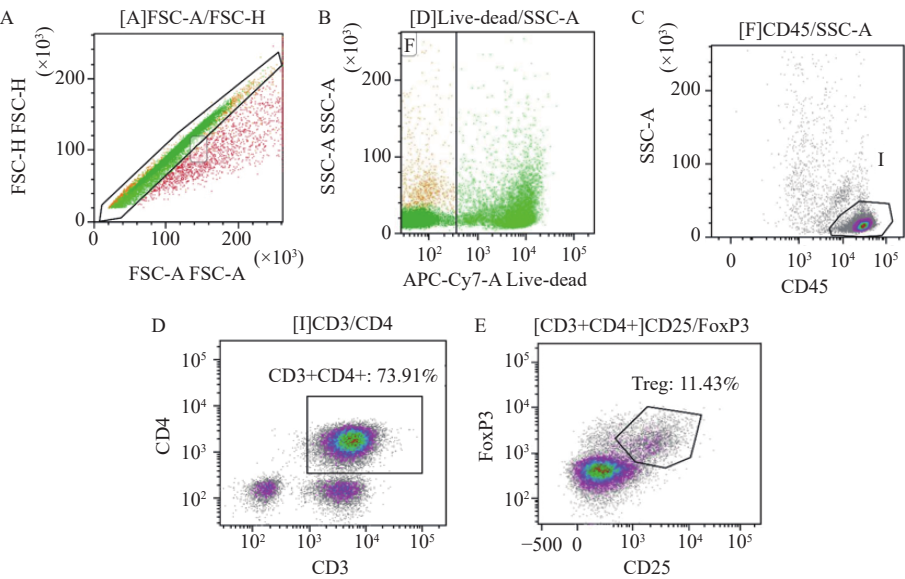


图 1 两组 Treg(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)流式细胞分析图

Fig. 1 Flow cytometric analysis of Treg in the two groups (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)

A: 有核细胞散点图; B: 活细胞门; C: 显示所有有核细胞; D: 显示有核细胞门并圈中 CD3⁺CD4⁺细胞; E: 显示所有 CD3⁺CD4⁺细胞, 圈中 CD25⁺FoxP3⁺为 Treg 细胞。

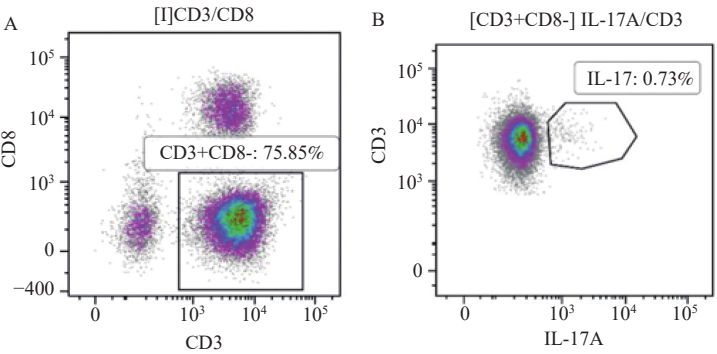


图 2 两组 Th17(CD3⁺CD8⁻IL-17⁺)流式细胞分析图

Fig. 2 Flow cytometric analysis of Th17 (CD3⁺CD8⁻IL-17⁺) in the two groups

A: 显示有核细胞门并圈中 CD3⁺CD8⁻细胞; B: 显示所有 CD3⁺CD8⁻细胞, IL-17A⁺为 IL-17 阳性细胞。

察相关性系数 *r* 可知, 治疗前 MDSCs、B7-H2 与 Treg/Th17 的相关性系数 *r* 大于 Treg、Th17, 故后续对 Treg/Th17 进行研究。

2.4 ITP 患者治疗前后 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 比较

总有效患者治疗后 MDSCs、Treg/Th17 较治

疗前升高, B7-H2 较治疗前降低(*P* < 0.05), 无效患者治疗后 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 与治疗前比较无明显改变(*P* > 0.05)。总有效患者治疗后 MDSCs、Treg/Th17 高于无效患者, B7-H2 低于无效患者(*P* < 0.05), 见表 4。

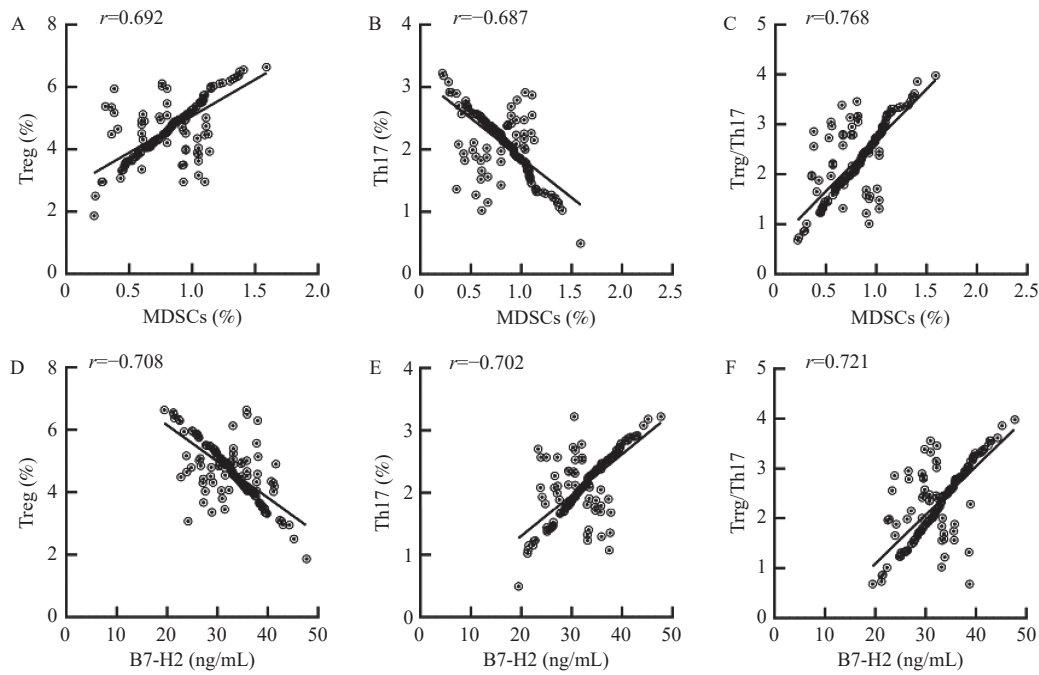


图 3 ITP 组治疗前 MDSCs、B7-H2 与 Treg/Th17 免疫失衡相关性

Fig. 3 Correlation of MDSCs, B7-H2 with Treg/Th17 immune imbalance before treatment in ITP group

A: MDSCs 与 Treg 相关性; B: MDSCs 与 Th17 相关性; C: MDSCs 与 Treg/Th17 相关性; D: B7-H2 与 Treg 相关性; E: B7-H2 与 Th17 相关性; F: B7-H2 与 Treg/Th17 相关性。

表 4 ITP 患者治疗前后 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of MDSCs, B7-H2, Treg/Th17 in ITP patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MDSCs(%)	B7-H2(ng/mL)	Treg/Th17
总有效	154			
治疗前		0.89 ± 0.27	30.33 ± 5.02	2.45 ± 0.61
治疗后		1.45 ± 0.43 ^Δ	25.10 ± 4.63 ^Δ	5.47 ± 0.85 ^Δ
<i>t</i>		13.687	9.504	35.821
<i>P</i>		<0.001*	<0.001*	<0.001*
无效	37			
治疗前		0.53 ± 0.15	38.64 ± 4.99	1.88 ± 0.60
治疗后		0.56 ± 0.18	37.25 ± 5.04	1.95 ± 0.66
<i>t</i>		0.779	1.192	0.477
<i>P</i>		0.439	0.237	0.635

**P* < 0.001; 与无效治疗后比较, ^Δ*P* < 0.05。

2.5 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 对 ITP 疗效的影响

由于 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 存在相关性 (Pearson *r* 均>0.65, *P* < 0.001), 可能存在多重共线性, 先进行共线性诊断, MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 的 VIF 值分别为 4.064、4.817、4.113, 均小于 5。以疗效情况为因变量, 总有效=0, 无效=1; 以 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 为自变量, 均按实测值赋值, 多因素 Logistic 回归分析显示, 校正了基线血小板后, 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/

Th17 均是 ITP 疗效的相关影响因素 (*P* < 0.05)。由于无效组 37 例, 总有效组 154 例, 存在不平衡, 可能影响 Logistic 回归效能。为控制组间基线混杂、验证核心结论的可靠性, 采用倾向得分匹配 (PSM) 法按 1 : 1 进行匹配后行敏感性分析, 以年龄、性别、病程、基线血小板为协变量构建计算倾向得分, 采用最邻近匹配法进行匹配, 卡钳值设为 0.02, 获得匹配后两组各 37 例, 基线均衡可比, 匹配后再次进行多因素 Logistic 回归分析, 因变量, 总有效=0, 无效=1, 自变量: 治疗前 MDSCs、

B7-H2、Treg/Th17, 结果显示治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 仍为 ITP 疗效的独立影响因素(P 均 < 0.05), 与未匹配前结论一致, 提示本研究结果稳健可靠。见表 5、表 6、表 7。

2.6 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 与疗效的相关性

平滑曲线拟合显示, 在校正了年龄、性别、病程、基线血小板等协变量后, 治疗前 MDSCs($P_{趋势} <$

0.001 , $P_{非线性}=0.642$)、Treg/Th17 与疗效呈正的线性相关关系($P_{趋势} < 0.001$, $P_{非线性}=0.386$), B7-H2 与疗效呈负的线性相关关系($P_{趋势} < 0.01$, $P_{非线性}=0.412$), 见图 4。

2.7 治疗前 MDSCs、B7-H2 联合 Treg/Th17 预测疗效的价值

以疗效情况为状态变量, 总有效=0, 无效=1, ROC 分析显示, 治疗前 MDSCs、B7-H2、

表 5 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 对 ITP 疗效的影响
Tab. 5 Effect of pre-treatment MDSCs, B7-H2, and Treg/Th17 on ITP treatment efficacy

自变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI		P
					下限	上限	
MDSCs	-0.672	0.256	6.895	0.511	0.289	0.902	0.009*
B7-H2	0.455	0.144	9.934	1.576	1.326	1.874	0.002*
Treg/Th17	-0.537	0.205	6.868	0.584	0.379	0.901	0.009*
常数项	1.914	0.482	15.768	-	-	-	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 6 PSM 后两组的临床资料比较
Tab. 6 Comparison of clinical data between the two groups after PSM

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(月)	体质量指数(kg/m ²)	基线血小板($\times 10^9/L$)
		男	女				
总有效组	37	18(48.65)	19(51.35)	44.32 $\pm$ 6.22	5.62 $\pm$ 1.79	23.99 $\pm$ 2.61	25.89 $\pm$ 6.35
无效组	37	17(45.95)	20(54.05)	45.20 $\pm$ 7.14	5.70 $\pm$ 1.58	24.05 $\pm$ 2.38	27.03 $\pm$ 7.19
t/χ^2		0.054		0.565	0.204	0.103	0.723
P		0.816		0.574	0.839	0.918	0.472

表 7 匹配后 Logistic 回归结果
Tab. 7 Results of Logistic regression after matching

自变量	OR	95%CI		P
		下限	上限	
MDSCs	0.656	0.463	0.930	0.018*
B7-H2	1.697	1.250	2.304	<0.001*
Treg/Th17	0.627	0.404	0.972	0.037*

* $P < 0.05$ 。

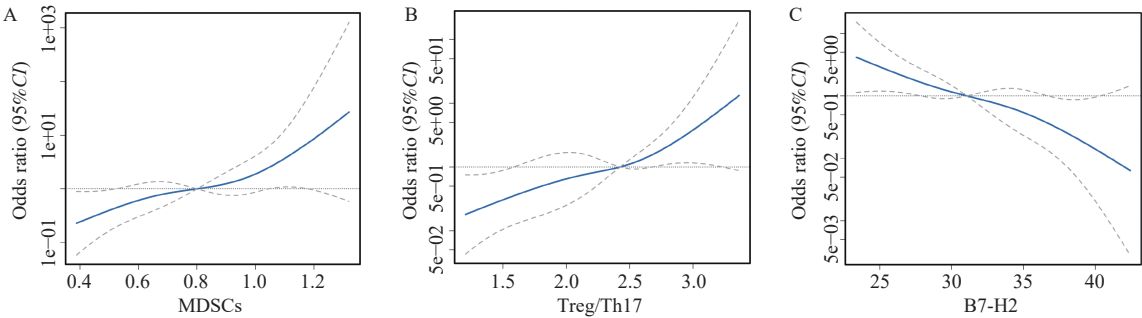


图 4 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 与疗效的相关性

Fig. 4 Correlation of pre-treatment MDSCs, B7-H2, Treg/Th17 with treatment efficacy

A: 治疗前 MDSCs 与疗效的相关性; B: 治疗前 Treg/Th17 与疗效的相关性; C: 治疗前 B7-H2 与疗效的相关性。

Treg/Th17 及联合预测疗效的 AUC 分别为 0.764、0.739、0.761、0.898($P < 0.001$); 运用 Logistic 回归拟合 3 个变量, 得到联合预测模型回归方程: $\text{Logit}(P)=1.914-0.672 \times \text{MDSCs}+0.455 \times \text{B7-H2}-0.537 \times \text{Treg/Th17}$, 联合的 AUC 值显著大于单独的 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17($Z=2.847、2.929、2.461, P=0.004、0.003、0.014$)。见图 5、表 8。

2.8 外部验证结果

验证集中, 总有效 44 例, 无效 8 例。联合预测模型在验证队列中的 $\text{AUC}=0.872(95\%CI: 0.789 \sim 0.931)$, 与研究队列($\text{AUC}=0.898$)接近($Z=0.509, P=0.610$), 提示预测结果可靠。

2.9 骨髓巨核细胞、血小板抗体与 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 相关性

Pearson 相关性分析显示, 颗粒型巨核细胞与 MDSCs、Treg/Th17 呈负相关, 与 B7-H2 呈正相关($P < 0.001$); 产板型巨核细胞与 MDSCs、Treg/Th17 呈正相关, 与 B7-H2 呈负相关($P < 0.001$); PAIgG、PAIgA、PAIgM 均与 MDSCs、Treg/Th17 呈负相关, 与 B7-H2 呈正相关($P < 0.001$)。见表 9。

3 讨论

ITP 发生发展与免疫系统功能异常、毛细血

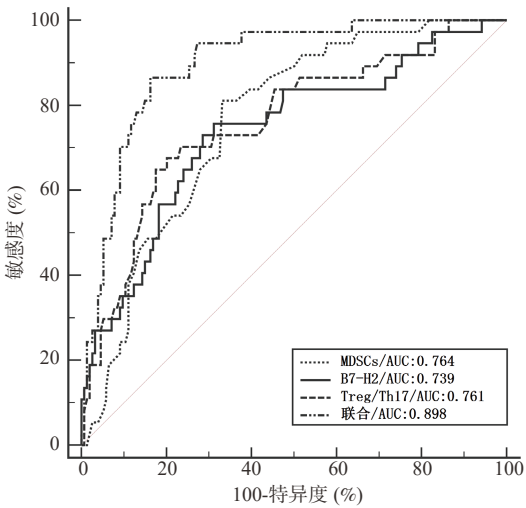


图 5 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 预测疗效的 ROC 曲线

Fig. 5 ROC curves of pre-treatment MDSCs, B7-H2, and Treg/Th17 for predicting treatment efficacy

管通透性、Treg/Th17 免疫失衡有关, 其中 Treg 细胞可抑制病原 Th1、Th17 细胞增殖, 维持外周免疫耐受, 避免自身免疫及组织损伤, 抑制趋化因子、巨噬细胞等产生, 诱导效应淋巴细胞凋亡; Th17 可促使中性粒细胞聚集, 促使炎症因子释放, Treg/Th17 细胞平衡对维持正常免疫应答具有重要意义, 可反映淋巴细胞浸润程度, 若 Treg/Th17 细

表 8 治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 预测疗效的价值

Tab. 8 Predictive values of pre-treatment MDSCs, B7-H2, and Treg/Th17 for treatment efficacy

指标	AUC	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	P
MDSCs	0.764	0.697 ~ 0.822	0.63	81.08	66.88	<0.001*
B7-H2	0.739	0.671 ~ 0.800	35.18	75.68	68.83	<0.001*
Treg/Th17	0.761	0.694 ~ 0.820	2.06	67.57	79.87	<0.001*
联合	0.898	0.846 ~ 0.937		86.49	83.77	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 9 骨髓巨核细胞、血小板抗体与 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 相关性(r 值)

Tab. 9 Correlation of bone marrow megakaryocytes and platelet antibodies with MDSCs, B7-H2 and Treg/Th17 (r value)

指标	MDSCs	B7-H2	Treg/Th17
颗粒型巨核细胞	-0.685*	0.712*	-0.703*
产板型巨核细胞	0.724*	-0.695*	0.731*
裸核型巨核细胞	0.315*	-0.332*	0.326*
PAIgG	-0.673*	0.708*	-0.689*
PAIgA	-0.592*	0.635*	-0.614*
PAIgM	-0.625*	0.651*	-0.638*

* $P < 0.05$ 。

胞失衡可破坏机体免疫系统, 导致 ITP 发生^[9]。本研究发现 ITP 患者 Treg、Treg/Th17 降低, 而 Th17 升高, 这与既往研究报道相似^[10]。因而寻找 Treg/Th17 免疫失衡相关指标, 可辅助临床深入了解 ITP 的免疫学机制, 有助于指导临床制定防治方案。

MDSCs 可调控淋巴细胞增殖, 增加抗炎因子生成量, 抑制 T 细胞活化, 维持机体免疫稳态, 还可干扰 CD8⁺T 细胞活化, 参与自身免疫性疾病发生发展过程^[11-13]。MDSCs 可抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫, 促进肿瘤血管生成, 调节白介素-16/STAT3/磷脂酰肌醇-3-激酶等信号转导途径, 诱导 T 细胞凋亡, 促使 Treg 分化, 同时 MDSCs 表面包含 CD86 等共刺激分子的配体, 可促使抗炎因子产生, 参与自身免疫性疾病、细菌感染等病理过程^[14-16]。本研究发现 ITP 患者 MDSCs 降低。林隆等^[17]研究表明 MDSCs 可调控 Th1、Th2、Th17 相关细胞因子水平。本研究显示治疗前 MDSCs 与 Treg、Treg/Th17 呈正相关, 与 Th17 呈负相关。MDSCs 可通过代谢 L-精氨酸, 消耗支持 T 细胞功能所需氨基酸, 抑制 T 淋巴细胞应答, 调控机体免疫功能, 从而抑制 Th17 细胞活性; MDSCs 可诱导 Treg 细胞增殖、分化, 抑制 T 细胞增殖活化, 负向调控机体免疫应答, 即 MDSCs 可能通过调节 Treg/Th17 免疫失衡, 从而参与 ITP 发生发展过程。同时本研究发现有效患者治疗后 MDSCs、Treg/Th17 明显升高, 治疗前 MDSCs、Treg/Th17 与疗效呈正相关。MDSCs 可提高 NO、iNOS 水平, 干扰 L-精氨酸代谢通路, 降低炎症因子水平, 增强对 T 细胞的抑制作用, 改善 ITP 患者免疫失衡状态, 减轻血小板细胞膜损伤, 而 MDSCs 降低可促使 T 细胞异常激活, 降低机体免疫耐受水平, 破坏单核吞噬细胞系统, 加重 Treg/Th17 免疫失衡, 促进 ITP 病情进展, 导致治疗效果降低。值得注意的是, 本研究中 ITP 总有效组患者经 4 周规范治疗后, MDSCs 水平虽较治疗前显著升高, 但仍低于健康对照组, 提示即使达到临床治疗有效, 患者的髓源性免疫抑制功能尚未完全恢复至正常水平, 这可能与 ITP 自身免疫紊乱的持续性有关, 也提示外周免疫失衡的完全纠正可能需要更长时间。同时也说明, MDSCs 不仅可作为疗效预测指标, 还可能是反映 ITP 免疫缓解深度的潜在标志物, 为后续延长监测、优化巩固治疗策略提供参考。

B7-H2 的受体是诱导性共刺激分子(inducible T-cell CO-stimulator, ICOS), 可促进 CD8⁺T 淋巴细胞、Th17 细胞增殖, 刺激 T 淋巴细胞介导的免疫反应, 并可诱导滤泡 Th 分泌 IL-21, 促使 B 细

胞分化为浆细胞^[18-20]。Th17 细胞活化可促进自身反应性 B 细胞血小板自身抗体生成, 在此过程中 B7-H2 可发挥重要调节作用, 同时 B7-H2 可促使自身反应性细胞过度活化, 促进血小板自身抗体产生、炎症因子释放, 加重组织器官损伤程度^[21-22]。本研究发现 ITP 患者血清 B7-H2 水平升高, 治疗前 B7-H2 与 Treg、Treg/Th17 呈负相关, 与 Th17 呈正相关。B7-H2 水平升高可调节免疫相关细胞发育, 促使 T 细胞过度活化, 并可作用于 Th17 细胞、Treg 细胞, 促使 Th17 细胞分化, 诱导 Treg/Th17 免疫失衡, 还可增强 B 细胞增殖能力, 促进血小板自身抗体产生, 参与 ITP 发生发展过程。同时本研究显示总有效患者治疗后 B7-H2 水平明显降低, 且与疗效呈负相关。B7-H2 结合受体 ICOS 后可引起 Treg/Th17 免疫失衡, 加重自身免疫紊乱程度, 加剧体内炎症反应, 促使巨核细胞成熟障碍, 从而影响治疗效果。本研究分析发现治疗前 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 单项及联合预测疗效的 AUC 值分别为 0.764、0.739、0.761、0.898, 且联合的 AUC 值明显高于单项指标预测, 提示 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 可能作为临床早期预测 ITP 患者疗效的潜在指标。

本研究进一步检测了骨髓巨核细胞形态学及血小板相关抗体, 并分析其与 MDSCs、B7-H2、Treg/Th17 的相关性, 提示颗粒型巨核细胞比例及血小板抗体水平与 MDSCs、Treg/Th17 呈显著负相关, 与 B7-H2 呈显著正相关; 而产板型巨核细胞比例则与 MDSCs、Treg/Th17 正相关, 与 B7-H2 负相关, 提示 MDSCs 降低、B7-H2 升高、Treg/Th17 失衡不仅是 ITP 外周免疫紊乱的核心表现, 还与骨髓巨核细胞成熟障碍、血小板自身抗体产生密切相关, 共同参与 ITP 的发病过程。B7-H2 过高可过度活化 T 细胞、促进 Th17 极化并抑制 Treg 功能, 加剧免疫失衡; 而 MDSCs 不足则无法有效抑制异常免疫应答, 进一步推动血小板抗体生成增加及巨核细胞成熟受阻, 最终导致血小板破坏过多与生成不足并存。与此同时, 本研究发现总有效组治疗后 MDSCs、Treg/Th17 虽较治疗前升高, 但仍低于健康对照水平, 结合骨髓巨核细胞形态及血小板抗体未完全恢复正常, 提示临床有效并不等于免疫完全缓解, 体内仍存在亚临床免疫异常。这也解释了部分患者短期有效后仍可能复发, 提示对上述指标进行动态监测有助于评估免疫缓解深度、指导巩固治疗并预测远期预后。

本研究不足之处在于, 仅检测了治疗前和治疗后 4 周两个时间点的免疫指标, 未设置治疗后

3 个月、6 个月、12 个月等更长时间的随访点, 未进行更长期的随访, 各指标与患者长期预后的关系仍不明确, 需后续延长随访时间加以验证。本研究发现无效亚组患者存在糖皮质激素抵抗, 但未检测糖皮质激素受体 α/β 的表达水平, 未来研究可补充流式细胞术检测治疗前外周血 GR- α /GR- β 表达, 分析其与 B7-H2、MDSCs 的相关性, 以探索 B7-H2 是否通过影响 GR 信号通路参与耐药。

综上所述, ITP 患者 MDSCs、Treg/Th17 水平降低, B7-H2 水平升高, MDSCs 与 Treg/Th17 呈正相关, B7-H2 与 Treg/Th17 呈负相关, 这些指标的检测对疗效具有预测价值, 联合分析可提高预测效能; 且三者与骨髓巨核细胞成熟障碍、血小板抗体升高密切相关, 可为病情评估提供参考。但仍需细胞实验或体内实验验证 MDSCs、B7-H2 在 ITP 发生发展过程中的作用机制。

[参考文献]

- [1] 侯兰芬, 李文静, 李丽. 免疫性血栓性血小板减少性紫癜临床误诊分析 [J]. 临床误诊误治, 2024, 37(14): 1-4.
- [2] Ben Abdesslem N, Mahjoub A, Fendouli I, et al. Choroidal ischemia and optic neuropathy as manifestations of idiopathic thrombocytopenic Purpura [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2023, 46(6): e183-e186.
- [3] Demir A M, Ümit E G, Ar M C, et al. Management of adult primary immune thrombocytopenia: Delphi-based consensus recommendations [J]. *Tjh*, 2024, 41(2): 97-104.
- [4] 李芹芝, 段东升, 王秀娟, 等. 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)促进髓样树突状细胞成熟增加原发免疫性血小板减少症患者Th17细胞/Treg比例 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2025, 41(1): 45-50.
- [5] Wang L, Wang H, Zhu M, et al. Platelet-derived TGF- β 1 induces functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2024, 144(1): 99-112.
- [6] 王超, 韩萍, 唐丽丽. 原发免疫性血小板减少症患者血清 B7 同源蛋白 2、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、白细胞介素-37、白细胞介素-17A 水平及临床意义 [J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(6): 516-520.
- [7] 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.
- [8] Liu X G, Hou M. Interpretation of the updated international consensus report on the investigation and management of adult primary immune thrombocytopenia (version 2019) [J]. *Chin J Hematol*, 2020, 41(2): 89-92.
- [9] Gu H, Wang Z, Xie X, et al. HIF-1 α induced by hypoxic condition regulates Treg/Th17 axis polarization in chronic immune thrombocytopenia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 131: 111810.
- [10] 赵萌, 金立方, 李小丰, 等. 原发免疫性血小板减少症 miRNA181a-5p 表达与 Treg/Th17 失衡关系的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 237-243.
- [11] Hou Y, Xie J, Wang S, et al. Glucocorticoid receptor modulates myeloid-derived suppressor cell function via mitochondrial metabolism in immune thrombocytopenia [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(7): 764-776.
- [12] Yazdanbakhsh K, Provan D, Semple J W. The role of T cells and myeloid-derived suppressor cells in refractory immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(1): 54-61.
- [13] Ni X, Wang L, Wang H, et al. Low-dose decitabine modulates myeloid-derived suppressor cell fitness via LKB1 in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2022, 140(26): 2818-2834.
- [14] Zhu Y, Wang Y, Zhao Y, et al. Thrombopoietin receptor agonists regulate myeloid-derived suppressor cell-mediated immunomodulatory effects in ITP [J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(8): 2729-2741.
- [15] 张宝君, 杨亚丽, 雷蕊. 银杏内酯 B 注射液对 ITP 患者 T 细胞亚群、MDSCs 免疫失衡的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(3): 529-533.
- [16] Kapur R. Impaired glucocorticoid receptor expression and mitochondrial metabolism in MDSCs contribute to glucocorticoid resistance in immune thrombocytopenia [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(7): 858-860.
- [17] 林隆, 彭峰, 金海丽, 等. MDSCs 可调控 Th1、Th2、Th17 相关细胞因子水平加重哮喘小鼠肺损伤 [J]. *广东医学*, 2022, 43(9): 1112-1117.
- [18] Park R, Yu J, Shahzad M, et al. The immune regulatory function of B7-H3 in malignancy: Spotlight on the IFN-STAT1 axis and regulation of tumor-associated macrophages [J]. *Immunol Res*, 2024, 72(4): 526-537.
- [19] 陈冰燕, 徐绘婷, 丁翔宇, 等. 乙型肝炎病毒相关原发性肝癌患者血清 B7-H2、白细胞介素 6 水平及其与预后相关性研究 [J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(4): 292-295+299.
- [20] Mortezaee K, Majidpoor J. Alternative immune checkpoints in immunoregulatory profile of cancer stem cells [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e23171.
- [21] Ge J, Yin X, Sun X, et al. Chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia is associated with decreased anti-tumor immune response through MHC molecule and B7 family members [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 221.
- [22] Fan J, Wang Y, Liang X, et al. B7-H6 enhances F-actin rearrangement by targeting c-MYC activation to promote medulloblastoma migration and invasion [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(3): 85.