

• 论 著 •

特发性免疫性血小板减少症患儿血清 MST4 和 HSP70 水平及临床意义*

徐慧双¹, 屈明利¹, 闫芳², 岳瑞^{2△}, 郭婧³, 妙银沙⁴

1. 西北妇女儿童医院输血科, 陕西西安 710000; 2. 西安市第三医院输血科, 陕西西安 710016;
3. 西北妇女儿童医院儿童血液肿瘤科, 陕西西安 710000; 4. 西安市第三医院教学办, 陕西西安 710016

摘要:目的 探讨特发性免疫性血小板减少症(ITP)患儿血清丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4(MST4)、热休克蛋白 70(HSP70)水平及临床意义。方法 回顾性选取 2019 年 4 月至 2023 年 4 月来西北妇女儿童医院就诊的 98 例 ITP 患儿作为 ITP 组, 另以同期体检的 50 例健康儿童为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 MST4、HSP70 水平, 比较不同 ITP 程度患儿血清 MST4、HSP70 水平差异。采用 Pearson 相关分析各指标的相关性, Logistic 回归模型筛选 ITP 预后的影响因素, 受试者工作特征曲线分析血清 MST4、HSP70 对 ITP 预后的评估价值。结果 ITP 组血清 MST4、HSP70、CD8⁺ 高于对照组, 血小板计数(PLT)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。轻度组、中度组和重度组血清 MST4、HSP70 水平依次升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, 血清 MST4、HSP70 与 CD8⁺ 呈正相关($P < 0.05$), 与 PLT、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($P < 0.05$)。预后不良组 ITP 患儿病程、血清 MST4、HSP70 高于预后良好组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 病程($OR = 1.579, P < 0.001$)、血清 MST4($OR = 1.451, P < 0.001$)、血清 HSP70($OR = 1.442, P < 0.001$)均为影响 ITP 患儿预后的独立危险因素。血清 MST4、HSP70 联合对 ITP 患儿不良预后的评估的曲线下面积大于血清 MST4、HSP70 单项指标, 差异有统计学意义($Z = 4.568, 4.672$, 均 $P < 0.001$)。结论 ITP 患儿血清 MST4、HSP70 水平升高, 均与患儿病情程度及细胞免疫功能状态有关, 二者联合对 ITP 患儿预后具有较高的评估价值。

关键词:特发性免疫性血小板减少症; 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4; 热休克蛋白 70; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.011 **中图法分类号:**R558.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)01-0049-05

文献标志码:A

Serum MST4 and HSP70 levels in children with idiopathic immune thrombocytopenia and their clinical significance*

XU Huishuang¹, QU Mingli¹, YAN Fang², YUE Rui^{2△}, GUO Jing³, MIAO Yinsha⁴

1. Department of Blood Transfusion, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 2. Department of Blood Transfusion, Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China; 3. Department of Children's Hematology and Oncology, Northwest Women and Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 4. Teaching Office, Xi'an Third Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China

Abstract: **Objective** To explore serum levels of serine/threonine protein kinase 4 (MST4) and heat shock protein 70 (HSP70) in children with idiopathic immune thrombocytopenia (ITP) and their clinical significance. **Methods** Totally 98 children with ITP admitted to Northwest Women and Children's Hospital from April 2019 to April 2023 were retrospectively selected as the ITP group, and 50 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of MST4 and HSP70, and the serum MST4 and HSP70 levels in children with different ITP levels were compared. The correlation between the indicators were analyzed by Pearson correlation. Logistic regression model was used to screen the prognostic factors of ITP, and the assessment value of serum MST4 and HSP70 on ITP prognosis was analyzed by subject working characteristic curve. **Results** Serum MST4, HSP70, and CD8 in the ITP group were higher than those in the control group, while PLT, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were lower than those in the control group, with statistical significance

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2024JC-YBMS-678)。

作者简介: 徐慧双, 女, 主管技师, 主要从事输血相关实验室检测研究。 △ 通信作者, E-mail: 494734754@qq.com。

($P < 0.05$). Serum MST4 and HSP70 levels in mild group, moderate group and severe group were increased successively, with statistical significance ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum MST4 and HSP70 were positively correlated with $CD8^+$ ($P < 0.05$), and negatively correlated with PLT, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ ($P < 0.05$). The disease course, serum MST4 and HSP70 of ITP children in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the course of disease ($OR = 1.579, P < 0.001$), serum MST4 ($OR = 1.451, P < 0.001$) and serum HSP70 ($OR = 1.442, P < 0.001$) were independent risk factors affecting the prognosis of children with ITP. The area under the curve of serum MST4 and HSP70 combined in the assessment of poor prognosis of ITP children was larger than that of serum MST4 and HSP70, and the difference was statistically significant ($Z = 4.568, 4.672$, both $P < 0.001$). **Conclusion** The elevated serum MST4 and HSP70 levels in children with ITP are related to the severity of the disease and cellular immune function. The combination of the two has a high evaluation value for the prognosis of children with ITP.

Key words: idiopathic immune thrombocytopenia; serine/threonine protein kinase 4; heat shock protein 70; prognosis

特发性免疫性血小板减少症(ITP)是儿童常见的获得性自身免疫性出血性疾病,约占出血性疾病的30%^[1]。目前糖皮质激素、丙种球蛋白及免疫抑制剂等治疗能使70%~80%患儿获得完全缓解,但部分ITP患儿表现为激素无效或激素依赖,导致患儿不良预后^[2]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶4(MST4)是胚胎中心激酶Ⅲ家族成员,包含氨基末端激酶结构域和羧基末端调控结构域,能与高尔基体基质蛋白结合,在凋亡途径中发挥调控作用^[3]。有研究表明,MST4能磷酸化激活淋巴细胞中转录因子,参与淋巴细胞的分化、迁移和凋亡等过程,维持免疫系统的发育及先天免疫信号传导^[4]。热休克蛋白70(HSP70)属于热休克蛋白家族成员,作为伴侣蛋白介导蛋白复合体组装,维持线粒体外膜的稳定^[5]。研究表明,HSP70能释放到细胞外环境中,激活自身反应性T细胞,促进自身免疫性皮炎及脑脊髓炎等免疫疾病的发生^[6]。目前ITP患儿血清MST4、HSP70水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测ITP患儿血清MST4、HSP70水平,分析二者与病情程度及细胞免疫功能的关系,并探讨二者对ITP患儿预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2019年4月至2023年4月西北妇女儿童医院(以下简称本院)收治的98例ITP患儿为ITP组。纳入标准:(1)ITP的诊断符合《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019年版)》标准^[7];(2)初发病例;(3)年龄 <13 岁。排除标准:(1)伴有骨髓增生异常、自身免疫功能异常;(2)恶性血液病、感染相关的血小板减少,遗传相关的血小板减少性紫癜等;(3)存在一定精神障碍;(4)有影响血小板活性药物使用史;(5)肝、肾、肺等脏器功能障碍。ITP组中,男51例,47例;年龄2~12岁,平均 (3.73 ± 1.14) 岁;根据ITP患儿病情严重程度^[7],将其分为轻度组[血小板计数(PLT)在 $(20 \sim 100) \times 10^9/L$,26例]、中度组(PLT $10 \sim <20 \times 10^9/L$,30

例)和重度组(PLT $<10 \times 10^9/L$,32例)。另选取同期在本院体检的50例健康儿童为对照组,其中男27例,23例;年龄1~13岁,平均 (3.87 ± 1.26) 岁;既往均无血液系统疾病史、影响血小板活性药物治疗史及其他自身免疫性疾病史。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理委员会批准,已获得所有受试儿童家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 留取ITP组入院后次日清晨及对照组体检时空腹股静脉血约4 mL,3 000 r/min,4 °C离心5 min,离心半径10 cm,取上层上清。采用酶联免疫吸附试验检测血清MST4、HSP70水平。MST4试剂盒购自上海一研生物公司,货号EY-12407。HSP70试剂盒购自上海联祖生物公司,货号LZ-E029336。实验步骤按说明书进行。底物溶液显色后酶标仪(美国珀金埃尔默,VICTOR Nivo)450 nm波长下测定吸光度,计算样品浓度。采用全光谱流式细胞仪(美国Cytex Biosciences公司,型号Aurora 3L)检测外周血细胞免疫功能指标($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)。

1.2.2 观察指标 收集所有ITP患儿性别、年龄、病程、过敏家族史等资料。收集两组实验室指标包括白细胞计数(WBC)、PLT及外周血细胞免疫功能指标。

1.2.3 预后评估及分组 ITP患儿住院期间除卧床休息、控制出血等护理措施外,予以地塞米松、丙种球蛋白治疗,必要时予以输注血小板或新鲜冰冻血浆。出院后3个月门诊随访1次,将PLT $>50 \times 10^9/L$ 或较原水平上升 $30 \times 10^9/L$ 以上,并且无出血症状者纳入预后良好组(68例),其他患儿纳入预后不良组(30例)^[7]。

1.3 统计学处理 采用SPSS24.0软件处理数据。所有计量资料首先进行Kolmogorov-Smirnov正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,3组比较

采用方差分析及用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数(*n*)或百分率(%)表示,组间采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析指标间的相关性,Logistic 回归分析筛选 ITP 预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MST4、HSP70 对 ITP 预后的评估价值,并采用 DeLong 检验比较各变量评估 ITP 患儿预后的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 两组血清 MST4、HSP70 等临床指标比较

ITP 组血清 MST4、HSP70、CD8⁺ 高于对照组,PLT、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 MST4、HSP70 等临床指标比较($\bar{x} \pm s$)								
组别	<i>n</i>	MST4($\mu\text{g/L}$)	HSP70($\mu\text{g/L}$)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	50	23.17±4.26	12.25±3.14	181.47±25.34	66.16±3.22	40.21±4.31	26.38±3.82	1.58±0.32
ITP 组	98	52.30±6.32	33.58±5.69	21.66±5.06	57.54±4.31	33.05±5.05	36.24±4.86	1.05±0.19
<i>t</i>		29.344	24.636	60.304	12.470	9.559	12.503	12.625
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 ITP 患儿 MST4、HSP70 比较

3 组血清 MST4、HSP70 比较,重度组血清 MST4、HSP70 高于中度组,中度组血清 MST4、HSP70 高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 ITP 患儿 MST4、HSP70 比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	MST4($\mu\text{g/L}$)	HSP70($\mu\text{g/L}$)
轻度组	26	42.68±6.11	26.13±5.38
中度组	30	51.90±6.51 ^a	33.58±5.72 ^a
重度组	32	77.59±7.15 ^{ab}	50.16±6.11 ^{ab}
<i>F</i>		222.204	134.421
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P < 0.05$;与中度组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.3 血清 MST4、HSP70 与临床参数的相关性

血清 MST4、HSP70 均与 CD8⁺ 呈正相关($P < 0.05$),与 PLT、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 MST4、HSP70 与临床参数的相关性				
项目	MST4		HSP70	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PLT	-0.727	<0.001	-0.735	<0.001
CD3 ⁺	-0.662	<0.001	-0.599	<0.001
CD4 ⁺	-0.703	<0.001	-0.634	<0.001
CD8 ⁺	0.660	<0.001	0.708	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.745	<0.001	-0.731	<0.001

2.4 不同预后 ITP 患儿各临床指标比较

预后不良组 ITP 患儿病程、血清 MST4、HSP70 高于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 影响 ITP 患儿预后的因素

以患儿预后为因变量(1=不良,0=良好),以病程、血清 MST4、HSP70

为自变量,Logistic 回归分析结果显示,病程、血清 MST4、HSP70 均是 ITP 患儿不良预后的独立危险因素。见表 5。

表 4 不同预后 ITP 患儿各临床指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 <i>n</i> (%)]				
项目	预后良好组 (<i>n</i> =68)	预后不良组 (<i>n</i> =30)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	3.61±1.02	4.01±1.21	1.688	0.095
性别			0.371	0.543
男	34(50.00)	17(56.67)		
女	34(50.00)	13(43.33)		
病程(d)	5.31±1.26	8.51±1.41	11.170	<0.001
过敏家族史	7(10.29)	5(16.67)	0.787	0.375
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	9.52±2.04	9.81±2.12	0.641	0.523
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	21.89±5.02	21.14±4.96	0.867	0.388
MST4($\mu\text{g/L}$)	45.11±6.16	68.60±6.59	17.031	<0.001
HSP70($\mu\text{g/L}$)	27.64±5.52	47.04±5.93	15.674	<0.001
CD8 ⁺ (%)	58.03±4.26	56.43±4.40	1.697	0.093
CD4 ⁺ (%)	33.64±5.02	31.71±5.11	1.745	0.084
CD8 ⁺ (%)	35.93±4.81	36.94±4.92	0.951	0.344
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.03±0.18	1.10±0.20	1.715	0.090

表 5 Logistic 回归分析影响 ITP 患儿预后的因素							
项目	赋值	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
病程	原值录入	0.457	0.120	14.503	<0.001	1.579	1.248~1.998
MST4	原值录入	0.372	0.132	7.942	<0.001	1.451	1.120~1.879
HSP70	原值录入	0.366	0.140	6.834	<0.001	1.442	1.096~1.897

2.6 血清 MST4、HSP70 对 ITP 患儿的预后评估价值

血清 MST4、HSP70 联合检测对 ITP 患儿不良预后评估的曲线下面积(AUC)明显大于血清 MST4、HSP70 单项指标,差异均有统计学意义($Z = 4.568$ 、

4.672,均 $P<0.001$)。见表6、图1。

项目	AUC(95%CI)	约登指数	cut-off 值	灵敏度	特异度
MST4	0.882(0.854~0.919)	0.614	67.69 $\mu\text{g/L}$	0.813	0.801
HSP70	0.876(0.826~0.907)	0.546	46.81 $\mu\text{g/L}$	0.724	0.822
二者联合	0.931(0.893~0.966)	0.709	—	0.914	0.795

注：—表示无数据。

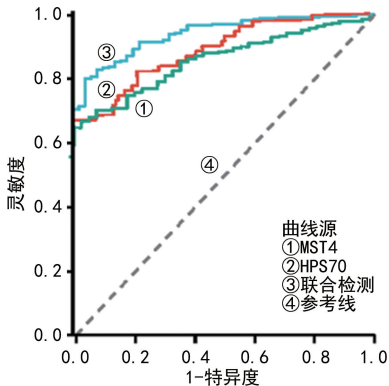


图1 血清MST4、HSP70及二者联合评估ITP患儿预后的ROC曲线

3 讨 论

ITP是一种自身免疫性血液病,表现为血小板减少、皮肤黏膜出血,严重者出现内脏和颅内出血,危及患者生命。ITP病因和机制尚不清楚,目前认为其与遗传易感性、自身免疫及环境因素等有关^[8]。ITP的治疗以糖皮质激素治疗为主,但有部分患者出现激素抵抗或依赖的现象,且大剂量长期应用可导致骨质疏松、血糖升高等不良反应^[9]。及早评估ITP患儿预后的因素,有助于疾病的及早准确治疗,减少不良反应的发生。

MST4是生发中心激酶Ⅲ亚家族成员,调节细胞生长、迁移、增殖、分化和凋亡等细胞过程。研究表明,MST4在胸腺、胎盘等免疫相关的组织中高表达,其能够抑制肿瘤坏死因子受体相关因子6,参与调节机体炎症免疫反应^[10]。本研究中,ITP患儿血清MST4升高,并且病情程度越重,血清MST4水平越高,表明MST4能促进ITP疾病的发生发展过程。分析其机制,ITP时,机体产生的抗血小板IgG抗体能与血小板结合形成复合物,进而结合单核巨噬细胞表面的免疫球蛋白Fc受体,促进巨噬细胞激活,上调巨噬细胞中MST4的表达,MST4能够促进白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6及肿瘤坏死因子1 α 等促炎细胞因子的产生,加重ITP患儿病情程度^[11]。动物实验证实,特异性敲除小鼠巨噬细胞中MST4的表达能够显著抑制信号转导与转录激活因子1的磷酸化,抑制巨噬细胞向M1型细胞极化,减少促炎细胞因子产生,使血小板破坏减少,小鼠ITP的出血症状显著减轻^[11-12]。本研究中,ITP患儿血清MST4水平与细胞免疫功能指标有关,提示MST4的表达上调可能抑制ITP患儿

的细胞免疫功能,加重患儿病情。分析其原因,MST4能够激活巨噬细胞,巨噬细胞吞噬结合自身抗体的血小板,吞噬内化的血小板抗原线性表位如血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa暴露,抗原提呈T细胞后,促进T细胞向Th1型转变,引起自身反应性T细胞和B细胞活化,机体的细胞和体液免疫功能增强,产生大量抗血小板抗体,导致ITP的病情进展^[13]。本研究中,血清MST4是影响ITP患儿不良预后的危险因素,表明血清MST4是评估ITP患儿预后的血清标志物。分析其原因,MST4的表达能磷酸化自噬相关的4B半胱氨酸蛋白酶,激活自噬信号通路的信号传导,而该通路的激活能增加线粒体膜的稳定性,减少活性氧的产生,增加地塞米松激素治疗的耐药性^[3,14]。

HSP70是热休克蛋白家族的成员,相对分子质量为70000,其作为一种分子伴侣,参与蛋白质合成、折叠及重构过程,维持蛋白质稳态等过程。有研究表明,HSP70在感染、炎症等应激状态下表达上调,作为损伤相关病原分子模式,能刺激抗原呈递细胞,激活核因子- κB 炎症通路,促进肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的释放,加重炎症反应^[15]。本研究中,ITP患儿血清HSP70水平升高,与既往学者利用高通量的蛋白质质谱研究结果一致^[16]。这提示HSP70参与ITP疾病的疾病发生。有研究表明,ITP中机体肿瘤坏死因子 α 等促炎性细胞因子能够激活HSP70的表达,HSP70通过跨质膜易位、脂质囊泡的释放途径及细胞坏死后的被动释放等方式出胞,细胞外的HSP70能够结合CD4⁺CD25⁺调节性T细胞表面的Toll样受体,抑制调节性T细胞的自我耐受,促进抗体和细胞介导的抗血小板的免疫反应,导致ITP的发生^[17]。本研究中,ITP患儿血清HSP70与细胞免疫功能及患儿病情程度有关,提示HSP70能抑制患儿机体细胞免疫功能,加重患儿病情严重程度。动物实验研究表明,HSP70的表达升高能够抑制调节性T细胞的抑制自身免疫反应能力,促进IgG抗血小板抗体的产生,促进ITP的发生;此外,HSP70能够以外泌体的形式结合髓源性抑制细胞的脂质双层,发挥抑制T细胞免疫反应的作用;还有研究表明,外泌体中HSP70能够激活微环境中髓源性抑制细胞,抑制CD4⁺T淋巴细胞分泌产生IL-17,促进自身反应性T淋巴细胞的活化,导致ITP患儿自身免疫耐受的破坏和ITP病情程度的加重^[18-19]。本研究中,血清HSP70是ITP患儿不良预后的独立危险因素,表明血清HSP70水平有助于评估ITP患儿的预后。分析其原因,HSP70作为细胞内蛋白质运输、组装和血小板调节中的分子伴侣,其表达上调能够促进细胞内多药耐药蛋白4和ATP结合盒亚家族C成员4等的运输、组装和定位,抑制血小板肌动蛋白丝的组装和血小板颗粒的释放,增强对激素治疗的耐药性,降低糖皮质激素治疗的疗效^[20-21]。

本研究结果显示,血清 MST4、HSP70 联合对 ITP 患儿不良预后的具有较高的评估价值,灵敏度和特异度分别为 0.914、0.795,表明检测血清 MST4、HSP70 水平有助于评估 ITP 患儿的预后,可能有助于辅助临床医生判断 ITP 患儿预后。

综上所述,ITP 患儿血清 MST4、HSP70 水平升高,均与患儿病情程度及细胞免疫功能指标有关,血清 MST4、HSP70 联合对 ITP 患儿预后具有较高的评估价值,可能是新的评估 ITP 患儿预后的生物标志物。但本研究样本量有限,未能对不同临床特征的 ITP 患儿进行分层分析,未来需设计前瞻性、大样本的临床试验,进一步研究血清 MST4、HSP70 对 ITP 患儿的预后评估价值。

参考文献

[1] DJULBEGOVIC M, TONG J, XU A, et al. Adding caplacizumab to standard of care in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(10): 2132-2142.

[2] XIAO Z, MURAKHOVSKAYA I. Rituximab resistance in ITP and beyond[J]. *Front Immunol*, 2023, 14(5): 1215-1226.

[3] GETU A A, ZHOU M, CHENG S Y, et al. The mammalian Sterile 20-like kinase 4 (MST4) signaling in tumor progression: implications for therapy[J]. *Cancer Lett*, 2023, 563(8): 2161-2183.

[4] SHI Z, ZHOU Z. MST kinases in innate immune signaling[J]. *Cell Stress*, 2017, 2(1): 4-13.

[5] ABD E N, ELLAWINDY A, JERAIBY M A, et al. HSP70 expression signature in renal cell carcinoma: a clinical and bioinformatic analysis approach[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(2): 1123-1130.

[6] TUKAJ S, SITKO K. Heat shock protein 90 (Hsp90) and Hsp70 as potential therapeutic targets in autoimmune skin diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1153-1164.

[7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(12): 1059-1062.

[8] BUSSEL J, COOPER N, BOCCIA R, et al. Immune thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(11): 1013-1025.

[9] DESOUZA S, ANGELINI D. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options[J]. *Cleve Clin J Med*, 2021, 88(12): 664-668.

[10] WU X, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. MST4 attenuates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and

affects the prognosis after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 177(9): 31-38.

[11] CAO J, JI L, ZHAN Y, et al. MST4 kinase regulates immune thrombocytopenia by phosphorylating STAT1-mediated M1 polarization of macrophages[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(12): 1413-1427.

[12] XIONG Y, LI Y, CUI X, et al. ADAP restraint of STAT1 signaling regulates macrophage phagocytosis in immune thrombocytopenia[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 898-912.

[13] YANG F, ZONG H, LI F, et al. Eltrombopag modulates the phenotypic evolution and potential immunomodulatory roles of monocytes/macrophages in immune thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2023, 34(1): 2135-2144.

[14] OLIVAS-AGUIRRE M, PEREZ-CHAVEZ J, TORRES-LOPEZ L, et al. Dexamethasone-induced fatty acid oxidation and autophagy/mitophagy are essential for T-ALL glucocorticoid resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(2): 445-460.

[15] RODRIGUEZ-ITURBE B, JOHNSON R J, SANCHEZ-LOZADA L G, et al. HSP70 and primary arterial hypertension[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 272-281.

[16] LIU S Y, YUAN D, SUN R J, et al. Significant reductions in apoptosis-related proteins (HSPA6, HSPA8, ITGB3, YWHAH, and PRDX6) are involved in immune thrombocytopenia[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(4): 905-914.

[17] GE J, LIU Y. Heat shock protein-70 is elevated in childhood primary immune thrombocytopenia[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 244-251.

[18] DIAO J, YANG X, SONG X, et al. Exosomal Hsp70 mediates immunosuppressive activity of the myeloid-derived suppressor cells via phosphorylation of Stat3[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 453-461.

[19] 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.

[20] THEVENOD F, LEE W K. Cadmium transport by mammalian ATP-binding cassette transporters[J]. *Biomaterials*, 2024, 12(4): 1120-1131.

[21] WANG R Y, NODDINGS C M, KIRSCHKE E, et al. Structure of Hsp90-Hsp70-Hop-GR reveals the Hsp90 client-loading mechanism[J]. *Nature*, 2022, 601(7893): 460-464.

(收稿日期: 2024-06-22 修回日期: 2024-08-29)