

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160175

STAT3 蛋白调节 Th17 细胞的分化及其与自身免疫相关性血液疾病的关系

柯 杨, 程韵枫*

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

[摘要] 信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)主要参与细胞信号转导。其中, STAT3 蛋白在辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17 细胞)的分化中起重要的作用。STAT3 信号通路的异常也被证实与多种自身免疫相关性血液疾病的发生相关, 如免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)等。本文就 STAT3 蛋白与 Th17 细胞的分化及其与自身免疫相关性血液疾病的关系作一综述。

[关键词] STAT3; Th17 细胞; 自身免疫相关性血液疾病

[中图分类号] R 558 **[文献标志码]** A

STAT3 in regulating Th17 differentiation and its relationship with autoimmune hematological diseases

KE Yang, CHENG Yun-feng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Signal transducers and activators of transcription (STAT) are mainly involved in cellular signal transduction. Among them, STAT3 is particularly important in promoting the differentiation of Th17 cells. Aberrant activation of STAT3 signaling pathway has been confirmed to be related to a number of autoimmune hematological diseases, such as immune thrombocytopenia (ITP), aplastic anemia (AA), and autoimmune hemolytic anemia (AIHA). This paper has reviewed the relationship between STAT3, Th17 cell differentiation and autoimmune hematological diseases.

[Key Words] STAT3; Th17; autoimmune hematological diseases

信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白家族是一类重要的细胞因子信号蛋白。多种细胞因子通过 JAK/STAT 这一经典信号通路将信号传递至胞内, 从而改变特异性靶细胞的基因表达。JAK/STAT 信号通路的活化决定了 T 细胞的分化方向, 从而调节一系列的生理及病理过程。其中, STAT3 蛋白被证实在调节辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17 细胞)的分化中起重要作用。STAT3 信号通路的异常与多种疾病的发生相关, 如感染、肿瘤及自身免疫性疾病等。本文就 STAT3 蛋白调节 Th17 细胞的分化及其在自身免疫相关性血液疾病中的作用作一综述。

1 STAT3 信号通路简介

哺乳动物细胞中有 7 种 STAT 蛋白, 即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6。STAT 蛋白包含 750~850 个氨基酸^[1], 其结构主要包括蛋白酪氨酸激酶功能域、卷曲螺旋区域、DNA 结合功能域、连接区域、参与 STAT3 二聚体化的 SH2 区域, 以及转录因子相互作用位点和酪氨酸磷酸化位点的 C 末端^[2]。在生理条件下, 细胞因子与靶细胞膜上的受体结合后, 受体发生二聚化, 进而激活受体相关性激酶 JAKs。受体上的酪氨酸残基被 JAKs 磷酸化后, 为胞质中的 STATs 提供结合位点。STATs 被 JAKs 磷酸化

[收稿日期] 2016-02-25

[接受日期] 2016-07-25

[基金项目] 国家自然科学基金(81170473, 81470282)。Supported by National Natural Science Foundation of China(81170473, 81470282).

[作者简介] 柯 杨, 硕士生, 主治医师。E-mail: keyangkeyang@sina.com.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-2975, E-mail: yfcheng@fudan.edu.cn

而激活,借助 SH2 结构域形成二聚体,转运至细胞核,与靶基因的启动子序列结合,调控基因的转录。STAT3 信号通路参与调控的基因包括细胞周期调节基因 *c-myc*、*pim-1*、*cyclin D₁*, 抗凋亡基因 *Bcl-2*、*Bcl-x_L*、*Mcl-1*、*Fas*, 等^[3]。

多种细胞因子可通过 STAT3 信号通路发挥作用,按其受体的不同可分为:(1)gp130 受体家族,如白介素 6(interleukin-6, IL-6)、亲胆碱能神经元因子(cholinergic neuronotrophic factor, CNTF)、抑瘤素 M(oncostatin-M, OSM)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)等;(2)IL-2 γ c 受体家族,如 IL-2、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15、IL-21 等;(3)IL-10 相关受体家族,如 IL-10、IL-20、IL-22 等;(4)酪氨酸激酶受体家族,如表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、集落刺激因子受体 1(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF-1R)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等^[4-6]。

2 STAT3 信号通路 Th17 细胞分化的关系

STAT3 蛋白在 Th17 细胞的分化中起重要作用。高 IgE 综合征(hyper IgE syndrome, HIES)是一种原发性免疫缺陷疾病,其发病机制是 *Stat3* 基因突变。这类患者表现为反复的细菌及真菌感染,同时,其外周血中 Th17 细胞显著缺乏^[7-8]。此外,有研究^[9]发现,*Stat3* 基因敲除小鼠可出现 Th17 细胞分化障碍。

STAT3 蛋白对 Th17 细胞分化的调控主要体现在两方面:一方面参与调控 Th17 细胞分化所需的细胞因子的分泌;另一方面参与调控分化相关的转录因子的表达。这两方面相互联系、相互作用,形成了由细胞因子、信号通路及转录因子交织的复杂而精确的调控网络。

2.1 STAT3 信号通路参与调节 Th17 细胞分化的细胞因子 在不同病原体作用下,机体的固有免疫系统分泌相应的细胞因子作用于 naïve T 细胞,诱导其分化为机体所需的 T 细胞亚型,如 Th1、Th2、Th17 细胞、T_{reg} 等。T 细胞分化的决定因素是机体对抗病原体产生的免疫反应,始动因子是相应的细胞因子^[10]。在 Th17 细胞的分化中,起主要作用的细胞因子为 IL-6、转化生长因子- β

(transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-21、IL-23 等,而信号的传递则主要通过 STAT3 信号通路^[11]。其中,IL-6 被认为是 Th17 细胞分化的始动因子,TGF- β 则起到协同作用。IL-6 通过活化 STAT3 蛋白而促进 IL21、IL21R 及 IL23 基因的表达,使细胞分泌 IL-21 及 IL-23,IL-21 又通过活化 STAT3 蛋白,进一步促进 Th17 细胞分化及 IL-17 的分泌;IL-23 继续活化 STAT3 蛋白,扩大及维持 Th17 细胞分化^[12]。STAT3 蛋白对 Th17 细胞分化相关细胞因子的调控主要表现为:STAT3 蛋白直接与 IL17 及 IL17f 结合,调控 IL-17 的分泌^[13];STAT3 蛋白与 IL21、IL21R 及 IL23 基因结合,调控其表达;活化的 STAT3 蛋白参与上调 IL-23R 的表达^[14-15]。

2.2 STAT3 信号通路参与调节 Th17 细胞分化的转录因子 维甲酸相关孤儿核受体 γ t(retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t)属于核激素受体超家族,是调控 Th17 细胞分化的关键转录因子。TGF- β 和 IL-6 可通过诱导大量的 ROR γ t 表达,从而诱导编码 IL-17 细胞因子的基因表达,促进 Th17 细胞分化。研究^[16]表明,Rorc^{-/-}小鼠 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化的能力下降,这类小鼠的自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)症状较轻。ROR γ t 与 STAT3 蛋白有密切联系,存在 STAT3 缺陷的 T 细胞中 ROR γ t 表达下降;另一方面,ROR γ t 基因敲除的细胞即使在 STAT3 蛋白持续活化的状态下,其分泌 IL-17 的能力也明显下降^[15]。所以,STAT3 蛋白和 ROR γ t 在 Th17 细胞的分化中起协同作用,两者缺一不可。

干扰素调节因子 4(interferon regulatory factor 4, IRF4)是诱导 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA3)表达的转录因子,在 Th2 细胞的分化中起关键作用。目前研究表明,IRF4 在 Th17 细胞的分化中同样有着十分重要的作用。Biswas 等^[17]发现,磷酸化的 IRF4 可以调节 IL-17 及 IL-21 的分泌。Brüstle 等^[18]则发现,IRF4 基因缺陷的小鼠存在 Th17 细胞分化障碍及 IL-17 分泌下降;IRF4 基因缺陷的小鼠 EAE 诱导失败,且其抵抗程度均强于 IL-17、IL-23、STAT3 和 ROR γ t 缺失的小鼠。因此,IRF4 可能与 STAT3 蛋白共同作用诱导 ROR γ t 的表达,促进 Th17 细胞的分化。

2.3 STAT3 蛋白活性及 Th17 细胞分化的负调控 细胞因子信号转导负调控因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, Socs3) 是 Th17 细胞的负调控因子。Wong 等^[19]发现, 去除小鼠造血细胞及内皮细胞的 Socs3 会增加其对胶原性关节炎(collagen induced arthritis, CIA) 的易感性; CIA 的炎症特点为嗜中性粒细胞广泛浸润, 以及 IL-17 参与调控的细胞因子(G-CSF、IL-6、趋化因子) 大量分泌。研究^[13]表明, 特异性去除 T 细胞的 Socs3 可以增强 STAT3 蛋白的磷酸化, 以及促进 IL-17 的分泌。上述研究表明, Socs3 通过抑制 STAT3 蛋白的活性而抑制 Th17 细胞的分化。

2.4 STAT3 信号通路是 Th17 细胞与 T_{reg} 细胞分化的分叉点 $CD4^+$ T 细胞亚群中 Th17 细胞与 T_{reg} 细胞之间的平衡是保持机体正常免疫反应的关键之一。将 naïve $CD4^+$ T 细胞在富含 TGF- β 的环境中培养, 可以出现 IL-2 分泌增加及 TGF- β 1 信号传导通路的活化; IL-2 及 TGF- β 进一步活化 STAT5 及 SMAD 信号通路, 上调 Foxp3 及 ROR γ t 的表达, 从而使 $CD4^+$ T 细胞分化成为 T_{reg} /Th17 细胞前体细胞。前体细胞进一步分化为 Th17 细胞还是 T_{reg} 细胞则取决于其他细胞外因素, 如细胞因子的作用, 若炎症反应使 IL-6 分泌增加, STAT3 信号通路活化, 前体细胞向 Th17 细胞分化; 若 IL-6 分泌较少及 STAT3 信号通路未活化, TGF- β 则可使前体细胞向 T_{reg} 细胞分化。所以, STAT3 信号通路的活化是 Th17 细胞与 T_{reg} 细胞分化的分叉点^[20-21]。

3 STAT3 信号通路异常与自身免疫性疾病的关系

近年来, STAT3 信号通路及 Th17 细胞与自身免疫性疾病的关系也受到了越来越多的关注。Nishihara 等^[22]通过 CIA 小鼠模型证实, IL-6 通过活化 STAT3 信号通路, 促进 Th17 细胞分化, 抑制 T_{reg} 细胞分化。有学者^[23]将 JAK2/STAT3 信号通路抑制剂 AG490 应用于 CIA 小鼠, 结果提示, 小鼠外周血 Th17 细胞及血浆 IL-17 明显下降, T_{reg} 细胞数量则增多, 小鼠关节的炎症反应较对照组明显减轻。STAT3 基因敲除的小鼠出现 Th17 细胞分化障碍, 对多种自身免疫性疾病的抵抗力增加, 如自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) 及 EAE。STAT3 缺失造成活化 α 4/ β 1 整合素的急剧减少, 从而使致

病的 Th17 细胞及 Th1 细胞不能进入视网膜及脑组织^[24]。目前, 应用 STAT3 信号通路抑制剂治疗 EAU 已获成功, 为这类疾病的治疗提供了新的方向^[25]。

STAT3 信号通路活化异常在多种人类自身免疫性疾病中得到证实。Krause 等^[26]发现, 风湿性关节炎患者滑膜纤维原细胞的存活依赖于 STAT3 信号通路的活化, 抑制 Stat3 基因表达可使滑膜纤维原细胞异常凋亡。Harada 等^[27]从系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 患者的外周血中分离出 T 细胞, 发现其总 STAT3 及磷酸化 STAT3 蛋白均明显升高; 沉默 Stat3 基因则可降低趋化因子相关的 T 细胞迁移, 提示抑制 STAT3 信号通路活化可以改善 SLE 严重程度。此外, 在炎症性肠病的患者外周血中也发现了 STAT3 蛋白及 Th17 细胞的持续活化^[28]。

4 Th17 细胞及 STAT3 信号通路异常与自身免疫相关性血液病

自身免疫相关性血液病是一组以自身免疫系统紊乱为病因的血液系统疾病。其特点是自身免疫功能异常造成血细胞破坏及骨髓造血抑制。自身免疫相关性血液病包括免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA) 等。Th17 细胞及 STAT3 信号通路异常与此类疾病的发病密切相关。

4.1 Th17 细胞及 STAT3 信号通路异常与 ITP ITP 是一种常见的出血性自身免疫性疾病, 其发病机制主要是血小板自身抗体介导的血小板破坏过多。目前亦认为, T 细胞对血小板自身抗原免疫耐受可能是 ITP 发生的重要原因之一。多项研究表明, ITP 患者 IL-17 水平以及 Th17 细胞比例均较健康对照组明显升高^[29-30]; 而其 T_{reg} 细胞分化则较少且功能缺陷^[31-32], 说明 Th17 细胞与 T_{reg} 细胞的比例异常打破了体内的免疫平衡, 从而造成机体的免疫损伤。有研究^[33]证明, 以大剂量地塞米松治疗慢性 ITP 患者 4 d 后, Foxp3 表达明显上调, 而 ROR γ t 和 GATA3 表达下降, Th17 细胞与 T_{reg} 细胞的比例恢复正常, 说明改变 Th17 细胞与 T_{reg} 的失平衡状态可能是地塞米松治疗 ITP 的作用机制之一。ITP 患者也存在 STAT3 信号通路异常。Hu

等^[34]研究了 34 例 ITP 患者,发现其 Th22 及 Th17 细胞比例升高,同时患者 STAT3 mRNA 较正常对照组明显增加,认为 Th22 可能通过分泌 IL-22 而活化 STAT3 信号通路,从而促进 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化。

4.2 Th17 细胞及 STAT3 信号通路异常与 AA
AA 目前被广泛认为是一种免疫相关性疾病,异常活化的免疫细胞识别并破坏骨髓中的造血细胞,而造成骨髓造血能力衰竭及全血细胞减少^[35]。目前,治疗 AA 最有效的方法是以抗胸腺细胞球蛋白或抗淋巴细胞球蛋白联合环孢霉素进行免疫抑制治疗。研究^[36]表明,AA 患者外周血 Th17 细胞及 IL-17 均高于健康对照者,且升高程度与疾病活动程度相关。该研究以抗 IL-17 抗体治疗骨髓衰竭小鼠模型,发现其骨髓衰竭程度下降,外周血的血小板数量及骨髓总细胞数均升高。Kordasti 等^[37]分析了 AA 患者 CD4⁺ T 细胞各亚群之间的比例,发现在重型 AA 患者中 Th17 细胞升高,非重型 AA 患者与健康对照组无明显升高;而且,重型 AA 患者的 T_{reg} 细胞明显下降且伴有功能的异常。以上均说明了 Th17 细胞以及 Th17 细胞/T_{reg} 失衡在 AA 发病中的作用。此外,近期有研究^[38]报道,部分 AA 患者中存在 *Stat3* 基因突变,这类患者对免疫抑制治疗有着更好的反应性,认为 *Stat3* 的突变可能是造成其自身免疫异常的原因之一。

4.3 Th17 细胞与 AIHA AIHA 是由于免疫功能紊乱,机体产生自身抗体并吸附于红细胞膜表面,而造成红细胞破坏的血液系统疾病。目前,Th17 细胞与 AIHA 的关系受到越来越多的关注^[6,39]。有研究^[39-40]表明,AIHA 患者外周血 Th17 细胞的比例及 IL-17 的水平均高于正常对照,且与疾病的严重程度相关。在 AIHA 模型小鼠中,提高 Th17 细胞比例可以增强抗红细胞抗体反应;而 IL-17 (-/-)小鼠抗红细胞抗体反应及 AIHA 的发病率均下降,抑制 IL-17 可以阻止 AIHA 的进一步发展。但也有学者^[41]以 IL-2KO 小鼠作为 AIHA 模型,发现去除 IL-17 并未影响早期 AIHA 的急性发展,认为 Th17 细胞可能并未参与 AIHA 早期自身抗体反应,而是介导了慢性组织炎症反应的过程。目前,STAT3 信号通路 with AIHA 相关性的研究甚少。

综上所述,STAT3 蛋白在调节 Th17 细胞分化中起着十分重要的作用,其异常活化与多种自身免疫性相关性血液疾病相关。随着研究的深入,

STAT3 信号通路 with 自身免疫相关性血液疾病的关系将被进一步阐明,其有望成为此类疾病治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines[J]. J Biol Chem, 2007, 282 (28):20059-20063.
- [2] Levy DE, Darnell JE Jr. Stats: transcriptional control and biological impact[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(9):651-662.
- [3] Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, et al. Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice[J]. J Immunol, 1998, 161 (9):4652-4660.
- [4] Ernst M, Jenkins BJ. Acquiring signalling specificity from the cytokine receptor gp130[J]. Trends Genet, 2004, 20(1): 23-32.
- [5] Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses[J]. Immunity, 2003, 19(5):641-644.
- [6] Zundler S, Neurath MF. Interleukin-12: Functional activities and implications for disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2015, 26(5):559-568.
- [7] Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome[J]. N Engl J Med, 2007, 357(16):1608-1619.
- [8] Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired T (H) 17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome [J]. Nature, 2008, 452 (7188):773-776.
- [9] Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, et al. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells [J]. J Immunol, 2007, 178(8):4901-4907.
- [10] Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response[J]. Nature, 2007, 449 (7164): 819-826.
- [11] Egwuagu CE. STAT3 in CD4⁺ T helper cell differentiation and inflammatory diseases [J]. Cytokine, 2009, 47 (3): 149-156.
- [12] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults [J]. Blood, 2008, 112(5):1557-1569.
- [13] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(21):8137-8142.
- [14] Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling [J]. Nature, 2010, 467(7318):967-971.
- [15] Wan CK, Andraski AB, Spolski R, et al. Opposing roles of

- STAT1 and STAT3 in IL-21 function in CD4⁺ T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(30):9394-9399.
- [16] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6):1121-1133.
- [17] Biswas PS, Gupta S, Chang E, et al. Phosphorylation of IRF4 by ROCK2 regulates IL-17 and IL-21 production and the development of autoimmunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(9):3280-3295.
- [18] Brüstle A, Heink S, Huber M, et al. The development of inflammatory T(H)-17 cells requires interferon-regulatory factor 4[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9):958-966.
- [19] Wong PK, Egan PJ, Croker BA, et al. SOCS-3 negatively regulates innate and adaptive immune mechanisms in acute IL-1-dependent inflammatory arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6):1571-1581.
- [20] Dong C. Th17 cells in development; an updated view of their molecular identity and genetic programming[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(5):337-348.
- [21] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 Cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:485-517.
- [22] Nishihara M, Ogura H, Ueda N, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17⁺ Th with a minimum effect on that of T_{reg} in the steady state[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(6):695-702.
- [23] Park JS, Lee J, Lim MA, et al. JAK2-STAT3 blockade by AG490 suppresses autoimmune arthritis in mice via reciprocal regulation of regulatory T Cells and Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(9):4417-4424.
- [24] Liu X, Lee YS, Yu CR, et al. Loss of STAT3 in CD4⁺ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9):6070-6076.
- [25] Yu CR, Lee YS, Mahdi RM, et al. Therapeutic targeting of STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3) pathway inhibits experimental autoimmune uveitis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e29742.
- [26] Krause A, Scaletta N, Ji JD, et al. Rheumatoid arthritis synovocyte survival is dependent on Stat3[J]. *J Immunol*, 2002, 169(11):6610-6616.
- [27] Harada T, Kyttaris V, Li Y, et al. Increased expression of STAT3 in SLE T cells contributes to enhanced chemokine-mediated cell migration[J]. *Autoimmunity*, 2007, 40(1):1-8.
- [28] Lovato P, Brender C, Agnholt J, et al. Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(19):16777-16781.
- [29] Rocha AM, Souza C, Rocha GA, et al. The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(10):1560-1564.
- [30] Zhu X, Ma D, Zhang J, et al. Elevated interleukin-21 correlated to Th17 and Th1 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(2):253-259.
- [31] Yu J, Heck S, Patel V, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2008, 112(4):1325-1328.
- [32] Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced CD4⁺ Cd25⁺ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Thromb Res*, 2007, 120(2):187-193.
- [33] Li J, Wang Z, Hu S, et al. Correction of abnormal T cell subsets by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Immunol Lett*, 2013, 154(1-2):42-48.
- [34] Hu Y, Li H, Zhang L, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(6):629-635.
- [35] Scheinberg P, Chen J. Aplastic anemia: what have we learned from animal models and from the clinic[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(2):156-164.
- [36] de Latour RP, Visconte V, Takaku T, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4175-4184.
- [37] Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4⁺ T cells in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2012, 119(9):2033-2043.
- [38] Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients[J]. *Blood*, 2013, 122(14):2453-2459.
- [39] Xu L, Zhang T, Liu Z, et al. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia[J]. *Exp Hematol*, 2012, 40(12):994-1004.
- [40] Hall AM, Zamzami OM, Whibley N, et al. Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia[J]. *Haematologica*, 2012, 97(10):1494-1500.
- [41] Hoyer KK, Kuswanto WF, Gallo E, et al. Distinct roles of helper T-cell subsets in a systemic autoimmune disease[J]. *Blood*, 2009, 113(2):389-395.