

[30] GENDRON N, SMADJA DM. Circulating endothelial cells: a new biomarker of endothelial dysfunction in hematological diseases [J]. Ann Biol Clin, 2016, 74(4): 395-404.

[31] QAMRI Z, PELLETIER R, FOSTER J, et al. Early posttransplant changes in circulating endothelial microparticles in patients with kidney transplantation. Transpl Immunol, 2014, 31(2): 60-64.

[32] FINK K, SCHWARZ M, FELDBRUGGE L, et al. Severe endothelial injury and subsequent repair in patients after successful cardiopulmonary resuscitation. [J]. Crit Care, 2010, 14(3): R104.

(收稿日期: 2017-10-14, 修回日期: 2017-12-12)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.002

◇ 综述 ◇

免疫性血小板减少性紫癜的研究与进展

周萍, 唐吉斌

作者单位: 铜陵市人民医院临床检验中心, 安徽 铜陵 244009

通信作者: 唐吉斌, 男, 主任检验师, 研究方向为检验医学诊断学, E-mail: jibin158@163.com

摘要: 免疫性血小板减少性紫癜 (ITP) 是血液系统一种常见的获得性免疫性疾病, 目前对 ITP 发病机制的研究多集中在机体内细胞免疫紊乱、体液免疫紊乱和氧化应激作用等方面, 在多种因素共同影响下, 机体免疫系统平衡状态的改变是疾病发生的前提。该文就近年来 ITP 发病机制研究中和进展作一综述。

关键词: 免疫性血小板减少性紫癜; 发病机制; 免疫紊乱

The progress and study of immune thrombocytopenic purpura

ZHOU Ping, TANG Jibin

Author Affiliation: Department of Laboratory Medicine of Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui 244009, China

Abstract: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is a common immune disease in the blood system. The research on the pathogenesis of ITP is mainly focused on the cellular immune disorders, humoral immune disorders and oxidative stress. Under the influence of various factors, the change of the balance of body's immune system is a prerequisite. In this paper, the recent advances in the pathogenesis of ITP are reviewed.

Key words: Immune thrombocytopenic purpura; Pathogenesis; Immune disorders

免疫性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 作为一种后天获得性自身免疫性疾病, 在目前研究中其发病的病因未能完全明确获知。现有研究普遍认为, ITP 病人体内血小板的减少是过度破坏和生成不足两个方面的集中体现, 其发病机制不仅涉及到细胞免疫紊乱和体液免疫紊乱, 还涉及到体内氧化应激作用等方面。笔者就近年来 ITP 发病机制研究的新进展综述如下。

1 细胞免疫紊乱

1.1 Th1/Th2 的失衡 CD4⁺ 的辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 包括两种亚型 Th1 和 Th2, Th1 主要通过生成白细胞介素 (interleukin, IL) -2 (IL-2)、IL-18、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、干扰素-γ (IFN-γ) 等细胞因子参与细胞免疫应答, Th2 主要通过生成 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子参与体液免疫应答, Th1/Th2 在正常情况下维持平衡状态。白峰岩等^[1]

研究了 ITP 患儿白介素水平的变化, 发现 ITP 患儿体内白介素与细胞免疫指标呈明显异常状态, IL-3 水平低于对照组、病情较重患儿组 IL-3 水平低于较轻患儿组, 而 IL-4、IL-18 及 IL-21 的水平则高于较轻患儿组, 病人体内 Th1/Th2 失衡状态突出。IL-3 作为白细胞介素家族的重要成员之一, 其免疫调节的作用体现在激活巨噬细胞的细胞毒活性、杀菌活性、杀肿瘤活性方面。更多研究^[2-3] 也观察到 ITP 病人在治疗前后体内 Th1/Th2 比例有平衡偏移的表现, 恢复至正常对照组水平发生在有效治疗后, 治疗无效组的 Th1 水平与治疗前差异无统计学意义。Li 等^[4] 研究发现, ITP 病人 IL-18 相比对照组增高, 但其-607C/A 位点和-137G/C 位点的基因多态性在 ITP 和对照组间没有明显差异, 由此结论 IL-18 的基因多态性与汉族人群 ITP 的易感性无关。近年来, 主要由 Th17 和滤泡辅助性 T 细胞 (follicular helper

T cell, Tfh)分泌的 IL-21 是 ITP 免疫学研究相关细胞因子的一个热点。IL-21 在先天性免疫和适应性免疫反应中具有多效性,表现为积极作用于促进 T 细胞增殖、增强 CD8⁺T 细胞的细胞毒性反应、促进 NK 细胞的功能、促进 B 细胞分化成为浆细胞以及调控 Th17 发育等多方面。Zhang 等^[5]研究中发现, IL-21 同样表达于 ITP 和对照组 CD8⁺Tc 和 CD8⁻Tc 表面,但 ITP 病人 IL-21 的 mRNA 的表达水平明显高于对照组,并在治疗后下降。因此推论,IL-21 在 ITP 的发病机制所起的作用可能由 IL-21 介质激活这些细胞内途径来实现。ITP 病程发展中,优势的 Th1 类细胞因子发挥其促进细胞毒性 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞的增殖、分化和成熟的基本功能,细胞介导的免疫应答作用同时增强。ITP 病人体内多种细胞因子包括 TNF- α 、TNF- β 、IFN- γ 、IL-10、IL-2、IL-4 等均发现有基因多态性改变^[6],证实这些细胞因子参与 ITP 免疫紊乱的发生和发展。

1.2 Th17、Treg 与 ITP 辅助性 T 细胞 17(Th17)是近年来发现的一类 CD4⁺T 淋巴细胞亚群,主要分泌 IL-17A、IL-6、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、TNF- α 、IFN- γ 等炎性因子、调节因子和抗病毒因子,对抗外源性微生物感染,促进和调节天然免疫反应。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在对自身及外来抗原的免疫应答以及抗体介导的免疫应答中起着重要作用并且保护机体抵抗自身免疫性。国内多个对 ITP 儿童病人的研究^[7-8]报道,ITP 患儿在治疗前 Th17 占 CD4⁺T 细胞的比例、Th17/Treg 的比值均明显高于治疗后及对照组,治疗后有反应组较无效组的 Th17 占 CD4⁺T 细胞的比例、Th17/Treg 的比值均明显减低。刘夫红等^[9]研究发现特异性表达于 Treg 表面的 Foxp3(forkhead box P3)基因的多态性与儿童 ITP 发生发展有关,携带 Foxp3 rs3761547 GG 基因型及 G 等位基因、rs2232365 位点 G 等位基因的患儿更易发展为慢性,病程迁延。另有报道推测,CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞数量减少或功能缺陷可能也参与了 ITP 的发病进程^[10-11]。Talaat 等^[12]研究发现,在儿童急性 ITP(aITP)和 cITP 病人体内 Treg 占 CD4⁺T 细胞比例不仅是明显减低的,并且与 aITP 向 cITP 的发展呈负相关性,因此,可以推论 Treg 功能紊乱导致了 ITP 的免疫耐受性的缺失。新近国内有针对 ITP 脾脏组织的研究报道推论脾脏组织的 Th17 水平明显增高、Treg 水平明显减低所显示的二者比例失衡可能是 ITP 发生、发展的一个重要因素以及脾脏组

织 Th17、Treg 水平与疾病预后无明显相关^[13]。

1.3 Th9、Tfh 与 ITP Th9 是 CD4⁺亚群效应性 T 细胞,被确认为新的 Th 细胞亚群,由转化生长因子 β (TGF- β)和白细胞介素(IL-4)共同培养的条件下静息 T 细胞诱导产生,也可以由 TGF- β 单独诱导 Th2 细胞分化而成。Th9 主要通过分泌产生 IL-9 发挥免疫调节功能。有研究^[14]发现在急性 ITP 病人体内可见 Th9、IL-9、Th17、IL-17 水平明显增高,并在 ITP 缓解期有所恢复;Th9/IL-9 血浆水平与 Th17/IL-17 呈现正相关性。因此推论 Th9/IL-9 可能通过与 Th17/IL-17 的协同作用参与 ITP 的发病机制。Tfh 是新近发现的一类位于淋巴滤泡的 CD4⁺T 细胞亚群,有辅助位于生发中心的 B 细胞分化及产生抗体的功能。在刘艳等^[15]研究中,ITP 病人 CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺PD-1⁺的 Tfh 比例明显高于对照组,因此推论 ITP 病人异常增高的 Tfh 可能通过促进 B 细胞的功能在疾病的发病机制中起了一定的作用。IL-35 属于 I 抑制性细胞因子,Sun 等^[16]研究结果显示 IL-35 水平在 ITP 组相比对照组有明显的减低,IL-35 与血小板计数、Treg 比率呈正相关性以及与外周血中 CD4⁺IFN- γ ⁺Th1 比率呈负相关性,认为 IL-35 通过抑制 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞和诱导 Treg 的增殖、分化来实现抑制自身免疫耐受性的作用。

1.4 CD8⁺T 细胞与 ITP CD8⁺细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, Tc)通过直接与靶细胞结合后释放穿孔素等杀靶细胞物质或通过表达的 Fas 配体与靶细胞 Fas 交联激活细胞的凋亡机制来发挥功能。Audia 等^[17]研究了脾脏 CD8⁺Tc 和 ITP 关系发现,ITP 病人循环中 CD8⁺Tc 在治疗前后无变化,但脾脏 CD8⁺Tc 在利妥昔单抗(RTX)治疗无效的 ITP 组相对有效组和健康对照组是明显增高的,并表现为单克隆性。对 RTX 治疗无效的 ITP 病人的脾脏 CD8⁺Tc 可能介入这类 ITP 的发病机制,确切原因需要进一步的研究证实。在 El-Rashedy 等^[18]的研究中,细胞毒性 T 细胞水平在 aITP 和 cITP 病例均可见相对于对照组的明显增高,而自然杀伤细胞可见明显减低,因此推论:ITP 的发生和机体免疫调节功能失衡相关。综上所述,细胞免疫功能紊乱是 ITP 发病的主要原因之一。

2 体液免疫紊乱

2.1 血小板抗体与 ITP 体液免疫异常是 ITP 发病机制之一结论来源于在多数 ITP 病人体内可以检测到血小板相关抗体的现象。血小板表面膜糖蛋白 G I b、G II b/III a 作为自体抗原可诱导 B 淋巴细

胞产生抗 G I b 和抗 G II b/III a 抗体。Kuwana 等^[19]报道,循环中抗 G I b、G II b/III a 抗体形成 B 细胞在 ITP 病人组明显高于对照组,ITP 病人的抗 G I b 抗体应答反应与低血小板计数、未经幽门螺杆菌(Hp)感染、抗核抗体阳性、静脉免疫球蛋白治疗的低反应性有关。多数 ITP 病人被发现同时存在 Hp 感染,表达幽门螺杆菌毒素相关蛋白(CagA)的 Hp 属于 Hp 高毒力株。Cheng 等^[20]研究证实,Hp⁺CagA⁺的 ITP 病人抗 G II b/III a 抗体形成 B 细胞明显高于 Hp⁺CagA⁻组或 Hp⁻组,而抗 G I b 抗体形成 B 细胞在 Hp⁻组增高,对治疗效果的分析显示:表达抗 G II b/III a 抗体形成 B 细胞组对治疗的反应是明显的,而表达抗 G I b 抗体形成 B 细胞组对治疗的反应是低下的。因此推断,表达 CagA 的 Hp 可能通过分子模拟机制诱导抗 G II b/III a 抗体的产生。郭美祥和贺其图^[21]研究了 ITP 的血小板及粒细胞抗体的水平,发现血小板相关抗体 PAIgA 的增高仅出现于 ITP 病人,PAIgG 结合 PAIgA 的增高可能更支持 ITP 的诊断。经过抗 Hp 治疗后^[22],Th1 细胞因子水平和 IL2/IL4 的比值都有所下降,血小板水平有所上升,也证实 Hp 感染是难治性血小板减少性紫癜的发病因素之一。在对 ITP 由急性转为慢性的危险因素的研究中发现^[23],多种血小板相关抗体阳性是其中重要因素。

2.2 其他 B 细胞因子与 ITP B 细胞活化因子(BAFF)是 TNF 家族的一个配体成员,在 B 细胞的发育、生存、产生免疫球蛋白中起着重要的作用。张军红等^[24]对 BAFF 与血小板相关抗体的相关性研究发现,ITP 患儿存在 BAFF-mRNA 基因增高的表达,与血小板抗体水平呈正相关性,因此推论 BAFF 基因的高表达可能参与了 ITP 的发病机制。另有报道^[25]ITP 患儿血清中 BAFF 不仅高表达、与血小板抗体、血小板计数呈良好的正相关性,与疗效呈明显负相关性,因此 BAFF 或可以成为诊断和预后判断的良好指标。罗洪强等^[26]对 ITP 病人经激素治疗前后外周血 CD4⁺CD25⁺B 淋巴细胞(B1 细胞)水平变化的研究发现,治疗前 B1 细胞与血小板抗体 PAIgG 正相关,与血小板计数负相关,治疗后,激素治疗有效组 B1 水平相比治疗前明显下降。B1 水平是否恢复正常可以作为判定 ITP 治疗后免疫功能是否恢复正常的一种参考指标。左斌等^[27]研究发现,ITP 病人 B 细胞表明的可溶性协同刺激因子 sB7-H2 水平是升高的。sB7-H3 水平与 P 选择素自身抗体之间存在相关性,sB7-H2 和 sB7-H3 可能参与了 ITP 自身免疫的病理机制。

3 氧化应激与 ITP

氧化应激是活性氧产物(活性氧、活性氮)对机体的损害和生物系统修复损害能力之间的不平衡导致细胞损伤的负面作用。近年来,有文献报道^[28]应用自由氧自由基实验和自由氧自由基防御实验对女性和男性 aITP 病人体内氧化应激状态作了测试,认为实验是可执行的、可靠的,有效结果在 15 分钟内出现,女性 aITP 病人显示出明显高于女性对照组和男性 aITP 病人的氧化应激,aITP 病人的抗氧化能力未见明显降低,氧化应激和血小板计数呈现低正相关性。总之,氧化应激明显表现在 ITP 女性病人体内而非男性病人说明性别特性的不同体现于 aITP 的发病机制中,识别病人的高氧化应激水平有益于对 aITP 病人的管理。Elalfy 等^[29]研究了氧化剂/抗氧化剂在儿童/青少年 ITP 病人体内的状态以及应用抗氧化剂治疗 6 个月后所起的作用,治疗前 aITP 组总抗氧化能力基线低于 cITP 组是明显的,并且这两组均比对照组降低明显,接受抗氧化剂治疗的 ITP 组的出血评分值和血小板计数相比应用安慰剂的 ITP 组发生了改善,在应用抗氧化剂治疗之后,其中 cITP 组的改善尤为明显。因此推论,抗氧化能力减低作用机制参与了 ITP 的病理,抗氧化剂治疗对 aITP 组和 cITP 组出血评分和血小板计数均有改善。

4 结语和展望

血液系统常见的自身免疫性疾病 ITP 自然病程中,T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞和免疫细胞分泌的多种细胞因子共同参与了疾病的发生和发展,多方面、多步骤的功能失调最终导致机体免疫系统的失衡状态。目前已有研究显示,细胞免疫和体液免疫的失衡以及氧化应激状态是发病的主要机制,ITP 在儿童和成人的临床表现、疾病发展进程、细胞因子水平有一些不同,女性和男性病人的氧化应激状态也不尽相同,这表明 ITP 发病机制的复杂性。现代中医学对 ITP 也有一些研究,中医学诊断 ITP 为紫癜病^[30],认为其发病机制与“肾藏精生髓化血”功能失常有关;另有研究分析^[31],中医补肾方药能明显提升血小板数量,改善临床症状。多种细胞因子和细胞因子受体基因表达的多态性是目前 ITP 发病机制研究的热点,并可能成为靶向治疗的目标。

参考文献

- [1] 白峰岩,李戈,王刚,等.特发性血小板减少性紫癜患儿白介素与细胞免疫的变化研究[J]中国现代医学杂志,2016,26(13):

- 983-986.
- [2] 李守伟,李霞. ITP 患者 IL-2、4、6、10 及 TNF- α 、IFN- γ 测定的临床意义分析[J]. 检验医学, 2012, 27(7): 595-597.
 - [3] 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.
 - [4] LI HY, XUAN M, XUE F, et al. Absence of association of interleukin-18 gene polymorphisms with primary immune thrombocytopenia in a Chinese han population. [J]. DNA and Cell Biology, 2014, 33(8): 537-542.
 - [5] ZHANG Q, BAI H, WANG WH. Increased percentages of T cells producing interleukin-21 in patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. Cell Biology International, 2014, 38(4): 520-525.
 - [6] REZAEYAN H, JASEB K, ALGHASI A, et al. Association between gene polymorphisms and clinical features in idiopathic thrombocytopenic purpura patients[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(2): 100-101.
 - [7] 邢超,邵美娟,宫剑,等. Th1、Th17、Th22/ Treg 细胞在儿童免疫性血小板减少性紫癜中的表达及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(15): 2209-2211.
 - [8] 王颖超,刘满菊,朱桂英,等. Th17/ Treg 细胞比例失衡在儿童原发性免疫性血小板减少症中的意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 238-242.
 - [9] 刘夫红,陈振萍,马静瑶,等. FOXP3 基因多态性与儿童 ITP 发病及进展的相关性研究[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(5): 539-544.
 - [10] 何牧卿,何牧群,郭文坚. 升血小板胶囊对免疫性血小板减少性紫癜 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(2): 422-425.
 - [11] ERIKÇİ AA, KARAGÖZB, BILGI O. Regulatory T Cell in Patients with in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura[J]. Turk J Hematol, 2016, 33(10): 153-155.
 - [12] TALAAT RM, ELMAGHRABY AM, BARAKAT SS, et al. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. British Society for immunology, Clinical and Experimental Immunology, 2014, 176(2): 291-300.
 - [13] 熊玥,何义. 血小板减少性紫癜患者的 Treg 及 Th17 表达情况测定及分析[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(1): 41-43.
 - [14] QIAO JL, LI XQ, WU YL, et al. An increased expression profile of Th9/IL-9 correlated with Th17/IL-17 in patients with immune thrombocytopenia [J]. Platelets, 2017, 28(3): 287-294.
 - [15] 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.
 - [16] SUN T, ZHANG D, YANG Y, et al. Interleukin 35 may contribute to the loss of immunological self-tolerance in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. British Journal of Haematology, 2015, 169(2): 278-285.
 - [17] AUDIA S, SAMSON M, MAHÉVAS M, et al. Preferential splenic CD8⁺ T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2013, 122(14): 2477-2486.
 - [18] EL-RASHEDY FH, EL-HAWY MA, HELWA MA, et al. Study of CD4⁺, CD8⁺, and natural killer cells (CD16⁺, CD56⁺) in children with immune thrombocytopenic purpura [J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2017, 10(1): 8-14.
 - [19] KUWANA M, OKAZAKI Y, IKEDA Y. Detection of circulating B Cells producing anti-GP I b autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia [J]. Plos One, 2014, 9(1): e86943. DOI: 10.1371/journal.pone.0086943.
 - [20] CHENG YS, KUANG LP, ZHUANG CL, et al. Effects of cytotoxin-associated gene A (CagA) positive Helicobacter pylori infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(1): 121-126.
 - [21] 郭美祥,贺其图. ITP 及风湿免疫性疾病血小板及粒细胞相关抗体临床意义探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(8): 736-738.
 - [22] 罗洪强,封蔚莹,钟永根,等. 抗幽门螺杆菌治疗对难治性血小板减少性紫癜患者 Th1/Th2 细胞因子及血小板水平的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(1): 46-48.
 - [23] 邹春山,李育锐,林铁华. 小儿特发性血小板减少性紫癜急性转慢性危险因素分析[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 34-37.
 - [24] 张军红,许华平,雷中劲. ITP 患儿 B 细胞激活因子与血小板相关抗体的相关性分析[J]. 长江大学学报, 2014, 33(1): 99-101.
 - [25] 周灵芝,高顺利,游成. 儿童特发性血小板减少性紫癜血清 B 淋巴细胞激活因子表达分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 26(6): 593-594.
 - [26] 罗洪强,钟永根,周国忠,等. 外周血 B1 细胞在 ITP 患者个体化治疗中的应用 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(11): 1764-1765.
 - [27] 左斌,赵赞霄,杨剑峰,等. 免疫性血小板减少性紫癜患者血浆协同刺激因子 B7-H2 和 B7-H3 与血小板自身抗体之间的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(4): 1075-1080.
 - [28] KAMHIEH-MILZ J, SALAMA A. Oxidative stress is predominant in female but not in male patients with autoimmune thrombocytopenia [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 720347. DOI: 1155/2014/720347.
 - [29] ELALFY MS, ELHENAWY YL, DEIFALLA S, et al. Oxidant/Antioxidant status in children and adolescents with immune thrombocytopenia (ITP) and the role of an adjuvant antioxidant therapy [J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(10): 830-837.
 - [30] 陈信义,麻柔,李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.
 - [31] 蒋冬梅,刘松山,林钰久. 从肾论治免疫性血小板减少性紫癜探析[J]. 国医论坛, 2017, 32(3): 20-21.

(收稿日期:2017-06-14,修回日期:2017-08-05)