本文引用:范蕊,石太新. 儿童免疫性血小板减少症发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2015,32(5):466-469.

【综述】

儿童免疫性血小板减少症发病机制研究进展

范 蕊, 石太新
(新乡医学院第一附属医院儿科,河南 新乡 453100)

摘要: 免疫性血小板减少症(ITP)是儿童时期最常见的出血性疾病,多数预后良好,但仍有部分患儿治疗效果欠佳、病情迁延不愈。目前 ITP 被认为是免疫性疾病,其发病机制复杂,尚未完全阐明。本文从体液免疫、细胞免疫、血小板及巨核细胞异常、遗传学背景 4 个方面对儿童 ITP 的发病机制进行综述。

关键词: 免疫性血小板减少症;儿童;发病机制
中图分类号: R725.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)05-0466-04

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia,ITP)是儿童最常见的出血性疾病,发病率约(4~5)/10 万[1]。ITP 以外周血血小板计数减少、自发性黏膜出血、骨髓巨核细胞成熟障碍、毛细血管脆性试验阳性等为临床特点。2007 年,国际血液组织根据 ITP 的诊断时间、临床及实验室检查结果将 ITP 分为新诊断 ITP(病程 <3 个月)、持续性 ITP(病程 3~12 个月)和慢性 ITP(病程 >12 个月)。ITP 发病机制复杂,至今尚未完全阐明,本文从体液免疫、细胞免疫、血小板及巨核细胞异常、遗传学背景方面对 ITP 的发病机制进行综述。

1 体液免疫

抗体介导的血小板破坏是经典的 ITP 发病机制。儿童 ITP 起病前大多数有前驱感染,血小板表面糖蛋白(glycoprotein,GP)与病毒等病原微生物存在相同或相似的抗原决定簇,感染后机体产生的抗体可与血小板膜抗原产生交叉反应,使血小板被单核-巨噬细胞系统破坏,或者抗原抗体复合物附着于血小板表面,导致血小板破坏。王娜等[2]检测了 ITP 患儿 GP 的表达,发现 GP 阳性率可以反映患儿病情的严重程度。血小板相关抗体(platelet-associated immunoglobulin,PAIg)对于 ITP 的诊断、疗效观察及预后判断有重要意义。何飞等[3]研究发现,PAIgM 明显增高或合并 PAIgG 明显增高的患儿对常规激素的疗效差于 PAIgM 未增高的患儿。50%~60% 的 ITP 患者血小板表面包被有 IgG 型血小板自身抗体,可识别血小板表面的 1 种或多种 GP,包括 GPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ、GPⅠa/Ⅱa 及 GPⅥ等,并与之结合;单核-巨噬细胞表面有多种 IgGFc 受体表达,FcγRⅡA、FcγRⅢA 结合抗 GPⅡb/Ⅲa 抗体后激活细胞内信号转导,引起对血小板的吞噬[4];另外,抗原抗体复合物可激活 C1q,随后补体系统各成分被激活,C3 裂解产物 C3b 附着于血小板表面,与巨噬细胞的 C3b 受体结合,导致血小板吞噬破坏。巨核细胞成熟过程中细胞表面也可表达 GPⅡb/Ⅲa,自身抗体进入骨髓后与之结合,干扰巨核细胞成熟和血小板形成,导致血小板减少,个别患者血小板功能也可受到影响,如血小板的聚集、黏附等功能受到干扰。某些特定条件,如病原体感染、药物等,可以导致自身免疫失耐受,血小板、抗原递呈细胞(antigen-presenting cell,APC)、B 细胞、T 细胞之间相互作用产生血小板自身抗体,APCs 捕获血小板抗原,加工处理成抗原肽,并通过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex,MHC)Ⅱ类分子递呈到 APCs 表面,活化的 APCs 将抗原肽递呈给 T 细胞,后者被活化,产生细胞因子,刺激 B 细胞分化产生抗体。B 细胞激活因子(B cell-activating factor,BAFF)是新近发现的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)家族成员,主要由单核巨噬细胞、树突状细胞分泌,具有促进 B 细胞存活、维持生发中心反应、抗体类型转化、T 细胞活化等作用,Abdel-Hamid 等[5]研究发现活动期 ITP 患者血清 BAFF 水平明显高于缓解期患者及对照组,提示 BAFF 参与了 ITP 的发病过程。近年发现 B 细胞表面的 CD40 与辅助性 T 细胞(helper T cell,Th)表面的 CD154 结合是 B 细胞激活的重要信号,已经有应用抗 CD154 单抗治疗 ITP 获得一定疗效的报道[6]。

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.05.026
收稿日期:2015-01-12
作者简介:范 蕊(1990-),女,河南民权人,硕士研究生在读,主要从事小儿血液系统疾病的研究。
通信作者:石太新(1961-),女,河南新乡人,学士,主任医师,教授,主要从事小儿血液系统疾病的研究;E-mail:txshi2010@163.com。

2　细胞免疫

近年来，T 细胞异常在 ITP 发生、发展过程中的作用备受重视，血小板自身抗体介导的血小板破坏是 ITP 发病的直接原因。但 50% 的 ITP 患者体内检测不到血小板抗体，且部分患儿病情缓解与血小板抗体水平无直接关系，提示除了抗体介导血小板破坏的发病机制外，T 细胞及其分泌的细胞因子异常也是 ITP 的发病机制之一，并且自身抗体的产生也需要 T 细胞参与。

T 细胞是体内发挥免疫调节作用的最重要细胞成分，可分为 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞 2 大亚群，$CD4^+$/$CD8^+$ T 细胞之间的平衡是维持机体免疫稳定的中心。$CD4^+$ 又分为 Th1、Th2 亚群，$CD8^+$ 分为细胞毒性 T 细胞（cytotoxic T cell，Tc）1、Tc2 亚群。Th1 型细胞可分泌白细胞介素（interleukin，IL）-2、干扰素-γ（Interferon-γ，IFN-γ）等细胞因子，IFN-γ 可诱导巨噬细胞的激活、补体的形成，促进病毒释放大量抗原，通过“抗原分子模拟”机制产生 PAIg，吸附于血小板表面；Th2 型细胞可分泌 IL-4、IL-10、IL-5、IL-13 等细胞因子，IL-4 可促进 B 细胞活化、增殖分化并产生抗体，增加血小板在单核-巨噬细胞系统的免疫性破坏。马静瑶等[7]对初次就诊儿童 ITP 患者的 Th 细胞因子进行检测，发现经一线治疗后未缓解及复发组的患儿治疗前外周血 IFN、IL-4 水平均高于缓解组患儿，提出治疗前 IFN 和 IL-4 分泌水平共同升高可能是引起 ITP 病程迁延的因素之一。尤其 IL-4 增高明显，指出 IL-4 可作为儿童 ITP 在初次发病时判断预后的指标之一。

在正常情况下，Th1 细胞分泌的 IFN-γ 可抑制 Th2 细胞增生；而 Th2 细胞产生的 IL-4、IL-5 和 IL-10 则可抑制 Th1 细胞因子的合成及细胞生长分化，即 Th1 与 Th2 相互制约。正常机体通过调节 Th1/Th2 比例来维持细胞免疫和体液免疫的平衡。研究发现 ITP 患者存在 $CD4^+$/$CD8^+$ 比例失调。Talaat 等[8]发现 ITP 与 Th1 类细胞因子优势反应有关，提示 Th1/Th2 失衡可能是 ITP 的发病机制之一。

有研究发现 ITP 发病时 $CD4^+CD25^+$ T 细胞明显减少，提示 $CD4^+CD25^+$ T 细胞可能在 ITP 发病中起重要作用[9]。调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）是不同于 Th1 和 Th2 的一群 T 细胞亚群，其表型为 $CD4^+CD25^+$，在外周血淋巴细胞中约占 5% ~ 10%，主要通过细胞间接触和产生抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用。现在认为 Treg 可能通过以下方式抑制自身反应性 T 细胞和辅助 T 细胞活化发挥作用：（1）分泌抑制性细胞因子如 IL-10 和（或）转化生长因子 β_1；（2）通过细胞间直接接触以及引导 APC 增强色氨酸代谢及分泌抑制性细胞因子。研究证实 Treg 细胞可以下调自身反应性 T 细胞对自身或非己抗原的免疫反应来维持免疫耐受。当这些自身反应性 T 细胞的控制出现异常时，可导致自身免疫性疾病的发生。有研究报道胸腺切除的 *BALB/C* 小鼠，由于 Treg 缺失或功能丧失导致了自身免疫性疾病的发生，然而回输 Treg 后则可抑制免疫性疾病的发生和发展[10]。

正常个体外周血中存在针对血小板 GPⅡb/Ⅲa 的 T 细胞，这群细胞识别的是 GPⅡb/Ⅲa 的隐藏抗原，后者在正常情况下并不会被 APC 呈递，但当免疫耐受机制异常，或在某些特定条件下（可能是病毒感染、某些药物或化学药物的作用），APC 吞噬血小板，向 T 细胞呈递血小板隐藏抗原，T 细胞被激活，并攻击自身抗原，另外 T 细胞激活后可使自身反应性 B 细胞产生自身抗体，在自身抗体的作用下，单核-巨噬细胞吞噬血小板，并向 T 细胞呈递新的抗原表位，产生更多的自身反应性 T 细胞和自身抗体。一旦这种情况发生，APC-T 细胞-B 细胞的循环机制便得以实现，并且这种循环能自我维持，持续存在。

3　血小板和巨核细胞异常

部分 ITP 患者的巨核细胞及血小板较健康人更易凋亡，其凋亡机制尚不明确，有学者认为血小板存在无细胞核参与的凋亡机制[11]，慢性 ITP 患者体内存在线粒体跨膜电位的降低或丧失、凋亡基因（Fas 基因家族和 bcl-2 基因家族）的高表达。另外还发现 ITP 患者树突细胞对衰老、凋亡血小板的吞噬、呈递能力明显增强，可能是 ITP 发病的机制之一。Th 细胞通过 CD40/CD154、CD28/87 等分子相互作用，彼此传递激活信号，导致骨髓微环境发生变化，对巨核细胞成熟和血小板生成产生影响。ITP 患者骨髓细胞学检查结果中，巨核细胞不仅数量异常，结构、功能亦有异常。Yamanoto 等[12]发现 ITP 患者骨髓巨核细胞超微结构异常，包括由于线粒体和内质网肿胀形成的细胞质内空泡增多及染色质固缩，可导致成熟及功能障碍、广泛凋亡。

ITP 患儿多数骨髓中巨核细胞代偿性增生，并伴有巨核细胞成熟障碍，Bhasin 等[13]研究发现，大多数患儿骨髓中巨核细胞增高或正常，产血小板巨核细胞比例减少，可不同程度地检出小巨核细胞，并显著高于健康儿童。小巨核细胞为 CD41 阳性细胞，在显微镜下的形态特点为细胞质棕色、细胞核蓝色，直径 < 40 μm，为巨核细胞病态造血的表现。

Bhasin 等[13]还发现骨髓中产血小板巨核细胞的比例、小巨核细胞和血浆 PAIg 并无显著相关性,提示骨髓中巨核细胞成熟障碍以及病态的巨核细胞的出现可能并非完全由免疫因素导致,也可能与细胞自身质量有关。

促血小板生成素(thrombopoietin,TPO)是调节巨核细胞和血小板生成的重要细胞因子,能特异性刺激巨核系祖细胞增殖分化,促进巨核细胞生成,同时也有抗血小板凋亡作用。约半数 ITP 患者血浆 TPO 水平降低,提示 ITP 患者体内存在巨核细胞生成障碍、血小板破坏增加[14]。

4 遗传学背景

目前普遍认为自身免疫性疾病是一类复杂的具有遗传背景的疾病,其发生、发展是遗传因素和环境因素相互作用的结果,因此免疫相关基因成为 ITP 遗传学方面的研究重点。迄今为止,有学者发现 ITP 与 176 个基因有明显相关性[15],EPST11、CCR2、INPP1、B2M、HLA-A 等处于高表达状态,这些基因与免疫调节异常有关,由于 ITP 是免疫性疾病,因此,细胞因子、Fcγ 受体、HLA 等免疫相关基因成为 ITP 遗传学研究的热点。IL-1 参与 B 细胞整个发育过程,研究报道 IL-1 RN VNTR、IL-1 RA A1/A2 多态性与 ITP 有关[16]。Makhlouf 等[17]报道 IL-4 内含子 3 和 IL-10(-627)基因多态性与儿童慢性 ITP 存在显著关联。Pehlivan 等[16]发现 ITP 组 IFN 基因表达增高,提示 IFN 基因异常可能引起 ITP 发病。国外研究者发现 FcγRⅡA-131H/R 和 FcγRⅢA-158F/V 基因多态性与 ITP 有关[18]。BAFF 过表达能破坏 B 细胞免疫耐受,导致自身免疫性疾病的发生。刘俊庆等[19]研究发现 ITP 患者血清 BAFF-871 多态性基因频率比健康对照组高,提示 BAFF 基因多态性与 ITP 发病有关。

表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下,基因功能发生可遗传变化的一门遗传学分支学科。某些表观遗传学的改变可以修饰基因表达,从而改变疾病的易感性。DNA 甲基化作为最常见的表观遗传修饰形式,成为研究热点,DNA 甲基化的改变可影响许多基因的表达,导致 T 细胞的自身反应性发生改变,从而参与自身免疫性疾病的发病机制。S-腺苷同型半胱氨酸(s-adenosyl-l-homocysteine,SAH)是细胞内甲基转移酶反应的受体。陶洁等[20]研究发现 ITP 患者体内 SAH 水平较对照组显著升高;Yi 等[21]研究发现血浆 SAH 水平与淋巴细胞 DNA 甲基化增加密切相关,提示 ITP 患者体内存在异常的 DNA 甲基化状态;Zhang 等[22]曾报道 DNA 甲基转移酶表达的降低,引起编码 CD11a 的 ITG 启动子区 DNA 低甲基化,从而增加 CD11a 的表达,因此也表明 ITP 患者体内存在淋巴细胞低甲基化状态。

综上所述,ITP 的发病机制较为复杂,免疫功能异常、血小板及巨核细胞异常、遗传学因素等均参与 ITP 的发病机制。不同患者对于同一种治疗方法会产生不同的疗效,可能是由于不同的患者可能涉及不同的发病机制。目前仍需更深入地了解 ITP 的发病机制,针对不同发病机制的 ITP 患者进行治疗。

参考文献:

[1] Yong M,Schooen W M,Li L,*et al*. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database[J]. *Br J Haematol*,2010,149(6):855-864.

[2] 王娜,柴忆欢,何海龙,等. 特发性血小板减少性紫癜患儿血小板膜糖蛋白表达及临床意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(3):210-213.

[3] 何飞,梁昌达,潘晓芬,等. 血小板相关抗体与儿童特发性血小板减少性紫癜转归的相关性分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2011,16(5):225-227.

[4] Grimaldi D,Canouï-Poitrine F,Croisille L,*et al*. Antiplatelet antibodies detected by the MAIPA assay in newly diagnosed immune thrombocytopenia are associated with chronic outcome and higher risk of bleeding[J]. *Ann Hematol*,2014,93(2):309-315.

[5] Abdel-Hamid S M,Al-Lithy H N. B cell activating factor gene polymorphisms in patients with risk of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Am J Med Sci*,2011,342(1):9-14.

[6] Patel V L,Schwartz J,Bussel J B. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura[J]. *Br J Haematol*,2008,141(4):545-548.

[7] 马静瑶,吴润晖,陈振萍,等. 儿童原发性免疫性血小板减少症初发病例 T 辅助细胞因子表达水平意义[J]. 血栓与止血学,2013,19(3):110-114.

[8] Talaat R M,Elmaghraby A M,Barakat S S,*et al*. Alterations in immune cell subsets and their cytokine secretion profile in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Clin Exp Immunol*,2014,176(2):291-300.

[9] Aboul-Fotoh Lel-M,Abdel Raheem M M,El-Deen M A,*et al*. Role of $CD4^+CD25^+$ T cells in children with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2011,33(2):81-85.

[10] Lavi Arab F,Rastin M,Faraji F,*et al*. Assessment of 1,25-dihydroxyvitamin D3 effects on Treg cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2015,37(1):12-18.

[11] Halestrap A P. What is the mitochondrial permeability transition pore[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2009,46(6):821-831.

[12] Yamanoto F,Narimatsu H,Ito M,*et al*. Prediction of clinical outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura by evaluating bone marrow clot $CD20^+$ B lymphocytes and morphological changes of megakaryocytes[J]. *J Clin Exp Hematop*,2008,48(1):11-15.

[13] Bhasin T S, Sharma S, Manjari M, *et al*. Changes in megakaryocytes in cases of thrombocytopenia: bone marrow aspiration and biopsy analysis[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(3): 473-479.

[14] Meyer O, Herzig E, Salama A. Platelet kinetics in idiopathic thrombocytopenic purpura patients treated with thrombopoietin receptor agonists[J]. *Transfus Med Hemother*, 2012, 39(1): 5-8.

[15] Jernås M, Hou Y, Strömberg Célind F, *et al*. Differences in gene expression and cytokine levels between newly diagnosed and chronic pediatric ITP[J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1789-1792.

[16] Pehlivan M, Okan V, Sever T, *et al*. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, INF-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Platelets*, 2011, 22(8): 588-595.

[17] Makhlouf M M, Elhamid S M. Expression of IL-4 (VNTR intron 3) and IL-10(-627) genes polymorphisms in childhood immune thrombocytopenic purpura[J]. *Lab Med*, 2014, 45(3): 211-219.

[18] Eyada T K, Farawela H M, Khorshied M M, *et al*. FcγRⅡa and FcγRⅢa genetic polymorphisims in a group of pediatric immune thrombocytopenic purpura in Egypt[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(1): 64-68.

[19] 刘俊庆,杨林花,陈秀花,等. BAFF 启动子-871 C/T 基因多态性在 ITP 患者中的意义[J]. 中国实验血液学杂志,2010,18(3):690-693.

[20] 陶洁,杨铭,陈钟,等. DNA 甲基化在成人特发性血小板减少性紫癜发病机制中的作用[J]. 中华内科学杂志,2012,49(3):208-212.

[21] Yi P, Melnyk S, Pogribna M, *et al*. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma Sadenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(38): 29318-29323.

[22] Zhang Z, Deng C, Lu Q, *et al*. Age-deppendent DNA methylation changes in the ITGAL(CD11a) promoter[J]. *Mech Ageing Dev*, 2002, 123(9): 1257-1268.

(本文编辑:王　燕)

(上接第 465 页)

[5] Cholewinski G, Malachowska-Ugarte M, Dzierzbicka K. The chemistry of mycophenolic acid-synthesis and modifications towards desired biological activity[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(18): 1926-1941.

[6] Garcia M L, Kaczorowski G J. Targeting the inward-rectifier potassium channel ROMK in cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 15: 1-6.

[7] O′ Connor C J, Beckmann H S, Spring D R. Diversity-oriented synthesis: producing chemical tools for dissecting biology[J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(12): 4444-4456.

[8] Chang C W, Chein R J. Absolute configuration of anti-HIV-1 agent (-)-concentricolide: total synthesis of (+)-(R)-concentricolide [J]. *J Org Chem*, 2011, 76(10): 4154-4157.

[9] Singh M, Argade N P. Synthetic studies towards NG-121: diastereoselective synthesis of NG-121 methyl ether[J]. *Synthesis*, 2012, 44(24): 3797-3804.

[10] Cui L Q, Liu K, Zhang C. Effective oxidation of benzylic and alkane C-H bonds catalyzed by sodium o-iodobenzenesulfonate with Oxone as a terminal oxidant under phase-transfer conditions[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(7): 2258-2265.

[11] Fan Y, Kwon O. Phosphine/palladium-catalyzed syntheses of alkylidene phthalans, 3-deoxyisoochracinic acid, isoochracinic acid, and isoochracinol[J]. *Org Lett*, 2012, 14(13): 3264-3267.

[12] Du C, Li L Q, Da S J, *et al*. A versatile approach for the total syntheses of fuscinarin and fuscins[J]. *Chin J Chem*, 2008, 26(4): 693-698.

[13] Takikawa H, Hashimoto T, Matsuura M, *et al*. Synthetic studies on basidifferquinones: the first synthesis of(±)-basidifferquinone C [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(14): 2258-2261.

[14] Figueroa R, Hsung R P, Guevarra C C. An enantioselective total synthesis of (+)-Aigialospirol[J]. *Org Lett*, 2007, 9(23): 4857-4859.

[15] Hume P A, Furkert D P, Brimble M A. Total synthesis of virgatolide B[J]. *Org Lett*, 2013, 15(17): 4588-4591.

[16] Lee Y, Fujiwara Y, Ujita K, *et al*. Syntheses of mycophenolic acid and its analogs by palladium methodology[J]. *B Chem Soc Jpn*, 2001, 74(8): 1437-1443.

[17] Watanabe M, Tsukazaki M, Hamada Y, *et al*. An efficient synthesis of phthalides by diels-alder reaction of sulfur-substituted furanones with silyloxydienes: a formal synthesis of mycophenolic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, 37(11): 2948-2951.

[18] Fang L Z, Liu J K. First synthesis of racemic concentricolide, an anti-HIV-1 agent isolated from the fungus Daldinia concentrica [J]. *Heterocycles*, 2009, 78(8): 2107-2113.

[19] de la Cruz R A, Talamás F X, Vázquez A, *et al*. Total synthesis of mycophenolic acid[J]. *Can J Chem*, 1997, 75(6): 641-645.

(本文编辑:李胜利)