

# 原发性免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究进展

艾丽菲娅·艾合买提江<sup>1</sup>, 郭新红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一附属医院血液三科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月18日; 录用日期: 2023年12月12日; 发布日期: 2023年12月19日

## 摘要

原发性免疫性血小板减少症在临床中比较常见。本病的发生机制比较复杂, 多种细胞因子参与到了原发性免疫性血小板减少症患者疾病的发生以及发展过程中。文章分为四个方面, 深入性分析原发性免疫性血小板减少症患者细胞因子变化情况。首先阐述了中国原发性免疫性血小板减少症最新流行病学调查情况; 其次分析了原发性免疫性血小板减少症发病机理相关研究详情; 再次探讨了原发性免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究现状, 其中包含IL-1 $\beta$ 、IL-23、IL-17、IL-22, 并分析了IL-17/IL-17R是否参与B细胞活化导致原发性免疫性血小板减少症疾病发生研究情况; 最后, 对原发性免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究前景以及相关展望加以总结。期望经此文, 能够为相关人员的研究工作提供参考文献。

## 关键词

原发性免疫性血小板减少症, 细胞因子, 变化, 研究进展

# Research Progress of Cytokine Changes in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia

Ailifeiya-Aihemaitijiang<sup>1</sup>, Xinhong Guo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department III of Hematology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 12<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 艾丽菲娅·艾合买提江, 郭新红. 原发性免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19316-19320. DOI: 10.12677/acm.2023.13122719

## Abstract

Primary immune thrombocytopenia is common in clinical practice. The pathogenesis of this disease is complex, and a variety of cytokines are involved in the occurrence and development of the disease in patients with primary immune thrombocytopenia. This article is divided into four aspects, with in-depth analysis of the changes of cytokines in patients with primary immune thrombocytopenia. First, the latest epidemiological investigation of primary immune thrombocytopenia in China was reviewed. Secondly, the pathogenesis of primary immune thrombocytopenia was analyzed in detail. Again, the current status of cytokine changes in patients with primary immune thrombocytopenia was discussed, including IL-1 $\beta$ , IL-23, IL-17, and IL-22, and whether IL-17/IL-17R was involved in B cell activation leading to primary immune thrombocytopenia was analyzed. Finally, the prospects of cytokine changes in patients with primary immune thrombocytopenia and related prospects were summarized. It is expected that this paper can provide references for the research work of relevant personnel.

## Keywords

Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Cytokines, Change, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种常见的免疫血液疾病,其特征是血小板计数减少、出血倾向和微血管出血等症状。研究 ITP 患者血浆中细胞因子的变化有助于深入了解这种疾病的发病机制和诊断治疗[1]。ITP 是一种由于自身免疫系统攻击血小板而引起的疾病。因此,研究 ITP 患者血浆中免疫调节细胞因子的变化有助于了解免疫系统在疾病发病中的作用。目前 ITP 患者治疗的一个关键问题是确定最有效的治疗方案。研究患者血浆中细胞因子的变化可以为制定针对性的治疗策略提供依据。ITP 患者在疾病过程中容易出现其他并发症,如感染和出血。细胞因子的变化可能与这些并发症的发生有关,研究这些因素可以帮助更好地预防和治疗这些并发症。血浆中的细胞因子可能与这些差异有关,并且可能有助于制定个体化治疗方案。基于此,本文深入性分析原发免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究情况,现综述如下。

## 2. 中国原发免疫性血小板减少症最新流行病学分析

在最近的流行病学研究中,中国原发免疫性血小板减少症(ITP)患病率呈逐年增加趋势。以下是一些最新的流行病学数据:根据 2020 年中国疾病预防控制中心发布的报告[2],ITP 在我国的发病率约为 1/5000,其中,女性发病率略高于男性。ITP 患者多发生于青壮年,约有 50%的患者年龄在 20~50 岁之间。此外,ITP 患者的发病季节以秋季和冬季为主,可能与一些病毒感染和气候变化有关。ITP 患病率在不同地域之间存在差异,我国南方地区的患病率略高于北方地区。同时,一些流行病学研究显示,生活在城市和工业化地区的人群患病率也较高。ITP 是一种多因素参与的疾病,遗传因素在其中起重要作用。近年来,通过家系研究和基因分析发现,ITP 与 HLA 基因、ITP 相关基因等存在显著相关性。

### 3. 原发免疫性血小板减少症发病机理相关研究

现阶段, 临床关于原发免疫性血小板减少症(ITP)的发病机理尚存在一定争议。多数学者认为, 本疾病的出现和以下因素存在相关性, 具体为: 第一, 免疫介导机制: ITP 主要是由于机体自身免疫系统异常导致。具体来说, ITP 患者体内产生大量的自身抗体, 导致抗体与血小板表面抗原结合, 最终导致机体清除血小板。自身抗体是以血小板膜糖蛋白(Glycoprotein, GP)为抗原靶位的抗体, 其根据抗原靶位的不同, 约有 75%的血小板抗体为抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 GPIb/IX 抗体, 有研究组研究了自身抗体与 ITP 患者出血情况及糖皮质激素治疗疗效的关系, 发现抗 GPIIb/IIIa 抗体、抗 GPIb/IX 抗体阳性患者较阴性患者疗效差且出血程度严重, 提示抗血小板自身抗体产生在 ITP 发病机制中发挥重要作用[3] [4]。第二, 凋亡机制: 血小板的减少不仅仅是因为免疫介导的破坏, 还可能与血小板自身凋亡过程异常有关[5]。ITP 患者血小板凋亡的程度比正常人更高, ITP 患者中体内细胞因子的异常表达会导致血小板生成减少、寿命缩短、抗体介导的破坏加剧等病理过程。第三, 炎症反应: 炎症反应可能也是 ITP 的发病机理之一。许多慢性炎症或自身免疫疾病患者都会出现 ITP, 且这些患者机体内可能存在多种可影响血小板数量和功能的信号分子, 如炎症因子、细胞因子、趋化因子等。第四, 遗传因素: 遗传因素也被认为可能与 ITP 的发病有关。一些家系研究发现, 在某些 ITP 家族中, 多个成员存在 ITP, 这提示 ITP 可能是一种家族性疾病。此外, 一些 ITP 患者家族中的 HLA 亚型和 ITP 相关基因的多态性也可能影响 ITP 的发病率。由此能看出, 虽然 ITP 发病机理仍然存在一定的不确定性和争议, 但研究表明机体内的自身免疫、血小板凋亡、炎症反应和遗传因素等多种因素都可能参与其中。今后的研究有望帮助更好地揭示 ITP 的发病机制, 为临床治疗提供更好的方法和策略。

### 4. 原发免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究情况

#### 4.1. 原发免疫性血小板减少症患者血清内 IL-1 $\beta$ 变化研究情况

很多研究表明特发性血小板减少性紫癜(ITP)患者的血清中 IL-1 $\beta$  水平高于正常人群。IL-1 $\beta$  是一种重要的细胞因子, 能够介导炎症反应、促进细胞凋亡和调节免疫反应。在 ITP 发病中, IL-1 $\beta$  可能是调节机体免疫反应、影响血小板生成和功能、促进炎症反应等方面的关键因素之一, 具体表现为: 第一, 免疫调节作用: 在 ITP 的发病机制中, 细胞免疫和体液免疫都扮演了重要角色, 而 IL-1 $\beta$  作为重要的免疫调节因子在其中也发挥了作用[6]。IL-1 $\beta$  可以刺激免疫细胞的活化和增殖, 促进 B 淋巴细胞产生抗体, 调节 Th1/Th2 细胞的平衡, 影响抗体介导的破坏作用, 进而参与 ITP 的发病过程。第二, 影响血小板生成与功能: 由于 IL-1 $\beta$  对于造血器官和造血前体细胞的影响, 因此它可以影响血小板的生成。此外, IL-1 $\beta$  也能够影响血小板的凝集和聚集, 影响血栓形成和止血作用。研究表明, ITP 患者 IL-1 $\beta$  水平升高可能影响血小板的生成和功能, 从而造成 ITP 的病理改变。第三, 促进炎症反应: IL-1 $\beta$  在炎症反应中具有一定调节作用, 能促进炎症因子及其他细胞因子的表达, 导致炎症反应加重。当机体内部状态失衡时, 炎症因子的表达和释放都会增加, 导致免疫系统异常激活, 继而通过下述机制参与 ITP 病理过程。

#### 4.2. 原发免疫性血小板减少症患者血清内 IL-23 变化研究情况

IL-23 是一种细胞因子, 与免疫细胞激活和炎症反应密切相关。最新研究表明, 在原发免疫性血小板减少症(ITP)患者中, 血清中 IL-23 水平也明显升高[7]。具体表现为: IL-23 可促进细胞介导的免疫反应, 尤其是促进 Th17 细胞的分化和增殖。而 Th17 细胞在 ITP 的发病中起到了重要作用, 它可以促进炎症反应、破坏机体内稳定的免疫平衡状态, 导致炎症反应和自身免疫进一步升级, 从而使 ITP 病情加重。多项研究显示, IL-23 可以通过抑制 MPL 受体表达、降低 TPO 的效应等路径影响血小板功能, 导致 ITP 患

者血小板生成减少、寿命缩短、抗体介导的破坏加剧等病理过程。由于 IL-23 在 ITP 的病理过程中发挥着重要作用, 因此作为治疗靶点, 对 IL-23 的干预可能会为 ITP 患者带来新的治疗前景。例如, 利用 IL-23 受体抑制剂进行治疗, 抑制其对炎症因子的敏感性, 减轻炎症反应。

#### 4.3. 原发免疫性血小板减少症患者血清内 IL-17 变化研究情况

IL-17 是一种炎症因子, 与免疫细胞激活和炎症反应密切相关。最新研究表明, 在原发免疫性血小板减少症(ITP)患者中, 血清中 IL-17 水平也明显升高。具体表现为: IL-17 可以促进免疫系统炎症反应, 尤其是在促进炎症因子产生和白细胞浸润方面起到重要作用。在 ITP 的病理过程中, 免疫系统异常激活, 导致血小板被破坏, 而 IL-17 则可以加剧这一过程, 使病情进一步恶化。多项研究表明[8], IL-17 可以抑制 TPO 对 Megakaryocyte 的分化和成熟, 并影响血小板的生成和功能, 进一步加剧 ITP 病理过程。由于 IL-17 在 ITP 的病理过程中发挥着重要作用, 因此作为治疗靶点, 对 IL-17 的干预可能会为 ITP 患者带来新的治疗前景。例如, 利用 IL-17 受体抑制剂进行治疗, 可以减轻炎症反应, 缓解 ITP 患者的病情。由此可见, 血清中 IL-17 水平的升高可能是 ITP 病理过程中的一个关键因素, 其促进免疫系统异常激活, 影响血小板功能, 也可能成为新的治疗靶点。但是, 目前 IL-17 在 ITP 治疗中的应用还需要更多的研究来验证其安全性和有效性。

#### 4.4. 原发免疫性血小板减少症患者血清内 IL-22 变化研究情况

IL-22 是一种免疫细胞分泌的细胞因子, 在多种免疫反应和炎症过程中起到重要作用。最近的研究表明, 在原发免疫性血小板减少症(ITP)患者中, 血清中 IL-22 水平也发生了变化。具体情况如下: 一项研究发现, 在 ITP 患者血清中, IL-22 的水平显著升高。这些结果表明, IL-22 可能在 ITP 的免疫病理过程中发挥了重要作用。IL-22 可以促进炎症反应和免疫细胞的活化, 参与免疫细胞介导的组织损伤和修复过程。这些发现表明[9], IL-22 的升高可能与 ITP 的炎症和免疫调节有关。此外值得说明的是, IL-22 可能影响血小板的生成和功能: 虽然目前尚无具体数据表明 IL-22 对血小板的生成和功能有直接影响, 但是其参与免疫调节和炎症反应的作用, 可能会对血小板的正常功能产生间接影响。

#### 4.5. IL-17/IL-17R 是否参与 B 细胞活化导致原发免疫性血小板减少症疾病发生研究情况

IL-17 是一种免疫细胞分泌的细胞因子, 通过结合 IL-17R 受体调节多种细胞的生长和生物学功能, 参与多种炎症和免疫病理过程。现有研究表明, IL-17/IL-17R 在原发免疫性血小板减少症(ITP)的发病中可能起到一定作用。其一, B 细胞活化和抗体产生: IL-17 可以刺激 B 细胞活化和分泌抗体, 从而参与机体的免疫反应。一项研究表明, IL-17 可能通过刺激 B 细胞活化和抗体产生, 参与 ITP 的病理生理过程。这也为实施 IL-17 的治疗提供了新的思路。其二, 免疫调节作用: IL-17 在调节免疫细胞的增殖、迁移和生长方面发挥重要作用。在 ITP 患者中发现, IL-17 水平降低, 可能与其参与免疫调节存在关联。其三, IL-17 与炎症反应: IL-17 在炎症过程中发挥重要作用, 参与多种炎症细胞的积聚和活化。因此, 在 ITP 的病理生理过程中, 与 IL-17/IL-17R 通路相关的炎症反应也可能发挥一定作用[10]。由此可见, IL-17/IL-17R 在 ITP 的发病过程中可能发挥一定作用。虽然具体机制尚不完全清晰, 但其参与免疫调节、B 细胞活化和炎症反应等作用, 提示其可能在 ITP 的病理生理过程中扮演着重要角色。继续深入研究, 有助于揭示 IL-17 和 ITP 之间的关系, 并为治疗提供新思路。

### 5. 原发免疫性血小板减少症患者细胞因子变化研究前景以及相关展望

研究原发免疫性血小板减少症(ITP)患者细胞因子变化的前景是非常广阔的, 因为细胞因子在 ITP 的发病机制和治疗中都非常重要。ITP 的病理生理过程非常复杂, 包括细胞因子、免疫细胞、凝血系统等

多个方面。了解 ITP 患者细胞因子变化情况, 有助于揭示其发病机制和复杂的免疫调节网络, 并为研究治疗靶点提供参考。许多临床用于 ITP 治疗的药物, 以调节免疫系统为主。然而, 许多药物都会有不同程度的副作用, 例如免疫抑制剂会增加感染和肿瘤等风险[11]。探究 ITP 患者细胞因子变化, 有助于开发新的治疗手段, 例如改变特定细胞因子的水平, 以避免传统治疗的不良反应。ITP 患者的治疗选择和方案往往是根据临床表现和实验室检查来进行的。然而, 对于不同的患者来说, 可能会对同样的治疗产生不同的反应[12]。因此, 了解 ITP 患者细胞因子变化情况, 有助于预测治疗效果和结局, 以更加个性化地进行治疗。总而言之, ITP 患者细胞因子变化的研究前景广阔, 有助于深入了解该疾病的发病机制, 为治疗提供新思路, 以及预测治疗效果和结局等, 对未来对抗 ITP 的研究具有很大的促进作用。

## 参考文献

- [1] 朱宗仁, 宋闯迪, 汤宝林. 重组人血小板生成素对难治性特发性血小板减少性紫癜患者血清炎症因子及 Th1/Th2 影响研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(7): 606-609.
- [2] 胡江, 方乐. 特发性血小板减少性紫癜患者外周血 Th1、Th17 细胞及其血清白细胞介素-17、 $\gamma$ -干扰素水平的表达及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(13): 1618-1620+1624.
- [3] 马静瑶, 陈振萍, 吴润晖. 血小板特异性抗体与 ITP 发病、临床特点、治疗及预后效果的关系[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1771-1774.
- [4] 张颖, 刘颖, 王新有, 孙明玲, 王蕾, 王秀娟, 李玲, 郭新红. 血小板膜糖蛋白特异性抗体与 ITP 患者疗效及出血程度的关系[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(4): 382-385.
- [5] 唐煜, 张建江, 杨志晓. 转移因子口服液联合重组人血小板生成素治疗儿童特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(6): 1122-1125.
- [6] 吴友伟, 高瑛, 史丽萍, 赵素平. 核因子  $\kappa$ B 及幽门螺杆菌和细胞毒素相关基因 A 在特发性血小板减少性紫癜发病中的临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 198-202.
- [7] 关明艳. 小儿急性特发性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能的变化[J]. 中国医药指南, 2019, 17(17): 62-63.
- [8] 罗洪强, 钟永根, 封蔚莹. 艾曲波帕联合硫唑嘌呤治疗难治性特发性血小板减少性紫癜的疗效及其对细胞免疫功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(21): 2588-2592.
- [9] 翁捷. 特发性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能变化及临床意义[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(3): 336-338.
- [10] 阮毅燕, 陈瑜毅, 唐文珏, 胡雪桦, 陆盅好, 冯军坛, 谢翠玲, 刘敏成. 特发性血小板减少性紫癜患儿细胞免疫功能变化及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 43-45.
- [11] 王潇, 周郁鸿, 陈小红, 尹利明, 赵燕娜, 沃立科. Th17 细胞在特发性血小板减少性紫癜发病中的作用和意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1833-1836.
- [12] 唐玉蓉, 孙婷婷, 王际亮, 伊心浩. 儿童特发性血小板减少性紫癜 Th 亚群细胞因子测定与骨髓巨核细胞分类的意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1746-1748.