

原发性免疫性血小板减少症常见致病信号通路研究进展

洪佳乐, 郭新红*

新疆医科大学第一附属医院血液病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床常见的自身免疫性出血性疾病, 经过临床一线治疗后仍有相当一部分患者表现为难治或复发。ITP的常见致病信号通路有B细胞受体、Toll样受体信号通路。本文从目前研究常见的细胞信号通路综述ITP发病机制, 为临床研究提供思路和方法。

关键词

原发性免疫性血小板减少症, B细胞受体, Toll样受体, 信号通路

Research Progress of Common Pathogenic Signal Pathways in Primary Immune Thrombocytopenia

Jiale Hong, Xinhong Guo*

Hematology Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a common clinical hemorrhagic autoimmune disease. After first-line treatment, a considerable number of patients still show refractory or relapse. The common pathogenic signal pathways of ITP include B cell receptor and Toll-like receptor signal

*通讯作者。

pathways. This article reviews the pathogenesis of ITP from the common cell signaling pathways currently studied, and provides ideas and methods for clinical research.

Keywords

ITP, BCR, TLRs, Signal Pathway

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

原发性免疫性血小板减少症(Primary immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性异质性疾病,是儿童孤立性低血小板计数的最常见原因[1]。自身抗体致敏的血小板被网状内皮系统中携带 Fc [γ] R 的吞噬细胞破坏起着重要作用。在临床上,如果没有其他血液学异常或其他原因导致血小板减少,并且有特征性的血涂片,就可以诊断为低血小板计数性血小板减少性紫癜[2]。虽然约 50%的典型儿童急性 ITP 发病前会出现病毒或细菌感染,通常在未经治疗的数周至数月内消失,但急性和自行消失的成人病例较少。典型的成人原发性 ITP 与儿童慢性 ITP 在临床上非常相似[3]。据报道,活化的 FCGR2C-ORF 基因型通过改变免疫细胞活化和抑制 Fc [γ] R 的平衡而易患 ITP [4]。短期内糖皮质激素和静脉注射丙种球蛋白治疗 ITP 一般有效,但激素及丙种球蛋白停用后病情易反复,血小板计数水平常难以保持在安全水平以内,脾切除术是一种可能长期有效的治疗方法,但因其导致严重感染、血栓风险、外科损伤等不良反应已逐渐弃用。迄今为止 ITP 的一线治疗方案依然是糖皮质激素维持治疗,包括常规剂量泼尼松与大剂量地塞米松[5],但长期应用存在骨质疏松、股骨头坏死、感染、血糖波动、复发率高等不良反应,且对于不同的 ITP 患者治疗效果也有着一定的差别,存在个体化现象,对于难治性 ITP 往往呈反复发作,迁延不愈,患者的生活质量差,甚至低于癌症患者,这给临床诊断和治疗 ITP 带来了困难。尽管在过去 20 年中,ITP 的病理生理学研究取得了重大进展,但一些患者仍然无法接受各种形式的治疗。ITP 的未来研究应继续探讨导致血小板破坏的机制,并制定新的治疗策略。也许随着我们对 ITP 发展的不同机制的认识,我们可能会找到针对患者特定缺陷的靶向治疗方法[6]。本文从目前研究常见的细胞信号通路综述 ITP 发病机制,为临床研究提供思路和方法。

2. B 细胞受体信号通路

B 细胞受体(BCR)信号通路是适应性免疫系统重要组成部分,在 ITP 的发生发展过程中 B 细胞的免疫激活起着重要作用: B 细胞的免疫异常,导致产生针对血小板和巨核细胞表面膜糖蛋白的自身抗体,引起血小板破坏,导致血小板减少,导致患者发病, B 细胞的免疫激活而产生抗血小板自身抗体介导的血小板破坏是 ITP 的经典发病机制[7]。

BCR 是一种膜内在蛋白复合物,由两条免疫球蛋白重链、两条免疫球蛋白轻链和两条免疫球蛋白 α 和 β 的异二聚体组成。用抗原连接 BCR 后,三种主要的蛋白酪氨酸激酶(PTK)-SRC 家族激酶 LYN, SYK 和 TEC 家族激酶 BTK 被激活。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和磷脂酶 C- γ 2 (PLC- γ 2)是 BCR 信号传导的重要下游效应器[8]。这种信号传导最终导致立即早期基因的表达,进一步激活参与 B 细胞增殖、分化和免疫球蛋白产生以及其他过程的其他基因的表达[9]。来自微生物或自身抗原的持续抗原刺激可引起 BCR 信号

传导的过度激活, 导致恶性 B 细胞的发展和增殖或产生过量的自身免疫性抗体和促进炎症细胞的因子加速疾病的发展。BCR 信号通路对于 B 细胞的活化、增殖和分化起着关键作用, BTK 是 BCR 信号通路关键信号分子, 相关研究已经证实, BCR 信号通路在 ITP 发病机制中, 发挥着关键作用, 靶向抑制 BCR 信号通路为 ITP 治疗提供新疗法[10]。近期的研究表明, BTK 在炎症性疾病, 特别是自身免疫性疾病的发病机制中起着重要作用。自身免疫疾病的特征自我耐受能力丧失、B 细胞异常激活以及随后产生的自身反应抗体[11]。既往大量的 BTK 抑制剂应用于临床治疗肿瘤研究, 随着免疫机制不断研究及补充完善, 现在 BTK 抑制剂也用于治疗自身免疫性疾病, 比如(系统性红斑狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、干燥综合征), 近年来国外二期临床研究显示 BCR 信号通路抑制剂 BTK 抑制剂显著改善了 ITP 患者的血小板计数, 部分进入临床三期试验[12]。BTK 抑制剂可通过抑制 B 细胞活化来影响自身抗体的产生, 并通过 Fc 受体信号阻断抗体介导的免疫细胞活化, 通过抑制脾巨噬细胞中自身抗体或 Fc γ R 信号传导来减少血小板破坏[13]。随着深入研究抑制 BCR 信号通路有望成为 ITP 治疗新靶点。

3. TOLL 样受体信号通路

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是最早发现的一类模式识别受体(Pattern recognition receptor, PRR), 配体与靶细胞表面的 Toll 样受体结合所引发的一系列分子信号。先天免疫是抵御入侵病原体的第一道防线, 通过模式识别受体(PRR)识别微生物配体或病原体相关分子模式(PAMP), 刺激先天免疫细胞上调直接靶向微生物的细胞因子、趋化因子和蛋白质的表达[14]。TLR 是作为模式识别受体(PRR)的跨膜蛋白, 直接结合多种微生物来源的模式基序, 启动先天免疫反应[15]。它们对不同类型的病原体相关分子模式(PAMP)具有亲和力, 例如病毒和细菌的脂多糖或核酸[16]。哺乳动物先天性免疫性的细胞 TLR 表达于巨噬细胞和树突状细胞上, 并对革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌的膜成分有反应[17]。TLR 识别病原体后通过诱导促炎细胞因子的产生和共刺激分子的上调激发先天免疫的快速激活。TLR 信号传导途径分为两组: 导致产生具有快速激活核因子 κ B (NF- κ B)和丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)的促炎细胞因子的 MyD88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径, 以及与诱导乙型肝炎病毒(IFN- β)和干扰素(IFN)诱导型基因相关的 MyD88 非依赖性途径, 以及具有缓慢激活的 NF- κ B 和 MAPK 的树突状细胞的成熟[18]。

研究表明血小板表达 TLR, 10 特别是 TLR4、TLR-7, 通过组织相容性复合体(MHC-II)呈递抗原[19]。TLR 发出激活不同途径的细胞内信号, 包括丝裂原激活蛋白激酶(MAP)、信号转导和转录激活剂(STAT)以及核因子 κ B (NF- κ B)途径, 55 触发效应细胞的快速募集和 APC 的刺激[20]。最近的研究表明, 除了 PAMP 外, TLR 还可以识别受损组织中的分子[16]。血小板中存在 TLR 可能是因为这些细胞可以充当感染的循环哨兵[19]。这可以解释一些 ITP 患者感染期间观察到的疾病恶化。据推测, 由 TLR 识别的病原体引起的感染增加了血小板破坏, 由于与 TLR 的协同作用, 在存在抗血小板抗体的情况下成倍增加, 从而增加了 R-Fc 介导的吞噬作用[21]。反过来, TLR 可以增加抗体的产生, 因为它们激活树突状细胞分泌 B 因子淋巴细胞刺激因子(BlyS), 这与自身抗体水平相关, 因为它们会使 TLR 介导的破坏机制失活。PAMPs 或 DAMPs 通过与相应的 TLRs 结合, 可传递信号导致促炎症细胞因子和共刺激分子的合成和分泌, 并将巨噬细胞和中性粒细胞聚集于炎症部位, 从而促进炎症反应的发生[22] [23] [24]。TLR/MyD88 信号转导通路是目前参与痛风性关节炎发病机制研究最多的信号通路之一, 痛风性关节炎急性发作时, 激活 Toll 样受体, 并与病原体通过 MyD88 依赖性途径触发先天免疫反应并启动下游信号事件, 调节多种相关炎症基因的表达, 通过 MyD88 的 TIR 结构域传递细胞内信号, 进而激活转录因子, 从而促进多种炎症因子的释放, 其中包括 IL-8/IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等产生炎症反应[25] [26]。Yang, WX 等[27]发现通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达, 抑制 DCs 成熟, 减少促炎因子分泌, 可能是治疗免疫性血

小板减少症的作用机制之一。TLRs 信号在启动针对入侵微生物病原体的免疫应答中起着关键作用。TLRs 信号诱导的炎症反应是一种保护性反应, 不仅能确保病原体的清除, 还能修复受损组织[28]。然而, TLR 信号的不当激活可导致一系列促炎性细胞因子和趋化因子的失控释放, 导致炎症性疾病的出现[29]。随着深入研究抑制 TLR/MYD88 信号通路有望成为 ITP 治疗新靶点。

4. 结论

综上所述, ITP 病因机制复杂, 是具有明显异质性的自身免疫性疾病, 因个体差异的不同, 在发病机制、疾病治疗和临床表现等方面同样存在不同。就目前的研究来看, 可能有多种不同免疫机制同时参与同一 ITP 患者的发病, 而且不同 ITP 阶段的病理生理过程也有明显差异。本文从固有免疫及适应新免疫不同信号通路阐述 ITP 发病机制, 进一步拓展了对于 ITP 发病机制的思路和理论依据。

参考文献

- [1] McCrae, K. (2011) Immune Thrombocytopenia: No Longer “Idiopathic”. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **78**, 358-373. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78gr.10005>
- [2] Cines, D.B. and McMillan, R. (2007) Pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Current Opinion in Hematology*, **14**, 511-514. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282ba5552>
- [3] Bergmann, A.K., Grace, R.F. and Neufeld, E.J. (2010) Genetic Studies in Pediatric ITP: Outlook, Feasibility, and Requirements. *Annals of Hematology*, **89**, S95-S103. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0865-9>
- [4] Breunis, W.B., van Mirre, E., Bruin, M., et al. (2008) Copy Number Variation of the Activating FCGR2C Gene Predisposes to Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, **111**, 1029-1038. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-079913>
- [5] 梅恒, 胡豫. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)解读[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(6): 431-432. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.06.023>
- [6] Witkowski, M., Witkowska, M. and Robak, T. (2019) Autoimmune Thrombocytopenia: Current Treatment Options in Adults with a Focus on Novel Drugs. *European Journal of Haematology*, **103**, 531-541. <https://doi.org/10.1111/ejh.13319>
- [7] Erdő-Bonyár, S., Rapp, J., Minier, T., et al. (2019) Toll-Like Receptor Mediated Activation of Natural Autoantibody Producing B Cell Subpopulations in an Autoimmune Disease Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 6152. <https://doi.org/10.3390/ijms20246152>
- [8] Niiro, H. and Clark, E.A. (2002) Regulation of B-Cell Fate by Antigen-Receptor Signals. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 945-956. <https://doi.org/10.1038/nri955>
- [9] Campbell, R., Chong, G. and Hawkes, E.A. (2018) Novel Indications for Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitors, beyond Hematological Malignancies. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, 62. <https://doi.org/10.3390/jcm7040062>
- [10] Wang, S., Guan, Y., Wang, Y., et al. (2018) Reduced PTEN Involved in Primary Immune Thrombocytopenia via Contributing to B Cell Hyper-Responsiveness. *Molecular Immunology*, **93**, 144-151. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.11.010>
- [11] Hofmann, K., Clauder, A.K. and Manz, R.A. (2018) Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **9**, 835. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00835>
- [12] Robak, E. and Robak, T. (2022) Bruton’s Kinase Inhibitors for the Treatment of Immunological Diseases: Current Status and Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 2807. <https://doi.org/10.3390/jcm11102807>
- [13] Kuter, D.J., Efrain, M., Mayer, J., et al. (2022) Riltabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1421-1431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110297>
- [14] McGuire, V.A. and Arthur, J.S. (2015) Subverting Toll-Like Receptor Signaling by Bacterial Pathogens. *Frontiers in Immunology*, **6**, 607. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00607>
- [15] Medzhitov, R. (2001) Toll-Like Receptors and Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **1**, 135-145. <https://doi.org/10.1038/35100529>
- [16] Xu, D., Liu, H., Komai-Koma, M. (2004) Direct and Indirect Role of Toll-Like Receptors in T Cell Mediated Immunity. *Cell Molecular Immunology*, **1**, 239-246.
- [17] Kawai, T. and Akira, S. (2007) TLR Signaling. *Seminars in Immunology*, **19**, 24-32.

- <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.12.004>
- [18] Honda, K., Taniguchi, T. (2006) IRFs: Master Regulators of Signalling by Toll-Like Receptors and Cytosolic Pattern-Recognition Receptors. *Nature Reviews Immunology*, **6**, 644-658. <https://doi.org/10.1038/nri1900>
- [19] Aslam, R., Speck, E.R., Kim, M., *et al.* (2006) Platelet Toll-Like Receptor Expression Modulates Lipopolysaccharide-Induced Thrombocytopenia and Tumor Necrosis Factor-Alpha Production *in Vivo*. *Blood*, **107**, 637-641. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2202>
- [20] Matzinger, P. (2002) The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science*, **296**, 301-305. <https://doi.org/10.1126/science.1071059>
- [21] Semple, J.W., Aslam, R., Kim, M., Speck, E.R. and Freedman, J. (2007) Platelet-Bound Lipopolysaccharide Enhances Fc Receptor-Mediated Phagocytosis of IgG-Opsonized Platelets. *Blood*, **109**, 4803-4805. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-062695>
- [22] Yang, J., Wise, L. and Fukuchi, K.I. (2020) TLR4 Cross-Talk with NLRP3 Inflammasome and Complement Signaling Pathways in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Immunology*, **11**, 724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00724>
- [23] Gaudino, S.J. and Kumar, P. (2019) Cross-Talk between Antigen Presenting Cells and T Cells Impacts Intestinal Homeostasis, Bacterial Infections, and Tumorigenesis. *Frontiers in Immunology*, **10**, 360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00360>
- [24] Hirsch, I., Janovec, V., Stranska, R. and Bendriss-Vermare, N. (2017) Cross Talk between Inhibitory Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif-Signaling and Toll-Like Receptor Pathways in Macrophages and Dendritic Cells. *Frontiers in Immunology*, **8**, 394. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00394>
- [25] Lu, W., Meng, Z., Hernandez, R. and Zhou, C. (2021) Fibroblast-Specific IKK- β Deficiency Ameliorates Angiotensin II-Induced Adverse Cardiac Remodeling in Mice. *JCI Insight*, **6**, e150161. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150161>
- [26] Wang, X., Zhou, J., Yang, J., Wang, S. and Yang, L. (2020) Role of TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling in the Contrast-Induced Injury of Renal Tubular Epithelial Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 115. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9243>
- [27] Yang, W.X., Wu, Y.H., Wang, M.X., *et al.* (2022) Effect of Xijiao Dihuang Combined Prescription on Human Dendritic Cell Function Induced by Lipopolysaccharide. *Journal of Experimental Hematology*, **30**, 1176-1181.
- [28] Mudaliar, H., Pollock, C., Komala, M.G., Chadban, S., Wu, H. and Panchapakesan, U. (2013) The Role of Toll-Like Receptor Proteins (TLR) 2 and 4 in Mediating Inflammation in Proximal Tubules. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **305**, F143-F154. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00398.2012>
- [29] Kim, S.Y., Shin, S., Kwon, M., *et al.* (2021) Suppression of the TRIF-Dependent Signaling Pathway of TLRs by Epoxomicin. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, **354**, e2100130. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100130>