

# BAFF在原发免疫性血小板减少症中的研究进展

王蕾<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10月28日; 录用日期: 2023年11月23日; 发布日期: 2023年11月30日

## 摘要

原发免疫性血小板减少症(ITP)是临床上常见的获得性自身免疫性疾病, 尽管其发病机制尚未被完全阐明, 但多认为B细胞、T细胞所致免疫失调是ITP发病的主要原因。随着研究的深入, 一种对B细胞的生存、分化和免疫球蛋白产生起调节作用的细胞因子——B细胞激活因子(B-cell Activating Factor, BAFF), 在系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征等多种自身免疫系统疾病中起着重要的作用, 并与原发免疫性血小板减少症的发病密切相关。本文将对BAFF的最新功能研究、在免疫系统等疾病中的作用和机制, 以及在ITP领域的最新研究进行全面综述, 为进一步的研究和临床治疗提供理论依据。

## 关键词

B细胞激活因子, 原发免疫性血小板减少症, 研究进展

# Research Progress of BAFF in Primary Immune Thrombocytopenia

Lei Wang<sup>1</sup>, Xinhong Guo<sup>2\*</sup>

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

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

Received: Oct. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Nov. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a common acquired autoimmune disease in clinical

\*通讯作者。

practice. Although its pathogenesis has not been fully elucidated, it is widely believed that immune disorders caused by B and T cells are the main causes of ITP. With the deepening of research, a cytokine that regulates the survival, differentiation, and immunoglobulin production of B cells, B cell activating factor (BAFF), plays an important role in various autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and is closely related to the pathogenesis of primary immune thrombocytopenia. This article will provide a comprehensive review of the latest functional research, roles and mechanisms of BAFF in diseases such as the immune system, as well as the latest research in the field of ITP, providing a theoretical basis for further research and clinical treatment.

## Keywords

B Cell Activating Factor, Primary Immune Thrombocytopenia, 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

自从第一例特发性血小板减少性紫癜(ITP)诊断成功以来, 研究者们一直在努力探索其发病机制及病因。ITP 是一种免疫相关性血小板减少症, 以广泛的黏膜及内脏出血、血小板减少等为特征。它的发病过程涉及到 T 细胞、B 细胞、抗体、巨噬细胞以及其他多种与免疫有关的细胞因子, 越来越多的研究表明, 在 ITP 的发病过程中, BAFF 的表达水平升高, 并且与血小板计数呈负相关, 这表明 BAFF 可能参与了 ITP 的发病过程, 然而, 目前对于 BAFF 在 ITP 中的确切作用机制尚不清楚, 还存在一些问题和不足。例如, 对于 BAFF 的调节机制还不完全明确, 尚未完全了解它与 T 细胞之间的相互作用等, 此外, 对于使用 BAFF 抑制剂作为治疗策略的研究还较为有限, 因此, 本文旨在总结 B 细胞激活因子在原发免疫性血小板减少症中的研究进展, 从而为进一步的研究和临床治疗提供理论依据。通过本文综述, 希望能够促进对于 ITP 发病机制的深入理解, 为未来的研究提供新的方向和目标。

## 2. BAFF 概述

B 细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)是一种 B 细胞特异性细胞因子, 其由潜在 B 细胞激活因子(transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI)和 BAFF 受体(BAFF-R)共同激活 B 细胞, 促进其存活、增殖和分化[1]。BAFF 通过与其受体结合, 激活下游的信号通路, 如 PI3K/AKT、NF- $\kappa$ B 和 MAPK 等, 进而影响 B 细胞的存活、增殖和分化过程。研究还发现, BAFF 通过与 T 细胞共刺激分子 CD40L 相互作用, 促进 T 细胞和 B 细胞之间的相互作用和信号传导, 进一步激活免疫应答[2]。此外 BAFF 还参与调节 B 细胞的表位选择性, 对 B 细胞激活和抗体产生发挥重要作用[3]。同样, BAFF 不仅对 B 细胞的分化成熟有影响, 对 T 细胞的活化、分化也有调控作用[4]。这是由于部分 T 细胞也可表达 BAFF-R, 而 BAFF-R 信号通路的激活可能驱动 T 细胞活化、分化为效应 T 细胞, 并产生  $\gamma$  干扰素和白细胞介素(interleukin, IL)-17 [5] [6]。

## 3. 与自身免疫性疾病

近年来的研究表明, BAFF 在自身免疫疾病的发生和发展中发挥着关键的调节作用。前期研究发现

在系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)患者中存在 BAFF 的过度表达, 而抑制 BAFF 的治疗方法能够有效抑制 SLE 的发展[7], 并且在 BAFF 转基因小鼠中出现 B 细胞异常升高, 并呈现出狼疮样病变, 且 BAFF 在鼠狼疮发生发展过程中高度表达[8], 风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性的自身免疫性疾病, 研究发现 RA 患者外周血中的 BAFF 浓度显著升高, 且与疾病活动性密切相关[9], 在关节炎大鼠中, 抗体的产生和 BAFF 水平存在相关性。随后的转基因动物研究和临床研究表明高表达的 BAFF 水平能够促使抗 dsDNA 抗体、RF 和循环免疫复合物的产生[10]。此外, BAFF 还在干燥综合征等其他自身免疫性疾病中具有重要作用[11]。一项研究[9]揭示了干燥综合征患者外周血中 T 和 B 细胞亚群的异常分布, 研究人员发现, 干燥综合征患者的内源性抗体水平升高, 而外源性抗体水平降低, 与干燥综合征患者体内过高的 BAFF 水平相关。进一步的实验发现, BAFF 通过调节 B 细胞的增殖和活化, 影响了干燥综合征患者体内抗体的产生, 从而影响了免疫系统的平衡。BAFF 在自身免疫疾病中的靶向治疗已显示出一定的应用潜力。通过阻断 BAFF 与其受体的结合、竞争性结合 BAFF 以及靶向抑制 BAFF 基因的表达等方式, 可以有效地减少 BAFF 的活性, 从而改善自身免疫疾病的发展和症状。然而, 目前靶向 BAFF 治疗的临床研究仍处于早期阶段, 还需要进一步的研究来验证其治疗效果和安全性。

#### 4. B 细胞激活因子在原发免疫性血小板减少症中的表达和作用

ITP 是一种由于自身免疫机制异常导致的疾病, 其特点是外周血中血小板数量减少, 致使易出现瘀斑和出血的现象。对于 ITP 的发病机制, 多个因素起到了关键作用。例如, 研究表明细胞免疫、体液免疫、自身抗体以及细胞因子等都与疾病的发生发展过程密切相关[12]。因此, 研究 ITP 的免疫机制及其调控因子, 具有重要的临床意义。近年来的研究显示, B 细胞激活因子(BAFF)不仅仅在自身免疫性疾病中扮演重要的角色, 在 ITP 的发生中也起到了关键作用, 在免疫失衡的状态下, BAFF 的表达升高, 导致 B 细胞过程中的自身抗体生成增加, 并进一步促使抗血小板自身抗体的产生, 从而诱导 ITP 的发生和发展[13]。研究进一步表明, 在患者血浆中, BAFF 的浓度也明显增加, 与 ITP 的疾病活动程度密切相关[12]。这些研究结果揭示了 BAFF 在 ITP 的免疫机制中发挥着重要的调控功能。在 ITP 患儿及成人中, BAFF 的表达水平显著升高[14] [15], 此外, 有研究发现 ITP 患儿的骨髓组织中 BAFF 的表达水平升高, 并且高水平的 BAFF 能够促进 B 细胞的生存和增殖, 从而导致血小板减少症[16], 同样 BAFF 还可以通过调节调节性 T 细胞的作用参与 ITP 的发病过程[17]。近年来, 研究人员对 BAFF 和 Treg 在原发免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)中的作用进行了广泛的研究。在一项研究中, KAE Khalifa 等人[18]通过对 ITP 患者进行研究, 发现在 ITP 患者中, BAFF 的表达水平显著增高, 而 Treg 细胞的数量显著降低。这表明 BAFF 和 Treg 在 ITP 的发病中可能存在共同的影响。相关研究进一步揭示了 BAFF 和 Treg 在 ITP 发病机制中的作用。发现 BAFF 的过度表达可以抑制 Treg 细胞的活性, 导致 Treg 功能降低, 免疫耐受破坏, 从而可能导致 ITP 的发生[17]。除此之外, 而最近一项研究发现, let-7b-5p 的升高与 BAFF 受体(BAFF-R)的增加和 B 细胞存活增加相关, 可能与 ITP 的发病机制有关。而最近一项研究发现, let-7b-5p 的升高与 BAFF-R 的表达增加以及 B 细胞存活之间存在关联[19]。这表明 let-7b-5p 的表达升高可能通过激活 BAFF-R 通路, 增强 B 细胞存活。

未来的研究可以探索 BAFF 在免疫性血小板减少症发病过程中的具体作用机制, 并进一步研究 T 细胞亚群的功能异常是否与该疾病的发生和发展密切相关, 对 BAFF 进行针对性的治疗可以有效地抑制 ITP 的病理过程。例如, 研究证实, 降低 BAFF 浓度的治疗方法, 如使用 BAFF 拮抗剂、单克隆抗体等, 可以有效地减少自身抗体的生成, 从而改善患者的 ITP 症状[20] [21], 这为临床治疗提供了新的思路 and 机会。总的来说, 近年来的研究揭示了 BAFF 在 ITP 发病机制中的关键作用, 并证实了针对 BAFF 的治疗方法在改善患者症状方面的有效性。然而, 目前对于 BAFF 在 ITP 中的具体调控机制以及其与其他免疫因子

的相互作用等方面的研究仍然不完善。因此, 未来的研究工作可以进一步探索这些问题, 以更好地理解和治疗 ITP。

## 5. 研究展望

随着对 B 细胞激活因子(BAFF)在原发免疫性血小板减少症(ITP)中作用的深入研究, 我们对该疾病的认识逐渐加深。未来的研究应重点关注以下几个方面的发展: 1) 寻找新的治疗靶点和方法: 靶向 BAFF 治疗虽然已经显示出一定的疗效, 但仍然存在部分患者对该治疗方法的不响应或复发。因此, 我们需要寻找新的治疗靶点和方法来改善 ITP 患者的治疗效果。一种可能的方法是通过调节 BAFF 受体的表达和功能来干预 BAFF 信号通路, 以达到治疗的效果。此外, 还可以探索针对其他免疫相关分子的靶向治疗方法, 如细胞因子 IL-9 和 Th9 细胞等。这些研究可能为 ITP 的治疗开辟新的途径。2) 深入研究 BAFF 与其他因子的相互作用: ITP 的发病机制是复杂的, 涉及多种免疫细胞和分子的相互作用。因此, 需要进一步探究 BAFF 与其他因子的关系, 以及它们在 ITP 发病机制中的作用。总之, 深入研究 BAFF 在 ITP 中的发病机制, 将对 ITP 的诊断和治疗提供更好的支持, 并有助于改善患者的治疗效果和生活质量。

## 参考文献

- [1] Zhang, Y.D., Tian, J. and Xiao, F. (2021) B Cell-Activating Factor and Its Targeted Therapy in Autoimmune Diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **64**, 57-70.
- [2] 李会婷, 王丹丹, 熬慧娟, 毕慧. B 细胞激活因子在免疫性血小板减少症发病机制中的研究现状[J]. 国际输血及血液病杂志, 2023, 46(1): 19-25.
- [3] Bowman, S.J., Fox, R., Dörner, T., et al. (2022) Safety and Efficacy of Subcutaneous Ianalumab (VAY736) in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Dose-Finding Trial. *Lancet*, **399**, 161-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0)
- [4] Wang, Q.T., Ma, Y.K., Huang, B., et al. (2011) Effect of rhTACI-Ig Fusion Protein on Antigen-Specific T Cell Responses from Keyhole Limpet Haemocyanin Challenged Mice. *Molecular Immunology*, **49**, 380-386.
- [5] Lai, K.L.Q., King, H.K., Zheng, B.J., et al. (2008) Local BAFF Gene Silencing Suppresses Th17-Cell Generation and Ameliorates Autoimmune Arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 14993-14998. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806044105>
- [6] Scapini, P., Hu, Y., Chu, C.L., et al. (2010) Myeloid Cells, BAFF, and IFN- $\gamma$  Establish an Inflammatory Loop That Exacerbates Autoimmunity in Lyn-Deficient Mice. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 1757-1773. <https://doi.org/10.1084/jem.20100086>
- [7] Merrill, J.T., Shanahan, W.R., Scheinberg, M., et al. (2018) Phase III Trial Results with Blisibimod, a Selective Inhibitor of B-Cellactivating Factor, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 883-889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213032>
- [8] Gross, J.A., Johnston, J., Mudri, S., et al. (2000) TACI and BCMA Are Receptors for a TNF Homologue Implicated in B-Cell Autoimmune Disease. *Nature*, **404**, 995-999. <https://doi.org/10.1038/35010115>
- [9] 葛风梅, 王学彬. B 细胞激活因子在风湿性疾病中的研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2017, 40(1): 62-64, 68.
- [10] Thorn, M., Lewis, R.H., Mumbey-Wafula, A., et al. (2010) BAFF Overexpression Promotes Anti-dsDNA B-Cell Maturation and Antibody Secretion. *Cellular Immunology*, **261**, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2009.10.004>
- [11] Dörner, T., Posch, M.G., Li, Y., et al. (2019) Treatment of Primary Sjögren's Syndrome with Ianalumab (VA Y736) Targeting B-Cells by BAFF Receptor 1 Blockade Coupled with Enhanced, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 641-647. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214720>
- [12] 崔清彦, 颀迎新, 王文欣, 等. 免疫性血小板减少症发病机制的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 102-105.
- [13] 黄炜祺, 周咏明. 原发免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4): 339-342.
- [14] 文瑞婷, 杨志刚, 聂丽容, 等. B 细胞活化因子及调节性 T 细胞在免疫性血小板减少症发病中的作用[J]. 广东医科大学学报, 2017, 35(4): 353-355.
- [15] 隋晓. Th9 细胞及 IL-9 在原发免疫性血小板减少症中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学,

2020.

- [16] 吕俊廷, 梁海燕, 姜朝晖. BAFF 在原发免疫性血小板减少症发病中的作用[J]. 临床医学工程, 2018, 25(6): 781-782.
- [17] 朱晓璐, 冯非儿, 王谦明, 王辰骢, 张晓辉. B 细胞激活因子在免疫性血小板减少性症发病机制中的作用[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(48): 3868-3870.
- [18] Khalifa, K.A.E., El-Hawy, M.A., Zeid, H.M.A. and El-Kholy, R.M. (2023) Expression of B-Cell Activating Factor in Pediatric Patients with Immune Thrombocytopenia: A Single Institutional Series and Review of Literature. *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*, **44**, 41-55. <https://doi.org/10.1080/15321819.2022.2114363>
- [19] Wang, Y., Jia, X., Zhou, L., *et al.* (2021) Increased let-7b-5p Is Associated with Enhanced BAFF-R Expression and B Cell Survival in Immune Thrombocytopenia. *International Immunopharmacology*, **93**, Article ID: 107393. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107393>
- [20] 张颖, 付好. B 细胞激活因子在慢性炎症性疾病中研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(12): 145-148.
- [21] 陈筠, 王梅芳, 陈剑芳, 等. 成人原发免疫性血小板减少症 161 例疗效及预后的影响因素分析[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 794-797.