

慢性免疫性血小板减少症患者 BLyS 及其受体 BAFF-R 与血清免疫学指标的相关性*

王婧妍¹ 高大¹ 赵亚男² 陈康³ 闵亚楠¹

(1. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010010; 2. 吉林大学中日联谊医院, 吉林 长春 130031;
3. 青岛大学附属青岛市中心医院, 山东 青岛 266000)

【摘要】 目的 探讨慢性免疫性血小板减少症(ITP)患者 B 淋巴细胞刺激因子(BLyS)及其受体 B 淋巴细胞刺激因子受体(BAFF-R)与血清免疫学指标的相关性。方法 纳入内蒙古医科大学附属医院血液科 2020 年 1 月—2022 年 1 月住院的 ITP 患者 50 例行回顾性分析,将其设为观察组,另选取同期本院体检中心接诊的 50 例健康体检者,将其设为对照组。检测并比较两组血清 BLyS、BAFF-R、免疫学指标。将观察组患者按疾病严重程度分为轻度组(11 例)、中度组(29 例)、重度组(10 例),比较不同严重程度组血清 BLyS、BAFF-R、免疫学指标;ITP 患者均给予地塞米松、丙种球蛋白、泼尼松等对症治疗,比较预后不良组、预后良好组血清 BLyS、BAFF-R、免疫学指标, Pearson 分析 BLyS、BAFF-R 与免疫学指标的相关性,绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析 BLyS、BAFF-R、免疫学指标对 ITP 患者预后不良的预测效能。结果 观察组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于对照组($P < 0.05$)。重度组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于中度组、轻度组($P < 0.05$)。预后不良组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于预后良好组($P < 0.05$)。BLyS、BAFF-R 与 IgG、IgA、IgM 均呈正相关性($P < 0.05$)(r 值 = 4.034、3.986、4.134、3.964、4.006、4.086)。BLyS、BAFF-R、IgG、IgA、IgM 联合检测预测 ITP 预后不良的 AUC 是 0.801(95% CI: 0.734~0.959),灵敏度、特异度分别是 93.62%、90.24%,均高于单独检测($P < 0.05$)。结论 ITP 患者 BLyS 及其受体 BAFF-R 表达量随着疾病的加重会逐渐增高,与血清免疫学指标 IgG、IgA、IgM 均呈正相关性,联合检测可提高对预后不良的预测灵敏度及特异度,具有一定的参考价值。

【关键词】 慢性免疫性血小板减少症; B 淋巴细胞刺激因子; B 淋巴细胞刺激因子受体; 免疫学指标

【中图分类号】 R558⁺.2 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.013

Correlation analysis of BLyS and its receptor BAFF-R with serum immunological indexes in patients with chronic immune thrombocytopenia

WANG Jingyan¹, GAO Da¹, ZHAO Yanan², CHEN Kang³, MIN Yanan¹

(1. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China;
2. China-Japan Friendship Hospital, Jilin University, Changchun 130031, China;
3. Qingdao Central Hospital, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between B lymphocyte stimulating factor (BLyS) and its receptor B lymphocyte stimulating factor receptor (AFF-R) and serum immunological indexes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Fifty cases of ITP patients admitted to the hematology department of our hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the observation group for retrospective study, and 50 cases of healthy physical examination patients admitted to the physical examination center of our hospital during the same period were selected as the control group. Serum BLyS, AFF-R and immunological indexes of the two groups were detected and compared. Serum BLyS, AFF-R and immunological indexes were compared in different severity groups. All ITP patients were given symptomatic treatment such as dexamethasone, gamma globulin and prednisone. Serum BLyS, AFF-R and

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700110)

通讯作者:高大, Tel: 18631820948

引用本文:王婧妍, 高大, 赵亚男, 等. 慢性免疫性血小板减少症患者 BLyS 及其受体 BAFF-R 与血清免疫学指标的相关性[J]. 西部医学, 2024,

36(10):1480-1485. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.013

immunological indexes were compared between the poor prognosis group and the good prognosis group. The correlation between BLyS, AFF-R and immunological indexes was analyzed by Pearson, receiver operating curve (ROC) was drawn, and area under the curve (AUC) was calculated. To analyze the predictive efficacy of BLyS, AFF-R and immunological indexes for poor prognosis in patients with ITP. **Results** Serum BLyS, AFF-R, peripheral blood IgG, IgA and IgM in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). Serum BLyS, AFF-R, peripheral blood IgG, IgA and IgM in severe group were higher than those in moderate and mild groups ($P < 0.05$). Serum BLyS, AFF-R, peripheral blood IgG, IgA and IgM in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P < 0.05$). BLyS, AFF-R were positively correlated with IgG, IgA and IgM ($P < 0.05$) ($r = 4.034, 3.986, 4.134, 3.964, 4.006, 4.086$). The AUC of BLyS, AFF-R, IgG, IgA and IgM in predicting poor prognosis of ITP was 0.801 (95%CI:0.734-0.959), and the sensitivity and specificity were 93.62% and 90.24%, respectively, higher than that of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of BLyS and its receptor AFF-R in ITP patients will gradually increase with the aggravation of the disease, and are positively correlated with serum immunological indexes IgG, IgA and IgM. Combined detection can improve the sensitivity and specificity of predicting poor prognosis, which has certain reference value.

【Key words】 Chronic immune thrombocytopenia; B lymphocyte stimulating factor; B lymphocyte stimulating factor receptor; Immunological index

慢性免疫性血小板减少症(Immune thrombocytopenia, ITP)是一种自身免疫性疾病,由于血小板破坏导致血小板计数(PLT)减少,在儿童时期的发病率较高,具体表现为瘀点、瘀斑、黏膜及皮肤出血等^[1-2]。据调查^[3]显示:初诊 ITP 患者中将近有 20% 的患者会发展成为慢性 ITP。ITP 的发病机制复杂,目前临床普遍认为该病的发生与细胞免疫、体液免疫介导的巨噬细胞质量异常、数量异常以及血小板过度破坏等有关,成为目前临床研究的热点与重点。B 淋巴细胞刺激因子(B-lymphocyte stimulator, BLyS)是一种新型的跨膜蛋白,属于肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)超家族成员,具有刺激 B 细胞生长等作用,共有三种受体,分别是 B 淋巴细胞刺激因子受体(B lymphocyte stimulating factor receptor, BAFF-R)、穿膜蛋白活化物、B 细胞成熟抗原,其中 BAFF-R 是唯一一个特异性抗体^[4]。BLyS 结合其受体 BAFF-R,可刺激免疫反应以及 B 淋巴细胞增殖分化。本研究探讨 ITP 患者 BLyS 及其受体 BAFF-R 与血清免疫学指标的相关性,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入内蒙古医科大学附属医院 2020 年 1 月—2022 年 1 月住院的 50 例 ITP 患者行回顾性分析,并将其设为观察组,另选取同期本院体检中心接诊的 50 例健康体检者设为对照组。观察组患者按疾病严重程度分为轻度组(11 例)、中度组(29 例)、重度组(10 例)。该研究经医院伦理委员会审批。

1.2 诊断及纳入、排除标准 诊断标准:观察组均符合《中国成人血小板减少症诊疗专家共识》^[5]中对“ITP”诊断标准:①外周 PLT 多次检测结果:减少。②骨髓象检查:巨核细胞正常或增多。③查体:肝脏轻度增大或不大。④具备以下 5 点中的任意一点:血

小板检测寿命缩短;血小板相关 C3 增多;血小板相关抗体 IgG 增高;脾脏期初治疗有效;泼尼松治疗有效。纳入标准:①年龄>18 周岁,不限男、女。②近 1 月未接受过血液输注、丙种球蛋白、激素等药物治疗。③临床资料完整、齐全。④近 1 月无疫苗接种史。⑤视听、沟通能力均正常,配合度良好。⑥患者及家属均知情本研究目的,并自愿参与。排除标准:①合并骨髓增生异常综合征、白血病、再生障碍性贫血、系统性红斑狼疮等疾病。②哺乳期、妊娠期女性。③合并全身严重感染性疾病者。④肾肝功能异常者,例如血肌酐(Scr) ≥ 1.5 倍正常值上限(ULN),谷草转氨酶(AST) ≥ 1.5 倍 ULN 或谷丙转氨酶(ALT) ≥ 1.5 倍 ULN 或总胆红素 ≥ 1.5 倍 ULN。⑤先天或后天免疫功能异常者。⑥合并狂躁症、焦虑症等精神障碍疾病者。⑦同期参与其他研究或中途由于病情变化从本研究退出者。⑧合并艾滋病、梅毒、肝炎等传染性疾病者。⑨合并颅内出血、脑梗死、心力衰竭等疾病者。⑩既往存在血栓病史者。⑪继发性血小板减少症。

1.3 疾病严重程度分级标准^[6] 出血点较少,或存在小瘀斑,PLT 计数在 $20 \sim 100 \times 10^9/L$ 为轻度。出血点较多,瘀斑较大,直径在 5 cm 以上,消化道、鼻、牙龈反复出血,偶见呕血、血便、血尿等症状,PLT 计数在 $10 \sim 20 \times 10^9/L$ 为中度。全身广泛性分布出血点、大瘀斑,咽部、口腔、牙龈存在出血性症状,偶尔可见颅内出血、内脏出血,PLT $< 10 \times 10^9/L$ 为重度。

1.4 方法 ①BLyS、BAFF-R 检测方法:抽取患者空腹静脉血 5 mL,观察组患者以入院 24 h 内空腹静脉血为主,对照组患者以体检时采集的空腹静脉血为主。离心 10 min,离心速率 4 000 r/min,离心半径 8 cm,将上层清液分离后放置在 -80°C 环境待检,将等量淋巴细胞分离液分离出 PBMC,总 RNA 采用

TRIZOL 法提取,采用紫外分光光度计、凝胶电泳测量总 RNA 的浓度、质量,计算总 RNA 含量,将 RNA 抑制酶加入,保存在 -80 °C 环境,逆转录总 RNA 成 cDNA,内参为 β -actin, BlyS、BAFF-R 的内参基因在 PCR 管中进行扩增处理,20 μ L 的总反应体系,2 μ LcDNA 模板,上游以及下游引物各 5 μ L, BlyS 上游引物序列是 5'-AGAAACACGCACGCCGTACG-3',下游引物序列是 5'-ACAGGCGGACGGCTTAT-ACC-3',扩增长度是 117 bp,退火条件及延伸条件分别是 60 °C 1 min,68 °C 30 s。BAFF-R 上游引物序列是 5'-GCACAGGCACGCAAAGCAG-3',下游引物序列是 5'-AACGGAACGAGACGAAAG-3',扩增长度是 93 bp,退火条件及延伸条件分别是 62 °C 1 min,68 °C 30 s,共计 40 个循环,所有采集的标本均应进行复管检测,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 BlyS、BAFF-R 表达量。

②免疫学指标:血液采集及制备方法均与①一致,采用免疫散射比浊法检测 IgG、IgA、IgM。③治疗方法:轻度患者:给予 1 mg/kg·d 地塞米松(国药准字 H51020723;规格:1 mL:5 mg;生产企业:成都天台山制药有限公司),静脉滴注,每日最大剂量应控制在 15 mg 以内;PLT 计数复常后,给予 1.5~2.0 mg/kg·d 泼尼松(国药准字 H31020675;规格:5 mg;生产企业:天津信谊津津药业有限公司),口服,根据病情改善情况逐渐减少药物剂量。中重度患者,地塞米松用法、用量均与轻度患者一致,同时给予 400 mg/kg·d 丙种球蛋白(国药准字 S10970034;规格:0.3 mL:0.3 g;生产企业:华兰生物工程股份有限公司),静脉注射;PLT 计数复常后,给予泼尼松口服,具体口服方法与轻度患者一致。治疗期间患者应遵循低胆固醇、低钠饮食,多吃铁含量丰富的绿色蔬菜,食用荷叶、红枣、银耳等具有凝血止血成分的食物,连续治疗 1 周。

1.5 观察指标 比较两组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标,比较不同严重程度组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标,比较预后不良组、预后良好组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标,经 4 周期治疗,瘀点、瘀斑、黏膜及皮肤出血等症状消失,PLT 计数较治疗前升高是预后良好,反之即为预后不良。

1.6 统计学分析 数据处理选择 SPSS 26.0 软件,正态分布计量资料,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验及 F 检验,计数资料采用 χ^2 检验,若理论频数 <1 时取精确概率值,两组等级资料的比较采用 Ridit 分析,以“[$n/(\%)$]”表示,Pearson 分析 BlyS、BAFF-R 与免疫学指标的相关性,绘制受试者工作曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC),分析 BlyS、BAFF-R、免疫学指标对 ITP 患者预后不良的预测效能,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 观察组中男 28 例、女 22 例;年龄 28~59 岁,平均(43.26±3.14)岁;疾病严重程度:轻度 11 例、中度 29 例、重度 10 例;病程 1~6 年,平均(3.52±0.67)年;体质指数(BMI)在 20~27 kg/m²,平均(23.16±1.11) kg/m²;对照组中男 26 例、女 24 例;年龄 29~56 岁,平均(43.11±3.24)岁;BMI 21~27 kg/m²,平均(23.19±1.07) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标比较 观察组血清 BlyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.3 不同严重程度组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标比较 重度组血清 BlyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于中度组、轻度组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum BlyS, BAFF-R and immunological indexes between the two groups

组别	n	BlyS(μ g/L)	BAFF-R(ng/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
观察组	50	125.62±25.66	3 584.62±384.16	18.34±4.62	3.52±0.46	3.05±0.26
对照组	50	82.16±13.62	2 281.64±105.46	9.62±3.16	1.76±0.26	1.26±0.11
<i>t</i>		10.578	23.128	11.016	23.553	44.834
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同严重程度组血清 BlyS、BAFF-R、免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum BlyS, BAFF-R and immunological indexes in different severity groups

组别	n	BlyS(μ g/L)	BAFF-R(ng/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
重度组	10	140.62±29.66 ^②	4 041.95±81.66 ^②	22.66±5.16 ^②	4.62±1.25 ^②	4.34±0.84 ^②
中度组	29	128.62±16.05 ^①	3 746.05±56.33 ^①	18.38±3.82 ^①	3.34±1.04 ^①	3.06±0.62 ^①
轻度组	11	104.09±10.46 ^{①②}	2 743.27±40.46 ^{①②}	15.22±2.06 ^{①②}	2.99±0.64 ^{①②}	1.85±0.34 ^{①②}
<i>F</i>		11.023	1512.39	9.926	7.824	41.784
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,① $P < 0.05$;与中度组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 预后不良组、预后良好组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于预后良好组 ($P < 0.05$), 免疫学指标比较 预后不良组血清 BLyS、BAFF-R、见表 3。

表 3 预后不良组、预后良好组血清 BLyS、BAFF-R、免疫学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum BLyS, BAFF-R and immunological indexes between poor prognosis group and good prognosis group

组别	n	BLyS($\mu\text{g/L}$)	BAFF-R(ng/L)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
预后不良组	8	143.66 \pm 34.62	3 945.92 \pm 284.66	23.64 \pm 5.06	4.52 \pm 0.74	4.26 \pm 0.34
预后良好组	42	122.19 \pm 20.62	3 515.80 \pm 134.66	17.33 \pm 3.91	3.32 \pm 0.52	2.82 \pm 0.16
t		2.400	6.748	3.992	5.580	18.969
P		0.020	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 BLyS、BAFF-R 与免疫学指标的相关性
BLyS、BAFF-R 与 IgG、IgA、IgM 均呈正相关性 ($P < 0.05$), 见表 4、图 1A~F。

2.6 BLyS、BAFF-R、免疫学指标对 ITP 预后不良的预测效能
BLyS、BAFF-R、IgG、IgA、IgM 联合检测预测 ITP 预后不良灵敏度及特异度均高于单独检测 ($P < 0.05$)。见表 5、图 2。

表 4 BLyS、BAFF-R 与免疫学指标的相关性

Table 4 Correlation between BLyS, BAFF-R and immunological indexes

指标	BLyS		BAFF-R	
	r	P	r	P
IgG	4.034	<0.001	3.964	<0.001
IgA	3.986	<0.001	4.006	<0.001
IgM	4.134	<0.001	4.086	<0.001

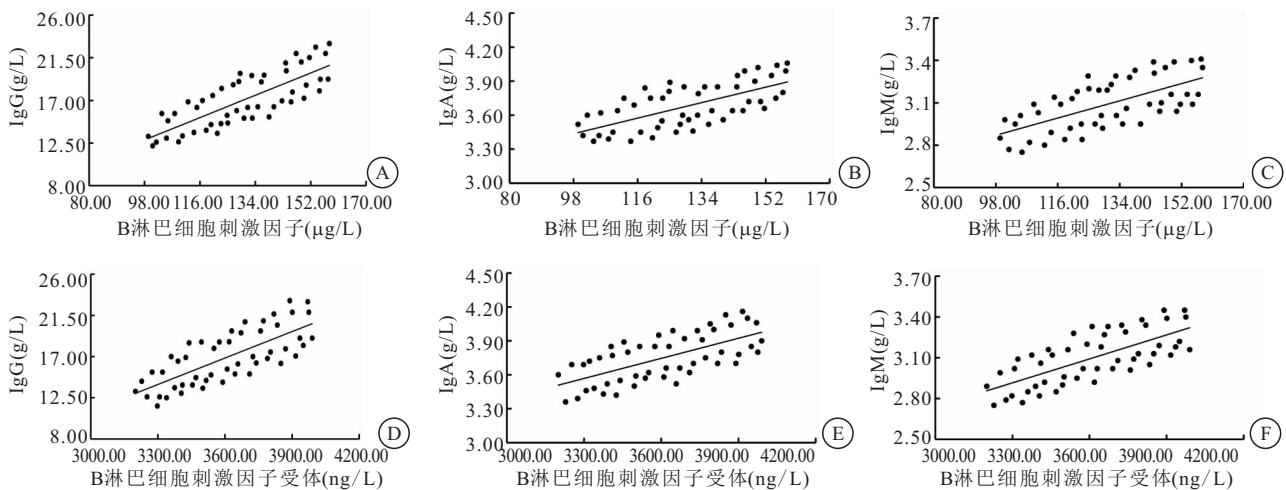


图 1 BLyS、BAFF-R 与免疫学指标的相关性

Figure 1 Correlation between BLyS, BAFF-R and immunological indexes

注: A. BLyS 与 IgG 呈正相关性 ($r=4.034$); B. BLyS 与 IgA 呈正相关性 ($r=3.986$); C. BLyS 与 IgM 呈正相关性 ($r=4.134$); D. BAFF-R 与 IgG 呈正相关性 ($r=3.964$); E. BAFF-R 与 IgA 呈正相关性 ($r=4.006$); F. BAFF-R 与 IgM 呈正相关性 ($r=4.086$)。

表 5 BLyS、BAFF-R、免疫学指标对 ITP 预后不良的预测效能

Table 5 Prediction efficacy of BLyS, BAFF-R and immunological indicators for poor prognosis of ITP

因素	Cut-off	标准误	AUC	95%CI	P	灵敏度 (%)	特异度 (%)
BLyS($\mu\text{g/L}$)	128.94	0.158	0.668	0.596~0.764	<0.001	78.99	75.85
BAFF-R(ng/L)	3 895.46	0.152	0.685	0.604~0.804	<0.001	80.63	76.58
IgG(g/L)	17.85	0.173	0.601	0.513~0.734	<0.001	73.69	70.46
IgA(g/L)	3.85	0.169	0.613	0.522~0.745	<0.001	75.16	73.94
IgM(g/L)	3.07	0.165	0.619	0.537~0.764	<0.001	77.85	75.04
联合检测	—	0.010	0.801	0.734~0.959	<0.001	93.62	90.24

3 讨论

ITP 是一种由于免疫介导引发的出血性疾病, 目前临床对于 ITP 的发病机制尚不明确, 普遍认为 ITP 的发生与体液、细胞免疫失衡有关, T 细胞介导的免

疫功能紊乱成为临床研究的热点与重点^[7-8]。正常情况下, 免疫应答与各类细胞因子以及免疫细胞有关, 例如 T 细胞活化、增殖、凋亡等^[9-10]。ITP 患者由于细菌感染、病毒感染、自身免疫缺陷等因素的影响, 体内

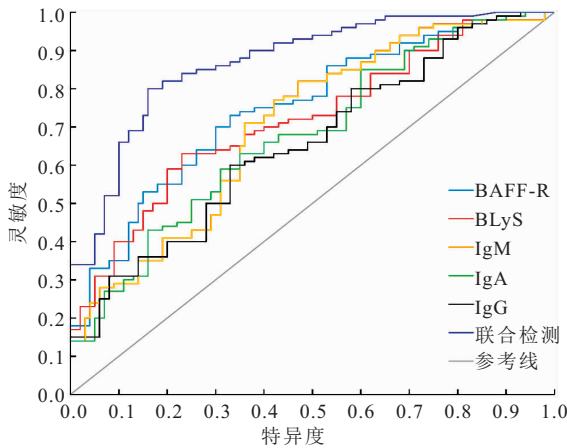


图 2 BLyS、BAFF-R、免疫学指标预测 ITP 预后不良 ROC 曲线图

Figure 2 ROC curve of BLyS, BAFF-R and immunological indicators predicting the prognosis of ITP

会产生 IgG、IgA、IgM 等血小板抗体，破坏血小板，引起 PLT 降低，具体表现为瘀点、瘀斑、黏膜及皮肤出血等^[11-12]。BLyS 是一种新型的免疫调节因子，属于 B 淋巴细胞的共刺激因子，对 B 细胞可产生强烈刺激作用，可诱导机体分泌免疫球蛋白，影响机体免疫功能^[13-14]。由此可见，BLyS 在 ITP 发病中具有一定作用，而 BAFF-R 是 BLyS 受体中最具有特异性的，是目前临床研究的热点。

BLyS 是 1999 年发现的 TNF 家族新成员，又被称为 zTNF4、TNFSF13B、TNFSF20、THANK、TAIL-1、BAFF，是 2 型跨膜蛋白，通过结合 BAFF-R、穿膜蛋白活化物 (Transmembrane activator and CAML interactor, TACI)、B 细胞成熟抗原 (B Cell Maturation Antigen, BCMA) 参与到 T 淋巴细胞、B 细胞增殖、分化中，在维持免疫系统稳定性方面发挥着重要作用^[15-16]。本研究显示，观察组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于对照组，说明 ITP 患者血清 BLyS、BAFF-R 及相关免疫学指标水平均较高。分析可能为 BLyS 与其他的 TNF 家族成员增殖诱导配体同源性较高，表达于激活的中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞中。BLyS 可刺激机体 B 细胞增殖，数量增多，在不断受到内源性抗体的刺激下，机体免疫球蛋白水平及自身抗体效价升高。高水平的 BLyS 会对自身反应性 B 细胞产生优先刺激作用，出现免疫耐受突破，分化出浓度较高的 IgG、IgA、IgM，进一步说明了血清 BLyS 表达量增高，会激活 ITP 患者自身免疫反应，促进免疫球蛋白增高，这也是诱导 ITP 患者病情发生、加重的原因之一。有研究^[17-18]证实，ITP 患者普遍存在淋巴细胞、B 细胞失调。ITP 患者由于免疫紊乱，T 细胞会降低骨髓巨噬

细胞的活性，刺激 Th2 细胞释放大量的促炎因子，导致血清 IL-6、IL-4 等促炎因子水平升高，相关抑炎因子水平降低，Th1 细胞与 Th2 细胞的免疫稳态失衡^[19]。而促炎因子会不断刺激树突状细胞、局部单核巨噬细胞释放大量的 BLyS，从而导致血清 BLyS 水平增高。BAFF-R 是 BLyS 受体中的唯一一个特异性受体，是 BJAB B 细胞系经 BAFF 筛选的一种 II 型跨膜蛋白，全长 184 个氨基酸，协同其他 TNF 受体家族成员，形成 CRD，BLyS 刺激 B 细胞主要依赖于 BAFF-R 途径^[20-21]。故临床在治疗 ITP 时，可考虑给予 BAFF-R 融合蛋白，与 BLyS 结合，将 BAFF-R 结合 BLyS 的途径阻断，抑制 B 细胞增殖、分化功能，从而降低抗体水平。

本研究提示，重度组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于中度组、轻度组。说明 ITP 患者病情越重，血清 BLyS、BAFF-R 及免疫学指标表达量越高，认为血清 BLyS、BAFF-R 及免疫球蛋白指标不仅参与了 ITP 的发生、发展，还与 ITP 疾病严重程度有关，在 ITP 过程中加强血清 BLyS、BAFF-R、免疫球蛋白指标动态监测对疾病治疗具有重要的指导意义。分析可能为血清 BLyS 表达量增高，会通过 BAFF-R 途径刺激机体产生相关抗体，形成大量的免疫复合物，消耗大量补体，进一步削弱机体免疫功能，加重 ITP 患者病情。另外，在 ITP 患者疾病进展的过程中，体液免疫、细胞免疫失衡现象会逐渐加重^[22-23]。BAFF-R 基因异常表达会引起外周 B 细胞减少，阻断外周 B 细胞在 T1 与 T2 之间的转换，损伤边缘区 B 细胞，破坏滤泡 B 细胞区，增高外周血 IgG、IgA、IgM 水平。外周血 B 细胞在发育过程中 BAFF-R 信号通路具有重要调节作用。本研究结果提示，预后不良组血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 均高于预后良好组。说明血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 水平增高，提示患者预后不良，应当引起临床的重视与关注。分析可能为高水平的 BLyS、BAFF-R 会刺激 B 细胞，激活各类凋亡相关蛋白，其中 IgG、IgA、IgM 水平会明显升高，进一步加快 PLT 凋亡，降低 PLT 水平，促进 ITP 疾病进展。

本研究结果提示，BLyS、BAFF-R 与 IgG、IgA、IgM 均呈正相关性。说明随着血清 BLyS、BAFF-R 表达量增高，免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 水平也会增高，以上指标异常表达共同参与了 ITP 疾病进展，临床可通过检测血清 BLyS、BAFF-R 表达量，评估患者免疫功能。在 ITP 治疗期间，及早对患者预后做出准确的判断，有助于指导临床调整治疗方案，最大限度改善患者预后。本研究通过绘制 ROC 曲线，分析了

BLyS、BAFF-R、IgG、IgA、IgM 联合与单独检测在预测 ITP 患者预后不良方面的灵敏度及特异度, 结果发现联合检测的曲线下面积是 0.801, 95%CI 是 0.734~0.959, 灵敏度及特异度均比单独检测高, 弥补了单一检测的不足, 有助于医生在治疗过程中及早筛查出预后不良的患者, 为早期给予针对性治疗提供科学、可靠的参考依据。

本研究存在几点不足, 例如样本病例数较小, 以回顾性研究为主, 病例均来自于同一医院, 病例选取时限较短, 对结果的代表性、一般性、普遍性等有所影响, 因此, 仍旧需要临床扩大样本病例数, 展开多中心、大样本前瞻性研究, 增加不同医院病例, 延长病例选取时限, 为评估血清 BLyS、BAFF-R、血清免疫学指标在 ITP 疾病诊治过程中的临床价值提供更多依据。

4 结论

ITP 患者血清 BLyS、BAFF-R 表达量均较高, 与外周血 IgG、IgA、IgM 均呈正相关, 共同参与了 ITP 患者免疫功能紊乱, 血清 BLyS、BAFF-R、外周血 IgG、IgA、IgM 水平增高, 意味着患者 ITP 患者病情加重、预后较差, BLyS、BAFF-R 与免疫学指标联合可提高对预后不良的预测灵敏度及特异度, 辅助临床及早展开针对性治疗, 值得参考、推广及借鉴。

【参考文献】

- [1] NISHIURA N, KASHIWAGI H, AKUTA K, *et al.* Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti- α IIb β 3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4):760-771.
- [2] 张扬, 白菊, 张王刚, 等. 原发免疫性血小板减少症激素敏感与抵抗者血清蛋白质组学的研究[J]. *西部医学*, 2021, 33(12):1802-1806.
- [3] 闫彦睿, 王志银, 李培岭, 等. 调节性 T 细胞和淋巴细胞亚群在儿童免疫性血小板减少症发病中的意义[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(2):129-132, 136.
- [4] 刘冲, 郝赵伟, 王会平, 等. 可溶性 B 淋巴细胞刺激因子原核表达及其单克隆抗体制备[J]. *生物学杂志*, 2021, 38(3):108-111.
- [5] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7):498-510.
- [6] 岐锦, 王静, 姚秀坤. 特发性免疫性血小板减少症患儿血清中 ITGB3 和 PRDX6 水平及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(24):2949-2953.
- [7] MAHÉVAS M, AZZAOU I, CRICKX E, *et al.* Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial[J]. *Haematologica*, 2021, 106(9):2449-2457.
- [8] 全日城, 王子卿, 许勇钢, 等. 益气温阳汤治疗慢性免疫性血小板减少症免疫细胞调控机制及 GATA-3 通路对血小板计数预测价值研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(10):1653-1657.
- [9] 刘晶, 肖娟. 细胞自噬在儿童免疫性血小板减少症发生机制中的作用[J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(5):294-297.
- [10] 周虎, 杨静宜, 徐佩佩, 等. 神经纤毛蛋白-1(NRP-1)在原发免疫性血小板减少症发病机制中的作用[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(2):146-150.
- [11] 宾琼, 王丹, 喻娟娟, 等. 骨髓淋巴细胞比例对免疫性血小板减少症预后的预测价值[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2021, 26(2):75-79.
- [12] HAN B, KIM H J, YHIM H Y, *et al.* Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(7):1435-1445.
- [13] 徐辉, 陈永平. 类风湿关节炎患者 RANK、RANKL、caspase-1、IL-18、IL-33 及 BAFF-R 水平表达情况[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(2):100-103.
- [14] 何易祥, 赵宇昊, 高昭, 等. B 淋巴细胞及相关细胞因子在骨免疫系统对破骨细胞分化的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(29):4709-4714.
- [15] 刘焕, 刘君, 张真. TNF- α 、IL-6、BlyS、APRIL 水平在病毒性脑炎诊断及预后评估中的应用价值[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(3):321-325.
- [16] 蔡志波, 林艳, 陈英虎, 黄琴苕在胶原蛋白诱发性关节炎小鼠中抑制 BlyS 介导的 Th17 细胞分化和炎症反应[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(7):1294-1301.
- [17] 旷文勇, 郑敏翠, 李婉丽, 等. 原发性免疫性血小板减少症儿童调节性 B 细胞及淋巴细胞亚群免疫功能失调[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(9):1321-1325.
- [18] 王宗平. 重组人血小板生成素对原发免疫性血小板减少症患者免疫功能及血小板参数的影响[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(20):3440-3442.
- [19] 王文芳, 王绪松, 谭三阳, 等. 儿童原发免疫性血小板减少症 miR-106b-5p 的表达及其与 T 细胞的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(4):411-416.
- [20] 曾辉, 王进峰, 尚松, 等. PD-L1 和 BAFF-R 在胃弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国现代手术学杂志*, 2019, 23(1):1-6.
- [21] 蒋荔, 徐鹏, 吕志国, 等. 芪参地黄颗粒对实验性自身免疫性重症肌无力大鼠 B 细胞介导的免疫机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(3):432-436.
- [22] 赵萌, 金立方, 李小丰, 等. 原发免疫性血小板减少症 miR-NA181a-5p 表达与 Treg/Th17 失衡关系的研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(1):237-243.
- [23] 旷文勇, 郑敏翠, 李婉丽, 等. 原发性免疫性血小板减少症儿童调节性 B 细胞及淋巴细胞亚群免疫功能失调[J]. *中国医师杂志*, 2021, 23(9):1321-1325.

(收稿日期:2023-05-07;修回日期:2024-01-22;编辑:王小菊)