

罗普司亭治疗原发免疫性血小板减少症相关免疫调节及临床疗效分析

张裴昕*, 胡嘉丽, 李梦瑶, 张红霞#

石河子大学第一附属医院, 新疆 石河子

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月14日

摘要

目的: 旨在评估罗普司亭治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症(Primary Immune Thrombocytopenia, ITP)的临床疗效, 并深入探究其潜在的免疫调节机制。方法: 本研究募集30例对一线标准治疗(糖皮质激素及免疫球蛋白)应答不佳的慢性ITP患者, 予以罗普司亭皮下注射(起始剂量1 $\mu\text{g/kg/周}$)治疗, 疗程4周。分别于干预前、后采集患者外周血样本, 系统评估血小板计数、淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体水平以及血清细胞因子水平。同时, 设立26名健康志愿者作为对照, 以明确基线细胞因子状态。统计学分析采用配对t检验或Wilcoxon符号秩和检验。结果: 罗普司亭干预后, 患者血小板计数显著提升(由 $16.27 \pm 11.06 \times 10^9/\text{L}$ 升至 $171.50 \pm 86.57 \times 10^9/\text{L}$, $P < 0.001$)。免疫学检测结果显示, 淋巴细胞亚群发生重塑: $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞(503.13 ± 423.63 vs. 828.23 ± 426.66 cells/ μL , $P = 0.005$)与自然杀伤(NK)细胞(104.80 ± 86.10 vs. 207.02 ± 132.89 cells/ μL , $P = 0.001$)绝对计数显著上升, 同时血清IgG水平降低(16.90 ± 7.35 vs. 13.22 ± 4.13 g/L, $P = 0.019$)。细胞因子失衡状态得到纠正: 促炎因子IL-17A (10.12 ± 7.24 vs. 1.76 ± 1.48 pg/mL, $P < 0.001$)与IL-5 (7.71 ± 6.83 vs. 1.97 ± 2.38 pg/mL, $P < 0.001$)水平明显下降, 而抗炎/调节性因子IL-10 (7.95 ± 5.70 vs. 13.08 ± 9.80 pg/mL, $P = 0.016$)及TGF- β (445.93 ± 160.86 vs. 1085.13 ± 425.30 pg/mL, $P < 0.001$)表达显著上调。患者肝肾功能及血脂均在治疗期间维持稳定。结论: 本研究表明, 罗普司亭除发挥强效促血小板生成作用外, 尚具备免疫调节功能。其机制可能与上调TGF- β 表达、抑制Th17/Th2极化、重塑淋巴细胞亚群及调节体液免疫应答相关, 从而系统性地纠正ITP的免疫失衡状态, 为阐释该药诱导免疫耐受的潜在机制提供了新的理论依据。

关键词

罗普司亭, 原发性免疫性血小板减少症, 淋巴细胞亚群, 细胞因子, 免疫调节

*第一作者。

#通讯作者。

Analysis of Immunomodulatory Effects and Clinical Efficacy of Romiplostim in the Treatment of Primary Immune Thrombocytopenia

Peixin Zhang*, Jiali Hu, Mengyao Li, Hongxia Zhang[#]

The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 14, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the clinical efficacy of romiplostim in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP) and to further investigate its potential immunomodulatory mechanisms. **Methods:** We enrolled 30 patients with chronic ITP who had an inadequate response to first-line standard therapies (glucocorticoids and immunoglobulins). These patients received subcutaneous romiplostim (starting dose: 1 µg/kg/week) for 4 weeks. Peripheral blood samples were collected before and after the intervention to systematically assess platelet counts, lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement levels, and serum cytokine profiles. A control group of 26 healthy volunteers was also included to define baseline cytokine levels. Statistical analyses were performed using paired t-tests or Wilcoxon signed-rank tests, as appropriate. **Results:** Following romiplostim treatment, patients exhibited a significant increase in platelet counts (from $16.27 \pm 11.06 \times 10^9/L$ to $171.50 \pm 86.57 \times 10^9/L$, $P < 0.001$). Immunological assessments revealed a reconstitution of lymphocyte subsets: absolute counts of CD4⁺ T cells (503.13 ± 423.63 vs. 828.23 ± 426.66 cells/µL, $P = 0.005$) and natural killer (NK) cells (104.80 ± 86.10 vs. 207.02 ± 132.89 cells/µL, $P = 0.001$) were significantly elevated. Concurrently, serum IgG levels decreased (16.90 ± 7.35 vs. 13.22 ± 4.13 g/L, $P = 0.019$). The pre-existing imbalance in cytokines was notably corrected: levels of the pro-inflammatory cytokines IL-17A (10.12 ± 7.24 vs. 1.76 ± 1.48 pg/mL, $P < 0.001$) and IL-5 (7.71 ± 6.83 vs. 1.97 ± 2.38 pg/mL, $P < 0.001$) markedly decreased. In contrast, levels of the anti-inflammatory/regulatory cytokines IL-10 (7.95 ± 5.70 vs. 13.08 ± 9.80 pg/mL, $P = 0.016$) and TGF-β (445.93 ± 160.86 vs. 1085.13 ± 425.30 pg/mL, $P < 0.001$) were significantly upregulated. Liver and kidney function, as well as lipid profiles, remained stable throughout the treatment period. **Conclusion:** Our study demonstrates that romiplostim not only exerts a potent thrombopoietic effect but also possesses significant immunomodulatory functions in chronic ITP. The underlying mechanism may involve the upregulation of TGF-β, suppression of Th17 and Th2 polarization, reconstitution of lymphocyte subsets, and modulation of humoral immunity. These actions collectively contribute to a systemic correction of the immune imbalance characteristic of ITP. These findings provide novel insights into the potential mechanisms by which romiplostim may induce immune tolerance, extending its role beyond mere platelet production.

Keywords

Romiplostim, Primary Immune Thrombocytopenia, Lymphocyte Subsets, Cytokines, Immunomodulation



1. 引言

成人原发免疫性血小板减少症(Primary Immune Thrombocytopenia, ITP)是一种由 B 细胞异常活化产生抗血小板抗体及 T 细胞亚群失衡共同介导的获得性自身免疫性疾病[1]-[3]。其典型临床特征为外周血小板减少引发的皮肤黏膜出血,严重者可出现内脏出血甚至颅内出血。目前,ITP 的一线治疗药物包括糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白,通过抑制 T/B 淋巴细胞增殖及炎症因子释放实现短期血小板计数提升,但约 1/3 的患者对一线治疗无反应,或减量或停用糖皮质激素后复发[4]。其深层原因可能与药物加剧调节性 T 细胞(Treg)耗竭、破坏 Th17/Treg 平衡有关,这种免疫微环境的持续紊乱成为制约疗效的关键瓶颈。血小板生成素受体激动剂(Thrombopoietin Receptor Agonist, TPO-RA)的临床应用标志着 ITP 治疗从单纯免疫抑制向“促生成-免疫调节”双靶点模式的转变。罗普司亭(romiplostim)作为长效 TPO-RA,近期研究提示其可通过调控脾脏 FcRn 受体表达减少血小板吞噬[5],并通过 STAT5 信号通路影响树突状细胞成熟,进而抑制自身反应性 T、B 细胞交叉活化,部分动物实验表明其可能通过调节 T 细胞活性及 B 细胞稳态从而改善免疫紊乱[5]-[8]。本研究通过动态监测治疗前后血小板、生化指标、淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、补体水平及细胞因子变化水平,探讨罗普司亭诱导免疫耐受的效果,为 ITP 患者建立基于免疫重建的治疗策略提供一定的临床依据。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选取 2024 年 1 月至 2025 年 8 月石河子大学第一附属医院血液科收治的 30 例慢性原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者。诊断符合《中国成人原发免疫性血小板减少症诊疗指南(2020 年版)》,且一线治疗(糖皮质激素、丙种球蛋白)反应不佳或无效。纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 基线血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$;③ 无活动性细菌或病毒感染;④ 无血栓性疾病史;⑤ 排除其他自身免疫性疾病及继发性血小板减少症(如系统性红斑狼疮、肝炎、HIV 感染及血液系统肿瘤)。排除标准:① 妊娠或哺乳期女性;② 合并严重心、肺、肝、肾功能不全(NYHA 心功能 III~IV 级,或 Child-Pugh 评分 $\geq B$ 级);③ 正在使用其他免疫抑制剂或抗凝药物。最终纳入患者 30 例,其中男性 8 例(26.7%),女性 22 例(73.3%),平均年龄 66.27 ± 10.84 岁,基线血小板计数为 $16.267 \pm 11.061 \times 10^9/L$ 。本研究经我院伦理委员会审批(批号: KJ2024-445-02),遵循《赫尔辛基宣言》原则,所有患者入组前均签署知情同意书。

2.2. 给药方案

罗普司亭(齐鲁制药,国药准字 S20240013),起始剂量 $1 \mu g/kg$,每周一次皮下注射;血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$:每周递减 $1 \mu g/kg$;血小板 $\geq 400 \times 10^9/L$:立即停药;最大允许剂量: $10 \mu g/kg/周$ 。治疗期间禁用糖皮质激素、免疫抑制剂及抗凝药物;必要时加用奥美拉唑 $20 mg$ 每日一次减轻胃肠道不良反应或消化道出血,碳酸钙 $600 mg$ 一日两次预防骨质疏松。

2.3. 观察指标与检测方法

2.3.1. 疗效与安全性评估

治疗 4 周后评估临床疗效:血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血评为完全缓解(CR);血小板在 $30 \sim 100 \times$

10⁹/L 且较基线翻倍, 无新发出血评为有效(R); 治疗后血小板计数 < 30 × 10⁹/L, 或血小板计数增加不到基础值的 2 倍, 或有出血评为无效(NR); 治疗有效后, 血小板计数降至 30 × 10⁹/L 以下, 或降至不到基础值的 2 倍, 或出现血症状评为复发。

2.3.2. 样本采集与实验室检测

采用流式细胞仪(BD FACS Aria II)检测淋巴细胞亚群(T 淋巴细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞等), 蛋白分析仪 Beckman Immage 800 检测免疫球蛋白(IgG, IgM, IgA)及补体(C3, C4)水平。使用全自动生化分析仪(罗氏 Cobas 8000)检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、直接胆红素(DBIL)、肌酐(Cr)、尿素(BUN)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC); 全自动凝血分析仪(希森美康 SDYFYEC-LI-YQ-8)检测 D-二聚体(D-Dimer); 全自动血液分析仪(希森美康 SDYFYEC-LI-YQ-1)检测血小板计数。血清细胞因子检测: 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中多种细胞因子水平, 包括: IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A、IL-1 β 、IL-5、IFN- α 、IL-8 及 TGF- β 。同时, 招募 26 名年龄、性别匹配的健康志愿者作为细胞因子指标的基线对照, 以明确 ITP 患者治疗前的细胞因子水平。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS Statistics 26.0 软件进行所有统计分析。连续变量的正态性分布通过 Shapiro-Wilk 检验进行判断。符合正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料则以中位数(四分位数间距)表示, 采用非参数 Wilcoxon 符号秩和检验进行比较。健康对照组与 ITP 患者基线数据的比较, 根据数据分布情况, 采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数(百分比)描述, 组间比较采用 Fisher 精确检验。所有统计检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 经罗普司亭治疗前、后患者一般资料及生化指标

Table 1. Comparison of general data and biochemical indicators in patients before and after romiplostim treatment ($\bar{x} \pm s$)
表 1. 经罗普司亭治疗前、后患者一般资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

变量	治疗前(n = 30)	治疗后(n = 30)	t 值	P 值
性别 (男/女)	8/22	-	-	-
年龄(岁)	66.27 $\pm$ 10.84	-	-	-
ALT (U/L)	22.020 $\pm$ 10.445	20.310 $\pm$ 7.226	0.737	0.464
AST (U/L)	23.073 $\pm$ 10.704	22.183 $\pm$ 9.399	0.342	0.733
总胆红素(μ mol/L)	14.415 $\pm$ 4.081	14.165 $\pm$ 3.493	0.255	0.799
尿素(mmol/L)	4.987 $\pm$ 1.356	5.240 $\pm$ 1.826	-0.610	0.544
肌酐(μ mol/L)	55.911 $\pm$ 14.335	53.730 $\pm$ 11.708	0.645	0.521
尿酸(μ mol/L)	229.710 $\pm$ 60.499	237.127 $\pm$ 62.937	-0.465	0.643
甘油三酯(mmol/L)	1.609 $\pm$ 0.653	1.726 $\pm$ 0.850	-0.596	0.553
胆固醇(mmol/L)	4.525 $\pm$ 0.960	4.724 $\pm$ 1.070	-0.758	0.451
D-二聚体(mg/L)	0.295 $\pm$ 0.159	0.546 $\pm$ 0.399	-3.195	0.002
血小板($\times 10^9$ /L)	16.267 $\pm$ 11.061	171.500 $\pm$ 86.566	-9.743	<0.001

本研究共纳入 30 例免疫性血小板减少症患者, 男性 8 例, 女性 22 例, 平均年龄为 66.27 ± 10.84 岁。如表 1 所示, 罗普司亭治疗后, 患者血小板计数由治疗前的 $(16.267 \pm 11.061) \times 10^9/L$ 显著升高至 $(171.500 \pm 86.566) \times 10^9/L$ ($t = -9.743, P < 0.001$)。肝功能指标(ALT, AST)、肾功能指标(尿素、肌酐、尿酸)及血脂指标(甘油三酯、胆固醇)治疗前后均未见显著变化($P > 0.05$)。值得注意的是, D-二聚体水平由治疗前的 $(0.295 \pm 0.159) \text{ mg/L}$ 升高至 $(0.546 \pm 0.399) \text{ mg/L}$ ($t = -3.195, P = 0.002$) (表 1)。

3.2. 经罗普司亭治疗前、后患者外周血淋巴细胞亚群动态变化

在淋巴细胞百分比方面, $CD3^+$ 总 T 细胞百分比显著下降($82.500\% \pm 12.179\%$ vs. $70.859\% \pm 12.694\%$, $t = 3.592, P = 0.001$), 而 $CD4^+$ T 细胞($32.261\% \pm 10.447\%$ vs. $39.838\% \pm 8.954\%$, $t = -2.994, P = 0.004$)与 $CD8^+$ T 细胞百分比($30.491\% \pm 11.531\%$ vs. $45.494\% \pm 14.713\%$, $t = -4.350, P < 0.001$)均显著上升。 $CD16^+CD56^+NK$ 细胞百分比亦明显升高($6.853\% \pm 4.482\%$ vs. $10.643\% \pm 6.640\%$, $t = -2.561, P = 0.014$)。在绝对计数方面, $CD4^+$ T 细胞($503.133 \pm 423.634/\mu L$ vs. $828.230 \pm 426.660/\mu L$, $t = -2.936, P = 0.005$)与 NK 细胞($104.800 \pm 86.100/\mu L$ vs. $207.019 \pm 132.889/\mu L$, $t = -3.494, P = 0.001$)计数显著增加。 $CD4^+/CD8^+$ 比值显著降低(0.88 ± 0.48 vs. 1.08 ± 0.61 , $t = -2.626, P = 0.011$) (表 2)。

Table 2. Changes in peripheral blood lymphocyte subsets before and after romiplostim treatment ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 经罗普司亭治疗前、后外周血淋巴细胞亚群变化($\bar{x} \pm s$)

变量	治疗前(n = 30)	治疗后(n = 30)	t 值	P 值
$CD3^+$ 总 T 细胞百分比(%)	82.500 ± 12.179	70.859 ± 12.694	3.592	0.001
$CD4^+$ 诱导 T 细胞百分比(%)	32.261 ± 10.447	39.838 ± 8.954	-2.994	0.004
$CD8^+$ 抑制/杀伤 T 细胞百分比(%)	30.491 ± 11.531	45.494 ± 14.713	-4.350	<0.001
$CD19^+$ B 淋巴细胞百分比(%)	11.327 ± 8.856	15.890 ± 12.564	-1.607	0.115
$CD16^+CD56^+NK$ 细胞百分比(%)	6.853 ± 4.482	10.643 ± 6.640	-2.561	0.014
$CD3^+$ 总 T 细胞计数/ μL	1174.333 ± 668.947	1372.151 ± 685.155	-1.122	0.267
$CD4^+$ 辅助 T 细胞计数/ μL	503.133 ± 423.634	828.230 ± 426.660	-2.936	0.005
$CD8^+$ 抑制 T 细胞计数/ μL	558.183 ± 228.648	653.038 ± 329.512	-1.281	0.207
$CD16^+CD56^+NK$ 细胞计数/ μL	104.800 ± 86.100	207.019 ± 132.889	-3.494	0.001
$CD4^+CD8^+$ T 细胞计数/ μL	23.616 ± 24.130	42.911 ± 31.669	-2.626	0.011

3.3. 经罗普司亭治疗前、后患者血清免疫球蛋白

罗普司亭治疗后, 患者血清 IgG 水平由 $(16.90 \pm 7.35) \text{ g/L}$ 降至 $(13.22 \pm 4.13) \text{ g/L}$ ($t = 2.478, P = 0.019$), 而 IgA、IgM 及补体 C3、C4 水平无显著变化($P > 0.05$) (表 3)。

Table 3. Changes in peripheral blood immunoglobulins before and after romiplostim treatment ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 经罗普司亭治疗前、后外周血免疫球蛋白改变($\bar{x} \pm s$)

指标(g/L)	治疗前(n = 30)	治疗后(n = 30)	t	P
IgG	16.90 ± 7.35	13.22 ± 4.13	2.478	0.019
IgA	3.04 ± 1.37	2.68 ± 1.04	1.114	0.274
IgM	2.98 ± 6.70	1.09 ± 0.83	1.498	0.145
补体 C3	0.96 ± 1.04	0.81 ± 0.26	0.762	0.452
补体 C4	0.42 ± 1.11	0.18 ± 0.08	1.16	0.255

3.4. 慢性 ITP 患者与健康成年人外周血清细胞因子水平比较

治疗前 ITP 患者血清多种促炎因子(IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , IL-17A, IL-1 β , IL-5, IFN- α , IL-8)水平显著高于健康对照组($P < 0.05$), 而 TGF- β 水平显著降低($t = -10.056$, $P < 0.001$) (表 4)。

Table 4. Comparison of peripheral serum cytokine levels between patients with chronic ITP and healthy adults ($\bar{x} \pm s$)
表 4. 慢性 ITP 患者与健康成年人外周血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标(pg/mL)	治疗前患者(n = 30)	健康人(n = 26)	t 值	P 值
IL-2	2.282 $\pm$ 1.871	0.710 $\pm$ 0.201	4.570	<0.001
IL-4	4.619 $\pm$ 5.774	0.317 $\pm$ 0.092	4.081	<0.001
IL-6	8.447 $\pm$ 7.517	0.201 $\pm$ 0.049	6.008	<0.001
IL-10	7.954 $\pm$ 5.699	0.557 $\pm$ 0.136	7.107	<0.001
TNF- α	5.623 $\pm$ 5.904	1.069 $\pm$ 0.912	4.168	<0.001
INF- γ	8.652 $\pm$ 7.167	0.884 $\pm$ 0.173	5.934	<0.001
IL-17A	10.120 $\pm$ 7.238	0.581 $\pm$ 0.390	7.206	<0.001
IL-1 β	4.417 $\pm$ 4.784	1.485 $\pm$ 0.696	3.317	0.002
IL-5	7.706 $\pm$ 6.831	1.404 $\pm$ 0.550	5.035	<0.001
IFN- α	6.242 $\pm$ 9.301	0.411 $\pm$ 0.180	3.433	0.002
IL-8	8.350 $\pm$ 9.591	0.534 $\pm$ 0.562	4.455	<0.001
TGF- β	445.925 $\pm$ 160.856	2638.473 $\pm$ 1101.624	-10.056	<0.001

3.5. 罗普司亭治疗后对血清细胞因子水平的影响

经罗普司亭治疗后, 促炎因子 IL-17A (10.120 $\pm$ 7.238 pg/mL vs. 1.762 $\pm$ 1.476 pg/mL, $t = 6.197$, $P < 0.001$)与 IL-5 (7.706 $\pm$ 6.831 pg/mL vs. 1.969 $\pm$ 2.377 pg/mL, $t = 4.345$, $P < 0.001$)水平急剧下降, 同时抗炎因子 IL-10 (7.954 $\pm$ 5.699 pg/mL vs. 13.078 $\pm$ 9.799 pg/mL, $t = -2.476$, $P = 0.016$)与 TGF- β (445.925 $\pm$ 160.856 pg/mL vs. 1085.125 $\pm$ 425.297 pg/mL, $t = -7.700$, $P < 0.001$)水平显著升高(表 5)。

Table 5. Comparison of serum cytokine levels in patients before and after romiplostim treatment ($\bar{x} \pm s$)
表 5. 经罗普司亭治疗前、后患者血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前(n = 30)	治疗后(n = 30)	t 值	P 值
IL-2	2.282 $\pm$ 1.871	2.780 $\pm$ 3.989	-0.620	0.538
IL-4	4.619 $\pm$ 5.774	4.900 $\pm$ 5.966	-0.185	0.854
IL-6	8.447 $\pm$ 7.517	11.015 $\pm$ 10.149	-1.114	0.270
IL-10	7.954 $\pm$ 5.699	13.078 $\pm$ 9.799	-2.476	0.016
TNF- α	5.623 $\pm$ 5.904	3.194 $\pm$ 3.683	1.912	0.061
INF- γ	8.652 $\pm$ 7.167	8.252 $\pm$ 8.165	0.201	0.841
IL-17A	10.120 $\pm$ 7.238	1.762 $\pm$ 1.476	6.197	<0.001
IL-1 β	4.417 $\pm$ 4.784	4.710 $\pm$ 5.591	-0.219	0.828
IL-5	7.706 $\pm$ 6.831	1.969 $\pm$ 2.377	4.345	<0.001
IFN- α	6.242 $\pm$ 9.301	1.246 $\pm$ 1.321	2.913	0.005
IL-8	8.350 $\pm$ 9.591	2.879 $\pm$ 2.040	3.056	0.003
TGF- β	445.925 $\pm$ 160.856	1085.125 $\pm$ 425.297	-7.700	<0.001

4. 讨论

免疫性血小板减少症(Immune Thrombocytopenia, ITP)是一种获得性自身免疫性出血性疾病,以血小板计数显著减少(外周血血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$)及皮肤黏膜出血倾向为主要临床特征。其病理本质在于机体产生抗血小板自身抗体或发生细胞免疫异常,导致血小板在单核-巨噬细胞系统中被过早破坏,同时骨髓巨核细胞成熟障碍,血小板生成不足。根据病程长短,ITP可分为新诊断的ITP,持续性的ITP及慢性ITP。糖皮质激素及静脉免疫球蛋白等是公认指南推荐的ITP一线治疗方案,然而约30%的ITP患者对糖皮质激素反应差,只有30%~50%糖皮质激素治疗有效的患者在糖皮质激素停用后持续缓解[9][10]。

近年来,随着对ITP研究的深入,各种新治疗靶点被不断发现,多种不同作用机制的二线治疗药物逐渐进入临床。罗普司亭作为血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)的代表药物之一,不仅展现出“促血小板生成-免疫调节”双重作用机制且安全性良好,为免疫性血小板减少症(ITP)的治疗提供了新思路。其作用机制主要是与巨核细胞表面的TPO受体(MPL)结合,激活JAK/STAT、RAS/MAPK和PI3K/AKT等下游信号通路,刺激巨核细胞的增殖和分化,从而增加血小板的生成。其作用机制主要通过TPO受体(MPL)结合,激活JAK/STAT、RAS/MAPK和PI3K/AKT等下游信号通路,刺激巨核细胞的增殖和分化,从而增加血小板的生成。临床试验数据显示,罗普司亭治疗后,新诊断ITP患者的持续性血小板反应率达到50%,持续性ITP患者为35.3%,慢性ITP患者为31.1%,且总体血小板反应率超过80%[11][12]。

本研究通过分析30例免疫性血小板减少症(ITP)患者罗普司亭治疗前后免疫指标的变化,发现罗普司亭在有效提升血小板计数的同时,对患者免疫系统具有多方面的调节作用。结果表明,罗普司亭除发挥促血小板生成的核心功能外,可能间接通过重塑ITP免疫微环境,诱导免疫耐受或“再平衡”,为理解其介导治疗无缓解(TFR)的机制提供了新视角。

罗普司亭显著调节细胞因子网络,可能通过血小板介导的间接途径诱导免疫耐受。本研究显示,治疗前患者体内存在广泛的炎症状态,表现为IL-2、IL-4、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A、IL-5、IFN- α 及IL-8等多种促炎因子水平升高,而关键的免疫耐受因子TGF- β 水平严重不足,这一表现符合ITP病理模型中Th1/Th2/Th17通路过度活化及Treg功能受损的特征[1][13]。经罗普司亭治疗后,患者的促炎因子下降明显,尤其以IL-17A与IL-5的急剧下降最为显著(均 $P < 0.001$),与此同时,抗炎因子水平显著增强,表现为IL-10水平升高($P = 0.016$),以及TGF- β 的数量级上升($P < 0.001$)。Semple等人曾指出,TGF- β 是Treg功能的核心调控分子,与ITP的免疫病理机制密切相关[13]。罗普司亭作为TPO受体激动剂,可激活巨核细胞促进血小板大量生成,TGF- β 亦大量存在于血小板颗粒中,其作为一种抗炎细胞因子,在诱导和刺激调节性T细胞、抑制致病性Th17反应中起关键作用[14]。既往研究发现TGF- β 水平与血小板计数改善相关,并在治疗后显著增加[15][16]。这一路径亦能较好地解释为何免疫调节效应常与血小板计数的升高密切相关。本研究进一步提示,罗普司亭可能通过大幅提升TGF- β 水平,为重建免疫耐受提供了关键分子基础。

巨核细胞不仅通过生成血小板介导间接免疫调节,其本身也是重要的免疫调节细胞。新近研究表明,巨核细胞可表达抗原呈递相关分子(如MHC类分子),并分泌多种免疫调节因子,例如TGF- β 、PF4等[17],亦为免疫重建提供了抗炎因子支持。另一方面,关于罗普司亭是否对免疫细胞具有直接作用,目前证据尚不充分。Alexandra等人发现罗普司亭可能通过FcRn受体影响抗原呈递或重塑了Fc γ R的平衡,使之向抑制炎症、促进耐受的方向倾斜进而纠正免疫紊乱[18]。尽管罗普司亭可通过其肽段部分激活巨核细胞上的Mpl受体来促进血小板生成,但仍缺乏直接证据表明罗普司亭能通过其Fc片段直接参与免疫调节。

除细胞因子网络外, 罗普司亭还引起淋巴细胞亚群的重塑。既往多项研究证实了 ITP 患者体内确实存在显著的 T 淋巴细胞亚群失衡, 例如 Tc1 细胞功能亢进、具有免疫抑制功能的 Treg 细胞数量显著减少, 以及 CD4⁺T 细胞上 CXCR3 和 CCR6 等炎症性趋化因子受体的表达上调[19][20]。在本研究中, 经过罗普司亭治疗后患者, CD4⁺T 细胞绝对计数显著上升($P = 0.005$), 结合 CD4⁺/CD8⁺比值降低($P = 0.011$)及 IL-17A 水平下降, 提示该 CD4⁺T 细胞群体中可能包含功能恢复或新生的 Treg 亚群。Bao 与 Pizni 等研究均证实, TPO-RA 可提升 ITP 患者 Treg 数量并改善其功能[8][15], 支持上述推论。此外, NK 细胞在比例与绝对数上均显著增加(比例 $P = 0.004$; 绝对数 $P = 0.001$)。其活化不仅可能通过抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)清除抗体生成性 B 细胞[13], 也可能通过分泌调节性细胞因子参与免疫调控。在 B 细胞方面, 尽管其比例未见显著变化, 但绝对数上升($P = 0.045$)伴随血清 IgG 显著降低($P = 0.019$), 提示罗普司亭并非直接清除 B 细胞, 而是可能通过调控 T 细胞功能(如抑制 Tfh 活性)或促进调节性 B 细胞(Breg)恢复, 进而调控 B 细胞功能, 使其由致病性抗体产生向非致病或调节表型转化。该发现与 Schifferli 等 IROM 研究中罗普司亭引起的特定免疫变化相符[21], 进一步强化了 TPO-RA 通过多细胞环节协同作用诱导免疫耐受的假说。

罗普司亭具有显著升血小板疗效, 且对肝肾功能及血脂无显著影响, 整体安全性良好[22]。然而, 治疗后部分患者出现 D-二聚体水平升高, 是一个需警惕的安全性信号。D-二聚体作为纤维蛋白降解的特异性产物, 其浓度升高提示机体存在继发性纤溶亢进, 常反映潜在的高凝状态或活动性血栓形成与溶解过程。这可能与经罗普司亭治疗后或者血小板数量快速、大幅增加, 进而激活体内凝血系统, 并加速血小板自身的代谢更新有关。此发现与 Justo Sanz 等人关于 TPO-RA 可能增强 ITP 患者促凝状态的结论一致[23], 因此对于存在高龄、长期卧床、活动性肿瘤等血栓高危因素的 ITP 患者, 在罗普司亭治疗期间必须加强凝血功能监测(包括 D-二聚体), 并依据血小板计数动态调整治疗策略, 从而实现个体化的血栓风险管控与治疗获益的平衡。

本研究亦存在以下不足, 首先, 单臂前后对照设计缺乏平行对照组, 难以完全排除疾病自然进程、个体差异或其他混杂因素对免疫指标变化的影响。其次, 样本量有限且为单中心研究, 可能降低对变化幅度较小指标(如特定细胞亚群或细胞因子的细微变化)的统计检验效力, 限制结论的普适性。最后, 机制研究仍停留于临床表型关联分析层面, 未能提供 TPO-RA 在免疫细胞上直接作用的分子证据(如通过体外实验验证 c-MPL 表达及功能), 亦未对 Treg、Tfh、Breg 等关键功能性亚群进行深度表型鉴定和功能分析, 有待今后设计精准的体外实验(例如分离纯化 T 细胞、B 细胞, 在无血小板及巨核细胞干扰的条件下给予罗普司亭刺激)进一步验证并量化血小板源性 TGF- β 等因子在免疫调节中的贡献程度。

本研究证实罗普司亭在 ITP 治疗中超越传统促血小板生成剂角色, 可间接纠正患者的免疫失衡, 如减轻促炎因子、增强抗炎因子、重塑淋巴细胞亚群及调节体液免疫, 为临床中尤其追求治疗无缓解(TFR)的策略提供了理论依据与实验支持。

5. 结论

本研究证实, 罗普司亭在免疫性血小板减少症(ITP)治疗中兼具促进血小板生成与间接调节免疫功能双重效应。CD3⁺T 细胞与 NK 细胞的动态变化可作为评估治疗反应的潜在生物学标志。后续研究可借助多中心协作模式与多组学技术平台, 进一步确认其长期安全性, 并探索联合治疗方案, 以促进 ITP 的个体化精准诊疗进程。

参考文献

- [1] Audia, S., Mahévas, M., Nivet, M., Ouanji, S., Ciudad, M. and Bonnotte, B. (2021) Immune Thrombocytopenia: Recent

- Advances in Pathogenesis and Treatments. *HemaSphere*, **5**, e574. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000574>
- [2] 吴晓勇, 陈广雷, 王云龙, 等. T 细胞与免疫性血小板减少症发病机制的相关性研究进展[J]. 山东医药, 2017, 4(57): 101-104.
- [3] 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.
- [4] Pan, H.M., Wen, R.T. and Yang, Z.G. (2023) Advances in the Treatment of Glucocorticoid Resistance and Relapsed Immune Thrombocytopenia—Review. *Journal of Experimental Hematology*, **31**, 616-620.
- [5] Liu, X.G., Liu, S., Feng, Q., *et al.* (2016) Thrombopoietin Receptor Agonists Shift the Balance of Fc γ Receptors toward Inhibitory Receptor IIB on Monocytes in ITP. *Blood*, **128**, 852-861. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690727>
- [6] Monzón Manzano, E., Álvarez Román, M.T., Justo Sanz, R., Fernández Bello, I., Hernández, D., Martín Salces, M., *et al.* (2020) Platelet and Immune Characteristics of Immune Thrombocytopenia Patients Non-Responsive to Therapy Reveal Severe Immune Dysregulation. *British Journal of Haematology*, **189**, 943-953. <https://doi.org/10.1111/bjh.16459>
- [7] Li, X., Zhong, H., Bao, W., Boulad, N., Evangelista, J., Haider, M.A., *et al.* (2012) Defective Regulatory B-Cell Compartment in Patients with Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **120**, 3318-3325. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-432575>
- [8] Pizzi, M., Vianello, F., Binotto, G., Vianelli, N., Carli, G., Auteri, G., *et al.* (2022) Thrombopoietin Receptor Agonists Increase Splenic Regulatory T-Cell Numbers in Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **198**, 916-922. <https://doi.org/10.1111/bjh.18309>
- [9] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 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) [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.
- [10] 曾巧珠, 张晓辉. 成人原发免疫性血小板减少症诊治建议[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(6): 501-505.
- [11] 韩宇, 周虎. 原发免疫性血小板减少症患者二线治疗的研究新进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2023, 46(6): 478-483.
- [12] Skopec, B., Sninska, Z., Tzvetkov, N., Ivanushkin, V., Björklöf, K., Hippenmeyer, J., *et al.* (2021) Effectiveness and Safety of Romiplostim among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic ITP in Routine Clinical Practice in Central and Eastern Europe: An Analysis of the PLATON Study. *Hematology*, **26**, 497-502. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1948209>
- [13] Semple, J.W., Schifferli, A., Cooper, N., Saad, H., Mytych, D.T., Chea, L.S., *et al.* (2024) Immune Thrombocytopenia: Pathophysiology and Impacts of Romiplostim Treatment. *Blood Reviews*, **67**, Article 101222. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101222>
- [14] Wang, J., Zhao, X. and Wan, Y.Y. (2023) Intricacies of TGF- β Signaling in Treg and Th17 Cell Biology. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 1002-1022. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01036-7>
- [15] Bao, W., Bussel, J.B., Heck, S., He, W., Karpoff, M., Boulad, N., *et al.* (2010) Improved Regulatory T-Cell Activity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with Thrombopoietic Agents. *Blood*, **116**, 4639-4645. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281717>
- [16] Gudbrandsdottir, S., Ghanima, W., Nielsen, C.H., Feng, X., Hasselbalch, H.C. and Bussel, J. (2016) Effect of Thrombopoietin-Receptor Agonists on Circulating Cytokine and Chemokine Levels in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). *Platelets*, **28**, 478-483. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1235691>
- [17] Fu, W., Ishikawa-Ankerhold, H. and Gaertner, F. (2025) Homeostasis of Megakaryocytes: Balancing Tissue Residency and Consumptive Platelet Production. *Trends in Cell Biology*, **20**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2025.11.002>
- [18] Palandri, F., Rossi, E., Bartoletti, D., Ferretti, A., Ruggeri, M., Lucchini, E., *et al.* (2021) Real-World Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Older Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **138**, 571-583. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010735>
- [19] Lin, X., Xu, A., Zhou, L., Zhao, N., Zhang, X., Xu, J., *et al.* (2021) Imbalance of T Lymphocyte Subsets in Adult Immune Thrombocytopenia. *International Journal of General Medicine*, **14**, 937-947. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s298888>
- [20] Semple, J.W., Rebetz, J., Maouia, A. and Kapur, R. (2020) An Update on the Pathophysiology of Immune Thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*, **27**, 423-429. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000612>
- [21] Schifferli, A., Rüfer, A., Roivo, A., Nimmerjahn, F., Cantoni, N., Holbro, A., *et al.* (2023) Immunomodulation with Romiplostim as a Second-Line Strategy in Primary Immune Thrombocytopenia: The iROM Study. *British Journal of Haematology*, **203**, 119-130. <https://doi.org/10.1111/bjh.19074>
- [22] Obara, N., Hatanaka, S., Tsuji, Y. and Higashi, K. (2024) Long-Term Safety and Effectiveness of Romiplostim for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Real-World Settings. *International Journal of Hematology*, **120**, 665-674. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03847-4>
- [23] Justo Sanz, R., Monzón Manzano, E., Fernández Bello, I., Teresa Álvarez Román, M., Martín Salces, M., Rivas Pollmar,

M., *et al.* (2019) Platelet Apoptosis and PAI-1 Are Involved in the Pro-Coagulant State of Immune Thrombocytopaenia Patients Treated with Thrombopoietin Receptor Agonists. *Thrombosis and Haemostasis*, **119**, 645-659.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1678706>