

# T-B-巨噬细胞构成了ITP发病机制的免疫细胞网络

马 丽, 杨 文, 李颜婷, 谭雅娴, 周 凡, 周泽平\*

昆明医科大学第二附属医院血液科, 云南 昆明

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

## 摘 要

原发性免疫性血小板减少症(ITP)的发病机制涉及多种免疫细胞的协同作用。B细胞异常活化产生抗血小板自身抗体、T细胞亚群失衡及直接细胞毒作用、巨噬细胞Fc受体介导的过度吞噬构成核心致病环节。具体而言, 生发中心反应失控与长寿浆细胞的持续存活导致自身抗体不断产生; 滤泡辅助性T细胞扩增伴随调节性T细胞功能缺陷, 共同打破了机体的免疫耐受; 而巨噬细胞向M1型极化及Fc $\gamma$ R表达失衡则执行了血小板的清除过程。这三种细胞之间的相互作用是ITP发生发展的关键, 也为解释临床治疗反应的差异性 & 开发联合靶向治疗策略提供了理论依据。

## 关键词

ITP, B细胞, T细胞, 巨噬细胞, 发病机制

# T-B-Macrophage Axis forms the Immune Cell Network Underlying ITP Pathogenesis

Li Ma, Wen Yang, Yanting Li, Yaxian Tan, Fan Zhou, Zeping Zhou\*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 13, 2026

## Abstract

The pathogenesis of primary immune thrombocytopenia (ITP) involves the coordinated interplay of multiple immune cells. Aberrant B cell activation leading to antiplatelet autoantibody production, T cell subset imbalance with direct cytotoxic effects, and Fc receptor-mediated excessive phagocytosis by macrophages constitute the core pathogenic mechanisms. Specifically, dysregulated germinal

\*通讯作者。

文章引用: 马丽, 杨文, 李颜婷, 谭雅娴, 周凡, 周泽平. T-B-巨噬细胞构成了 ITP 发病机制的免疫细胞网络[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2125-2129. DOI: 10.12677/acm.2026.1631004

center reactions and sustained survival of long-lived plasma cells drive continuous autoantibody generation; expansion of follicular helper T cells coupled with defective regulatory T cell function collectively disrupts immune tolerance; while macrophage polarization toward the M1 phenotype and imbalanced FcγR expression execute platelet clearance. The interactions among these three cell types represent the critical determinant of ITP development and progression, providing a theoretical basis for explaining variability in clinical treatment responses and informing the development of combined targeted therapeutic strategies.

## Keywords

ITP, B Cells, T Cells, Macrophages, Pathogenesis

Copyright © 2026 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)是一种以血小板减少为特征的获得性自身免疫性出血性疾病[1], 既往研究表明, ITP 的发病机制涉及多种免疫细胞的功能紊乱, 包括 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞[2]。B 细胞异常活化产生的特异性 IgG 抗体, 与外周血中血小板表面的糖蛋白(GpIIb/IIIa 和 GpIb-IX-V 分子)结合, 抑制血小板凝集和聚集, 通过 Fc 受体介导其吞噬清除[3], 此外, B 细胞产生的特异性抗体还会靶向骨髓微环境中的巨核细胞及血小板, 导致巨核细胞即使在 TPO 水平正常的情况下也存在发育障碍, 使血小板生成和释放减少[4]。ITP 患者体内存在显著的 T 细胞亚群失衡, 主要表现为 Th1/Th2 比例向 Th1 型细胞偏移, 促使 IL-2、IFN- $\gamma$  等炎症因子分泌增加, 细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞被激活, 并通过释放穿孔素颗粒酶直接介导血小板的破坏[4]-[6]; 巨噬细胞作为吞噬和清除血小板的主要效应细胞, 其极化异常和功能障碍在 ITP 的发病机制中也发挥着重要作用[7]。本文拟系统阐述 B 细胞、T 细胞及巨噬细胞以及其相互作用在 ITP 的发病机制中所发挥的作用, 为 ITP 的临床治疗提供理论基础。

## 2. ITP 中 B 细胞、T 细胞与巨噬细胞的免疫调控失衡

### 2.1. B 细胞

B 细胞通过产生特异性抗体和呈递自身抗原在免疫反应中发挥核心作用[8]。在正常生理状态下, CXCL13 由滤泡树突状细胞(FDC)、吞噬细胞及滤泡辅助性 T 细胞(TFH)协同分泌并形成浓度梯度, 引导 B 细胞向 B 淋巴细胞滤泡区定向迁移以完成滤泡归巢, 其中 TFH 细胞既是 CXCL13 的重要来源, 更通过与 B 细胞的紧密动态互作在生发中心内构建精密的正反馈环路, B 细胞在 CXCL13 趋化下进入滤泡区后通过抗原呈递和共刺激信号激活 TFH 细胞, 而活化的 TFH 细胞则进一步上调 CXCL13 分泌并借助 ICOS-ICOSL、CD40L-CD40 等分子互作为 B 细胞提供存活、增殖及体细胞高频突变所需的辅助信号[9] [10], 这种趋化吸引与免疫突触形成的双向动态互作持续强化 B 细胞在生发中心的滞留与筛选, 是 B 细胞接收抗原刺激、分化为长寿浆细胞并产生抗原高亲和力抗体的必要环节[11]。现有研究发现, 在 ITP 患者的脾脏组织中 CXCL13 表达水平上调, 其与 B 细胞表面 CXCR5 的相互作用增强, 同时浆细胞比例也增高[12], 此外, ITP 患者骨髓微环境中也存在 B 细胞亚群的失衡, 具体表现为总 B 细胞、初生 B 细胞和调节性 B 细胞(Bregs)显著减少, 而自身抗体阳性患者中长寿浆细胞(LLPCs)的比例则升高[13]。

利妥昔单抗作为人鼠嵌合型抗 CD20 单克隆抗体,可通过抗体依赖性细胞毒作用及补体激活等机制,高效清除外周血及淋巴组织中 CD20 阳性的 B 细胞与浆母细胞[14][15],然而,骨髓微环境中的长寿浆细胞(LLPCs)已完成终末分化,其表面的 CD20 的表达显著下调甚至缺失,此利妥昔单抗及其他抗 CD20 靶向疗法虽能有效耗竭循环 B 细胞池,却难以触及庇护于骨髓龕内的 LLPCs 及特定致病性 B 细胞亚群[16]。这些存留的长寿浆细胞可持续分泌自身抗体,成为临床复发的重要细胞学基础。

## 2.2. T 细胞

T 细胞直接细胞毒效应与亚群失衡共同构成 ITP 的核心病理基础。CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群呈现明确的促炎偏移特征: Th1 细胞优势应答通过 IFN- $\gamma$  激活巨噬细胞并上调其 Fc $\gamma$ RIIIA 表达,间接增强血小板吞噬破坏效率[4][5]; Th17 细胞扩增则是 ITP 中更具特异性的免疫学发现——这类细胞在健康人群中外周比例极低,但在 ITP 患者中显著升高且与疾病活动度呈正相关,其效应因子 IL-17A 除促进组织炎症外,还可直接抑制造血巨核细胞的分化成熟[17]。尤为重要的是, Th17/Treg 比值较单一亚群绝对计数更能预测疾病的慢性化转归,该指标升高提示免疫调节网络失衡,可作为评估长期预后的潜在标志物[18]。

研究表明,调节性 T 细胞数量减少和功能受损是 ITP 发病的关键始动因素,其机制涉及 Foxp3 蛋白表达不稳定性、细胞接触依赖性抑制机制受损、以及 IL-10、TGF- $\beta$  等可溶性免疫抑制因子分泌减少等多个方面[19]。此外,调节性 T 细胞在多种自身免疫性疾病都表现出促炎可塑性特征,即在特定炎症微环境下, Treg 可向效应 T 细胞表型转化,在 ITP 中,这种可塑性主要表现为向 Th17 方向的偏倚,且该现象在 60 岁以后发病的老年患者中表现得尤为突出[20],提示年龄相关的免疫衰老可能进一步加剧 Treg 功能缺陷。

CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞(CTL)介导的直接杀伤是 ITP 细胞免疫损伤的核心环节。这些效应细胞通过识别血小板表面 HLA-I 类分子呈递的 GPIIb/IIIa 或 GPIb/IX 肽段,经穿孔素-颗粒酶 B 途径或 Fas/FasL 途径诱导靶细胞凋亡[5]。此外,血小板表面糖蛋白(如 GPIb $\alpha$ )末端的唾液酸残基可被神经氨酸酶 1 (Neu1)和神经氨酸酶 3 (Neu3)逐步酶解去除,这一过程称为血小板的去唾液酸化,去唾液酸化后的血小板更易被肝脾巨噬细胞识别并清除,值得注意的是,研究发现 CTL 活性升高的 ITP 患者体内血小板去唾液酸化水平显著增高,提示 CD8<sup>+</sup>T 细胞可能通过促进血小板去唾液酸化间接加速其破坏[6][21]。

## 2.3. 巨噬细胞

ITP 患者体内的自身抗体与血小板表面糖蛋白结合后通过与巨噬细胞表面的 Fc $\gamma$  受体结合而被巨噬细胞吞噬清除, Fc $\gamma$  受体(Fc $\gamma$ R)的表达失衡模式决定其吞噬效率: 激活型受体 Fc $\gamma$ RIIA 与 Fc $\gamma$ RIIIA 介导吞噬信号级联,抑制型 Fc $\gamma$ RIIB 则传递负向调控信号, ITP 患者呈现“激活增强、抑制减弱”的双重异常[22]。

巨噬细胞作为人体固有免疫的前哨细胞,依据激活状态及功能差异可分为经典激活的 M1 型与替代激活的 M2 型[23]。M1 型巨噬细胞高表达 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS),不仅具备强大的吞噬功能,还可通过抗原呈递激活 T 细胞,形成炎症级联放大的正反馈环路,在多种自身免疫病中,巨噬细胞表型普遍呈现向 M1 型偏移的特征[24]。ITP 患者外周循环单核细胞亦表现出向 M1 型的明显偏移,且该偏移程度与 TPO 受体激动剂(TPO-RA)疗效呈负相关[7][25]。巨噬细胞的这种桥梁作用连接了固有免疫与适应性免疫,也为联合治疗提供理论依据,单纯升板而不调节免疫可能事倍功半。

## 3. T-B-巨噬细胞轴的相互作用与治疗整合

这三种免疫细胞并非孤立运作,而是构成相互放大的致病网络。B 细胞产生的自身抗体标记血小板,同时通过 Fc $\gamma$ RIIB 介导的负反馈机制调节自身活化[26][27]; 滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)为 B 细胞分化提供关键辅助信号, Th1 细胞通过 IFN- $\gamma$  激活巨噬细胞,细胞毒性 T 细胞(CTL)则直接杀伤血小板[28]; 巨噬细胞吞噬抗原后向 T 细胞呈递,进一步放大免疫应答[29]。调节性 T 细胞与调节性 B 细胞的功能缺陷使

这一网络失去制衡，形成自我维持的病理循环[30]。

利妥昔单抗虽可清除 B 细胞，却无法触及浆细胞与 T 细胞，复发几乎难以避免；福他替尼通过阻断巨噬细胞 Fc $\gamma$ R 信号抑制血小板破坏，但致病性抗体持续产生，疗效存在明显天花板效应[31]。低剂量 IL-2 扩增 Treg 以重建免疫耐受的策略虽具理论吸引力，但临床个体差异显著，部分患者 Treg 数量恢复良好却未见血小板计数改善[32]，提示单纯数量补充未必能纠正深层次的功能缺陷。

#### 4. 结论

ITP 的发病机制并非单一细胞异常，而是 B 细胞、T 细胞及巨噬细胞构成的免疫网络失衡所致：B 细胞异常活化产生自身抗体并分化为长寿浆细胞，T 细胞亚群向 Th1/Th17 偏移且 CTL 直接杀伤血小板，巨噬细胞则通过 Fc $\gamma$ R 介导过度吞噬并呈递抗原放大应答，三者相互交织形成自我维持的病理循环，而 Treg 与 Breg 功能缺陷进一步削弱了对该网络的负向调控。现有治疗的局限深植于免疫网络的复杂特性，利妥昔单抗耗竭 B 细胞却庇护骨髓长寿浆细胞，福他替尼阻断巨噬细胞吞噬而抗体持续分泌，低剂量 IL-2 扩增 Treg 却功能恢复不均，单一靶点干预往往事倍功半，临床复发难以避免，这要求未来策略必须从线性阻断转向网络层面的联合调控，在抑制致病环节的同时重建调节功能，并依据免疫表型精准分层，抗体谱特征可区分系统性自身抗体驱动型与组织特异性主导型，细胞免疫活性可通过 TFH/Treg 比值识别高滤泡辅助活性亚群，组织损伤阶段可界定早期炎症与结构性损伤，调节功能储备可评估 Treg 表观遗传状态及抑制功能完整性，唯有将网络干预与分层策略相结合，方能为不同免疫轨迹的患者匹配最优路径，逐步趋近持久的无治疗缓解。

#### 基金项目

国家自然科学基金(82060031)，昆明医科大学研究生创新基金(2025S083)。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 袁永平, 杨翔, 陈懿建. 原发性免疫性血小板减少症的发病机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(5): 1706-1710.
- [3] Sun, S., Urbanus, R.T., ten Cate, H., de Groot, P.G., de Laat, B., Heemskerk, J.W.M., *et al.* (2021) Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia. *Cells*, **10**, Article No. 3386. <https://doi.org/10.3390/cells10123386>
- [4] Zufferey, A., Kapur, R. and Semple, J. (2017) Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.3390/jcm6020016>
- [5] Ji, X., Zhang, L., Peng, J. and Hou, M. (2014) T Cell Immune Abnormalities in Immune Thrombocytopenia. *Journal of Hematology & Oncology*, **7**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0072-6>
- [6] Chen, Y., Hu, J. and Chen, Y. (2021) Platelet Desialylation and TFH Cells—The Novel Pathway of Immune Thrombocytopenia. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00214-5>
- [7] Liu, Q., Liu, A., Leng, S., Zhang, X., Wang, X., Cheng, Z., *et al.* (2025) Itaconate Derivative 4-OI Inhibits M1 Macrophage Polarization and Restores Its Impaired Function in Immune Thrombocytopenia through Metabolic Reprogramming. *Chinese Medical Journal*, **138**, 2006-2015. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003586>
- [8] Hofmann, K., Clauder, A. and Manz, R.A. (2018) Targeting B Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 835. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00835>
- [9] 吴梦丹. 抗 CXCL13 中和性抗体的制备及其抑制肿瘤转移和系统性红斑狼疮的研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 四川大学, 2021.
- [10] Kazanietz, M.G., Durando, M. and Cooke, M. (2019) CXCL13 and Its Receptor CXCR5 in Cancer: Inflammation, Immune Response, and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 471. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00471>

- [11] Qi, J., Liu, C., Bai, Z., Li, X. and Yao, G. (2023) T Follicular Helper Cells and T Follicular Regulatory Cells in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1178792. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178792>
- [12] Audia, S., Rossato, M., Santegoets, K., Spijkers, S., Wichers, C., Bekker, C., *et al.* (2014) Splenic TFH Expansion Participates in B-Cell Differentiation and Antiplatelet-Antibody Production during Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **124**, 2858-2866. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563445>
- [13] Yu, T., Wang, H., Zhao, Y., Yu, Y., Hou, Y., Liu, S., *et al.* (2021) Abnormalities of Bone Marrow B Cells and Plasma Cells in Primary Immune Thrombocytopenia. *Blood Advances*, **5**, 4087-4101. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003860>
- [14] 周凡, 王佳, 宋传菊, 等. 利妥昔单抗对 ITP 患者血小板输注影响的临床观察[J]. 血栓与止血学, 2024, 30(1): 5-9.
- [15] 朱筱旌, 马静瑶, 陈振萍, 等. 小剂量利妥昔单抗二线治疗儿童原发性免疫性血小板减少症 90 例临床观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2022, 27(6): 367-371+389.
- [16] Tariq, F., Charavanmattu, Y., Labiba, K. and Wincup, C. (2026) Aberrant B Cell Responses as Drivers of Autoantibody Generation and Epitope Diversification in SLE Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1731285. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1731285>
- [17] Li, Q., Marcoux, G., Hu, Y., Rebetz, J., Guo, L., Semple, E., *et al.* (2024) Autoimmune Effector Mechanisms Associated with a Defective Immunosuppressive Axis in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Autoimmunity Reviews*, **23**, Article ID: 103677. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103677>
- [18] Gu, H., Chen, Z., Shi, X., Cui, H., Qin, X., Hu, H., *et al.* (2021) Increased Proportion of Th17/Treg Cells at the New Diagnosed Stage of Chronic Immune Thrombocytopenia in Pediatrics: The Pilot Study from a Multi-Center. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 3411-3417. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04121-z>
- [19] Li, J., Zhang, C., Hu, Y., Peng, J., Feng, Q. and Hu, X. (2024) Nicotinamide Enhances Treg Differentiation by Promoting Foxp3 Acetylation in Immune Thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, **205**, 2432-2441. <https://doi.org/10.1111/bjh.19820>
- [20] Cao, J., Zhan, Y., Ji, L., Chen, P., Cheng, L., Li, F., *et al.* (2023) Proinflammatory Plasticity Towards Th17 Paradigm of Regulatory T Cells Consistent with Elevated Prevalence of TGFBR2 Variants in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. *BMC Immunology*, **24**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00541-8>
- [21] Qiu, J., Liu, X., Li, X., Zhang, X., Han, P., Zhou, H., *et al.* (2016) CD8<sup>+</sup> T Cells Induce Platelet Clearance in the Liver via Platelet Desialylation in Immune Thrombocytopenia. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27445. <https://doi.org/10.1038/srep27445>
- [22] 杜圣红. 免疫蛋白酶抑制剂诱导 ITP 免疫耐受机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2021.
- [23] 刘漫漫, 刘方媛, 刘禄社, 等. 原发免疫性血小板减少症患者骨髓组织中 T 细胞和巨噬细胞表达水平及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 117-119.
- [24] Peng, Y., Zhou, M., Yang, H., Qu, R., Qiu, Y., Hao, J., *et al.* (2023) Regulatory Mechanism of M1/M2 Macrophage Polarization in the Development of Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2023**, Article ID: 8821610. <https://doi.org/10.1155/2023/8821610>
- [25] 冯琦. 巨噬细胞极化和 HLA-G 异常在 ITP 中的作用和调控研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [26] Audia, S., Mahévas, M., Nivet, M., Ouandji, 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>
- [27] 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>
- [28] Bu, S., Liu, M., Yang, L., Lee, P., Miller, H., Park, C., *et al.* (2025) The Function of T Cells in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1499014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1499014>
- [29] Underhill, D.M., Bassetti, M., Rudensky, A. and Aderem, A. (1999) Dynamic Interactions of Macrophages with T Cells during Antigen Presentation. *The Journal of Experimental Medicine*, **190**, 1909-1914. <https://doi.org/10.1084/jem.190.12.1909>
- [30] Yazdanbakhsh, K., Zhong, H. and Bao, W. (2013) Immune Dysregulation in Immune Thrombocytopenia. *Seminars in Hematology*, **50**, S63-S67. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.03.011>
- [31] 张司琪, 丰江舟, 邢明泉, 等. 艾曲波帕与利妥昔单抗二线治疗成人原发性免疫性血小板减少症的疗效研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(15): 1606-1610.
- [32] Zhang, R., Zhao, Y., Chen, X., Zhuang, Z., Li, X. and Shen, E. (2023) Low-Dose IL-2 Therapy in Autoimmune Diseases: An Update Review. *International Reviews of Immunology*, **43**, 113-137. <https://doi.org/10.1080/08830185.2023.2274574>