

• 综 述 •

巨噬细胞介导的免疫调控在原发性免疫性血小板减少症中的作用及研究进展

钟康颖 综述, 郑沁[△]审校四川大学华西医院实验医学科/四川大学华西医院临床检验医学研究中心/
四川省医学检验临床医学研究中心, 四川成都 610041

摘 要:原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种由免疫介导的自身免疫性疾病,其特征为血小板破坏增多和生成减少,其发病机制复杂且异质性显著。近年来,巨噬细胞在 ITP 发生发展中的作用日益受到关注。巨噬细胞不仅通过 Fc γ 受体依赖性和非依赖性途径(如去唾液酸化-肝脏 K $\ddot{u}$ pffer 细胞轴)介导血小板清除,还通过 M1/M2 极化失衡及 Syk、JAK/STAT、TLR4/NF- κ B 等信号通路的持续激活,维持慢性炎症状态。巨噬细胞通过抗原呈递和细胞因子分泌,调控 T 细胞与 B 细胞的功能,形成免疫放大环路,从而加剧免疫失衡。基于上述机制,靶向巨噬细胞相关通路的治疗策略逐渐成为研究热点。文章综述了巨噬细胞介导的血小板清除、极化失衡、免疫调控网络及相关靶向治疗策略,并展望了未来研究方向,以期 ITP 的精准分型和个体化治疗提供理论依据。

关键词:原发性免疫性血小板减少症; 巨噬细胞; Fc γ 受体; 免疫调控; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.16.019 **中图法分类号:**R446.5;R558.2

文章编号:1673-4130(2026)16-2031-07 **文献标识码:**A

Macrophage-mediated immune regulation in primary immune thrombocytopenia: role and research advances

Zhong Kangying, Zheng Qin[△]

Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University/Clinical Laboratory Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University /Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Primary immune thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated autoimmune disorder characterized by increased platelet destruction and impaired platelet production, with a complex pathogenesis and marked heterogeneity. In recent years, the role of macrophages in the initiation and progression of ITP has garnered increasing attention. Macrophages not only mediate platelet clearance through both Fc γ receptor-dependent and -independent pathways, such as the desialylation-liver K $\ddot{u}$ pffer cell axis, but also sustain chronic inflammation via M1/M2 polarization imbalance and persistent activation of multiple signaling cascades, including Syk, JAK/STAT, and TLR4/NF- κ B. Moreover, macrophages orchestrate T- and B-cell functions through antigen presentation and cytokine secretion, forming an immune amplification loop that further exacerbates immune dysregulation. Based on these mechanisms, therapeutic strategies targeting macrophage-related pathways have gradually emerged as a research focus. This review summarizes the current understanding of macrophage-mediated platelet clearance, polarization imbalance, immunoregulatory networks, and related targeted therapeutic approaches, and discusses future research directions, aiming to provide a theoretical foundation for precise subtyping and individualized treatment of ITP.

Key words: primary immune thrombocytopenia; macrophages; Fc γ receptors; immune regulation; targeted therapy

原发性免疫性血小板减少症(ITP)是一种自身免疫性疾病,以血小板破坏和(或)生成减少为特征,临

[△] 通信作者, E-mail: zhengqinhx@scu.edu.cn.

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260816.1859.004\(2026-08-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20260816.1859.004(2026-08-17))

床主要表现为血小板减少及出血倾向^[1]。糖皮质激素及静脉注射免疫球蛋白(IVIg)为当前一线治疗方案,但约 30% 的患者反应不佳或耐药,约 75% 的患者可进展为慢性或呈多次复发^[2]。这些现象提示其发病机制具有显著异质性,亟须深入探索其免疫调控机制并寻找新的治疗靶点。ITP 的核心发病机制是抗血小板自身抗体介导的血小板的清除。然而仅约 53% 的患者可检测出此类抗体^[3],提示单一体液免疫异常难以完全解释 ITP 的发病。近年研究显示,T 细胞介导的血小板破坏、补体激活、血小板去唾液酸化等多种机制共同参与血小板清除加速^[4],构成复杂的免疫调控网络,其中巨噬细胞作为连接先天免疫与适应性免疫的关键枢纽,日益受到关注。巨噬细胞不仅通过 Fc γ 受体介导的吞噬作用直接清除致敏血小板,被视为该过程的“最终执行者”,还可通过分泌细胞因子及抗原递呈调控 T、B 细胞功能,参与免疫耐受破坏和免疫放大回路的形成。近年来研究表明,巨噬细胞亚群分布、Fc γ 受体表达谱及代谢状态的改变与疾病活动度及治疗反应密切相关,在此基础上,靶向巨噬细胞功能相关通路的治疗策略,如 IVIg 的 Fc γ 受体调控、脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂等亦显示出良好前景,从临床角度进一步支持了巨噬细胞在 ITP 发病中的关键作用。因此,本文拟围绕巨噬细胞介导的血小板清除、M1/M2 极化失衡、免疫调控网络及相关靶向治疗策略等方面,对近年来研究进展进行综述,以期探索新的治疗靶点及优化个体化治疗策略提供理论依据。

1 巨噬细胞在免疫学中的生物学概述

巨噬细胞是先天免疫系统的重要效应细胞,主要来源于两种途径:一是循环单核细胞在炎症或感染状态下募集至组织并分化形成;二是胚胎发育早期建立的组织驻留巨噬细胞,如肝脏 Kupffer 细胞、肺泡巨噬细胞、中枢神经系统小胶质细胞及脾脏巨噬细胞等^[5],这些细胞在维持机体稳态、清除凋亡细胞及抵御病原体入侵过程中发挥关键作用。巨噬细胞作为先天免疫的重要组成部分,具有较长的存活时间和较强的吞噬能力,与中性粒细胞共同构成机体抵御感染的第一道防线^[6],参与细胞碎片及病原体的识别、吞噬与降解过程^[7]。此外,巨噬细胞通过模式识别受体(PRR),如 Toll 样受体(TLR)及 Fc γ 受体等识别病原体或免疫复合物^[8],不仅发挥吞噬作用,还可通过主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC II)介导抗原呈递,并分泌多种细胞因子,从而调控适应性免疫应答^[9]。其中,脾脏巨噬细胞通过高表达 MHC II 和共刺激分子 CD86,将血小板来源抗原提呈至 CD4⁺ T

细胞,从而打破免疫耐受,促使自身反应性 T 细胞向致病性效应 T 细胞分化^[10]。

根据功能状态和分泌谱差异,巨噬细胞可分为经典活化型(M1)和替代活化型(M2)两种主要亚群。M1 型巨噬细胞通常在干扰素- γ (IFN- γ)及脂多糖(LPS)等刺激下活化,通过分泌白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮(NO)及活性氧(ROS)等^[11],主要参与炎症反应并促进 Th1 型免疫应答^[14]。M2 型巨噬细胞主要由 IL-4 及 IL-13 诱导,分泌 IL-10 及转化生长因子- β (TGF- β),在免疫抑制、组织修复及 Th2 型免疫应答中发挥重要作用^[12]。值得注意的是,巨噬细胞具有高度的可塑性,其功能状态可随微环境信号变化而动态调整。在生理条件下,M1 与 M2 型巨噬细胞维持相对平衡;当微环境发生改变时,二者可相互转化,该动态平衡对于维持免疫稳态至关重要,并在多种免疫相关疾病的发生发展中发挥关键作用^[11]。

2 巨噬细胞介导的血小板清除机制

2.1 Fc γ 受体介导的血小板吞噬机制

在 ITP 发病过程中,血小板清除并非由单一机制驱动,而是多种免疫途径协同作用的结果。其中,最经典的机制为抗血小板自身抗体介导的 Fc γ 受体依赖性吞噬过程。该过程主要发生于脾脏,由脾脏巨噬细胞识别抗体包被的血小板并完成吞噬清除。这些抗体主要靶向血小板膜糖蛋白(GP),其中以 GP II b/III a 和 GP I b/IX/V 最为常见^[13]。抗血小板自身抗体与血小板结合后,其 Fc 段被脾脏巨噬细胞表面的活化型 Fc γ 受体识别,进而触发免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)磷酸化,并激活 Syk 信号通路,促进血小板内吞并经溶酶体途径降解(图 1A)^[14]。Fc γ 受体家族主要分为活化型受体(如 Fc γ R I、Fc γ R II A、Fc γ R III A)和抑制型受体(Fc γ R II b)两类,二者之间的动态平衡精细调控巨噬细胞的功能状态。研究表明,ITP 患者单核/巨噬细胞表面活化型 Fc γ 受体(Fc γ R I、Fc γ R II a)表达上调,Fc γ R II a/Fc γ R II b 比值升高,而抑制型 Fc γ R II b 表达下调,从而导致吞噬功能增强^[15]。近期研究进一步证实,抗 GP II b/III a 抗体在 Fc γ 受体介导的脾脏巨噬细胞吞噬过程中发挥主要作用^[15]。此外,抗体与 Fc γ 受体结合还可诱导炎症细胞因子释放,从而放大局部免疫反应^[17]。上述研究提示,Fc γ 受体-Syk 信号轴不仅是血小板破坏的核心环节,也是重要的潜在治疗靶点。Syk 抑制剂福他替尼(fostamatinib)在成人 ITP 中的临床应用进一步验证了该通路在血小板清除中的关键作用^[18]。因此,Fc γ 受体介导的吞噬过程构成 ITP 血小板破坏的核心机制之一,并

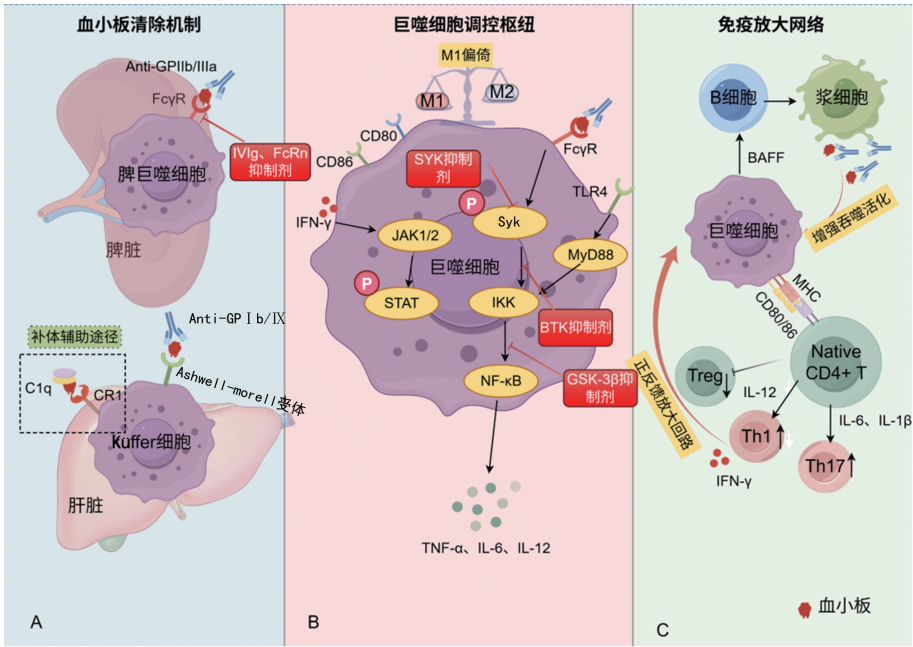
在疾病发生发展中发挥关键作用。

2.2 Fcγ 受体非依赖性血小板清除机制 除经典 Fcγ 受体依赖性吞噬途径外,ITP 中还存在 Fcγ 受体非依赖性血小板清除机制,其主要发生于肝脏。研究表明,抗 GP I b/Ⅸ 抗体可诱导血小板活化,并促进血小板表面神经氨酸酶-1(NEU1)向细胞膜转位,从而触发血小板去唾液酸化。去唾液酸化后的血小板可被肝脏 K pffer 细胞表面的 Ashwell-Morell 受体识别,并迅速从循环中清除^[19]。近年来,有研究提出对上述机制的修正模型,认为去唾液酸化血小板主要通过其表面暴露的 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、半乳糖及岩藻糖残基,与肝脏 K pffer 细胞表面的巨噬细胞半乳糖凝集素(MGL)或 K pffer 细胞特异性受体[KCR,即 C 型凝集素结构域家族 4 成员(CLEC4F)]相互作用,从而介导其清除^[20]。然而,去唾液酸化血小板在 ITP 中的具体清除机制仍有待进一步阐明。

临床研究提示,多重难治性 ITP 患者表现出更显著的血小板去唾液酸化现象。此外,抗血小板自身抗体与血小板结合后,还可通过经典途径激活补体系统。沉积在血小板表面的补体片段 C3b 可被巨噬细胞的补体受体 1(CR1)识别,从而增强其吞噬清除作用^[21]。相关研究发现,ITP 患者血清中 C1q 及 sC5b9

水平显著升高,提示补体系统在体内处于活化状态^[22],表明补体介导的血小板清除机制在 ITP 中同样具有重要作用。Catherine 等^[23]评估了补体抑制剂舒替剂单抗(sutimlimab)的 ITP 患者中的安全性及疗效,结果显示该药物耐受性良好,可快速提升并维持血小板计数,且部分患者表现出持久应答,提示靶向 C1s 的补体抑制治疗可能为难治性 ITP 提供新的治疗选择。

综上所述,ITP 中的血小板清除并非由单一机制介导,而是由 Fcγ 受体依赖性吞噬、补体介导清除及去唾液酸化相关途径等多种机制共同参与(图 1A)。上述过程主要发生于脾脏和肝脏两大清除器官,其中脾脏巨噬细胞和肝脏 K pffer 细胞作为关键效应细胞,在血小板清除过程中发挥核心作用。值得注意的是,上述 Fcγ 受体非依赖性清除机制之间并非相互独立,可能存在协同或补偿效应。目前虽无研究直接证实去唾液酸化与补体沉积同时发生,但现有证据表明,去唾液酸化主要介导肝脏 K pffer 细胞的识别^[21],而补体沉积可增强巨噬细胞的吞噬效应^[22]。据此推测,在 ITP 病理状态下,二者可能存在协同作用,共同构成以肝脏为核心的多靶点清除网络,但这一假说尚需进一步实验验证。



注:A为血小板清除机制;B为巨噬细胞调控枢纽;C为免疫放大网络;M1为经典活化型巨噬细胞,M2为替代活化型巨噬细胞,IVIg为静脉注射免疫球蛋白,Fc n为新生儿受体,Fc R为Fc 受体,Anti-GP I b/Ⅸa为抗血小板膜糖蛋白抗体Ⅱb/Ⅲa,Anti-GP I b/Ⅸ为抗血小板膜糖蛋白抗体Ⅰb/Ⅸ,CR1为补体受体1,IFN- 为干扰素- ,TLR4为Toll样受体4,Syk为脾酪氨酸激酶,BTK为布鲁顿酪氨酸激酶,TNF- 为肿瘤坏死因子- ,IL为白细胞介素,BAFF为B细胞活化因子,Treg为调节性T细胞。

图 1 巨噬细胞在 ITP 发病机制中的核心调控网络

3 巨噬细胞极化失衡与炎症反应调控

3.1 M1/M2 型巨噬细胞极化失衡 M1 与 M2 型巨

噬细胞的动态平衡是维持机体免疫稳态的重要机制,其失衡已被证实参与 ITP 的发生发展。从分子机制

层面看,巨噬细胞极化受多种转录因子网络的精密调控(图 1B)。在干扰素调节因子 5(IRF5)、信号转导与转录激活因子 1(STAT1)及 IRF3 等关键转录因子的作用下,巨噬细胞向 M1 型极化,高表达 TNF- α 、IL-12 等促炎细胞因子,并促进 Th1 及 Th17 型免疫应答;而 M2 型巨噬细胞则分泌抗炎细胞因子,参与 Th2 型免疫反应^[24]。在 ITP 患者中,该平衡明显向 M1 型极化方向偏移。研究显示,ITP 患者脾脏组织及外周血中 M1 型巨噬细胞比例显著升高,其对自身抗体致敏血小板的识别与吞噬能力增强,从而直接介导血小板过度破坏^[25]。与此同时,具有免疫调节功能的 M2 型巨噬细胞相对减少,其抗炎及免疫耐受维持功能亦受损。值得注意的是,糖皮质激素及血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)等临床治疗手段可促进巨噬细胞向 M2 表型重塑,该变化与血小板计数的改善密切相关^[26]。上述研究表明,巨噬细胞极化失衡通过增强促炎反应并削弱免疫调节功能,在 ITP 免疫紊乱中发挥关键作用。因此,恢复 M1/M2 型巨噬细胞的动态平衡,可能成为调控 ITP 免疫失衡的重要治疗策略。

3.2 炎症信号通路介导的巨噬细胞活化 巨噬细胞功能异常与多条炎症信号通路的持续激活密切相关,其中 Syk、核因子- κ B(NF- κ B)及 JAK/STAT 等信号通路在 ITP 炎症反应放大及免疫失衡中发挥关键作用。当抗体包被的血小板与巨噬细胞表面的 Fc γ 受体结合后,可激活下游 Syk 信号通路,进而诱导 NF- κ B 等炎症转录因子活化,促进 TNF- α 、IL-6 及 IL-12 等促炎细胞因子表达,从而推动巨噬细胞向 M1 型极化并放大炎症反应。

此外,JAK/STAT 信号通路在 ITP 炎症调控中同样发挥重要作用。研究发现,ITP 患者血清 IFN- γ 水平升高,可激活 JAK1/JAK2 并诱导 STAT1 磷酸化及核转位,从而上调 Fc γ RI 和 Fc γ RIV 的表达,增强巨噬细胞对血小板的吞噬能力^[27]。同时,STAT1 活化还可诱导 IRF1、CXCL9 等靶基因表达,进一步促进 Th1 型免疫应答。进一步研究显示,ITP 患者脾脏巨噬细胞中黏附与去颗粒相关蛋白(ADAP)表达下调,其缺失可通过促进 STAT1 核转位,上调 Fc γ 受体表达,从而增强吞噬功能^[27]。遗传学研究亦表明,ITP 易感位点显著富集于 JAK-STAT 信号通路,提示其在疾病发生中的重要作用^[28]。近期研究发现,MST4 激酶在 ITP 患者 M1 型巨噬细胞中高表达,可通过促进 STAT1 磷酸化稳定 M1 表型,在动物模型中敲除 MST4 可显著缓解血小板减少^[24]。

此外,Toll 样受体 4(TLR4)-NF- κ B 信号通路在

ITP 炎症放大过程中亦发挥重要作用。TLR4 作为模式识别受体,可通过髓样分化因子 88(MyD88)依赖途径激活 I κ B 激酶复合物,导致 NF- κ B 入核并诱导 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等促炎细胞因子表达,从而稳定并强化巨噬细胞 M1 表型^[29-30]。危险相关分子模式蛋白高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)亦可通过 TLR4-NF- κ B 通路放大炎症反应,并抑制 Treg 功能,从而加剧免疫失衡^[31]。

综上,Fc γ 受体-Syk、JAK/STAT 及 TLR4/NF- κ B 等多条炎症信号通路相互交织,共同驱动巨噬细胞异常活化及 M1 型极化,形成持续的炎症放大环路,从而在 ITP 的免疫紊乱及血小板破坏过程中发挥关键作用。

4 巨噬细胞在免疫调控网络中的作用

4.1 巨噬细胞与 T 细胞的免疫调控作用 除直接介导血小板清除外,巨噬细胞在 ITP 中还通过抗原呈递及细胞因子分泌参与适应性免疫调控(图 1C)。作为专业抗原呈递细胞,M1 型巨噬细胞通过高表达 MHC II 及其共刺激分子(如 CD80/CD86),向 CD4⁺ T 细胞呈递血小板相关抗原,从而驱动辅助性 T 细胞向 Th1 和 Th17 等促炎亚型分化与活化^[25]。同时,M1 型巨噬细胞还可通过分泌炎症介质及调控共刺激分子表达,抑制调节性 T 细胞(Treg)的分化与功能。具体而言,M1 型巨噬细胞分泌较高水平的 IL-12,该因子是驱动 Th1 分化的重要信号。扩增的 Th1 细胞可产生大量 IFN- γ ,而 IFN- γ 又可进一步增强巨噬细胞活化及抗原呈递能力,从而形成持续放大的炎症正反馈环路^[32]。此外,多项研究表明,ITP 患者中 Th17 细胞比例升高,而 Treg 数量及功能下降^[33-34],提示巨噬细胞介导的炎症微环境可能参与 Th17/Treg 失衡的形成。

因此,巨噬细胞在 ITP 中不仅是血小板破坏的效应执行者,更是驱动 T 细胞异常分化及免疫放大的关键调控枢纽,其通过抗原呈递及细胞因子介导的双向调节作用,参与构建以 Th1/Th17 优势为特征的炎症免疫网络。

4.2 巨噬细胞对 B 细胞应答的调控 除调节 T 细胞功能外,巨噬细胞还通过分泌促炎细胞因子及直接调节 B 细胞活性参与免疫应答的调控^[35]。在 ITP 中,巨噬细胞对 B 细胞应答的调控是维持自身免疫反应的关键环节之一。研究显示,ITP 患者外周血单核细胞及组织巨噬细胞可分泌高水平的 B 细胞活化因子(BAFF)进而促进 B 细胞存活、分化及浆细胞形成^[36]。靶向该通路的贝利尤单抗(belimumab)作为 BAFF 抑制剂,通过阻断 BAFF 活性及长寿浆细胞的

生成,已在 ITP 治疗中显示出良好的应用前景^[37]。进一步研究发现,巨噬细胞与 B 细胞之间存在相互促进的正反馈调控通路。具体而言,自身抗体与血小板结合后可激活巨噬细胞,增强其炎症细胞因子分泌及吞噬功能;而活化的巨噬细胞通过分泌 BAFF 等因子并呈递血小板抗原,这反过来促进 B 细胞活化与自身抗体产生,由此形成“自身抗体—巨噬细胞—B 细胞”自我放大的免疫正反馈环路。因此,该环路为 ITP 治疗提供了多个潜在干预节点——靶向 B 细胞活化(如抗 CD20 单抗利妥昔单抗)、中和自身抗体(如新生儿受体抑制剂)或抑制巨噬细胞吞噬功能(如 Syk 抑制剂福坦替尼)均可能打断这一恶性循环。这也为部分 ITP 患者自身抗体持续存在及疾病慢性化的发生机制提供了合理解释。上述正反馈环路的阐明不仅深化了对 ITP 慢性化维持机制的理解,也提示多节点联合干预策略可能优于单一靶点治疗。未来深入解析该环路的双向调控机制,将有助于识别免疫失衡的关键驱动环节,为联合治疗方案的优化提供理论依据。

5 靶向巨噬细胞的治疗策略

随着对 ITP 发病机制认识的不断深入,巨噬细胞逐渐被认为是重要的治疗干预靶点。当前多种治疗策略均可通过调节巨噬细胞功能发挥作用,包括抑制吞噬信号、调控炎症通路及干预吞噬调控分子等。

5.1 Fc γ 受体相关治疗调控 Fc γ 受体介导的吞噬作用是巨噬细胞清除血小板的经典机制,因此调控 Fc γ 受体功能成为重要治疗策略之一。IVIg 是 ITP 常用治疗手段之一,其作用机制是通过饱和新生儿受体加速致病性 IgG 代谢,更在于上调抑制性受体 Fc γ R II b 的表达,从而逆转 ITP 患者单核/巨噬细胞表面 Fc γ R II a/Fc γ R II b 的失衡状态^[5]。由于不良反应较大,常用于紧急治疗或糖皮质激素不耐受或有禁忌证的 ITP 患者^[1]。新生儿受体(FcRn)属于 MHC I 类家族分子。它是一种稳态受体,由内皮细胞、上皮细胞和造血细胞表达,在延长 IgG 和白蛋白寿命长达 21 d 中发挥重要作用^[38]。FcRn 抑制剂通过阻断 IgG-FcRn 结合位点,加速 IgG 降解,而不影响 IgG 产生和其他主要免疫活性^[39],从而降低抗体介导的对血小板的清除。临床试验显示:FcRn 拮抗剂(艾加莫德和罗扎诺利珠单抗)能够有效提升 ITP 患者的血小板计数并显著降低血清 IgG 水平,且安全性良好^[39]。

5.2 巨噬细胞信号通路靶向治疗 ITP 中,抗血小板 IgG 抗体包被血小板后,与巨噬细胞表面 Fc γ 激活型受体结合,触发胞内 ITAM 基序磷酸化,进而募集并激活 Syk,启动下游吞噬信号级联^[18]。福他替尼目前是唯一获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准的

Syk 抑制剂,通过抑制 Syk 活性,减少巨噬细胞对致敏血小板的吞噬,从而提升血小板计数。FIT-1 和 FIT-2 两项 III 期试验证实,相比安慰剂,他能显著提高慢性 ITP 患者的稳定血小板反应($>50 \times 10^9/L$),并降低严重出血事件的发生率^[40]。该药已获批用于至少一线治疗失败的慢性 ITP,在经治较多的患者中,总反应率约 43%,维持反应率约 18%^[41]。另外也有研究表明,Syk 抑制剂还能干预 B 细胞受体通路,减少自身抗体的产生^[42]。

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是 Fc γ 受体下游信号转导网络中的另一个关键节点。巨噬细胞中 BTK 被激活后,会进一步活化 Rac 和 Rho 家族小 GTP 酶,从而导致细胞骨架重组,这一过程也是吞噬作用的结构基础^[15]。一项 II 期研究评估了 BTK 抑制剂泽布替尼在糖皮质激素难治或复发性 ITP 患者中的疗效和安全性,结果显示该药有效且耐受性良好,有潜力成为 ITP 的治疗新选择,当然,后续还需要更大样本的多中心随机对照试验来验证^[32]。另一种 BTK 抑制剂奥布替尼,在 ITP 小鼠模型中也表现不错,能显著提高血小板计数,机制上既抑制了巨噬细胞的 Fc γ 受体介导的血小板吞噬,又减少了 B 细胞的自身抗体产生,具备双重作用^[44]。

除 Syk 及 BTK 外,糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)也被发现与 ITP 巨噬细胞功能调控密切相关。Xu 等^[45]报道,ITP 患者单核细胞中 GSK-3 β 表达显著升高,且与血小板计数呈负相关,他们研发的新型不可逆 GSK-3 β 抑制剂 YC-4-3,能结合内质网应激伴侣蛋白-结合免疫球蛋白(Bip),抑制 PERK/DDIT3 通路及下游 PI3K/mTOR/Akt、NF- κ B 及 MAPK 信号轴,从而抑制巨噬细胞 M1 极化,降低 Fc γ 受体介导的血小板吞噬,并在 ITP 小鼠模型中显著提升血小板计数。

6 小结及展望

ITP 是一种由多重免疫机制共同驱动的复杂自身免疫性疾病,巨噬细胞作为连接先天免疫与适应性免疫的重要枢纽,在其发病过程中发挥核心调控作用。现有证据表明,巨噬细胞主要通过以下 3 个方面参与 ITP 的发病:(1)通过 Fc γ 受体依赖与非依赖途径加速血小板清除;(2)通过极化失衡(如 M1/M2 比例失调)和炎症信号通路(如 JAK/STAT、TLR4/NF- κ B)的持续活化,维持慢性炎症微环境;(3)通过抗原呈递及细胞因子分泌调控 T、B 细胞功能,形成自我维持的免疫正反馈环路。未来研究应重点关注以下几个方向:首先,不同组织来源(如脾脏、肝脏、骨髓)的巨噬细胞在 ITP 中的功能异质性尚未被充分解析,单

细胞测序与空间转录组学技术的应用或将为阐明其组织特异性致病机制提供新视角。其次,当前靶向巨噬细胞的治疗策略多聚焦于单一通路,而 ITP 的免疫紊乱涉及多个层级与信号网络的交互作用;联合干预策略如同时抑制 Fcγ 介受体导的吞噬信号并调控巨噬细胞极化状态,有望较单靶点治疗获得更优的临床应答。最后,基于巨噬细胞功能表型对 ITP 患者进行精准分层,进而指导个体化治疗决策,是转化医学研究亟待突破的重要方向。

参考文献

[1] 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(2025 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2025, 46(12): 1105-1113.

[2] Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2024, 99 (11): 2178-2190.

[3] Vrbensky J R, Moore J E, Arnold D M, et al. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(5): 787-794.

[4] Tariq Z, Qadeer M I, Zahid K, et al. Immune thrombocytopenia: immune dysregulation and genetic perturbations deciphering the fate of platelets[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(10): 342.

[5] Peng M, Li N, Wang H, et al. Macrophages: subtypes, distribution, polarization, immunomodulatory functions, and therapeutics[J]. Med Comm, 2025, 6(8): e70304.

[6] Jackson J. Immunology; host responses to biomaterials [M]//In situ tissue regeneration; host cell recruitment and biomaterial design. Elsevier: Academic Press, 2016.

[7] Rogler G. Immune cells: monocytes and macrophages [M]//Baumart D C. Crohn's disease and ulcerative colitis: from epidemiology and immunobiology to a rational diagnostic and therapeutic approach. Cham: Springer International Publishing, 2017: 119-122.

[8] Fitzgerald K A, Kagan J C. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. Cell, 2020, 180(6): 1044-1066.

[9] Shu Y, Cheng P. Targeting tumor-associated macrophages for cancer immunotherapy [J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2020, 1874(2): 188434.

[10] Müller E, Christopoulos P F, Halder S, et al. Toll-like receptor ligands and interferon-γ synergize for induction of antitumor M1 macrophages[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1383.

[11] Brancewicz J, Wójcik N, Sarnowska Z, et al. The multifaceted role of macrophages in biology and diseases[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(5): 2107.

[12] Ni R, Jiang L, Zhang C, et al. Biologic mechanisms of macrophage phenotypes responding to infection and the novel therapies to moderate inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (9): 8358.

[13] Audia S, Mahévas M, Samson M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. Autoimmun Rev, 2017, 16 (6): 620-632.

[14] Cooper N, Ghanima W, Hill Q A, et al. Recent advances in understanding spleen tyrosine kinase (SYK) in human biology and disease, with a focus on fostamatinib [J]. Platelets, 2023, 34(1): 2131751.

[15] Mititelu A, Onisă M C, Roșca A, et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: a review of pathogenesis and treatment options[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4): 2163.

[16] Norris P A A, Segel G B, Burack W R, et al. FcγRI and FcγRⅢ on splenic macrophages mediate phagocytosis of anti-glycoprotein Ⅱ b/Ⅲ a autoantibody-opsonized platelets in immune thrombocytopenia [J]. Haematologica, 2021, 106(1): 250-254.

[17] Edgar J E, Bournazos S. Fc-FcγR interactions during infections: from neutralizing antibodies to antibody-dependent enhancement[J]. Immunol Rev, 2024, 328 (1): 221-242.

[18] González-López T J, Bermejo-Vega N, Cardesa-Cabrera R, et al. Fostamatinib effectiveness and safety for immune thrombocytopenia in clinical practice[J]. Blood, 2024, 144(6): 646-656.

[19] Amini S N, Nelson V S, Porcelijn L, et al. The interplay between GPIb/IX antibodies, platelet hepatic sequestration, and TPO levels in patients with chronic ITP[J]. Blood Adv, 2023, 7(6): 1066-1069.

[20] Jiang Y, Tang Y, Hoover C, et al. Kupffer cell receptor CLEC4F is important for the destruction of desialylated platelets in mice[J]. Cell Death Differ, 2021, 28 (11): 3009-3021.

[21] Moulinet T, Moussu A, Pierson L, et al. The many facets of immune-mediated thrombocytopenia: principles of immunobiology and immunotherapy[J]. Blood Rev, 2024, 63: 101141.

[22] Castelli R, Lambertenghi Delilliers G, Gidaro A, et al. Complement activation in patients with immune thrombocytopenic Purpura according to phases of disease course[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 201(3): 258-265.

[23] Broome C M, Röth A, Kuter D J, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2023, 7(6): 987-996.

[24] Cao J, Ji L, Zhan Y, et al. MST4 kinase regulates immune thrombocytopenia by phosphorylating STAT1-mediated

- M1 polarization of macrophages[J]. Cell Mol Immunol, 2023,20(12):1413-1427.
- [25] Li Q, Marcoux G, Hu Y, et al. Autoimmune effector mechanisms associated with a defective immunosuppressive axis in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. Autoimmun Rev, 2024,23(12):103677.
- [26] Yang F, Zong H, Li F, et al. Eltrombopag modulates the phenotypic evolution and potential immunomodulatory roles of monocytes/macrophages in immune thrombocytopenia[J]. Platelets, 2023,34:2135694.
- [27] Xiong Y, Li Y, Cui X, et al. ADAP restraint of STAT1 signaling regulates macrophage phagocytosis in immune thrombocytopenia[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(8): 898-912.
- [28] Georgi J A, Middeke J M, Bornhäuser M, et al. Deciphering the genetic basis of immune thrombocytopenia: current evidence for genetic predisposition in adult ITP[J]. Blood Adv, 2023,7(14):3710-3724.
- [29] Javed A, Song B R, Lee C H, et al. Glycoprotein from Sargassum fusiforme exhibiting anti-inflammatory responses in vitro and in vivo via modulation of TLR4/MyD88 and NF-κB signaling[J]. Int J Biol Macromol, 2024,272(Pt 1):132574.
- [30] Zhang B, Liang J, Fan H, et al. Study on anti-inflammatory effect of Shangkehuangshui in vitro and in vivo based on TLR4/TLR2-NF-κB signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024,323:117709.
- [31] Wang H, Yu T, An N, et al. Enhancing regulatory T-cell function via inhibition of high mobility group box 1 protein signaling in immune thrombocytopenia[J]. Haematologica, 2023,108(3):843-858.
- [32] 宋传龙. 原发性免疫性血小板减少症巨噬细胞亚群失衡干预措施及其机制研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2024.
- [33] Li P, Wang Z, Wang Z, et al. Immune imbalance and dynamic characteristics of T helper 17, regulatory T, and regulatory B cells in children with persistent immune thrombocytopenia[J]. Pediatr Blood Cancer, 2026,73(2): e70067.
- [34] Yang Y, Lu D, Wu B, et al. Clinical characteristics and decreased CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and IL-35 in pediatric immune thrombocytopenia in a single center [J]. Front Immunol, 2026,17:1782560.
- [35] Xu J, Du J, Zhong Y, et al. Blockage of CD72 reduces B cell proliferation in immune thrombocytopenic Purpura, involving interleukin 1 and macrophage migration inhibitory factor secretion[J]. Hematology, 2022,27(1):1196-1203.
- [36] Xu P, Shao X, Ou Y, et al. Neutrophils contribute to elevated BAFF levels to modulate adaptive immunity in patients with primary immune thrombocytopenia by CD62P and PSGL1 interaction [J]. Clin Transl Immunology, 2022,11(7):e1399.
- [37] Ali Nilforoushzadeh M, Heidari N, Heidari A, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review[J]. Int Immunopharmacol, 2024,131:111827.
- [38] Jacobs J W, Booth G S, Raza S, et al. Current state and potential applications of neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors in hematologic conditions[J]. American J Hematol, 2024,99(12):2351-2366.
- [39] Nilforoushzadeh M A, Heidari N, Hosseini S, et al. FcRn inhibitors in immune thrombocytopenia: a comprehensive review of therapeutic advances and clinical outcomes[J]. Cytokine, 2025,193:156971.
- [40] González-López T J, Provan D. The new era of primary immune thrombocytopenia management in adults: a narrative review of current and emerging treatments [J]. Blood Rev, 2025,73:101300.
- [41] Audia S, Mahévas M, Nivet M, et al. Immune thrombocytopenia: recent advances in pathogenesis and treatments [J]. Hemasphere, 2021,5(6):e574.
- [42] Dierickx D, Neefs J. Evaluating fostamatinib disodium as a treatment option for immune thrombocytopenia in adult patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(8): 885-892.
- [43] Huang Q S, Fu H X, Wang C C, et al. Efficacy and safety of the bruton's tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib in immune thrombocytopenia[J]. Am J Hematol, 2025,100(8):1314-1322.
- [44] Yu T S, Han S Q, Wang L J, et al. Effects of orelabrutinib, a BTK inhibitor, on antibody-mediated platelet destruction in primary immune thrombocytopenia[J]. Br J Haematol, 2025,206(4):1186-1199.
- [45] Xu P, Ji L, Zhan Y, et al. YC-4-3, a novel glycogen synthase kinase 3β inhibitor, alleviates the endoplasmic reticulum stress of macrophages in primary immune thrombocytopenia[J]. Adv Sci, 2025,12(17):2412515.

(收稿日期:2026-06-05 修回日期:2026-07-10)