

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.021

B 细胞刺激因子及其特异性受体在 ITP 发病机制中的研究进展*

李 林¹, 胡 军¹, 谭 潇^{1,2}综述, 郑 军^{1△}审校

(1. 三峡大学第一临床医学院/三峡大学肝胆胰脾外科研究所, 湖北宜昌 443000;

2. 三峡大学医学院肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北宜昌 443000)

【摘要】 B 细胞刺激因子(BAFF)是肿瘤坏死因子超家族中的一员,随着人们对 BAFF 研究的不断深入,发现其不仅对 B 细胞的存活起着关键的作用,还在自身免疫性疾病的相关免疫机制中也具有重要的调节作用。特发性血小板减少性紫癜(ITP)的发生是一个多因素、多途径的过程,近年来发现 BAFF 及其特异性受体在 ITP 患者血清中表达上调,尽管目前 ITP 的发病机制还没有得到完整的研究与阐述,越来越多的研究显示,BAFF 及其特异性受体(BAFF-R)可能在 ITP 的发生及发展中发挥着重要的作用。

【关键词】 紫癜,过敏性;B 细胞刺激因子;自身免疫性疾病

【中图分类号】 R552

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2018)27-3565-03

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是由自身反应性 B 细胞产生的抗血小板自身抗体与血小板表面相关的特异性抗原相结合,导致血小板在网状内皮系统中过度破坏而引起血小板大量减少的一种器官特异性自身免疫性出血性疾病。其发病机制尚未完全阐明,目前得到较普遍认可的机制包括:血小板生成不足、体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏及体液和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常等。B 细胞刺激因子(B cell activating factor, BAFF)是肿瘤坏死因子超家族中的一员,随着人们对 BAFF 研究的不断深入,发现其在免疫机制中除具有促进 B 细胞存活的作用外,还在维持淋巴细胞生发中心反应、抗体类型的转换、T 细胞的活化等方面也具有重要的调节作用。近年来大量研究表明,BAFF 及其特异性受体(BAFF receptors, BAFF-R)可能在 ITP 的发生及发展中发挥着重要的作用。因此,研究 BAFF 及 BAFF-R 在 ITP 发病机制中的作用及进一步探索相关新型治疗方案,以期控制 ITP 患者血清中 BAFF 的表达水平进而延缓疾病的进一步进展。本文旨在对其在 ITP 中的研究进展进行综述。

1 BAFF/BAFF-R 的结构及功能

BAFF 在体内以跨膜蛋白(mBAFF)和可溶性蛋白(sBAFF)两种形式存在,其中跨膜蛋白由 285 个氨基酸组成,可经蛋白酶水解后形成由 152 个氨基酸组成的可溶性蛋白^[1]。BAFF 的胞外段与另一肿瘤坏死因子亚家族成员 APRIL (aproliferation-inducing ligand)的蛋白序列具有 33% 的同源性^[2]。BAFF 主要的表达场所是外周血单核细胞,包括巨噬细胞、单

核细胞、树突状细胞及活化的 T 淋巴细胞等^[1,3]。根据目前国内外相关研究发现,BAFF 在 B 淋巴细胞的生长、成熟和动态平衡中起着至关重要的作用,并参与调节机体免疫应答的发生^[4-6]。BAFF 在细胞表面有 3 个 III 型跨膜蛋白结合受体:包括 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)、钙调亲环素配体相互作用分子(transmembrane activator and CAML interactor, TACI)及特异性受体 BAFF-R(BAFF receptor, BAFF-R)^[1,7], BAFF 和 APRIL 均能够高亲和性地结合 BCMA 和 TACI,但 BAFF 还能与 BAFF-R 结合^[8-9]。BAFF-R 在 B 细胞(除浆细胞)及记忆性 T 细胞中都有表达,在激活状态下可以特异性地与 BAFF 相结合^[2,10], BAFF 与 BAFF-R 的结合分为膜结合形式和可溶性结合两种形式,从而以不同的结合形式激活靶细胞而发挥相应的功能作用。有研究表明,BAFF 可以通过抑制蛋白磷酸酶 2A 来激活 Erk1/2 通路促进 B 细胞的生存与增殖^[11], 自分泌的 BAFF 与 BAFF-R 结合还参与了上皮细胞的存活与凋亡过程,通过阻断其特异性受体以促进体外上皮细胞凋亡^[12]。另外, B 细胞膜上 mBAFF 也可通过 T 细胞表面的 BAFF-R 激活 T 细胞,提示 mBAFF 在细胞与细胞间也具有一定作用^[6]。有报道称, sBAFF 与 BAFF-R 结合还可以促进炎症介质的表达,同时抑制与巨噬细胞吞噬作用和细胞转移作用等相关联的细胞骨架的运动^[13]。

2 BAFF 在 ITP 中的作用

特发性血小板减少性紫癜又称免疫性血小板减少性紫癜^[14]。ITP 患者体内血小板自身抗体的靶抗原大部分是 GP II b / III a、GP I b / IX 复合体,少部分

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81602743);三峡大学人才科研启动基金(KJ2014B070);三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放课题基金(2015KZL04;2015KZL14)。 作者简介:李林(1990—),住院医师,硕士,主要从事肝、胆、胰、脾外科研究。

△ 通信作者, E-mail: zhengjunpi@163.com。

是血小板糖蛋白,其中 50%~70% 的 ITP 患者体内可检测出抗血小板抗体^[15]。尽管目前手术治疗方案和其他联合治疗方案在不断发展和完善,但 ITP 的诊疗及预后仍不尽如人意^[16-17],因此探寻 ITP 的相关发病机制及有助于诊疗的理想指标具有十分重要的临床意义。

BAFF 是外周血中 B 细胞存活及发育的关键因素之一^[18],BAFF 的过表达能破坏 B 细胞的免疫耐受而导致自身免疫性疾病的发生^[7,19]。随着人们对 BAFF 及其特异性受体的表达与 ITP 关系的研究不断深入,发现 BAFF 及其受体参与了 ITP 发生、发展的多个过程并起着极为重要的作用。ZHU 等^[20]在检测 ITP 患者血浆中 BAFF 和 BAFF-mRNA 的表达情况时,发现活动性 ITP 患者血浆中 BAFF 和 BAFF-mRNA 表达水平显著高于缓解组和对照组;在进一步体外研究中发现,重组人 B 细胞刺激因子(rhBAFF)可促进 CD19⁺和 CD8⁺细胞的生存和血小板凋亡及 IFN- γ 的分泌增加,还发现能够通过 B 细胞活化因子受体融合蛋白(BR3-FC)降低 rhBAFF 对淋巴细胞、血小板及细胞因子的影响。因此,他们根据这些结果推测,BAFF 可能通过促进 CD19⁺和 CD8⁺细胞的生存、促进血小板凋亡和 IFN- γ 的分泌而在 ITP 中发挥相关致病作用;另外,通过 BR3-FC 阻断 BAFF 的作用可能是一个很有前途的治疗方法。MIN 等^[21]通过研究发现,BAFF-R 不仅延长了患者组和对照组 B 细胞的存活,还极大地促进了 ITP 患者 B 细胞的增殖和 CD8⁺T 细胞的存活,ITP 患者活化的自身反应性 B 细胞和 CD4⁺T 细胞中 BAFF-R 的表达水平均显著高于对照组,ITP 患者的 B 淋巴细胞与对照组相比其抗凋亡和增殖能力均增强。这些结果显示,BAFF-R 在 ITP 患者的发病中起着重要的作用,可能是由于其在 ITP 患者体内表达失调导致自身反应性 B 细胞活化,从而促进了 ITP 的发生及发展。ZHOU 等^[22]通过对 10 例慢性 ITP 患者治疗前及治疗有效后血清和外周血单个核细胞来源树突细胞(MoDC)经脂多糖活化后的培养上清液中 BAFF 的表达水平,以及对活化后 MoDC 的 BAFF-mRNA 的表达水平进行测定时,发现 ITP 患者治疗前血清中及 MoDC 培养上清液中 BAFF 表达水平和 MoDC 的 BAFF-mRNA 相对表达水平为均明显高于治疗后及对照组,差异具有统计学意义;ITP 患者血清及 MoDC 培养上清液 BAFF 水平、MoDC 的 BAFF-mRNA 表达水平之间呈正相关,而与血小板计数之间均呈现出负相关。根据这些结果,研究者们认为 BAFF 与慢性 ITP 病情变化具有密切关系,慢性 ITP 患者的 MoDC 可不依赖 T 细胞而通过分泌 BAFF 直接促进 B 细胞的增殖,并且在慢性 ITP 患者的抗体产生中可能也发挥一定作用。

综合以上研究,表明 BAFF 参与了 ITP 的发生、发展过程中并起着重要的作用,其也可能是 ITP 预后

评估的一项重要参考指标,可能还为 ITP 的治疗提供了一种新的思路。另外,国外有相关研究发现,BAFF 基因的多态性也与 ITP 的发病也具有一定的关联性。EMMERICH 等^[23]通过对 53 例 ITP 患者血清标本中 BAFF 水平进行测定,发现 ITP 患者血清中 BAFF 表达水平较对照组显著升高;此外,还对 BAFF 基因启动子区多态性位点(871)进行了检测,发现 ITP 患者组 BAFF-871 多态性基因频率比正常组高,且该启动子变异与 ITP 患者 BAFF 的高表达具有显著相关性。研究者认为,BAFF 是 ITP 发病的重要因素之一,并且 BAFF 基因多态性也与 ITP 的发病有关。ABDEL-HAMID 等^[24]也发现,慢性 ITP 患者和对照者的 BAFF-871C/T 多态性基因表达情况具有高度差异性,提示 BAFF-871C/T 多态性基因表达与慢性 ITP 发病显著相关。有其他研究者也证实了 BAFF-871C/T 基因多态性与 ITP 发病有关联^[25]。以上研究显示 BAFF 过表达可能是 ITP 患者的独立危险因素,BAFF 基因多态性与 ITP 的关联也在多地区得到了验证,提示 BAFF 多态性基因可能是 ITP 的致病基因。

综上所述,BAFF 及其特异性受体在 ITP 的发病机制中体现出了巨大的潜在研究价值,BAFF 及特异性其受体参与了 ITP 发生及发展的重要过程,值得进一步深入探究。随着对 BAFF 及其特异性其受体的进一步研究,将获取更多与之相关的信息,明确 ITP 的发病机制并能早期采取干预措施,并为 ITP 临床诊治提供新的方向与选择,从而改善其预后。

3 小 结

尽管人们越来越重视对 ITP 的研究,但至今尚未阐明相关发病机制,也没有一种标志物有足够的敏感性和特异性可用于对 ITP 的预后进行评估。虽然,B 细胞活化因子及其受体在 ITP 中相关作用的研究才经历不过短短数十年,随着人们对于 B 细胞活化因子及其受体的研究越来越深入,B 细胞活化因子及其受体在 ITP 中的差异表达使人们越来越确信 BAFF 及其受体在 ITP 的发生及发展中扮演着极其重要的角色。BAFF 特异性地与其受体结合,对 B 细胞的存活、增殖、发育和分化起着关键作用,且 BAFF 的异常表达与 ITP 患者血清中自身抗体的产生呈正相关关系。可见,对 BAFF 及其受体 BAFF-R 的进行深入研究,可能对阐明 ITP 的相关发病机制有极大的帮助,甚至对于 BAFF 高表达的 ITP 患者,选择性靶向 BAFF 的药物将可能成为一种新的治疗手段,以此为患者提供更加个性化及针对性的治疗,以期改变目前预后不容乐观的困境。

参考文献

- [1] MACKAY F, SCHNEIDER P. Cracking the BAFF code [J]. *Nature Rev Immunol*, 2009, 9(7): 491-502.

- [2] SCHNEIDER P, MACKAY F, STEINER V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates b cell growth [J]. *J Exper Med*, 1999, 189 (11): 1747-1756.
- [3] SJ STRAND M, JOHANSSON A, AQRRAWI L, et al. The expression of baff is controlled by IRF transcription factors [J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 91.
- [4] JACQUE E, SCHWEIGHOFFER E, TYBULEWICZ V L, et al. BAFF activation of the ERK5 MAP kinase pathway regulates B cell survival [J]. *J Exper Med*, 2015, 212 (6): 883.
- [5] LIU H, ZHANG J, LI J, et al. Molecular structure, distribution, and immunology function of TNFSF13B (BAFF) in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016(51): 240-250.
- [6] JOSEPH MANETTA H B, PAUL R, NILES F, et al. Generation and characterization of tabalumab, a human monoclonal antibody that neutralizes both soluble and membrane-bound B-cell activating factor [J]. *J Inflamm Res*, 2014, 7(1): 121.
- [7] VINCENT F B, SAULEPEASTON D, FIGGETT W A, et al. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(3): 203.
- [8] ZHENG C, ZHANG X, ZHAO Z, et al. Selective Binding BAFF/APRIL by the in and outside conservative region of BCMA [J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24(6): 489.
- [9] SALAZARCAMARENA D C, ORTIZLAZARENO P C, CRUZ A, et al. Association of BAFF, april serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2016, 25(6): 582.
- [10] SMULSKI C R, KURY P, SEIDEL L M, et al. BAFF and taci-dependent processing of baffr by adam proteases regulates the survival of b cells [J]. *Cell Reports*, 2017, 18(9): 2189-2202.
- [11] DINGFANG L, QINGYU Z, ZHIGANG X, et al. BAFF activates Erk1/2 promoting cell proliferation and survival by Ca^{2+} -CaMK II-dependent inhibition of PP2A in normal and neoplastic B-lymphoid cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(2): 332-343.
- [12] LAHIRI A, VARIN M M, POTTIER L L, et al. Specific forms of BAFF favor BAFF receptor-mediated epithelial cell survival [J]. *J Autoimmunity*, 2014, 51(1): 30-37.
- [13] JEON S T, KIM W J, LEE S M, et al. Reverse signaling through BAFF differentially regulates the expression of inflammatory mediators and cytoskeletal movements in THP-1 cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2009, 88(2): 148-156.
- [14] GERNSHEIMER T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis [J]. *Oncologist*, 2009, 14(1): 12-21.
- [15] CURTIS B R, MCFARLAND J G. Human platelet antigens-2013 [J]. *Vox Sanguinis*, 2014, 106(2): 93-102.
- [16] KOLONIC S O, PATEKAR M B, MILUMOVIC V. Diagnostic approach and treatment of immune thrombocytopenia in adults [J]. *Acta Med Croatica*, 2013, 67(1): 3-11.
- [17] GARZON A M, MITCHELL W B. Use of thrombopoietin receptor agonists in childhood immune thrombocytopenia [J]. *Front Pediat*, 2015, 3: 70.
- [18] ALMADEN J V, LIU Y C, YANG E, et al. B cell survival and development controlled by the coordination of NF- κ B family members RelB and cRel [J]. *Blood*, 2016, 127 (10): 1276.
- [19] JACOBS H M, THOUVENEL C D, LEACH S, et al. Cutting edge: baff promotes autoantibody production via taci-dependent activation of transitional b cells [J]. *J Immunol*, 2016, 196(9): 3525.
- [20] ZHU X J, SHI Y, PENG J, et al. The effects of BAFF and BAFF-R-Fc fusion protein in immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2009, 114(26): 5362.
- [21] MIN Y N, WANG C Y, LI X X, et al. Participation of B-cell-activating factor receptors in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *J Thrombosis Haemostasis*, 2016, 14(3): 559.
- [22] ZHOU Z H, ZHUANG L, LI X Y, et al. The role of B cell-activating factor secreted by peripheral blood monocyte-derived dendritic cell in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 31(9): 599.
- [23] EMMERICH F, BAL G, BARAKAT A, et al. High-level serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *British J Haematol*, 2007, 136(2): 309-314.
- [24] ABDEL-HAMID S M, AL-LITHY H N. B cell activating factor gene polymorphisms in patients with risk of idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(1): 9-14.
- [25] LIU J Q, YANG L H, CHEN J F, et al. Expression and gene polymorphisms of B cell activating factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 31(9): 586-589.