

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.11.009
文章编号: 1005-8982 (2025) 11-0055-07

综述

基于免疫细胞再生障碍性贫血发病机制的研究进展*

李玢玢¹, 王金环², 何丹迪¹, 高明洁², 田飞²

(1. 黑龙江中医药大学 研究生学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学
附属第一医院 血液病科, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 再生障碍性贫血(AA)是由多因素引起的骨髓造血功能降低或衰竭的血液系统疾病。该文对近年来AA发病机制有关T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞的报道进行综述,为今后深入研究AA发病机制与新治疗靶点提供证据和思路。

关键词: 再生障碍性贫血; 免疫细胞; 发病机制; T淋巴细胞

中图分类号: R556.5

文献标识码: A

Research progress on the pathogenesis of aplastic anemia based on immune cells*

Li Ding-ding¹, Wang Jin-huan², He Dan-di¹, Gao Ming-jie², Tian Fei²

(1. Graduate school, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China;
2. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine,
Harbin, Heilongjiang 150040, China)

Abstract: Aplastic anemia (AA) is a hematological disorder characterized by reduction or failure of bone marrow hematopoiesis caused by multiple factors. This article reviews recent reports on the pathogenesis of AA related to immune cells, including T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, dendritic cells, and macrophages. It provides evidence and perspectives for further research on the pathogenesis and new therapeutic targets of AA.

Keywords: aplastic anemia; immune cells; pathogenesis; T lymphocytes

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是多因素造成骨髓造血功能降低或衰竭,导致全血细胞减少的血液系统疾病。骨髓作为造血系统的重要组成部分之一,主要由3个要素构成,即造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSPCs)、造血微环境及造血调节相关因子。AA经典发病机制将此3个要素分别比喻为“种子”“土壤”和“虫子”。“种子学说”强调HSPCs数量的减少和质量下

降进一步导致AA骨髓总体集落形成能力降低;“土壤学说”注重与HSPCs紧密联系、为之提供营养的骨髓造血微环境;“虫子学说”阐释免疫异常可损伤HSPCs,其中,细胞免疫和体液免疫起主导作用。“虫子学说”出现在20世纪70年代,抗淋巴细胞球蛋白和抗胸腺细胞球蛋白的使用让重型AA(severe aplastic anemia, SAA)患者得到缓解,这充分证明了机体的免疫是阻碍骨髓造血的关键,

收稿日期: 2024-11-15

*基金项目: 国家自然科学基金(No:82474490);黑龙江省重点研发计划项目(No:2023ZX06C15);哈尔滨市科技计划自筹经费项目(No:2022ZCZJNS063)

[通信作者] 王金环, E-mail: wjh_0304@163.com; Tel: 13946127714。

免疫异常是 AA 的病因之一。目前,环孢菌素 A、丙种球蛋白、糖皮质激素等免疫调节药物治疗 AA 具有良好的临床疗效^[1],再次诠释了骨髓造血障碍的主要机制之一是免疫介导的造血抑制。

1 T 淋巴细胞

T 细胞免疫与造血功能衰竭密切相关。既往研究发现,利用单细胞 RNA 测序,谱系定向祖细胞的选择性抑制加上可变剪接和多聚腺苷酸化的缺陷,可引起 HSPCs 功能障碍,T 细胞可能会错误地将 HSPCs 识别成持续病毒感染相关的抗原,导致 AA 患者的 HSPCs 被 T 细胞介导消除^[2]。

1.1 CD8⁺T 细胞

T 细胞免疫异常大多集中在 CD8⁺T 细胞。张强等^[3]回顾性分析 88 例 AA 患者与健康人群的外周血 T 淋巴细胞亚群,结果提示 AA 患者的 CD8⁺T 细胞数量较健康人群增多。REN 等^[4]实验证明,表达 CX3C 趋化因子受体 1 (chemokine C-X3-C-motif receptor 1, CXCR3) 的 CD3⁺T 细胞数量显著增加,且 CXCR3 可协助 AA 的 T 细胞迁移到骨髓中,进一步介导 CD8⁺T 细胞增加。

CD8⁺T 细胞经双信号活化后成为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)。基因转录紊乱、与 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号传导相关 microRNA 异常表达、组蛋白乙酰化增加、T 细胞激活链接蛋白表达、与 CXCR3 相关的其他因素等原因,均可异常激活 CTL,抑制自体及异体祖细胞集落形成,进而导致 HSPCs 耗竭。SAA 患者外周血中,穿孔素和颗粒酶 B 基因的 mRNA 水平显著上升。穿孔素和颗粒酶是 CTL 的主要细胞毒素,两者进入造血细胞内,能直接崩解靶细胞,或激活凋亡相关酶的级联反应,从而引发靶细胞凋亡。此外,CTL 还可通过膜分子和细胞因子杀伤造血细胞:造血细胞表面的死亡受体 Fas 与 CTL 表面 Fas 配体 (fas ligand, FasL) 结合后,能激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteine aspartate specific proteinase, Caspase),最终诱导造血细胞凋亡^[5]。

CD8⁺T 细胞可分泌肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、TNF - β 、干扰素 - γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 (Interleukin, IL) 等细胞因子。其中,TNF 与 HSPCs 表面的肿瘤坏死

因子受体 I (tumor necrosis factor receptor I, TNFR I) 结合,与 FasL/Fas 途径类似,激活 Caspase 并诱导造血细胞凋亡^[6]。IFN- γ 则能激活巨噬细胞,诱导感染细胞表达主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 分子,从而提高 HSPCs 对 CTL 攻击的敏感性,使其更容易遭受破坏。过度表达的 IFN- γ 和 TNF- α 上调造血细胞表面的 IFN 受体、TNF 受体并与之结合,阻断细胞周期,诱导一氧化氮合成酶活化,产生一氧化氮。一氧化氮具有细胞毒性,会进一步加剧造血细胞凋亡、抑制造血功能^[7]。此外,IL 亦有协同杀伤造血细胞的功能,特别是 IL-2,其可由辅助性 T 细胞 1 (helper T lymphocyte 1, Th1) 分泌产生,不仅促进 T 细胞增殖和分化,还能刺激更多促炎因子的产生^[8]。

信号淋巴细胞活化分子家族 6 (SLAM family member 6, SLAMF6) 仅在免疫细胞表面表达。一项实验表明,在 SAA 患者的 CD8⁺T 淋巴细胞中,SLAMF6 的表达水平显著低于健康人,且其表达水平与 CD8⁺T 细胞的穿孔素、颗粒酶 B、IFN- γ 的表达呈负相关^[9]。这说明 SLAMF6 具有调控 CD8⁺T 细胞的功能,其是调节 SAA 患者 CD8⁺T 淋巴细胞稳态的潜在靶点。

综上所述,CD8⁺T 细胞免疫异常的发病机制大致可归结为以下 3 个方面:首先,抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 将抗原同时提呈给 CD8⁺T 细胞和 Th1 细胞并诱导两者活化。活化后的 CD8⁺T 细胞转变为 CTL,通过其自身细胞毒素直接杀伤造血细胞。其次,活化后的 CD8⁺T 细胞释放并提高 IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子及一氧化氮的表达,诱导造血细胞死亡间接抑制造血功能。最后,活化的 Th1 细胞亦分泌大量 IL-2,进一步促进 CD8⁺T 细胞增殖及相关造血负调控因子的分泌,最终导致造血细胞凋亡和骨髓造血功能衰竭。或许,这一发病机制也是免疫抑制治疗 (immunosuppressive therapy, IST) 在 AA 治疗中发挥作用的原因。

1.2 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞通过产生细胞因子和趋化因子来协调免疫反应,从而在免疫保护中发挥核心作用。在接受抗原提呈后,CD4⁺T 细胞可分化为 Th 和调

节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)。深入研究 AA 和 CD4⁺T 细胞后发现, CD4⁺T 细胞中亚群失衡、功能亢进及细胞因子异常活化, 均可导致骨髓损伤并阻碍造血, 这也是诱导 AA 发病的原因之一。

1.2.1 Th1、Th2 Th1 和 Th2 均由 CD4⁺T 细胞分化而来, 其不同的功能和特点在免疫应答中起着关键作用。Th1 主要参与细胞免疫应答, 分泌细胞因子如 IFN- γ 、IL-2、TNF- β 等; Th2 主要参与体液免疫应答, 分泌细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等。慢性 AA 患者的 Th1 细胞数量增加且 Th1/Th2 细胞比例上升。激活的 Th1 状态可引起免疫系统对骨髓的过度攻击, 这既能直接抑制造血细胞的增殖与分化, 又能间接损伤骨髓微环境, 进一步加剧造血衰竭。比例升高的 Th1 会释放大量的 IFN- γ 和 TNF- α , 一方面, 这些细胞因子对造血细胞有细胞毒作用, 另一方面这些细胞因子还可激活 CD8⁺T 细胞, 使其进一步释放更多的 IFN- γ 、TNF- α 等造血负调控因子, 最终裂解 CD34⁺ 细胞并抑制其造血集落形成^[10]。GIANNAKOULAS 等^[11]发现, 未经治疗或难治 AA 患者 Th1 水平较高, 且其分泌的 IFN- γ 和 IL-2 也呈高表达, 而 Th2 水平与对照组比较无差异; 缓解期患者 Th1 细胞数量增加, Th2 细胞也呈平行上升趋势。王明良等^[12]将 IFN- γ 和 IL-4 分别选作 Th1 和 Th2 的代表性细胞因子, 通过检测 AA 患者外周血发现, Th1 水平明显升高, Th2 水平基本正常。因此, 他们认为 Th1 / Th2 比例失衡是导致 AA 造血衰竭的一个重要原因。人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 属于 MHC-II 分子家族, 一项研究发现, 未治疗的 SAA 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 中 HLA-QD 链的表达高于健康人和缓解的 SAA, 同时, Th1 及其相关因子 (如 IL-2、IFN- γ 、TNF- α) 也显著增加, 而 Th2 及其相关因子 (如 IL-4) 则无变化。HLA-DQ 可能通过调控 Th1 介导的炎症通路, 导致 Th1/Th2 失衡^[13]。

1.2.2 Tregs、Th17 Tregs 是一个具有免疫调节功能的 T 细胞亚群, 其可抑制 T 细胞增殖、细胞因子及自身抗体的产生, 并有调节 DC、单核巨噬细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的功能, 在维持免疫稳态中起重要作用^[14]。在 AA 患者外周血中, Tregs 数量的减少、功能受到抑制, 这些导致免疫系统缺乏有效的负反馈调节, 因此, 促炎 T 细

胞 (如 Th1、Th17) 数量逐渐增多、活性过度增强。齐薇薇等^[15]发现, 与健康人相比, SAA 患者的外周血中 Tregs 数量较少、占比较低, 经 IST 后, Tregs 数量有所上升。Tregs 数量和功能与 AA 的严重程度密切相关, 未知抗原可能刺激了 Th1 的扩增, 炎症环境介导 Tregs 细胞的功能障碍, Tregs 数量的减少、活性的抑制会推动 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化。该进程不仅会增加 I 型淋巴因子的分泌, 还会过度活化 CD8⁺T 细胞, 进而上调 CTL, 最终导致造血细胞损伤。此外, 由于 Tregs 中信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 5 的磷酸化不足, 抑制了转录因子 BLIMP-1 的表达, 从而降低 AA 中 Tregs 的比例^[16]。IL-2 在 Tregs 的发育、募集和功能中发挥关键作用。体外实验显示, 低剂量的 IL-2 能优先诱导 Tregs 中 STAT5 的磷酸化, 从而促进其扩增^[17]。

Th17 细胞是主要表达 IL-17 的新型 CD4⁺T 细胞, 具有促进炎症和免疫反应的作用, 其分泌 IL-17A、IL-21、IL-22、IL-23 等细胞因子, 视黄酸受体相关孤儿受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t, ROR γ t) 是其转录调节因子。IL-17A 是一种致炎因子, 能诱导巨噬细胞分泌高水平的 IL6、TNF- α 等造血负调控因子。研究发现, AA 患者的外周血中, Th17 比例明显升高, 且 ROR γ t 和 STAT3 表达也随之增加^[18]。这是由于 Th17 细胞自身分泌的 IL-21 通过 STAT3 上调 ROR γ t 表达, 进而诱导 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化。IL-23 起到促进 Th17 细胞存活和扩增的作用, 其在 AA 患者中的表达水平显著升高, 这也是导致 Th17 细胞异常增殖的关键因素之一。随着 Th17 细胞数量的增多、促炎环境加剧, 骨髓微环境中的 HSPCs 进一步受损。信号淋巴细胞活化分子 (signaling lymphocytic activation molecule, SLAM) 是 T 细胞及其他免疫细胞表面的跨膜共受体, 与 SLAM 相关结合蛋白 (SLAM-associated protein, SAP) 相互作用, 参与调控 T 细胞的激活和抗原诱导反应^[19]。当 SLAM-SAP 信号增强时, 会增加 IL-17 分泌进而促进 Th17 分化, 同时会导致中枢和外周 B 细胞耐受性受损, 使得更多的自反应性 B 细胞能够存活并扩散。

正常情况下, Th17 与 Tregs 细胞在免疫系统中维持平衡, Tregs 负责调控过度的免疫反应, 以防止

自身免疫疾病的发生^[20]。然而,在 AA 中,Tregs 功能受到抑制,Th17 细胞比例增加,导致免疫失衡,加剧骨髓损伤,影响造血功能。

1.3 记忆性 T 细胞

记忆性 T 细胞(memory T cell, Tm)是适应性免疫系统的重要组成部分,作用是确保宿主再次接触特定抗原时,能更快速地发起更强烈的免疫反应。中枢记忆性 T 细胞(central memory T cell, Tcm)和效应记忆性 T 细胞(effective memory T cell, Tem)是 Tm 分型中的 2 种亚群。激活的 Tem 细胞迁移到炎症周围,并迅速分泌 Th1 和 Th2 相关的细胞因子。Tm 依赖特定细胞因子的信号来保持其正常发挥功能,IL-15 则是 CD8⁺Tm 的核心驱动因素,其可使这些记忆细胞快速分泌 IFN- γ 和 IL-2,从而增加对 TCR 信号的敏感性并减少对共刺激的需求。ZHENG 等^[5]发现,SAA 患者不仅外周血中 CD8⁺Tm 数量增多、CD4⁺Tm/CD8⁺Tm 降低,同时还存在 Tem 功能亢进,具体表现为穿孔素和颗粒酶 B 的高表达。基于此,笔者推测,在 SAA 中,由于基因突变或抗原刺激,导致 Tm 免疫调节异常,引发 Th1/Th2 比例失衡及 CD8⁺T 细胞毒性的增强,最终导致造血功能衰竭。

2 B 淋巴细胞

随着对免疫机制的深入研究及免疫治疗经验的不断总结,研究人员发现 B 淋巴细胞及其介导的体液免疫也参与 AA 发病机制中。AA 患者骨髓中未成熟 B 细胞的比例显著升高,且表现出高凋亡活性,其抗原呈递相关基因表达显著下调,这些病理特征揭示了 AA 患者中 B 细胞功能障碍可能是疾病发病的关键环节之一^[21]。TANG 等^[22]认为,AA 患者中 B 细胞的功能障碍,特别是其在抗原呈递和 T 细胞活化中的功能被削弱,加剧了免疫系统的失衡。HU 等^[23]进一步从实验中发现,B 细胞抗原受体的 VDJ 基因(如 IGHV3-7、IGHV3-20 和 IGV1-5)在 AA 患者中的表达显著上调,而这些基因在健康人中几乎不表达,这提示 VDJ 基因表达及克隆型异常可能与 AA 发病机制有关。此外,AA 患者的 B 细胞不仅增加促炎因子基因的表达,还存在表达差异的基因,这些变异的基因参与到 p53 信号通路、Th1 和 Th2 细胞分化通路、B 细胞受体信号通路、

IL-17 信号通路等多条信号通路中。在配体-受体分析中,虽然 AA 细胞的总数多于正常细胞,但在 B 细胞与其他细胞的相互作用中,AA 细胞的数量反而少于正常细胞,且存在 15 对配体-受体对差异,该配体-受体对差异提示,在 B 细胞的刺激下,免疫细胞功能可能发生紊乱,进而加速骨髓造血功能的衰竭。

作为 B 淋巴细胞的一个亚群,调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)通过分泌抗炎细胞因子(如 IL-10、TGF- β 等)调节体内的免疫反应,并通过抑制促炎 T 细胞(如 Th1、Th17)及 CTL 的活性来维持免疫稳态。CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} 是 Bregs 中研究较广的群体,其抑制 CTL 和 Th1 反应,并通过 IL-10 等细胞因子将 CD4⁺T 细胞转化为 Tregs^[24]。ZAIMOKU 等^[24]发现,AA 患者的 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Bregs 显著减少,首次揭示这种减少可能在 AA 的免疫病理中起重要作用。此外,Bregs 的恢复与治疗反应无相关性,说明该亚群可能是疾病状态的标志物,而非治疗反应的预测因子。

3 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞是全身广泛分布的大颗粒淋巴细胞,能通过分泌细胞因子、趋化因子,以及释放细胞毒性颗粒方式发挥其细胞毒性和免疫调节的作用。NK 细胞的功能与自身免疫性疾病的发病机制紧密相关。SAA 患者的 NK 细胞在数量和功能上,特别是杀伤能力和免疫调节能力方面均显著下降。LI 等^[25]发现,新治疗的 SAA 患者外周血中 NK 细胞及其亚群的百分比比较低,但在 IST 后有所上升。在 SAA 动物模型及患者的外周血中,NK 细胞过度表达 NK 细胞受体 2D(natural killer cell group 2D, NKG2D),研究发现,NK 细胞通过 NKG2D 通路调节 CD8⁺T 细胞的过度活化,防止自体免疫反应进一步破坏骨髓环境^[26]。非 SAA 患者外周血中 CD56^{bright} NK 细胞数量增加,且这些细胞具有高表达 NKG2D 和强免疫调节能力,表明这类 NK 细胞可能在非 SAA 的发病机制中起保护作用^[27]。此外,SAA 患者 NK 细胞的干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1, IRF1)表达同样显著增加,但 IRF1 的上调导致 NK 细胞功能障碍并激活 CTL,进而影响免疫调节^[28]。功能失

调的 NK 细胞会削弱免疫监视, 不能抑制髓系树突状细胞 (myeloid dendritic cells, mDCs) 与 CD8⁺T 细胞相互作用的过度活化。

T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 广泛存在于 NK 细胞膜上, 标志着 NK 细胞活化和成熟。新诊断的 SAA 患者 NK 细胞中 TIM-3 表达较低, 且与全血细胞减少的严重程度相关, 但 IST 后 TIM-3 表达可恢复正常^[29]。因此, 推测在 SAA 中, TIM-3 低表达可导致 NK 细胞功能障碍, 促进骨髓衰竭。

LIU 等^[30]研究报道, 分离 SAA 患者和健康人的外周血和骨髓液中 NK 细胞群体获得 8 组细胞亚群, 其中正常诱导记忆样 (cytokine-induced memory-like, CIML) NK 细胞 (标记为 CIML-NK1) 和活性 CIML-NK 细胞 (标记为 CIML-NK2) 在 SAA 中最显著。SAA 患者 CIML-NK1 比例显著升高, 但 CIML-NK2/总 CIML 细胞比值降低, 且 CLML-NK1/CIML-NK2 细胞比值更高的患者预后较好。因此人们推测, CLML-NK1 增多是 SAA 患者机体的保护性反应, 而 CIML-NK2 比例降低则是代偿性耗竭所致, CIML-NK 细胞可作为 SAA 治疗结果的预测指标。

4 树突状细胞

APCs 是一种免疫细胞, 主要功能是捕获、加工并传递给 T 细胞, 触发免疫反应。树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是 APCs 中最关键的子集, 对启动适应性免疫至关重要。DCs 既能处理并传递病原体抗原给初始 T 细胞, 启动特异性免疫反应, 又能调节 T 细胞的分化和功能, 促进其分化为效应 T 细胞或记忆 T 细胞。若 DCs 功能障碍, 则会导致 T 细胞异常活化。mDCs 是重要抗原呈递细胞, 能分泌多种促炎细胞因子 (如 IL-12) 促进 T 细胞向 Th1 类型分化。AA 患者的 mDCs 数量及其表面共刺激分子 (CD80、CD86) 表达均显著增加。这种功能亢进导致 T 细胞异常活化, 刺激其过度分泌 IFN- γ 等细胞毒性因子, 并促使效应 T 细胞在骨髓中累积, 加剧对造血细胞的免疫攻击, 进一步损伤造血环境^[31]。

浆细胞样树突细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 在维持免疫耐受和介导抗病毒免疫反应中

发挥重要作用, 并与 T 细胞直接接触以调节其功能。研究发现, AA 患者体内 pDCs 显著减少, 这不仅能削弱对效应 T 细胞的调控功能, 导致 CD8⁺T 细胞异常活化, 还与 Th1/Th2 失衡密切相关, 进一步加剧 Th1 反应, 导致 HSPCs 持续受到免疫攻击^[32]。

调节性树突细胞 (regulatory dendritic cells, DCreg), 又称耐受性 DC, 其可抑制过度的 T 细胞活化, 通过分泌抗炎细胞因子诱导 Tregs 生成, 以维持免疫耐受。但 AA 患者的 DCreg 功能丧失, 无法有效抑制 CD8⁺T 细胞的活化, 导致 HSPCs 遭受免疫攻击。同时, DCreg 数量减少使效应 T 细胞在骨髓中引发局部免疫炎症, 进一步破坏骨髓微环境^[33]。

5 巨噬细胞

巨噬细胞 (macrophage cell, m ϕ) 是吞噬细胞的一种免疫细胞。既往实验表明, m ϕ 在 IFN- α 依赖的 HSPCs 损失中起关键作用, 尽管其他髓系细胞和 HSPCs 数量大减, 但骨髓 m ϕ 依赖 IFN- α 而留存^[34]。基于此, MCCABE 等^[34]认为, m ϕ 在 AA 疾病过程中不仅是信号的传递者, 更是 IFN- α 的“传感器”。IFN- γ 维持并增加了 SAA 小鼠的骨髓 m ϕ , 导致 HSPCs 减少和血小板降低。此外, IFN- γ 可以提高 m ϕ 趋化因子受体, 即趋化因子 C-C-基元受体 5 (chemokine c-c-motif receptor 5, CCR5) 表达。实验研究发现, 阻断 CCR5 信号能降低 IFN- γ 的表达、增加 HSPCs 数量、恢复血小板水平并提高小鼠生存率^[35]。m ϕ 也是 TNF- α 的主要来源之一, SUN 等^[36]发现, AA 患者骨髓 m ϕ 的 TNF- α 表达显著高于健康人, 在 AA 小鼠模型中发现, 缺乏 TNF- α 的 m ϕ 表现出更低的 IFN- γ 诱导反应, 骨髓损害也明显减轻, 这说明 TNF- α 与 IFN- γ 具有协同作用, 在 AA 中 TNF- α 是 IFN- γ 信号的重要放大器, 其可增强 IFN- γ 的信号传递, 从而加速 HSPCs 的消耗和微环境的破坏。最新研究表明, AA 患者的 m ϕ 过表达淋巴细胞激活基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3), 其通过抑制 m ϕ 的抗原呈递功能参与 AA 的免疫调控^[37]。FU 等^[38]发现, SAA 患者巨噬细胞焦亡水平升高, 实验结果表明是 Toll 样受体 4 通过丙酮酸激酶 M2 诱导 m ϕ 焦亡, 并增强 CD8⁺T 细胞的杀伤功能。

6 总结

综上所述,免疫异常在AA的发病机制中极为关键。“虫子”是AA发病的始动环节,“种子”的减少、“土壤”的破坏均是免疫损伤的结果。T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、DC细胞、 $m\phi$ 细胞等免疫细胞的异常激活和调控失衡,持续攻击和破坏骨髓造血干细胞及骨髓微环境,从而阻碍人体造血功能。以上机制不仅揭示了免疫在AA发病中的核心地位,也为AA的免疫抑制治疗提供了理论基础。目前,造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)仍是SAA患者的首选方案,对于不适合HSCT的AA患者,IST联合血小板生成素受体激动剂的促造血治疗方案被视为一线方案。然而,HSCT后并发症、感染风险及移植后复发的问题,以及IST可能引发的免疫反应、器官毒性及治疗的不确定性,依然是AA患者面临的难题。随着对AA免疫学病理特征的深入研究,研究者逐渐发现新的治疗靶点,新兴的治疗方法如基因重组、基因重修饰^[39]等也应运而生。尽管这些新治疗方法尚未在临床广泛应用,甚至有些仍处于动物实验阶段,但随着研究的不断深入和理论的逐步完善,笔者相信未来能够为患者提供更精准和有效的治疗新策略。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 881-888.
- [2] BEN HAMZA A, WELTERS C, STADLER S, et al. Virus-reactive T cells expanded in aplastic anemia eliminate hematopoietic progenitor cells by molecular mimicry[J]. Blood, 2024, 143(14): 1365-1378.
- [3] 张强, 李庆, 徐静玮, 等. 再生障碍性贫血患者T细胞亚群检测的临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15(5): 1046-1049.
- [4] REN J, HOU X Y, MA S H, et al. Elevated expression of CX3C chemokine receptor 1 mediates recruitment of T cells into bone marrow of patients with acquired aplastic anaemia[J]. J Intern Med, 2014, 276(5): 512-524.
- [5] ZHENG M Y, LIU C Y, FU R, et al. Abnormal immunomodulatory ability on memory T cells in humans with severe aplastic anemia[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 3659-3669.
- [6] XIE J J, LI B, YAO B, et al. Transforming growth factor- β 1-regulated Fas/FasL pathway activation suppresses nucleus pulposus cell apoptosis in an inflammatory environment[J]. Biosci Rep, 2020, 40(2): BSR20191726.
- [7] REN X, GE M L, HUO J L, et al. IFN- γ and TNF- α synergistically induce mesenchymal stem/stromal cell death via RIPK1-independent necroptosis[J]. Blood, 2023, 142(S1): 5624.
- [8] SU R, ZHANG T T, WANG H, et al. New sights of low dose IL-2: restoration of immune homeostasis for viral infection[J]. Immunology, 2024, 171(3): 324-338.
- [9] LIU B N, ZENG L J, SHAO Y Y, et al. Expression and function of SLAMF6 in CD8⁺ T lymphocytes of patients with severe aplastic anemia[J]. Cell Immunol, 2021, 364: 104343.
- [10] ZENG W, MACIEJEWSKI J P, CHEN G, et al. Limited heterogeneity of T cell receptor BV usage in aplastic anemia[J]. J Clin Invest, 2001, 108(5): 765-773.
- [11] GIANNAKOULAS N C, KARAKANTZA M, THEODOROU G L, et al. Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients[J]. Br J Haematol, 2004, 124(1): 97-105.
- [12] 王明良, 王亚鹏, 孙斌斌. 流式细胞术检测Th1/Th2在再生障碍性贫血中发病机制的研究[C]//2016年«中国医院药理学杂志»学术年会. 昆明: 中国医院药理学杂志编辑部, 2016: 62.
- [13] SHAO Y Y, LIU B N, HE L, et al. Molecular mechanisms underlying the role of HLA-DQ in systemic immune activation in severe aplastic anemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2023, 98: 102708.
- [14] 徐伟, 舒俊华, 干意, 等. Th17/Treg细胞免疫平衡的相关调控机制研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 48-54.
- [15] 齐薇薇, 付蓉, 王化泉, 等. 重型再生障碍性贫血患者外周血调节性T细胞的数量异常及其临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4): 1043-1046.
- [16] HUANG L F, HUANG J B, TANG N N, et al. Insufficient phosphorylation of STAT5 in Tregs inhibits the expression of BLIMP-1 but not IRF4, reduction the proportion of Tregs in pediatric aplastic anemia[J]. Heliyon, 2024, 10(5): e26731.
- [17] HIRAKAWA M, MATOS T R, LIU H Y, et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4⁺ Tregs and NK cells[J]. JCI insight, 2016, 1(18): e89278.
- [18] 程海, 曹江, 陈伟, 等. 再生障碍性贫血患者外周血Th17细胞亚群水平及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 218-224.
- [19] GARTSHTEYN Y, ASKANASE A D, MOR A. SLAM associated protein signaling in T cells: tilting the balance toward autoimmunity[J]. Front Immunol, 2021, 12: 654839.
- [20] 李延卿, 任伟宏, 张岱, 等. Th17和调节性T细胞在人类免疫缺陷病毒疾病进展中的作用及其调控机制[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(16): 45-50.
- [21] GUO R Q, KONG J J, TANG P, et al. Unbiased single-cell sequencing of hematopoietic and immune cells from aplastic anemia reveals the contributors of hematopoiesis failure and dysfunctional immune regulation[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(10): 2304539.
- [22] TANG S Q, XING T, LYU Z S, et al. Repair of dysfunctional

- bone marrow endothelial cells alleviates aplastic anemia[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2553-2570.
- [23] HU T L, ZHAN Y N, YU X L, et al. Single-cell RNA-seq of bone marrow cells in aplastic anemia[J]. *Front Genet*, 2022, 12: 745483.
- [24] ZAIMOKU Y, PATEL B A, KAJIGAYA S, et al. Deficit of circulating CD19⁺ CD24^{hi} CD38^{hi} regulatory B cells in severe aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4): 610-617.
- [25] 李志赏, 邵宗鸿, 付蓉, 等. 重型再生障碍性贫血患者外周血自然杀伤细胞亚群百分比及功能变化[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(16): 1084-1087.
- [26] CHEN T, ZHANG T, LIU C Y, et al. NK cells suppress CD8⁺ T cell immunity via NKG2D in severe aplastic anemia[J]. *Cell Immunol*, 2019, 335: 6-14.
- [27] LI Y, DING S X, LIU C Y, et al. Abnormalities of quantities and functions of CD56bright natural killer cells in non-severe aplastic anemia[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 405-412.
- [28] LIU Z X, ZHANG T, LIU C Y, et al. P749: the role of increased irf1 expression of natural killer cells in the immune pathogenesis of severe aplastic anaemia[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3): e0873513.
- [29] DING S X, ZHANG T, LEI Y Y, et al. The role of TIM3⁺ NK and TIM3⁻ NK cells in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia[J]. *J Transl Int Med*, 2024, 12(1): 96-105.
- [30] LIU C Y, CHEN Y Y, LU D, et al. Single-cell transcriptomic analysis of PB and BM NK cells from severe aplastic anaemia patients[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(12): e1092.
- [31] GAO M J, ZHANG D L, XU R R. Advances in understanding the role of dendritic cells in aplastic anaemia[J]. *Scand J Immunol*, 2023, 97(5): e13265.
- [32] CHEN L Y, HUO J L, REN X, et al. Myeloid dendritic cells were expanded and functionally stronger in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2023, 142, Supplement 1: 5657.
- [33] FUNES S C, MANRIQUE de LARA A, ALTAMIRANO-LAGOS M J, et al. Immune checkpoints and the regulation of tolerogenicity in dendritic cells: Implications for autoimmunity and immunotherapy[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(4): 359-368.
- [34] MCCABE A, SMITH J N P, COSTELLO A, et al. Hematopoietic stem cell loss and hematopoietic failure in severe aplastic anemia is driven by macrophages and aberrant podoplanin expression[J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): 1451-1461.
- [35] SEYFRIED A N, MCCABE A, SMITH J N P, et al. *CCR5* maintains macrophages in the bone marrow and drives hematopoietic failure in a mouse model of severe aplastic anemia[J]. *Leukemia*, 2021, 35(11): 3139-3151.
- [36] SUN W L, WU Z J, LIN Z H, et al. Macrophage TNF- α licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia[J]. *Blood*, 2018, 132(26): 2730-2743.
- [37] ZHONG C W, LIANG X W, LIU C Y, et al. P768: preliminary exploration on lag-3 expression of bone marrow-derived macrophages in severe aplastic anemia[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3): e526709a.
- [38] FU R, ZHANG T, DENG L, et al. The role of TLR4 inducing macrophage pyroptosis in the pathogenesis of severe aplastic anemia[J]. *Blood*, 2021, 138(S1): 1114.
- [39] 康虹阳, 刘洁, 陈哲, 等. Cxcr4 基因修饰的 BMSC 来源外泌体对再生障碍性贫血的改善作用及机制研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(3): 824-831.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李玳玳, 王金环, 何丹迪, 等. 基于免疫细胞再生障碍性贫血发病机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(11): 55-61.

Cite this article as: LI D D, WANG J H, HE D D, et al. Research progress on the pathogenesis of aplastic anemia based on immune cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(11): 55-61.