

以树突状细胞为靶点的免疫抑制药物研究进展

高佩芳 姚茹冰 蔡辉

中图分类号: R977.8 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)05-0386-03

摘要: 树突状细胞(dendritic cell, DC)是功能最强的专职抗原提呈细胞,能有效刺激初始型 T 细胞的增殖,是机体免疫反应的始动者,在机体细胞免疫和体液免疫调控中均起重要作用,笔者主要对以树突状细胞为作用靶点的一些免疫抑制药物做一简要综述。

关键词: 树突状细胞; 抑制; 药物

The research development of the immunosuppress drugs by the target of the dendritic cell GAO Peifang, YAO Rubing, CAI Hui. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China

Abstract: Dendritic cells are the most important special professional antigen presenting cells. It can stimulate the proliferation of the original T cells. They are the original power of the body's immune response. Dendritic cells play an important part of the cell's immune response and the body's immune response. This paper mainly introduces the immunosuppress drugs by the target of the dendritic cells.

Key words: Dendritic cell; Immunosuppress; Drugs

树突状细胞(DC)是体内最重要的抗原提呈细胞(APC),在体内分布广泛,亚群复杂,能捕获、处理、提呈抗原,具有迁移能力,并参与淋巴细胞激活、生长和分化,从而调节机体对抗原产生相应的免疫应答方式即免疫激发或免疫耐受以及相应的免疫应答类型,细胞免疫或体液免疫。DC可以在适应性免疫应答中激活 T 细胞和 B 细胞。还可以通过产生细胞因子来激活先天免疫应答中的自然杀伤细胞。而在免疫耐受中,DC通过诱导免疫的机制是使激活 T 细胞作用的细胞缺失,产生特殊抗原,从而使初级淋巴细胞和次级淋巴细胞无应答。DC不仅参与 T 细胞的中枢性免疫耐受,而且在淋巴器官消除成熟 T 细胞或介导无反应性外周性免疫耐受中也发挥着重要作用^[1]。由此,DC在免疫系统中具有双向的调节作用。有些免疫抑制药物可以抑制 DC 的发育、成熟,并影响其功能,进而诱导 DC 免疫耐受,影响免疫应答^[2-4]。移植后的排斥反应、变应原的超敏反应、免疫系统对自身组织的攻击都与 DC 有着密切的关系。通过以 DC 为基础的相关免疫抑制药物的研究,为免疫系统疾病的治疗提供了新思路。

1 能够诱导 DC 免疫耐受的西药

1.1 糖皮质激素(GC)

GC 是有效的抗炎和免疫抑制剂,可以被用来治疗自身免疫性疾病和异体移植的排斥反应。可作用于 T 细胞、单核 P 巨噬细胞、破骨细胞、DC 等多种细胞。

曾有学者研究指出 GC(如地塞米松)能抑制 DC 分化发育,增加 DC 内吞活性,抑制 DC 提呈抗原,降低共刺激分子表达和减少脾脏中 DC 数量,从而降低了 DC 刺激 T 细胞的活性。Matyszak 等^[5]报道经过地塞米松干预过的髓系来源的 DC,无法完全成熟。通过局部外用 GC 可以使大鼠的表皮淋巴细胞数量显著降低,同样的结果发现,荷兰猪和人的表皮淋巴细胞中 DC 数量的降低能够诱导 T 细胞的失活。GC 对大鼠胸腺和肺的 DC 的作用已经被证实。Sacedon 等^[6]发现胸腺 DC 可以表达 GC 的受体,GC 对胸腺 DC 早期的成熟有很大的影响。经过地塞米松干预的胸腺 DC 表现出刺激损伤的能力,并产生 IL-1b、TNF-a,但在混合白细胞反应中的 IL-6 和 IL-10 并不降低。这些 DC 对于 GC 介导的药物耐受,同时诱导 T 细胞的凋亡。

迄今已经有许多关于 GC 作用于人单核来源的

DC的相关报道。发现GC能有效的影响人体内单核细胞来源DC的分化发育和功能,并诱导其凋亡。可以抑制其表面抗原提呈分子的表达,上调抗原摄取分子CD32、黏附分子CD11/18、CD54。还可以强烈抑制Th1型因子IL-12和 γ -IFN的分泌,增加与之相对应的Th2型因子IL-10和IL-5的分泌,同时还可减少促炎性细胞因子IL-6和TNF- α 的产生^[7]。

1.2 他克莫斯(FK506)

FK506作为大环内酯类抗生素属于链霉菌属,是一种钙调神经磷酸酶抑制剂。它能有效的结合细胞内免疫细胞因子FK506结合蛋白。因此可以抑制由TCR介导的T淋巴细胞信号的传导。虽然T细胞被公认为是此类药物的作用靶点,但是FK506对DC细胞的影响也已经被报道。

Morelli等^[8]发现FK506能够抑制大鼠骨髓来源DC的发育成熟,但不影响MHC-II类分子及协同刺激因子的表达。他们还发现给予FK506干预后的同种异体基因受体,氨基酸3激酶配体能够诱导增强供体骨髓来源DC黏附于宿主淋巴细胞组织,从而抑制T细胞的增值反应和活性,并呈现为剂量依赖关系。郑凯等^[9]研究发现在大鼠体内实验中,FK506-DC回输给受者后可明显延长移植存活时间。FK506处理的DC能抑制T淋巴细胞向Th1的分化,并诱导其向Th2分化,这可能是移植长期存活的主要或至少是相关的重要因素。此外发现FK506可以抑制淋巴细胞来源、炎性表皮细胞来源DC免疫球蛋白IgE的表达,同样的结果在对人淋巴细胞来源DC的功能影响也已见报道^[10]。

1.3 麦考酚酸酯/霉酚酸酯(MMF)

MMF作为一种人工合成的化学药物,其母体霉酚酸(MPA)是由青霉素菌的发酵产物中提取。通过对DC细胞免疫耐受的诱导,在临床治疗移植排异、自身免疫系统等疾病方面显示出良好的应用前景。

韩从辉等^[11]通过在骨髓来源的DC前体(DCp)培养过程中加入粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和MMF,用流式细胞术方法进行免疫表型分析发现:MMF显著抑制了外源刺激下DCp的成熟过程,抑制其表面共刺激分子(CD80、CD86)的表达,降低IL-12的分泌并显著抑制其同种T细胞激活能力($P < 0.01$)。证实MMF对DCp的成熟和功能有着显著的抑制作用。他们还观察MMF处理后DC对移植心脏存活时间的影响并做微嵌合和病理学分析,实验结果显示,MMF处理的DC可以明显抑制炎症的产生,进一步提高了不成熟DC的致耐受效果,

将移植心脏的平均存活期显著延长,与受者白细胞形成微嵌合。进而从体内移植模型的角度进一步证实了MMF对DC成熟的迟滞作用,使之更多地表现出致耐特性,推迟免疫激活性质的出现。

1.4 神经节苷脂(Ganglioside)

由寡糖核心、唾液酸和神经酰胺组成,具有高效结合靶细胞和抑制免疫功能,能被肿瘤细胞主动分泌到肿瘤微环境中。最近Caldwell等^[12]发现神经节苷脂能够抑制人单核来源DC的成熟及其诱导特异性T细胞应答:①使DC对记忆性T细胞的刺激能力减弱;②使DC表面分子上表现为CD40、CD80的表达减少;用T细胞与DC作用后也未能逆转神经节苷脂对DC的抑制作用,DC刺激T细胞增殖效应也被抑制;③神经节苷脂处理后DC组成性分泌3种细胞因子IL-6、IL-12、TNF- α 减少,经抗原刺激后DC也未能使3种细胞因子分泌增加。

2 能诱导DC免疫耐受的中药

2.1 雷公藤内酯(Triptolide, PG490)

雷公藤内酯(triptolide)是中药雷公藤组份中免疫抑制作用最强的单体,是一类新型的免疫抑制剂。被广泛的应用于器官移植的排异反应及自身免疫系统疾病的治疗。研究发现,雷公藤内酯能够阻止体外培养中单核细胞DC的发育,并诱导细胞死亡,从而在抗原提呈细胞的环节上阻止T细胞激活和扩增,其对DC的作用与剂量呈现强相关性。此外,DC还调控幼稚T细胞的T辅助细胞1型(Th1)或Th2表型转化。若DC经雷公藤修饰,可促使T细胞向Th2表型转化,诱导受体发生特异性移植免疫耐受,是目前诱导移植后免疫耐受的有效方法,可能亦是克服移植排斥的重要途径^[13]。

2.2 青藤碱(sinomenine, SN)

青藤碱为青风藤的主要有效成分,具有镇痛、消炎、降血压、免疫抑制、抗心率失常等药理作用,临床使用SN治疗类风湿关节炎(RA)等各种风湿自身免疫疾病取得了较好的疗效。近年来,关于SN对DC影响的报道倍受关注。余克强等^[14]通过观察SN对体外培养RA患者DC的CD80 mRNA、CD86 mRNA表达的影响。将10例RA患者外周血单核细胞,分为SN高、中、低剂量组和空白对照组,采用重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和重组人白细胞介素-4联合刺激,半定量逆转录聚合酶链反应检测CD80 mRNA、CD86 mRNA表达的改变。结果发现:SN可能通过抑制DC的CD80 mRNA、CD86 mRNA表

达 ,阻断对其 T 细胞的协同刺激而达到治疗 RA 的作用。杨承英等^[15]从抗原提呈细胞的角度阐述了 SN 的药理机制 ,研究中发现 :合适剂量的 SN 可以促进单核细胞分化为 DC ,SN 处理单核细胞 CD1a 表达明显上调 ,然而 SN 处理 imDC 不仅 CD83、HLA 明显下调、IL-12 分泌减少 ,且抗原捕捉能力较强 ,imDC 成熟受到抑制 ,从而抑制了 DC 刺激 T 和 B 细胞活化的能力。

2.3 姜黄(Turmeric yellow)

临床用姜黄的提取成分姜黄素治疗 RA 疗效显著 ,研究发现 ,姜黄素可以提高 DC 通过甘露糖受体介导的细胞内摄作用 ,增加 DC 捕获抗原的能力。进一步研究发现 ,在脂多糖刺激前用姜黄素处理 DC ,可以完全地抑制脂多糖诱导的信号通路 MAPK 磷酸化和核因子- κ B 的核转位。姜黄素通过抑制 DC 对抗原处理和提呈 ,减弱了 T 细胞介导的免疫反应^[16]。

3 展望

越来越多的研究表明 ,许多免疫抑制剂以特定的方式作用于 DC ,并以 DC 为靶点诱导机体产生免疫耐受 ,为自身免疫性疾病的治疗提供了一个新的切入点。其作用机制主要是通过以下几个方式实现的 (1)延长 DC 的成熟时间 ,或者有效的抑制 DC 成熟。(2)抑制或下调激活 T 细胞所必须的细胞因子、辅助分子的表达 ,进一步诱导 T 细胞的失活、无能甚至凋亡。(3)通过 DC 调控幼稚 T 细胞的 T 辅助细胞 1 型(Th1)或 Th2 表型转化。

综上所述 ,无论是基础实验还是具体的临床应用 ,基于以 DC 为靶点的免疫抑制剂的研究目前主要是通过上述机制。而对于相关药物领域的研究也由西药、生物制剂等更多的开始转入对中医理论指导下的传统中药应用的研究。对于疗效佳、不良反应低的中药及其有效成分的进一步探索在自身免疫系统疾病的治疗方面显示出较好的研究前景。

【 参 考 文 献 】

[1] Hock BD , Roberts G , McKenzie JL , et al. Exposure to the electrofusion process can increase the immunogenicity of human cells.

Cancer Immunol Immunother 2005 ,54(9) :880-890.

[2] Savill J , Dransfield I , Gregory C , et al. A blast from the past : clearance of apoptotic cells regulates immune responses. Nat Rev Immunol , 2002 , 2 :965-975.

[3] Shortman K , Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes. Nat Rev Immunol , 2002 , 2(3) :151-161.

[4] Steinman RM , Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus : the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. Proc Natl Acad Sci USA , 2002 , 99 :351-358.

[5] Matyszak MK , Citterio S , Rescigno M , et al. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation. Immunol , 2000 , 30(4) :1233-1242.

[6] Sacedon R , Vicente A , Varas A , et al. Early differentiation of thymic dendritic cells in the absence of glucocorticoids. Neuroimmunol , 1999 , 94(1-2) :103-108.

[7] Woltman AM , Massacrier C , de Fijter JW , et al. Corticosteroids prevent generation of CD34 + -derived dermal dendritic cells but not inhibit Langerhans cell development. Immunol , 2002 , 168 :6181-6188.

[8] Morelli AE , Antonyamy MA , Takayama T , et al. Microchimerism , donor dendritic cells , and alloimmune reactivity in recipients of Flt3 ligand-mobilized hemopoietic cells : modulation by tacrolimus. Immunol , 2000 , 165(1) :226-237.

[9] 郑凯 , 谭建明 , 吴卫真 , 等. 他克莫斯对树突状细胞分化、成熟和功能的影响. 第四军医大学学报 2007 , 28(15) :1363-1367.

[10] Panhans-Gross A , Novak N , Kraft S , et al. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). Allergy Clin Immunol , 2001 , 107(2) :345-352.

[11] 韩从辉 , 李怀福 , 王玉新 , 等. 霉酚酸酯对树突状细胞抗原递呈功能的影响和诱导同种移植免疫耐受作用. 中华医学杂志 , 2005 , 35(19) :1327-1333.

[12] Caldwell S , Heitger A , Shen W , et al. Mechanisms of ganglioside inhibition of APC function. Immunol , 2003 , 171(4) :1676-1683.

[13] Liu G , Ng H , Akasaki Y , et al. Small interference RNA modulation of IL-10 in human monocyte-derived dendritic cells enhances the Th1 response. Immunol , 2004 , 34(6) :1680-1687.

[14] 余克强 , 赵毅 , 李娟 , 等. 青藤碱对类风湿关节炎树突状细胞 CD80mRNA、CD86mRNA 表达的影响. 中国药房 , 2006 , 17(5) :331-333.

[15] 杨承英. 青藤碱促进树突状细胞分化抑制其成熟. 免疫学杂志 2007 , 32(3) :265-268.

[16] Kim GY , Kim KH , Lee SH , et al. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells MAPKs and translocation of NF- κ B as potential targets. Immunol , 2005 , 174(12) :8116.

(收稿日期 2009-01-15)