·综述·

树突状细胞在支气管哮喘中的作用研究进展

刘美璇 陈小东

【摘要】 支气管哮喘是由多种免疫细胞和炎性细胞因子参与发病的免疫系统性疾病。在支气管哮喘免疫过程发生的初始和维持阶段,树突状细胞对于过敏原的识别,摄取和提呈,$CD4^+$ T辅助细胞的分化和活化,以及气道变态反应和机体免疫耐受等方面发挥关键作用。通过干预树突状细胞在支气管哮喘发病机制中的作用,来达到治疗支气管哮喘的目的,已经成为目前指导临床用药的研究热点。

【关键词】 树突状细胞;哮喘;T细胞;免疫耐受;免疫治疗

树突状细胞(DC)是机体最重要的抗原递呈细胞(APC)。在抵抗外来过敏原入侵时,黏膜DC起着"哨兵"作用,对入侵抗原执行着识别,监视和防御功能。DC参与启动T细胞适应性免疫反应,调节保护性免疫,并维持对自身抗原的免疫耐受。同时,DC作为启动哮喘免疫反应的一个重要的作用靶点,在哮喘的临床治疗方面已成为目前医学研究的热点。

一、呼吸道内DC的功能

在上呼吸道和支气管黏膜上皮细胞层表面、细胞之间和基底层外侧,以及肺泡,肺间质等接触抗原的组织分布着大量的DC,形成了呼吸道树突状细胞(RTDC)网络系统。生理情况下,上皮细胞通过紧密连接形成高度规则的无渗透性屏障,上皮细胞层作为分子筛,排除吸入的过敏原和免疫原。然而一些过敏原仍然可以被机体免疫系统识别,产生免疫反应。大量研究表明,位于气道上皮细胞层之间或其基底层的RTDC可以延伸树突,通过表达钙黏蛋白或与同型E钙黏蛋白结合,穿过细胞连接延续到气道腔内,来识别入侵气道腔内的免疫原,产生免疫反应。因此,RTDC的这种"潜望镜"作用是维持气道腔表面持续免疫监视的重要机制[1]。

1. DC对于抗原的识别:DC是呼吸道内功能最强大的APC。通常情况下,吸入的蛋白抗原经RTDC摄取后被转运到肺部的引流淋巴结。普通DC成熟后可表达大量的模式识别受体(PRR)如Toll样受体(TLR)、核苷酸连接的低聚反应区域和C型血凝素受体。大多数吸入的过敏原,例如来自尘螨和蟑螂的过敏原,都带有脂多糖(LPS)和肽聚糖,作为共同的病原体相关分子模式,可以识别结合DC表面的PRR,从而激活DC。某些病原体则间接利用血管内皮细胞生长因子的作用,通过提高支气管上皮细胞通透性而进入气道内[2]。

2. DC激发Th2型免疫反应:携带抗原的成熟DC表面表达趋化因子CCL17和CCL22,可以选择性地吸引表达CCR4的记忆性Th2细胞到达肺部[3]。已成熟的DC迁移至纵膈引流淋巴结,通过膜上的OX40L与初始T细胞膜上的共刺激分子OX40结合,诱导初始T辅助细胞的活化与极化。被DC活化的Th细胞产生IL-4,并分化为Th2细胞,后者产生IL-4、IL-5、IL-13和肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子,并可以促进IgE合成及嗜酸粒细胞增多,从而启动过敏性炎症反应。

3. 参与DC功能的细胞因子:抗原可以刺激气道上皮细胞分泌一种重要的细胞因子:胸腺基质淋巴细胞分化蛋白(TSLP)[4]。TSLP能刺激DC上调表达HLA-Ⅱ型抗原和共刺激分子,完成DC的成熟。除了对DC和$CD4^+$ T细胞的影响,TSLP还可以激活肥大细胞产生携带Th2细胞相关受体的细胞因子。但是,在缺乏DC的情况下,$CD4^+$初始T细胞还可直接通过TSLP诱导IL-4产生而分化为Th2亚群。抗原还可以刺激气道上皮细胞分泌IL-33、IL-1,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或间接通过作用于肥大细胞分泌IL-4,活化DC,表达OX40L、嗜酸粒细胞趋化因子、CCL17、CCL22等受体,招募趋化因子依赖性的Th2和嗜酸粒

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2010.015.007

作者单位:200032 上海,复旦大学附属华山医院呼吸科

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞到达气道,完成 DC 的成熟和 Th2 的极化。

此外,特异性趋化因子 CCR7 和其配体 CCL19 和 CCL21,都参与了 DC 从气道黏膜到引流淋巴结的趋化性迁移。Hintzen 等[5]在 CCR7-/-DC 小鼠实验模型研究中发现,在缺乏 CCR7 时,吸入的无毒抗原不能被支气管淋巴结定居 DC 提呈,抗原无法转运至引流淋巴结,导致 T 细胞不能被耐受。同样,炎症刺激时,成熟 DC 会上调表达 CCR7,以利于携带抗原的 DC 向肺部引流淋巴结的转运[6-7]。

二、DC 与 Th1/ Th2 免疫反应的调节

DC 在决定 T 辅助细胞的不同分化类型中也发挥关键作用。大量研究数据表明,不同刺激可以引起不同的 DC 成熟状态,从而激发不同的 T 细胞效应功能。来自支气管和病毒产物的分子,以及炎性细胞因子(TNF-α 和 IFN-γ)和 T 细胞信号如 CD40-CD40L,可以促进 IL-12p70 和 TNF-α 分泌,产生 Th1 倾向性免疫应答。此外,抗炎分子如 IL-10,以及前列腺素 E2 和皮质类固醇等能够抑制 RTDC 成熟和细胞因子产生,从而促进 Th2 倾向性免疫反应发生。

DC 亚群在 Th1 和 Th2 细胞分化中也发挥重要作用:经 CD40 活化的人骨髓派生 DC 促进外周血初始 T 辅助细胞向 Th1 分化,而血液循环中的浆细胞 DC 则促进 Th2 分化。体内 $CD11C^+$ $CD11b^-$ $CD8a^+$ DC 可以促进 Th1 分化,而 $CD8a^-$ DC 亚群促进 Th2 分化。Anderson 等[8]在大鼠哮喘模型试验中发现:DC 可通过改变细胞因子的产生,来影响 T 细胞免疫应答的类型。活化的大鼠 DC 能够像巨噬细胞一样表达 FcγR,在接受抗原刺激后 DC 诱导初始 T 细胞分泌大量的 IFN-γ,而在缺乏免疫复合物刺激时,DC 就会停止产生 IL-12p70 并诱导 Th2 样细胞反应。Krishnamoorthy 等的实验研究证明[9],被房间尘螨和黏膜霍乱毒素佐剂活化的 DC 会上调表达 c-Kit 及其配体以及干细胞因子(SCF),c-Kit 和 SCF 的表达上调能够引起 c-Kit 下游持续信号转导,促使 DC 分泌大量 IL-6,从而促进机体 Th2 和 Th17 型免疫反应,而抑制 Th1 型免疫反应。实验数据表明:c-Kit-PI3 激酶的活化刺激 IL-6 的产生,是促进 Th2 和 Th17 型限制 Th1 型免疫反应的关键机制。

此外,来自过敏性疾病患者的单核细胞派生 DC,可以在体外诱导初始异源性 T 细胞发生 Th2 样免疫反应,但是在非过敏性疾病的人群中,这种 DC 却诱导 Th1 型免疫反应[10]。大剂量 LPS 暴露或流感病毒引起的增殖性感染时,由于机体接触大量卵白蛋白(OVA)抗原,会引起稳定的 Th1 型细胞免疫[11]。相似地,当被暴露于大剂量 LPS 时,骨髓派生的 DC 会诱导 OVA 特异性 Th1 型细胞免疫反应。如果在缺乏强烈极化信号的情况下 DC 被诱导成熟,则会引起稳定的 Th2 型免疫反应[12]。

三、DC 参与哮喘发病

哮喘是由多种炎症细胞及细胞因子参与的一种免疫炎性反应,其中 DC 对微生物产物的敏感性非常强。所以,当微生物入侵机体时,DC 很可能是被影响的最主要的细胞。在气道免疫监视和哮喘免疫应答启动与维持中 DC 发挥重要职能。

绝大多数人和实验动物在吸入过敏原时并未引发肺部免疫反应,这是由于绝大多数吸入的蛋白抗原缺乏"危险信号",不能充分激活气道 DC,结果被这些半成熟 DC 提呈的抗原不能诱导效应 T 细胞反应,从而导致机体免疫耐受[13]。可见,RTDC 在外周耐受和对抗原的免疫抑制发展过程中发挥重要作用。

肺泡巨噬细胞能够抑制未成熟 DC 活化成熟,因此 DC 稳定迁移至肺部相关淋巴结时,仍然能够保持未成熟状态。此外,Stumbles 等[14]在 OVA 致敏的小鼠模型实验中发现:小鼠气道内未成熟 DC 可以通过自分泌 IL-10 来抑制 DC 表面 MHC II类分子表达,从而对 T 细胞增殖发挥抑制作用。

事实上,仅有少数来自细菌、病毒等对机体有害的抗原才能完全激活未成熟 DC,产生强烈的 Th2 倾向性免疫反应。有关实验表明,尘螨抗原 Der p 2 是髓样分化因子 MyD2 的同系物,可以依赖结合 TLR4 的方式诱发气道炎症反应。某些缺乏 TLR 配体的抗原,则通过激活蛋白酶活化受体来活化 DC。

携带危险信号的抗原蛋白可以克服巨噬细胞和 IL-10 对 DC 的抑制,导致更高数量的 DC 活化成熟并迁移至引流淋巴结,刺激 T 细胞克隆扩增和分化。抗原通过释放大量炎性细胞因子如 PGD2,白三烯 LTC4、LTD4,组胺,TNF,补体裂解产物,神经肽等,吸引大量 DC 到达黏膜并影响 DC 的功能。van Rijt 等[15]在大鼠诱导性哮喘模型实验研究中发现:过敏性气道炎症发作时,支气管肺泡灌洗液和呼吸道粘膜的髓系 DC 数量比发病前提高了 80 倍。而且,Vermaelen 等[16]在大鼠哮喘模型实验中发现:外周注射 OVA 抗原的小鼠,气道 DC 会表达成熟表型。对于未经类固醇激素治疗的哮喘患者,其 $CD1a^+$ DC 在气道黏膜固有层和上皮

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞层的积累增多,而髓系DC的数量会更多[17]。

对于患有重症联合免疫缺陷病(SCID)的小鼠[18],向其支气管内注入由Der p1抗原激活的髓系DC后,这种活化的DC能够高表达CD80、CD86和T1/TS2等共刺激分子,增强与T细胞的相互作用,活化的DC还高度表达趋化因子CCL17,来选择性地吸引表达CCR4的记忆性Th2细胞,Th2可分泌大量的IL-4、IL-5、IL-13和TNF等细胞因子以及产生抗原特异性IgE,导致严重的肺部炎症反应。

此外,除了DC和Th2之间的相互作用加强,DC向纵膈淋巴结的迁移也会增加,这种机制尚不清楚,很可能与静止的中心记忆性T细胞向效应T细胞的诱导增殖和分化有关。向裸鼠支气管内注入经OVA致敏的髓系DC,可以诱导小鼠提高对OVA的敏感性,但是,致敏小鼠的DC提呈的抗原很少依赖于CD80、CD86和B7RP-1等共刺激分子的表达,气道嗜酸粒细胞在缺乏这些分子时也可以被诱导,其作用机制尚不清楚[19]。

选择性清除气道$CD11C^+$DC后可完全去除气道嗜酸粒细胞,杯状细胞肥大和支气管的高反应性等气道炎症反应,而且Th2效应细胞的产生也会减少。另外,在人源化的SCID小鼠实验模型中[20],利用抗CCL19的特异性抗体阻止DC向纵膈淋巴结的迁移,也能抑制气道炎症发生。

四、DC与哮喘免疫治疗

DC在启动和维持哮喘免疫炎症反应过程中发挥重要作用。所以,干预气道DC的免疫学活性,是医学研究哮喘免疫治疗的一个重要靶点。

1. 前列环素类:某些前列环素能够抑制DC活性,对Th2介导的炎症反应具有调节作用。Hayashi等[21]在OVA致敏小鼠实验中发现:前列环素激动剂ONO-1301能抑制髓系DC共刺激分子CD80和CD86的表达,并阻止脾内T细胞产生Th2型细胞因子,从而降低了气道高反应性和炎性症状。ONO-1301对DC的这种调控功能是通过IP信号转导途径实现的。IP缺陷的个体将会加重过敏性炎症反应和气道重塑。

依洛前列腺素是前列腺素的稳定类似物,通过与IP受体结合发挥支气管舒张作用。Idzko等[22]在大鼠哮喘模型试验中研究发现:在哮喘发病初始或激发阶段吸入依洛前列腺素可以抑制哮喘引起的心脏症状。依洛前列腺素能够干预肺部髓系DC的功能,抑制肺部DC的成熟和向纵膈淋巴结的迁移,因而消除了DC在这些淋巴结中对抗原特异性Th2型免疫反应的诱导。经依洛前列腺素治疗后的DC不再诱导初始T细胞向Th2分化,也不再激发Th2效应细胞因子产生。这些研究为指导哮喘临床治疗开辟了新的途径。

2. S1P同系物FTY720:目前开发的新型免疫抑制剂FTY720来源于嗜热菌杀酵母素的衍生物,结构与溶血磷脂质生长因子S1P(由活化的血小板和白介素产生)同源。通过与DC膜上S1P受体(S1PR4和S1PR5)结合,来发挥调节细胞因子和趋化因子释放及细胞迁移的作用。事实证明:人成熟和未成熟的骨髓派生DC可以表达大量的S1PR,所以S1P和FTY720可以与之结合发挥免疫调节效应。

Idzko和Hammad等[22-23]在大鼠哮喘模型实验中发现:吸入FTY720能够阻断肺部DC到纵膈淋巴结的迁移,从而抑制淋巴结效应Th2细胞形成,而且,FTY720可以降低DC与T细胞稳定作用的能力并形成抑制性突触,因而在本质上减弱了DC激活初始和效应T细胞的能力。其最终结果是降低了Th2依赖性的嗜酸粒细胞性气道炎症和支气管的高反应性,同时不会引起淋巴细胞减少和淋巴结内T细胞滞留,从而达到局部有效治疗的目的。

3. VAF347:一种特殊的小分子复合物VAF347也可以有效抑制气道过敏性炎症。Ettmayer等[24]研究发现:VAF347可以通过降低DC表面CD86和HLA-DR表达,以及IL-6合成,来抑制人单核细胞派生DC的活化。此外,这种小复合物还能以一种自体特异性方式来抑制人B细胞合成IgE。在抗原诱导嗜酸粒细胞炎症的大鼠模型中,VAF347还可以阻断肺部嗜酸粒细胞增多,黏膜增生,肥大细胞增生以及血清IgE水平。因此,VAF347通过阻断DC功能和降低B细胞合成IgE的双重机制来发挥抗炎症作用。

五、结语

DC是启动和维持Th2型过敏性炎症反应中最重要的APC。在吸入抗原后协调机体免疫反应与免疫耐受的平衡方面RTDC发挥中心作用。在发展新型抗炎性分子和新的免疫治疗方法中,DC已日渐成为一个重要的研究靶点。但是,通过Th2型向Th1型免疫应答转换是否能在过敏疾病中获得理想疗效依然存在争议,此外,如何在预防和治疗过敏性疾病利用DC诱导调节性T细胞以及免疫耐受等方面的问题依然需要进一步的科学研究。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

参 考 文 献

[1] Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 193-204.

[2] Bakocevic′ N, Worbs T, Davalos-Misslitz A, et al. T cell-dendritic cell interaction dynamics during the induction of respiratory tolerance and immunity. J Immunol, 2010, 184: 1317-1327.

[3] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 183-192.

[4] Wang YH, Ito T, Wang YH, et al. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. Immunity, 2006, 24: 827-838.

[5] Hintzen G, Ohl L, del Rio ML, et al. Induction of tolerance to innocuous inhaled antigen relies on a CCR7-dependent dendritic cell-mediated antigen transport to the bronchial lymph node. J Immunol, 2006, 177: 7346-7354.

[6] Förster R, Schubel A, Breitfeld D, et al. CCR7 coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. Cell, 1999, 99: 23-33.

[7] Sallusto F, Schaerli P, Loetscher P, et al. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. Eur J Immunol, 1998, 28: 2760-2769.

[8] Anderson CF, Lucas M, Guti érrez-Kobeh L, et al. T cell biasing by activated dendritic cells. J Immunol, 2004, 173: 955-961.

[9] Krishnamoorthy N, Oriss TB, Paglia M, et al. Activation of c-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. Nat Med, 2008, 14: 565-573.

[10] Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, et al. Th2 polarization by Der p 1-pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. Blood, 2001, 98: 1135-1141.

[11] Brimnes MK, Bonifaz L, Steinman RM, et al. Influenza virus-induced dendritic cell maturation is associated with the induction of strong T cell immunity to a coadministered, normally nonimmunogenic protein. J Exp Med, 2003, 198: 133-144.

[12] Constant SL, Brogdon JL, Piggott DA, et al. Resident lung antigen-presenting cells have the capacity to promote Th2 T cell differentiation in situ. J Clin Invest, 2002, 110: 1441-1448.

[13] Reise Sousa C. Dendritic cells in a mature age. Nat Rev Immunol, 2006, 6: 476-483.

[14] Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. J Exp Med, 1998, 188: 2019-2031.

[15] van Rijt LS, Prins JB, Leenen PJ, et al. Allergen-induced accumulation of airway dendritic cells is supported by an increase in CD31(hi) Ly-6C(neg) bone marrow precursors in amouse model of asthma. Blood, 2002, 100: 3663-3671.

[16] Vermaelen K, Pauwels R. Accelerated airway dendritic cell maturation, trafficking, and elimination in a mouse model of asthma. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(3 Pt 1): 405-409.

[17] Möeller GM, Overbeek SE, Van Helden-Meeuwsen CG, et al. Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients: downregulation by inhaled corticosteroids. Clin Exp Allergy, 1996, 26: 517-524.

[18] Hammad H, Lambrecht BN, Pochard P, et al. Monocyte-derived dendritic cells induce a house dust mite-specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice: involvement of CCR7. J Immunol, 2002, 169: 1524-1534.

[19] Salek-Ardakani S, Song J, Halteman BS, et al. OX40 (CD134) controls memory T helper 2 cells that drive lung inflammation. J Exp Med, 2003, 198: 315-324.

[20] Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. Thorax, 2001, 56: 823-826.

[21] Hayashi M, Koya T, Kawakami H, et al. A prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for airway allergic inflammation in mice. Clin Exp Allergy, 2010, 40: 317-326.

[22] Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function. J Clin Invest, 2007, 117: 464-472.

[23] Idzko M, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function. J Clin Invest, 2006, 116: 2935-2944.

[24] Ettmayer P, Mayer P, Kalthoff F, et al. A novel low molecular weight inhibitor of dendritic cells and B cells blocks allergic inflammation. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 599-606.

(收稿日期:2010-04-15)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net