

# 树突状细胞在免疫应答中的作用及其临床意义

祝文峰 袁建辉 李红梅

树突状细胞(dendritic cell, DC)是指呈典型树突状或伪足状突起、膜表面高表达MHC类分子、能移行至次级淋巴器官和刺激初始型T细胞(naive T cells)增殖活化,并具有一些相对特异性表面标志的专职抗原提呈细胞(professional antigen presenting cell, pAPC)<sup>[1]</sup>。DC是目前已知的功能最强抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC),参与抗原识别、加工处理和提呈,是机体免疫反应始动者,在免疫应答诱导中,具独特地位<sup>[2]</sup>。DC与免疫激活和免疫耐受密切相关,在抗感染、肿瘤、移植排斥和自身免疫疾病等过程中发挥重要作用,是当今国内外免疫学界研究的热点。本文主要就DC的生物学特性、免疫应答中的作用及其临床意义综述如下。

## 1 树突状细胞的生物学特性

DC广泛分散于全身上皮组织和实质性器官,数量不超过局部细胞总数的1.0%;可迁移到血液与淋巴,数量不超过血液有核细胞总数的0.1%。体内DC主要分为髓系DC(myeloid-derived DC, DC1)和淋巴系DC(lymphoid-related DC, DC2)两大类,多数为DC1。DC1来源于骨髓中的多能造血干细胞,骨髓中均含有MHC类分子呈阴性的DC1前体细胞;而DC2的前体细胞来源于血液或扁桃体中的 $CD_4^+ CD_3^- CD_{11}^c$ 的浆细胞样细胞。DC1、DC2的前体细胞经外周血,再分布到全身各组织,其分化、发育均经历从前体DC非成熟DC成熟DC的过程。到达组织中(主要为非淋巴组织)的DC处于非成熟期,能摄取和加工处理抗原,合成MHC类分子,并能形成多肽-MHC复合体。DC作为体内专职抗原提呈细胞,具有摄取、处理和提呈抗原至T细胞的功能,具有以下主要特点:不同发育阶段DC具有不同的功能,可能是完全相反的功能。未成熟DC可诱导免疫耐受,成熟DC可诱导免疫激活。DC的功能受多种因素的影响,即使同一DC在不同的微环境下,可能表现不同功能<sup>[3]</sup>。DC的最大特点是体内惟一能激活静息型T细胞(naive T cell)产生初次免疫应答的细胞,且能点状放大刺激,并激活T细胞增殖。一个DC能够激活100~3000个T细胞,是巨噬细胞和B细胞激发T细胞增殖及抗原提呈能力的100~1000倍<sup>[4]</sup>。

## 2 树突状细胞在免疫应答中的作用

在正常情况下,体内绝大多数DC处于非成熟(immature)状态,具有很强的抗原捕获、处理能力,但缺乏激活T细胞的能力。DC在接受抗原刺激后,逐渐成熟,并迁移至次级淋巴器官。次级淋巴器官的成熟DC丧失处理抗原的能力,但获得激活初始型T细胞的能力,可激活T细胞而诱发免疫应答。DC在摄取和加工外源性抗原、免疫激活、免疫耐受、抗感染免疫及抗肿瘤免疫中的作用如下。

### 2.1 树突状细胞摄取和加工外源性抗原作用

机体内的DC大部分处于非成熟状态,具有极强的内吞能力,通过膜皱缩和形成大囊泡,形成液相内吞作用,可使极低浓度( $10^{-10}$  mol/L)抗原得到提呈,也可通过受体介导对糖基化抗原进行内吞。抗原被DC摄取后,经过MHC类途径处理、加工,形成抗原多肽,与细胞内MHC类分子结合后提呈在DC表面,并可提呈24h~48h,以维持较长时间的免疫激发功能。因此,DC是体内抗原的主要摄取者和T细胞激活的主要承担者。

### 2.2 树突状细胞的免疫激活作用

DC作为体内的pAPC,具有很强的免疫激活能力。当外源性抗原被DC摄取、加工、处理后,DC能将丰富地MHC类分子/肽, MHC类分子/肽复合物运输到DC膜表面,为相应地 $CD_4^+ / CD_8^+$ T细胞的结合提供分子基础,使T细胞的TCR占据量增加,有利于T细胞激活。除向T细胞提供MHC类分子/肽复合物的第一信号

外,DC还可高水平表达B7-1, B7-2, CD40分子,为T细胞提供充足的第二信号,以促进T细胞激活。实验证明,

作者单位:510078 深圳,深圳龙岗区妇幼保健医院(祝文峰、李红梅);深圳市疾病预防控制中心(袁建辉)

通讯作者祝文峰(E-mail:wz680418@126.com)

DC还可参与B细胞的生长、分化与抗体生成。DC诱导T细胞生成B细胞刺激因子,作用于B细胞,使其分泌IgG,IgA,IgM<sup>[5]</sup>。

### 2.3 树突状细胞在免疫耐受中的作用

T细胞应答是机体对抗原产生免疫反应或耐受的关键环节,而DC是唯一能活化初始型T细胞的抗原呈递细胞。因此,DC在诱导T细胞活化或耐受过程中,发挥十分重要的作用。T细胞对自身抗原的耐受,通过两条途径实现,一条是通过免疫中枢器官,即胸腺对发育过程的T细胞进行阴性选择,排除对自身反应性克隆;另一条是从中枢逃逸的一些自身反应性T细胞,通过外周耐受机制,实现对自身抗原的耐受<sup>[6]</sup>。实验表明<sup>[7,8]</sup>,在胸腺中,DC通过介导T细胞凋亡或失能,失能的T细胞进入循环通过未知途径,使外周特异性T细胞失活而产生免疫耐受。但目前DC导致T细胞免疫耐受的机制尚不十分明确,有待进一步研究。

### 2.4 树突状细胞的抗感染免疫作用

近年来,有关DC在抗感染免疫过程中所扮演的角色越来越受到人们的重视。在抗细菌免疫中,DC起着重要的作用,尤其在细菌初次侵入机体诱导的免疫应答中,DC表面的共刺激分子,如CD40,CD54,B7-1等表达升高,同时还分泌多种炎症细胞因子,如TNF- $\alpha$ ,IL-1,IL-12等。由于细菌感染使DC激活,并成熟,这种作用有利于细胞的迁移和抗原提呈,也必然有利于机体对细菌产生应答反应<sup>[9]</sup>。在抗病毒免疫过程中,DC有正反两种作用,首先,DC作为最强的APC,可有效提呈病毒抗原,激活机体产生保护性抗病毒免疫应答,最终将病毒消除;其次,由于本身的生物学特点,在某些病毒(如HIV,MV等)感染过程中,DC又是病毒复制、感染的避难所<sup>[10]</sup>,DC与T细胞的相互作用,甚至成为病毒在体内播散及导致机体免疫功能受抑制的重要因素。最近研究表明<sup>[11]</sup>,高度表达于DC表面的DC特异性C型凝集素(DC-SIGN)在黏膜组织可结合入侵的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)-1膜糖蛋白gp120,将其结合的病毒颗粒呈递给T细胞表面的CD4/CCR5复合体,促进病毒进入这些细胞内,通过DC在组织内迁移到富含T细胞的次级淋巴组织,引起病毒在体内播散,从而造成免疫功能的恶化。

### 2.5 树突状细胞在抗肿瘤免疫中的作用

肿瘤细胞的免疫逃逸机制在于其免疫原性和具有抗原调变能力,致使肿瘤抗原不能有效提呈,T细胞介导的免疫不能被有效激活,或因缺乏共刺激信号而导致T细胞失能。DC是体内已知抗原提呈功能最强的APC。用肿瘤细胞刺激DC,则其表面不仅表达MHC-抗原肽,而且也表达丰富的协同刺激因子,所以能有效激活细胞毒T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)发挥特异性杀瘤作用<sup>[12]</sup>。除了产生强大的抗肿瘤免疫反应,DC可能也具有直接杀伤肿瘤的作用。研究发现<sup>[13]</sup>,DC可通过表达细胞死亡受体的配体,杀死肿瘤细胞。最近的研究表明<sup>[14]</sup>,DC可被致炎因子或脂多糖(lipopolysaccharides,LPS)激活直接抑制肿瘤细胞系的生长。因此,DC在肿瘤特异性免疫反应中起着中心的作用,在肿瘤特异性免疫的初始和整个免疫反应过程中起重要作用。

## 3 树突状细胞的临床应用意义和前景

近20余年对DC功能特性及异质性的深入研究,积累了大量动物及人体试验资料,使DC的临床应用成为可能,从而为临床许多疾病的免疫治疗提供了新的技术与策略。DC在感染免疫、自身免疫性疾病、免疫缺陷、肿瘤治疗及疫苗设计等方面得到广泛应用。

### 3.1 树突状细胞与抗感染免疫

DC是机体抗感染免疫的中心环节,通过有效摄取、提呈抗原物质,DC能诱导机体对病原进行特异性免疫。DC与大多数细菌、病毒、原虫感染的免疫病理机制和保护性免疫反应的形成密切相关。麻疹病毒(measles virus,MV)感染中,DC数量和功能的改变,是导致机体免疫抑制的重要原因。因此,在MV感染的治疗中,可采用以特异性抗原冲击外体扩增的DC再回输体内,以诱导机体对病原体特异的免疫<sup>[15]</sup>。目前以DC为基础的抗感染免疫临床治疗,主要分为以抗原冲击的DC过继免疫治疗和基因修饰的DC免疫治疗两类。大量基础和临床试验表明,以DC为基础的抗感染免疫治疗,对治疗因DC数量和功能缺失导致的感染具有广阔的应用前景。

### 3.2 树突状细胞与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病的发生与机体免疫耐受调控异常关系十分密切,而DC在此调控中发挥着重要作用。DC分泌细胞因子的不平衡及基因突变,可导致自身免疫性疾病的发生。如在内分泌自身免疫性患者和自发的器官特异性自身免疫性动物病理模型(BB大鼠和NOD小鼠)中,均发现髓系DC的成熟缺陷,从而导致调节性T细胞

的功能缺陷<sup>[16]</sup>。自身免疫疾病模型表明<sup>[17]</sup>,通过破坏共刺激信号途径和封闭病原的方法,可有效抑制自身免疫反应。目前临床上将 DC 作为对于自身免疫性疾病治疗靶点的策略,主要通过探讨增强其免疫耐受,如采用不成熟 DC 或药物对成熟 DC 的干预;基因水平上对 DC 进行修饰,使其表达免疫抑制分子;采用基因工程的方法,使同种基因型 DC 表达抗炎细胞因子等。

### 3.3 树突状细胞与移植免疫耐受

诱导同种异体移植耐受的研究,目前以胸腺作为基础。所用诱导方法是向胸腺内注射供者特异性抗原,或进行供者胸腺移植,发展到向受者胸腺内注入用供者特异抗原肽冲击的受者 DC1。Garrovillo 等<sup>[18]</sup>通过大鼠实验证实,DC 可诱导产生获得性特异性免疫耐受提示,DC 通过 T 细胞阴性选择产生免疫耐受。Ayoola 等<sup>[19]</sup>的研究也证实,将供者 W 大鼠抗原肽激活的特异性 T 细胞从外周静脉注入受者 ACI 大鼠体内,亦可诱导获得性心脏移植免疫耐受。这进一步支持外周循环中抗原特异性 T 细胞与 DC2 通过 T 细胞清除或失能机制,诱导特异性移植免疫耐受,为诱导临床器官移植免疫耐受开辟新思路。

### 3.4 树突状细胞与肿瘤治疗

DC 细胞疗法为主动性免疫细胞疗法,一直是肿瘤治疗研究的热点。通过体外用肿瘤抗原负载和细胞因子活化 DC,促进 DC 成熟,增强 DC 功能,回输体内诱导产生特异性细胞免疫应答。临床首例 DC 治疗肿瘤的文献报道<sup>[20]</sup>,应用特异性抗体体外冲击致敏 DC 后,回输给 B 细胞淋巴瘤患者,收到良好效果。目前,类似的研究已扩展到患者体内。DC 疗法进入肿瘤临床治疗的时间并不长,仅短短两三年,因此尚不能对患者的长期治疗结果进行评价,且尚存在如选择最佳免疫途径等问题,但是多种资料表明,这是一种极有前途的抗肿瘤治疗方法。

### 3.5 树突状细胞与疫苗设计

新一代疫苗设计已瞄准 DC 为靶点。目前许多存在的疫苗和佐剂对 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 细胞和 Th1 细胞的刺激作用均较弱。在体外,DC 是惟一能有效呈递灭活病毒的细胞,因此新一代减毒疫苗的效力以 DC 为特异性靶细胞而得以改善。DNA 疫苗仅能直接转染较小一部分的 DC,但试验研究发现,在引流淋巴结中的所有 DC 被广泛激活,从而为效应 T 细胞的活化提供最佳条件。因此,DNA 疫苗若以 DC 为载体,能得到良好的免疫效果。

综上所述,对 DC 在免疫应答中的作用和与临床疾病的发病机制中的研究,已取得重要进展,DC 在免疫系统中的重要位置日益显现,并为许多临床疾病的免疫治疗提供了新策略。但是目前在 DC 处理抗原及迁移和活化 T、B 细胞的过程中仍存在很多难题。另外,许多研究结果或结论来源于动物实验,尚有待于临床研究确证。随着分子免疫学和分子生物学理论发展及其相关技术日趋完善,对 DC 在机体免疫应答中的重要作用,将会有新的认识。其中,通过对选择性调节 DC 功能调节免疫应答的深入了解,将对感染、肿瘤、移植排斥、自身免疫性疾病等的治疗和预防产生深远意义。

## 参 考 文 献

- 1 Schuler G, Steinman RM. Dendritic cells as adjuvants for immune mediated resistance to tumors. *J Exp Med*, 1997, 186(8): 1183-1187.
- 2 Francia MD, Barbier D, Mege JL, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150(5): 1453-1455.
- 3 Luo DS. Investigation progression of dendritic cell. *Foreign Med Sci Sect Immunol*, 2005, 28(1): 51-55. [罗道升. 树突状细胞相关基础研究进展. 国外医学免疫学分册, 2005, 28(1): 51-55.]
- 4 Hart DN. Dendritic cells: Unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood*, 1997, 90(6): 3245-3287.
- 5 Dubois B, Vanberblie B, Fayette J, et al. Dendritic cells enhance growth and differentiation of CD40-activated B lymphocytes. *J Exp Med*, 1997, 185(5): 941-951.
- 6 Jin S. Effect of dendritic cells on immunological tolerance. *Mod Immunol*, 2004, 24(2): 175-177. [金姝. 树突状细胞在免疫耐受中的作用. 现代免疫学, 2004, 24(2): 175-177.]
- 7 Ali A, Garrovillo M, Jin MX, et al. Major histocompatibility class peptide pulsed host dendritic cells induce antigen-specific acquired thymic tolerance to islet cells. *Transplantation*, 2001, 69(2): 211-226.
- 8 Ali A, Garrovillo M, Jin MX, et al. Major histocompatibility class 1 peptide pulsed host dendritic cells induce antigen-specific acquired thymic tolerance to islet cells. *Transplantation*, 2000, 69(2): 211-218.
- 9 Xiang XX. Immunological research progression of dendritic cells with bacterium and protozoon infection. *Foreign Med Sci Sect Immunol*, 2004, 27(2): 105-108. [向晓星. 树突状细胞与细菌、原虫感染免疫研究进展. 国外医学免疫学分册, 2004, 27(2): 105-108.]
- 10 Zwaveling S, Ferreira Mota SC, Nouta J, et al. Established human papillomavirus type 16-expressing tumors are effectively eradicated following vaccination with long peptides. *J Immunol*, 2002, 169(1): 350-358.
- 11 Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T

- cells. *Cell*, 2000, 100(5) :587-597.
- 12 Ishigami S, Aikou T, Natsugoe S, *et al.* Prognostic value of HLA-DR expression and dendritic cell infiltration in gastric cancer. *Oncology*, 1998, 55(1) :65-69.
- 13 hapoval AI, Tamada K, Chen L. *In vitro* growth inhibition of a broad spectrum of tumor cell lines by activated human dendritic cells. *Blood*, 2000, 95(7) :2346-2351.
- 14 Ikeda H, Lethe B, Lehmann F, *et al.* Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. *Immunity*, 1997, 6(2) :199-208.
- 15 Yamamoto N, Suzuki S, Shirai A, *et al.* Dendritic cells are associated with augmentation of antigen sensitization by influenza A virus infection in mice. *Eur J Immunol*, 2000, 30(1) :316-326.
- 16 Lee M, Kim AY, Kang Y. Defects in the differentiation and function of bone marrow-derived dendritic cells in non-obese diabetic mice. *J Korean Med Sci*, 2000, 15(2) :217-223.
- 17 Salomon B, Bluestone JA. Complexities of CD 28 Ybt : CTL-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation. *Annu Rev Immunol*, 2004, 19(2) :225-252.
- 18 Garrovillo M, Ali A, Oluwile SF. Indirect allorecognition in acquired thymic tolerance : Induction of donor-specific tolerance to rat cardiac allografts by allopeptide pulsed host dendritic cells. *Transplantation*, 2000, 68(12) :1827.
- 19 Ayoola A, Garrovillo, Olakune O, *et al.* Mechanisms of acquired thymic tolerance: Induction of transplant tolerance by adoptive transfer of *in vivo* alloMHC peptide activated syngenic T cells. *Transplantation*, 2001, 71(4) :1442-1448.
- 20 Salgaller ML, Tjoa BA, Lodge PA, *et al.* Dendritic cell-based immuno-therapy of prostate cancer. *Crit Rev Immunol*, 1998, 18(2) :109-119.

(收稿日期:2009-02-18 修回日期:2009-03-02)

祝文峰,袁建辉,李红梅. 树突状细胞在免疫应答中的作用及其临床意义[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版, 2009, 5(2) : 179-182.