

树突状细胞在哮喘中的作用及吸烟对其影响的研究进展

李 毅[△] (综述) 杜永成^{*} (审校)

(山西医科大学第一附属医院呼吸内科,太原 030001)

中图分类号: R562.25

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2010)21-3233-03

摘要: 树突状细胞(DCs)是功能最强的抗原递呈细胞,在哮喘的发病机制中起着非常重要的作用。香烟烟雾可以调节DCs的免疫功能,进而影响哮喘的病理、生理过程。现综述DCs在哮喘中的作用及吸烟对其影响,深入研究吸烟对哮喘DCs功能的影响,必将为哮喘患者的防治提供新的方向和思路。

关键词: 树突状细胞; 吸烟; 哮喘

Research Progress on the Role of Dendritic Cells in Asthma and Interferential Effects of Smoking LI Yi, DU Yong-cheng. (Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University Taiyuan 030001, China)

Abstract: Dendritic cells (DCs) are primary antigen-presenting cells and play an important role in the pathogenesis of asthma. Cigarette smoking may induce the aberrance in immune function of DCs, which has extensive impact on asthma. In this paper, the function of DCs and the effects of smoking on DCs for asthma in recent years are summarized. In future, the effects of smoking on the role of dendritic cells in asthma will be further characterized, which provide a basis for the development of new treatments for asthma.

Key words: Dendritic cells; Cigarette smoking; Asthma

黏附分子1)、整合素及特征性标记(CD₁a、CD₁₁c、CD₈₃)、热休克蛋白等,并能分泌白细胞介素(interleukin, IL) 12、IL-1、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 α 等细胞因子,DCs表面还表达某些可特异性结合病原微生物的受体以及免疫球蛋白Fc段受体和免疫球蛋白E分子等,因而能促进细胞介导的免疫应答。目前对淋巴系DCs研究较少,其分化发育过

程尚不十分清楚,有研究表明淋巴系DCs在急性肺损伤中起着重要的调控作用^[2]。

在国内外,吸烟在成人哮喘患者中很常见,其可通过多种途径对呼吸道产生损害,不仅加速了哮喘患者肺功能的下降,而且使哮喘患者症状变得难以控制。树突状细胞(dendritic cells, DCs)被认为是目前发现的功能最强的专职性抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC),它不仅能促进初始T细胞的分化,而且可以活化CD₄⁺T细胞、CD₈⁺T细胞及细胞毒性T淋巴细胞,在哮喘的呼吸道炎症中起着关键的作用。现就目前发现的DCs在哮喘中的作用以及吸烟对其在哮喘中作用的影响予以综述。

1 DCs的概述

1.1 DCs的分类、发育及分化

1973年Steiman和Cohn首次从脾脏中分离出一类与粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞形态和功能都不同的白细胞,因其细胞膜向外伸出,形成与神经细胞轴突相似的膜性树状突起,命名为DCs^[1]。DCs表面没有单一的、特异性的分子标记,而且不同种属、不同的发育阶段、不同亚群的DCs形态不尽相同。根据其前体的不同,DCs被分为髓系DCs和淋巴系DCs两大类。正常情况下绝大多数髓系DCs在体内处于非成熟状态,未成熟DCs表达低水平的协同刺激分子和黏附分子,体外激发混合淋巴细胞反应的能力较弱。当未成熟DCs在接受外源性抗原、炎性刺激等因素后逐渐成熟。成熟DCs表达高水平主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I、MHC-II类分子、协同刺激分子(CD₈₀、CD₈₆)、黏附分子(CD₄₀、细胞间

1.2 DCs迁移和定位

DCs的迁移和定位是不同的趋化因子受体在不同时期表达的结果。研究表明,在DCs成熟过程中,其趋化因子受体表达谱会发生改变,这样不同成熟阶段的DCs对不同趋化因子表现出不同的反应性。未成熟DCs表达高水平的CC趋化因子受体(CC chemokine receptor, CCR) 1、CCR2、CCR5、CXC趋化因子受体(CXCR) 1、CXCR2、CXCR4,对趋化因子包括巨噬细胞炎性蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP) 1、单核细胞趋化蛋白3、调节激活正常T细胞表达及分泌因子具有显著的趋化反应性,但对MIP-3 β 反应性较弱。DCs成熟后,CCR2、CCR5、CCR6等均下降,而CCR7表达上调,后者是成熟DCs惟一表达的趋化因子受体,其转录及表达只在成熟DCs中发现。因此,DCs对上述趋化因子的反应性基本丧失,但对CCR7配体MIP-3 β 、刺激淋巴组织趋化因子反应性显著增加,这有助于DCs从外周组织迅速迁移至淋巴组织刺激T细胞产生免疫反应^[3]。

2 DCs与支气管哮喘

作为功能最强的APC,DCs在哮喘T细胞的活化及Th1/Th2偏移中起关键作用。近几年的研究表明,DCs在变应性哮喘炎症链式反应中是一个处于更上游的始动因子,其与哮喘病理中多种炎性细胞关系密切。

2.1 DCs 与辅助性 T 细胞 辅助性 T 细胞(helper cell, Th 细胞)分为 Th1、Th2 和 Th3 三类细胞。初始 Th 细胞需要被激活才能发挥生物学活性。激活它的第一信号和第二信号分别由 APC 递呈的 MHC-II 类分子和 APC 表面共刺激分子提供。近年研究发现, DCs 不仅能向 T 细胞提供以上两个信号,而且可以提供诱导和分化(或极化)信号。诱导和极化信号主要包括 IL-4、IL-12 及地诺前列酮等细胞因子,也包括 DCs 表面分子、各种抗原、感染组织和免疫相关的因素,这些是 DCs 控制 T 细胞应答方向(Th1 或者 Th2)的基础。Dhodapkar 等^[4]在人体的临床试验上已经证明 DCs 可以诱导 Th1 型免疫反应的效率。Th1 的优势分化可能是 DCs 产生的 IL-12 所致。Constant 等^[5]的动物实验发现,经鼻黏膜途径进入机体的抗原由肺脏微环境中一群特定 DCs 递呈到 T 细胞,可诱导 Th2 型反应,更有趣的是在这些 DCs 摄取抗原后不久能高表达 IL-6 和 IL-10。

2.2 DCs 与上皮细胞 呼吸道上皮细胞是灰尘、微生物、气体和其他过敏原进入机体的第一道防线,损害了这道防线将产生一系列的病理损害,而这些病理损害反过来又会加重哮喘的病理,这些不利的影响最终导致了呼吸道上皮细胞的死亡。在哮喘发生时,呼吸道上皮细胞因为接触了过敏原而被活化,被激活的呼吸道上皮细胞可以释放多种炎性介质,这些炎性介质可以招募未成熟 DCs 到呼吸道表面。MIP-3a 是未成熟 DCs CCR6 的配体,有研究表明呼吸道上皮细胞在过敏性炎症发生时分泌大量的 MIP-3a,它可以有选择性地招募 DCs 细胞到呼吸道^[6]。

2.3 DCs 与嗜酸粒细胞 在哮喘发生的病理、生理机制中,嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)被认为是一种对机体有害的细胞,临床试验证明肺泡灌洗液中 EOS 过多与黏液分泌旺盛密切相关^[7]。IL-5 是一个非常重要的细胞因子,其由 CD₄⁺ 淋巴细胞产生,与 EOS 的招募、迁移、分化和发育有关。DCs 对 EOS 的作用正是通过 IL-5 来实现的,在炎症发生时,呼吸道 DCs 可以与 T 淋巴细胞作用,激活 Th2 反应,产生了 IL-5,进而直接导致 EOS 在呼吸道的聚集,支气管黏膜被浸润,可能与呼吸道高反应有关,此外, EOS 可产生多种炎性因子(如碱基蛋白、EOS 衍生的神经毒素、白三烯 C₄、血小板活化因子等),从而进一步加重呼吸道炎症。Lambrecht 等^[8]研究表明,过敏原致敏后的髓样 DCs 可以使 EOS 在小鼠的呼吸道聚集,在呼吸道和血管周围均可见到 EOS 浸润。Idzko 等^[9]在研究中应用鞘氨醇 1-磷酸的激动剂盐酸芬戈莫德结果发现,无论是在接触过敏原之前还是正在接触

过敏原期间,盐酸芬戈莫德均可在未引起 T 细胞减少的情况下通过改变 DCs 的功能来抑制 Th2 依赖的 EOS 呼吸道浸润和呼吸道高反应。

2.4 DCs 与肥大细胞 肥大细胞在急性变态反应中发挥着重大的作用,持续的活化肥大细胞以及其在黏膜数量的增加可促进哮喘的病理反应(包括上皮纤维化、黏液高分泌、平滑肌收缩、血管通透性增加等)。免疫球蛋白 E 刺激后由肥大细胞产生的炎性介质可能控制着 DCs 的成熟和迁移。肥大细胞主要涉及 Th2 反应,Kitawaki 等^[10]研究显示,活化的肥大细胞可诱导 DCs 的成熟并抑制其产生 IL-12p70。虽然机制不是很清楚,但有研究表明组胺影响未成熟 DCs 释放 IL-12 和 IL-6,并且可能通过调节自身的受体来影响细胞的功能状态^[11]。

3 吸烟对哮喘 DCs 的作用

香烟烟雾在很大程度上影响着机体的免疫调节功能。在一些临床试验和动物模型的实验中,DCs 一直是人们研究的热点。

3.1 吸烟与哮喘 吸烟被认为是过敏性疾病和哮喘发生的危险因素,不仅可以加重哮喘的炎性反应,使患者的发病率、住院频率、病死率均增加,而且可以降低原有的治疗效果。也有研究发现,吸烟的哮喘患者戒烟后痰中的中性粒细胞数量和 IL-8 明显下降^[12, 13]。Nouri-Shirazi 等^[14]也证实了吸烟可以抑制哮喘 Th1 型免疫反应,使感染发生的概率增加,从而对哮喘患者造成不利影响。Thomson 等^[15]的临床资料显示,糖皮质激素的治疗效果在吸烟的哮喘患者中较不吸烟的哮喘患者中明显降低。而吸烟后糖皮质激素受体 α 与糖皮质激素受体 β 比率的降低和组蛋白去乙酰化酶活性的丧失被认为是引起糖皮质激素抵抗的一个可能机制^[16]。

3.2 吸烟与 DCs 以往有关吸烟对机体的免疫调节功能影响的研究多集中于淋巴细胞。而现在的研究认为,这种偏移可能是通过香烟烟雾对 DCs 的影响来实现的。Bracke 等^[17]从慢性烟雾吸入小鼠的肺部分离了 DCs 和巨噬细胞,发现在肺泡灌洗液中 DCs 数目在 6 个月后显著高于对照组,同样在肺组织中 DCs 数量也较对照组高。D' hulst^[18]和 Moerloose 等^[19]的实验也证实了这点。另有研究发现,烟雾暴露引起野生型小鼠肺部 DCs 的增加与 CCR-6 受体 MIP-3a 的水平有关^[20]。但是,有研究却发现吸烟可以降低肺部 DCs 细胞数量,同时降低肺部免疫反应^[21]。吸烟不仅影响 DCs 的数量,而且对 DCs 分泌的细胞因子也有作用, Vassallo 等^[22]发现香烟水溶物可以抑制 IL-12 的产生而促进 IL-10 的释放。

3.3 吸烟影响哮喘肺部 DCs 的表达 关于吸烟对

DCs 在哮喘中作用机制的影响研究较少,最近一些资料显示吸烟对哮喘的影响是通过影响成熟 DCs 的数量来实现的。Tsoumakidou 等^[23]通过肺组织活检发现,吸烟的哮喘患者较不吸烟的哮喘患者 CD₈₃⁺ 的成熟 DCs 明显减少,这可能与患者对糖皮质激素的反应性降低以及更易发生肺部感染有关。Trimble 等^[24]的小鼠实验却发现,肺部 DCs 在香烟暴露的致敏小鼠和单纯致敏小鼠中均增高,但是前者增高得更为明显,吸烟在肺部的炎症反应过程中扮演了不同的角色,它有助于呼吸道产生过敏性炎症,但却抑制了 EOS 诱导的炎症反应。

4 展望

DCs 在免疫调节方面的治疗一直是研究的热点问题,但 DCs 的临床免疫治疗仍处于起步阶段,到目前尚未大规模使用。最近有研究^[25]表明 1,25-二羟维生素 D₃ 可以提高 CD₄⁺ 抑制性 T 淋巴细胞的活性,降低髓系 DCs 诱导 Th1 细胞产生,但是对淋巴系 DCs 无明显影响。另外,来自荷兰的 Lambrecht 实验小组报道了吸入前列腺素 D 受体 1 选择性激动剂可通过调节肺 DCs 的功能来抑制哮喘的免疫反应^[26]。吸烟加重了哮喘的炎症反应,使其对糖皮质激素的治疗效果下降。DCs 研究为改进吸烟哮喘患者的治疗方案开辟了新的途径。针对 DCs 的 DNA 疫苗已开始构建,针对 DCs 信号转导途径和相关细胞因子的药物也正在研制之中。

DCs 是功能强大的 APC,它可以调节 Th1/Th2 平衡,在哮喘发病的各个阶段都发挥着重要的作用,吸烟可以影响 DCs 的功能,但吸烟对哮喘肺部 DCs 的作用机制目前尚未明确。随着研究的进一步深入,技术的进一步完善,DCs 的临床应用必然会受到人们越来越多地关注,而针对 DCs 的药物也将为吸烟的哮喘患者的防治提供新的思路。

参考文献

- [1] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution[J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162.
- [2] Venet F, Huang X, Chung CS, et al. Plasmacytoid dendritic cells control lung inflammation and monocyte recruitment in indirect acute lung injury in mice [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2): 764-773.
- [3] Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(8): 617-628.
- [4] Dhodapkar MV, Steinman RM, Krasovsky J, et al. Antigen-specific inhibition of effector T cell function in humans after injection of immature dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 193(2): 233-238.
- [5] 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]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10): 1441-1448.
- [6] Ghadjjar P, Rubie C, Aebbersold DM, et al. The chemokine CCL20 and its receptor CCR6 in human malignancy with focus on colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 741-745.
- [7] Burgel PR, Lazarus SC, Tam DC, et al. Human eosinophils induce mucin production in airway epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5948-5954.
- [8] Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, et al. Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airway inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice [J]. *J Immunol*, 1998, 160(8): 4090-4097.
- [9] Idzko M, Hamm H, van Nimwegen M, et al. Local application of FTY720 to the lung abrogates experimental asthma by altering dendritic cell function [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 2935-2944.
- [10] Kitawaki T, Kadowaki N, Sugimoto N, et al. IgE-activated mast cells in combination with pro-inflammatory factors induce Th2-promoting dendritic cells [J]. *Int Immunol*, 2006, 18(12): 1789-1799.
- [11] Pavlinkova G, Yanagawa Y, Kikuchi K, et al. Effects of histamine on functional maturation of dendritic cells [J]. *Immunobiology*, 2003, 207(5): 315-325.
- [12] Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma [J]. *J Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(2): 127-133.
- [13] Boulet LP, Lemièrre C, Archambault F, et al. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation [J]. *Chest*, 2006, 129(3): 661-668.
- [14] Nouri-Shirazi M, Guinet E. A possible mechanism linking cigarette smoke to higher incidence of respiratory infection and asthma [J]. *Immunol Lett*, 2006, 103(2): 167-176.
- [15] Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005, 5(1): 57-63.
- [16] Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(3): 552-563.
- [17] Bracke K, Cataldo D, Maes T, et al. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 138(2): 169-179.
- [18] D'hulst AI, Vermaelen KY, Brusselle GG, et al. Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(2): 204-213.
- [19] Moerloose KB, Pauwels RA, Joos GF. Short-term cigarette smoke exposure enhances allergic airway inflammation in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(2): 168-172.
- [20] Bracke KR, D'hulst AI, Maes T, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and emphysema are attenuated in CCR6-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4350-4359.
- [21] Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, et al. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(2): 202-211.
- [22] Vassallo R, Tamada K, Lau JS, et al. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming [J]. *J Immunol*, 2005, 175(4): 2684-2691.
- [23] Tsoumakidou M, Elston W, Zhu J, et al. Cigarette smoking alters bronchial mucosal immunity in asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(9): 919-925.
- [24] Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CM, et al. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(1): 38-46.
- [25] Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(1): 145-153.
- [26] Hammad H, Kool M, Soullier T, et al. Activation of the D prostanoid 1 receptor suppresses asthma by modulation of lung dendritic cell function and induction of regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(2): 357-367.