

的精细胞,但精原干细胞却分化较少的后代精细胞。上述结果提示,电离辐射所致的 p53 缺失小鼠或野生型小鼠分化精原细胞变性或 TUNEL 阳性确为凋亡,并且依赖于 p53,而辐射抗性较高的精原干细胞不依赖于 p53 另外,还有人观察到, p53 存在于大鼠细线前期~粗线早期精母细胞,电离辐射仅在这些细胞诱导 p53 发生凋亡作用^[29]。看来,电离辐射既可在精原细胞又可在精母细胞通过 p53 途径诱导其凋亡的发生。

参 考 文 献

- 1 Wang RA et al. Biol Reprod, 1998; 58: 1250
- 2 Billig H et al. Endocrinology, 1995; 136: 5
- 3 Mori C et al. Dev Dyn, 1997; 208: 125
- 4 Inaba Y et al. J Urol, 1998; 160: 540
- 5 Cai L et al. Biol Reprod, 1997; 56: 1490
- 6 Blanco-Rodriguez J et al. Cell Prolif, 1996; 29: 13
- 7 Sinha-Hikim AP et al. Biol Reprod, 1997; 57: 1193
- 8 Blanco-Rodriguez J et al. J Reprod Fertil, 1997; 110: 61
- 9 Monclercq D et al. Biol Reprod, 1996; 55: 1368

- 10 Shetty J et al. Endocrinology, 1996; 137: 2179
- 11 Henriksen K et al. Endocrinology, 1996; 137: 2141
- 12 Brinkworth MH et al. J Reprod Fertil, 1995; 105: 25
- 13 Blottner S et al. Theriogenology, 1995; 44: 321
- 14 Nakagawa S et al. Toxicol Appl Pharmacol, 1997; 147: 204
- 15 Sjoblom T et al. Environ Mol Mutagen, 1998; 31: 133
- 16 Lee J et al. Endocrinology, 1997; 138: 2081
- 17 Turner TT et al. Biol Reprod, 1997; 57: 1267
- 18 Lue Y et al. J Androl, 1997; 18: 166
- 19 Ohta Y et al. Acta Anat (Basel), 1996; 157: 195
- 20 Yin Y et al. Biol Reprod, 1998; 58: 492
- 21 Heiskanen P et al. Pediatr Res, 1996; 40: 351
- 22 Stephan H et al. Histochem Cell Biol, 1996; 106: 383
- 23 Rodriguez I et al. EMBO J, 1997; 16: 2262
- 24 Lin WW et al. Fertil Steril, 1998; 69: 533
- 25 Kodaira K et al. Mol Reprod Dev, 1996; 45: 403
- 26 Henriksen K et al. J Androl, 1996; 17: 394
- 27 Hasegawa M et al. Radiat Res, 1997; 147: 457
- 28 Hasegawa M et al. Radiat Res, 1998; 149: 263
- 29 Sjoblom T et al. Oncogene, 1996; 12: 2499

(收稿日期: 1999-02-15)

树突状细胞与紫外线辐射

白求恩医科大学放射生物教研室(长春, 130021) 孙祖玥综述 龚守良审核

摘要: 近年来,随着树突状细胞(DC)体外培养技术的成熟,人们对其分化发育、亚群分类、体内分布与迁移、对抗原摄取、加工、呈递和与某些疾病的关系等进行了深入研究。DC与免疫激发、免疫抑制、移植免疫、抗感染免疫及自身免疫疾病的发生密切相关。鉴于DC独特的生物学功能及其在免疫应答中的独特地位,使其在免疫中的重要作用越来越受到生物医学界的关注。

关键词: 树突状细胞 免疫 紫外线

树突状细胞(dendritic cell, DC)在本世纪70年代由Steinman和Cohen首次报道,因其在成熟期伸出树突状伪足而得名,是目前发现体内功能最强的抗原呈递细胞(Antigen-presenting cell, APC)。近年来,随着DC体外培养技术的成熟,人们对其分化发育、亚群分类及对抗原摄取、加工、呈递和与某些疾病的关系等进行了深入研究。胸腺DC可能

是T细胞阴性选择的重要参与者,与免疫耐受有关^[1];而外周DC是主要的抗原摄取者,是唯一能激活初始型T细胞(naive T cells)的APC^[2]。DC与免疫激发、免疫抑制、移植免疫、抗感染免疫及自身免疫疾病的发生密切相关,具有独特的生物学功能。使其在免疫应答中的重要作用越来越受到生物医学界的关注。

1 DC的来源、分化及亚群分类

目前已明确提出的 DC亚群分为髓系 DC(myeloid-driven DC)及淋巴系 DC(lymphoid-related DC)两大类。它们都起源于多功能造血干细胞,由各自的前体细胞分化而来,两者功能特点也不相同,并且前者能分化为巨噬细胞,后者可以分化为淋巴细胞^[3]。

2 DC的体内分布、成熟和迁移

大多数 DC来源于骨髓^[4],其前体细胞由骨髓进入循环系统,分布于除脑以外的全身各组织器官,包括:①淋巴组织中的 DC,分为并指(interdigitating) DC和边缘区(marginal zone) DC;②非淋巴组织中的 DC,有皮肤中郎格罕氏细胞(langerhans cells, LC)和非淋巴组织(间质) DC;③位于输入淋巴液中的 DC,即“面纱”细胞(“veiled” cell);④外周血中的 DC。

DC在人体内的含量极少,不足外周血单核细胞(PBMC)的 1%,但广泛分布于抗原进入的门户,能有效地捕获、摄取抗原,与巨噬细胞共同担负着机体的免疫“哨卫系统”。

DC的分化发育分 4 个阶段,即骨髓及外周血中的前体细胞、外周非淋巴组织中的非成熟 DC、流出淋巴液与血液中成熟过程中的移行 DC和次级淋巴组织中的成熟 DC。不同阶段的 DC具有各自的功能特点,体内大部分处于非成熟状态,对抗原吞噬能力极强,当摄取抗原或接受某些刺激因素如脂多糖(LPS)后,可以分化成熟,同时由外周组织进入淋巴器官,主要分布于淋巴结、脾脏等。DC在趋化因子(chemokines)作用下在体内发生定向迁移,DC的体内迁移是其发育成熟和抗原呈递所必需的^[5]。

3 DC对抗原的摄取、加工和呈递

外周组织中的非成熟 DC具有很强的内吞活性,主要通过以下 3 种方式摄取外源性

抗原

3.1 巨胞饮(macropinocytosis)方式

巨胞饮是一种特殊的液相吞噬方式,具有非特异、非饱和性,DC能以这种方式摄取大量可溶性抗原^[6]。

3.2 受体介导的内吞(receptor-mediated endocytosis)方式

DC虽然没有特异的抗原受体,但表达 FcγRII 甘露糖受体,从而有效介导 DC对抗原-抗体复合物、甘露糖、岩藻糖化抗原的摄取^[7]。此外,小鼠 DC还表达 DEC-205,能介导糖基化抗原的摄取^[8]。

3.3 吞噬(phagocytosis)方式

吞噬是细胞摄取大颗粒或微生物(> 0.5 μm)的一种内吞方式,DC在发育的某些特定阶段具有一定的吞噬能力^[9]。从皮肤中新鲜分离的 LC在体外可以摄取完整的细菌、0.5~3.5 μm的溶胶颗粒,培养 72 小时后,其吞噬能力明显下降。体内实验也表明,外周组织如肝脏等部位的 DC能吞噬大颗粒,而淋巴结及脾脏的 DC基本无吞噬能力。

4 DC对外源性抗原的加工机制

DC对外源性抗原加工主要是 MHCⅡ(主要组织相容性复合物Ⅱ)和 MHCⅢ途径。

4.1 外源性抗原 MHCⅢ加工途径

在免疫应答过程中,进入机体的外源性抗原首先被 APC 摄取、加工,以抗原肽-MHCⅢ复合物方式呈递给 CD4⁺ T 细胞而引起一系列的免疫反应^[10]。抗原肽与 MHCⅡ分子结合极其复杂,新合成的 MHCⅢ分子直接由高尔基体进入内吞系统与外源性抗原相遇,在内吞系统的酸性环境、蛋白酶和人类白细胞抗原-DM 分子的协助下,肽结合区所封闭的恒定链被降解,抗原肽与 MHCⅢ分子结合。不同成熟阶段 DC的 MHCⅢ分子在细胞内的分布也不同^[11]。用 GM-CSF 体外培养小鼠骨髓细胞 4~5 天后得到的“早

期” DC,其膜表面几乎不表达 MHC-II 分子,但细胞内含有丰富的 MHC-II 分子,分布在细胞核周围 MHC-II 结合区(MHC-II C)内;继续培养 1~2天后出现的“中间阶段” DC,其 MHC-II 大部分位于细胞膜的外周区域,存在于类似 CII V(classII -enriched vesicles)的小泡中;培养 8~10天则成熟为“晚期” DC,其膜表面高表达 MHC-II,而胞内却很少。在 DC的成熟过程中,DC内 MHC-II 分子分布变化有着重要的生物学意义。外周组织中的“早期” DC将抗原及新合成的 MHC-II 积聚在 MHC-II C内,有利于抗原加工及抗原-MHC-II 复合物的形成,但新合成的抗原-MHC-II 复合物仍然被滞留在 MHC-II C内,这样可以避免抗原在外周组织中过早被呈递。在外周组织的 DC迁移至淋巴器官的过程中逐渐成熟,抗原-MHC-II 复合物迅速表达在细胞膜表面,从而达到有效呈递。

4.2 外源性抗原 MHC-II 加工呈递

MHC-II 分子一直被认为只参与内源性抗原的呈递,但近年来研究表明,DC可将吞噬和巨胞饮摄入的外源抗原经 MHC-II 途径呈递给细胞毒性 T淋巴细胞(CTL)^[12]。DC合成 MHC-II 非常活跃,并且成熟 DC膜表面高表达 MHC-II 分子。

5 DC与 T细胞激活

DC不仅表达多种趋化因子受体而对趋化因子具有反应性,还表达分泌一些趋化因子,参与调控其它免疫细胞的趋化作用,包括 T细胞发育的调控和免疫耐受的形成,更有效地执行其在机体免疫应答中的启动和调节作用。淋巴器官中 DC表达各种趋化因子可以选择性地趋化 CD45RA⁺ 初始型 T细胞^[13]。DC为 T细胞提供 MHC-多肽复合物的第一信号以外,成熟 DC表达高水平 B7-1、B7-2及 CD40共刺激分子,也为 T细胞提供第二信号。DC表达的 CD40与 T细胞上的 CD40L相互作用,可以诱导 DC分泌 Th1型

细胞因子(如 IL-12),从而有效地激活初始型 T细胞^[14]。

6 DC与紫外线辐射

有关辐射对 DC的效应,所见文献仅为紫外线(UV)照射诱导皮肤 LC的功能变化。皮肤作为 UV辐射的主要靶组织,其波长为 280~320nm的自然光几乎全部被人表皮吸收。UV辐射可破坏免疫功能,诱导抗原特异耐受的发生。在机体抗肿瘤、抗病毒过程中, Th1型应答起重要作用,而 Th2型应答在较多情况下参与免疫耐受过程。有文献^[15]报道,低剂量 UV照射小鼠分离的 LC在体外只能向 CD4⁺ Th2细胞呈递抗原,而对 CD4⁺ Th1细胞呈递抗原的功能受损;同时,前者分泌细胞因子(IL-4, IL-5, IL-10)增多,后者分泌细胞因子(IL-12, IL-2, TNF α)减少,表明 UV照射导致的 LC损伤,由其介导的体内免疫应答向 Th2型方向偏移,出现外周的免疫耐受。

UV辐射可下调某些 DC受体,并进一步影响 DC功能。Schumachers等人^[16]发现,中波 UV(UVB)照射可通过转录后调控机制耗竭 DC的 CSF-1受体和 GM-CSF受体,从而消除 DC对生长因子的反应。并且,UVB照射通过下调 CSF-1产物和消除 CSF-1受体的双重机制阻断 CSF-1介导的细胞间相互作用。

UV也对 DC抗原呈递和表面分子表达施加影响,在不同条件下出现不同结果。亚红斑剂量 UVB照射(1440J/m²)可导致正常和 IL-4^{-/-}小鼠 LC密度和抗原呈递能力下降^[17]。UV照射(100J/m²)在一定程度上抑制 DC抗原呈递,而不影响 MHC-II、CD80、CD86、CD54或 CD11a/CD18、LFA-1(白细胞功能相关抗原)的表面表达^[18]。体外实验表明,人上皮表达极低水平的共刺激分子(B7-1, B7-2),体外培养却可诱导其表达^[19], UV照射可抑制培养诱导的 B7-1、B7-2分子

的上调^[20]。

Laihia 等人^[21]用荧光激活细胞分选仪 (FACS)检测 UV 辐射后体内 LC 数量和表面共刺激分子的表达,发现上皮 LC 有二个连续反应阶段:首先是 2~6 小时暂时下调阶段,LC 数量和表面标志减少,可能是由于快速释放原炎性细胞因子(如 TNF- α)导致体内 LC 树突的截断和数量的减少而引起的形态学变化;在第二阶段导致上皮 CD1a⁺ LC 细胞在 12 和 24 小时出现显著增高,每个细胞 DR (HLA 的结构基因), CD1a 及共刺激信号分子 (B7-1, B7-2)的染色强度平行增强;照后 48 小时各项指标回降至对照水平。与体内不同,体外 UV 照射后培养 48 小时,抑制 LC 的 B7-1 B7-2 分子上调^[22],但照射培养的皮肤移植物或上皮细胞悬液未必能揭示辐射对在体皮肤诱导的细胞反应的相关机制,可能由于失去了细胞因子、神经肽或细胞与细胞联系的网络而造成的。

参考文献

- 1 Ardavin C et al. Nature, 1993; 362 761
- 2 Banchereau J et al. Nature, 1998; 392 245

- 3 Shortman J et al. Stem Cells, 1997; 15 409
- 4 Chapuis F et al. Eur J Immunol, 1997; 27 431
- 5 Sozzani S et al. J Immunol, 1998; 161: 1038
- 6 Sallusto F et al. J Exp Med, 1995; 182 389
- 7 Mukherjee S et al. Phys Rev, 1997; 77 759
- 8 Jan W et al. Nature, 1995; 375 151
- 9 Matsuno K et al. J Exp Med, 1996; 183 1865
- 10 Pieters J et al. Curr Opin Immunol, 1997; 9 89
- 11 Pierre P et al. Nature, 1997; 388 787
- 12 Michell DA et al. Curr Opin Immunol, 1997; 9 462
- 13 Sozzani S et al. J Immunol, 1998; 161 1083
- 14 Lu L et al. J Immunol, 1997; 158 5676
- 15 Simon JC et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1994; 10 206
- 16 Schumachers G et al. J Invest Dermatol, 1996; 106 1023
- 17 El-Ghorr AA et al. Immunology, 1997; 92 26
- 18 Caceres DG et al. Photochem Photobiol, 1995; 62 176
- 19 Yokozeeki H et al. J Invest Dermatol, 1996; 106 147
- 20 Richters CD et al. Exp Immunol, 1996 104 191
- 21 Laihia JK et al. Eur J Immunol, 1997; 27 984
- 22 Richters CD et al. Eur J Immunol, 1996 26 449

(收稿日期: 1999-05-14)

角质细胞生长因子及其辐射防护作用

第三军医大学全军复合伤研究所(重庆, 400038) 王小华综述 余争平 程天民审校

摘要:角质细胞生长因子(KGF)是具有肝素结合特性的成纤维细胞生长因子(FGF)家族中的一员,又称为 FGF-7 尽管 KGF 来源于不同的组织, KGF 仅特异性地作用于上皮细胞。KGF 可提高辐射后小鼠肠干细胞的存活率,并对辐射引起气道上皮细胞的通透性升高具有拮抗作用。KGF 可以加速辐射诱导的 DNA 损伤的修复,并对维持细胞骨架蛋白 F 肌纤蛋白的稳定和保护细胞间连接具有重要作用,其信号转导是通过蛋白激酶 C(PKC)途径完成的。因此,不少作者认为, KGF 很有希望成为临床上用于胸部、腹部肿瘤放化疗防护的细胞因子。

关键词:角质细胞生长因子 辐射 信号转导 蛋白激酶 C

角质细胞生长因子(KGF)是具有肝素结合特性的成纤维细胞生长因子(FGF)家族中的一员,因此又称为 FGF-7 近来研究表明, KGF 具有广泛的生物学活性,尤其是其拮抗辐射损伤作用引人注目,不少作者认为,

KGF 有希望成为临床上用于胸部、腹部肿瘤放化疗防护的细胞因子。

1 KGF 及其受体的生物学特性

1.1 KGF 的生化特性与来源