

# 树突状细胞与自身免疫性疾病关系的研究进展

朱可建 综述

(浙江大学医学院附属第二医院,浙江 杭州 310009)

[摘要] 树突状细胞是专职的抗原提呈细胞,通过打破自身反应性初始型 T 细胞的免疫忽视状态,参与自身免疫性疾病的发病过程。

[关键词] 树突状细胞;免疫性疾病

[中图分类号] R 593 [文献标识码] A [文章编号] 1008-9292(2003)01-0081-04

树突状细胞(DC)是一类专职的抗原提呈细胞(APC),广泛分布于血液、肝、脾、淋巴结及其他非免疫器官组织中。DC 表达丰富的 MHC 分子、粘附分子及共刺激分子,它不仅能启动激活的 T 细胞介导免疫应答,而且能激活初始型 T 细胞(naive T cell)产生有效的免疫应答<sup>[1]</sup>。随着近年来研究手段和实验方法的日益丰富和完善,目前已认识到一些与肿瘤、慢性感染性疾病、自身免疫以及移植等有关的慢性炎症性免疫应答都与 DC 的生物学行为有关。

迄今为止,对自身免疫性疾病的详细的发病机理还不清楚,但具有以下一些特点<sup>[2]</sup>:①以器官衰竭为特征的器官特异性自身免疫性疾病,主要是 Th1 细胞介导的细胞破坏。器官或系统生长和代谢异常先于自身致敏,是 T 细胞对各种器官特异性抗原发生自身致敏的驱动力量。②系统性红斑狼疮(SLE)主要是由于抗原抗体复合物反应造成,其抗原是细胞核,自身抗体的产生是由于免疫调节异常的个体加上异常的 B 细胞过度增生、功能亢进所致。③类风湿关节炎是 T 和 B 细胞介导的对环境微生物抗原过度反应的结果,这些抗原广泛分布于各个关节中。新近的研究表明,DC 在各种自身免疫性疾病的发病机制中都起着重要的作用,因为 DC 能在某些细胞因子作用下或者由于控制 DC 功能的基因缺陷而诱导自身免疫<sup>[3]</sup>。

## 1 DC 与器官特异性自身免疫病的关系

20 世纪 80 年代早期,人们发现器官特异

性自身免疫性疾病的靶细胞异常表达 MHC II 类分子,并认为 MHC II 类分子异常表达代表疾病发生的最初现象,是发生自身反应的初始型 T 细胞克隆扩增和成熟的最初激发因子<sup>[4]</sup>。但此后的实验发现,BB 大鼠和 NOD 小鼠模型的甲状腺细胞和胰腺  $\beta$  细胞表达 MHC II 类分子发生在 T 细胞自身致敏和局部 T 细胞浸润之后<sup>[5,6]</sup>,由自身致敏的记忆 T 细胞产生的 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子,激发内分泌细胞表达 MHC II 类分子。因此,靶细胞表达 MHC II 类分子是一个迟发现象,而且是自身免疫发病过程的结果而非原因。这说明 MHC II 类分子表达阳性的甲状腺细胞和胰岛  $\beta$  细胞,能够把自身抗原提呈给 T 细胞,并诱导自身反应性 T 细胞克隆扩增,因此 T 细胞就不再是初始型的了。而且,在内分泌自身免疫性疾病中的内分泌细胞几乎不表达共刺激分子,更进一步支持靶细胞并不是自身免疫过程早期的 APC 的观点<sup>[7]</sup>。目前普遍认为,MHC II 类分子的异常表达为已经开始的或过度的自身免疫反应提供失能信号。当 MHC II 类分子阳性的内分泌细胞提供足够的共刺激时,自身免疫反应可以永久化并加剧。DC 是打破自身反应性初始型 T 细胞免疫忽视状态的最主要的细胞。对早期自身免疫损伤的免疫化学研究发现,BB 大鼠的甲状腺和 NOD 小鼠胰腺中的 DC 在自身致敏发生

收稿日期:2001-04-03 修回日期:2001-06-11

作者简介:朱可建(1967-),女,博士,副主任医师,从事皮肤性病的临床和研究工作。

之前(如在引流淋巴结水肿、T 细胞增殖和浆细胞在淋巴结中发育、循环中出现自身抗体之前),就在靶组织中聚集,提示 DC 可能是初始型 T 细胞的激发因子<sup>[6,8]</sup>,且实验显示此等 DC 含有相关的自身抗原。一些实验资料进一步提示,DC 在自身免疫性疾病形成中的重要作用,如 TPO-Abs 阳性的乳腺癌患者经 GM-CSF (DC 强效激活剂)处理,会引发或加重他们的自身免疫性甲状腺炎<sup>[9]</sup>;用氯化汞(一种能在动物中诱导自身免疫的化学物)处理 BN 大鼠导致 DC 中氯化汞的聚积<sup>[10]</sup>。更重要的是,经抗原刺激的 DC 能在实验动物中诱发自身免疫,而且防止 DC 的浸润就能阻断自身免疫的发生<sup>[11]</sup>。

APC 尤其是 DC 是最初打破自身反应性初始型 T 细胞的免疫忽视状态的细胞<sup>[12]</sup>。形成自身免疫需要机体对自身抗原发生过度的免疫反应及存在免疫调节机制缺陷等条件。这种免疫调节缺陷可以由异常的 DC 或巨噬细胞功能诱导,它们不仅在自身反应的激发点上,还在后续的免疫调节异常所导致的自身反应性效应 T 细胞,以及 IgG 自身抗体的过度产生过程中起重要作用。此外,靶细胞对细胞因子的易感性也很重要。DC 与 T 细胞之间的相互作用也会引起局部细胞因子如 IL-2 和 IL-15 产物增加,引起靶细胞溶解<sup>[13]</sup>。总之,包括环境和遗传因素的自身免疫性疾病发病机理的多因素特征反映在疾病发展的各个过程中。首先是在处理“自身”方面有遗传和/或获得性缺陷的免疫系统中自身免疫反应的激发;其次自身反应性效应 T 细胞和自身抗体的失控和过量;最后以靶器官细胞破坏告终。DC 在以上的三个阶段中都起着至关重要的作用。

对自发的器官特异性自身免疫性疾病的所有动物模型进行免疫组化观察显示,在疾病的非常早期靶组织中就有 DC 的浸润。进食正常含碘饮食的 BB 大鼠从 8 周起其甲状腺中就有一定数量 DC;在甲状腺内 DC 聚集以后不久,引流淋巴结和淋巴结中能产生抗甲状腺球蛋白抗体的浆细胞相互作用;高碘饮食加速 DC 的聚集,导致自身免疫性甲状腺炎<sup>[14]</sup>。除了甲状腺炎以外,BB 大鼠的胰腺炎开始时也是 MHC

Ⅱ类抗原表达阳性,胰岛周围聚集 DC,此后不久淋巴细胞和巨噬细胞在胰岛内浸润。NOD 小鼠胰腺炎的很早期就以胰岛周围 DC 和巨噬细胞浸润为特征,且此等细胞能摄取自身抗原,当胰腺的引流淋巴结的 DC 表现为与 T 细胞形成细胞簇的能力增强时,引流淋巴结变得肿胀<sup>[15]</sup>。因而,内分泌自身免疫性疾病的动物模型中都有 APC 的异常聚集,而且 T、B 细胞浸润之前就有许多 DC 在靶腺中出现。同样,在人的器官特异性自身免疫性疾病中也可在病变的腺体中发现许多 DC。但因为所研究的人的病理标本都取于疾病的终末阶段,因而无法断定疾病早期的情况。在人的原发性甲亢、桥本氏甲状腺炎和 I 型糖尿病的病变内分泌腺中,疾病开始时 DC 仅为实质细胞间单个的独立的细胞,尔后是在 T、B 淋巴细胞中成小簇存在,最后是在局部形成的淋巴样组织 T 细胞区域中出现并指状树突状细胞(IDC)<sup>[16]</sup>。现认为疾病早期 DC 聚集于甲状腺中和胰岛周围是由于早期的血管异常、靶细胞的早期坏死以及它们的代谢或生长紊乱。可见,DC 在自身致敏之前在内分泌腺中的聚集是诱导自身免疫反应的开端。

## 2 DC 与系统性自身免疫病的关系

SLE 是一种常见的自身免疫性疾病。目前 DC 是否参与 SLE 的早期激发阶段,产生抗 dsDNA 和核蛋白的抗体尚不清楚。据推测,由于 SLE 的细胞凋亡的异常,含有 DNA 物质的凋亡小体为皮肤和免疫系统提供了刺激信号,致使局部的 DC(即皮肤中的 LC 或胸腺和脾脏中的 DC)参与摄取和提呈这些 DNA 的凋亡小体<sup>[17]</sup>,因此,DC 与 SLE 的发病可能存在一定的联系。目前对该方面的研究多局限于动物模型。最接近于人类 SLE 的实验动物模型是 MRL/lpr 小鼠<sup>[17]</sup>。此等小鼠存在凋亡诱导基因异常,致 Fas 的表达缺陷,导致进行性 SLE 样自身免疫综合征。除个别情况外,MRL/lpr 小鼠的 SLE 样自身免疫综合征与人类 SLE 相似,尤其在自身抗体、免疫复合物性血管炎,以及包括皮肤在内的多器官受累方面,两者的免疫病理特点都是多克隆 B 细胞功能亢进和 IgG

增加。在多克隆 B 细胞反应中抗 dsDNA 抗体的产生可造成免疫复合物性血管炎(特别是在肾脏组织)<sup>[2]</sup>,是否细菌 DNA 和/或异常的内源性 DNA 促进这种过度的 B 细胞反应还不清楚。因此,目前仍认为 DC 在 B 细胞反应中有潜在的作用。体外实验证实,MRL/lpr 小鼠的脾脏 DC 抗原提呈功能受损<sup>[18]</sup>。在有 SLE 倾向的雄性 BXSB 小鼠中发现巨噬细胞分化的异常。最近还有报道,活动性 SLE 患者血液 DC 的提呈功能降低。目前还不清楚 DC 是否是 SLE 免疫复合物性血管炎炎症浸润细胞中的一部分,因为 DC 的浸润可导致自身抗原(抗磷脂抗体)参与血凝过程。已有人证实,在 SLE 轻度滑膜炎中有 DC 的参与<sup>[19]</sup>,但局部的抗原是什么还不清楚。另外在狼疮性结膜炎<sup>[20]</sup>和肌炎<sup>[21]</sup>中都发现有 DC。皮肤损害是 SLE 的一个特征性表现,有时可以单独存在而无多器官受累。在显微镜下,皮损和非皮损部位均可见有免疫球蛋白和补体(最有可能是核蛋白、抗核蛋白的自身抗体与补体的相互作用的产物),沿着表皮真皮连接处沉积,并在连接处抗原抗体相互作用;另外,针对皮肤其他成分,诸如表皮基底细胞膜和角质形成细胞的自身抗体,日晒和暴露于紫外线可增加皮肤上皮细胞的死亡和凋亡。皮肤中的 LC 是最有可能来处理这些抗原的细胞。事实上,在早期 SLE 皮损的中心先是 LC 的增加而后减少,提示这些细胞的高更替率<sup>[22]</sup>。形态学观察提示,SLE 皮肤中 LC 分化和标记分子表达缺陷,LC 的功能不全就会引起局部的免疫调节异常从而导致 SLE 皮损的加重<sup>[23]</sup>。

### 3 DC 在自身免疫病发病三个阶段中的作用

无论是哪一种自身免疫性疾病其发生发展都可分为 3 个阶段,而 DC 在这三个阶段中均占关键地位。在第一个阶段中,器官特异性的或内分泌的自身免疫性疾病始起阶段 APC 聚集,这些 APC 中许多是在即将形成的靶腺体中集聚的 DC。实验表明,DC 集聚的增加可由各种遗传和环境因素引起,由病毒或毒素引起的靶细胞早期的轻度坏死可导致这种 DC 的集聚,但是靶腺体天然的或获得的生长和代谢的异常也可导致 DC 浸润的增加。从这点来讲,DC 不

仅在免疫应答中是极好的辅助细胞,在各种内分泌细胞的生长和代谢中也是调节细胞。DC 在即将形成的靶腺体中早期的局部的聚集增加,可增加细胞向引流淋巴结的运输,同时也增加向淋巴结淋巴细胞提呈各种器官特异性自身抗原的功能。在第二个阶段中,DC 将器官特异性自身抗原或微生物抗原提呈给具有先天或后天缺陷的免疫系统。这样的免疫系统在平衡对非己物质的免疫反应中存在缺陷。有资料表明,DC 可能在以下两种免疫调节异常中起关键作用:①在内分泌自身免疫性疾病的患者和自发的器官特异性自身免疫性疾病的动物模型(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>[24]</sup>,②在人类风湿性关节炎中血液 DC 的前体细胞具有内在的高度的 T 细胞激活活性,这可能导致对胃肠道和肺环境中的微生物抗原的高反应性。第三个阶段,机体产生过度的自身反应性和/或微生物反应性抗体和/或自身反应性 T 细胞攻击其靶组织时,DC 也似乎起着关键作用。靶组织虽可经补体激活和 CD8+ T 细胞造成损伤,但也有实验表明,自身反应性 Th1 细胞识别由靶组织附近的 DC 提呈的自身抗原和微生物抗原后所引起自身免疫反应,可造成组织损害。

### 4 结 语

自身免疫性疾病的发病机制复杂,治疗困难。现已认识到 DC 对自身抗原的提呈是引起自身免疫应答的关键。因此,今后的研究应进一步阐明 DC 在不同的自身免疫性疾病各个阶段的作用,研制阻断 DC 介导的免疫应答的药物或免疫疗法。

### References:

- [1] Steinman R M, Cohn Z A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. J Exp Med, 1973,137(5):1142—1162.
- [2] Rich R R, Fleisher T A, Schwartz B D, et al. Clinical Immunology, Principles and Practice [M]. St. Louis: Mosby, 1996. 1053—1092.
- [3] Drakesmith H, Chain B, Beverley P. How can dendritic cells cause autoimmune disease [J]? Immunol Today,

- 2000,21(5):214—217.
- [4] Maile R, Elsegood K A, Harding T C, et al. Effective formation of major histocompatibility complex class II-peptide complexes from endogenous antigen by thyroid epithelial cells [J]. *Immunology*, 2000, 99(3): 367—374.
- [5] Lo D, Reilly C R, Scott B, et al. Antigen-presenting cells in adoptively transferred and spontaneous autoimmune diabetes [J]. *Eur J Immunol*, 1993, 23(7): 1693—1698.
- [6] Voorbij H A, Kabel P J, de Haan M, et al. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat [J]. *Clin Exp Immunopathol*, 1990, 55(1): 9—22.
- [7] Tandon N, Metcalfe R A, Barnett D, et al. Expression of the costimulatory molecule B7/BB1 in autoimmune thyroid disease [J]. *Q J Med*, 1994, 87(4): 231—236.
- [8] Rosmalen J G, Homo-Delarche F, Durant S, et al. Islet abnormalities associated with an early influx of dendritic cells and macrophages in NOD and NODscid mice [J]. *Lab Invest*, 2000, 80(5): 769—777.
- [9] Hoekman K, von Blomberg vd Flier BME, Wagstaff J, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF [J]. *Lancet*, 1991, 138(8766): 541—542.
- [10] Warfvinge G, Warfvinge K, Larsson A. Histochemical visualization of mercury in the oral mucosa, salivary and lacrimal glands of BN rats with HgCl<sub>2</sub>-induced autoimmunity [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1994, 46(4—5): 329—334.
- [11] Hutchings P, Rosen H, O'Reilly L, et al. Transfer of diabetes in mice prevented by blockade of adhesion-promoting receptor on macrophages [J]. *Nature*, 1990, 348(6302): 639—642.
- [12] Nossal G J, Herold, K C, Goodnow C C. Autoimmune tolerance and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. *Diabetologica*, 1992, 35(Suppl 2): s49—s59.
- [13] Parajuli P, Nishioka Y, Nishimura N, et al. Cytolysis of human dendritic cells by autologous lymphokine-activated killer cells: participation of both T cells and NK cells in the killing [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65(6): 764—770.
- [14] Li M, Eastman C J, Boyages S C. Iodine induced lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat: early and late immune phenomena [J]. *Autoimmunity*, 1993, 14(3): 181—187.
- [15] Many M C, Maniratunga S, Varis K, et al. Two-step development of Hashimoto-like thyroiditis in genetically autoimmune rone non-obese diabetic mice: effects of iodine-induced cell necrosis [J]. *J Endocrinol*, 1995, 147(2): 311—320.
- [16] Jansen A, Voorbij H A M, Jeuchen P H M, et al. An immunohistochemical study on organized lymphoid cell infiltrates in fetal and neonatal pancreases [J]. *Autoimmunity*, 1993, 15(1): 31—38.
- [17] Singh A K. Lupus in the Fas lane [J]? *J R Coll Physicians Lond*, 1995, 29(6): 475—478.
- [18] Masuda A, Kasajima T. Follicular dendritic cell dysfunction and disorganization of lymphoid structures in MRL/lpr mice [J]. *Lab Invest*, 1999, 79(7): 849—857.
- [19] Holmdahl R, Tarkowski A, Jonsson R. Involvement of macrophages and dendritic cells in synovial inflammation of collagen induced arthritis in DBA/1 mice and spontaneous arthritis in MRL/lpr mice [J]. *Autoimmunity*, 1991, 8(4): 271—280.
- [20] Heiligenhaus A, Dutt J E, Foster C S. Histology and immunopathology of systemic lupus erythematosus affecting the conjunctiva [J]. *Eye*, 1996, 10(Pt 4): 425—432.
- [21] Pallis M, Robson D K, Haskard D O, et al. Distribution of cell adhesion molecules in skeletal muscle from patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 1993, 52(9): 667—671.
- [22] Stephansson E, Ross A M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and OKM5 in UVA- and UVB-induced lesions in patients with lupus erythematosus and polymorphous light eruption [J]. *Arch Dermatol Res*, 1993, 285(6): 328—333.
- [23] Mori M, Pimpineli N, Romagnoli P, et al. Dendritic cells in cutaneous lupus erythematosus: a clue to the pathogenesis of lesions [J]. *Histopathology*, 1994, 24(4): 311—321.
- [24] Lee M, Kim A Y, Kang Y. Defects in the differentiation and function of bone marrow-derived dendritic cells in non-obese diabetic mice [J]. *J Korean Med Sci*, 2000, 15(2): 217—223.