

文章编号 1006-8147(2022)04-0445-03

综述

树突状细胞调控 T 细胞免疫在免疫性血小板减少症中的研究进展

杨武霞¹, 王爱迪², 王梦晓¹ 综述, 刘宝山² 审校

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院中医科, 天津 300052)

摘要 树突状细胞(DC)是体内功能最强大的抗原提呈细胞,可以激活并诱导T细胞向不同方向分化,引起免疫平衡紊乱,参与免疫性血小板减少症(ITP)的发生、发展。阐述DC在启动并激活CD4⁺T细胞中的作用,及其对各类辅助性T细胞亚群以及调节性T细胞的分化调节作用,探讨并寻找DC与T细胞之间免疫平衡的条件,可为全面了解ITP的发病机制和后期治疗提供新的思路和方法。

关键词 免疫性血小板减少; CD4⁺T细胞; 树突状细胞; 辅助性T细胞; 调节性T细胞

中图分类号 R558.2

文献标志码 A

免疫性血小板减少症(ITP)是由多种原因导致的常见自身免疫性疾病^[1],以血小板计数减少并伴有不同程度出血为主要特点,其约占全部出血性疾病的30%,高发于育龄期女性、0~4岁儿童和65岁以上人群^[2]。ITP的发病机制主要集中于体液免疫失调和细胞免疫失调。细胞免疫失调主要为T细胞免疫失调,包括调节性T细胞(Tregs细胞)减少,辅助性T细胞(Th细胞)1/Th2平衡偏移, Th17、Th22和滤泡辅助性T细胞(Tfh细胞)数目增多等^[3]。

T细胞向不同方向分化需要树突状细胞(DC)的参与并提供3种信号。第一信号是由DC表面主要组织相容性复合物(MHC)分子和抗原肽结合形成的复合物,与T细胞表面受体相互作用;第二信号是T细胞表面分子与DC表面高表达的协同共刺激分子CD80/CD86、人白细胞抗原(HLA)-DR和MHC II等共同作用,产生的共刺激信号;第三信号是DC分泌的白细胞介素(IL)-12、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-10等细胞因子,直接对T细胞的分化方向产生作用^[4]。本综述通过阐述DC在启动并激活CD4⁺T细胞中的作用,及其对各类Th细胞亚群以及Treg细胞的分化调节作用,探讨并寻找DC与T细胞之间免疫平衡的条件,为全面了解ITP的发病机制和后期治疗提供新的思路和方法。

1 DC调控Treg细胞在ITP中的作用

Treg细胞是限制免疫应答和确保免疫耐受的关键检查点。Treg细胞不但可以通过调节机体自身免疫反应来诱导CD4⁺T细胞、细胞毒性T细胞(CTL)和B细胞发挥免疫耐受,而且也能够分泌

IL-10、转化生长因子(TGF)- β 等细胞因子使其继续向不同方向分化,或通过细胞间接触来抑制效应性免疫细胞的活化和增殖,发挥免疫负调控作用,从而使机体保持免疫平衡状态^[5]。众多临床研究表明,ITP患者外周血中Treg细胞数量显著减少,经有效治疗,Treg细胞数量会相应上升^[6]。DC促进外周血T细胞分化为Treg细胞,主要通过释放细胞因子如IL-10、IL-27和TGF- β 来限制吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)的表达来实现^[7]。相反,DC相关功能的发挥也可以通过Treg细胞限制DC的成熟度实现。当DC表面共刺激分子CD80、CD86的表达减少时,Treg细胞表面分子与DC表面的诱导共刺激分子结合则会减弱共刺激信号,DC将抗原呈递给T细胞的能力受到抑制,从而限制T细胞免疫反应^[8]。研究表明,ITP患者体内成熟DC将T细胞转化为Treg细胞的能力降低,相应产生IL-10的能力也降低,当Treg细胞和DC之间的相互作用减弱时,也将导致ITP的发病^[9]。付金秋^[10]通过建立ITP小鼠模型后发现DC可以从尾静脉迁移至脾脏并发挥作用,ITP小鼠体内干扰素(IFN)- γ 的水平降低,同时外周血血小板数目增多,并且认为DC改善ITP小鼠血小板计数的降低是通过上调小鼠体内Treg细胞比例实现的。

2 DC调控Th1/Th2细胞的免疫平衡在ITP中的作用

Th1细胞和Th2细胞是维持免疫平衡稳态的主要T细胞亚群,其中Th1细胞分泌的细胞因子如IL-2、TNF- α 、TNF- β 、IFN- γ 等可以通过促进CTL和自然杀伤细胞(NK细胞)等活化和增殖来调控细胞免疫反应。Th2细胞可分泌IL-4、IL-5、IL-10和IL-13等,能够直接促进B细胞的成熟、增殖和凋亡,同时可以诱导B细胞分化为浆细胞并产生抗体,参与体液免疫应答反应^[11]。Th1细胞与Th2细胞

基金项目 国家自然科学基金(82004334)

作者简介 杨武霞(1995-),女,硕士在读,研究方向:中西医结合血液病的基础与临床研究;通信作者:刘宝山, E-mail: j33387@qq.com。

在人体正常生理状态下,保持着一种稳定的动态平衡关系,当某种因素导致这种平衡紊乱并偏向某一方时,称为 Th1/Th2 的平衡漂移,ITP 患者体内即存在 Th1/Th2 平衡漂移现象,主要表现为 Th1 细胞数目的增多,Th2 细胞数目的减少^[12]。在免疫反应过程中,Th1/Th2 的稳态平衡受 DC 成熟度的影响。其中,成熟 DC 高表达 HLA-DR 和 CD80、CD86、CD83 等共刺激分子,抗原呈递作用较强,能刺激 T 细胞过度活化和增殖,产生过度活跃的免疫应答反应,同时增强了 T 细胞分化为 Th1 细胞的能力。当 DC 接收到抗原刺激时,DC 开始成熟并将抗原呈递给 T 细胞,同时通过分泌细胞因子 TNF- α 和 IL-12 分别启动信号转导与转录活化因子(STAT)-1 和 STAT-4 信号转导通路,介导 T 细胞向 Th1 细胞分化。随后,分化出的 Th1 细胞在 TNF- α 和 IL-12 及其相关细胞信号通路作用下,进一步激活调节转录因子 T-bet,产生大量的 IFN- γ ,二者相互作用,相互促进,产生 Th1 细胞增殖分化的无限循环和放大效应。在 Th1 细胞分化后期,通过激活 IL-12/STAT-4 信号通路,上调 Th1 细胞膜上表面受体 IL-18R α ,并产生更多的 IFN- γ ,进一步促进 Th1 细胞的增殖分化^[13-14]。另有实验证明,敲除 DC 细胞表面标志 CD80 和 CD86 后则出现免疫耐受,主要表现为 IL-4 分泌减少,IFN- γ 分泌增加^[15]。且活化的 DC 在不依赖 IFN- γ 和 IL-10 的作用下产生的 IL-27 可抑制 Th2 细胞分化,这使得 Th1/Th2 之间的平衡紊乱,导致 ITP^[16]。这表明 DC 在调节 ITP 患者 Th1/Th2 免疫平衡方面发挥重要作用。

3 DC 调控 Th17 细胞在 ITP 中的作用

Th17 的分化和功能主要受特异性转录因子维甲酸相关孤儿核受体(ROR γ t)的调控,其中 Th17 细胞分泌的特异性细胞因子 IL-17 可引起机体发生炎症,由此导致多种自身免疫性疾病的发生。ITP 患者体内存在异常升高的 Th17 细胞,当机体内同时存在 TGF- β 和 IL-6 时,可启动 STAT-3 与 Th17 细胞转录因子视黄酸相关的孤儿受体 γ T 的高度表达,诱导 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,并分泌 IL-17、IL-22 和 IL-23 等^[17],其中 IL-17 又能够刺激多种细胞进一步产生 IL-6、TNF- α 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和趋化因子 8(CXCL8)等,趋化中性粒细胞,引起炎症,参与 ITP 的发生^[18]。另外,Th17 细胞产生的 IL-17 可以与 B 细胞活化因子相互作用,促使 B 细胞增殖分化,导致 B 细胞相关功能亢进,进而产生大量的自身抗体,促进 ITP 的发生、发展^[19]。首先,DC 对 Th17 细胞的分化作用主要取决于 DC

对抗原的 MHC II 依赖性抗原呈递,当机体受到感染或炎症刺激时,DC 产生的 IL-6 与 TGF- β 相互作用后,ROR γ t 信号转导通路被启动,促进 Th17 细胞的增殖分化,同时,DC 分泌的 IL-6 和 IL-23 也可以促进 Th17 细胞增殖分化。另外,Th17 又是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的重要来源,因此 Th17 分化后也可以进一步通过 GM-CSF 的作用,促进 DC 生长^[20],因此在 Th17 与 DC 之间则形成了一个正反馈轴。马贵兰等^[21]也发现通过尾静脉注射耐受性 DC 可降低大鼠 CD4⁺T 细胞中 Th17 细胞比例。

4 DC 调控 Th22 细胞在 ITP 中的作用

Th22 细胞活化后可产生 IL-22、TNF- α 、IL-26、IL-13 等细胞因子,但其功能的发挥主要通过 IL-22 实现,并且外周血 Th22 细胞数量与 Th1、Th17 细胞数量呈正相关^[22]。近年来发现,ITP 患者外周血中 Th22 细胞数量明显增加,同时,在儿童 ITP 中也发现了 Th22 细胞数目的异常升高。并且研究也发现,在病态情况下 Th22 细胞的数量与 Th1 细胞和 Th17 细胞的数量存在一定的正相关性,其机制可能是 Th22 细胞通过上调 IL-22 活化 STAT-3/转录因子相关的器官受体 RARC 通路诱导其分化为 Th17 细胞^[23]。DC 作为专职抗原提呈细胞主要通过直接接触或通过分泌 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子,诱导 CD4⁺T 细胞向 Th22 细胞方向增殖分化。研究发现,IL-6 和 TNF- α 皆可以诱导初始 T 细胞向 Th22 细胞分化,并且发现 IL-6 和 TNF- α 联合刺激时,初始 CD4⁺T 细胞分化为 Th22 细胞比例较高^[24]。综上,DC 细胞可以通过直接诱导的方式使 T 细胞分化为 Th22 细胞,也可以通过分泌相关细胞因子间接诱导 T 细胞向 Th22 细胞转化,参与 ITP 的病理生理过程。

5 DC 调控 Tfh 细胞在 ITP 中的作用

Tfh 细胞是一种新发现的 CD4⁺T 细胞,主要受 B 细胞淋巴瘤 6 蛋白调节,同时其细胞表面高表达的诱导性共刺激分子、趋化受体因子受体 5(CXCR5)和程序性死亡蛋白 1 等,可以促进 B 细胞的增殖分化,产生相应抗体^[25]。研究人员在 ITP 患者脾脏中发现 Tfh 细胞数量增多,并认为 Tfh 细胞数量增多可能也是 ITP 的发病机制之一,其中 Tfh 细胞的成熟首先要通过 DC 的诱导作用,使其进入“Pre-Tfh”阶段,随后高表达 CD69、CXCR5,并通过分子通道迁移到 T-B 细胞的连接处,形成一个 T-B 共扼体。Pre-Tfh 细胞继续往生发中心的 B 细胞滤泡内迁移,在 B 细胞的作用下逐渐分化为成熟的 Tfh 细胞,同时分泌 IL-21 和 IL-4^[26-27]。ITP 患者的 Tfh 细胞在 ITP 发病机制中扮演重要角色,主要是通过 B 细胞

分化产生抗血小板抗体或抗 GP II b/III a 抗体实现的^[28]。一项研究显示,当小鼠缺乏 CD80 和 CD86 时则体液免疫功能受损,在特异性敲除小鼠 DC 表面 CD80、CD86 时,Th1 细胞的分化受限,出现功能缺陷,而特异性敲除小鼠 B 细胞表面 CD80、CD86 时,其抗体的形成并未受到任何影响^[29]。另外,DC 表面的 OX40L 与 T 细胞上的 OX40 共同作用时,T 细胞表面 CXCR5 的表达上调,并且生成的 IL-4 在 Th1 细胞的分化过程中也发挥决定性作用^[30]。

6 结语与展望

ITP 是一种常见的自身免疫性出血性疾病,T 细胞免疫亢进及其相关细胞因子异常分泌是其发病的重要原因之一,DC 在 ITP 的发病过程中也起重要作用。目前,基于 DC 的免疫疗法拥有广阔的前景,已有大量研究将 DC 用于治疗自身免疫性疾病,但通过调节 DC 功能来调控 T 细胞免疫仍然需要进行大量的实验和临床研究。因此,随着医学研究技术的不断进步和发展,拓展研究 DC 在 ITP 中的作用,或者 DC 与其他免疫细胞间的相互作用,可为全面了解 ITP 的发病机制和进一步提高临床治疗效果提供新的治疗思路 and 用药物靶点。

参考文献:

- [1] WANG T, HE X, RAN N, et al. Immunological characteristics and effect of cyclosporin in patients with immune thrombocytopenia[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(9): e23922.
- [2] 王樱澄, 芮明军, 商叶, 等. 地塞米松联合利妥昔单抗一线治疗成人慢性原发免疫性血小板减少症的经济性评价[J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 3013-3018.
- [3] 王夕妍, 李慧媛, 杨仁池. 免疫性血小板减少症与机体免疫失衡[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(1): 78-86.
- [4] MCILROY D, GREGOIRE M. Optimizing dendritic cell-based anti-cancer immunotherapy: maturation state does have clinical impact[J]. *Cancer Immunol*, 2003, 52(10): 583-591.
- [5] NISHIMOTO T, KUWANA M. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in the pathophysiol of immune thrombocytopenia[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(1): S43-S49.
- [6] 陆皓, 陈海琳, 鲍计章, 等. 免疫抑制性细胞在免疫性血小板减少症中的作用[J]. *医学信息*, 2021, 34(13): 23-27, 32.
- [7] 李青. ILT4 通过调控肿瘤浸润 T 淋巴细胞亚群诱导肺腺癌的免疫逃逸[D]. 山东大学, 2021.
- [8] KALIA V, PENNYL A, YUZEFPOLSKI Y Y, et al. Quiescence of memory CD8(+) T cells is mediated by regulatory t cells through inhibitory receptor CTLA-4[J]. *Immunity*, 2015, 42(6): 1116-1129.
- [9] NOURI M, TAMJIDI S, NOURISHIRAZI E, et al. Combination of TLR8 and TLR4 agonists reduces the degrading effects of nicotine on DC-NK mediated effector T cell generation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 54-63.
- [10] 付金秋. 耐受性树突状细胞诱导免疫性血小板减少症小鼠免疫耐受的实验研究[D]. 山东大学, 2015.
- [11] FUJIMOTO S, KOMIN E M, KARAKAW A M, et al. Histamine differentially regulates the production of Th1 and Th2 chemokines by keratinocytes through histamine H1 receptor[J]. *Cytokine*, 2011, 54(2): 191-199.
- [12] TAKAHASHI N, SAITOH T, GOTOH N, et al. The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of, chronic ITP[J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 26.
- [13] RAEBER M E, ZURBUCHEN Y, IMPELLIZZIER I D, et al. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease[J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1): 176-193.
- [14] 唐洁, 蒲姝陶. 辅助性 T 细胞亚群分化机制及临床意义研究进展[J]. *巴楚医学*, 2020, 3(4): 103-107, 116.
- [15] LI J G, DU Y M, YAN Z D, et al. CD80 and CD86 knockdown in dendritic cells regulates Th1/Th2 cytokine production in asthmatic mice[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 878-884.
- [16] CHEN Z, WANG S, EREKOSI M A N, et al. IL-4 confers resistance to IL-27-mediated suppression on CD4⁺T cells by impairing signal transducer and activator of transcription 1 signaling[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(4): 912-921, e215.
- [17] UENO A, JEFFERY L, KOBAYASHI T, et al. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87: 38-49.
- [18] BYSTROM J, CLANCHY F I, TAHER T E, et al. TNF α in the regulation of Treg and Th17 cells in rheumatoid arthritis and other autoimmune inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2018, 101: 4-13.
- [19] 孙志强, 徐芳芳, 郑方, 等. 原发免疫性血小板减少症患者 Th17 细胞和调节性 T 细胞检测的意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(2): 208-212.
- [20] 冯婧, 李新胜, 侯振江. Th17 细胞分化与调控的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(13): 1648-1655, 1662.
- [21] 马贵兰, 谭艳, 田娅玲, 等. 耐受性树突状细胞通过降低 Th1 细胞和 Th17 细胞比例减轻 CIA 大鼠的关节炎和病变[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(3): 193-198.
- [22] EYERICH S, EYERICH K, PENNINO D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3573-3585.
- [23] ZHANF X, LI J, FANG M, et al. Importance of Th22 cell disequilibrium in immune thrombocytopenic purpura[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8767-8772.
- [24] 周美云, 李双双. 桥本氏甲状腺炎发病中 CD4⁺T 细胞的研究进展[J]. *南通大学学报(医学版)*, 2020, 40(4): 365-368.
- [25] CHEN W, YANG F, XU G, et al. Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 109(2): 437-447.
- [26] BAUMJOHANN D, PREITE S, REBOLD I A, et al. Persistent antigen and germinal center B cells sustain T follicular helper cell responses and phenotype[J]. *Immunity*, 2013, 38(3): 596-605.
- [27] 钟康骏, 于鹏龙, 王蝶, 等. 滤泡辅助性 T 细胞及其在免疫疾病中的应用[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(8): 621-624.
- [28] AUDIA S, MAHÉVAS M, SAMSON M, et al. Pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(6): 620-632.
- [29] WATANABE M, FUJIHARA C, RADTKE A J, et al. Co-stimulatory function in primary germinal center responses: CD40 and B7 are required on distinct antigen-presenting cells[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9): 2795-2810.
- [30] DEENICK E K, MA C S, BRINK R, et al. Regulation of T follicular helper cell formation and function by antigen presenting cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(1): 111-118.