

树突状细胞在抗结核分枝杆菌感染中的作用

Functions of Dendritic Cells during *Mycobacterium Tuberculosis* Infection

包佳玲/BAO Jia-ling¹, 杨燕萍/YANG Yan-ping¹, 谢建平/XIE Jian-pin², 王洪海/WANG Hong-hai¹

1. 复旦大学生命科学院遗传研究所,上海 200433

2. 西南师范大学生命科学院,重庆 400070

1. Genetics Institute, Fudan University, Shanghai 200433, China

2. School of Life Science, Southwest Normal University, Chongqing 400070, China

[摘要] 树突状细胞 (Dendritic cells, DCs) 是最有效的抗原呈递细胞。DCs 能够摄取外来物质, 包括结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB), 并将其呈递给效应性淋巴细胞, 激发宿主对抗病原微生物感染的免疫反应。因此, 树突状细胞与结核分枝杆菌的相互作用在感染初期机体发动免疫应答中十分重要。研究树突状细胞和结核分枝杆菌间的相互作用, 有利于从根本上了解细菌-宿主作用机理, 为阐明结核分枝杆菌逃避免疫的机制提供依据。

[关键词] 树突状细胞, 结核分枝杆菌, 免疫应答

[中图分类号] Q813

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2005)12-0047-03

Abstract: Dendritic cells (DCs) are most efficient antigen presenting cells. DCs can uptake pathogens, including *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), and then present to T cells to active anti-pathogen immune responses. So the interaction between DCs and MTB is of great importance in initiating an immune response in early the stage of infection. The researches on this interaction can help to comprehend infection mechanism and provide evidence about MTB escaping from immune responses.

Key Words: dendritic cells, *mycobacterium tuberculosis*, immune response

CLC Number: Q813

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2005)12-0047-03

结核病作为全球性的健康问题, 其发病率和死亡率逐年上升, 结核分枝杆菌是结核病的病原菌, 在世界范围内有 2/3, 即 20 亿人口被其感染, 每年导致 800 万人发病, 200 万~300 万人死亡, 成为世界范围内的头号杀手^[1]。世界卫生组织已将结核病列为重点控制的 3 种传染病之一, 宣布全球结核病处于紧急状态, 强调遏制结核病行动已到了刻不容缓的程度。在结核分枝杆菌感染宿主机体的过程中, 与宿主的抗原递呈细胞-树突状细胞的相互作用决定了机体免疫应答的起始。研究树突状细胞在抗结核分枝杆菌感染中的作用, 为阐明结核分枝杆菌逃避免疫机制, 以及开发抗结核新型疫苗和设计免疫治疗方案提供了重要的信息。

1 DC-SIGN 和结核分枝杆菌的作用 在宿主抵抗结核分枝杆菌的感染过程

中, DCs 有十分重要的作用, 能引起细胞免疫反应对抗 MTB。DC-SIGN (DC-specific C-type lectin, DC-特异 C 型凝集素) 是 DC 细胞上重要的受体, DCs 通过 DC-SIGN 和细菌细胞壁成份 ManLAM (Mannose-lipoarabinomannan) 的相互作用来捕获和内吞 BCG (*M. bovis* bacillus Calmette-Guerin)。Geijzenbeek 等人实验表明, 用 DC-SIGN 特异的抗体作用能阻止 MTB 感染 DCs^[2]。

未成熟的 DCs 受到外源刺激后, 向淋巴结迁移, 伴随着它功能和表型的成熟, DC 细胞发生以下改变。① 细胞表面分子表达增加, 这些分子对 DCs 有效地刺激 T 细胞起着关键性的作用, 其中最明显的就是 MHC II 和协同刺激分子 CD40。② 细胞因子的改变, 如白细胞介素 IL-12, 肿瘤坏死因子 TNF α 等表达的增加^[3], 都是使 DCs 与 T 细胞作用的能力增强的重要因素。因此, 当 DCs 到达淋巴结的时候, 已具备了刺激

初生 T 淋巴细胞的能力。

分枝杆菌可以通过 TLR (Toll-like receptor) 信号通路介导, 刺激 DCs 成熟。但结核分枝杆菌 ManLAM 的结合却阻止了 DCs 受刺激后的成熟^[2], 说明 DC-SIGN 在结合 ManLAM 后干扰了正常的 TLR 信号通路。同样, 用 DC-SIGN 特异抗体作用能逆转这种免疫抑制作用。可以看出, MTB 将 DC-SIGN 作为侵入 DCs 的靶点, 同时还通过它们之间的相互作用下调 DCs 介导的免疫反应。DCs 不能完全成熟, 不仅不能杀灭病原体, 反而为细菌提供了潜伏场所, 为其进一步入侵做贡献^[4]。

2 结核分枝杆菌的感染和树突状细胞的定向迁移

在炎症反应初期, 感染部位 (如肺部) 有大量未成熟的 DCs^[5]。MTB 的感染可影响感染部位趋化因子表达的动态平衡^[6], 通过

收稿日期: 2005-10-27

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30270072)

作者简介: 包佳玲, 女, 上海市邯郸路 220 号复旦大学生命科学院遗传研究所, 硕士生, 主要研究方向为分子免疫学; E-Mail: cqbjl@163.com
王洪海, 男, 复旦大学生命科学院遗传研究所, 教授, 主要研究方向为分子免疫学; E-Mail: hhwang@fudan.edu.cn

趋化因子及其受体(如 CCR7 和 CCR6)表达的改变引起未成熟 DCs 向 DLN(Draining lymph node)定向迁移^[7]。到达 DLN 后,成熟的 DCs 能活化初生 T 淋巴细胞(Naive T cell)。Th(T help) 前体细胞在趋化因子梯度作用下,又从 DLN 迁移到感染部位(肺部)。在这里,已成熟的效应 T 细胞(Effector T cell) 再进一步促进抗原呈递细胞(如巨噬细胞)的活化(见图 1)^[8]。

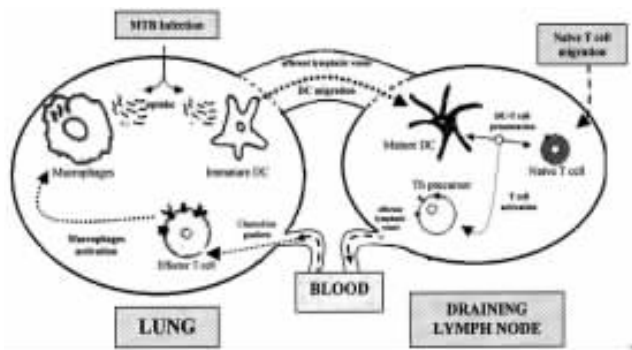


图 1 结核分枝杆菌的感染和树突状细胞的定向迁移

MTB-免疫系统的动态关系,直接影响 MTB 感染后宿主的疾病转归。在此过程中,细胞因子、趋化因子以及 DCs 之间的相互作用和相互关系起着关键作用。Marino 等人应用数学模型,探讨了感染部位和 DLN 中的 DCs、Th 细胞以及各种细胞因子、趋化因子对保护性免疫的建立和维持,以及它们 MTB 潜伏感染的关系^[9]。通过肺和 DLN 中 17 个变量(肺中 13 个:未活化的 MF、活化的 MF、感染的 MF、IDC、细胞外 MTB、细胞内 MTB、IFN- γ 、IL-12、IL-4、IL-10、Thp、Th1、Th2;DLN 中 4 个:MDC、T 细胞、Thp、IL-12)在 MTB 感染前后的比较证实,DCs、IL-12 和 Th1 在潜伏感染中起重要作用。因此,如果能使感染部位 DCs 成熟率上调、DCs 活化程度增加、抗原呈递能力增强、细胞因子表达上升,不失为一种对付 MTB 持续感染的有效方法^[10]。

3 结核分枝杆菌感染抑制树突状细胞成熟

DCs 必须要完全分化成熟才能有效地诱导免疫反应。MTB 感染后,DCs 表面成熟标记的上调不如未受 MTB 感染的 DCs 上调明显,而且这种变化是可逆的^[11]。成熟的 DCs 在其表面高效表达抗原呈递分子,如 MHC-I、MHC-II、CD1;还有 T 细胞共刺激因子,如 CD40、CD80、CD86。DCs 的趋化因子受体 CCR7 也上调表达,这样在趋化因子梯度影响下细胞向淋巴节迁移,随后同 T 细胞相互作用刺激产生 T 细胞免疫反应。

MTB 是如何影响上述过程的,目前仍

不是非常清楚。Hanekom 等人的实验比较了感染/未感染的 DCs 成熟表型,包括 CD14、CD25、CD40、CD80、CD83、CD86、MHC I、MHC II 和 CCR7 的表达变化。结果表明,受 MTB 感染的 DCs 上述因子的表达程度最低。这证明 MTB 能抑制 DC 的成熟表型。另外,DC 成熟的一个标志就是移去刺激物后仍能保持成熟表型。同对照相比,感染 MTB 的 DCs 的成熟是最小的而且是可逆的。

同时发现,受 MTB 感染后的 DCs 所能诱导产生的 T 细胞反应是非常低的^[11]。Stenger 等人的实验也证明,MTB 感染会引起 CD1 分子的下调^[12]。由此可见,MTB 感染 DCs 后抑制其成熟可能是细菌逃避机体免疫反应的一种机制。

4 树突状细胞在抗结核免疫治疗中的应用

传统的结核疫苗 BCG 的保护效率低的问题已引起研究者的关注,新兴 DNA 疫苗虽被证明安全有效,但其在控制结核中的应用成效并不是非常显著。能有效地起始免疫反应的抗原呈递细胞(Antigen presenting cells, APCs),特别是 DCs,只能摄取一小部分注入的 DNA^[13]。因此,若能构建一种 DNA 疫苗可以有效地活化 DCs 刺激免疫反应产生,对提高疫苗的保护效果是非常重要的。最近构建的 HPV(Human papilloma virus)-E7-HSP 融合子^[14],可以通过 DCs 和热休克蛋白(Heat shock protein, HSP)的特异性作用来提高 DNA 疫苗的效力。这是因为 HSP70 通过与 APCs 上的表面受体相互作用,激活初生免疫反应,导致 DCs 成熟、前炎症因子表达上调和 NO 的释放^[15]。通过 HSP 传递的 HSP-抗原复合物,能有效地被 MHC I 类分子呈递,最终诱导产生细胞毒性 T 淋巴细胞反应^[16]。

Hauser 等人用 HPV 的 E7 作为模式抗原将其同 HSP70 重组。实验证实,E7-HSP 能引起较强的 T 细胞和 B 细胞反应。这说明,融合的分泌蛋白能促进 DCs 的成熟和抗原呈递能力,提高机体的免疫效果^[15]。当然,重组的安全性和效应问题也应该考虑^[17]。这个重组设计增加了融合蛋白由 DCs 捕获的可能性,而不用考虑感染细胞的类型或载体系统的问题,不失为研究有效抗结核疫苗的一个借鉴。

MTB 和 HIV 的协同感染使结核病的研究更为迫切。DC 是有效的抗原呈递细胞,在起始 T 细胞免疫反应、连接细胞免疫和体液免疫中都十分重要。深入了解 DCs-病

原体的相互作用以及它们对 DCs 功能的影响,有助于了解机体对抗细菌感染免疫的免疫机制和细菌逃避机体免疫的机理,同时也能为发展有效的免疫治疗和开发新型的抗结核疫苗提供重要基础。

参考文献(References)

- [1] DYE C, SCHEEL S, DOLIN P, et al. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country [J]. JAMA, 1999, 282: 677-686.
- [2] GEIJTENBEEK TB, VAN VLIET SJ, KOPPEL EA, et al. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function [J]. J Exp Med, 2003, 197(1): 7-17.
- [3] HICKMAN SP, CHAN J, SALGAME P. Mycobacterium tuberculosis induces differential cytokine production from dendritic cells and macrophages with divergent effects on naive T cell polarization [J]. J Immunol, 2002, 168(9): 4 636-4 642.
- [4] CHATTERJEE D, KHOO KH. Mycobacterial lipoarabinomannan: an extraordinary lipoheteroglycan with profound physiological effects [J]. Glycobiology, 1998, 8: 113-120.
- [5] GUERMONPREZ P, VALLADEAU J, ZITVOGEL L, et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells [J]. Annu Rev Immunol. 2002, 20: 621-667.
- [6] CHOI YK, FALLERT BA, MURPHEY-CORB MA, et al. Simian immunodeficiency virus dramatically alters expression of homeostatic chemokines and dendritic cell markers during infection in vivo [J]. Blood, 2002, 24: 24.
- [7] SALLUSTO F, SCHAEERLI P, LOETSCHER P, et al. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation [J]. Eur J Immunol., 1998, 28(9): 2 760-2 769.
- [8] MARINO S, KIRSCHNER DE. The human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* in lung and lymph node [J]. J Theor Biol, 2004, 227: 463.
- [9] MARINO S, PAWAR S, FULLER CL, et al. Dendritic cell trafficking and antigen presentation in the human immune response to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Immunol., 2004, 173(1): 494-506.
- [10] ISEMAN MD. Tuberculosis therapy: past, present and future [J]. Eur Respir J Suppl., 2002, 36: 87s-94s.
- [11] HANEKOM WA, MENDILLO M, MANCA C, et al. Mycobacterium tuberculosis inhibits maturation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro [J]. J Infect Dis, 2003, 188(2): 257-266.
- [12] STENGER S, NIAZI KR, MODLIN RL. Down-regulation of CD1 on antigen-pre-

白于山山区仁用杏基地建设气候环境分析及探讨

Analysis on Climate Conditions for Almond-apricot Base Construction in Baiyushan Mountainous Area

杜社妮/DU She-ni¹, 白岗栓/BAI Gang-shuan¹, 李志熙/LI Zhi-xi²

1. 西北农林科技大学水土保持研究所,陕西杨凌 712100
2. 陕西榆林学院,陕西榆林 719000

1. Institute of Soil and Water Conservation, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China
2. Yulin College, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

[摘要] 通过对白于山山区当地气候环境和仁用杏的生产状况分析,认为仁用杏开花不结果主要原因是仁用杏花期、幼果期霜冻频繁且强度较重,易冻花冻果,而选择的主栽品种树体不抗霜冻,提出了相关建议。
[关键词] 仁用杏,气候环境,生长量,经济产值 **[中图分类号]** S722.7
[文献标识码] A **[文章编号]** 1000-7857(2005)12-0049-03

Abstract : The climate and almond-apricot production situation in Baiyushan mountainous area were analyzed. The main reason for almond-apricot trees only blossoming but not fruiting is that florescence and fruiting phase of Almond-apricot encounters strong and much frost, and the frost which is very easy to injury the flower and young fruit. Dominating variety resists frost weakly. Some suggestions were put forward in order to resolve these problems.
Key Words : almond-apricot, climate condition, growth, output value
Document Code : A **CLC Number :** S722.7
Article ID : 1000-7857(2005)12-0049-03

1 前言

杏属[Armeniaca]树种具有良好的抗寒抗旱性,具有一定的经济效益和生态效益,在干旱半干旱暖温带地区广泛分布,是我国“三北防护林”的主要树种^[1,2]。1993 年国家引入仁用杏[A. vulgaris L.×A. sibirica (L.) L.],在白于山山区实施了“百万亩高效生

态型仁用杏基地建设项目”^[3,4]。1993 年到 1998 年,仁用杏在该区发展了 5×10⁴ hm²,但仁用杏开花不结果,经济效益低,从 1998 年开始,大量杏园荒芜,面积不断缩小。为了吸取教训,总结经验,特对白于山山区仁用杏基地建设的气候环境及失败原因进行分析探讨。

收稿日期: 2005-06-06

基金项目: 中国科学院知识创新工程(KZCXI-06)、国家“十五”科技攻关计划(2004BA508B14)、科技部重点科技项目(2002BA901A43)
作者简介: 杜社妮,女,陕西杨凌西农路 26 号西北农林科技大学水土保持研究所,助理研究员,主要从事蔬菜栽培及果树栽培研究;
E-mail: shenidu@ms.iswc.as.cn
白岗栓(通讯作者),男,西北农林科技大学水土保持研究所,副研究员,主要从事果树栽培及水土保持研究;
E-mail: baig@cern.ac.cn

senting cells following infection with <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [J]. J Immunol, 1998, 161:3 582-3 588.	cell-targeting molecule: a new strategy to enhance the potency of genetic vaccines. Gene Ther. 2004, 11(11): 924-932.	cytes by MHC class I ligands fused to heat shock cognate protein 70 [J]. Int Immunol, 2001, 13(10): 1 233-1 242.
[13] Akbari O, Panjwani N, Garcia S, et al. DNA vaccination: transfection and activation of dendritic cells as key events for immunity[J]. J Exp Med, 1999, 189(1):169-178.	[15] PANJWANI NN, POPOVA L, SRIVASTAVE PK. Heat shock proteins gp96 and hsp70 activate the release of nitric oxide by APCs [J]. J Immunol, 2002, 168 (6): 2 997-3 003.	[17] BEREZUTAKAYA E, BAGCHI S. The human papillomavirus E7 oncoprotein functionally interacts with the S4 subunit of the 26 S proteasome [J]. J Biol Chem, 1997, 272(48):30 135-30 140.
[14] HAUSER H, SHEN L, GU QL, et al. Secretory heat-shock protein as a dendritic	[16] UDONO H, YAMANO T, KAWABATA Y, et al. Generation of cytotoxic T lympho-	(责任编辑 肖庆山)