

- teolysis of CD27 by gingipains of Porphyromonas gingivalis[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 150(2): 217-229.
- [24] Slaney JM, Rangarajan M, Aduse-Opoku J, et al. Recognition of the carbohydrate modifications to the RgpA protease of Porphyromonas gingivalis by periodontal patient serum IgG[J]. J Periodontol Res, 2002, 37(3): 215-222.
- [25] Rodriguez-Garcia A, Galan-Wong LJ, Arevalo-Nino K. Development and in vitro evaluation of biopolymers as a delivery system against periodontopathogen microorganisms[J]. Acta Odontol Latinoam, 2010, 23(2): 158-163.
- [26] Flemmig TF, Petersilka G, Volp A, et al. Efficacy and safety of adjunctive local moxifloxacin delivery in the treatment of periodontitis[J]. J Periodontol, 2011, 82(1): 96-105.
- [27] Hijiya T, Shibata Y, Hayakawa M, et al. A monoclonal antibody against fimA type II Porphyromonas gingivalis inhibits IL-8 production in human gingival fibroblasts [J]. Hybridoma(Larchmt), 2010, 29(3): 201-204.
- [28] Maruyama M, Hayakawa M, Zhang L, et al. Monoclonal antibodies produced against lipopolysaccharide from fimA Type II Porphyromonas gingivalis[J]. Hybridoma(Larch-
• 综 述 •
- mt), 2009, 28(6): 431-434.
- [29] Maeba S, Otake S, Namikoshi J, et al. Transcutaneous immunization with a 40-kDa outer membrane protein of Porphyromonas gingivalis induces specific antibodies which inhibit coaggregation by P gingivalis[J]. Vaccine, 2005, 23(19): 2513-2521.
- [30] Koizumi Y, Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Transcutaneous immunization with an outer membrane protein of Porphyromonas gingivalis without adjuvant elicits marked antibody responses[J]. Oral Microbiol Immunol, 2008, 23(2): 131-138.
- [31] Zhang T, Hashizume T, Kurita-Ochiai T, et al. Sublingual vaccination with outer membrane protein of Porphyromonas gingivalis and Flt3 ligand elicits protective immunity in the oral cavity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3): 937-941.
- [32] Yu F, Xu QA, Chen W. A targeted fimA DNA vaccine prevents alveolar bone loss in mice after intra-nasal administration[J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(4): 334-340.
- (收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2011-11-12)

miR-34s 与大肠癌的发生

王一飞 综述, 梁德森 审校

(哈尔滨医科大学普外八科 150001)

关键词: 微 RNAs; 细胞凋亡; 细胞周期; 大肠; 肿瘤

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.18.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)18-1871-04

随着现代人类的生活环境和生活方式的改变, 肿瘤的发生率也呈现出迅速增长的趋势, 其中消化道肿瘤是恶性肿瘤中发生率相对较高的疾病, 大肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是消化道肿瘤常见疾病之一, 仅次于胃癌、食管癌。大肠癌是一个多基因、多阶段、长期形成的复杂的病变过程, 是大肠黏膜上皮起源的恶性肿瘤, 虽然近年来新的诊断治疗方法相继问世, 但大肠癌的病死率仍较高, 目前大肠癌发生、发展的基因调控机制越来越受到人们的关注, 其中 MicroRNAs(miRNAs) 作为一种新的内源性非编码 RNA 与大肠癌的发生、发展密切相关, 本文将就 miR-34 家族 (miR-34s) 与大肠癌的发生及其研究进展进行综述。

1 miRNAs 简介

miRNAs 是一种新的内源性非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs), 它广泛存在于真核生物中, 是生物体内重要的基因调节器^[1-4], 研究证明, miRNAs 在细胞的分化、增殖、发育、新陈代谢及凋亡过程中都起着非常重要的作用, 它与人类肿瘤细胞的生成、增殖、发育过程关系非常密切, 在 miRNAs 编码的基因中既有癌基因又有抑癌基因^[1,3-4], 所以它的不恰当的表达也就成了肿瘤发生的一种特征性标志^[3,5-6], 实验证明, 不同家族成员的 miRNAs 的表达与对应类型癌的发生有着较为明确的关系^[7]。它们在肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要的角色。

2 miRNAs 与肿瘤发生

目前发现, 在人类中有近 1 000 多种 miRNAs, 30% 的人类基因都不同程度的受其控制^[8], 随着研究的深入, miRNAs 调控的靶基因越来越多地被揭示, 人们发现一种 miRNAs 在不同肿瘤的表达作用情况不同甚至相反, 因此, 单纯以抑癌与促癌把 miRNAs 分成两类显然是不准确的^[9-10]。3 种机制: (1) miRNAs 定位的染色体异常^[11]; (2) 表观遗传学改变^[12]; (3) miRNAs 加工相关的基因及其蛋白的异常变化^[13]。通过以上 3 种机制不难发现 miRNAs 与肿瘤的发生在基因水平上有着极为密切的关系, 所以说 miRNAs 与肿瘤细胞的发生、发展、抑制等活动有着不容置疑的联系。

3 miR-34 家族介绍及激活

3.1 miR-34 家族介绍 miR-34 是最早从线虫中被发现的一段保守 miRNAs, 而后在脊椎动物中发现 3 个成员: miR-34a、miR-34b 以及 miR-34c。不同物种中 miR-34 基因的同源性很高, 其中成熟序列的同源性为 68%, 前体序列的同源性为 38.89%^[14]。人源 miR-34a 的编码序列位于转录前体的第 2 外显子内^[15-16], miR-34b 和 miR-34c 的编码序列分别位于第 1 内含子和第 2 外显子中^[16]。染色质免疫沉淀反应和位点突变实验表明上述序列即为 P53 蛋白结合位点, 并且该结合序列前存在一个 CpG 岛 (CpG island)^[17]。在某些肿瘤细胞中, 正是由于该 CpG 岛被甲基化阻碍了 P53 对 miR-34 的激活, 从而

使 p53 通过 miR-34 对细胞增殖的调控出现障碍,进而加速了肿瘤细胞的生长^[18]。这一现象已在多种癌细胞中被发现,如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、直肠癌和黑色素瘤等^[19-20]。

3.2 miR-34 的激活 miR-34 激活机制在近年来也得到了广泛的研究,通过 RT-PCR 方法 He 等^[16]对鼠胚胎成纤维细胞的 145 种 miRNAs 进行了检测,发现 miR-34 的表达与 p53 基因有关。Tarasov 等^[15]发现 miR-34a 在 p53 激活后增加了 300 余倍,又进一步研究发现在 MCF-7 细胞系中,加入能够激活 p53 基因的依托泊苷可诱发 miR-34a 原初转录本 (pri-mir-34a) 的表达。随后,人们通过核蛋白免疫共沉淀法发现 miR-34 存在着与 p21 类似的 p53 结合区域^[16,18,21],并且发现在 Has-mir-34a 的外显子 1 内及 Has-mir-34b/c 的启动区域内存在与 p53 经典结合区域相吻合的回文序列^[15-16]。这些研究为 p53 直接作用并激活 miR-34 提供了有力的证据。截止到目前经确认的 miR-34s 作用靶蛋白及细胞因子有 CDK4、CDK6、CyclinE2、E2F3、E2F5、Met、Bcl-2 及原癌基因 c-myc 等^[22-23],miR-34 通过被 p53 激活,抑制这些靶蛋白表达从而抑制肿瘤细胞生长。

4 miR-34a 与大肠癌的发生

目前已发现多种 miRNAs 在大肠癌组织及大肠癌细胞系中异常表达,其中一部分在癌细胞中较正常细胞表达明显下降,如 miR-143、miR-145、let-7、miR-34a 等,一部分表达则升高,如 miR-31、miR-21 等。近年来 miR-34 作为一种比较新颖和热门的大肠癌抑癌基因得到了人们的广泛研究。

4.1 miR-34a 促进大肠癌细胞凋亡

4.1.1 通过降低 Bcl-2 含量促进大肠癌细胞凋亡 Bcl-2 蛋白通过抗细胞凋亡作用,在肿瘤的发生、进展以及耐药性等方面发挥重要作用,作为一种癌基因的产物 Bcl-2 在大肠癌细胞中有着过度的表达^[24-25],Cole 等^[26]发现 miR-34a 的过度表达能够导致 Bcl-2 mRNA 的减少。同时 Bommer 等^[18]通过向 Bcl-2 的 3'非编码区荧光素酶报告质粒转染细胞系中加入 miR-34 模拟子后发现 miR-34a 能够不同程度地抑制荧光素酶报告基因的表达,表明 miR-34a 能直接作用于 Bcl-2 的 3'非编码区抑制 Bcl-2 蛋白的合成。因此,不难推导出 miR-34 可通过对 Bcl-2 进行调控从而影响大肠癌细胞凋亡。

4.1.2 通过抑制 SIRT1 促进大肠癌细胞凋亡 SIRT1 是一类 NAD 依赖的脱乙酰化酶,在肿瘤的形成过程中发挥重要作用^[27],SIRT1 能够通过脱乙酰化作用使 p53 基因活性下降从而抑制细胞凋亡,SIRT1 的 3'UTR 存在 miR-34a 的结合位点,通过荧光素酶实验确认其为 miR-34a 的靶序列,通过该序列 miR-34a 可以降解 SIRT1mRNA 从而下调 SIRT1,人们通过一定方法敲除 HCT116 的 miR-34a 后能够明显增加 SIRT1 的表达,同时能明显下调 p53 基因的表达并降低 PUMA 基因的稳定性;另外,miR-34a 能够直接作用于 SIRT1mRNA 的 3'非编码区,降低 SIRT1 蛋白的水平,而敲除后则使得乙酰化的 p53 增加,并上调其靶基因 p21^[28]。由此可见,miR-34a 通过抑制 SIRT1 的表达,增强 p53 的稳定性并提高其活性。

4.2 miR-34a 下调 E2F3 蛋白的表达影响大肠癌肿瘤细胞周期 作为细胞周期调控和凋亡过程中重要的调控分子,E2F1~3 使静止的细胞进入 S 期。在 G₁ 期,E2F1~3 被视网膜母细胞瘤蛋白家族 (Rb, p107 和 p130) 结合抑制,在 G₁ 的中期和晚期,Rb 被细胞周期素和细胞周期素依赖性激酶的复合物 (cyclinD/Cdk4-Cdk6) 磷酸化,Rb 释放 E2F,E2F 与启动子

结合随后激发基因的转录,开始 G₁/S 期的进程转变^[29],Tazawa 等^[17]将 miR-34a 注入裸鼠的结肠癌细胞 HCT116 及 RKO 移植瘤,两周后肿瘤明显消退,发现转染 miR-34a 后 E2F1 以及 E2F3 蛋白的表达都减少。Welch 等^[30]研究发现在将表达 E2F3 预测靶目标的寡核苷酸序列克隆进荧光素酶基因的 3'非编码区后,通过向神经母细胞瘤 SK-N-AS 细胞系联合转染该荧光素酶基因和 pre-miR-34a,miR-34a 转染后荧光素酶活性明显下降。表明 miR-34a 直接作用于 E2F3,通过下调其蛋白的表达影响细胞周期过程,从而抑制结肠癌细胞的生长。

4.3 通过反馈循环通路提高 miR-34a 效能 通过上面所述可以得知,SIRT1 的 3'UTR 存在 miR-34a 的结合位点,是 miR-34a 的靶序列,通过该序列 miR-34a 可以降解 SIRT1mRNA 从而下调 SIRT1,进而正反馈作用于 p53 构成 p53-miR-34s-SIRT1-p53 正反馈调节循环。而当 miR-34a 含量增加后,大肠癌细胞中的 E2F3 会出现下调,进而又正反馈作用于 p53 构成 p53-miR-34a-E2F-p53 环路,而前边已经叙述 miR-34a 可由 p53 激活。从而认识到 miR-34a 是通过对 E2F3 通路及 SIRT1 通路的负性调节作用以及 p53 信号通路的正反馈调节循环来抑制肿瘤细胞增殖的^[31],见图 1。

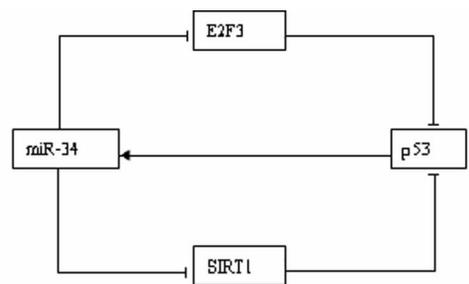


图 1 miR-34 对 E2F3、SIRT1 的负性调节作用及 p53 信号通路的正反馈调节循环

5 miR-34b 和 miR-34c 与大肠癌的发生

以上所述均为前人对 miR-34a 的研究,而对 miR-34b 和 miR-34c 的研究虽少但也有一个初步认识,之所以将二者同时叙述是因为 miR-34b 和 miR-34c 作为一个基因簇共同转录表达^[32]。最近有学者对 miR-34c 进行了单方面研究,并发现 Myc 基因是 DNA 损伤反应中 miR-34c 的主要靶点,因在人结肠癌细胞系中存在着 c-myc 基因的扩增,说明 miR-34c 可通过对 DNA 损伤过程的作用抑制人结肠癌细胞 DNA 的合成从而抑制肿瘤生长^[33]。大多数人体组织中 miR-34b 和 miR-34c 的表达量小于 miR-34a,只有在肺中 miR-34b 和 miR-34c 的表达量才远远大于 miR-34a^[34]。但是在大肠癌的发生及发展过程中 miR-34b 和 miR-34c 的作用同样没有被人们忽视。Toyota 等^[20]研究显示在 CRC 细胞系 (9/9、100%) 和原位 CRC 肿瘤 (101/111、90%) 中 miR-34b 和 miR-34c 启动子附近的 CpG 岛在结肠癌中常被甲基化,从而促使 miR-34b 和 miR-34c 基因的表现沉默,此时结肠癌细胞增殖加快。然而一旦去甲基化剂作用后抑制其下游靶蛋白肝细胞生长因子受体 (c-Met)、细胞周期蛋白依赖激酶 4 (CDK4) 和 SFRS2 的表达,启动子被重新激活,结肠癌细胞内即可检测出大量 miR-34b 和 miR-34c,同时结肠癌细胞增殖被明显抑制。因 CDK4 是 p53 的作用靶点,而 MET 和 SFRS2 都与 p53 调节网络有关,提示 DNA 甲基化导致的 miR-34b/c 失活也是通过 p53 网络的作用来促进大肠癌

的发生、发展的。因此,miR-34b 和 miR-34c 通过 p53 网络显示出潜在的抑癌作用,是大肠癌中新的抑癌基因。同时证明 miR-34b/c CpG 岛是 CRC 中表观沉默的重要靶点。

6 展 望

目前,对 miR-34 家族的研究刚刚处于起步阶段,研究者对此的研究尚不够全面,尤其是在大肠癌发展过程中 miR-34a 减少的原因是什么还没有得到证实,是肿瘤发生的原因还是存在其他的调控过程而导致 miR-34a 的减少,还不得而知。另外,有研究发现在前列腺癌细胞中,只有 miR-34a 和 miR-34c 联合作用才能够产生 p53 介导的细胞凋亡效应^[35]。所以 miR-34 家族成员之间的调控关系在大肠癌之中的作用还是一个未知数,也为进一步研究提供了一个方向。

综上所述,从基因层面治疗恶性肿瘤为人们在治疗大肠癌方面指出了一个新的方向,如何做到不手术或者手术后如何减少复发、转移来治疗癌症是人们一直追求的目标,而近些年对 miRNAs 在恶性肿瘤中的发生、发展特点的深入研究为此提供了理论依据,有理由相信,通过对 miR-34s 的深入研究,可以对大肠癌的发生、诊断以及治疗有更深层次的认识。

参考文献:

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function[J]. *Cell*, 2004, 116(36): 281-297.
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [3] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs -microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4): 259-269.
- [4] Flynt AS, Lai EC. Biological principles of microRNA-mediated regulation; shared themes amid diversity[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(11): 831-842.
- [5] Hammond SM. MicroRNAs as oncogenes[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16(1): 4-9.
- [6] Medina PP, Slack FJ. MicroRNAs and cancer: an overview [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(16): 2485-2492.
- [7] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7): 2257-2261.
- [8] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [9] Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18081-18086.
- [10] Pineau P, Volinia S, McJunkin K, et al. MiR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1): 264-269.
- [11] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [12] Iorio MV, Visone R, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8699-8707.
- [13] Thomson JM, Newman M, Parker JS, et al. Extensive post-transcriptional regulation of microRNAs and its implications for cancer[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(16): 2202-2207.
- [14] Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 745-752.
- [15] Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(13): 1586-1593.
- [16] He L, He XY, Lim LP, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130-1134.
- [17] Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, et al. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(39): 15472-15477.
- [18] Bommer GT, Gerin I, Feng Y, et al. p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(15): 1298-1307.
- [19] Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(16): 2591-2600.
- [20] Toyota M, Suzuki H, Sasaki Y, et al. Epigenetic silencing of miRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4123-4132.
- [21] Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5): 731-743.
- [22] Hermeking H. p53 enters the microRNA world[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(5): 414-418.
- [23] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8433-8438.
- [24] Oltersdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours[J]. *Nature*, 2005, 435(7042): 677-681.
- [25] Han Z, Hong L, Han Y, et al. Phospho Akt mediates multidrug resistance of gastric cancer cells through regulation of P-gp, Bcl-2 and Bax[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2007, 26(2): 261-268.
- [26] Cole KA, Attiyeh EF, Mosse YP, et al. A functional screen identifies miR-34a as a candidate neuroblastoma tumor suppressor gene[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(5): 735-742.

- [27] Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease[J]. Cell, 2006, 126(2): 257-268.
- [28] Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(36): 13421-3426.
- [29] Ogawa H, Ishiguro K, Gaubatz S, et al. A complex with chromatin modifiers that occupies E2F-and Myc-responsive genes in G0 cells[J]. Science, 2002, 296(5570): 1132-1136.
- [30] Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells[J]. Oncogene, 2007, 26(34): 5017-5022.
- [31] Wu L, Timmers C, Maiti B, et al. The E2F1-3 transcription factors are essential for cellular proliferation[J]. Nature, 2001, 414(6862): 457-462.
- [32] He X, He L, Hannon GJ. The guardian's little helper: microRNAs in the p53 tumor suppressor network[J]. Cancer Res, 2007, 67(23): 11099-11101.
- [33] Ian G, Cannell B, Bushell M. Regulation of Myc by miR-34c[J]. Cell Cycle, 2010, 9(14): 2726-2730.
- [34] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. MicroRNA-34b and MicroRNA-34c are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth[J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8433-8438.
- [35] Rokhlin OW, Scheinker VS, Taghiyev AF, et al. MicroRNA-34 mediates AR-dependent p53-induced apoptosis in prostate cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(8): 1288-1296.

(收稿日期: 2011-10-09 修回日期: 2011-12-08)

· 综 述 ·

树突状细胞与慢性乙型肝炎的关系研究现状

朱其荣¹综述, 秦波^{2△}审校

(1. 川北医学院附属医院感染科, 四川南充 637007; 2. 重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

关键词: 树突状细胞; 肝炎, 乙型, 慢性; 抗病毒药

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.18.036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)18-1874-04

1 树突状细胞(dendritic cell, DC)的生物学特征

美国学者 Steinman 于 1973 年首次在小鼠脾中发现 DC。DC 是目前所知的抗原递呈能力最强的专职抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC), 是自体、异体混合淋巴细胞反应中重要的刺激细胞, 作用比其他 APC 强 10~100 倍^[1]。未成熟的 DC 位于抗原入侵部位, 具有捕获、处理抗原的能力, 但因缺乏 T 细胞活化所必需的辅助信号分子, 如 CD40、CD54、CD86、MHC-I、MHC-II 等而不能激活 T 细胞。成熟的 DC 迁移至外周淋巴器官, 失去捕获、处理抗原的能力, 而获得激活初始型 T 细胞的能力。

DC 均来源于骨髓多能造血干细胞, 分为髓系树突状细胞(DC1)和淋巴系树突状细胞(DC2)。DC1 诱导 Th1 和 CTL 反应, DC2 诱导 Th2 反应。DC2 及其前体在外来抗原刺激后分泌大量 I 型干扰素(α 、 β), 直接通过活化信号的转录子和活化子 STAT4 促进 Th1 分化, 而 Th1 和 CTL 反应对清除病毒感染发挥着至关重要的作用。

DC 表面表达的协同刺激信号包括 TNF/TNFR 超家族: CD40/CD40L, OX40/OX40L, 4-1BB/4-1BBL; RANK/RANKL 和免疫球蛋白超家族: CD28/CTLA-4/B7, PD-1/PD-L1/PD-L2, ICOS/CL50^[2]。DC 表面的一个新型 DC 特异性的 C 型凝集素(DC-SIGN)与初始型 T 细胞表面的 ICAM-3 高亲和力结合, 使 DC 与初始型 T 细胞牢固黏附, 诱导 T 细胞活化增殖, 在协同刺激信号的参与下, 有效的发挥免疫应答作用。

2 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)病毒感染与肝脏 DC

CHB 患者 DC 功能受损在宿主免疫抑制和病毒持续感染

中起着非常重要的作用。乙型肝炎病毒(hepatitis virus B, HBV)感染者肝脏内 DC 情况目前知晓甚少, 已有研究证实慢性 HBV 感染者肝小叶内炎症区的 HLA-DR⁺ DC 位于狄氏间隙, 并与淋巴细胞密切接触, 而慢性活动性乙型肝炎患者 DC 位于汇管区周边部^[3]。肝脏 DC 与骨髓来源的 DC 的最大区别是 Ia 抗原的低水平表达, 即使提高高系-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)的浓度和(或)延长体外培养时间, 也不能使肝脏 DC 的 Ia 抗原表达增强, 说明肝脏 DC 处于不成熟阶段。HBV 感染人体后定位于肝脏, 并在肝脏复制, 因此估计机体对病毒的免疫反应起始于肝脏。持续性 HBV 感染时, HBV 特异性 CTL 应答减弱或者根本无应答, 处于免疫紊乱状态, 其产生机制可能与 DC 有关^[4]。Zhang 等^[5]研究表明, 儿童 HBV 感染者肝脏内 DC 亚型的数量在免疫激活期比免疫耐受期多, 并且与血清 HBV-DNA 载量呈负相关, 与血清 ALT 呈正相关。HBV 感染者肝组织中乙型肝炎病毒表面抗原(HBV surface antigen, HBsAg)阳性 DC 较多见, 肝组织中 DC HBsAg 阳性率与甘露糖受体(mannose receptor, MR)表达水平呈正相关, HBV 感染者 MR 介导的 HBsAg 与 DC 的相互作用及后续的 DC 的受损主要发生部位在肝脏^[6]。

慢加急性乙型肝炎肝衰竭(acute-on-chronic hepatitis B liver failure, ACHBLF)患者肝组织内广泛分布浆细胞样 DC(pDCs)、骨髓来源的 DC(mDCs), 并且表现型成熟; 肝脏内有活性的 pDCs 能产生 IFN- α , 体外实验发现 IFN- α 能诱导浸润肝脏的淋巴细胞产生白细胞介素(IL)-12、IL-10, 阻断 IFN- α 的生成将显著减少 IL 类细胞因子的产生; 同时 ACHBLF 患者

△ 通讯作者, Tel: 15923261188; E-mail: cqjinbo@126.com。