

- care setting to a general ward: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crit Care, 2012, 27(4):425-429.
- [10] McKinney AA, Melby V. Relocation stress in critical care: a review of the literature[J]. J Clin Nurs, 2002, 11(2): 149-157.
- [11] Johnson DW, Schmidt UH, Bittner EA, et al. Delay of transfer from the intensive care unit: a prospective observational study of incidence, causes, and financial impact[J]. Crit Care, 2013, 17(4):128.
- [12] Cypress BS. Transfer out of intensive care: an evidence-based literature review[J]. Dimens Crit Care Nurs, 2013, 32(5):244-261.
- [13] Chaboyer W, Kendall E, Kendall M, et al. Transfer out of intensive care: a qualitative exploration of patient and family perceptions[J]. Aust Crit Care, 2005, 18(4): 138-141.
- [14] Whittaker J, Ball C. Discharge from intensive care: a view from the ward[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2000, 16(3): 135-143.
- [15] Park JH, Yoo MS, Son YJ, et al. Factors influencing relocation stress syndrome in patients following transfer from intensive care units[J]. J Korean Acad Nurs, 2010, 40(3):307-316.
- [16] Brodsky M, Dekeyser GF. Risk factors associated with transfer anxiety among patients transferring from the intensive care unit to the ward[J]. J Adv Nurs, 2011, 67(3):510-518.
- [17] McCairn AJ, Jones C. Does time of transfer from critical care to the general wards affect anxiety? A pragmatic prospective cohort study[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2014, 30(4):219-225.
- [18] Haggstrom M, Asplund K, Kristiansen L. How can nurses facilitate patient's transitions from intensive care? A grounded theory of nursing[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2012, 28(4):224-233.
- [19] Forsberg A, Lindgreen E, Engstrom A. Being transferred from an intensive care unit to a ward: searching for the known in the unknown[J]. Int Nurs Res, 2011, 17(2): 110-116.
- [20] Tel H, Tel H. The effect of individualized education on the transfer anxiety of patients with myocardial infarction and their families[J]. Heart Lung, 2006, 35(2):101-107.
- [21] St-Louis L, Brault D. A clinical nurse specialist intervention to facilitate safe transfer from ICU[J]. Clin Nurse Spec, 2011, 25(6):321-326.
- [22] Chaboyer W, Thalib L, Alcorn K, et al. The effect of an ICU liaison nurse on patients and family's anxiety prior to transfer to the ward: an intervention study[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2007, 23(6):362-369.
- [23] 韩美玲, 王芳, 徐淑华, 等. 过渡期护理模式在重度颅脑损伤患者重症监护过渡护理中的应用效果[J]. 解放军护理杂志, 2014, 31(5):9-12.
- [24] Silva MC, Sousa RM, Padilha KG. Patient destination after discharge from intensive care units: wards or intermediate care units[J]. Rev Lat Am Enfermagem, 2010, 18(2):224-232.
- [25] Kibler J, Lee M. Improving patient transfer between the intensive care unit and the medical/surgical floor of a 200-bed hospital in Southern California[J]. J Healthc Qual, 2010, 33(1):68-76.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-01-29)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.045

PD-1/PD-L1 在乳腺肿瘤中的研究进展

申媛媛 综述, 厉红元[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

[关键词] 程序性死亡因子 1; 程序性死亡配体 1; 乳腺肿瘤; 表柔比星; 免疫治疗

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)12-1708-04

乳腺癌是目前全球女性最常见的恶性肿瘤,其发病机制未完全明确。程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)是表达于多种肿瘤表面的共抑制分子,它在介导乳腺肿瘤细胞免疫逃逸中起着重要作用。近年来,对于 PD-1/PD-L1 与乳腺肿瘤免疫逃逸的研究逐渐深入,包括其分子功能、表达水平及乳腺肿瘤预后等,尤其是 PD-1/PD-L1 在临床肿瘤治疗的研究中取得了重要进展。本文就 PD-1 及其配体 PD-L1 的发现、表达、功能以及在乳腺肿瘤中免疫逃逸、治疗方面予以综述,并对其应

用进行展望。

1 乳腺肿瘤发病现状

目前,乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,占女性恶性肿瘤的 16%。其发病机制主要是恶性肿瘤侵犯破坏乳房正常组织并通过淋巴管、血管,引起局部或全身复发转移。临床常用的乳腺癌治疗方法包括化学治疗,内分泌治疗,曲妥珠单抗靶向治疗,免疫治疗及放射治疗等。肿瘤免疫治疗作为抑制肿瘤生长的方式之一,在乳腺肿瘤治疗中运用广泛,其策略主要是激活患者体内抗肿瘤免疫应答,活化特异性 T 细胞靶

向攻击清除肿瘤细胞。众所周知, T 细胞活化需要“双信号”介入, 即来源于主要组织相容性复合体(MHC)-肽-T 细胞抗原受体 T 细胞抗原受体(TCR)复合体提供的第一信号及抗原递呈细胞(APC)表面共刺激分子所提供的第二信号(即辅助信号), 当缺乏共刺激分子刺激时易引发 T 细胞应答失衡, 使得肿瘤逃脱机体免疫监控^[1]。PD-1 作为共刺激分子家族中的一员, 在 T、B 细胞活化中起着重要作用。因此, 以 PD-1 为靶点的免疫调节在抗肿瘤治疗中有着重要意义^[2]。

2 PD-1/PD-L1 的分子结构及信号传导

PD-1 是免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白, 由于其与细胞凋亡程序相关被命名为程序性细胞死亡-1 受体。人 PD-1 基因位于染色体 2q37.35, 相对分子质量为 55×10^3 , 由胞外区、疏水性跨膜区、细胞质区组成^[3]。PD-1 分子最显著的特征是细胞质区的尾部含有两个酪氨酸残基, 分别参与组成免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)结构域^[4]。ITIM 能使细胞质段的磷酸化得到恢复, 发挥拮抗抗原受体功能, 而 ITSM 上的酪氨酸残基则参与 PD-1 的负性调节。有文献证实, PD-1 的配体分别为 PD-L1 和 PD-L2^[5]。其中 PD-L1 是其主要配体, 隶属 B7 超家族, 曾命名 B7-H1, 也属于 I 型跨膜糖蛋白。PD-L1 广泛表达于 T 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞表面, 在卵巢癌、乳腺癌、淋巴瘤和黑色素瘤等人类肿瘤细胞株中表达也上调, 提示其与肿瘤的发生、发展关系密切^[6]。现研究发现肿瘤表面 PD-L1 能与 T、B 细胞上的 PD-1 结合, 导致 T 细胞胞质区的 ITSM 结构域酪氨酸酶(TYR)磷酸化, 磷酸化的 TYR 募集磷酸酶蛋白酪氨酸酶 2 和蛋白酪氨酸酶 1 ITSM, 不仅阻止细胞外信号调节激酶的活化, 同时阻断磷脂酰肌醇 3-激酶和丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶的激活, 抑制 T 细胞的增殖及细胞因子的分泌最终导致肿瘤局部 T 细胞失能, 肿瘤复发转移^[7]。

3 PD-L1 在乳腺肿瘤中的表达

研究表明, PD-L1 不表达于正常乳腺组织, 在部分乳腺癌组织和乳腺癌细胞系表达增加。有研究通过免疫组化对 44 例乳腺癌标本进行 PD-L1 表达检测时发现 PD-L1 的表达与组织学 3 级, 雌激素受体(ER)阴性同时孕激素受体(PR)阴性的乳腺癌相关, 在检测乳癌浸润淋巴结时发现, PD-L1 的表达与淋巴结大小, 组织学 3 级乳腺癌以及人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性的肿瘤呈正相关^[8-9]。这些研究结果提示, 肿瘤表面 PD-L1 及其浸润淋巴细胞参与免疫应答。此外, PD-L1 表达增高的肿瘤中, 肿瘤扩散指数 ki-67 也表达上调, 提示 PD-L1 的表达与肿瘤转移相关。肿瘤细胞培养中运用阻断剂下调 PD-L1 时发现肿瘤细胞的转移及复发也呈相对静止状态^[10], 所以 PD-1/PD-L1 途径可能参与乳腺癌亚型如三阴性(ER、PR、HER2 表达均为阴性)乳腺癌复发转移^[11]。

4 基于 PD-1/PD-L1 信号通路的乳腺肿瘤治疗方法

4.1 针对 PD-L1 的化学治疗 化学治疗是广泛运用抑制癌细胞增殖和诱导癌细胞凋亡的传统治疗方法。目前临床常用的化疗药物包括: 蒽环类(阿霉素、吡柔比星、表柔比星)、烷化剂(美法仑、顺铂)、植物生物碱(多西他赛、紫杉醇和依托泊苷)及嘧啶拮抗剂(阿糖胞苷)等。其中蒽环类化疗药为公认最有效的抗癌药物之一, 其在乳腺癌治疗中运用最广, 阿霉素作为蒽环类药物的一种, 已证实能下调乳腺癌细胞表面 PD-L1 的

表达, 减少其与 T 细胞表面 PD-1 结合, 最终促进 T 细胞特异性杀伤肿瘤^[12]。最新文献报道, 阿霉素治疗乳腺癌虽能有效减少乳腺癌细胞表面 PD-L1 表达, 但乳腺癌细胞核内 PD-L1 表达则上调, 这是因为阿霉素能使肿瘤细胞膜上的 PD-L1 发生核迁移, 被动增加癌细胞核内 PD-L1 表达导致, 实则也是化疗药物治疗肿瘤中, 肿瘤细胞抗击凋亡的自我保护方式^[13]。与此同时, 作为选择性诱导性环氧酶(COX-2)抑制剂的一种新的化疗药物类型, 尼美舒利, 也逐渐用于临床, 其药理机制为通过 IFN- 诱导 PD-L1 在乳腺癌细胞表面的表达进而诱导癌细胞凋亡, 抑制癌细胞扩散^[14]。

4.2 单克隆抗体 PD-L1 阻滞剂的运用 PD-L1 在乳腺癌细胞上的异常表达能够削弱抗肿瘤免疫, 因此, 阻断 PD-1/PD-L1 通路的免疫干预策略在肿瘤治疗中被广泛应用。研究发现当 $CD4^+$ T 细胞没有耗竭的时候, PD-L1 阻断剂最先阻断 $CD4^+$ T 细胞上的 PD-L1 进而活化 $CD4^+$ T 细胞, 当 $CD4^+$ T 细胞活化后才开始阻断 $CD8^+$ T 细胞表面 PD-L1 进而活化 $CD8^+$ T 细胞, 这是因为肿瘤可以诱导 $CD4^+$ $CD25^+$ 调节性 T 细胞抑制免疫应答^[15], 削弱 $CD8^+$ T 在抗肿瘤中的作用, 所以以这种方式进行的肿瘤杀伤效应在没有 $CD4^+$ T 细胞介导时会更有效^[16]。尽管运用 PD-L1 阻断剂能重新激活 PD-1 阳性 T 细胞, 但重新活化的 $CD4^+$ T 细胞会抑制特异性抗肿瘤 $CD8^+$ T 细胞的功能。动物实验证实, 用 CD25 抗体阻断调节性 T 细胞(Treg)的同时运用 PD-L1 阻断剂能增强机体免疫应答, 致使肿瘤衰退, 比如在肾癌小鼠模型中运用 CD25 抗体阻断 Treg, PD-L1 阻断剂及抗肿瘤疫苗“三联疗法”, 则能持续性清除肿瘤细胞^[17]; 骨髓瘤患者体内用 CT-011 抗体阻断 T 细胞上表面 PD-1 后, 体外注射 DC/肿瘤融合蛋白, 能促进疫苗介导的 T 细胞极化, 导致 Treg 减少而效应性 $CD8^+$ T 细胞增多, 这就证明 CT-011 抗体能够在 DC/肿瘤细胞融合后, 增强 T 细胞免疫应答^[18]; 用可溶性 PD-1 抗体阻断肝癌患者体内 PD-1/PD-L1 结合之后, 体外注射 CH50 融合蛋白能有效阻止肿瘤的浸润和生长。运用 PD-L1 阻断剂的同时融合肿瘤自身抗原进行肿瘤疫苗设计, 在未来肿瘤治疗中将被广泛应用^[19]。

4.3 RNA 干扰 PD-L1 在肿瘤治疗中的运用 PD-L1 在机体中普遍存在并表达于免疫细胞, 对肿瘤患者进行针对 PD-L1 分子免疫治疗有诱发患者自身免疫疾病的风险^[20]。因此, 现目前研究主要聚焦在多靶点的联合治疗, 即既能减少肿瘤特异性 T 细胞上 PD-1 的表达, 同时也能减少肿瘤细胞上 PD-L1 的表达。现在已能运用 RNA 干扰技术对肿瘤特异性 T 细胞上的 PD-1 进行抑制, 促使特异性 T 细胞活化^[21]。实验证实用 RNA 干扰技术下调 T 细胞 PD-1 表达后, 能增加细胞因子产生, 增强溶细胞性脱颗粒反应, 促进效应性 T 细胞增殖达到杀伤肿瘤目的^[22]。此外, RNA 干扰技术能干扰重链铁蛋白(H-Ferritin), H-Ferritin 是一种细胞内的铁储存蛋白, 它能保护肿瘤细胞内的 DNA, 避免其发生氧化应激, 增加其转录。运用 RNA 干扰技术阻断 H-Ferritin 后发现, 肿瘤细胞生长明显抑制, 自身凋亡增加并对化疗药物更为敏感。有研究证实, H-Ferritin 可以诱导 APC 细胞上 PD-L1 和 CD86 的表达, 最终抑制效应 T 细胞增殖, 然而运用抗体阻断二者受体 PD-1 和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)后发现 Treg 分泌产生白细胞介素 10(IL-10)能力减弱, 由此推测 H-Ferritin 是通过增加 Treg 介导的 IL-10 来抑制效应 $CD8^+$ T 细胞增殖^[23]。综合

所述, H-Ferritin 既可以阻止肿瘤细胞核内 DNA 氧化应激, 促进肿瘤细胞转录维持其生长, 又可以增加 APC 上 B7-H1 的表达, 活化 Treg, Treg 介导的 IL-10 负性调节效应性 CD8⁺ T 细胞的存活, 保护肿瘤免受 T 细胞攻击。因此, 用 RNA 干扰技术对 H-Ferritin 进行阻断减少肿瘤组织上 PD-L1 的表达可能成为肿瘤治疗的新方法^[24]。有研究表明, 人肿瘤细胞系中转移共刺激分子 CD80 可以抑制肿瘤细胞 PD-L1 的表达, 恢复效应 CD8⁺ T 细胞功能, 说明 CD80 在抗肿瘤治疗中有可能成为新的药物靶点, 以共刺激分子作为药物既能针对性的治疗肿瘤也能减少传统化疗药物带来的毒副作用^[25]。

5 展 望

近几年, 科学研究已逐渐对 B7 家族中 PD-1/PD-L1 共刺激分子有了一定理解, PD-1/PD-L1 相关的免疫治疗在一些转移性癌症的治疗上也取得了一定成功。但 PD-1/PD-L1 通路信号转导机制及与其他致瘤途径相互作用等方面的研究仍处于早期阶段, 尽管乳腺癌的治疗在近年来里明显提高, 但对治疗某些乳腺癌亚型比如三阴乳腺癌仍具挑战, 对转移性癌的治疗效果仍不理想, 肿瘤介导的 T 细胞失能依然阻碍了免疫治疗的发展, 所以个体化化学治疗联合免疫治疗将在未来乳腺癌治疗中被广泛应用。

参考文献

- [1] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2455-2465.
- [2] Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236(1):219-242.
- [3] Okazaki T, Honjo T. The PD-1/PD-L pathway in immunological tolerance[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(4):195-201.
- [4] Sun H, Sun C, Xiao W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations[J]. *Cytokine*, 2014, 65(1):33-41.
- [5] Pedoem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1):145-152.
- [6] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454.
- [7] Park HJ, Kusnadi A, Lee EJ, et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells delineated by upregulation of PD-1 and inhibitory receptors[J]. *Cell Immunol*, 2012, 278(1/2):76-83.
- [8] Janakiram ML, Abadi YM, Sparano JA, et al. T cell coinhibition and immunotherapy in human breast cancer[J]. *Discov Med*, 2012, 14(77):229-236.
- [9] Sendur MA, Aksoy S, Demirci S, et al. Can targeted programmed death-1 antibody be a new treatment approach in breast cancer[J]. *J BUON*, 2014, 19(2):584.
- [10] Ghebeh H, Tulbah A, Mohammed S, et al. Expression of PD-L1 in breast cancer patients is strongly associated with high proliferative Ki-67-expressing tumor cells[J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(4):751-758.
- [11] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 Expression in Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370.
- [12] Hasan A, Ghebeh H, Lehe C, et al. Therapeutic targeting of B7-H1 in breast cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(10):1211-1225.
- [13] Ghebeh H, Lehe C, Barhoush E, et al. Doxorubicin down-regulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells: role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(4):R48.
- [14] Liang M, Yang H, Fu J. Nimesulide inhibits IFN-gamma-induced programmed death-1-ligand 1 surface expression in breast cancer cells by COX-2 and PGE2 independent mechanisms[J]. *Cancer Lett*, 2009, 276(1):47-52.
- [15] Kmiecik M, Worschech A, Nikizad H, et al. CD4⁺ T cells inhibit the neu-specific CD8⁺ T-cell exhaustion during the priming phase of immune responses against breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2):385-394.
- [16] Currie AJ, Prosser A, McDonnell A, et al. Dual control of antitumor CD8 T cells through the programmed death-1/programmed death-ligand 1 pathway and immunosuppressive CD4 T cells: regulation and counterregulation[J]. *J Immunol*, 2009, 183(12):7898-7908.
- [17] Webster WS, Thompson RH, Harris KJ, et al. Targeting molecular and cellular inhibitory mechanisms for improvement of antitumor memory responses reactivated by tumor cell vaccine[J]. *J Immunol*, 2007, 179(5):2860-2869.
- [18] Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, et al. The PD-1/PD-L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody[J]. *Blood*, 2010, 116(13):2286-2294.
- [19] Rosenblatt J, Glotzbecker B, Mills H, et al. PD-1 Blockade by CT-011, Anti-PD-1 antibody, enhances ex vivo T-cell responses to autologous dendritic cell/myeloma fusion vaccine[J]. *J Immunother*, 2011, 34(5):409-418.
- [20] Zang X, Allison JP. The B7 family and cancer therapy: costimulation and coinhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1):5271-5279.
- [21] Hannon GJ. RNA interference[J]. *Nature*, 2002, 418(6894):244-251.
- [22] Borkner L, Kaiser A, van de Kastele W, et al. RNA interference targeting programmed death receptor-1 improves immune functions of tumor-specific T cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(8):1173-1183.
- [23] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia en-

hanced MDSC-mediated T cell activation[J]. J Exp Med, 2014, 211(5):781-790.

[24] Kim DH, Song NY, Kim EH, et al. 15-deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J2 induces p53 expression through Nrf2-mediated upregulation of heme oxygenase-1 in human breast cancer cells[J]. Free Radic Res, 2014, 48(9):1018-1027.

[25] Haile ST, Bosch JJ, Agu NI, et al. Tumor cell programmed death ligand 1-mediated T Cell suppression is overcome by coexpression of CD80[J]. J Immunol, 2011, 186(12):6822-6829.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-02-10)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.046

免疫球蛋白样转录物在麻风病中的研究进展

万 毅 综述,周晓鸿[△] 审核

(昆明医学院第二附属医院皮肤/风湿免疫科,云南昆明 650032)

[关键词] 免疫球蛋白样转录物;细胞免疫缺陷;麻风病;发病机制

[中图分类号] R755

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)12-1711-02

麻风病是传统慢性传染病中的一种,是由麻风分枝杆菌感染所致。麻风杆菌感染机体后以皮肤和外周神经受累为主,其主要临床表现为皮疹,脱眉,神经粗大,痛温触觉减退,溃疡,爪形指,垂腕,角膜溃疡等。麻风病是人类主要的致残疾病之一,在全球范围内因感染麻风病导致残疾的人数有 300 万至 400 万人。国内由此病致残总人数约为 12 万人,其中已经完全丧失劳动力的大约有 4 万人。麻风病的临床表现具有多样性,是一个病谱性疾病^[1]。麻风分枝菌主要寄生于人体并且通过人体传播,故人类是它最主要的宿主和传染源。未经治疗的麻风患者(特别是多菌型)可以通过呼吸道及皮肤黏膜排出大量麻风杆菌,并由飞沫或悬滴向健康人进行传播。但是当正常人在与传染源同等条件下接触时却只有很少一部分(对麻风杆菌存在细胞免疫缺陷)被感染致发病^[2]。由于麻风杆菌本身的毒力很低,人接触麻风杆菌后是否会感染以及感染后的临床表现取决于机体对麻风杆菌的免疫应答,主要是由机体的细胞免疫功能决定的(体液免疫对麻风杆菌没有杀灭作用)^[3]。有研究表明,麻风患者细胞免疫缺陷可能与一类称为白细胞免疫球蛋白样转录物 [leukocyte immunoglobulin (Ig)-like Transcripts, ILTs] 的物质密切相关。

1 ILTs 的研究现状

当健康机体感染麻风杆菌后能否产生有效的细胞免疫,主要与抗原递呈细胞(APC)对病菌的吞噬、抗原递呈、T 细胞活化等功能密切相关。但对麻风杆菌如何诱导免疫无反应性的确切机制尚不完全清楚^[1]。有研究显示,ILTs 也可称为免疫球蛋白样受体(LILRs),单核细胞免疫球蛋白样受体或 CD85(a-h)的分子家族,既参与固有免疫,又参与特异性免疫^[4-5]。ILTs 在机体的免疫应答过程中既可以发挥负性调节作用,也可以发挥正性调节作用,同时还可以与一些疾病的病程、病情有关。由此提示 ILTs 可能在麻风患者的自身免疫过程中占据着极为重要的功能位置。人 ILTs 的基因定位于染色体 19q13.4 的白细胞受体复合物区域最少由 13 个成员组成^[6]。这些受体与杀伤细胞的 LILRs 在结构上具有明显的相关性。由此可知 ILTs 与细胞免疫反应关系密切。

ILTs 的细胞质区尾部包含免疫受体酪氨酸抑制基序。抑制性 ILTs 就是通过作用于免疫细胞质内的此基序来传递抑

制信号。当细胞受到刺激时抑制性受体中的 ITIM 基序中的酪氨酸 Thy 会被活化受体募集来的蛋白酪氨酸激酶 Syk 磷酸化,磷酸化后的酪氨酸残基为具有 SH2 结构域的酪氨酸磷酸酶 SHP1 提供了结合位点。最后 ILTs 再通过使下游的酪氨酸激酶失活来完成传递抑制性信号和抑制免疫细胞活化等细胞内活动。ILTs 分布于多种不同细胞表面,其中以髓样单核细胞及树枝状细胞(DC)为主。另外其还在一些特殊的淋巴细胞及 NK 细胞等表面也有表达,不同类型的 ILT 分子表达于不同的细胞表面^[7]。巨噬细胞是由单核细胞分化而来的一种具有保护功能的细胞,它的主要功能是吞噬异物和细菌。抗原特异性 T 细胞所分泌的干扰素 γ (IFN- γ)可以诱导巨噬细胞的激活。巨噬细胞的抗原提呈功能、促炎症因子和毒性介质分泌功能以及吞噬功能明显上调均为 IFN- γ 作用导致。而这些功能则有利于更有效的杀灭细菌、胞内病原体及肿瘤细胞^[2]。在 IFN 等细胞因子的作用下,单核细胞可转化为 DC 发挥专职性 APC 的功能。而通过人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)、Fc γ RI 和 Fc ϵ RI 活化单核细胞表面 ILT2、ILT3 和 ILT4 可抑制细胞功能^[8]。有研究表明,单核细胞表面模式识别受体 Toll 样受体(TLR)激活后,单核细胞下调 ILT1、ILT2、ILT3 和 ILT7,提示 ILTs 影响天然免疫反应^[9]。也有研究认为,ILT2 和 ILT4 在妊娠早期子宫蜕膜中的巨噬细胞表面高表达,其传递的抑制性信号抑制巨噬细胞活化,可能是母体免疫系统免于对胚胎的排斥攻击的主要原因之一^[10]。

有研究发现,ILT3 基因敲除的树枝状细胞(ILT3KD DC),增加了 TLR 对特异性配体的反应性,表现为前炎症因子如白细胞介素(IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6 的分泌增多,同样,ILT3KD-DC 也分泌更多的趋化因子 CXCL10 和 CXCL11,ILT3KD-DC 能激活 T 细胞增殖并分泌炎症细胞因子 IFN- γ 和 IL-17A^[11]。抑制性的 ILTs 可参与 T 细胞的无反应如高表达 ILT3 或 ILT4 可抑制 DC 的共刺激分子的表达,从而影响 CD4⁺ T 细胞的增殖,并由此诱导 CD4⁺ T 细胞转化为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 的调节性 T 细胞(Treg)^[12]。IL-10 可诱导 ILT3、ILT4 在 DC 表面的高表达,并同时使共刺激信号分子 CD86 等的表达下调,参与 T 细胞的无反应应答^[13]。综上所述耐受性 DC 的共同特征很可能是 ILT3、ILT4 的高表达。