

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。

2 ILTs 与免疫性疾病的相关性

巨噬细胞及成纤维样细胞是风湿性关节炎(RA)中占主导地位的炎症细胞。诱导 RA 发病的关键因子主要包含巨噬细胞分泌的 IL-1 β 和 TNF- α 。单核细胞 Ga²⁺ 的动员及 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌均由细胞表面 ILT11 的活化造成,提示 RA 的病理机制可能与 ILT11 的信号通路有关^[13]。而表达活化性 ILTs 的巨噬细胞和表达抑制性 ILTs 的巨噬细胞及淋巴细胞的增加则提示:这些细胞间的相互作用也许调节了疾病严重性的水平,并且表达的差异与疾病的特异性有关^[14]。实验证明,ILT1、ILT11、ILT5 与疾病的活动有关,并且不依赖于患者的年龄及患病时间^[15]。有研究证明,ILT1 还与系统性红斑狼疮(SLE)及显微镜下多血管炎(MPA)等自身免疫性疾病有关^[16]。在妊娠过程中,一些病理性妊娠疾病如反复流产等的产生可能与胎盘滋养层上 ILT2 的表达下降和缺失有关。在妊娠早期子宫内膜分离的细胞表面 ILT2 表达较高,可抑制效应细胞对胚胎的排斥^[15]。ILT2 可降低 APC 特别是 DC 的抗原提呈作用,传导负性信号抑制效应细胞对胎物的自身免疫反应^[17]。说明 ILTs 在妊娠的免疫调节过程中也发挥着重要作用。有研究表明,在乳腺癌 CD8⁺ 和 CD56⁺ 淋巴瘤中已检测出有作为 HLA-G 受体的 ILT2 表达^[18]。

3 ILTs 在麻风病中的研究现状

抑制性 ILTs 包括 ILT1、ILT2、ILT3、ILT4 等。Lee 等^[19] 研究发现与结核样型麻风相比,细胞免疫功能缺陷的瘤型麻风患者皮损内 ILT1 蛋白高表达显著增多,采用双免疫标记染色显示 ILT1 表达在 CD14⁺、CD68⁺ 的单核细胞/巨噬细胞表面,进一步研究发现,采用鼠单抗激活从外周血分离的单核细胞表面的 ILT1 后,单核细胞在单核/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的作用下也不能有效地演化为 CD,表现为 CD 标记分子如 MHC-II 类分子、CD16、CD40、CD206 的表达下调,而巨噬细胞标记 CD209 和 CD14 表达不下调。有研究证实多菌型麻风患者的皮损内巨噬细胞主要是 II 型巨噬细胞,高表达 CD209、清道夫受体,具有很强的吞噬功能但缺乏杀菌作用,成为了麻风杆菌很好的寄生场所,体外实验证实 IL-10 可诱导单核细胞向 II 型巨噬细胞转化^[9]。由于 IL-10 可诱导单核细胞高表达 ILT3、ILT4,是否后者可促使单核细胞向 II 型巨噬细胞转化分化值得进一步研究。Bleharski 等^[8] 研究发现,多菌型麻风患者皮损内存在抑制性受体基因、与 Th2 细胞应答有关的抗炎症细胞因子基因高表达现象。另外还发现抗原特异性 Treg 与 APC 的直接作用可导致 ILT3 和 ILT4 的上调,一些确定的抑制性细胞因子如 IL-10 也能提高 ILT4 在 DC 和单核细胞上的表达。另外,IL-10 还可能参与了 T 细胞的无反应应答,并且,导致了由 LPS 刺激成熟的 DC 细胞表面的 ILT4 和单核细胞的上调^[20]。有体外实验证明,IL-10 具有明显上调抑制性受体 ILT4 在人的成熟的 DC 上表达的能力^[21]。近期研究表明,麻风患者血液及皮损内的 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 的 Treg 较正常对照有显著增多^[22-23],在多菌型麻风患者外周血中 Th2 相关的细胞因子(如 IL-10、IL-4)显著升高,而且临床上观察到高水平的 IL-10 可能与麻风,尤其是多菌型麻风 T 细胞低应答或者无应答等相关^[8]。说明 ILTs 特别是其中的 ILT3、ILT4 很可能在麻风细胞免疫缺陷的中起重要作用。

4 展 望

目前,麻风病仍然未被人类完全攻克,而且对于麻风病的防治现在也尚无有效的疫苗可用,因此麻风病病例的发现和治理工作必须持续开展。而 ILTs 在麻风病患者的细胞免疫缺

陷中发挥着重要的调节作用,其基本功能已经得到部分证实,但其在麻风病中确切的病理机制还尚未研究清楚,因此继续进一步研究 ILTs 在麻风患者自身免疫反应过程中所发挥的作用,以及其对免疫细胞功能及结构的影响十分重要。就 ILTs 在麻风病发病机制中的作用的深层次研究探索,不仅可以进一步探讨导致麻风患者细胞免疫功能缺陷的发生及发展的机制,使人们对其发生过程的认识理解更加透彻完善,还可以探索出针对麻风病的新型实用的预防性检测方法,研究出新型疫苗及更加安全的药物治疗手段,而且还能为今后采用新型免疫靶向疗法治疗麻风病及其他慢性感染性疾病,如结核等提供坚实的基础理论依据。

参考文献

- [1] Misch EA, Berrington WR, Vary JC Jr, et al. Leprosy and the human genome[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74(4):589-620.
- [2] Fernando SL, Britton WJ. Genetic susceptibility to mycobacterial disease in humans[J]. *Immunol Cell Biol*, 2006, 84(2):125-137.
- [3] Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy[J]. *Lancet*, 2004, 363(9416):1209-1219.
- [4] Tedla N, Lee CW, Borges L, et al. Differential expression of leukocyte immunoglobulin-like receptors on cord-blood-derived human mast cell progenitors and mature mast cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(2):334-343.
- [5] 赵阳,孙晨鸣,赵勇. 白细胞免疫球蛋白样受体家族及其与免疫相关疾病的关系[J]. *中国医药生物技术*, 2011, 6(5):368-373.
- [6] Thomas R, Matthias T, Witte T. Leukocyte immunoglobulin-like receptors as new players in autoimmunity[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 38(2/3):159-162.
- [7] Hoelsbrekken SE, Fossum S, Dissen E. Molecular cloning of LILRC1 and LILRC2 in the mouse and the rat, two novel immunoglobulin-like receptors encoded by the leukocyte receptor gene complex[J]. *Immunogenetics*, 2005, 57(7):479-486.
- [8] Bleharski JR, Li H, Meinken C, et al. Use of genetic profiling in leprosy to discriminate clinical forms of the disease[J]. *Science*, 2003, 301(5639):1527-1530.
- [9] Montoya D, Cruz D, Teles RM, et al. Divergence of macrophage phagocytic and antimicrobial programs in leprosy[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 6(4):343-353.
- [10] Petroff MG, Sedlmayr P, Azzola D, et al. Decidual macrophages are potentially susceptible to inhibition by class Ia and class Ib HLA molecules[J]. *J Reprod Immunol*, 2002, 56(1/2):3-17.
- [11] Chang CC, Liu Z, Vlad G, et al. Ig-like transcript 3 regulates expression of proinflammatory cytokines and migration of activated T cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9):5208-5216.
- [12] Yamazaki S, Steinman RM. Dendritic cells as controllers of antigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *J Dermatol Sci*, 2009, 54(2):69-75.
- [13] Brown D, Trowsdale J, Allen R. The LILR family: modulators of innate and adaptive immune (下转第 1715 页)

续表 1 医院应用 PDCA 循环法前后主要绩效指标数据比较

绩效指标	2005~2008 年		2009~2013 年		t	P
	M	S	M	S		
患者满意度(%)	94.88	3.35	95.69	3.28	-0.366	0.725
SCI 论文(篇)	12.25	9.50	61.80	14.65	-5.815	0.001
厅局级以上成果(项)	3.50	2.38	6.40	2.40	-1.804	0.114

4 PDCA 理论在医院绩效管理中的总结与思考

PDCA 循环理论在医院的绩效管理中的运用,探索了一条科学有效的绩效管理模式,明确了各岗位的职责,充分调动员工的潜力和工作积极性,有利于医院绩效管理能力的持续改进,但是,PDCA 循环理论在医院绩效管理实践中也产生了一些问题以及不足,不容忽视,需进一步完善,现提出如下建议。

4.1 医院要建立长期规划与远景目标 绩效管理是一个不断制订计划、实施、考评与修正的螺旋上升过程,虽然绩效管理与医院利益直接相关,但绩效管理的目的绝不是简单的利益分配,而是促进医院的长远发展和员工的不断成长。只有建立长期规划与远景目标,并在其指导下进行管理实践,才有利于医院管理的可持续发展。

4.2 加强绩效管理中的沟通 绩效管理过程中沟通无处不在,绩效计划、实施、检查与行动各环节中都要加强沟通,只有重视到沟通与激励的重要性,充分调查了解员工的意见,并着实采纳意见,让医护人员感受到被理解被信任,才有利于激发他们的积极性,保证医院绩效管理的实施。

4.3 绩效管理不等同于绩效考核 绩效考核是绩效管理中的关键环节,但绩效管理更侧重绩效实施过程的沟通与考评结果的应用^[10]。把考核结果与对员工的激励相结合,运用在薪资、培训、职业生涯管理等方面。注重过程管理,要通过考评结果探索管理工作中的问题根源,促进绩效不断提高和改善,促进持续发展。

4.4 确保考核的权威性 要确保考核的权威性,既要做到公平、公正考核,公开考评结果,又要让考核结果与利益分配联系

起来,与评优评先、竞争上岗相结合。

参考文献

[1] 孔令大,刘国恩,刘明,等. 公立医院管理体制改革的改革研究[J]. 中国卫生事业管理,2014,31(3):164-168.
 [2] 单文卫. 新医改背景下公立医院绩效管理模式的探讨[J]. 医学与社会,2012,25(1):58-60.
 [3] 阚全程. PDCA 循环在医院战略管理中的运用[J]. 中国医院管理,2010,29(8):47-49.
 [4] 王留明,喻娟. PDCA 循环在社区卫生绩效管理中的应用[J]. 当代医学,2013,19(21):16-17.
 [5] 杨文士. 管理学[M]. 3 版. 北京:中国人民大学出版社,2009:42-43.
 [6] 宋萍,张际,李廷玉,等. 医院临床科室绩效评价模型的构建与应用[J]. 现代医院管理,2010,8(3):35-38.
 [7] 何雅静,吴思洋,孙静. 公立医院绩效考核方法研究[J]. 中国卫生经济,2013,32(6):79-81.
 [8] 李廷玉,张际,宋萍,等. 构建公立三级甲等医院绩效目标指标体系的探讨[J]. 重庆医学,2010,39(20):2821-2822.
 [9] 戴文婷,时勤,韩晓燕,等. 奖励的价值导向对绩效反馈效果的影响[J]. 心理科学,2013,36(6):1451-1457.
 [10] 姜珂身,冯国忠. 绩效反馈在绩效考核体系中的应用分析[J]. 现代商贸工业,2012(10):81-82.

(收稿日期:2014-10-11 修回日期:2015-02-16)

(上接第 1712 页)

pathways in health and disease[J]. Tissue Antigens, 2004,64(3):215-225.
 [14] Tedla N, Gibson K, McNeil HP, et al. The co-expression of activating and inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in rheumatoid synovium[J]. Am J Pathol, 2002, 160(2):425-431.
 [15] Tedla N, An H, Borges L, et al. Expression of activating and inhibitory leukocyte immunoglobulin-like receptors in rheumatoid synovium: correlations to disease activity[J]. Tissue Antigens, 2011,77(4):305-316.
 [16] Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, et al. Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis[J]. Genes Immun, 2008,9(3):214-223.
 [17] Tenca C, Merlo A, Merck E, et al. CD85j (leukocyte Ig-like receptor-1/Ig-like transcript 2) inhibits human osteoclast-associated receptor-mediated activation of human dendritic cells[J]. J Immunol, 2005,174(11):6757-6763.
 [18] Lefebvre S, Antoine M, Uzan S, et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G anti-

gen and expression of the ILT2 inhibitory receptor in human breast cancer[J]. J Pathol, 2002,196(3):266-274.

[19] Lee DJ, Sieling PA, Ochoa MT, et al. LILRA2 activation inhibits dendritic cell differentiation and antigen presentation to T cells[J]. J Immunol, 2007,179(12):8128-8136.
 [20] Vlad G, Piazza F, Colovai A, et al. Interleukin-10 induces the upregulation of the inhibitory receptor ILT4 in monocytes from HIV positive individuals[J]. Hum Immunol, 2003,64(5):483-489.
 [21] Beinhauer BG, McBride JM, Graf P, et al. Interleukin 10 regulates cell surface and soluble LIR-2 (CD85d) expression on dendritic cells resulting in T cell hyporesponsiveness in vitro[J]. Eur J Immunol, 2004,34(1):74-80.
 [22] 李彩霞,徐元品,邹子宏,等. 麻风患者治愈后外周血 Th17 及 Treg 细胞的检测[J]. 中国皮肤性病杂志,2013,27(3):243-245.
 [23] 李彩霞,徐元品,邹子宏,等. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞在麻风病中的水平和意义[J]. 中国免疫学杂志, 2013,29(2):158-160.

(收稿日期:2014-11-14 修回日期:2015-01-12)