

间充质干细胞在造血干细胞移植中的作用*

蒋 曲 综述,张红宾 审核

(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

[关键词] 间充质干细胞;造血干细胞移植;移植物抗宿主病

[中图分类号] R318

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)36-5164-04

造血干细胞移植(HSCT)是治疗血液系统恶性疾病的有效手段,由于造血恢复延迟、免疫重建缓慢及移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)等,均影响移植成败。作为造血微环境的重要组成部分的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)来源广泛、取材方便、可进行体外扩增,可分泌多种细胞因子,能够促进造血,具有免疫调节能力,使其在移植中存在应用潜力。

1 间充质干细胞的生物学特性及功能

1.1 间充质干细胞的来源 间充质干细胞来源于中胚层,存在于骨髓、脂肪、脐血、脐带、胎肝等组织,是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的干细胞。MSCs 具有基质细胞特性,能分泌多种细胞因子,支持骨、软骨、肌肉、韧带、肌腱、脂肪等间质组织再生。间充质干细胞在塑料培养瓶中贴壁生长,且早于其他细胞,利用此特性可对其进行分离、培养。目前,多采用 10%胎牛血清的 L-DMEM 培养基进行培养,近年来逐渐使用无血清培养基。传代培养至 P3 代时进行免疫表型分析、染色体核型分析。Gottipamula 等^[1]研究发现无血清培养基培养的 MSCs 的基本形态学未发生变化,表型未改变,传代增殖能力较强,无异种蛋白的混入,抑制 T 细胞增殖作用更明显。并且冷冻保存不会改变间充质干细胞的特性,包括免疫原性和免疫调节能力等^[2],临床上可以按需求量输入 MSCs。

1.2 MSCs 的表面标志 随着分子技术的发展,对 MSCs 表面标记的认识逐渐深入,经流式细胞分析,MSCs 表面均表达 CD29、CD44、CD59、CD73、CD90、CD105、CD166、CD106、CD146、CD49、CD124、CD71 以及一些其他表面蛋白。但不表达 CD3、CD11b、CD45、CD34、CD19、CD14、CD28、CD33、CD38、CD56、CD117,同时,也不表达 HLA-DR、CD40、CD40L、CD80、CD86 等,低表达组织相容性复合体 I (MHC-I),不表达 MHC-II 抗原。MSCs 传代培养后,免疫表型检测细胞表面 CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、HLA-ABC、CD31、CD45、HLA-DR 及 CD34 抗原表达。

1.3 MSCs 的低免疫原性和免疫抑制性 细胞免疫的主要机制是 T 细胞对异种抗原的识别:(1)直接识别,CD8⁺ 细胞或 CD4⁺ Th 细胞识别结合抗原;(2)间接识别,受体的抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)将异种抗原处理成多肽,通过自身 MHC 分子提呈给未致敏的 T 细胞。MSCs 免疫原型低,不表达 MHC-II 和 CD40、CD40L、CD80、CD86 等。将 MSCs 加入同种异体刺激引起的淋巴细胞反应体系中,可以使 T 淋巴细胞的增殖明显被抑制,来源于无关第三者的 MSCs 同

样能产生此效应, MSCs 的抑制作用是非 MHC 特异性的,分化的 MSCs 与未分化的 MSCs 同样对 T 细胞有抑制作用^[3]。Nold 等^[4]研究不同条件下培养的 MSCs 的生长情况及性质变化,发现 MSCs 抑制 T 细胞增殖,且缺氧环境能够促进 MSCs 增殖而不改变 MSCs 的功能和免疫表型。经过 γ 射线处理后的 MSCs 增殖能力下降,但抑制 T 细胞的作用依然存在,且无致瘤性。Aggarwal 等^[5]通过共培养人 MSCs 的亚群检测 MSCs 的免疫调节功能。发现 MSCs 抑制成熟 DC1 产生 TNF- α ,促进成熟 DC2 分泌 IL-10;抑制 Th1 细胞分泌 IFN- γ ,而促进 Th2 分泌 IL-4; MSCs 还可抑制 NK 细胞分泌 IFN- γ 。MSCs 通过产生可溶性因子损害 IgM、IgG、IgA,抑制 B 细胞的分化,同时抑制 B 细胞分泌趋化因子的功能,从而影响 B 细胞的趋化作用,而 B 细胞协同刺激分子的表达和细胞因子的产生不受 MSCs 的影响^[6]。

2 间充质干细胞在造血干细胞移植中的应用

2.1 MSCs 的可移植性 MSCs 的低免疫原性使其在移植中容易存活。Chapel 等^[7]利用 γ 射线照射致动物多器官损伤,将标记的 HLA 不相合的异基因 MSCs 与造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)一同输注,在受损的肌肉、皮肤、骨髓、内脏等都检测到标记的 MSCs,表明 MSCs 移植不存在 HLA 屏障,移植后可广泛分布于非造血组织,促进组织修复。

2.2 MSCs 促进造血干细胞植活及造血重建 移植前经多次大剂量放疗后,骨髓造血微环境尤其是基质细胞严重受损,难以恢复,导致造血和免疫重建困难, HSC 植入失败。MSCs 通过细胞间接触,诱导 HSC 表达归巢受体,分泌多种生长因子和趋化因子支持造血。MSCs 产生干细胞因子(SCF)、白血病抑制因子(LIF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、酪氨酸激酶受体配基(Flt-3)、IL-6、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)和血管内皮生长因子(VEGF)等^[8]。大部分细胞因子都具有促进 HSC 增殖和分化作用, MSCs 还可与 HSC 相互接触而起支持作用。同时, MSCs 在适当的诱导条件下可向基质细胞分化,弥补了基质细胞损伤所致的造血功能障碍。De Lima 等^[9]研究共移植脐带血和体外扩增的 MSCs 的植活情况,与单纯移植脐带血比较,实验组中性粒细胞平均植活时间为 15 d,对照组 22 d;血小板平均植活时间分别为 42 d 和 49 d;第 26 天时,实验组中性粒细胞累计植活率为 88%,对照组为 53%;第 60 天时,血小板累计植活率分别为 71%和 31%。表明体外扩增的 MSCs 同脐带血输注,可促进脐带血移植植活。Wang 等^[10]研究肯定了半相合 HSCT 联合

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81502117);重庆市科委自然科学基金资助项目(cstc2013jcyjA10078)。 作者简介:蒋曲(1990—),在读硕士,主要从事临床血液内科研究。

MSCs 输注治疗复发难治性血液病的有效性。Chen 等^[11]研究发现 MSCs 促进 HSC 植活并加速造血恢复, MSCs 分泌 SDF-1 使 HSC 通过 SDF-1/CXCR4 轴进入骨髓, HOXB4 可促进 HSC 自我更新。MSCs 分泌的 SDF-1 和 HOXB4 均能促进射线照射后的小鼠的造血恢复, WBC、PLT、HGB 在外周及骨髓中均快速恢复。Gan 等^[12]利用脐带间充质干细胞治疗小鼠经辐射后 ARS(acute radiation syndrome)导致的全血细胞减少和多器官功能衰竭, 发现 MSCs 能够促进造血恢复, 提高小鼠生存率。

2.3 间充质干细胞对移植抗宿主病的预防和治疗 GVHD 是由供者免疫活性 T 细胞介导的, 与免疫功能低下的受者的抗原反应并导致受者器官损害的全身性疾病, 分为急性(acute graft versus host disease, aGVHD)、慢性(chronic graft versus host disease, cGVHD)两类, 严重影响造血干细胞移植后患者生存率、生活质量和移植疗效。供者 T 淋巴细胞广泛浸润至受者靶器官, 如肠道、肝脏及皮肤等, 识别受体的 APC 所呈递的组织相容性抗原, 并分泌多种细胞因子, 对受者组织或器官进行攻击。GVHD 的发病机制涉及各种因素的相互作用, 包括预处理的组织损伤、炎症细胞因子释放、APC 的活化、胸腺损伤和 T、B 淋巴细胞的免疫性效应, 最终导致移植抗宿主病靶器官损害。MSCs 具有免疫调节作用, 能够诱导免疫耐受, 为 MSCs 减轻及防治 GVHD 提供了分子基础, 适量的 MSCs 在异基因造血干细胞移植中可以降低 GVHD 的严重程度和发生率, MSCs 的免疫抑制作用使其对 GVHD 还有一定的治疗作用。

2.3.1 MSCs 对 GVHD 的预防 Kuzmina 等^[13]通过临床随机对照试验研究 MSCs 对 HSCT 后 aGVHD 的作用, 发现 HSCT 组 II ~ IV 级 aGVHD 发生率为 38.9%, MSCs 与 HSC 共移植组为 5.3% ($P=0.002$)。Wu 等^[14]应用 MSCs 与单倍体 HSC 联合输注治疗 50 例复发难治性血液系统恶性疾病, HSCT 成功植活, 无 MSCs 相关不良反应, 且 MSCs 减少了严重性 GVHD 的发生。

2.3.2 MSCs 对 aGVHD 的治疗 一些临床试验也表明, MSCs 可以治疗已发生的 GVHD。Le Blanc 等^[15]用 MSCs 治疗 55 例 HSCT 后发生激素抵抗性的 aGVHD 的患者, 39 例患者得到缓解。MSCs 来源于 HLA 全相合亲属、HLA 半相合亲属及无关的第三者, 供者年龄 1~67 岁, 平均 36 岁。27 例患者一个剂量单位的 MSCs, 28 例接受 2 个及以上计量单位的 MSCs, 其中, 15 例(15/28)输注的 MSCs 来源于 2 个及以上的供者。研究表明 MSCs 供者年龄、HLA 相合程度及 MSCs 移植前是否已接受其他治疗对治疗效果无影响。输注 MSCs 后完全缓解的患者, 1 年后移植相关死亡率较低, 2 年生存率高于部分缓解甚至不缓解的患者。输注 MSCs 后, 未发现患者近期或远期的不良反应。Zhao 等^[16]基于自愿原则将 47 例难治性 aGVHD 的患者分为 MSCs 治疗组($n=28$)和对照组($n=19$), 临床试验证实来源于第三方的 MSCs 同传统的免疫抑制剂一起使用对难治性 aGVHD 的治疗是安全有效的, MSCs 可能降低 cGVHD 的发生率和严重程度, 而不增加感染率和肿瘤复发的风险。

2.3.3 MSCs 对 cGVHD 治疗 MSCs 在治疗 aGVHD 方面已经取得一定疗效, 近年来不少研究者研究 MSCs 对 cGVHD 的治疗效果, 张乐施等^[17]输注 MSCs 治疗 12 例难治性

cGVHD 患者, 累及器官包括全身皮肤、关节、肺脏、肝脏、口腔、眼睛等, 3 例获得完全缓解, 6 例获得部分缓解, 总有效率为 75% (9/12)。MSCs 输注前后 CD4/CD8、CD4⁺ CD25⁺、FOXP3⁺、FOXP3⁺ CD4⁺ 及 FOXP3⁺ CD25⁺ 比例均显著升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), CD19⁺ 细胞比例无明显改变。Zhou 等^[18]应用骨髓腔内注入 MSCs 治疗 4 例难治性硬皮病样 cGVHD, 中位随访时间为 14.1 个月, 4 例患者均获得临床症状改善。Weng 等^[19]对 19 例难治性 cGVHD 患者给予 MSCs 治疗, 结果显示, 73.7% (14/19) 的患者得到缓解, 4 例完全缓解, 10 例部分缓解; 其中口腔黏膜、胃肠道、肝脏和皮肤获得较佳临床治疗效果。存活的 14 例患者中 5 例停用免疫抑制剂, 5 例减量超过 50%。随访时间为 81~1 294 d, 中位随访时间为 697 d, 2 年生存率达 77.7%, 明显高于历史对照组。同时发现, 患者在输注 MSCs 后, CD8⁺ CD28⁻ T 淋巴细胞比例升高, CD8⁺ CD28⁺ T 淋巴细胞比例下降以及 CD8⁺ CD28⁻ / CD8⁺ CD28⁺ 比值有显著上升的趋势。提示 CD8⁺ CD28⁻ 调节性 T 淋巴细胞亚群可能比 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 淋巴细胞亚群更能有效抑制 T 淋巴细胞增殖和活化。赖沛龙等^[20]研究应用体外扩增 MSCs 治疗难治性 cGVHD 相关性干眼, 表明 MSCs 发挥强大的免疫调节作用, 其机制可能是通过诱导 maDC 生成具有调节功能的新型 Jagged2highCD11bhigh MSC-DCreg, 进而经高分泌细胞因子 IL-10、TGF- β , 低分泌 IL-6、IL-12, 恢复 Th17 与 Treg 细胞的平衡, 从而促进 cGVHD 相关性干眼患者免疫病理的恢复。随后, Weng 等^[21]应用 MSCs 治疗 cGVHD 相关性干眼症, 发现 MSCs 能够通过提高 CD8⁺ CD28⁻ T 细胞水平调节免疫, 改善继发于 cGVHD 的干眼症症状。MSCs 共培养可促进 CD8⁺ T 细胞分化为 CD8⁺ CD28⁻ T 细胞, 从而调节 Th1、Th2 的平衡, 治疗有效的患者体内, Th1 分泌的细胞因子水平较高, 如 IL-2、IFN- γ , 而 Th2 分泌的 IL-10、IL-4 则较低。

2.4 MSC 在 HSCT 中与感染的关系 由于 MSCs 的免疫抑制作用, 研究者们提出 MSCs 可能增加患者感染风险。HSCT 后患者免疫功能缺陷, 巨细胞病毒(CMV)特异性细胞毒 T 细胞和辅助 T 细胞反应缺乏, 不能清除感染和产生免疫保护, 易发生 CMV 活动性感染, 而 MSCs 进一步抑制患者免疫功能, 可能增加肺部感染概率。韩冬梅等^[22]研究 MSCs 在单倍体移植中对感染的影响, 对 83 例单倍体造血干细胞移植患者的术后感染情况进行了监测, 其中, 单纯单倍体造血干细胞移植(HSCT) 42 例, 单倍体造血干细胞移植联合 MSCs 输注(HSCT+MSCs) 41 例。结果显示, HSCT 组共有 21 例合并肺部感染, 发生率为 50%; HSCT 联合 MSCs 输注组有 15 例合并肺部感染, 其发生率为 37%。MSCs 输注在单倍体造血干细胞移植过程中并未增加肺部感染及 CMV 感染概率。另外, HSCT 组 2 例(2/42)死于肺部感染, HSCT+MSCs 组 4 例(4/41)死于肺部感染, 两组比较差异无明显统计学意义 ($P=0.396$), MSCs 输注不增加肺炎相关性死亡率。考虑 HSCT 本身预处理强度大, 抗排异药物作用强, 感染发生率较高, MSCs 在其中的免疫调节作用相对不明显。再者, 输入体内的 MSCs 大部分在短时间内死亡, 免疫调节作用持续时间短, 同时 MSCs 促进植活, 缩短粒系植入时间, 进而缩短了感染时间窗。然而, Moermants 等^[23]随访 30 例 HSCT 联合输注 MSCs 的患者与 28 例 HSCT 患者, 发现共移植组 1 年内累计肺部感染率

(48%)较单纯 HSCT 组(15%)高($P < 0.01$),且 MSCs 组真菌感染明显增加,而 CMV 感染无明显差异。

2.5 MSCs 与血液系统恶性肿瘤复发的关系 MSCs 通过细胞间的相互影响作用和可溶性因子,抑制异基因 T 细胞的增殖及免疫反应,而受抑制的 T 细胞可能削弱移植抗肿瘤效应。Ning 等^[24]通过小样本临床对照试验发现,间充质干细胞与造血干细胞共移植组原发疾病复发率为 60%(6/10),明显高于对照组 20%(3/15)。且 MSCs 组恶性肿瘤中位复发时间早于对照组。Liu 等^[25]进行临床随机对照试验表明,共移植组原发疾病复发率为 12.8%,2 年生存率为 69.7%,对照组复发率为 9.3%,2 年生存率为 64.3%。

3 展望与问题

近来越来越多的临床实践表明,体外扩增的 MSCs 能够成功植入体内,在异基因造血干细胞移植中,MSCs 对 HSC 有协同作用和免疫抑制作用,能促进植活并减少 GVHD 的发生。学者们也理论和实践等各方面证实了 MSCs 使用的安全性和可行性。但目前仍有不少问题,MSCs 在治疗 GVHD 的同时是否削弱了抗肿瘤效应,增加了感染机会,如何平衡抗 GVHD 作用和抗肿瘤效应,有待大量的实验研究和临床试验以明确;MSCs 的培养体系对人体的影响;MSCs 制备流程的规范化以及 MSCs 给药时机、剂量、给药途径、给药间隔和疗程,骨髓腔注入 MSCs 效果是否优于静脉输注等问题,均有待临床试验验证。

参考文献

- [1] Gottipamula S, Ashwin KM, Muttigi MS, et al. Isolation, expansion and characterization of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in serum-free conditions[J]. Cell Tissue Res, 2014, 356(1): 123-135.
- [2] Luetzkendorf J, Nerger K, Hering J, et al. Cryopreservation does not alter main characteristics of good manufacturing process-grade human multipotent mesenchymal stromal cells including immunomodulating potential and lack of malignant transformation[J]. Cytotherapy, 2015, 17(2): 186-198.
- [3] Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells[J]. Exp Hematol, 2003, 31(10): 890-896.
- [4] Nold P, Hackstein H, Riedlinger T, et al. Immunosuppressive capabilities of mesenchymal stromal cells are maintained under hypoxic growth conditions and after gamma irradiation[J]. Cytotherapy, 2015, 17(2): 152-162.
- [5] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses[J]. Blood, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [6] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. Blood, 2006, 107(1): 367-372.
- [7] Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, et al. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome[J]. J Gene Med, 2003, 5(12): 1028-1038.
- [8] 吕璐璐, 刘拥军, 许贞书, 等. 脐带源间充质干细胞的分离和生物学性状[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40(2): 99-104.
- [9] De Lima M, McNiece I, Robinson SN, et al. Cord-blood engraftment with ex vivo mesenchymal-cell coculture[J]. N Engl J Med, 2012, 367(24): 2305-2315.
- [10] Wang ZH, Wu XX, Cao YB, et al. Clinical analysis of high risk and refractory malignant hematologic diseases treated with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation combined with umbilical cord mesenchymal stem cells using modified conditioning regimen[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2013, 21(5): 1224-1227.
- [11] Chen T, Zhang P, Fan W, et al. Co-transplantation with mesenchymal stem cells expressing a SDF-1/HOXB4 fusion protein markedly improves hematopoietic stem cell engraftment and hematogenesis in irradiated mice[J]. Am J Transl Res, 2014, 6(6): 691-702.
- [12] Gan J, Meng F, Zhou X, et al. Hematopoietic recovery of acute radiation syndrome by human superoxide dismutase-expressing umbilical cord mesenchymal stromal cells[J]. Cytotherapy, 2015, 17(4): 403-417.
- [13] Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease—a phase II study[J]. Stem Cells Int, 2012: 968213.
- [14] Wu Y, Wang Z, Cao Y, et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy [J]. Ann Hematol, 2013, 92(12): 1675-1684.
- [15] Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study[J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1579-1586.
- [16] Zhao K, Lou R, Huang F, et al. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(1): 97-104.
- [17] 张乐施, 刘启发, 黄科, 等. 间充质干细胞治疗糖皮质激素耐药性慢性移植抗宿主病临床疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(7): 542-546.
- [18] Zhou H, Guo M, Bian C, et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(3): 403-412.
- [19] Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(12): 1732-1740.

- [20] 赖沛龙. 间充质干细胞调控 Th17/Treg 平衡治疗 cGVHD 相关干眼的临床与实验研究[D]. 广州:南方医科大学, 2012.
- [21] Weng J, He C, Lai P, et al. Mesenchymal stromal cells treatment attenuates dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(12):2347-2354.
- [22] 韩冬梅, 王志东, 丁丽, 等. 脐带间充质干细胞在单倍体相合造血干细胞移植中对肺部感染的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4):1084-1088.
- [23] Moermants C, Lechanteur C, Baudoux E, et al. Impact of cotransplantation of mesenchymal stem cells on lung function after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning[J]. *Transplantation*, 2014, 98(3):348-353.
- [24] Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):593-599.
- [25] Liu KY, Chen YH, Zeng Y, et al. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(10):1679-1685.

(收稿日期:2015-06-30 修回日期:2015-08-29)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.36.042

Th17 细胞及其相关的细胞因子在急性移植物抗宿主病中的作用*

唐伦综述, 高蕾, 张曦[△]审校

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

[关键词] 造血干细胞移植; 辅助性 T 细胞 17; 急性移植物抗宿主病

[中图分类号] R457

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)36-5167-04

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是现如今治疗多种血液系统恶性疾病的重要手段,急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)是其常见的并发症,同时也是导致早期移植相关死亡的主要因素,严重影响了患者的生存时间和生存质量。因此,临床上迫切需要解决这一问题。aGVHD是在 allo-HSCT 术后 100 d 以内产生的一种特异免疫现象。其特点是过度的炎症反应,即当炎性细胞因子增加时,供体 T 淋巴细胞活化和识别宿主抗原,攻击宿主细胞和组织并产生更多的炎性细胞因子,从而导致宿主体内各细胞因子的分泌失去平衡,造成 aGVHD,即“细胞因子风暴”理论^[1]。新发现的辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)是一种不同于 Th1 和 Th2 的 CD4⁺ T 细胞亚群,白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)是其主要的效应分子,而 Th17 细胞及其相关的细胞因子与 aGVHD 的关系目前仍然存在很大争议,部分研究表明 Th17 细胞能够促进 aGVHD 的发生^[2-6],但也有研究表明在 Th17 细胞缺失时受者的 aGVHD 表现反而加重,从而提出 Th17 细胞可能是一种保护性因素。本文就现阶段 Th17 细胞及其相关的细胞因子在同种异基因造血干细胞移植术后 aGVHD 中的作用作一综述。

1 Th17 细胞及其相关的细胞因子

在造血干细胞移植后的早期阶段,同种异体反应性 T 细胞产生的炎性细胞因子通过诱导免疫细胞的活化在 aGVHD 的发生过程中发挥关键作用,并且造成组织的直接损伤。活化的 CD4⁺ T 细胞可以分化为具有独特功能特征的不同类型的

辅助细胞(Th1、Th2、Th17 以及 Treg 细胞),这些亚群在不同靶组织的 aGVHD 中起到不同甚至相反的作用。IL-1、IL-2、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)等是促进 aGVHD 发生、发展的重要细胞因子,其主要由 Th1 淋巴细胞所分泌,而由 Th2 淋巴细胞所产生的细胞因子如 IL-4、IL-10 等,则主要通过抑制 Th1 细胞的活化从而达到抑制 aGVHD 发生、发展的目的。在研究实验性变应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)的过程中发现了 Th17 细胞,其主要通过促进炎症细胞因子、趋化因子等的释放来参与机体的各种免疫和炎症过程,从而刺激 IFN- γ 的启动并产生抗体。Th17 细胞的分化需要转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-6 的参与,它具有产生 IL-17、IL-21 和 IL-22 等细胞因子的作用^[7],这些细胞因子与同种异体组织排斥反应及 aGVHD 的产生和发展相关^[8]。目前,研究认为 Th17 细胞在自身免疫性疾病特别是中枢神经系统自身免疫病、抗感染免疫和移植免疫中发挥重要的调节作用^[9]。

2 Th17 细胞与 aGVHD

aGVHD 主要由供者 T 淋巴细胞和炎性细胞因子所诱导,对宿主细胞和靶器官产生攻击,从而使患者出现皮肤、胃肠道、肝脏等损害。既然, Th17 细胞在适应性免疫和机体天然免疫中发挥重要调节作用,那么,该细胞在 aGVHD 中是否也发挥重要的作用呢? 目前, Th17 细胞在 aGVHD 发病中的作用尚未取得共识,不同研究组甚至得出相反的结论。

2.1 Th17 细胞和 Treg 细胞动态平衡的调节 Treg 细胞是共表达 CD4、CD25 和 Foxp3 的 T 细胞亚型,在成人外周血中