

巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬与免疫调节

杨春青, 薛庆节 综述, 白波 审阅

(济宁医学院 神经生物学研究所, 济宁 272067)

摘要: 巨噬细胞, 作为机体的专职高效吞噬细胞, 在凋亡细胞的清除方面起着非常重要的作用, 进而对凋亡细胞诱导的免疫反应也产生了举足轻重的影响。机体产生的自身抗原由巨噬细胞吞噬后向抗原特异性 T 细胞的提呈在免疫应答或维持自身免疫耐受中起着至关重要的作用。相反, 凋亡细胞的吞噬通路异常则有可能导致系统性或器官特异性自身免疫性疾病的发生。本文综述了巨噬细胞吞噬凋亡细胞之后对机体免疫调节的影响, 特别是凋亡细胞被吞噬之后在自身免疫性疾病与免疫耐受方面的影响。

关键词: 巨噬细胞; 凋亡细胞; 免疫应答; 免疫耐受

中图分类号: R392.9

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2017)04-0350-04

机体组织细胞不断地通过细胞凋亡进行更新, 继而产生了大量的凋亡细胞。专职吞噬细胞中的巨噬细胞则可以快速有效地识别并吞噬掉这些凋亡细胞, 进而阻止凋亡细胞内潜在毒素或免疫原性物质的释放, 避免了自身免疫反应的发生^[1-3]。吞噬细胞快速高效地清除凋亡细胞, 在机体的发育、组织稳态及免疫反应中均起着非常重要的作用^[2]。

凋亡细胞被吞噬细胞吞噬后不会轻易地在吞噬细胞中消失, 吞噬细胞要对凋亡细胞进行加工处理并提呈凋亡细胞相关抗原给特异性 T 细胞, 这在抗炎反应以及诱导和维持外周免疫耐受中起着非常重要的作用^[3-5]。反之, 凋亡细胞的清除途径异常则会导致系统性和器官特异性自身免疫性疾病的发生。本文仅就巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬与免疫调节之间的关系, 尤其是巨噬细胞吞噬凋亡细胞之后在自身免疫性疾病和免疫耐受方面的影响作一简要综述。

1 巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬

专职吞噬细胞和非专职吞噬细胞通过执行吞噬功能来完成对凋亡细胞的清除。而专职吞噬细胞中的巨噬细胞, 具有较强的吞噬功能并能快速迁移,

广泛地渗透到各种组织中去^[6]。巨噬细胞与凋亡细胞之间具有许多相互作用的分子, 这些分子的互作导致了巨噬细胞对凋亡细胞的识别与吞噬。

1.1 巨噬细胞吞噬受体与凋亡细胞相关配体 目前已经发现了一系列的巨噬细胞吞噬受体、凋亡细胞相关配体以及介导他们之间相互作用的桥梁分子。巨噬细胞吞噬受体主要有表达在巨噬细胞上的清道夫受体 CD36、CD14、PSR、Tim4、整合素、补体受体、免疫球蛋白超家族分子等; 凋亡细胞上的相关配体主要是一些脂质、碳水化合物和蛋白质等, 但最显著的是暴露在细胞膜外侧的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS); 而介导凋亡细胞和巨噬细胞之间相互结合的可溶性桥梁分子主要有 C1q、C3b、CRP、MBL、MFG-E8、Gas6、MerTK 等^[4, 7]。

凋亡细胞具有明显的不同于活细胞的特征^[8]。正常活细胞表面具有一些重要的保护性信号分子, 机体免疫系统利用此信号分子来区分侵入的外源性危险因素: 如表达在组织细胞上的 CD47, 是一种自身识别标志, 在未凋亡细胞中其呈点状聚集在细胞表面的脂质筏中, 与表达在巨噬细胞表面的免疫受体 SIRP α 相互作用, 启动巨噬细胞吞噬活细胞的抑制信号, 阻止了巨噬细胞对活细胞的吞噬; 而在细胞凋亡时, CD47 则分散在细胞的质膜中, 其与 SIRP α 的相互作用力被削弱, 导致凋亡细胞被巨噬细胞所吞噬^[9]; PS 位于正常细胞膜的内侧, 但在细胞凋亡早期, PS 则从细胞膜的内侧翻转到细胞膜的表面, 暴露在细胞外环境中, 触发了吞噬

收稿日期: 2017-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(31271243); 山东省高等学校科技计划项目(J15LE19); 济宁医学院青年基金项目(JYQ14KJ17); 济宁市科技发展计划项目(2016-56-85)

作者简介: 杨春青(1975-), 女, 硕士, 主要从事细胞免疫学与分子生物学方面的基础研究(E-mail: yeqangel@126.com)

通信作者: 白波(E-mail: bbai@mail.jnmc.edu.cn)

细胞对它们的识别与吞噬；表达在凋亡细胞上的 CD31 可促进巨噬细胞对凋亡细胞的定位与摄取。

1.2 巨噬细胞清除凋亡细胞的步骤 巨噬细胞有效清除凋亡细胞是通过以下几个步骤完成的：首先凋亡细胞与巨噬细胞接触，其次巨噬细胞对凋亡细胞进行特异性识别与吞噬，最后巨噬细胞对吞入的凋亡细胞进行体内降解。这些过程都与抑炎性细胞因子的释放以及自身耐受的诱导密切相关^[4, 10-11]。在巨噬细胞与凋亡细胞之间的相互接触及巨噬细胞对凋亡细胞的识别步骤中发挥作用的有效信号主要是“Find-me”信号、“Eat-me”信号、“Don't eat-me”信号，如图 1 所示。“Find-me”信号主要有诱导巨噬细胞向凋亡细胞迁移的单核化学引诱物趋化因子 MCP-1、溶血卵磷脂，以及具有促进吞噬功能的可

溶性分子膜联蛋白 I 等。“Eat-me”信号主要是细胞发生凋亡时位于凋亡细胞表面并且有利于巨噬细胞直接识别的可溶性氨基酸基序，如 PS 的外翻、核物质的暴露、大分子氧化位置的改变、糖基化的改变、钙网织蛋白的暴露与重新分布等。许多巨噬细胞受体，如清道夫受体、整合素、固有免疫蛋白质等不但参与了巨噬细胞对凋亡细胞的识别，而且在巨噬细胞对凋亡细胞的清除中也起着举足轻重的作用。一些桥梁分子，如 MBL、C1q，则能识别侵入的病原菌并意识到自身的改变。这种双重属性在机体防御病原体的入侵以及对自身衰老退变细胞的清除中均显示了重要的作用。“Don't eat-me”信号则是防止巨噬细胞吞噬正常活细胞的抑制者，如 CD47、CD31、CD46 等。

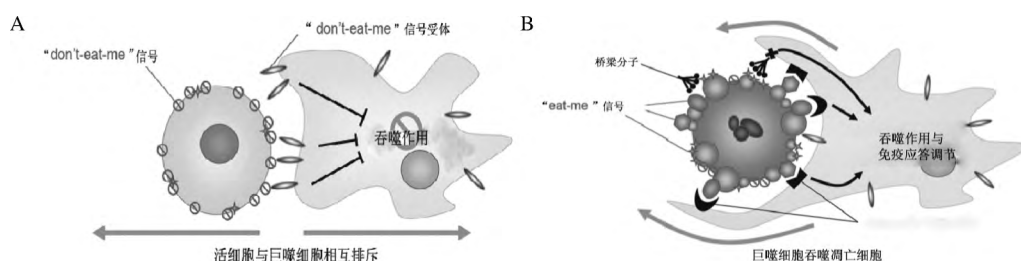


图 1 巨噬细胞与正常活细胞及凋亡细胞之间的相互作用^[11]

2 吞噬凋亡细胞后的巨噬细胞对免疫调节的影响

巨噬细胞清除凋亡细胞所导致的结果主要是抗炎、免疫耐受与免疫应答作用^[3, 10]。不同的结果源于巨噬细胞吞噬凋亡细胞时所处的条件不同，如凋亡细胞的诱导条件、巨噬细胞的类型、巨噬细胞捕获凋亡细胞的受体特点以及巨噬细胞吞噬凋亡细胞时所处环境等。巨噬细胞上特定受体的特异性配体诱导了潜在的免疫耐受信号，然而，巨噬细胞也能有效地加工处理并提呈凋亡细胞相关抗原给其特异性 T 细胞^[6, 12]。

2.1 正常巨噬细胞吞噬凋亡细胞后对免疫调节的影响 巨噬细胞在清除凋亡细胞与坏死细胞方面均发挥着非常重要的作用。巨噬细胞对凋亡细胞的清除是一种抗炎性应答^[9, 13-14]，而对坏死细胞的应答则常常被认为是一种促炎性应答^[15]。然而，当巨噬细胞对凋亡细胞的清除发生缺陷时，未被清除掉而持久存在的凋亡细胞则会诱导自身免疫性疾病的发生^[12]。

一般情况下，可能是免疫系统接收了组织损伤

部位来源的“危险”信号而诱导了致病性免疫反应的发生。体外巨噬细胞吞噬坏死细胞后刺激 OVA 特异性 T 细胞增殖的能力较强，而吞噬凋亡细胞后则具有很弱的刺激 OVA 特异性 T 细胞增殖的能力。导致二者区别的原因是巨噬细胞吞噬坏死细胞比吞噬凋亡细胞后其共刺激分子 CD40 的表达明显升高，而吞噬凋亡细胞之后却分泌了高水平的免疫抑制性细胞因子 TGF- β 1。因此，此结果表明巨噬细胞吞噬坏死细胞之后提呈抗原给其特异性 T 细胞并具有较强的刺激 T 细胞增殖的能力，是由于其 CD40 在短时间内上调，而吞噬凋亡细胞之后不能作为有效的抗原提呈细胞，则是因为其分泌了大量的抑制性细胞因子^[13, 16]。我们的体外实验也证实了巨噬细胞吞噬凋亡细胞后刺激 OVA 特异性 T 细胞的增殖能力很弱。但文献报道小鼠红髓 CD68⁺ F4/80⁺ 巨噬细胞不但具有启动 T 细胞与核小体抗原相互作用的能力，而且吞噬凋亡细胞后还具有较强的提呈相关抗原给其特异性 T 细胞并刺激 T 细胞增殖的能力^[6, 12]，说明巨噬细胞吞噬凋亡细胞后具有较强的抗原提呈功能。这充分说明了不同条件下巨噬细胞吞噬凋亡细胞后所导致的结果

不同。

2.2 特异性巨噬细胞吞噬凋亡细胞后对免疫调节的影响 巨噬细胞是最高效的清道夫细胞。一些促炎性刺激可以使其活化,作为抗原提呈细胞提呈外源性抗原给其特异性 T 细胞。近期研究表明,在慢性阻塞性肺部疾病、哮喘、囊性纤维化以及腺苷酸酶缺陷症中发现的来源于胚胎的异常的肺泡样巨噬细胞,比来源于骨髓的巨噬细胞具有更强的吞噬细菌与凋亡细胞的能力,这些巨噬细胞,在正常机体气道中可以存活至少 4 周,而在急性肺损伤中可以吞噬中性粒细胞,增强肺组织的修复能力,促进腺苷酸酶缺陷症小鼠的存活,回输这种巨噬细胞的动物不会发展成异常的病理学特征或畸胎瘤^[17];巨噬细胞表达的环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)/前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和肝生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)在组织修复过程中起着非常重要的作用,凋亡细胞可以介导他们的表达特性并决定巨噬细胞与凋亡细胞的接触,进而精密调控 COX-2 与 HGF 相互作用的信号通路。研究表明,巨噬细胞中 COX-2 与 HGF 的表达上调并暴露于凋亡细胞中,可以介导 1 种凋亡细胞抗炎与抗纤维化的机制^[18]。但也有研究表明,在由脊髓损伤引起的炎症反应中,骨髓来源的巨噬细胞吞噬了髓鞘碎片后其表型发生了改变,通过他们的促炎性表型则可以引起疾病的恶化、增强神经毒性、破坏吞噬凋亡细胞的能力^[17]。

3 吞噬凋亡细胞后的巨噬细胞与自身免疫及自身耐受

众所周知,凋亡细胞具有免疫调节的特性。巨噬细胞吞噬凋亡细胞后维持了机体组织的稳态,避免免疫应答过度以免引起免疫耗竭或自身免疫性疾病的发生。研究证明,巨噬细胞捕获或清除凋亡细胞的能力降低,会导致自身免疫性疾病及其相关疾病的发生,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、神经病变、动脉粥样硬化、关节炎、贫血等^[6]。

机体组织的凋亡细胞是自身抗原的来源。巨噬细胞对凋亡细胞的清除不但表明他们具有从周围组织中清除凋亡细胞的功能,而且还可以防止死亡细胞所释放的有毒物质对局部组织所造成的损伤。细胞凋亡是非炎症条件下细胞死亡的 1 种被严格调节

的模式。然而,对凋亡细胞的清除一旦被破坏,凋亡细胞即可进入伴有细胞肿胀、最终破裂的第 2 次坏死阶段。血清活动性临床静止期的 SLE 患者,其巨噬细胞的吞噬能力显著降低,预示着疾病具有复发的可能^[19]。巨噬细胞可以内化吞入的凋亡细胞并提呈凋亡细胞相关抗原给特异性 T 细胞。正常情况下,巨噬细胞通过清除来自正常更新组织中的凋亡细胞而诱导自身抗原的耐受^[12]。目前研究表明脾脏巨噬细胞可高效地吞噬凋亡细胞相关抗原并将其提呈给 CD4⁺ T 细胞,参与调节凋亡细胞诱导的抗原特异性 CD4⁺ T 细胞的免疫应答能力及凋亡细胞诱导的免疫耐受^[6]。然而,对于延迟或低效的凋亡细胞的清除,成熟信号可能被提供,导致耐受性反应转变成由具有免疫原性的凋亡细胞所诱导的免疫反应,由于特异性酶的作用可能使凋亡细胞的免疫原性进一步增强,因此产生了新抗原,启动了自身免疫反应的发生^[19]。清除凋亡细胞可以预防自身抗原对机体造成的负面影响;然而,若干扰了对凋亡细胞的识别和清除则可能导致组织损伤和自身免疫性疾病的发生。脾脏边缘区巨噬细胞不但吞噬凋亡细胞,还可以调控凋亡细胞的分布,控制淋巴器官中胞外体的通路,抑制 SLE 的发生等^[12, 20]。抗核小体抗体是 SLE 的一种血清学标志。凋亡细胞是核小体的唯一来源,而核小体是在核酸酶的作用下由染色质分裂而来的。SLE 中的这些核小体和其他自身抗原表达在凋亡小体或凋亡细胞的表面。因此,可以想象,循环抗体可以影响凋亡细胞的清除。研究者们用体外吞噬功能实验分析了发病前和病变的狼疮小鼠腹膜定居性巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬效力,结果表明在小鼠 SLE 疾病进展过程中,凋亡细胞的清除受到阻碍,这可能进一步扩大疾病的进展^[4]。事实上,体外实验表明 SLE 患者的巨噬细胞对凋亡细胞的清除减少了。这表明细胞凋亡在免疫系统维持自我耐受和预防自身免疫性疾病方面起着至关重要的作用。

4 展望

尽管大量的研究工作在吞噬凋亡细胞的识别分子方面取得了重要的成就,但是在这个过程中单个分子的确切作用仍然不是很清楚。某种受体如何导致不同的结果,如由微生物启动的炎症反应,当识别凋亡细胞时只是诱导了抗炎性反应,其他的仍然是一个重要问题。在巨噬细胞的功能方面了解其对

凋亡细胞的吞噬机制、加工过程和免疫调节影响是非常重要的,并且对我们在临床方面使用巨噬细胞作为一种有效的载体去治疗自身免疫性疾病或诱导免疫耐受都是非常重要的。

参考文献

- [1] Ivan KHP, Christopher DL, Adriano GR, *et al.* Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 166-180.
- [2] Torr EE, Gardner DH, Thomas L, *et al.* Apoptotic cell-derived ICAM-3 promotes both macrophage chemoattraction to and tethering of apoptotic cells[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(4): 671-679.
- [3] Bosurgi L, Brunelli S, Rigamonti E, *et al.* Vessel-associated myogenic precursors control macrophage activation and clearance of apoptotic cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(1): 62-67.
- [4] Nishi C, Toda S, Segawa K, *et al.* Tim4- and MerTK-mediated engulfment of apoptotic cells by mouse resident peritoneal macrophage[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(8): 1512-1520.
- [5] Zhou P, Tan YZ, Wang HJ, *et al.* Cytoprotective effect of autophagy on phagocytosis of apoptotic cells by macrophages[J]. *Exp Cell Res*, 2016, 348(2): 165-176.
- [6] Yang CQ, Wang CM, Xue QJ, *et al.* The effect of splenic macrophage on immune response induced by apoptotic cell[J]. *Current Immunol*, 2016, 36(1): 3-9.
- [7] Pennathur S, Pasichnyk K, Bahrami NM, *et al.* The macrophage phagocytic receptor CD36 promotes fibrogenic pathways on removal of apoptotic cells during chronic kidney injury[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(8): 2232-2245.
- [8] Distler JH, Huber LC, Hueber AJ, *et al.* The release of microparticles by apoptotic cells and their effects on macrophages[J]. *Apoptosis*, 2005, 10: 731-741.
- [9] Lv Z, Bian Z, Shi L, *et al.* Loss of cell surface CD47 clustering formation and binding avidity to SIRP α facilitate apoptotic cell clearance by macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 195(2): 661-671.
- [10] Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, *et al.* Macrophages and recently identified forms of cell death[J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33(1): 9-22.
- [11] Paidassi H, Tacnet-Delorme P, Arlaud GJ, *et al.* How phagocytes track down and respond to apoptotic cells[J]. *Crit Rev Immunol*, 2009, 29(2): 111-130.
- [12] Tracy L, McGaha, Chen YY, Ravishankar B, *et al.* Marginal zone macrophages suppress innate and adaptive immunity to apoptotic cells in the spleen[J]. *Blood*, 2011, 117(20): 5403-5412.
- [13] Uderhardt S, Herrmann M, Kroenke G. 12/15-Lipoxygenase orchestrates the clearance of apoptotic cells and maintains immunologic tolerance[J]. *Immunity*, 2012, 36(5): 834-846.
- [14] Brissette MJ, Laplante P, Qi S, *et al.* Milk fat globule epidermal growth factor-8 limits tissue damage through inflammasome modulation during renal injury[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(5): 1135-1146.
- [15] Guo L, Rolfe AJ, Wang X, *et al.* Rescuing macrophage normal function in spinal cord injury with embryonic stem cell conditioned media[J]. *Mol Brain*, 2016, 9(1): 48.
- [16] Perruche S, Zhang P, Chen WJ, *et al.* CD3-specific antibody-induced immune tolerance involves transforming growth factor- β from phagocytes digesting apoptotic T cells[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 528-535.
- [17] Litvack ML, Wigle TJ, Lee J, *et al.* Alveolar-like stem cell-derived myb(-) macrophages promote recovery and survival in airway disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(11): 1219-1229.
- [18] Byun JY, Youn YS, Lee YJ, *et al.* Interaction of apoptotic cells with macrophages upregulates COX-2/PGE2 and HGF expression via a positive feedback loop[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 463524.
- [19] Huang WN, Tso TK, Wu HC, *et al.* Impaired phagocytosis of apoptotic cell material in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(12): 1310-1316.
- [20] Sarah CS, Amy CD, Paul RC, *et al.* CD169 mediates the capture of exosomes in spleen and lymph node[J]. *Blood*, 2014, 123(2): 208-216.