

间充质干细胞免疫调节作用及其在自身免疫病中的意义

宋 丽, 陈嘉林*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 普通内科, 北京 100730)

摘要: 本文综述了近年来间充质干细胞在树突状细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、B 细胞中的免疫调节作用的机制及其在自身免疫病中的有关进展。

关键词: 间充质干细胞; 树突状细胞; 淋巴细胞; 自然杀伤细胞; 自身免疫病

中图分类号: R 392.1 **文献标志码:** A

Immunoregulatory effects of mesenchyma stem cell and its significance in autoimmune disease

SONG Li, CHEN Jia-lin*

(Dept of General Internal Medicine, PUMC Hospital, PUMC & CAMS, Beijing 100730, China)

Abstract: The immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell (MSC) and its application have become a focused research topic in recent years. This article reviews the up-to-date research advances in the features and mechanisms of immune regulation of MSC and its application.

Key words: mesenchymal stem cell; dendritic cells; lymphocyte; natural killer cell; autoimmune disease

间充质干细胞(MSC)是存在于骨髓中不同于造血干细胞的另一类组织干细胞。具有以下特征:(1)多潜能分化功能,向成骨细胞、成软骨细胞等多种结缔组织分化的潜能。(2)具有的表面标志特点:体外扩增的MSC不表达CD34、CD45和CD14等造血细胞的标记,而CD90、CD105、CD166、CD73和CD29呈阳性表达。(3)MSC表达中等量人类主要组织相容性抗原HLA I类分子,不表达HLA II类分子。(4)贴壁生长,呈成纤维样集落形成单位。

树突状细胞(DC)是最重要的抗原提呈细胞,可以从骨髓细胞或外周血单核细胞诱导产生,这样的DC细胞称为髓样DC。DC还可以从淋巴系前体细胞中诱导产生,称为淋巴样DC。未成熟的DC具有很

强的摄取及加工处理抗原的能力,低表达CD80和CD40等共刺激因子和细胞间黏附分子(如ICAM),在摄取抗原或受到某些刺激后,未成熟的DC可摄取、处理抗原,启动成熟过程,同时发生迁移,进入淋巴结,高表达MHC I、MHC II分子、CD80、CD86和CD40等共刺激分子,分泌IL-12、IL-10和IL-18。根据组织分布特点,DC分为分布于表皮组织的朗格汉斯细胞(LC)和分布于非淋巴样器官如心、肝和胃肠道的间质细胞(intersitialis cell),细胞表面表达CD14⁻CD1a⁺。两种DC在激活淋巴细胞中起不同作用,间质DC激活初始B淋巴细胞,朗格汉斯细胞激活T淋巴细胞。本文主要就MSC对T细胞、B细胞、DC和自然杀伤细胞(NK)的作用进行综述。

1 MSC 对 DC 的作用

MSC 抑制 $CD34^+$ 祖细胞向 DC 细胞分化,作用为剂量依赖性且不可逆^[1]。DC 受到刺激后逐渐成熟,进入周围淋巴结, MSC 也抑制 DC 的成熟过程,表现为 DC 不表达细胞表面成熟标志 CD83、CD80 和 CD8, HLA-DR 的表达没有相应上调,细胞因子 IL-10 和 IL-12 的分泌减少。

MSC 对朗格汉斯细胞有不同的作用,不抑制 $CD34^+$ 祖细胞直接向朗格汉斯细胞发育,不影响朗格汉斯细胞表达细胞表面成熟标志 CD83、CD1a、HLA-DR 及共刺激分子 CD80,也不影响 IL-12 的分泌。

MCS 抑制外周单核细胞向未成熟 DC 的发育,在未成熟 DC 向成熟 DC 的转化过程中, MSC 可以抑制细胞表面 CD80、CD86 和 CD83 的表达以及 IL-12 的分泌,抑制 DC 成熟过程^[2]。

MSC 对 DC 细胞的作用需要细胞间的直接接触, IL-10 在其中发挥重要作用^[3]。IL-10 为 DC 分泌的细胞因子,它可以降低细胞表面标志 CD80、CD83 和 CD86 的表达。而 IL-10 的生成需要细胞之间的接触。还有学者认为 MSC 是通过可溶性的细胞因子对 DC 发挥作用的。用半通透膜将 MSC 与 DC 进行物理性分隔,发现 MSC 仍能有效抑制 DC 细胞的增殖,但在培养体系中加入 IL-6 特异性抗体可以抑制 MSC 的作用^[2]。从而证明可溶性因子 IL-6 在其中发挥作用。

2 MSC 对 T 细胞的作用

2.1 MSC 对辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 及细胞毒性 T 细胞 (CTL) 的作用

体内外实验证明 MSC 对 Th 细胞及 CTL 均具有抑制作用。MSC 抑制初始及记忆 T 淋巴细胞的增殖和 CTL 细胞生成,抑制细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 等的分泌,抑制效应为剂量依赖性,并且无 MHC 的限制性。

在感染等刺激因素的作用下, DC 高表达趋化因子受体 CCR7,使 DC 进入淋巴结与初始 T 细胞相遇,促进 T 细胞的增殖,但 MSC 使 CCR7 的表达下调,从而抑制 T 细胞的增殖^[4]。

2.2 MSC 对调节 T 细胞的作用

调节 T 细胞主要有 $CD4^+ CD25^+$ T 细胞和

$CD8^+ CD28^-$ T 细胞。

$CD8^+ CD28^-$ T 细胞是具有免疫抑制作用的调节性 T 细胞,用植物血凝素 (PHA) 作用 T 淋巴细胞引起 $CD8^+ CD28^-$ T 细胞的非特异性增殖。经 MSC 处理后 $CD8^+ CD28^-$ 比例增加, MSC 上调经 PHA 作用的 $CD8^+$ T 细胞中的 $CD8^+ CD28^-$ 亚群。 $CD4^+ CD25^+$ T 同样为具有免疫抑制作用的细胞, MSC 以数量依赖性方式促进纯化的 $CD4^+ CD25^+$ T 细胞增殖,并使其分泌 IL-10 和 TGF β 水平升高。

实验表明^[5],将 MSC 与外周血单个核细胞共同培养可以生成特殊的调节性 T 细胞,即: $CD45^+ CD2^+$ 调节性 T 细胞,这些细胞可以抑制混合淋巴细胞培养体系中淋巴细胞的增殖,同样也可以抑制丝裂原诱导的 T 淋巴细胞的增殖。

2.3 Toll 样受体的作用

Toll 样受体 (TLRs) 主要在具有免疫功能的组织及细胞上表达,识别在病原微生物表面的高度保守的结构序列。TLR3 识别病毒双链 RNA, TLR4 识别细菌的脂多糖。研究表明^[6],用 TLRs 特异性的配体刺激 MSC 细胞,可导致 MSC 细胞的转录因子 NF- κ B,细胞因子 IL-6/IL-8 的高表达,表明骨髓 MSC 表面高表达 TLRs,主要为 TLR3 及 TLR4。MSC 可以抑制 T 淋巴细胞的增殖,但将 TLRs 特异性的配体加入到 MSC 与淋巴细胞混合培养体系中,可以看到 T 细胞的增殖能力部分恢复, TLRs 可以降低 MSC 抑制 T 淋巴细胞的增殖作用。

3 MSC 对 NK 细胞的作用

NK 细胞是固有免疫系统的一种重要细胞,在对抗感染及肿瘤方面发挥重要作用。NK 细胞表面有两种受体:活化性受体 (NKG2D 等) 及抑制性受体 (NKG2A 等)。抑制性受体使 NK 细胞不杀伤机体自身细胞,活化受体使 NK 细胞杀伤被病毒感染的细胞及肿瘤细胞。

体外实验研究表明^[7], IL-2 和 IL-15 可以激活 NK 细胞。MSC 对 IL-2 或 IL-15 刺激的 NK 细胞的增殖有抑制作用,为剂量依赖性的。在 MSC 的作用下, NK 细胞分泌的 IL-10、IFN- γ 和 TNF- γ 减少。同时发现, MSC 可以通过下调 NK 细胞表面活化受体 NKG2D 的表达,从而抑制 NK 细胞的杀伤能力。

4 MSC 对 B 细胞的作用

B 细胞为体液免疫的主要细胞。外周循环池中的 B 细胞分为未成熟 B 细胞、静息 B 细胞和记忆性 B 细胞。未成熟 B 细胞来源于骨髓,在抗原刺激下进入淋巴组织,形成生发中心,在 T 细胞、DC 及细胞因子的作用下,完成体细胞突变、抗原受体修正及 Ig 类别的转换等,成为浆细胞或记忆性 B 细胞,为单克隆增殖。MSC 对 B 细胞的作用目前没有定论, Corcione 等^[8]实验证明, MSC 能显著减少 B 淋巴细胞 IgM、IgG 和 IgA 的分泌。在体外试验中,没有特异性抗原的刺激下, B 细胞表面表达 TLR9,可以识别细菌的 CpG,从而多克隆激活 B 细胞, MSC 可以促进 CpG 对外周血静息 B 淋巴细胞的作用,促进静息 B 细胞多克隆的增殖及分化,同时也促进 Ig 类别的转换。

5 MSC 的临床应用

自身免疫疾病是淋巴细胞对内源性抗原反应引起的疾病,该病的发病机制涉及 DC 细胞的过度激活、调节性淋巴细胞数量及功能改变等。MSC 一方面可以抑制 DC 细胞的过度活化;另一方面,在一些免疫病,如多发性硬化病、局限性回肠炎及重症肌无力,患者体内 CD8⁺T 抑制淋巴细胞的数量减少或功能损伤,系统性红斑狼疮患者体内 CD4⁺CD25⁺T 细胞的表达下调,而 MSC 可上调 CD8⁺CD28⁻T、CD4⁺CD25⁺T 细胞等调节性 T 细胞,从而改变患者体内免疫失衡,达到治疗目的。

研究表明^[9],自身免疫病患者体内免疫异常反应可同时累及造血微环境中基质细胞, MSC 也为其中之一,因为免疫病有造血祖细胞的受累,可进行异基因干细胞的移植,重建患者体内的造血环境。

参考文献:

- [1] Gauta AJ, Kruisselbrink AB. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34₊-derived and monocyte-derived dendritic cells[J]. Immunol, 2006, 177: 2080 – 2087.
- [2] Jiang Xiaoxia, Zhang Yi. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. Blood, 2005, 105: 4120 – 4126.
- [3] Devorah GW, Borovskya Z. Contact-dependent induction of regulatory antigen-presenting cells by human mesenchymal stem cells is mediated via STAT3 signaling[J]. Exp Hematol, 2007, 35: 426 – 433.
- [4] Jung YJ, Ju SY. MSC-DC interactions: MSC inhibit maturation and migration of BM-derived DC [J]. Int Soc Cell Therapy, 2007, 9(5): 451 – 458.
- [5] Prevosto C, Zancolli M. Generation of CD4⁺ or CD8⁺ regulatory T cells upon mesenchymal stem cell-lymphocyte interaction[J]. Haematologica, 2007, 92: 881 – 888.
- [6] Liotta F, Roberta A. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing notch signaling[J]. Stem Cells, 2008, 26: 279 – 289.
- [7] Sotiropoulou PA, Perez SA. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells[J]. Stem Cells, 2006, 24: 74 – 85.
- [8] Corcione A, Benvenuto F. Human mesenchymal stem cells modulate B cell functions [J]. Blood, 2006, 107(1): 367 – 372.
- [9] Elisabetta T, Stefano V. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells induce both polyclonal expansion and differentiation of B cells isolated from healthy donors and systemic lupus erythematosus patients [J]. Stem Cells, 2008, 26: 562 – 569.