

E-钙黏附素与鳞状细胞癌相关性的研究进展

李艳¹ 综述, 魏志平², 刘彦群² 审核

(1. 徐州医学院影像学院, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医学院附属医院皮肤科, 江苏 徐州 221002)

摘要: E-钙黏附素 (E-cadherin) 是一种依赖于钙离子的细胞间黏附分子, 对细胞间的连接和相互作用具有重要意义。本文就其结构、功能、表达调节机制及与鳞状细胞癌关系的研究进展作一综述。

关键词: 鳞状细胞癌; E-钙黏附素

中图分类号: R739.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-2065(2007)10-0692-05

E-钙黏附素 (E-cadherin) 是一种依赖于钙离子的细胞间黏附分子, 对细胞间的连接和相互作用具有重要意义。近年来研究表明 E-cadherin 与细胞黏附功能异常、上皮性肿瘤的增殖、浸润和转移关系密切。本文就 E-cadherin 的结构、生物学功能、表达调节机制及与鳞状细胞癌的关系作一综述。

1 E-cadherin 的结构和功能

细胞黏附分子是细胞膜上的跨膜糖蛋白, 可分为整合蛋白 (integrin) 家族、选择素 (selectin) 家族、免疫球蛋白超家族 (immunoglobulin superfamily) 和钙黏蛋白 (cadherin) 家族^[1]。钙黏蛋白有 3 大类: ① 上皮型钙黏蛋白 (epithelial cadherin, E-cadherin), 主要存在于人和动物的上皮细胞, 在人局限于源自外胚层、中胚层和内胚层的上皮, 是维护上皮细胞形态、结构的完整性和极性的重要因子; ② 神经型钙黏蛋白 (neural cadherin), 存在于肌肉和神经细胞; ③ 胎盘型钙黏蛋白 (placental cadherin), 最初发现于鼠的胎盘中, 后发现同时存在于人类极少数上皮细胞中。最近又发现一些新类型的钙黏蛋白^[1]。E-cadherin 是最重要的, 也是研究最深入的一类钙黏蛋白, 与肿瘤侵袭转移密切相关。人类的 E-cadherin 编码基因定位于 16 号染色体 q22.1 附近, 由 723~748 个氨基酸组成, 分子中存在一个疏水基团, 位于跨膜区; 氨基末端位于细胞膜外, 是钙离子的结合位点, 对钙离子有高度敏感性; 羧基末端位于细胞质内, 与肌动蛋白相连, 由 α 、 β 、 γ 3 个亚单位及其他一些连接蛋白组成复合物, 对维持细胞形态和调节细胞运动、黏附具有重要作用^[2-3]。当 E-cadherin 结构或功能异常时, 其上皮结构不再完整, 引起细胞与细胞间黏附的破坏, 细胞间连接松散, 邻近细胞间黏附作用降低, 导致细胞的活动能力和活动范围增加, 从而增强了细胞的无限增殖、扩散

和转移能力。体外实验发现, 将 E-cadherin 的 cDNA 转染入高度浸润的癌细胞后, 细胞浸润能力消失; 将 E-cadherin 的反义 mRNA 导入癌细胞内可阻断 E-cadherin 的表达, 又可重新诱发浸润反应^[4-5]。E-cadherin 表达下调可能使癌细胞更易于从原发病灶脱离, 从而促进了肿瘤通过淋巴、血行的转移。

2 E-cadherin 系统的调控机制

E-cadherin 表达的调节机制尚不十分清楚, 但主要包括转录水平的下调、基因突变和 E-cadherin 的基因启动子甲基化, 其中研究得最多的是基因突变和 E-cadherin 基因启动子甲基化。

2.1 基因突变 目前认为 E-cadherin 的突变类型有点突变、外显子丢失及碱基缺失等。在 E-cadherin 蛋白的钙结合区只需一个氨基酸替换就使其丧失结合钙的功能, 继而失去细胞间的黏附功能。如乳腺小叶浸润性癌 exon7 (Asn \rightarrow Ser)、弥漫型胃癌 exon8 和 10 (分别为 Asp \rightarrow Ala 和 Val \rightarrow Asp)、子宫内膜癌 exon12 和 13 (分别为 Ala \rightarrow Phe 和 Leu \rightarrow Val) 及卵巢癌 exon16 (Ser \rightarrow Gly) 等发生的 E-cadherin 点突变, 除了卵巢癌 exon16 外都发生在细胞外钙结合区^[6]。Hiaguri 等^[7]证明 5 个不表达 E-cadherin 蛋白的乳腺癌细胞系中有 3 个细胞系存在 DNA 外显子或内含子和外显子交界处碱基纯合性丢失的现象, 分别为 exon6 丢失、启动子到 12 外显子丢失、intron8 末端至 exon9 第 1 个碱基共 21 个碱基对丢失, 丢掉了剪切位点, 引起 mRNA 的 exon9 漏掉, exon8 和 exon10 直接相连。3 个细胞系的前 2 个 Northern 杂交没有检测到 mRNA, 而后 1 个虽然可检测 mRNA, 但没有蛋白表达。3 个细胞系的突变都影响细胞外结构和功能。

2.2 E-cadherin 基因启动子甲基化 某些肿瘤基

因失活常有启动区 5'端 CpG 岛超甲基化。一般认为 CpG 岛过度甲基化通过改变局部染色体结构阻止转录因子与相应的启动子结合来抑制转录过程,但不影响表达或转录活动。DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶 (DNMT) 的催化下,以 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体将胞嘧啶转变为 5-甲基胞嘧啶的一种反应。几乎所有的甲基化胞嘧啶残基都出现在对称序列的 5'-GC-3'胞嘧啶-鸟嘌呤 (CpG) 上。CpG 二核苷酸在哺乳动物基因组中占 5%~10%,其中 70%~80%是以 5-甲基胞嘧啶形式存在,其甲基化发生的频率很高,可称其为甲基化 CpG 位点。非甲基化 CpG 二核苷酸区域仅占基因组的 2%~3%,这些 CpG 二核苷酸以较大的密度分布于基因的 5'端,其范围为 0.5~2.0 kb 富含胞嘧啶和鸟嘌呤 (60%~70%),被称之为 CpG 岛。估计哺乳动物一半基因含有 CpG 岛,这些基因主要是看家基因,在人类多种组织中均有表达。人类基因组中约有 2.9 万个 CpG 岛^[8]。正常组织中,基因启动子区 CpG 岛应处于非甲基化状态。肿瘤细胞中,这些 CpG 岛常变为甲基化状态,进而影响基因的转录、翻译合成抑癌蛋白,使其不能发挥抑癌作用。因此,抑癌基因启动子的异常甲基化可能是导致肿瘤发生发展的重要因素。大多数研究认为 E-cadherin 蛋白的失表达与其基因启动子区 CpG 岛高甲基化有关。虽然 E-cadherin 蛋白表达受抑制,但还是保留有效的转录机制。Hiaguri 等^[7]采用甲基化特异 PCR (methylation-specific PCR, MSP) 发现乳腺癌细胞系 MDA2MB2435 (不表达 E-cadherin 蛋白) 虽没有基因突变,但转录起始区有甲基化形成,从而解释了该细胞系不表达 E-cadherin 蛋白的机制。Graf 等^[9]研究表明人甲状腺癌细胞系 E-cadherin 蛋白表达丢失伴随 E-cadherin 基因 5'端 CpG 岛致密甲基化,并认为人甲状腺癌 E-cadherin 的侵袭转移抑制作用不是不可逆的基因突变所引起。Yoshiura 等^[10]也报道了类似的结果,指出 E-cadherin 基因启动子过度甲基化使结肠、膀胱、肝及胃癌细胞系 E-cadherin 蛋白表达缺失。可以认为,5'端启动子区的 CpG 岛过度甲基化是使多种癌组织 E-cadherin 蛋白表达失活的较普遍机制,是可逆的 DNA 异常甲基化过程,这一发现为阻止或减少上皮性肿瘤转移扩散提供了又一治疗手段。

3 E-cadherin 基因失活与鳞状细胞癌的相关性

Schipper 等^[11]对头颈部鳞状细胞癌进行了有

关 E-cadherin 表达的研究,其结果亦显示 E-cadherin 的阳性表达与淋巴结转移呈负相关。说明在上皮细胞癌变过程中,随着细胞分裂加快,增殖活性增强,细胞间的黏附能力下降,易发生浸润、转移,预后较差。因此检测 E-cadherin 有利于肿瘤预后判断。Choi 等^[12]报道,在正常和肿瘤细胞的细胞膜和细胞质中都检测到 E-cadherin 和 β -catenin 的保守表达,而在研究的肺癌患者中分别有 65% 和 45% 的患者检测出有 E-cadherin 和 β -catenin 的表达降低,并且二者表达的降低在 I 期非小细胞肺癌 (NSCLC) 中呈密切的正相关,提示 E-cadherin 和 β -catenin 的表达降低是肺癌发生的早期事件。同时他们还报道 E-cadherin 的表达降低在组织学分型不同的肺癌中所占的比率也不同,鳞癌为 72.5%,腺癌为 36.6%,支气管肺泡癌为 60.0%,鳞癌和腺癌比较, E-cadherin 的表达降低率具有统计学意义,提示 E-cadherin 的表达降低多见于鳞癌。研究显示^[13~15], E-cadherin 在食管癌的异常表达率为 18.2%~87.0%, E-cadherin 表达下降或功能缺失使癌细胞与邻近细胞间的黏附作用降低,导致肿瘤细胞的活动能力和活动范围增加,转移和浸润能力增强。Sloan 等^[16]及 Cheng 等^[17]亦报道 E-cadherin 低表达与食管癌浸润、转移显著相关。这些研究证实 E-cadherin 的功能明显影响细胞的生物学行为,并认为是判断食管癌预后的一个重要指标。其浸润转移的机制可能与其基因突变或缺失,表达下降,以及转录和翻译失常等机制导致 E-cadherin 的异常,进而促进肿瘤细胞解离,提高其浸润和转移能力有关。王宛明等^[18]检测了 E-cadherin 蛋白在食管上皮癌变各阶段的表达情况,结果显示随着上皮病变的加重, E-cadherin 蛋白的阳性表达率逐渐降低,且轻度不典型增生组与正常上皮组相比差异具有显著性,重度不典型增生组和鳞癌组与正常上皮组相比具有非常显著性差异,说明 E-cadherin 的异常表达参与了食管鳞癌的早期发生,提示 E-cadherin 的异常表达可致细胞恶性转化。结果还显示 E-cadherin 蛋白的表达与食管鳞癌的组织学分级、浸润深度和淋巴结转移呈负相关,表明 E-cadherin 的正常表达对食管鳞癌的浸润转移具有抑制作用。E-cadherin 在皮肤鳞状细胞癌 (CSCC) 中的表达情况国内外报道较少。葛新红等^[19]检测了 22 例 CSCC 中 E-cadherin 的表达情况,结果显示所有病例中 E-cadherin 的表达均减弱或缺失。E-cadherin 的表达与肿瘤细胞的分化

程度显著相关,分化好的肿瘤细胞较分化差的肿瘤细胞表达强。E-cadherin在CSCC中表达下调的确切机制尚无报道,目前研究认为除与E-cadherin的基因突变有关外,与E-cadherin基因启动子区5'端的高度甲基化有关。

4 E-cadherin基因甲基化与鳞状细胞癌的相关性

4.1 头颈部鳞癌 Hasegawa等^[20]报道,80例头颈部肿瘤中36.3%的患者出现E-cadherin甲基化,甲基化水平与年吸烟数量呈正相关。Chang等^[21]发现在86例舌癌组织中CpG岛的甲基化是E-cadherin的重要失活机制,其甲基化状态与肿瘤的生物行为学和预后有关。对14个口腔鳞癌细胞系进行E-cadherin蛋白检测,发现有2个细胞系E-cadherin阳性表达而其余的E-cadherin阴性表达;这些细胞株E-cadherin的阴性表达并不是由于该基因缺失或突变所引起,经甲基化特异性PCR检测,发现该基因启动子5'-CpG岛存在广泛的甲基化,当加入DNA甲基化抑制剂5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine)后,E-cadherin重新表达^[22]。在对临床手术标本的检测中也发现了该基因的甲基化,在所有病例(包括E-cadherin蛋白高表达和低表达)中,其甲基化率为35%,而在E-cadherin蛋白低表达的病例中占94.4%^[23],由此可见E-cadherin蛋白表达下调与该基因启动子甲基化密切相关;另外有研究还发现在高转移鳞癌细胞株中E-cadherin表达较低且伴有基因启动子甲基化^[24],由此推测E-cadherin启动子甲基化导致了该基因的表达下调,使鳞癌细胞的侵袭和转移能力增强。Chang等^[25]用免疫组化方法研究109例口腔舌癌中E-cadherin的表达(93例原发性肿瘤,7例局部再发性肿瘤,9例有淋巴结转移的肿瘤),用甲基化特异性PCR评估86例肿瘤(70例原发性肿瘤,7例局部再发性肿瘤,9例有淋巴结转移的肿瘤)的E-cadherin启动子区域CpG岛甲基化状况。发现83%的原发性肿瘤、86%的再发性肿瘤和89%的淋巴结转移肿瘤有E-cadherin表达的下调,64%的原发性肿瘤、71%的再发性肿瘤和67%的淋巴结转移肿瘤发现有E-cadherin启动子甲基化。E-cadherin表达的下调与启动子甲基化有关。原发性肿瘤的启动子甲基化导致E-cadherin表达减弱,这与再发瘤和转移性肿瘤一致。Yeh等^[26]分别用免疫组化方法和MSP法检测口腔鳞状细胞癌(OSCC)中E-cadherin的表达和甲基化状况,结果显示,48

例癌性组织中的41例和48例邻近无癌组织中的16例有E-cadherin启动子区域甲基化。在这些无癌组织中,16例中有2例配对的癌性组织没有甲基化改变。提示OSCC中E-cadherin甲基化可能发生在癌前期和进展期,其过程是动态的,与E-cadherin的表达紊乱无关。

4.2 子宫颈鳞癌 正常子宫颈组织鳞状上皮细胞的细胞膜有E-cadherin表达,在宫颈癌组织中E-cadherin表达减少甚至缺失,这些说明E-cadherin可能与宫颈癌细胞的生物学行为有关。Chen等^[27]为了证实E-cadherin蛋白表达丢失与其DNA甲基化有关,采用MSP法和免疫组化法研究了5个宫颈癌细胞系和20例宫颈癌组织中E-cadherin蛋白表达及其甲基化情况。结果发现,5个宫颈癌细胞系中E-cadherin基因全部过度甲基化,60%细胞的蛋白表达丢失,在40%宫颈癌组织中E-cadherin基因过度甲基化,而且在E-cadherin过度甲基化的宫颈癌组织中,75% E-cadherin蛋白表达缺失;去甲基化后,E-cadherin蛋白又再次表达。从而证实宫颈癌的发生与其基因的正常甲基化有关。进一步探讨甲基化现象与甲基转移酶1(DNMT1)之间的关系,发现DNMT1的mRNA水平及此酶活性在宫颈癌组织较正常宫颈组织高2~4倍,在宫颈癌组织中E-cadherin基因启动子甲基化组较非甲基化组也有明显增高。由此可见,DNMT1过度表达和此酶活性增高可以使E-cadherin启动子区异常甲基化,进而导致E-cadherin表达减少。Narayan等^[28]检测82例宫颈癌和8个宫颈癌细胞系,发现其E-cadherin基因启动子区域异常甲基化的检出率分别为54.9%和12.5%,且在肿瘤组织中异常甲基化的出现与肿瘤分期有关,晚期肿瘤组的甲基化检出率明显高于早期肿瘤组,并且E-cadherin甲基化仅在宫颈鳞癌中可见,在宫颈腺癌中并未发现,证明E-cadherin启动子异常甲基化导致其表达减少,在宫颈癌发展中起重要作用并与肿瘤的病理类型有关。

5 E-cadherin基因的检测方法

目前检测E-cadherin基因启动子甲基化程度多用MSP法。MSP的原理是对DNA进行修饰后,根据是否甲基化设计不同的引物对来扩增各自的片段。单链DNA的胞嘧啶可被亚硫酸盐脱去氨基转变成尿嘧啶,而如果发生甲基化则5'-甲基胞嘧啶不被亚硫酸氢盐修饰,仍保持不变^[29]。根据修饰结果不同,设计甲基化与非甲基化特异性引物进行检

测。根据参考文献和我们在实验中的观察和摸索,发现 MSP 具有以下特点:①需要模板量极少 (ng 级),且对纯度要求低。②可用石蜡标本抽提的 DNA 作为模板。③敏感性高,可检出千分之一的甲基化片段。④与以前常用的甲基化敏感酶切检测法相比, MSP 不受被检序列内识别位点的限制,并避免了酶切不全产生的假阳性现象。所以 MSP 可以作为一种高效、特异、敏感、快速的分子生物学实验方法来检测甲基化状况。

6 结 语

由于肿瘤抑制基因甲基化所致的基因突变是目前肿瘤发生机制研究的热点,而甲基化所致的表达异常是可以逆转的,用去甲基化剂 5-氮胞苷或 5-脱氧氮胞核苷能使肿瘤细胞系已甲基化的基因恢复表达,因此,它极有可能成为将来基因治疗的靶点。最近,在对头颈部肿瘤的治疗中,5-脱氧氮胞核苷显示出明显的抗肿瘤作用,这为肿瘤的药物疗法展示了诱人的前景。

参考文献:

[1] Albelka SM. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis [J]. *Lab Invest* 1993, 68(1): 4-17.

[2] Mareel M, Bracke M, Van Roy F. Cancer metastasis: negative regulation by an invasion-suppressor complex [J]. *Cancer Detect Prev* 1995, 19(5): 451-464.

[3] Bringuier PP, Girolli LA, Umbas R, et al. Mechanisms associated with abnormal E-cadherin immunoreactivity in human bladder tumors [J]. *Int J Cancer* 1999, 83(5): 591-595.

[4] Machado JC, Cameiro F, Beck S, et al. E-cadherin expression is correlated with the isolated cell/diffuse histotype and with features of biological aggressiveness of gastric carcinoma [J]. *Int J Surg Pathol* 1998, 6(3): 135-144.

[5] Machado JC, Soares P, Cameiro F, et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas [J]. *Lab Invest* 1999, 79(4): 459-465.

[6] Bracke ME, Van Roy FM, Mareel MM. The E-cadherin/catenin complex in invasion and metastasis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996, 213 (Pt 1): 123-161.

[7] Hiraguri S, Godfrey T, Nakamura H, et al. Mechanisms of inactivation of E-cadherin in breast cancer cell lines [J]. *Cancer Res* 1998, 58(9): 1972-1977.

[8] Frühwald MC, Plass C. Global and gene-specific methylation patterns in cancer: aspects of tumor biology and clinical potential [J]. *Mol Genet Metab* 2002, 75(1): 1-16.

[9] Graff JR, Herman JG, Lapidus RG, et al. E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas [J]. *Cancer Res* 1995, 55(22): 5195-

5199.

[10] Yoshida K, Kanai Y, Ochiai A, et al. Silencing of the E-cadherin invasion-suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92(16): 7416-7419.

[11] Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, et al. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor differentiation and lymph node metastasis [J]. *Cancer Res* 1991, 51(23): 63-68.

[12] Choi YS, Shin YM, Kim SH, et al. Prognostic significance of E-cadherin and β -catenin in resected stage I non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003, 24(3): 441-449.

[13] SiHX, Tsao SW, Lam KY, et al. E-cadherin expression is commonly downregulated by CpG island hypermethylation in esophageal carcinoma cells [J]. *Cancer Lett* 2001, 173 (1): 71-80.

[14] Kang DE, Soriano S, Xia X, et al. Presenilin couples the paired phosphorylation of β -catenin independent of axin: implications for β -catenin activation in tumorigenesis [J]. *Cell* 2002, 110(6): 751-762.

[15] Conacci-Sorrento M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer [J]. *J Clin Invest* 2002, 109(8): 987-991.

[16] Sloan EK, Anderson RL. Genes involved in breast cancer metastasis to bone [J]. *Cell Mol Life Sci* 2002, 59 (9): 1491-1502.

[17] Cheng CW, Wu PE, Yu JC, et al. Mechanisms of inactivation of E-cadherin in breast carcinoma: modification of the two-hit hypothesis of tumor suppressor gene [J]. *Oncogene* 2001, 20(29): 3814-3823.

[18] 王宛明,李继昌,贾云英. E-cadherin 的表达与食管鳞癌发生、发展的免疫组化研究 [J]. *河南医学研究*, 2001, 10(3): 205-207.

[19] 葛新红,涂平,韩钢文,等. E-钙黏着蛋白在不同表皮肿瘤中的表达及意义 [J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2004, 18(3): 129-131.

[20] Hasegawa M, Nelson HH, Peters E, et al. Patterns of gene promoter methylation in squamous cell cancer of the head and neck [J]. *Oncogene* 2002, 21(27): 4231-4236.

[21] Chang HW, Chow V, Lam KY, et al. Loss of E-cadherin expression resulting from promoter hypermethylation in oral tongue carcinoma and its prognostic significance [J]. *Cancer* 2002, 94(2): 386-392.

[22] Chen Q, Lipkina G, Song Q, et al. Promoter methylation regulates cadherin switching in squamous cell carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 315 (4): 850-856.

[23] Viswanathan M, Tsuchida N, Shanmugam G, et al. Promoter hypermethylation profile of tumor-associated genes p16, p15, hMLH1, MGMT and E-cadherin in oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer* 2003, 105(1): 41-46.

[24] Nakayama S, Sasaki A, Mese H, et al. The E-cadherin gene is

silenced by CpG methylation in human oral squamous cell carcinomas [J]. *Int J Cancer* 2001, 93(5): 667-673.

[25] Chang HW, Chow V, Lam KY, et al. Loss of E-cadherin expression resulting from promoter hypermethylation in oral tongue carcinoma and its prognostic significance [J]. *Cancer* 2002, 94(2): 386-392.

[26] Yeh KT, Shih MC, Lin TH, et al. The correlation between CpG methylation on promoter and protein expression of E-cadherin in oral squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res* 2002, 22(6C): 3971-3975.

[27] Chen CL, Liu SS, Ip SM, et al. E-cadherin expression is si-

lenced by DNA methylation in cervical cancer cell lines and tumours [J]. *Eur J Cancer* 2003, 39(4): 517-523.

[28] Nanayan G, Arias-Pulido H, Koul S, et al. Frequent promoter methylation of CDH1, DAPK, RARB, and HIC1 genes in carcinoma of cervix uteri: its relationship to clinical outcome [J]. *Mol Cancer* 2003, 2: 24.

[29] Heman JG, Graff JR, Myöhänen S, et al. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93(18): 9821-9826.

收稿日期: 2007-07-31 修回日期: 2007-09-20
 本文编辑:程春开

调节性 T 细胞与免疫调控*

李 晟 综述,徐开林,潘秀英 审核

(徐州医学院附属医院血液科,江苏 徐州 221002)

摘要:调节性 T 细胞是目前免疫学领域研究的热点,对于维持机体免疫耐受和免疫应答的稳定具有非常重要的作用。目前发现的调节性 T 细胞主要包括 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞、诱导产生的调节性 T 细胞 (主要是 Th3 和 Tr1 细胞)、CD8⁺调节性 T 细胞、NK T 细胞、TCRγδ⁺T 细胞、CD4⁻CD8⁻双阴性 T 细胞。本文主要介绍这些调节性 T 细胞的表型特征、免疫调节机制以及它们在免疫性疾病中的作用和应用前景。

关键词:调节性 T 细胞;免疫调节

中图分类号:R392.12 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-2065(2007)10-0696-05

机体维持正常免疫功能状态,有赖于各种免疫细胞,特别是各类 T 细胞亚群间相互协作和相互制约,以产生适度的免疫应答,使之既能清除异物抗原,又不致损伤机体自身组织。调节性 T 细胞 (regulatory T cells Tregs)就是这样一类免疫调节细胞,它们能建立和维持对自身组成成分的免疫无应答,并且能通过负性调控控制针对非自身抗原的不同的免疫反应。本文对 Tregs 的分类、表型特征、免疫调节机制以及 Tregs 在免疫性疾病中的作用和应用前景作一综述。

1 Tregs 的分类

1.1 CD4⁺Tregs Sakaguchi 等^[1]研究将正常小鼠的 CD4⁺脾细胞悬液去除 CD25⁺、RT6.1⁺、CD5^{high}或 CD45RB/RC^{low}细胞后输注给同基因 T 细胞缺陷小鼠,受者会自发形成不同的器官特异性自身免疫性疾病 (包括 1 型糖尿病、甲状腺炎和胃炎),并且在几个月后出现系统性消耗性疾病,而重新输入去除的细胞,能抑制自身免疫性疾病。这表明正常个

体内有 2 群功能不同的 CD4⁺T 细胞,生理状态下,一群能介导自身免疫性疾病,另一群主要起相反的抑制作用。

CD4⁺CD25⁺Tregs 在胸腺中发生发育,约占成熟 CD4⁺CD8⁻胸腺细胞的 5%~10%,占外周 CD4⁺细胞的 10%^[1-2]。它们在胸腺内依次通过与 TCR 特异性结合和共刺激信号作用而发育形成。CD4⁺CD25⁺Tregs 在胸腺中的发育需要它们的 TCR 与胸腺间质细胞上表达的自身肽/MHC 复合物发生独特的相互作用^[2]。与其他 T 细胞的胸腺选择相比较,CD4⁺CD25⁺Tregs 的形成需要它们的 TCRs 与表达在胸腺间质细胞 (特别是皮质上皮细胞)上高亲和力的自身肽/MHC 或 MHC II 类分子相互作用^[2-3]。辅助分子如 CD28、B7 和 CD40 表达在发育中的胸腺细胞和胸腺间质细胞上,也促进胸腺产生 CD4⁺CD25⁺Tregs^[1]。

目前尚无系统报道 Tregs 特有的表面标志,许多有效的 Tregs 的标志与活化或记忆淋巴细胞标志不能区分开来,现确定 CD4⁺CD25⁺Tregs 除组成性

* 基金项目:国家自然科学基金 (30170389);江苏省中医药管理局项目 (H05104)。