



T 淋巴细胞抑制急性感染的炎症反应

赵洁^{1,2)} 杨选明^{1,2)} 都培双^{1,2)} 唐宏^{1,2)*}

(¹⁾中国科学院生物物理研究所, 大分子国家重点实验室, 北京 100101; ²⁾中国科学院生物物理研究所感染免疫中心, 北京 100101)

摘要 炎症反应是机体针对损伤因子所产生的防御反应并伴随着红、热、肿、痛的局部临床特征。炎症反应是由多种细胞和细胞因子共同参与的复杂过程, 天然免疫细胞(包括吞噬细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞等)是起始和推进炎症反应的重要效应细胞, 而获得性免疫细胞如 T 细胞不仅参与后期炎症反应的发生同时还具有调节早期炎症反应的重要功能。炎症反应本身有利于清除消灭致病因子, 液体的渗出可稀释毒素, 吞噬搬运坏死组织以利于再生和修复, 使致病因子局限在炎症部位而不致蔓延全身。另一方面, 过激和长期的炎症反应又会对机体造成损伤。因此, 深入研究炎症反应的机制可为治疗炎症所引起的疾病提供新的思路。

关键词 炎症, 细胞因子, 天然免疫细胞, T 细胞

学科分类号 R392

炎症是所有具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应, 同时严重的炎症又可危及人的生命。因此, 对炎症反应的研究与人类的健康与疾病密切相关。近年来, 大量的研究工作使得我们对炎症反应有了一系列新的认识。

1 炎症反应是多细胞因子参与的过程

炎症的局部临床特征是红、热、肿、痛和组织/器官功能障碍。红、热是由于炎症局部血管扩张、血流加快所致。肿胀是由于局部炎症性充血、血液成分渗出引起。由于渗出物压迫和某些炎症介质直接作用于神经末梢而引起疼痛。基于炎症的部位、性质和严重程度将引起不同的功能障碍, 如肺炎影响气血交换而引起缺氧和呼吸困难/窘迫等。现在知道, 炎症反应是多细胞和多因子共同参与的过程。吞噬细胞是启动炎症反应的重要效应细胞, 包括巨噬细胞和中性粒细胞。中性粒细胞存在于外周血, 寿命短, 数量多; 巨噬细胞是从血液中的单核细胞分化而来分布于不同组织中, 寿命长, 形体大, 富含细胞器。吞噬细胞通过其表面表达的多种受体(甘露糖受体, 葡聚糖受体, Toll 样受体等)^[1-4], 迅速识别入侵的外源微生物, 被

别的微生物及其产物通过内化被摄入细胞内, 形成吞噬体, 吞噬体继而与溶酶体结合形成吞噬溶酶体, 微生物通过氧依赖或氧非依赖途径被杀伤。被激活的吞噬细胞同时分泌大量的促炎症因子(pro-inflammatory cytokines)和趋化因子(chemokines), 例如 IL-1 β , TNF, IL-6, CXCL8 和 IL-12 等^[5,6], 这些细胞因子可发挥多种非特异性效应, 包括致炎, 致热, 趋化炎症细胞, 激活免疫细胞, 抑制病毒复制, 胞毒作用等^[6-10]。NK 细胞也是参与炎症反应的重要细胞, 其在多种细胞因子的刺激下而被激

* 通讯联系人. Tel: 010-64888438, E-mail: tanghong@moon.ibp.ac.cn

收稿日期: 2008-01-28, 接受日期: 2008-02-01

唐宏 获南京大学生物化学系学士学位, 在美国获 Rutgers 大学及 Robert Wood Johnson 医学院分子遗传与微生物学博士学位。继而在美国麻省理工学院从事博士后研究工作。后在美国 Dupont Pharmaceutical Company 任高级研究员。2001 年回中国科学院微生物研究所任研究员(中科院百人计划和基金委“杰出青年”资助)。2005 年任中国科学院生物物理研究所感染与免疫中心研究员, 主任。现为中国免疫学会常务理事, 北京免疫学会秘书长, 中国生物物理学会理事, 中国细胞生物学信号转导专业委员会常务理事。主要研究高等动物淋巴细胞发育以及炎症反应中的信号转导机制, 淋巴细胞基因表达的表现遗传调控机理, 以及病毒感染的天然免疫机制。研究工作已发表在 Nat Med, Cell, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, Immunity, Genes & Dev, PNAS, Mol Cell, JMB, Oncogene, JBC, Clin Chem 和 Mol Immunol 等期刊上。研究工作受国家科技部 973、国际合作机构专项、基金委重点项目和中科院重大基础交叉项目等资助。

活,活化的自然杀伤细胞主要杀伤感染胞内寄生微生物并产生细胞因子,这些细胞因子又可进一步促进炎症细胞发挥作用而产生级联放大效应^[11-13]。此外,DC细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、B1细胞、肥大细胞、NKT细胞、上皮细胞等在一定范围内参与炎症反应^[14-16]。

炎症反应的防御作用是以血管系统改变为中心的一系列局部反应,有利于清除消灭致病因子,液体的渗出可稀释毒素,吞噬搬运坏死组织以利于再生和修复,使致病因子局限在炎症部位而不致蔓延全身。因此,炎症是机体的防御性反应,通常对机体是有利的,如果没有炎症反应,人们将不能长期生存于这个充满致炎因子的自然环境中。另一方面,炎症对机体也有潜在的危害性,严重的炎症反应可危及病人的生命。例如,类风湿性关节炎就是通过细胞免疫产生的细胞因子(如IL-1、2、6、8,肿瘤坏死因子等)促进骨膜增殖和炎症反应,引起骨和软骨的破坏^[17-19],失控的炎症反应是SARS患者死亡的主要原因^[20,21],等等。因此在一定情况下必须采取措施有效的控制炎症反应。

2 对T细胞调节炎症反应机制的新认识

天然免疫作为机体抵御微生物入侵的第一道防线,在启动和促进炎症反应的作用毋庸置疑,但多数情况下机体并不能只靠天然免疫彻底清除病原,这时机会启动更精准的针对病原体的特异性免疫。天然免疫细胞及其分泌的炎症因子不仅参与特

异性免疫应答的启动,并可指导特异应答的强度、类型、免疫记忆的形成和维持等。特异性免疫细胞在细胞因子的趋化下,到达炎症部位,进一步成熟为效应性细胞,特异性消灭抗原^[22,23]。在某些感染中,病原不能被彻底清除,就会形成长期的炎症反应,对机体产生损伤。目前对于特异性免疫细胞如何调节自身免疫性疾病、移植排斥反应、免疫耐受状态下(肿瘤、癌症和慢性感染)的炎症反应的机理了解得相当清楚,但特异性免疫细胞是否参与病原体感染早期炎症反应知之甚少。我们在近期的研究工作中发现,T细胞对早期的天然免疫反应有着负调控作用。T细胞缺陷的小鼠接受远低于致死剂量的病毒感染时,死亡率远高于野生型小鼠,而炎症因子(TNF, IL-6, MCP-1等)水平急剧上升是导致致死率不同的直接和关键诱因。而将T细胞回输到免疫缺陷小鼠后,免疫重建的小鼠重新存活,炎症因子水平也相应下降。进一步的体外与体内实验证明,T细胞通过NK细胞抑制巨噬细胞产生TNF而抑制天然免疫细胞介导的致死性炎症反应,而且这种抑制性作用需要T细胞与天然免疫细胞的直接接触,另外,这种抑制性作用并不限于已知的抑制性T细胞(Treg, $CD4^+CD25^+$),其他 $CD4^+CD25^-$ 以及 $CD8^+$ 的T细胞都可以发挥类似的抑制作用(图1)。因此,这一发现揭示了参与天然免疫调控的细胞不仅包括DC细胞,巨噬细胞和NK细胞等天然免疫细胞,还包含了之前认为只在特异性免疫阶段(感染4~7天后)起作用的T细胞,从而极大

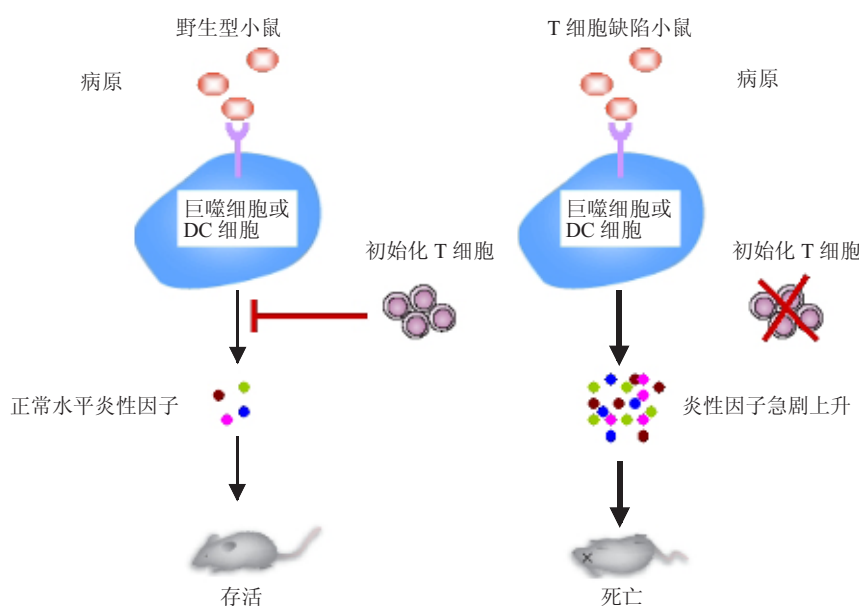


Fig. 1 Early innate inflammatory responses are tempered by T cells

图1 T细胞参与抑制天然免疫细胞的早期炎症反应

丰富了人们关于特异性免疫细胞调节炎症反应机制的认识^[24]。

3 炎症的治疗

糖皮质激素是临床上常用的抗炎药物, 能对抗各种原因如物理、化学、生理、免疫等所引起的炎症。在炎症早期可减轻渗出、水肿、毛细血管扩张、白细胞浸润及吞噬反应, 从而改善红、肿、热、痛等症状, 在后期可抑制毛细血管和纤维母细胞的增生, 延缓肉芽组织生成, 防止粘连及瘢痕形成, 减轻后遗症。但其同时具有诱发肾上腺皮质功能亢进综合征, 消化系统并发症, 心血管系统并发症, 骨质疏松、肌肉萎缩以及加重感染等诸多副作用^[25-27]。因而有针对性的免疫调节治疗成为治疗炎症反应的新手段。例如, 使用肿瘤坏死因子抗体、IL-1 拮抗剂、D20 单克隆抗体、共刺激分子 CTLA-4 等治疗类风湿关节炎^[28-30], 干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎等在临床上都取得了一定的效果^[31, 32]。我们发现的 T 细胞在感染极早期发挥的显著抑制炎症反应的机制, 可能为临床救治提供了新的思路与手段, 例如临床常规的浓缩白细胞输血(白细胞 $\geq 1.2 \times 10^9/\text{U}$, 粒细胞 $\geq 50\%$), 用于抗生素疗效不佳兼有粒细胞减少的细菌性败血症, 由骨髓原发病如再生障碍性贫血、白血病等所致的严重白细胞减少合并重度感染等, 其消炎作用是否由 T 细胞介导的, 以及是否去除粒细胞后的浓缩白细胞是否消炎作用更加明显, 是个很值得探讨的课题。

近年来基础免疫学研究进展使得精准抑制异常免疫反应的某个环节成为可能, 生物制剂用于治疗炎症反应有着相当广阔的应用前景, 但免疫反应本身也是一个复杂的网络, 更多的问题和挑战也将等待着人们。

参 考 文 献

- Kopp E B, Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Current Opinion in Immunology*, 1999, **11**:13~18
- Heine H, Lien E. Toll-like receptors and their function in innate and adaptive immunity. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2003, **130**:180~192
- Apostolopoulos V, McKenzie I F. Role of the mannose receptor in the immune response. *Current Molecular Medicine*, 2001, **1**: 469~474
- Kaisho T, Akira S. Critical roles of Toll-like receptors in host defense. *Critical Reviews in Immunology*, 2000, **20**:393~405
- Bowie A, O'Neill L A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products. *Journal of Leukocyte Biology*, 2000, **67**: 508~514
- Brightbill H D, Libraty D H, Krutzik S R, *et al.* Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *New York, N.Y. Science*, 1999, **285**:732~736
- Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. *Current Opinion in Immunology*, 2000, **12**:419~424
- Balachandran S, Roberts P C, Brown L E, *et al.* Essential role for the dsRNA-dependent protein kinase PKR in innate immunity to viral infection. *Immunity*, 2000, **13**:129~141
- Esche C, Stellato C, Beck L A. Chemokines: key players in innate and adaptive immunity. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2005, **125**:615~628
- Kunkel E J, Butcher E C. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity*, 2002, **16**:1~4
- Godshall C J, Scott M J, Burch P T, *et al.* Natural killer cells participate in bacterial clearance during septic peritonitis through interactions with macrophages. *Shock* Augusta, Ga. 2003, **19**: 144~149
- Biron C A, Nguyen K B, Pien G C, *et al.* Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annual Review of Immunology*, 1999, **17**:189~220
- Carnaud C, Lee D, Donnars O, *et al.* Cutting edge: Cross-talk between cells of the innate immune system: NKT cells rapidly activate NK cells. *J Immunol*, 1999, **163**:4647~4650
- Yoshie O. Role of chemokines in trafficking of lymphocytes and dendritic cells. *International Journal of Hematology*, 2000, **72**: 399~407
- Luster A D. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Current Opinion in Immunology*, 2002, **14**:129~135
- Bos N A, Cebra J J, Kroese F G. B-1 cells and the intestinal microflora. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2000, **252**:211~220
- Zwerina J, Redlich K, Schett G, *et al.* Pathogenesis of rheumatoid arthritis: targeting cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, **1051**:716~729
- Shoda H, Yamamoto K. Molecular pathogenesis of rheumatoid arthritis--the roles of synovial cells, immune cells, and pro-inflammatory cytokines. *Nippon Rinsho*, 2007, **65**:1164~1166
- McInnes I B, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews*, 2007, **7**:429~442
- Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American Journal of Pathology*, 2007, **170**:1136~1147
- 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 严重急性呼吸综合症的临床病理及发病机制研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2003, **17**:217~221
- Zhao J M, Zhou G D, Sun Y L, *et al.* Clinical pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2003, **17**:217~221
- Banyer J L, Hamilton N H, Ramshaw I A, *et al.* Cytokines in innate and adaptive immunity. *Reviews in Immunogenetics*, 2000, **2**:

- 359~373
- 23 Belardelli F, Ferrantini M. Cytokines as a link between innate and adaptive antitumor immunity. *Trends in Immunology*, 2002, **23**: 201~208
 - 24 Kim K D, Zhao J, Auh S, *et al.* Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nature Medicine*, 2007, **13**:1248~1252
 - 25 Obojski A, Kraus-Filarska M. [Molecular mechanisms of anti-inflammatory actions of glucocorticoids and their synergy with beta2-agonists]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2004, **111**:743~747
 - 26 Boumpas D T, Chrousos G P, Wilder R L, *et al.* Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Annals of Internal Medicine*, 1993, **119**:1198~1208
 - 27 Barnes P J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*, 1998, **94**:557~572
 - 28 Wendling D, Toussiot E. TNF-alpha-targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Revue du Rhumatisme*, 1999, **66**:187~191
 - 29 Koller M D. Targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946), 2006, **156**:53~60
 - 30 Shankar S, Handa R. Biological agents in rheumatoid arthritis. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2004, **50**:293~299
 - 31 Mohanty S R, Kupfer S S, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nature Clinical Practice*, 2006, **3**:446~458
 - 32 Weigand K, Stremmel W, Encke J. Treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007, **13**:1897~1905

T Cells Regulate Initial Inflammatory Responses During Acute Infection

ZHAO Jie^{1,2)}, YANG Xuan-Ming^{1,2)}, DU Pei-Shuang^{1,2)}, TANG Hong^{1,2)*}

⁽¹⁾The National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Center for Infection and Immunity, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Inflammation is a basic way in which the body reacts to infection, irritation or other injury. The key clinical feature of inflammation is redness, warmth, swelling and pain. A series of immune cells and cytokines are involved in the complicated and interrelated events during inflammation to work together to defend the body. Innate immune cells, including phagocytes, NK cells and dendritic cells, are the main effector cells in initiating an inflammatory response. Adaptive immune cells, for example, T cells which take part in the battle at the later phase of an inflammatory response could also temper the initial inflammatory responses during acute infection. On one hand, hosts rely on inflammatory responses to eliminate the pathogen, control the infection within the local site, and induce the adaptive immune response. However, on the other hand, over-reactive and chronic inflammation can also lead to some diseases. Consequently, the study of the mechanism of inflammation might lead to new treatment for patients with inflammation-related diseases.

Key words inflammation, cytokine, innate immune cells, T cells

* Corresponding author. Tel: 86-10-64888438, E-mail: tanghong@moon.ibp.ac.cn

Received: January 28, 2008 Accepted: February 2, 2008