

- more questions than answers[J]. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007, (59): 213.
- [3] Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(2): 625.
- [4] Heiman H, Schanler RJ. Benefits of maternal and donor human milk for premature infants[J]. Early Hum Dev, 2006, 82(12): 781.
- [5] Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007, 92(3): F169.
- [6] Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants[J]. Pediatrics, 2005, 116(2): 400.
- [7] Aggett PG, Agostoni C, Axelsson I, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 42(5): 596.
- [8] 早产儿营养调查协作组. 新生儿重症监护病房中早产儿营养相关状况多中心调查 974 例报道[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 12.
- [9] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿外科学分会新生儿学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(9): 711.
- [10] Neiva FC, Leone CR. Development of sucking rhythm and the influence of stimulation in premature infants[J]. Pro Fono, 2007, 19(3): 241.
- [11] Korkmaz A, Yurdakök M, Yiğit S, et al. Long-term enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants: effects on growth parameters[J]. Turk J Pediatr, 2007, 49(1): 37.
- [12] Berg A, Zwol A, Moll HA, et al. Glutamine-enriched enteral nutrition in very low-birth-weight infants: effect on the incidence of allergic and infectious diseases in the first year of life[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(11): 1095.
- [13] 孙秀静, 王丹华. MICU 中早产儿营养状况的初步探讨[J]. 新生儿科杂志, 2005, 20(5): 198.
- [14] 王莉, 张军. 早产儿宫外生长迟缓发生情况及危险因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2007, 22(3): 136.
- [15] Clark RH. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates[J]. Pediatrics, 2003, 111(5): 986.
- [16] Catherine J, Klein E. Nutrient requirements for preterm infant formulas[J]. J Nutr, 2002, 132: 1395.
- [17] 余章斌, 韩树萍, 郭锡熔, 等. 不同剂量氨基酸营养策略在早产儿静脉营养中的循证评价[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(12): 1032.
- [18] Dulloo AG. Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008, 22(1): 155.

(收稿日期: 2009-06-25 修回日期: 2009-07-20)

· 综 述 ·

## 间充质干细胞免疫活性调节作用研究进展

汤 勇<sup>1</sup>, 王 帅<sup>2</sup>, 周训平<sup>3</sup>综述, 陈宪林<sup>4</sup>, 王晓芹<sup>5</sup>审校

(第三军医大学: 1. 学员旅一队 400038; 3. 大坪医院妇产科 400042; 5. 药学院生药教研室 400038; 2. 川北医学院 2005 级中西医临床医学系 637000; 4. 中国人民解放军理工大学公园里干休所 210001)

**关键词:** 间充质干细胞; 免疫原性; 免疫调节

**中图分类号:** R457.7

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2010)04-0488-04

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)来源于中胚层间充质,具有自我更新、横向分化和免疫调节作用,是多能祖细胞。在创伤修复、组织功能重建、免疫调节及免疫治疗等研究领域有极为广阔的应用前景。目前在体外试验和转基因移植研究中均显示 MSCs 具有较强的免疫调节功能,近年来对 MSCs 的免疫调节及其临床应用的研究取得了较大进展。本文对其免疫调节作用作一综述。

### 1 MSCs 的免疫原性

MSCs 已经被从骨髓和其他组织器官分离出来,包括脂肪、滑膜、骨骼肌、真皮、毛细血管、骨小梁、脐带、肺、牙髓、羊水、胎肝,甚至在外周血,证明了 MSCs 以各种形式分布于全身<sup>[1]</sup>。MSCs 属于未分化的前体干细胞,其表型分化尚不成熟,免疫原性较小,在免疫反应中可逃避免疫识别。大量研究表明,人 MSCs 仅表达中等水平 MHC-I 类分子,不表达

MHC-II 类分子和 B7-1、B7-2、CD40、CD40L 等共刺激分子,这些分子是效应性 T 细胞激活所必需的,共刺激分子的缺乏,使得 T 细胞活化的第二信号丧失,导致 Th 细胞的无反应性而促成免疫耐受,表现出耐受原性和低免疫原性。Lazarus 等<sup>[2]</sup>将体外培养扩增的不同浓度骨髓 MSCs 通过静脉注入志愿者体内,结果发现直至输入量达到  $5 \times 10^7$  个均未发生明显的免疫排斥反应。

MSCs 表达 MHC-I 有着极为重要的作用,因为其表达 MHC-I 保护 MSCs 免受 NK 细胞对其造成杀伤,因为 MHC-I 可以引起 NK 或 NK 样细胞对于异物或肿瘤细胞杀伤作用的功能下调<sup>[3]</sup>。Trubiani 等<sup>[4]</sup>发现 MSCs 经体外培养传代至第 4 代以后,仍能均一地表达 CD29、CD166 和 CD117,而 CD34、CD45 的表达均为阴性,说明绝大多数 MSCs 在体外分离、培养、扩增的过程中无明显的免疫学特性改变和分化倾向。

Le-Blanc 等<sup>[5]</sup>还研究了分化状态 MSCs 的免疫原性,探讨在 IFN- $\gamma$  影响下的人 MSCs MHC-I 类和 II 类分子的表达变化规律。结果发现,在体外向成骨、成软骨和成脂诱导分化的 MSCs 表面也缺乏 MHC-II 类分子表达,仅发现 MHC-I 类分子,IFN- $\gamma$  诱导上调 MHC-II 类分子表达的效应明显下降,分化 MSCs 仍然不引起同种异体反应性淋巴细胞增殖,甚至加入 IFN- $\gamma$  后,情况亦如此,说明 MSCs 具有低免疫原性特征,在同种异体或不匹配移植研究中有重要的意义。

## 2 MSCs 的免疫调节作用

MSCs 抑制了 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞的功能,也影响了 DC 细胞的活性。此外,MSCs 还能够产生多种生长因子、细胞因子、趋化因子以及可能在细胞免疫调节或迁移过程中起关键作用的蛋白酶<sup>[6]</sup>。

### 2.1 MSCs 对 T 淋巴细胞的免疫调节作用

MSCs 对非特异性和特异性 T 细胞增殖均具有明显的调节作用,而且不受主要组织相容性复合物的限制,无论来自供体、受体或第 3 者的 MSCs 均具有抑制 T 细胞增殖的作用。Rajesh 等<sup>[7]</sup>研究发现 MSCs 抑制 T 细胞增殖呈剂量依赖性,测量了等量 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖,他们在植物血凝素的刺激下被抑制的程度相同。早期被标记上的 CD25 和 CD69 的活性不变,发现 MSCs 的免疫抑制作用不是抑制了 T 细胞活性,而是抑制了 T 细胞的增殖。Le-Blanc 等<sup>[5]</sup>发现混合淋巴细胞反应 (MLR) 时加入少量的 MSCs (10~1 000 个) 对 T 细胞有刺激增生的作用;而加入大量的 MSCs (10 000~40 000 个) 则对 T 细胞具有明显抑制增生的作用。研究证实, MSCs 对 T 细胞的抑制增生作用具有可逆性,而且并不是通过诱导 T 细胞发生凋亡引起,因为这些增生受到抑制的 T 细胞在受到再次刺激时仍能增生。进一步的研究发现,单独培养 MSCs 的上清液并不具有抑制 T 淋巴细胞增殖的作用,而与淋巴细胞共培养的 MSCs 上清液才有抑制作用,表明这种抑制作用与 MSCs 和 T 淋巴细胞之间的相互作用有关。

Jeong 等<sup>[8]</sup>研究发现, MSCs 抑制细胞周期蛋白 D1、E、A、B 的表达和 cdk2、cdk4 的活化,使 T 细胞停留在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,凋亡比例远远低于单纯 T 细胞活化组,从而达到抑制 T 细胞的克隆扩增,并导致活化 T 细胞的存活时间延长。另外, Yoo 等<sup>[9]</sup>研究发现抗原递呈细胞经 IFN- $\gamma$  等细胞因子诱导可表达吡啶氨 2,3-过氧化酶 (IDO)。IDO 是一种能降解必需氨基酸 (色氨酸) 的胞内酶,通过耗竭色氨酸抑制异体 T 细胞增殖。观察到 MSCs 本身并无 IDO mRNA 的表达,但在 IFN- $\gamma$  刺激活化后的 MSCs 中可检测到 IDO mRNA 及 IDO 蛋白的表达,特异性抑制 IDO 活性后,可以明显恢复 MSCs 对 T 淋巴细胞的增生抑制作用。

MSCs 还可通过改变细胞因子分泌格局而介导免疫调节作用。董巧凤等<sup>[10]</sup>研究表明在 PHA 或异体抗原存在的情况下,骨髓 MSCs 均可抑制 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$ , 促进分泌 IL-10, 且呈剂量依赖关系,而 IFN- $\gamma$  能诱导 Th0 向 Th1/Th2 转化, IL-10 能诱导 Th0 向 Th2/Th2c 转化。赵霞等<sup>[11]</sup>研究显示 PHA 刺激作用下的 T 细胞与 MSCs 共培养后, IL-2 分泌明显下降, Th1 细胞的增殖、激活明显受抑。IL-4 是 Th2 细胞分泌的一种免疫负调节因子,能够抑制 Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- $\gamma$  等因子,诱导免疫耐受的作用。MSCs 作用后 IL-4 的分泌轻度受抑,导致 Th1/Th2 细胞因子产生比例失衡。

### 2.2 MSCs 对 DC 细胞免疫调节作用

树突状细胞 (DC) 是专

职抗原递呈细胞,同时也是最强的刺激 T 淋巴细胞增生的细胞。一方面 DC 可为 T 细胞递呈第 2 共刺激信号,进一步活化淋巴细胞参与机体免疫反应,另一方面, DC 可分泌细胞因子诱导产生 Treg 细胞从而介导免疫耐受。有研究发现 MSCs 不仅能抑制由有丝分裂原诱导的非特异性 T 细胞增生,还可抑制由异基因抗原刺激所产生的特异性 T 淋巴细胞增生反应。Beyth 等<sup>[12]</sup>研究发现在 MSCs 与 T 细胞混合培养体系中,增加抗原提呈细胞 (antigen processing cell, APC) 数量能抑制 T 细胞应答和增殖。这种抑制作用是细胞接触和呈浓度依赖的。当加入促使 APC 成熟的因子时, MSCs 对 T 细胞抑制作用被部分削弱,说明 MSCs 参与免疫调节是间接通过依赖 APC 的诱导调节,而 APC 数量的增长又受控于组织的微环境。Zhang 等<sup>[13]</sup>用体外培养的方法观察 MSCs 及其上清液对单核细胞分化或 DC 的影响,结果发现 MSCs 抑制 DC 分化过程中 CD1a、CD40、CD80、CD86 的表达;抑制 DC 成熟过程中 CD40、CD86、CD83 表达的上调;影响 DC 的胞饮作用,减低 DC 分泌 IL-12 的能力及对异基因激活 T 淋巴细胞的活化作用。Karen 等<sup>[14]</sup>首先发现将 MSCs 和 DC 一起培养,会导致 CCR7 表达的下降, CCR7 是由 DC 直接刺激表达的一种趋化因子。而且,成熟的 DC 明显缺乏对 CCL19 的趋化性。第一次证明了 MSCs 保留组织锚定蛋白的能力,阻止 CCR7 趋化因子受体的表达,同时降低了向淋巴组织移动的能力。可见, MSCs 对 DC 细胞同样发挥免疫调节作用。Aggarwal 和 Pittenger<sup>[15]</sup>观察 MSCs 对髓系来源 DC 的影响,发现 MSCs 下调成熟 DC1 分泌 TNF- $\gamma$  的能力,上调成熟 DC2 分泌 IL-10 的能力。表明 MSCs 可通过抑制 DC 分泌 TNF- $\gamma$  而下调成熟 DC 表面受体,同时增加负调节细胞因子的分泌进而导致其诱导异基因 T 细胞增生作用下降。Ramaswamy 等<sup>[16]</sup>研究证实 MSCs 使单核细胞停留在 G 期并抑制其向幼稚 DC 细胞分化,并下调 DC 共刺激分子的表达,使其产生细胞因子的能力降低,对 T 细胞的刺激能力减弱。Garidad 等<sup>[17]</sup>研究发现 MSCs 能抑制 IL-1 和 CD40L 介导的幼稚 DC 向成熟 DC 的转化,并通过分泌 IL-6 和 M-CSF 抑制 DC 的分化。

### 2.3 MSCs 对 B 细胞免疫调节作用

MSCs 能抑制由抗-Ig 抗体、可溶性分子 CD40L 和细胞因子引起的 B 细胞的增生。此外, B 细胞的分化、抗体产生及趋化游走也受到影响。Corcione 等<sup>[18]</sup>将人骨髓 MSCs 与 B 细胞共培养,发现 B 细胞增生停滞于 Gn/G 期,表明 MSCs 能抑制 B 细胞的增生,且呈剂量依赖性,当 B 细胞与 MSCs 的比例达 1:1 时此抑制作用最强, MSCs 还能降低活化 B 细胞对趋化因子受体的表达以及免疫球蛋白的产生,但是不影响 B 细胞共刺激分子 HLA-DR、CD40 和 B7 的表达以及细胞因子 TNF- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4 和 IL-10 的产生。MSCs 抑制 B 细胞产生 IgG、IgA 和 IgM,但不抑制免疫分子 HLA-DR、CD40、CD80 和 CD86 的表达。Sadaki 等<sup>[19]</sup>将从 C57BL/6 骨髓分离的 MSCs 与经抗 CD43 抗体纯化的 B 细胞共培养于 transwell 系统中。在 MSCs 共培养中,脂多糖刺激的 B 细胞增殖被抑制, CD138<sup>+</sup> 细胞百分比下降, 凋亡的 CD138<sup>+</sup> 细胞减少。IgM<sup>+</sup> 细胞百分比和释放数量都高于对照组。B 细胞介导的成熟蛋白-1 信使 RNA 的表达被抑制,并且明显抑制了 B 细胞终末分化,特异性抑制了抗 IgM 和 IgG 的分泌。说明 B 细胞的分化被 MSCs 抑制可能是由于 B 细胞介导的成熟蛋白-1 的表达,但是这种因子至今尚未被证实。

### 2.4 MSCs 对 NK 细胞免疫调节作用

Rasmusson 等<sup>[20]</sup>研究

发现 MSCs 通过分泌可溶性细胞因子的途径抑制 CTL 的形成,对已激活的 CTL 和异基因反应性 NK 细胞无效。Aggarwal 和 Pittenger<sup>[15]</sup>将 hMSCs 和无关供体的 NK 细胞(1:1)在 rhIL-2 的条件下共培养 24h,IL-2 刺激的 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$  下降,说明 MSCs 可能降低 GVHD 的炎症因子的分泌。Grazia 等<sup>[21]</sup>证实了 NK 细胞能够杀死自体 and 同种异体 MSCs,反之, MSCs 也能强烈抑制 IL-2 介导的 NK 细胞的增殖。这种抑制效应与 NK 细胞表面活化受体 NKp30、NKp44 和 NKG2D 急剧下调有关。IDO 和前列腺素 E<sub>2</sub> 是 MSCs 抑制 NK 细胞的关键因子。有研究表明 MSCs 与 NK 细胞存在双向作用,活化的 NK 细胞能杀伤 MSCs,而 MSCs 下调 IL-2 刺激 NK 产生的 IFN- $\gamma$ ,抑制被 IL-15 刺激的 NK 细胞的增殖、细胞因子分泌和细胞毒性<sup>[22]</sup>。表明 MSCs 调节免疫的过程是多环节的,涉及不同的细胞群。

### 3 MSCs 的免疫调节作用在临床上的应用

MSCs 的多向分化潜能以及由 MSCs 分化而来的各细胞系在体内外研究中所显示的低免疫原性和免疫调节特性,为其在自身免疫性疾病,炎症和过敏性疾病以及各种替代治疗等方面潜在的临床应用价值提供了有力依据。董毅等<sup>[23]</sup>体外观察人骨髓 MSCs 对再生障碍性贫血患者 T 细胞增殖的影响。将骨髓 MSCs 加入到以植物血凝素刺激的再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞增殖体系中,以单独培养的再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞为对照。与对照组比较,当骨髓 MSCs 为  $1 \times 10^4$  个/孔时,对再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞增殖表达的抑制率为  $(42.1 \pm 11.2)\%$ ,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。证实自体骨髓 MSCs 可抑制再生障碍性贫血患者 T 细胞的增殖,且这种抑制作用具有数量依赖性。杜优优等<sup>[24]</sup>观察骨髓 MSCs 移植对梗死心脏炎症细胞因子表达的影响,术后 28d 心脏超声检测显示与注射 PBS 溶液相比,移植 MSCs 可以延缓心室重构,改善心功能。发现骨髓 MSCs 移植可以延缓心肌梗死大鼠心室重构,同时下调大鼠梗死心脏促炎细胞因子 TNF- $\gamma$  和 IL-6 表达,上调抗炎细胞因子 IL-10 表达。赵然尊等<sup>[25]</sup>研究 rhG-CSF 和 MSCs 移植对梗死心肌的修复作用,与对照组比较,rhG-CSF 和 MSCs 移植组左心室收缩末期内径、舒张末期内径明显降低,心功能提高,室壁厚度增加,心肌梗死面积缩小,而梗死区和梗死边缘区新生毛细血管密度增加。

### 4 展 望

MSCs 的多向分化潜能以及由 MSC 分化而来的各细胞系在体内外研究中所显示的低免疫原性和免疫调节特性,为在器官移植、自身免疫性疾病以及各种替代治疗等方面潜在的临床应用价值提供了有力依据。人 MSCs 的分离、培养及体外扩增技术已相当成熟,为临床应用的开展提供了保障。MSCs 促进造血重建、提高干细胞移植植入率及免疫调节等功能在国内外已经应用于临床,如进行共移植、预防和治疗异基因造血干细胞移植后 GVHD 等。

MSCs 具有广阔的应用前景,但还有许多问题有待解决,如 MSCs 的起源、MSCs 特定功能的调控机制、体外操作对其生物学特性的影响等。进一步深入开展 MSCs 免疫调节功能的基础研究、MSCs 体内免疫调节效应研究等具有重要意义。值得强调的是,MSCs 的免疫学特性还有许多方面值得探讨,特别是在免疫调控领域,以指导基础和临床研究。

### 参考文献:

[1] Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative

and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2007, 25: 1384.

- [2] Lazarus HM, Haynesworth ES, Gerson SL, et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells); implication for therapeutic use[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 16(4): 557.
- [3] Krampera M, Glennie S, Dyson J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide[J]. *Blood*, 2003, 101: 3722.
- [4] Trubiani O, Di Primio R, Traini T, et al. Morphological and cytofluorimetric analysis of adult mesenchymal stem cells expanded ex vivo from periodontal ligament[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005, 18(2): 213.
- [5] Le-Blanc K, Rasmusson I, Gotherstrom C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohemagglutinin-activated lymphocytes[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 60: 307.
- [6] Chen Y, Shao JZ, Xiang LX, et al. Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008, 40: 815.
- [7] Ramasamy R, Tong CK, Seow HF, et al. The immunosuppressive effects of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells target T cell proliferation but not its effector function[J]. *Cellular Immunology*, 2008, 251: 131.
- [8] Jeong WK, Park SW, Im GI. Growth factors reduce the suppression of proliferation and osteogenic differentiation by titanium particles on MSCs[J]. *J-Biomed-Mater-Res-A*, 2008, 86(4): 1137.
- [9] Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues[J]. *Cellular Immunology*, 2009, 6: 10.
- [10] 董巧凤, 贺韦东, 尹哲, 等. 骨髓 MSCs 的体外扩增及其对 T 淋巴细胞产生 IFN- $\gamma$  和 IL-10 的影响[J]. *现代免疫学*, 2007, 27(2): 140.
- [11] 赵霞, 贺韦东, 马秀明, 等. 骨髓 MSCs 体外对 T 淋巴细胞分泌 IL-2、IL-4 功能的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(2): 126.
- [12] Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D, et al. Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 2214.
- [13] Zhang W, Ge W, Li C, et al. Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2004, 13: 263.
- [14] Karen E, Frank PB, Bernard PM. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation[J]. *Immunology Letters*, 2008,

115;50.

[15] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. Blood, 2005, 105: 1815.

[16] Ramaswamy R, Fazekasoz H, Lam EW, et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle [J]. Transplantation, 2007, 83: 71.

[17] Garidad M, Ted JH, Roberta M, et al. Human bone marrow mesenchymal stromal cells express the neural ganglioside GD2; a novel surface maker for the identification of MSOs [J]. Blood, 2007, 109: 4245.

[18] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. Blood, 2006, 107(1): 367.

[19] Sadaki A, Shin I, Kevin F, et al. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation [J]. Experimental Hematology, 2009, 37: 604.

[20] Rasmuson I, Ringden O, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms, Exp [J]. Cell

Res, 2005, 305: 33.

[21] Grazia MS, Heba A, Flavio B, et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer cell proliferation, cytotoxicity and cytokine production; role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and prostaglandin E2 [J]. Abstracts, 2009, 3: 133.

[22] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation [J]. Blood, 2006, 107(4): 1484.

[23] 董毅, 李庆生, 夏瑞祥, 等. 人骨髓间充质干细胞对再生障碍性贫血患者 T 细胞增殖影响的体外实验 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(25): 4807.

[24] 杜优优, 周胜华, 周滔, 等. 骨髓间充质干细胞移植对心肌梗死后炎性细胞因子表达的调节 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(8): 1440.

[25] 赵然尊, 石蓓, 许官学, 等. rhG-CSF 和间充质干细胞移植治疗心肌梗死的比较研究 [J]. 重庆医学, 2008, 37(23): 2667.

(收稿日期: 2009-07-01 修回日期: 2009-08-07)

· 综 述 ·

## Clusterin 与肿瘤的放射敏感性

黄 铎<sup>1</sup>综述, 吴永忠<sup>2</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400016; 2. 重庆市肿瘤研究所 400030)

关键词: Clusterin; 放射敏感性; 肿瘤; RNA 干扰

中图分类号: R730. 55

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)04-0491-03

Clusterin(CLU)又名聚集素,由 Blaschuk 等<sup>[1]</sup>于 1983 年首次从山羊睾丸网液(ram fete testis fluid)中分离出来,因其介导支持细胞聚集而得名。由于其在细胞凋亡、周期调节、DNA 损伤、修复等中起重要作用而逐渐受到人们重视,大量研究表明其表达情况与肿瘤的放射敏感性存在重要相关性。

### 1 CLU 的理化性质

人类 CLU 的主要表达形式是一种异二聚体硫酸化糖蛋白,由 TRPM-2 单拷贝基因表达,该基因定位于含有 9 个外显子的 8p12-p21 上,由 13 750 对碱基组成,最终形成一条由 1 651 个核苷酸编码的 449 个氨基酸所组成的多肽链。由于其在细胞内通过选择性剪接形成糖基化和非糖基化两种蛋白质亚型而区分为分泌型 CLU(sCLU)和核型 CLU(nCLU)<sup>[2]</sup>,目前人们主要认同它们在细胞存活、凋亡中发挥着相互矛盾的重要作用。

**1.1 sCLU** 在大多数细胞中是一种细胞保护作用因子。sCLU 蛋白表达是由全长 CLU mRNA 的第一个 AUG 密码子开始翻译,首先形成一条多肽前体蛋白,该蛋白前体逐次通过加工、转运、糖基化、剪切最终形成 80ku 的分泌型糖蛋白,最后通过分泌和非调控途径分泌到体液中<sup>[3]</sup>。有研究认为 sCLU 主要通过与活化 Bax 相互作用进而参与到肿瘤细胞的抗凋亡反应中,通过抑制细胞色素 C 的释放来达到保护细胞的功能<sup>[4]</sup>;也有研究认为 CLU 在体外主要是以一种对抗细胞

毒素因子而起作用<sup>[5]</sup>。但目前认可较多的是 sCLU 是在细胞受到各种刺激时产生,并进而发挥其抗凋亡作用的。但具体机制目前仍不十分清楚,有待进一步深入研究。

**1.2 nCLU** 该型蛋白是以全长 CLU mRNA 第二个起始密码进行翻译,最终形成的一条经过选择性剪接的前体 CLU。进一步研究显示该前体 CLU 具有外显子 II 缺乏和 N'末端截短的特点,该前体 CLU 由其所含的靶向细胞核的核定位信号区(nuclear localization signals, NLSs)而定位于细胞核内。正常情况下,无活性的前体 nCLU 定位于胞浆,由于其 C 端具有能与 KU70 结合的螺旋-螺旋结构域及其 NLS 而发挥其凋亡功能。当细胞遭受严重损伤时,如辐照,无活性的前体 nCLU 发生翻译后修饰,形成 55ku 的前凋亡蛋白(nCLU),移入受损细胞的胞核内,进而诱导其凋亡<sup>[3]</sup>。有研究表明 nCLU 的这种促凋亡功能必须具有一个 C 端螺旋-螺旋结构域和至少一个 NLS,并且任何一个相关结构发生突变或变异都会影响其功能的发挥<sup>[6]</sup>。但这种翻译后的具体修饰过程尚不十分清楚。

### 2 CLU 与肿瘤的相关性

CLU 在多种肿瘤中都存在异常表达,并且其异常表达情况与肿瘤存在密切相关性。目前 CLU 的确切功能尚不十分清楚,研究表明其与介导细胞聚集、参与脂质交换和运输、稳定细胞膜、促进生殖功能、调节补体以及 DNA 修复和凋亡等均密切相关<sup>[7]</sup>。