

· 综 述 ·

VEGF 和内皮抑素对血管生成作用的研究进展

王 韧 综述,侯立军 审校[△]

(第二军医大学长征医院神经外科,上海 200003)

关键词:血管内皮生长因子;内皮抑素;血管生成

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2582-04

脑组织缺血、缺氧是创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)最常见的继发性损害,直接影响患者的预后。血管再生是创伤及缺血组织的病理生理反应,由血管再生因子和血管再生抑制因子共同参与调控。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种多功能糖蛋白,是主要的促血管生成因子。迄今发现,内皮抑素(endostatin, ES)是一种特异性作用最强的血管形成抑制剂。现将 VEGF 和 ES 对血管生成的作用研究进展作一综述。

1 TBI

TBI 是一种常见的致死、致残性疾病,随着现代交通工具的发展,其发病率呈逐年上升趋势,对人类的健康构成严重威胁。脑损伤可能对人体认知、情感、行为产生影响,这种影响可以完全恢复,也有可能导致永久性残疾,甚至死亡^[1]。在发达国家颅脑损伤已成为青少年死亡的首位病因。据统计,美国每年约有 150 万的脑损伤患者,其中 10% 现场死亡,57% 重型颅脑损伤患者预后不良^[2]。随着中国现代化交通、建筑事业的高速发展,致使颅脑损伤的发生率及死亡人数居高不下。颅脑损伤已成为我国非常严重的经济、社会和医学问题。

TBI 按损伤的部位可以分为颅损伤(头皮裂隙、头皮血肿、头皮撕脱伤、颅骨骨折等)和脑损伤。按损伤的性质可分为闭合性脑损伤和开放性脑损伤。闭合性脑损伤是指脑组织与外界不相交通的损伤;开放性脑损伤是指脑组织与外界相交通的损伤,有头皮颅骨开裂,并有脑脊液和(或)脑组织外溢。另外,当头部被高速的枪弹击中时,弹头或弹片可击穿头皮与颅骨,并造成脑损伤,这类损伤称火器伤,通常也属于开放性脑损伤。

TBI 按发生时间与机制分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是指暴力作用于头部时立即发生的脑损伤,是不可逆的,包括脑挫伤、脑震荡等。而继发性脑损伤系指在原发性脑损伤的基础上,随着伤后的组织反应、病理生理改变甚至个体差异等因素所发生的水肿、肿胀或血管痉挛、缺血与出血等,且在很大程度上决定了 TBI 的最终结果,因此,目前研究的重点主要针对继发性脑损伤。1978 年 Miller 等^[3]首次提出二次脑损伤(secondary brain insult, SBI)的概念,即二次致伤因素对脑组织造成的第 2 次损伤,实际上属于继发性脑损伤范畴。脑组织缺血、缺氧是脑损伤后继发性损害中最常见的病理生理改变,也是造成 TBI 预后不良的最重要的因素。有报道称重型颅脑损伤后早期脑缺血的发生率高达 90%,且缺血程度与预后明显相关^[2,4]。因此,改善颅脑损伤患者预后的关键在于控制原发性脑损伤后的继发性缺血损伤^[5]。

2 血管再生与 TBI

随着医疗技术的不断发展,脑损伤患者的存活率得到显著提高,但在避免继发性脑缺血方面并未取得明显的成果。脑组

织缺血、缺氧是脑损伤最常见的继发性损害,直接影响患者预后。血管再生能够加速缺血区侧支循环重塑,尽快恢复缺血区的血供,挽救濒临死亡的神经元^[6-7]。最近有研究表明,TBI 后血管再生可能在创伤修复过程和继发性损伤进展中起重要作用,促进血管再生有望成为脑损伤后缺血性损害治疗的新途径^[8]。

血管再生是指从原有的血管上以出芽或分裂的方式而形成新的血管网络,并使其功能与局部需要相适应的过程。新生成的血管网可以为组织细胞提供氧和营养物质,从而改善组织缺血。新生血管的形成是一个多步骤的复杂过程,包括基膜蛋白的降解,内皮细胞的去黏附、增殖及迁移至周围基质,最后内皮细胞再黏附形成新生血管。脑损伤后发生的血管再生主要是填充式的血管生成,内皮细胞分裂、增殖,在原有血管的管腔内形成新的血管壁,从而使母血管分裂形成新血管^[9]。

血管再生由不同类型细胞所表达的内源性血管再生调节因子——血管再生因子和血管再生抑制因子共同参与调控。正常生理状态下,血管内皮的新生受到血管生成开关系统的精密调控,使血管的再生和抑制因子对其的调节处于一种动态平衡,血管再生机制处于关闭状态。病理状态下,血管的再生和抑制因子的共同作用处于失衡状态,从而引起血管再生^[10]。最近有研究显示,上述两类细胞因子在中枢神经系统损伤后组织再生和修复的过程中发挥至关重要的作用^[11]。

2.1 脑损伤后内源性血管再生因子的表达 目前已经分离和纯化的血管再生因子有 20 余种之多,包括 VEGF、低氧诱导因子、胰岛素样生长因子、氧化亚氮合酶、转化生长因子、肿瘤坏死因子、血管再生素、血管营养素等。其中 VEGF 处于核心地位,其他血管生成因子大都通过增强 VEGF 的表达产生血管生成的作用^[12]。

2.1.1 VEGF VEGF 又名血管通透因子(vascular permeability factor, VPF),最早于 1989 年由 Shore 等^[13]从牛脑垂体滤泡星状细胞的条件培养基中提纯,是一种多功能糖蛋白。VEGF 在正常成人和动物组织中表达水平较低,广泛分布于人和动物的脑、肾、肝、脾、肺及骨骼等组织内。人 VEGF 基因位于染色体 6p21.3,全长 14 kb,由 8 个外显子和 7 个内含子组成,相对分子质量为(35~45)×10³,等电点为 8.5,有很强的耐酸、耐热能力,如被还原则丧失所有生物活性。VEGF 属于血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)家族,其结构与 PDGFβ 链部分相同,其中有 8 个相同半胱氨酸为 PDGF 家族的标志。VEGF 是由血管内皮细胞邻近的细胞所产生,通过旁分泌机制,刺激体内新生血管生成,增加血管通透性^[14]。

2.1.2 VEGF 受体 VEGF 生物学效应的发挥需要通过与

[△] 通讯作者, Tel: (021) 81885673; E-mail: ljhou@yahoo.com.

VEGF 受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合。目前,已在血管内皮细胞膜上检出两种具有与 VEGF 高度特异结合的受体, VEGFR1(fms-like tyrosine kinase, flt1)和 VEGFR2(fetal liver kinase, flk1 亦称 kinase insert domain containing receptor, KDR),分别位于染色体 13q12 和 4q11,属于酪氨酸激酶受体家族第 3 亚型^[15]。在正常情况下, VEGFR 基因仅在正常血管内皮细胞中表达,且 VEGFR 水平甚低。虽然这两种受体都与 VEGF 具有高度的亲和力,但有研究发现,其功能却存在差异^[16-17]。

2.1.3 VEGF 的生物学功能 VEGF 在炎症、创伤愈合、心脏缺血、动脉粥样硬化、糖尿病性视网膜病变等诸多与血管生成和组织愈合及再生相关的过程中发挥重要作用。VEGF 特异性地作用于血管内皮细胞,通过选择性与血管内皮细胞膜上的酪氨酸受体特异性高亲和力结合后形成二聚体,发挥一系列生物学作用,主要有:(1)促进血管内皮细胞的增殖。VEGF 是一种血管内皮细胞特异性有丝分裂原,在体外能促进内皮细胞生长,在体内可诱导血管发生。(2)增加血管的通透性。VEGF 能够增加微小血管,主要是后毛细血管和小静脉对大分子的通透性,使血浆蛋白溢出血管外,致纤维蛋白凝结,形成血管生成的临时基质,促进新血管生成。(3)血管维持功能。VEGF 作为一种局部内生性调节剂,起着维护血管正常状态及完整性的作用^[18]。VEGF 可刺激内皮细胞产生氧化亚氮,并使其浓度呈剂量依赖性升高,从而起到血管维持作用^[14]。(4)促进损伤部位血管的生成,参与肉芽组织的构建,从而提高机体对损伤的修复作用。

2.2 VEGF 与脑损伤

2.2.1 VEGF 与脑损伤修复 近年来,有研究显示,VEGF 在创伤性脑组织中阳性表达^[19]。对婴幼儿和儿童脑损伤患者脑脊液研究发现,创伤后 VEGF 水平显著升高^[13]。脑损伤后继发性病理损害常引起脑组织缺血、缺氧,VEGF 参与促进血管内皮细胞的增殖,增加血管的通透性,使组织修复所必需的大分子蛋白质易于渗入损伤部位。脑损伤后 VEGFR 的表达也同样增加^[20]。损伤后 VEGF 及其受体表达的上调可能作为损伤后一种重要的内源性细胞保护机制,以促进新生血管生长,改善缺血脑组织的血液供应^[19,21-23]。

2.2.2 其他血管再生因子在脑损伤修复中的作用 除 VEGF 及其受体调节通路外,血管生成素及其受体调节通路也是调节血管再生的重要信息途径^[24-25]。胰岛素样生长因子-1 也被证明能够通过 HIF-1-VEGF 通路诱导脑血管内皮细胞生长、刺激损伤部位的血管再生,参与创伤后脑组织的血管重塑^[26]。有研究发现,脑损伤后转化生长因子- β 等多种结缔组织生长因子被诱导表达,提示其在损伤后血管再生及修复过程中扮演重要角色^[27]。低氧诱导因子、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、氧化亚氮合酶、肿瘤坏死因子、血管营养素等其他血管再生因子也都在血管生成中发挥着重要的作用。

3 TBI 内源性血管再生抑制因子的表达

血管再生因子通过促进血管内皮细胞的分裂、增殖,并防止其凋亡,进而诱导新生血管的生成;血管再生抑制因子则通过干扰血管生成过程的各个阶段,如内皮基底膜的降解、胞外基质重建、内皮细胞迁移及微管形成等发挥抗血管生成的作用。在已发现的血管再生抑制因子中 ES 和血管抑素(angiostatin, AS)是目前认为最强的血管再生抑制剂,其中研究较多的是 ES。

3.1 ES ES 是 O'Reilly 等^[28]从鼠内皮细胞瘤(EOMA)培养

液中首次分离出内源性的血管生成抑制剂。内源性 ES 由 184 个氨基酸组成,是血管周围基底膜部位的胶原 X、VIII 羧基末端的一个酶解片段,相对分子质量约 20×10^3 ,其结构中有一个由 11 个精氨酸组成的碱性区域,这一区域与其分子对肝素有较高亲和力有关,也可能是 ES 发挥血管内皮细胞生长抑制作用的关键结构区域。人体内的 ES 广泛分布于全身血管外周的基底膜,主要在一些高度血管化的组织表达,肝脏中的肝实质细胞是其最重要的来源。

3.2 ES 的生物学功能 体内、外实验表明 ES 能有效抑制血管内皮细胞增殖、迁移及新生血管形成。ES 可以抑制血管内皮细胞的增殖,其主要途径为促进内皮细胞凋亡、抑制血管内皮增殖、抑制细胞因子诱导的血管内皮细胞迁移等^[29-31]。ES 对血管内皮细胞增殖具有选择性的抑制作用,能够特异性抑制血管内皮细胞在碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导下的增殖。ES 可以通过阻断 VEGF 通路而抑制新生血管生成,选择性调节内皮细胞功能,特异性抑制内皮细胞增殖,有效抑制血管生成,其相互作用可能调节着新生血管生成的程度。ES 抑制新生血管形成的作用机制非常复杂,其中涉及很多生长调控因子、酶和受体,并与多条细胞信号传导通路有关^[32]。ES 已被广泛应用于抑制肿瘤新生血管生成,阻断肿瘤细胞的血液供应,使肿瘤消退^[33-34]。

3.3 ES 与脑损伤修复 目前,关于 ES 在脑损伤后变化的报道并不多见。有研究发现,脑缺血后 ES 蛋白及其 mRNA 在缺血脑组织中的表达增加,表明 ES 可能对脑缺血后微血管的再生产生重要影响^[35]。有研究证实,ES 在颅脑损伤中表达阳性^[36]。体外实验研究发现,胶质细胞释放 ES 的主要诱发因素是脑组织的缺氧状态。有研究发现,ES 在硝普钠(SNP)等外源性氧化亚氮供体药物作用下表达明显上调^[37]。ES 的表达主要位于血管修剪退化区的内皮下和小胶质细胞/巨噬细胞,可能在脑损伤后血管再生反应的终止过程中发挥重要的作用^[38]。由于 ES 具有抑制血管内皮细胞增殖和迁移、诱导其凋亡的抗血管再生作用,其在脑损伤后的表达增加,有可能加重脑组织缺血、缺氧,不利于受损脑组织的结构重塑以及缺损神经功能的修复。总之,ES 在创伤性脑组织中的表达增加提示其可能在脑损伤后血管再生的发生与发展中发挥了重要的作用。

4 问题与展望

尽管关于脑损伤后血管再生的研究目前报道不多,但是国内外利用外源性血管再生因子蛋白和(或)基因治疗脑缺血的研究已取得令人满意的成果。VEGF 通过促进内皮细胞增生,在缺血区诱导大量新生血管形成,改善微循环,增加受累脑组织再灌注及供氧量,从而有利于减轻脑水肿、促进受损脑组织修复,加强神经元的营养和神经元功能的恢复,为脑损伤后血管再生方面的药物干预研究提供了基础。然而,由于 VEGF 的血管通透作用非常强烈,因此可能会加重缺血后继发性脑损害。而且有研究发现,VEGF 注射的方式、剂量及其作用受体的不同都可影响其疗效。已有研究证实,VEGF 在 TBI 早期的表达有可能会加重脑水肿^[39-40]。另外,VEGF 与脑肿瘤的生长、转移等密切相关,使用 VEGF 可能会促进肿瘤的生长。而且,局部高浓度的 VEGF 可能诱发血管过度生长和血管瘤的形成。因此,如何控制理想的 VEGF 浓度、减少其不良作用尚需进一步的研究。

ES 从发现至今已有十多年,有关其体外重组表达和临床应用研究取得了飞速发展,目前研究中使用的 ES 主要为重组人 ES 和重组鼠 ES,ES 基因治疗血管新生性疾病的研究为脑

损伤后血管再生的治疗提供了参考。有研究表明,ES 特异性抑制血管内皮细胞作用肯定,对多种依赖血管生成的实体瘤都有抑制作用,且无耐药性和明显不良反应。随着 ES 作用机制的完全阐明及如何选择安全、高效的合适载体来进行基因治疗,如何正确地选择适应证和治疗对象等这一系列问题的解决,最终可以抑制其抗血管生成作用,促进血管再生,从而减轻脑损伤后继发性损害。此外,静脉注射或局部种植神经干细胞或骨髓基质细胞也能刺激一系列促神经和血管新生的生长因子的分泌,从而促进脑损伤后血管新生及内源性神经再生,为改善预后提供有利途径^[41]。

综上所述,尽管目前国内关于脑外伤后血管再生的研究尚不多见,但随着血管再生过程中相关调控因子间的协调作用的阐明,治疗性血管再生将在 TBI 的治疗中显示出非常广阔的应用前景和发挥重要的作用。

参考文献:

- [1] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(8):728-741.
- [2] Coles JP. Regional ischemia after head injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10(2):120-125.
- [3] Miller JD, Sweet RC, Narayan R, et al. Early insults to the injured brain[J]. *JAMA*, 1978, 240(5):439-442.
- [4] Menon DK. Brain ischaemia after traumatic brain injury: lessons from 1 502 positron emission tomography[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2006, 12(2):85-89.
- [5] Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(5):547-553.
- [6] Rosell-Novel A, Montaner J, Alvarez-Sabín J. Angiogenesis in human cerebral ischemia[J]. *Rev Neurol*, 2004, 38(11):1076-1082.
- [7] Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, et al. Cerebral ischemia and angiogenesis[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2006, 3(2):119-129.
- [8] Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis—a new target for future therapy[J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(5):265-274.
- [9] Frontczak-Baniewicz M, Walski M. Non-sprouting angiogenesis in neurohypophysis after traumatic injury of the cerebral cortex. Electron-microscopic studies[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2002, 23(5/6):396-404.
- [10] Tabruyna SP, Griffioen AW. Molecular pathways of angiogenesis inhibition[J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2007, 355(1):1-5.
- [11] Carmichael ST. Gene expression changes after focal stroke traumatic brain and spinal cord injuries[J]. *Current opinion in neurology*, 2003, 16(6):699-704.
- [12] Folkman J, Merler E, Abernathy C, et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis[J]. *J Exp Med*, 1971, 133(2):275-288.
- [13] Shore PM, Jackon CK, Wisniewski SR, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in cerebrospinal fluid after traumatic brain injury in infants and children [J]. *Neurosurgery*, 2004, 54(3):605-611.
- [14] Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(5):1029-1039.
- [15] de Vries C, escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor[J]. *Science*, 1992, 255(5047):989-991.
- [16] Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, et al. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium[J]. *Nature*, 1995, 376(6535):66-70.
- [17] Shalaby F, Rossant J, Yamauchi TP, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice[J]. *Nature*, 1995, 376(6535):62-66.
- [18] Couffinhal T, Kearney M, Witzenbichler B, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(5):1673-1685.
- [19] Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(3):965-976.
- [20] Skold MK, von Gertten C, Sandberg-nordqvist AC, et al. VEGF and VEGF receptor expression after experimental brain contusion in rat[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(3):353-367.
- [21] Skold MK, Risling M, Holmin S. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2 activity in experimental brain contusions aggravates injury outcome and leads to early increased neuronal and glial degeneration [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(1):21-34.
- [22] Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, et al. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(4):379-392.
- [23] Bao WL, Lu SD, Wang H, et al. Intraventricular vascular endothelial growth factor antibody increases infarct volume following transient cerebral ischemia[J]. *Zhong guo Yao Li Xue Bao*, 1999, 20(4):313-318.
- [24] Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel(corrected)regulators of angiogenesis[J]. *Pharmacol Rev*, 2007, 59(2):185-205.
- [25] Nourhaghighi N, Teichert-kuliszewska K, Davis J, et al. Altered expression of angiopoietins during blood-brain barrier breakdown and angiogenesis [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(8):1211-1222.
- [26] Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(26):9833-9838.
- [27] Schwab JM, Beschoner R, Nquyen TD, et al. Differential cellular accumulation of connective tissue growth factor defines a subset of reactive astrocytes, invading fibro-

- blasts, and endothelial cells following central nervous system injury in rats and humans[J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(4):377-388.
- [28] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin; an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. *Cell*, 1997, 88(2):277-285.
- [29] Rehn M, Hintikka E, Pihlajaniemi T. Primary structure of the alpha 1 chain of mouse type XV collagen, partial structure of the corresponding gene, and comparison of the alpha 1(X, V, III) chain with its homologue, the alpha 1(XV) collagen chain[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(19):13929-13935.
- [30] Kurdow R, Boehle AS, Ruhnke M, et al. Retroviral endostatin gene transfer inhibits growth of human lung cancer in a murine orthotopic xenotransplant model[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2003, 388(6):401-405.
- [31] Kim YM, Jang JW, Lee OH, et al. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19):5410-5413.
- [32] Digtyar AV, Pozdnyakova NV, Feldman NB, et al. Endostatin; current concepts about its biological role and mechanisms of action[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2007, 72(3):235-246.
- [33] McCall RB, Aghajanian GK. Serotonergic facilitation of facial motoneuron excitation[J]. *Brain Res*, 1979, 169(1):11-27.
- [34] Feng J, Cai X, Zhao JH, et al. Serotonin receptors modulate GABA(A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons[J]. *J Neuroscience*, 2001, 21(17):6502-6511.
- [35] Tian HL, Chen H, Cui YH, et al. Increased protein and mRNA expression of endostatin in the ischemic brain tissue of rabbits after middle cerebral artery occlusion[J]. *Neurosci Bull*, 2007, 23(1):35-40.
- [36] Deininger MH, Meyermann R, Schluesener HJ. Endostatin/collagen X, VIII accumulates in patients with traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(7):1103-1110.
- [37] Deininger MH, Wybranietz WA, Graepler FTC, et al. Endothelial endostatin release is induced by general cell stress and modulated by the nitric oxide/cGMP pathway[J]. *FASEB J*, 2003, 17(10):1267-1276.
- [38] Mueller CA, Schluesener HJ, Fauser U, et al. Lesional expression of the endogenous angiogenesis inhibitor endostatin/collagen X, VIII following traumatic brain injury (TBI)[J]. *Experimental Neurology*, 2007, 208(2):228-237.
- [39] Chodobski A, Chung I, Kozniowska E, et al. Early neutrophilic expression of vascular endothelial growth factor after traumatic brain injury[J]. *Neuroscience*, 2003, 122(4):853-867.
- [40] Fischer S, Wisnetet M, Marti HH, et al. Simultaneous activation of several second messengers in hypoxia-induced hyperpermeability of brain derived endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 198(3):359-369.
- [41] Chen X, Katakowski M, Li Y, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production[J]. *J Neurosci Res*, 2002, 69(5):687-691.

(收稿日期:2011-04-29 修回日期:2011-05-31)

· 综 述 ·

树突状细胞的培养、鉴定及在移植中应用的研究进展

邹林洪 综述, 王豫蓉[△] 审校

(重庆医科大学附属口腔医院正畸科 400015)

关键词: 树突状细胞; 细胞培养; 细胞鉴定; 移植

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.043

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2585-04

树突状细胞(dendritic cell, DC)由 Steinman 和 Cohn^[1]于 1973 年首次在小鼠脾淋巴结中分离出来,因在体内成熟时细胞表面伸出树突样或伪足样突起而得名,是目前已知的专职抗原提呈细胞^[2],能够激活初始 T 细胞。有研究表明 DC 在免疫应答中起着关键作用^[3],在移植免疫中起着双向作用。一方面,DC 向受体 T 细胞提呈供体抗原以及激活信号,诱导排斥反应的发生;另一方面,某些 DC 具有免疫调节作用,诱导机体对自体和外来抗原免疫耐受的发生。因此,利用 DC 的免疫调节作用诱导特异性的免疫耐受已成为当前移植领域的研究热点之一。Steinman 和 Banchereau^[4]研究表明 DC 的免疫功能与细胞成熟与否有关,成熟 DC 启动免疫排斥反应,未成熟 DC 诱导免疫耐受。DC 存在体内的部位较多,但数量有限,目前

尚不能直接从组织中大量分离获得,需要进行培养扩增并纯化才能满足应用的需要。因此,如何培养获得大量且纯度更高的 DC 是进行各种研究的前提,是目前研究的重点之一。

目前,已能利用小鼠、大鼠和人的多种组织进行 DC 的体外培养,在基础实验中以小鼠和大鼠 DC 的培养研究最常见。现将对 DC 体外培养的取材来源、培养方法、鉴定方法及在器官移植中应用的研究进展综述如下。

1 DC 培养的取材来源

1.1 小鼠

1.1.1 骨髓 最早开始用于体外培养 DC 的动物是小鼠。DC 是由骨髓干细胞分化而来,因而用于培养小鼠 DC 的组织来源主要是骨髓,也是目前动物体外培养 DC 最常见的来源。

[△] 通讯作者, Tel:(023)89035737; E-mail: rywmin66@yahoo.com.cn.