

- 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, Wisniet 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.

骨髓中含有大量的 CD34⁺ 造血干细胞,可在细胞因子的刺激下诱导产生一定数量及质量的 DC。常采用的方法是取出小鼠四肢的股骨和胫骨^[5],用 RPMI-1640 培养基冲洗出骨髓腔内的骨髓及髓内细胞,分离得到 CD34⁺ 造血干细胞后进行诱导培养。

1.1.2 脾脏 1973 年 DC 首次由 Steinman 和 Cohn^[1] 从小鼠脾脏中分离而来。他们先利用酶消化脾脏,再通过梯度密度离心过滤悬浮细胞,经过短时间贴壁后,培养过夜进行分离,可以得到一定数量的 DC。Yao 等^[6] 将小鼠脾脏消化培养获得了大于 90% 纯度和 95% 生存能力的 DC。Huber 等^[7] 也用小鼠脾脏成功培养出 DC。

1.1.3 淋巴结 从各种淋巴结收集培养 DC 是另外一个获得 DC 有效的方法,Clare-Salzler 和 Mullen^[8] 将小鼠断颈处死,将淋巴结无菌分离,切碎制备细胞悬浮液,再进行分离培养,可以获得大量 70%~90% 纯度的 DC。胰腺淋巴结(PLN)、腮腺引流淋巴结(PO-LNs)^[9]、肠系膜淋巴结^[10] 均是小鼠 DC 培养的重要来源。

1.2 大鼠

1.2.1 骨髓 骨髓来源的 DC 是大鼠 DC 培养研究的重要途径。1982 年 Klinkert 等^[11] 首次利用伴刀豆球蛋白 A 处理的脾细胞上清液来刺激低密度的大鼠骨髓前体细胞而获得大鼠骨髓来源的 DC。此后,不断有研究报道成功从骨髓细胞培养获取大鼠骨髓来源 DC,但是产量均较低。随着研究的深入,在利用重组大鼠 GM-CSF 的基础上联合应用重组大鼠 IL-4 和 IL-10 等细胞因子,使大鼠骨髓来源的 DC 的产量有了显著提高,现在每只大鼠可获得具有典型特征的 DC 约 1×10^7 个,采用免疫分选法可使其纯度达 90% 以上。在实验研究中,其骨髓采集容易,易于培养、扩增,费用相对便宜。因此,从大鼠骨髓中分离诱导培养 DC 是许多学者主要的选择方法。

1.2.2 脾脏 脾脏是一个重要的免疫器官,DC 在脾脏中参与调节免疫反应^[12]。大鼠脾脏来源 DC 的收集培养同小鼠一样也多采取消化过滤的方法^[13],可获得较高纯度的 DC。大鼠的脾脏 DC 可以分为 3 种形态和表型不同的亚型:CD4⁺、CD4⁻、类浆细胞^[14]。最近研究表明未培养过夜而分离的脾脏 DC 较按常规方法培养的 DC 表现出更多未成熟 DC 的典型特征^[15]。

1.2.3 淋巴结 Matsuno 等^[16] 直接通过周围淋巴结或中枢淋巴管收集 DC,是在最接近生理条件下收集得到 80%~90% 纯度的 DC,其生存能力达到 95% 以上,更具备 DC 本身的活性。

1.2.4 外周血 有研究指出 DC 的含量在大鼠外周血中小于 0.1%^[17],大鼠外周血 DC 的培养一般是采取大鼠的髂外静脉血进行培养。有报道指出脐带血和外周血来源的 DC 不能用于免疫正常动物的体内研究,而只能用于免疫缺陷动物的体内研究^[18]。因而有学者建议用外周血来源的 DC 进行免疫缺陷的治疗,但这一特性也缩小了对外周血来源 DC 研究应用的范围。

1.3 人类

1.3.1 脐带血 脐带血是 DC 体外诱导培养的一个重要来源,是目前 DC 培养研究的热点之一^[19-20]。脐带血一般用于对人类 DC 培养的相关研究^[21]。脐带血中含有较多的 CD34⁺ 造血干细胞,其来源广泛,培养相对方便,具有较好的组织相容性。常采取新生胎儿脐带血,离心后加入细胞因子定向诱导 DC 的生成。

1.3.2 外周血 大量的基础研究证实通过细胞因子可以将人类外周血单个核细胞进行分离诱导培养出 DC^[22]。外周血来

源广泛,采集方法简单、方便,不易污染。但此方法存在以下缺点:(1)外周血中 DC 量相对骨髓中较少;(2)对实验人员的技术操作要求高,操作步骤相对较复杂,容易造成 DC 分离不纯、丢弃过多或混入较多的杂质。

2 DC 的分离及培养方法

2.1 培养 DC 常用细胞因子的种类 目前用来诱导培养 DC 的细胞因子主要有粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-4(IL-4)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、核因子- κ B(NF- κ B) 圈套寡核苷酸,脂多糖(LPS)、转化生长因子 β (TGF- β)等。细胞因子的单独或几种联合使用诱导扩增 DC,是最常用的方法。其中 GM-CSF 是最基本、最重要的细胞因子^[23],有研究指出单独使用低剂量的 GM-CSF 即可以培养出未成熟的 DC。根据培养要求的不同常在使用 GM-CSF 的基础上联合其他细胞因子进行培养,如 LPS、TNF- α 、IFN- γ 是比较常用的促 DC 成熟的细胞因子,而 IL-4^[24]、IL-10^[25]、TGF- β ^[26] 和 NF- κ B 圈套寡核苷酸则能抑制中性粒细胞和巨噬细胞等促炎性细胞因子的产生,维持 DC 处于未成熟状态。其中经 IL-10 处理的 DC 可致 T 细胞无能或凋亡,有报道称这些细胞可引起 Th1 向 Th2 的免疫偏离,TGF- β 则不仅抑制 DC 成熟,还可增加 DC 的产量。这些细胞因子对 DC 的作用机制比较复杂,其效果与培养 DC 的组织来源和培养方法有密切的关系。

2.2 分离 DC 的方法

2.2.1 物理方法 亦称“培养黏附法”,是根据 DC 和单核细胞的黏附性、密度大小等的不同进行分离^[15],培养一定时间后收集悬浮的细胞即为 DC,DC 纯度达 60%~80%。由于“培养黏附法”方法简单,价格便宜,是目前最常用的获取 DC 的方法。“培养黏附法”最主要缺点是收集的 DC 常出现抗原标志的改变,容易造成部分 DC 前体细胞的丢失从而使产量减少,且纯度尚有待进一步提高。

2.2.2 免疫分选法 亦称“单抗法”,包括流式细胞术、磁性细胞分离术等,是以密度梯度离心法^[27] 配合以免疫磁珠清除法^[28] 或流式细胞术法,此法培养出的 DC 纯度可达 90% 以上。“单抗法”分离纯度高,可保持 DC 原有特征,一些要求较高的实验研究中常用“单抗法”来获取 DC,但单抗消耗量大,价格昂贵,如果单抗选用不当,很容易造成部分 DC 丢失。

2.3 DC 的培养方法 最常见的是先将 DC 的前体细胞分离出来,然后再在细胞因子的作用下诱导分化成为 DC^[21],但是这种方法由于受到前体细胞数量的限制,分离得到的 DC 数量有限。因此,有学者先对干细胞进行扩增后再诱导分化成 DC。对脐带血通常采取“两步法”,首先选择重组人卵泡抑素(FST)、IL-3、IL-7、IL-13 等从脐带血中将 CD34⁺ 造血干细胞中分离出,并将 CD34⁺ 造血干细胞扩增至一定数量,然后再选择适当的细胞因子如用 GM-CSF、IL-4 等诱导培养^[29-30],最终培育出大量成熟的或未成熟的 DC。李纪鹏等^[31] 先利用 CD34 抗体将骨髓中 CD34⁺ 细胞进行分离纯化及传代扩增,至第 4 代时加入 GM-CSF、IL-4 等诱导骨髓 CD34⁺ 细胞向 DC 分化,从而获得大量 DC 细胞。

3 DC 的鉴定方法

3.1 DC 形态学鉴定 (1)倒置相差显微镜下观察:根据培养方法的不同,培养后的细胞逐渐出现细胞集落,大部分贴壁,细胞逐渐增大而不规则,有树枝状的突起伸出,呈现出未成熟 DC 的特点。随着培养时间的延长细胞逐渐成熟,细胞从集落中释放出来,细胞呈悬浮或半贴壁生长,伪足逐渐生长,分叉逐渐增多^[32]。(2)扫描电镜观察:根据培养方法及培养阶段的不同,

主要表现为细胞形态不规则,表面粗糙,有皱褶和不规则突起,胞质内可见吞饮泡以及多泡体等特点。

3.2 DC 表面特异性标记物鉴定 流式细胞学是目前应用最广泛的细胞鉴定术,DC 的表型鉴定主要用流式细胞学进行分析。小鼠的表面特异性标志物主要是 CD11c 和共刺激因子 MHC-II、CD80、CD86 等。大鼠的表面特殊标记物较少,目前较多的主要有 OX6、OX62 和共刺激因子 MHC-II、CD40、CD54、CD80、CD86 等^[33]。随着对大鼠 DC 生物学特性的深入研究发现,大鼠 DC 的表面标记物 OX62 的表达率高于 OX6,因而近年来越来越多的学者将 OX62 作为表面特异性标记物来对大鼠 DC 进行研究。共刺激因子 CD80、CD86、MHC-II 等表达的高低主要反应 DC 成熟度的高低,其表达越高说明 DC 细胞成熟度越高。

3.3 功能学鉴定 混合淋巴细胞反应是目前检测 DC 抗原提呈能力的重要方法,通过四甲基偶氮唑盐法检测混合淋巴细胞反应,计算淋巴细胞刺激指数(加刺激细胞的 A 值/不加刺激细胞的 A 值),刺激指数与 DC/T 细胞的比值呈正相关,随 DC/T 细胞的比值增大而增大^[34]。

4 DC 在器官移植中应用

近年来 DC 的应用得到许多学科的肯定^[35],DC 具有诱导免疫耐受的特性在诱导移植免疫耐受方面已经展现出独特的应用价值,在器官移植中得到了广泛应用,在心脏、肾脏、肝脏、小肠、胰腺、肢体移植等的报道较多,在角膜、皮肤、动脉、性腺、胰岛、喉、脾、肾上腺等器官移植中也有报道。研究结果指出将具有致耐受作用的 DC 输入受体体内能明显减低受体的免疫排斥作用,能够在一定程度上延长移植植物或受体存活时间。

5 展 望

DC 通过多种机制诱导免疫耐受或减轻同种异体免疫反应,在移植中展示出极强的可塑性已成为当前研究热点。目前人们对 DC 的研究尚处于初级阶段,现有实验尚停留在动物实验阶段,许多问题如 DC 诱导耐受的具体机制尚不完全清楚,细胞的类型和剂量、输注时间和时机、输注的途径等都有待进一步深入研究。提取高纯度的 DC 是进行各项研究的基础,虽然目前已能在体外培养并诱导产生 DC,但依然存在不足,仍然有许多问题需要进行更深层次的研究。相信随着对 DC 的进一步研究和细胞生物学的进一步发展,培养出具有致耐受作用的 DC,诱导移植免疫耐受的目的最终是有可能实现的。

参考文献:

- [1] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162.
- [2] Ricciardi A, Elia AR, Cappello P, et al. Transcriptome of hypoxic immature dendritic cells; modulation of chemokine/receptor expression[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(2): 175-185.
- [3] Tamura Y, Teng A, Nozawa R, et al. Characterization of the immature dendritic cells and cytotoxic cells both expanded after activation of invariant NKT cells with alpha-galactosylceramide in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369(2): 485-492.
- [4] Steinman RM, Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine[J]. *Nature*, 2007, 449(7161): 419-426.
- [5] Mossink MH, de Groot J, van Zon A, et al. Unimpaired

- dendritic cell functions in MVP/LRP knockout mice[J]. *Immunology*, 2003, 110(1): 58-65.
- [6] Yao G, Yang L, Hou Y. Phenotype and functions of spleen dendritic cells in RICK-knockout mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(1): 130-133.
- [7] Huber C, Thielen C, Seeger H, et al. Lymphotoxin-beta receptor-dependent genes in lymph node and follicular dendritic cell transcriptomes[J]. *J Immunol*, 2005, 174(9): 5526-5536.
- [8] Clare-Salzler M, Mullen Y. Marked dendritic cell-T cell cluster formation in the pancreatic lymph node of the non-obese diabetic mouse[J]. *Immunology*, 1992, 76(3): 478-484.
- [9] Martin P, Ruiz SR, del Hoyo GM, et al. Dramatic increase in lymph node dendritic cell number during infection by the mouse mammary tumor virus occurs by a CD62L-dependent blood-borne DC recruitment[J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1282-1288.
- [10] Kusume A, Sasahira T, Luo Y, et al. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer[J]. *Pathobiology*, 2009, 76(4): 155-162.
- [11] Klinkert WE, LaBadie JH, Bowers WE. Accessory and stimulating properties of dendritic cells and macrophages isolated from various rat tissues[J]. *J Exp Med*, 1982, 156(1): 1-19.
- [12] Yang L, Hou Y. Different characters of spleen OX-62 positive dendritic cells between Fischer and Lewis rats [J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(2): 145-150.
- [13] Zhu M, Wei MF, Liu F, et al. Interleukin-10 modified dendritic cells induce allo-hyporesponsiveness and prolong small intestine allograft survival[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(11): 2509-2512.
- [14] Hubert FX, Voisine C, Louvet C, et al. Differential pattern recognition receptor expression but stereotyped responsiveness in rat spleen dendritic cell subsets[J]. *J Immunol*, 2006, 177(2): 1007-1016.
- [15] Hibi M, Hachimura S, Ise W, et al. Dendritic Cells from Spleen, Mesenteric Lymph Node and Peyer's Patch Can Induce the Production of Both IL-4 and IFN-gamma from Primary Cultures of Naive CD4⁺ T Cells in a Dose-Dependent Manner[J]. *Cytotechnology*, 2003, 43(1-3): 49-55.
- [16] Matsuno K, Kudo S, Ezaki T, et al. Isolation of dendritic cells in the rat liver lymph[J]. *Transplantation*, 1995, 60(7): 765-768.
- [17] Van Voorhis WC, Hair LS, Steinman RM, et al. Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood[J]. *J Exp Med*, 1982, 155(4): 1172-1187.
- [18] 翟妍, 张震宇, 乔宝丽, 等. 大鼠骨髓来源树突状细胞的分离与免疫学特征[J]. *吉林大学报: 医学版*, 2007, 33(6): 952-955.
- [19] Balan S, Kale VP, Limaye LS. A large number of mature and functional dendritic cells can be efficiently generated from umbilical cord blood-derived mononuclear cells by a

- simple two-step culture method[J]. *Transfusion*, 2010, 50(11):2413-2423.
- [20] Liu EM, Law HK, Lau YL. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin treated human cord blood monocyte-derived dendritic cells polarize naïve T cells into a tolerogenic phenotype in newborns[J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(2):132-140.
- [21] Liu QL, Wang YS, Wang JX. Effect of growth hormone on the immune function of dendritic cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(8):1078-1083.
- [22] Della-Bella S, Giannelli S, Taddeo A, et al. Application of six-color flow cytometry for the assessment of dendritic cell responses in whole blood assays [J]. *J Immunol Methods*, 2008, 339(2):153-164.
- [23] 赵勇. 移植免疫耐受[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:85-104.
- [24] Lott DG, Dan O, Lu L, et al. Decoy NF- κ B fortified immature dendritic cells maintain laryngeal allograft integrity and provide enhancement of regulatory T cells[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(1):44-52.
- [25] Li WM, Liu W, Gao C, et al. Antigen-specific tolerance induced by IL-10 gene modified immature dendritic cells in experimental autoimmune myocarditis in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(26):1646-1652.
- [26] Fan H, Wang J, Zhou X, et al. Induction of antigen-specific immune tolerance by TGF- β -induced CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2009, 2(3):212-220.
- [27] 刘红耀, 叶章群, 庞东梓, 等. F344 大鼠树突状细胞的分离与培养[J]. *山西医药杂志*, 2005, 34(5):362-364.
- [28] 贺伟峰, 吴军, 罗高兴, 等. 大鼠树突状细胞的体外分离、纯化、扩增及鉴定[J]. *第三军医大学学报*, 2002, 24(8):879-881.
- [29] Mytar B, Stec M, Weglarczyk K, et al. Biological activity of dendritic cells generated from cord blood CD34⁺ hematopoietic progenitors in IL-7-and IL-13-conditioned cultures[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(1):67-74.
- [30] Li L, Masucci MG, Levitsky V. Effect of interleukin-7 on the in vitro development and maturation of monocyte derived human dendritic cells[J]. *Scand J Immunol*, 2000, 51(4):361-367.
- [31] 李纪鹏, 黄怡, 王为忠, 等. 大鼠未成熟树突状细胞体外扩增及功能鉴定[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(9):859-863.
- [32] 王东海, 李新钢, 曲迅, 等. Wistar 大鼠树突状细胞的体外培养、扩增与鉴定[J]. *山东大学学报:医学版*, 2006, 44(6):568-571.
- [33] Banchereau J, Steinman, RM. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 1998, 392:245-252.
- [34] 侯利明, 周保国, 姜洪池. 耐受性树突状细胞延长大鼠移植脾存活时间[J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28(4):232-235.
- [35] Keller AM, XiaoY, Peperzak V, et al. Costimulatory ligand CD70 allows induction of CD8⁺ T-cell immunity by immature dendritic cells in a vaccination setting [J]. *Blood*, 2009, 113(21):5167-5175.

(收稿日期:2011-01-09 修回日期:2011-03-22)

· 综 述 ·

急性肺损伤与他汀类药物的研究进展

石娅妮 综述, 王文军, 湛晓勤 审校

(泸州医学院附属医院呼吸科, 四川泸州 646000)

关键词:急性肺损伤;他汀类;药物

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)25-2588-04

急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生机制异常复杂,缺乏有效治疗手段。近年来研究表明,他汀类药物除具有降低胆固醇作用之外,还有许多非调脂作用,包括抑制炎症介质的释放和血小板的聚集、抗凝、抗氧化、改善血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块、抑制系膜细胞增生和免疫调节反应等。他汀类药物非调脂作用可能对ALI患者的治疗有更为乐观的应用前景,本文就近年来他汀类药物多途径作用的研究作一综述。

1 ALI的主要发病机制

迄今为止ALI的发病机制尚未完全阐明,但在损伤过程中,中性粒细胞激活与凋亡抑制、炎症反应、凝血纤溶系统的改变、氧化应激反应和内皮功能破坏等参与了ALI的发生、发展。中性粒细胞激活与凋亡抑制而持续活化、炎症反应与抗炎反应之间微妙的平衡与失衡关系在其发病过程起着重要作用。

在ALI/ARDS时,中性粒细胞在肺毛细血管内大量黏附、聚集,移至肺泡腔,并持续活化,凋亡延迟。一方面通过释放活性氧、蛋白酶及脂类代谢产物等炎症介质直接损伤肺组织;另一方面通过激活核因子- κ B(nuclearfactor-kappa B, NF- κ B)诱导白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性细胞因子的释放引起瀑布效应,在炎症部位生存周期明显延长。Perl等^[1]发现在炎性或非感染性因素诱发的ALI中,中性粒细胞的凋亡延迟能够增加肺组织的炎症反应,从而增加肺损伤的严重程度,降低患者的存活率。

ALI和ARDS本质是肺组织失控的炎症反应,大量促炎性细胞因子互相激活、互相作用,使炎症反应级联放大。NF- κ B可调节炎症相关基因,是促炎症基因表达的枢纽之一。NF- κ B的活化可上调促炎性细胞因子的表达,诱发炎症反应,导致脏器损伤^[2-3]。NF- κ B的反义寡核苷酸能够明显减轻博来霉素