

[38] Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha(v)beta3[J]. Circulation, 2003, 108(3):336-341.

[39] Bekeredian R, Grayburn PA, Shohet RV. Use of ultra-

sound contrast agents for gene or drug delivery in cardiovascular medicine[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(3): 329-335.

(收稿日期:2011-10-14 修回日期:2011-11-22)

树突状细胞在过敏性疾病中的研究进展*

李黎明¹, 金若敏^{1△}综述, 李小月²审校

(1. 上海中医药大学, 上海 201203; 2. 南京农业大学, 南京 210095)

关键词: 树突状细胞; 哮喘; 紫癜; 过敏性; 食物过敏

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.028

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1634-04

树突状细胞(dendritic cell, DC)由美国学者 Steinman 于 1973 年在小鼠脾脏中发现, 因其成熟时能伸出许多树突样或伪足样突起而得名^[1]。树突状细胞是目前所知的功能最强大的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC), 可摄取、加工抗原, 激活初始 T 淋巴细胞, 激发抗原特异性的免疫应答及免疫耐受^[2], 在固有免疫及获得性免疫中起着重要作用。树突状细胞与过敏性疾病发生密切相关, 参与过敏反应发生的始动环节, 因此, 其在过敏性疾病中的研究应用已受到人们广泛关注。现主要从树突状细胞在过敏反应中的作用及其应用等方面进行综述。

1 树突状细胞在过敏反应中的作用

1.1 抗原提呈作用

一般来说, T 细胞不能直接识别过敏原, 而只能识别经 APC 加工处理后的抗原多肽, 因此过敏反应发生, 首先要经过 DC 等抗原提呈细胞摄取、提呈过敏原的环节。树突状细胞在获取抗原时, 依赖细胞表面的多种受体分子, 并通过吞噬、胞饮、内吞等途径实现。其中一些主要受体包括赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)-1 及 CD91、整联蛋白、Fc 受体、C 型凝集素等, 这些受体除了引起细胞内吞作用, 还与细胞内、外信号有关^[3]。单个成熟 DC 能激活大量初始 T 细胞, 在此过程中除了 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)识别 DC 表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-肽复合物产生的信号外, 还需要共刺激分子提供的第二信号参与如 CD80、CD86 等; 并且 T 细胞活化依赖于 MHC-多肽复合物的密度及其与 T 细胞受体间的作用持续时间, 改变 MHC II-抗原肽的抗原决定簇可以调节 DC 功能并促进抗原特异性辅助 T(T helper, Th)细胞生成^[4]。

DC 表面可表达 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR), TLR 是模式识别受体中的一类, 能识别病原相关模式, 是联系固有免疫和获得性免疫之间的桥梁。大量研究发现 TLR 能调节 DC 功能, 包括抗原提呈、信号转导及其他过程, 并能促进 DC 对抗原特异性淋巴细胞的活化及分化。目前已发现有 13 种 TLR, TLR1~9 在小鼠及人体内相似, 而 TLR10 只在人体表达, TLR11 只在小鼠体内发挥功能。不同 DCs 表达不同的 TLR^[5], 除 TLR3 以外的所有 TLR 成员均可以通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)活化核因子

(nuclear factor, NF)- κ B、活化蛋白 1(activating protein-1, AP-1)^[6], 使 DC 活化而成熟。正常小鼠骨髓 DC 能被室内粉尘提取物激活, 高表达 CD40、CD80、CD86 等分子, 而 TLR2、TLR4、TLR9 缺陷小鼠 DC 的反应明显减弱, MyD88 缺陷小鼠 DC 基本没反应^[7]。此外 TLR 信号能够调节花生诱导的 DC 体外成熟过程, 从而影响 Th2 细胞应答程度^[8]。

1.2 树突状细胞对 Th 细胞的调节作用

目前已有大量研究证明过敏反应发生与 Th2 偏移有关, 并且抗原特异性 IgE 生成依赖 Th2 细胞, 同时 Th2 细胞可以产生 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子, 此类细胞因子是过敏反应等特异性免疫应答中的重要信号传递分子。在 T 细胞免疫应答过程中, DC 可以调控 Th1/Th2 数量, 不同亚群及不同状态 DC 均可能对 Th1、Th2 的分化产生不同的影响^[9]; 而细胞因子、受体及其他因素刺激亦能影响 DC 调节 Th 的极化方向。

DC 对 Th 细胞调节, 与其自身分泌细胞因子及表面分子表达状态密切相关。在人骨髓 DC 中, IL-12 可以诱导 Th1 反应, 而 OX40L 在诱导 Th2 反应中起重要作用^[10]。另外 DC 中 IL-23 也可能介导 Th1 细胞的生成, 而 IL-4 可以诱导 Th2 型反应。CD86 主要诱导 Th2 分化, CD80 参与 Th1 细胞分化^[11]。

不同细胞因子激活的 DC 对 Th 细胞调节作用亦存在差异。IL-33 激活后 DC 的细胞表面 MHC-II、CD86 表达上调, IL-6 分泌增加, 并能活化初始 CD4⁺ T 细胞产生大量 IL-5、IL-13, 诱导非典型的 Th2 型免疫应答^[12]。IL-10 预处理 DC 表面 CD11c、CD80、CD86 表达下降, IL-12 表达下调, 并能抑制 Th2 型细胞因子的产生^[13]。IL-32 γ 能诱导未成熟 DC 成熟及活化, 并通过 PLC/JNK/NF- κ B 信号通路促进 DC 分泌 IL-12、IL-6 等细胞因子增强 Th1、Th17 反应^[14]。

此外某些代谢酶及其他生物活性物质也会影响 DC 的 Th 调节功能。吡哆胺 2,3-双氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是色氨酸代谢的限速酶, 树突状细胞内的 IDO 在调节 Th1/Th2 免疫应答方面有双重作用, 自然状态下 IDO 可以抑制 Th1 型反应, 而在某些情况下 IDO 可以促进 Th2 反应^[15]。组胺、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)在 DC 诱导 Th2 型反应中也起着重要介导作用, 参与过敏反应^[16-17]。其中 TSLP 与 IL-7R-TSLPR 复合受体结合

后,能调节 DC 功能^[18],一些体外抗原通过上调皮肤 DC 中 TSLP 水平,引发以 Th2 反应为主的炎症反应^[19]。TSLP 直接活化 DC 能促进 CD4⁺ T 细胞分化为 Th2 细胞,分泌 IL-4、IL-5、IL-13、TNF- α ,但不分泌 IL-10^[20]。由嗜碱粒细胞及嗜酸粒细胞等产生的 IL-25 则可通过促进 TSLP 活化 DC 刺激后的 Th2 记忆细胞的功能,包括增加其细胞增殖能力和分泌细胞因子能力,进而促进 Th2 型细胞极化^[21]。

而在过敏原或感染原暴露情况下,DC 上表达的 TLR 可通过调节 DC 功能直接调控 T 细胞的极化状态,进而参与预防或促进过敏反应的发生过程,其中 TLR2、TLR4 对 Th1 及 Th2 极化都具有重要作用^[22]。TLR 依赖性佐剂在 Th2 型反应中起关键作用,当暴露于脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或其他 PAMP 分子下可影响过敏性反应发生率及发病程度。不同剂量 LPS 对 Th 细胞的诱导及其炎症反应的影响存在明显差异。在致敏小鼠模型中,吸入过敏原及小剂量的 LPS 时可以诱导 Th2 型反应,而吸入高剂量 LPS 情况下诱导 Th1 型反应,TLR4 在 LPS 驱动的 Th1 或 Th2 反应中均扮演着必不可少的角色^[23-24]。另有研究亦证明 LPS 佐剂以一种 TLR4 依赖的方式促进抗原特异性 CD4⁺ T 淋巴细胞增殖及分泌 IL-2 能力,并促进 APC 表达 CD86 及产生 IL-1a^[25]。

2 树突状细胞在过敏性疾病中的研究应用

随着人们对 DC 认识的不断深入,DC 在过敏性紫癜、接触性皮炎、哮喘、特异性皮炎等过敏性疾病中的作用亦不断受到人们的关注,这对人们认识其发病机制及预防、诊断方面具有重要意义。

2.1 在接触性过敏原的体外预测方面的研究

表皮 DC,即朗格汉斯细胞(Langerhans' cell, LC),是接触性过敏反应中重要的抗原提呈细胞,LC 摄取抗原后迅速由表皮迁移至淋巴结,使淋巴结中 DC 数目增加^[26]。因此,DC 用于体外检测和评价化合物潜在致敏性方面具有广泛的应用价值,而 DC 中 CD86、IL-8、P38 促分裂原活化蛋白激酶水平是目前接触性过敏研究中最有前景、应用最广泛的生物标志物^[27],IL-18 在接触性过敏反应中起关键作用,也常作为最重要的检测分子之一^[28]。Huletter 等^[29]将人外周血单核细胞来源的 DC 用化学性过敏原刺激 48 h 后,结果 DC 表面 CD86 表达均不同程度增加。Ayehunie 等^[30]认为来源于人的浆树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)可以用于预测化合物潜在致敏性。该研究组利用人脐带血 CD34⁺ 前体细胞成功培养到 CD123⁺/CD11c⁻的 pDC,利用获得的 pDC 检测 48 个受试物(26 个为已知过敏原,22 个为已知非过敏原),流式细胞术检测 pDC 表面 CD86 表达情况,以受试组与空白对照的比率大于 1.5 倍为阳性标准。其结果显示 26 个已知过敏原中 25 个为阳性,而 22 个非过敏原中 19 个为阴性,提示该方法具有较好的准确性和可行性,这为高通量筛选化学过敏性物质提供了一种新的手段。

Schreiner 等^[31-32]首次引入 LCSA (loose-fit coculture-based sensitization assay)体系评价具有潜在接触过敏特性的小分子化合物。该研究组将单核细胞与人上皮角质细胞共培养于无血清培养液中,并加入外源性 TGF- β 及 IL-4 刺激后,单核细胞成熟分化为一类类似于树突状细胞的细胞,因此被称为树突细胞相关细胞(dendritic cell relevant cell, DCrc),然后通过流式细胞术检测 DCrc 表面 CD86 表达及上清中 IL-6、巨噬细胞炎性蛋白-1 β 含量区分过小分子过敏原如 2,4,6-三硝基苯磺酸、 α -烷基肉桂醛、异丁子香酚等半抗原及镍和钴金属过

敏原的致敏特性。结果显示 LCSA 体系中 DCrc 比 LC 更加敏感,且受药物的吸收率及穿透性影响较小,而有望成为人皮肤过敏模型动物的替代方法。

2.2 在食品过敏中的研究

食品过敏在发达国家极为普遍,并呈现不断上升的趋势,在美国有接近 4% 的儿童对食品过敏,与过去 10 年相比,增长了 20%^[33]。Frischmeyer-Guerrero 等^[34]采用牛奶过敏儿童及食管炎儿童外周血 DC,刺激自体来源的 CD4⁺ T 细胞,结果牛奶过敏儿童体外 DC-CD4⁺ T 细胞共培养体系中能自发产生 Th2 相关的细胞因子。有研究发现小鼠骨髓来源的 DC 用花生提取物(peanut extract, PE)或霍乱毒素刺激后,DC 表面共刺激分子及 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-4(T cell immunoglobulin mucin protein-4, TIM-4)表达明显上升,将抗原负载的 DC 转移至另一幼鼠体内,结果小鼠血清中抗 PE 的特异性 IgE 上升,肠道中出现明显的 Th2 极化偏移,再次口服 PE 激发后其肠道肥大细胞明显被活化^[35]。集合淋巴小结 DC(Peyer patch-DCs)产生的 IL-12p70 在食品过敏反应中极为关键,用特异性的抗 IL-12 抗体中和集合淋巴小结中的 IL-12 可以明显提高 Balb/c 对食品过敏原的敏感性^[36]。

2.3 在过敏性哮喘中的研究

过敏性哮喘的发病机制主要是 I 型超敏反应,目前有越来越多的研究表明,过敏性哮喘患者体内 DC 在功能上存在一定异常,有偏向 Th2 反应的趋势。哮喘患者外周血中 DC 数目显著增加^[37],且在过敏性哮喘患者急性发病期,其外周血 DC 细胞 CD86、CD80 表达明显上调^[38]。哮喘患者外周血单核细胞诱导的 DC,与正常人相比亦有明显差异,表现在表面 CD86、CCR7、MHC II 表达明显增高,且分泌 IL-12 能力下降,混合淋巴实验中,Th1 型细胞因子 IFN- γ 分泌减少,而 Th2 型细胞因子 IL-4 分泌明显增加^[39],以屋尘螨变应原刺激后,哮喘患者组 DC 的 CD86、CD80 表达不仅明显高于正常组,也高于变应原刺激前^[40]。

2.4 在过敏性紫癜中的研究

过敏性紫癜是一种较常见的微血管变态反应性出血性疾病,儿童及青少年较多见。已有大量文献研究证实过敏性紫癜儿童外周血单核细胞诱导 DC,与正常儿童 DC 相比,其表面 CD86、CD83、HLA-DR(MHC-II)表达均增加,而 CD80 表达下调,DC 分泌 IL-10、IL-18 能力增加,而 IL-12 分泌能力减弱;过敏性紫癜患儿血浆中 IgA、IgE 及 IL-4 水平升高,IFN- γ 水平明显降低;以上研究表明 DC 功能及血浆细胞因子在 Th1/Th2 方面的偏向基本一致^[41-43]。

3 在抗过敏免疫治疗过程中的研究

由于 DC 在过敏反应中的特殊作用,其在防治过敏性疾病中的地位亦越来越受到重视。CD40 基因沉默的卵清蛋白(ovalbumin, OVA)特异性 DC,能显著减少 OVA 引起的过敏性鼻炎小鼠模型过敏症状及血清特异性 IgE 水平,并抑制鼻中隔嗜酸粒细胞浸润、OVA 特异性 T 细胞反应性、T 细胞分泌 IL-4 和 IL-5 等细胞因子的能力^[44]。DC 表面表达 Fc ϵ I α 对过敏原摄取过程中起重要作用,而减少 IgE 与 Fc ϵ I α 结合,可以改变过敏相关的 T 细胞因子,进而抑制过敏反应中的主要效应细胞如肥大细胞、嗜碱粒细胞等功能^[45]。一项临床研究发现,对蜜蜂毒素或黄蜂毒素过敏患者进行特异性的免疫治疗过程中,患者外周血中浆细胞样 DC 数目会出现暂时性的降低,而髓系 DC 数目在治疗前及免疫治疗 52 h、12 月时均明显升高,且细胞表面 Fc γ R2、TLR2 等功能分子表达亦上调^[46]。

4 展 望

综上所述,树突状细胞作为体内功能最强大的 APC,近年来随着研究手段的不断深入,其在过敏性疾病中认识越来越深入。尽管目前的研究对过敏性疾病的临床治疗没有突破性的研究成果,但为预防及诊断过敏反应提供了一定的指导,尤其是在潜在过敏物质预测方面的应用、对化妆品和药品研究及环境检测方面具有重要的意义。

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] Guermontprez P, Valladeau J, Zitvogel L, et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells[J]. *J Annu Rev Immunol*, 2002, 20:621-627.
- [3] Aloysius MM, Takhar A, Robins A, et al. Dendritic cell biology, dysfunction and immunotherapy in gastrointestinal cancer[J]. *Surgeon*, 2006, 4(4):195-210.
- [4] Erskine CL, Krco CJ, Hedin KE, et al. MHC class II epitope nesting modulates dendritic cell function and improves generation of antigen-specific CD4 helper T cells [J]. *J Immunol*, 2011, 187(1):316-324.
- [5] Wasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(10):987-995.
- [6] Zanoni I, Granucci F. Regulation of antigen uptake, migration, and lifespan of dendritic cell by Toll-like receptors [J]. *J Mol Med*, 2010, 88(9):873-880.
- [7] Boasen J, Chisholm D, Lebet L, et al. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell response [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116(1):185-191.
- [8] Pochard P, Vickery B, Berin MC, et al. Targeting Toll-like receptors on dendritic cells modifies the Th2 response to peanut allergens in vitro [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1):92-97.
- [9] Shortman K, Liu YJ. Mouse and human dendritic cell subtypes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(3):151-161.
- [10] Kadowaki N. Dendritic cells—a conductor of T cell differentiation[J]. *Allergol Int*, 2007, 56(3):193-199.
- [11] Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, et al. Th2 polarization by Der p 1—pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors[J]. *Blood*, 2001, 98(1):1135-1141.
- [12] Matthew A, Rank MD, Kobayashi T, et al. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical Th2-type response [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(5):1047-1054.
- [13] Koya T, Matsuda H, Takeda K, et al. IL-10-treated dendritic cells decrease airway hyperresponsiveness and airway inflammation in mice [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5):1241-1250.
- [14] Jung MY, Son MH, Kim SH, et al. IL-32gamma induces the maturation of dendritic cells with Th1- and Th17-polarizing ability through enhanced IL-12 and IL-6 production[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12):6848-6859.
- [15] Xu H, Zhang GX, Ciric B, et al. IDO: A double-edged sword for TH1/TH2 regulation[J]. *Immunol Lett*, 2008, 121(1):1-6.
- [16] Mazzoni A, Young HA, Spitzer JH, et al. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization[J]. *Clin Invest*, 2001, 108(12):1865-1873.
- [17] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7):673-680.
- [18] Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:193-219.
- [19] Oyoshi MK, Larson RP, Zieqler SF, et al. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5):976-984.
- [20] Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(9):1213-1223.
- [21] Wang YH, Anqkasekwinnai P, Lu N, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(8):1837-1847.
- [22] Duez C, Gosset P, Tonnel AB. Dendritic cells and Toll-like receptors in allergy and asthma [J]. *Eur J Dermatol*, 2006, 16(1):12-16.
- [23] Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(12):1645-1651.
- [24] Dabbagh K, Dahl ME, Stepick-Biek P, et al. Toll-like receptor 4 is required for optimal development of Th2 immune responses: role of dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2002, 168(9):4524-4530.
- [25] Costalonga M, Zell T. Lipopolysaccharide enhances in vivo interleukin-2 production and proliferation by naive antigen-specific CD4 T cells via a Toll-like receptor 4-dependent mechanism [J]. *Immunology*, 2007, 122(1):124-130.
- [26] Kinnaird A, Peters SW, Foster JR, et al. Dendritic cell accumulation in draining lymph nodes during the induction phase of contact allergy in mice [J]. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1989, 89(2-3):202-210.
- [27] Dos Santos GG, Reinders VU, Ouwehand K, et al. Progress on the development of human in vitro dendritic cell based assays for assessment of the sensitizing potential of a compound [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 236(3):372-382.

- [28] Antonopoulos C, Cumberbatch M, Mee JB, et al. IL-18 is a key proximal mediator of contact hypersensitivity and allergen-induced Langerhans cell migration in murine epidermis[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(2):361-367.
- [29] Hulet BC, Ryan CA, Gildea LA, et al. Relationship of CD86 surface marker expression and cytotoxicity on dendritic cells exposed to chemical allergen[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 209(2):159-166.
- [30] Ayehunie S, Snell M, Child M, et al. A plasmacytoid dendritic cell(CD123⁺/CD11c⁻) based assay system to predict contact allergenicity of chemicals [J]. *Toxicology*, 2009, 264(1/2):1-9.
- [31] Schreiner M, Peiser M, Briechle D, et al. A loose - fit coculture of activated keratinocytes and dendritic cell-related cells for prediction of sensitizing potential[J]. *Allergy*, 2007, 62(12):1419-1428.
- [32] Schreiner M, Peiser M, Briechle D, et al. A new dendritic cell type suitable as sentinel of contact allergens[J]. *Toxicology*, 2008, 249(2/3):146-152.
- [33] Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(6):1549-1555.
- [34] Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Chichester KL, et al. Dendritic cell and T cell responses in children with food allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(1):61-71.
- [35] Feng BS, Chen X, He SH, et al. Disruption of T-cell immunoglobulin and mucin domain molecule(TIM)-1/TIM4 interaction as a therapeutic strategy in a dendritic cell-induced peanut allergy model[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(1):55-61.
- [36] Temblay JN, Bertelli E, Arques JL, et al. Production of IL-12 by Peyer patch-dendritic cells is critical for the resistance to food allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3):659-665.
- [37] Spears M, McSharry C, Donnelly L, et al. Peripheral blood dendritic cell subtypes are significantly elevated in subjects with asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(5):665-672.
- [38] 黄建安, 张腊娣, 於葛华, 等. 共刺激分子 B7-CD28/CD152 在过敏性哮喘中的作用[J]. *江苏医药杂志*, 2003, 29(11):806-807.
- [39] 毛光宇, 杨炯, 陈宏斌, 等. 过敏性哮喘患者树突状细胞对原始 T 细胞活化的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(2):115-118.
- [40] 李俊, 杨炯, 郭卫, 等. 过敏性哮喘患者树突状细胞接触抗原前后的表型变化[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(4):85-88.
- [41] 陶红, 李秋, 王莉, 等. 过敏性紫癜发病中树突状细胞与 T 辅助细胞失衡的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(7):677-679.
- [42] 唐玉英, 朱保权, 付生军, 等. 过敏性紫癜患儿外周血树突状细胞 IL-6、IL-12 分泌及 CD80、CD86 表达[J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(1):58-60.
- [43] 陈永兴, 张秋业, 王娟, 等. 过敏性紫癜患儿外周血树突状细胞功能变化及黄芪的体外干预[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(1):157-160.
- [44] Suzuki M, Zheng X, Zhang X, et al. A novel allergen-specific therapy for allergy using CD40-silenced dendritic cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(3):737-743.
- [45] Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(4):896-901.
- [46] Dreschler K, Bratke K, Petermann S, et al. Impact of immunotherapy on blood dendritic cells in Patients with hymenoptera venom allergy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2):487-494.

(收稿日期:2011-10-17 修回日期:2011-12-30)

· 综 述 ·

Dickkopf-1 与骨髓瘤骨病的关系及其靶向治疗的研究进展^{*}

袁忠涛 综述, 李惠民[△] 审校

(昆明医学院第一附属医院血液科, 云南昆明 650032)

关键词: 多发性骨髓瘤; 分子作用机制; 信号转导; 靶向治疗; Dickkopf 1

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.029

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1637-05

90% 以上的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者在疾病进程中出现骨质破坏, 包括全身性骨质疏松、溶骨性破坏和病理性骨折, 即骨髓瘤骨病(myeloma bone disease, MBD), 这是 MM 的标志之一。MBD 的骨破坏以溶骨亢进同时不伴新骨形成为主要特点^[1]。与其他肿瘤骨转移引起的溶骨病变不同, 当骨髓瘤的肿瘤负荷超过 50%, 成骨细胞(osteoblast, OB)的活性将严重受抑或完全缺失; 即使患者达到长期完全缓解, 破骨细胞(osteoclast, OC)的活性减弱, OB 活性仍无恢复, 溶骨性病变也无改善^[2]。Wnt (Wingless-type MMTV integration site) 信号是 OB 中的一条重要信号通路, 骨髓瘤细胞分泌的 Dickkopf-1(DKK1) 蛋白可通过抑制 Wnt 信号转导通路, 经多种途径抑制 OB 分化和功能以及间接激活 OC, 导致

blast, OB) 的活性将严重受抑或完全缺失; 即使患者达到长期完全缓解, 破骨细胞(osteoclast, OC) 的活性减弱, OB 活性仍无恢复, 溶骨性病变也无改善^[2]。Wnt (Wingless-type MMTV integration site) 信号是 OB 中的一条重要信号通路, 骨髓瘤细胞分泌的 Dickkopf-1(DKK1) 蛋白可通过抑制 Wnt 信号转导通路, 经多种途径抑制 OB 分化和功能以及间接激活 OC, 导致