

- otics on atopic dermatitis; a randomised controlled trial [J]. Arch Dis Child, 2005, 90(9): 892-897.
- [14] Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice; a bacterial strain comparative study[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 15(12): 107-117.
- [15] Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, et al. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma; systematic review of randomized controlled trials [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2008, 101(6): 570-579.
- [16] Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics; an overview [J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(12): 96-100.
- [17] Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, et al. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections [J]. Pediatrics, 2010, 125(5): 1171-1177.
- [18] Izumo T, Maekawa T, Ida M, et al. Effect of intranasal administration of Lactobacillus pentosus S-PT84 on influenza virus infection in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(9): 1101-1106.
- [19] Harata G, He F, Kawase M, et al. Differentiated implication of Lactobacillus GG and L. gasseri TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch [J]. Microbiol Immunol, 2009, 53(8): 475-480.
- [20] Izumo T, Maekawa T, Ida M, et al. Effect of intranasal administration of Lactobacillus pentosus S-PT84 on influenza virus infection in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(9): 1101-1106.
- [21] Lee E, Marin H, Thomas B, et al. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(8): 1058-1064.
- [22] Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al. Oral probiotic and prevention of pseudomonas aeruginosa infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients [J]. Crit Care, 2008, 12(3): 1269.
- [23] 魏炜. 微生态制剂对危重病患者胃肠功能障碍的治疗作用 [J]. 临床外科杂志, 2008, 16(6): 406-408.
- [24] Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients; a prospective randomized pilot study [J]. Crit Care, 2011, 15(6): 290.
- [25] Barraud D, Blard C, Hein F, et al. Probiotics in the critically ill patient; a double blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2010, 36(9): 1540-1547.

(收稿日期: 2013-10-08 修回日期: 2013-12-22)

• 综 述 •

胃肠道 Cajal 细胞相关信号通路的研究进展*

郭小虎¹, 刘晓燕²综述, 张有成^{1,3,△}审校

(1. 兰州大学第二医院普外科, 兰州 730030; 2. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030;

3. 甘肃省消化肿瘤重点实验室, 兰州 730030)

关键词: Cajal 间质细胞; 胃肠间质细胞; 胃肠道

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0742-04

Cajal 间质细胞 (ICC) 是在 1893 年由西班牙神经解剖学家 Cajal 在胃肠道发现的特殊类型的间质细胞, 是胃肠电活动的起搏细胞^[1]。绝大多数 ICC 都表达由原癌基因 c-kit 编码的一种跨膜型酪氨酸激酶 (PTK) 受体, 这种受体所介导的信号通路是 ICC 的发育和维持 ICC 表现型所必需的, 由于平滑肌细胞和肠神经元不表达 kit, 所以通过 kit 可鉴别 ICC^[2]。ICC 分为四类: 黏膜下 ICC (submucosal ICC, IC-SM), 位于黏膜下, 环状肌层表面; 肌间 ICC (myenteric ICC, IC-MY), 存在于环状肌和纵行肌束内; 深层肌丛 ICC (deep muscular plexus ICC, IC-DMP) 处于环状肌层内^[2]。ICC 数量只有不到消化道肌层细胞的 10%, 却是胃肠基本电活动 (慢波电位) 的发生器, 在推进电活动传播、介导神经信号传递以及控制胃肠自主节律性运动方

面发挥关键作用^[3]。有研究表明, 从食管到肛门内括约肌都能发现 ICC 且呈网状分布, ICC 与平滑肌细胞、ICC 之间形成缝隙连接, 使得 ICC 和平滑肌、ICC 之间形成信号耦合^[4], 所以 ICC 在胃肠神经-ICC-SMC 为基础的胃肠网络结构中具有重要作用。

1 ICC 相关的胃肠运动神经通路

有研究发现, ICC 与肠神经系统关系密切, 应用电镜的形态学研究显示肠道运动性神经元的曲张体与 ICC 之间的距离小于 20 nm^[5], 比肠道运动神经与 SMC 的接触更紧密, 通过突触前后膜的特殊连接 (电密度增加) 形成神经元和 ICC 的紧密关系。观察超微结构发现在肠神经末梢与 ICC 之间存在突触样结构, 而肠神经与平滑肌细胞之间没有形成紧密连接或突触样结构^[6]。胃肠道运动取决于兴奋性肠神经和抑制性肠神经

* 基金项目: 甘肃省中医药科技项目 (GZK-2012-51)。作者简介: 郭小虎 (1986-), 硕士, 主要从事消化道疾病的外科治疗。△ 通讯作者, Tel: 13919975286; E-mail: zhangychphd@yahoo.cn。

对胃肠道平滑肌的双重支配,肠神经的控制保证了胃肠道蠕动、分节运动、括约肌的正常舒缩,其机制有赖于兴奋性神经递质和抑制性神经递质与节后细胞表面受体结合。兴奋性和抑制性神经递质分别由与之相对应的运动神经元释放,产生的节后效应受各种因素影响,主要有细胞与递质释放部位的接近程度,因为递质释放后极易代谢或失活;其次是细胞表达特异性神经递质受体,递质与受体具有高度特异性^[7]。

1.1 ICC 相关的兴奋性神经信号通路 乙酰胆碱是最重要兴奋性神经递质,其受体为毒蕈碱受体(M1、M2),其他递质如 P 物质及神经肽 A 结合到 NK1 受体和 NK2 受体激活类似于乙酰胆碱的途径,神经兴奋可诱发消化道环肌层产生兴奋性胆碱能反应,进而通过对细胞放电同步化和总和效应产生继发性电位。有研究表明,ICC 与含有囊泡状 ACh 转运体的兴奋性运动神经元紧密相连^[8],ICC 表达多种神经递质受体,包括有调节肠道运动神经兴奋性信号的毒蕈碱受体(M2、M3)、NK1 受体、NK2 受体、VIP-1 受体以及非选择性阳离子通道如 TRP4、TRP6 等^[9]。神经冲动通过神经递质乙酰胆碱结合到 ICC 表达的毒蕈碱受体激活乙酰胆碱的途径,使神经信号转化为电信号继续向周围平滑肌扩布,膜电位去极化激活细胞表面钙离子通道引起胞质内钙离子浓度升高,钙离子与钙调蛋白结合并激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK),随后活化的肌球蛋白轻链激酶是肌球蛋白轻链磷酸化,产生横桥周期表现为平滑肌收缩活动。但也有研究证实少量神经冲动可不经 ICC 直接作用于胃肠平滑肌细胞,使神经递质与平滑肌细胞表面的毒蕈碱受体结合,激活通过 G 蛋白与毒蕈碱受体偶联的非选择性离子通道(NSCC)^[10],NSCC 活化可引起平滑肌细胞内向电流以及去极化,进而引起钙离子内流,细胞内钙离子浓度升高并与钙调蛋白结合,此结合物可激活肌球蛋白轻链激酶从而使肌球蛋白磷酸化,活化的肌球蛋白引起横桥周期,最终引发平滑肌收缩活动;随后,磷酸化肌球蛋白去磷酸化可引起肌肉舒张^[11]。神经肽 A 和 P 物质与相应受体(NK1、NK2)结合也能活化 NSCC 引起结肠肌膜去极化^[10]。所以兴奋性神经递质释放后主要靶器官是 ICC 也作用于少量 SMC,既以胃肠神经-ICC-SMC 为主的胃肠网络结构以及少量由胃肠神经-SMC 构成的胃肠网络结构^[12]。

1.2 ICC 相关的抑制性神经信号通路 一氧化氮(NO)是一个不稳定的分子,它能够自由穿过细胞膜作为主要的抑制性神经递质发挥作用,其受体是可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),由含 α 和 β 亚基的胞质内异二聚体构成,在剔除表达 sGC 基因的小鼠胃组织中 sGC 表达量明显降低且 sGC 对 NO 的敏感性也下降^[13]。ICC 表达 sGC α 1, sGC β 1 和 PTK 受体——kit^[14]。当胃肠组织中缺乏 ICC-IM 时,由神经兴奋而使胃肠组织产生的抑制性突触后电位明显减少,来自于神经组织和胃肠道细胞的 NO 发挥抑制性作用的主要靶组织是 ICC^[15]。双染标记也证实,硝基能抑制性运动神经元与 ICC 紧密相连^[8],所以表达 nNOS 的胃肠道运动神经末梢释放的 NO 只有在神经曲张体与 ICC-IM 构成的突触样连接处才能达到有效浓度并产生生物学效应。NO 供体硝普钠能够使 ICC-IM 细胞膜发生超极化,并减少自发性一过性去极化的频率^[16]。具体机制为 NO 与表达在 ICC-IM 的 cGC 受体结合产生环一磷酸鸟苷(cGMP),进而使 cGMP 的水平升高,cGMP 的大部分功能通过 cGMP 依赖的蛋白激酶(PKG)执行^[17]。PKG 信号通路使得肌动蛋白-肌球蛋白复合物受抑制,使得平滑肌细胞松弛,胃肠道舒张,应用外源性 NO 的供体后,小鼠的小肠 ICC 的起搏

节律和幅度都降低,而应用鸟苷酸环化酶抑制剂或 ATP 敏感性钾离子通道阻滞剂后,可以阻断外源性 NO 供体引起的 ICC 电流的降低^[18]。可见,NO 作用于 ICC 的最终通路是通过活化的 PKG 执行相应的生物学功能,PKG 所参与的详细机制还有待深入研究。

2 ICC 自发性慢波电位的产生

ICC 作为胃肠道的起搏细胞,其自发性电节律的产生是胃肠道发生动作电位的基础。当前研究与 ICC 起搏电位有关的离子通道主要有钙振荡、电压门控性钙离子通道、氯离子通道、细胞内 L 型与 T 型钙释放通道^[19]。自发性慢波电位是由细胞内钙脉冲产生的,钙脉冲的产生源于存在于 ICC 细胞胞质内的钙振荡^[20],所以,ICC 的起搏活动和细胞内自发性钙振荡有密切关系。细胞外钙内流和细胞内钙释放控制着细胞内钙离子水平,可见钙内流和钙释放是 ICC 产生起搏电活动的基础。其机制可能是 ICC 细胞内线粒体对钙的摄取导致局部钙离子水平的下降,激活高钙环境下失活的非选择性阳离子通道从而触发 ICC 节律性电活动^[21],然后通过电位总和产生慢波电位,在电压依赖的 T 型钙离子通道介导下同步化以及向周围传递^[22]。而 L 型钙通道阻滞剂不能抑制 ICC 的慢波、细胞内钙离子振荡以及自发性电活动的产生^[23]。所以,L 型钙通道不是参与起搏电位产生的主要钙离子通道。目前,关于氯离子通道介导起搏电位的主要观点是氯离子通道参与慢波电位上升支的去极化过程^[24],起搏细胞内存在 IP3 敏感性钙贮结构,在 IP3 作用下此结构脉冲式释放钙离子并使钙离子浓度升高引起钙触发钙释放,进而使膜电位升高激活质膜上 Cl⁻通道,随之膜电位降低,这一过程为自发性瞬间去极化(STD),是起搏细胞自发性电活动发生和传播的基础。可见慢波电位产生和控制是通过钙离子激活的氯离子通道(CaCC)引起自发性瞬间去极化介导的,也就是 ICC 通过 CaCC 产生慢波电位^[25]。能量代谢也能够影响胃肠细胞起搏电位,其中细胞内 cAMP 的水平与慢波活动密切相关。ICC 细胞表面表达超极化激活环核苷酸(HCN)通道。而基底细胞内 cAMP 周期性地激活 HCN 通道参与 ICC 自发性节律的产生。

3 ICC 与 SMC 之间信号传导

超微结构显示 ICC 与 SMC 之间存在缝隙连接^[26],而电生理研究更明确了 ICC、SMC 之间存在电偶连结构。免疫研究也发现,SMC 和 ICC 之间表达连接蛋白(缝隙蛋白)Cx43、Cx45 特异性存在于 ICC 之间^[27]。神经兴奋引起 ICC 产生的慢波电位通过 ICC 与 SMC 之间的缝隙连接传递至 SMC^[4],由于平滑肌细胞存在电压依赖钙离子通道,慢波电位可导致平滑肌细胞钙通道开放,从而使膜电位去极化引发动作电位以及大量钙离子内流引发兴奋收缩偶联,进而引起胃肠道的各种机械性舒缩活动^[28]。慢波不但由 ICC 所产生,而且其传播也由 ICC 的网络结构所完成。在人体胃肠道发生功能障碍时可观察到 ICC 在胃肠道分布情况的改变,有报道报道贲门失弛缓症患者食管下段括约肌(LES)处 ICC 数目减少或缺如^[29]。结肠转运延迟性便秘患者,结肠各类 ICC 均减少且 ICC 胞体体积减小,ICC 异常为这类便秘的原因^[30]。因为 ICC 数量不超过消化道肌膜细胞的 10%,执行消化道机械活动的细胞主要为 SMC,而作为胃肠起搏细胞 ICC 对 SMC 的活动具有发起和调节作用,由此推测 ICC 数量、分布以及超微结构的改变可能是胃肠动力失调的病理生理基础。

4 结 语

胃肠神经、ICC 以及 SMC 组成的胃肠神经-ICC-平滑肌网

络构成胃肠动力的基本功能单位,也有少量是由胃肠神经-平滑肌网络构成。ICC 作为胃肠起搏细胞具有自发性产生慢波电位的能力,当神经冲动向下传递至 ICC 时,ICC 引起并控制胃肠平滑肌细胞发生相应机械活动。胃肠道运动取决于兴奋性神经递质和抑制性神经递质与节后细胞表面受体结合,由于胃肠神经末梢与 ICC 之间存在突触样结构,而与 SMC 之间没有形成紧密连接或突触样结构,所以运动神经元释放的兴奋性和抑制性神经递质绝大多数作用于 ICC,ICC 膜电位发生相应变化并通过其与 SMC 之间存在的连接蛋白 Cx43 等使平滑肌细胞膜电位发生变化,导致平滑肌细胞内钙离子浓度变化,进而引起胃肠平滑肌产生相应的机械舒缩活动。

参考文献:

- [1] Daniel EE. Communication between intestinal cells of Cajal and gastrointestinal muscle [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2004, 16(1): 118-122.
- [2] Sanders KM, Ordog T, Koh SD, et al. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol [J]*. *Motil*, 1999, 11(5): 311-338.
- [3] Kito Y, Suzuki H. Properties of pacemaker potentials recorded from myenteric interstitial cells of Cajal distributed in the mouse small intestine [J]. *Physiol*, 2003, 553(3): 803-818.
- [4] Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal; Primary targets of enteric motor innervation [J]. *Anat Rec*, 2001, 262(1): 125-135.
- [5] Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine [J]. *Cell Tissue Res*, 1999, 295(2): 247-256.
- [6] Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract [J]. *J Physiol*, 2006, 576(3): 653-658.
- [7] Sanders KM, Sang DK, Seungil RO, et al. Ward Regulation of gastrointestinal motility -insights from smooth muscle biology [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(11): 633-645.
- [8] Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract [J]. *J Physiol*, 2006, 576(3): 675-682.
- [9] Chen H, Redelman D, Ro S, et al. Selective labeling and isolation of functional classes of interstitial cells of Cajal of human and murine small intestine [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): 497-507.
- [10] Koh SD, Ward SM, Sanders KM. Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(8): 705-718.
- [11] Sanders KM, Koh SD, Ro S, et al. Regulation of gastrointestinal motility -insights from smooth muscle biology [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(11): 633-645.
- [12] Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of cajal in the gastrointestinal tract [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2013, 19(1): 3-15.
- [13] Dhaese I, Vanneste G, Sips P, et al. Small intestinal motility in soluble guanylate cyclase alpha1 knockout mice. (Jejunal phenotyping of sGC alpha1 knockout mice) [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2009, 379(5): 473-487.
- [14] Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y. Interstitial cells of Cajal are innervated by nitrergic nerves and express nitric oxide-sensitive guanylate cyclase in the guinea-pig gastrointestinal tract [J]. *Neuroscience*, 2008, 152(2): 437-448.
- [15] Kito Y, Sanders KM, Ward SM, et al. Interstitial cells of Cajal generate spontaneous transient depolarizations in the rat gastric fundus [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297(4): 814-824.
- [16] Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 533-559.
- [17] Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y, et al. Interstitial cells of Cajal contain signalling molecules for transduction of nitrergic stimulation in guinea pig caecum [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(5): 542-550.
- [18] Yoon PJ, Parajuli SP, Zuo DC, et al. Interplay of hydrogen sulfide and nitric oxide on the pacemaker activity of interstitial cells of cajal from mouse small intestine [J]. *Chonnam Med J*, 2011, 47(2): 72-79.
- [19] Hang X, Xu WX. The pacemaker functions of visceral interstitial cells of Cajal [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2010, 62(5): 387-397.
- [20] Sergeant GP, Johnston L, McHale NG, et al. Activation of the cGMP/PKG pathway inhibits electrical activity in rabbit urethral interstitial cells of Cajal by reducing the spatial spread of Ca²⁺ waves [J]. *Jphysiol*, 2006, 574(1): 167-181.
- [21] Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 307-343.
- [22] Bayguinov O, Ward SM, Kenyon JL, et al. Voltage-gated Ca²⁺ currents are necessary for slow-wave propagation in the canine gastric antrum [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293: C1645-1659.
- [23] Johnston L, Sergeant GP, Hollywood MA, et al. Calcium oscillations in interstitial cells of the rabbit urethra [J]. *Physiol*, 2005, 565(2): 449-461.
- [24] Huizinga JD, Zhu Y, Ye J, et al. High-conductance chloride channels generate pacemaker currents in interstitial cells of Cajal [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1627-1636.
- [25] Koh SD, Ward SM, Sanders KM. Ionic conductances regulating the excitability of colonic smooth muscles [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(8): 705-718.
- [26] Yang P, Wang S, Gandahi JA, et al. Ultrastructural identification of different subtypes of interstitial cells of Cajal in the chicken ileum [J]. *Poult Sci*, 2012, 91(8): 1936-1940.

- [27] Döring B, Pfitzer G, Adam B, et al. Ablation of connexin43 in smooth muscle cells of the mouse intestine; functional insights into physiology and morphology[J]. Cell Tissue Res, 2007, 327(2): 333-342.
- [28] Sanders KM, Koh SD, Ro S, et al. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(11): 633-645.
- [29] Zarate N, Wang XY, Tougas G, et al. Intramuscular interstitial cells of Cajal associated with mast cells survive nit-

rogenic nerves in achalasia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2006, 18(7): 556-568.

- [30] Struijs MC, Diamond IR, Pencharz PB, et al. Absence of the interstitial cells of Cajal in a child with chronic pseudoobstruction[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(12): e25-29.

(收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2013-10-25)

· 综 述 ·

CIK 治疗肝病研究进展*

安 选, 钟 庆 综述, 巫贵成[△] 审校

(重庆市三峡中心医院肝病中心 404000)

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 肝炎, 丙型; 肝肿瘤; CIK 细胞

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)06-0745-03

原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 病程发展快, 患者就诊时往往已是中晚期, 目前尚无根治或特效的治疗方案。现阶段手术、肝动脉栓塞化疗、局部消融是针对肝癌的主要治疗手段, 但是术后复发率高、生存质量降低、对免疫系统造成的损害等使得目前的各种治疗手段仍无法从根本上改变肝癌的预后, 亟待研究更为有效的方法用于肝癌的治疗。

众所周知, 乙型肝炎、丙型肝炎是肝癌最重要的病因之一, 而我国乙型肝炎病毒携带者比例高, 有着庞大的乙型肝炎感染发病人群。抗病毒治疗是治疗慢性乙型肝炎和丙型肝炎的关键, 但目前抗病毒治疗方案存在如下缺陷: (1) 目前针对慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗的药物虽多, 但疗效均不满意; (2) 虽然针对慢性丙型肝炎制定了规范的干扰素联合利巴韦林治疗方案, 但对于应答不佳、无应答以及无适应证的患者目前尚无确切的治疗方法。近年来人们尝试将细胞过继免疫疗法应用于抗病毒治疗并取得了一定的疗效, 其中 CIK 具有高增殖活性、高细胞毒力和不良反应小等优点而逐渐取代其他细胞免疫疗法, 并应用于病毒性肝炎的治疗。

1 CIK 的来源

目前 CIK 主要是从外周血(自体或异体)、脐血、骨髓中获得。肝癌患者自体 CIK 和正常人 CIK 一样对肝癌细胞具有很强的细胞毒作用, 而且自体 CIK 治疗可避免由于交叉感染引发的其他疾病, 安全性得到了极大提高。研究显示, 脐血来源 CIK 在体外培养过程中 CD3、CD56、CD4、CD8 等免疫表型与成年人外周血来源 CIK 相似, 对不同的肿瘤细胞的杀伤活性也与成年人外周血相似, 均随着效靶比的增高而逐渐增强^[1]。但是脐血 CIK 与肿瘤细胞作用后发生坏死的细胞相对较多, 而外周血来源 CIK 则发生凋亡的细胞相对较多^[2]。骨髓来源的 CIK 增殖能力较外周血来源的 CIK 稍差, 但仍有较高的增殖能力, 在细胞毒性方面与外周血相比差异无统计学意义^[3]。异体正常供者来源 CIK 杀伤率高, 但取材困难, 交叉感染可能

性大, 移植物排斥反应较大, 目前主要用于研究。

2 CIK 表型与活性

CIK 在肝脏中分布最多, 占肝内 T 细胞的 (23.6 ± 4.1)%, 其次为外周血 (<5%)。CIK 的起源目前尚未完全清楚。CIK 为多种细胞因子诱导产生的异质细胞群, 经诱导后高度表达 CD3、CD54、CD11a, 中度表达 CD3、CD56、HLA-DR、CD28、CD54、CD28, 不表达 CD86、CD80, 因而由多种细胞亚群构成^[4]。其中 CD3⁺CD56⁺亚群为增殖倍数最多, 杀瘤活性最强的亚群。近年来关于成年人 CIK 体外培养过程的报道显示, CD8⁺细胞比率随着 CIK 的培养而增加, 而 CD4⁺细胞比率则减少, 自然杀伤细胞 2D (NKG2D) 在 CIK 高表达^[5]。NKG2D 是细胞激活标志物, 在 T 细胞和 NK 细胞都有表达, 此抗原的表达可以反映出效应细胞的激活及溶细胞能力。

3 CIK 体外扩增

在体外培养条件下, 通过加入细胞因子如干扰素(IFN)- γ 、IL-1、IL-2、CD3 单抗等, 经过 14~21 d 体外培养, CIK 比例可由 0.10%~0.13% 上升至 19.0%~20.5%, 细胞数量增加平均达 250 倍(2.2~525.0 倍)。研究显示, 同健康者的 CIK 相比, 肝癌患者 CIK 的增殖速度较慢且增殖倍数也有所降低, 为提高 CIK 体外增殖能力, 近年来有学者对常规的 CIK 培养方案进行了优化。赵楠等^[6]证实人源 IL-21 可增强外周血来源 CIK 细胞抗白血病作用; 秦莉等^[7]发现 IL-12 可以显著增强 CIK 细胞的增殖能力和细胞毒性。但这些优化方案尚需要临床研究进一步证实。

4 CIK 抗肿瘤及病毒的作用机制

CIK 很强的细胞毒活性源于其较高的存活率和较强的增殖能力。CIK 的杀瘤机制还不完全明确, 但是涉及的一些分子和途径已经确定。目前研究认为 CIK 可能通过如下机制发挥抗肿瘤作用: (1) 通过黏附因子 LFA/ICAM-1 途径与肿瘤细胞相互结合后, 能够分泌含有大量 BLT 酯酶的细胞质颗粒, 这些

* 基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目(csts2012jjA10110)。
[△] 通讯作者, Tel: 13896208811; E-mail: wuguic@hotmail.com。

作者简介: 安选(1978-), 主治医师, 硕士, 主要从事病毒性肝炎和生物