

自噬与巨噬细胞功能的关系研究进展

何小燕 综述, 钱中清 审校

[关键词] 巨噬细胞; 自噬; Toll 样受体; 综述

[中图分类号] R 329.24

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.043

自噬普遍存在于大部分真核细胞中,是一种进化保守的细胞内降解系统和重要的免疫防御机制,在抗细胞内寄生病原体免疫应答中发挥重要功能^[1-2]。按吞噬物进入溶酶体的途径,自噬可分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬3种类型^[3]。细胞通过自噬可以消除、降解和消化受损、变性、衰老和失去功能的细胞、细胞器、变性蛋白质以及核酸等生物大分子,为细胞的重建、再生和修复提供必须原料,实现细胞的再循环和再利用,在机体的免疫、感染、炎症、肿瘤、心血管病、神经退行性疾病等发病过程中具有十分重要的作用^[4]。

作为一种细胞防御和应激调控机制,细胞通过自噬可以靶向清除侵入机体的细菌、病毒颗粒和寄生虫感染,另一方面,有些细菌则在进化中形成了独特的机制,能通过调控或阻碍自噬介导的病原体向溶酶体的转运,以防止最终被溶酶体降解而利于自身的复制和存活^[4]。自噬既可通过调控溶酶体形成和成熟过程,参与天然抗感染免疫,也可通过参与MHC II类分子抗原递呈过程,在获得性免疫反应中发挥重要作用^[5]。自噬还是Th1/Th2细胞极化的效应机制,在病毒识别和浆样树突状细胞分泌 α 干扰素中起关键作用^[6]。2008年,全世界200多位科学家共同发表了关于自噬研究的指导手册^[5]。自噬相关研究已成为新的热点,本文就自噬与巨噬细胞功能的关系的研究进展作一综述。

1 自噬调控巨噬细胞功能

1.1 调控巨噬细胞吞噬、杀伤功能 巨噬细胞是抗感染免疫应答过程中的关键细胞,主要通过其表达的模式识别受体(pattern recognize receptor, PRR)识别病原体表达的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)而被激活。有研究^[6]发现,巨噬细胞自噬功能下降可影响其对凋亡淋巴细胞内容物的吞噬和降解,并降低其清除体内凋亡细胞的效率,调控巨噬细胞的自噬功能可能有助于凋亡细胞清除障碍性疾病的治疗。自噬亦是巨噬细胞吞噬和杀伤病原菌的重要调控机制。巨噬细胞可通过其对入侵细胞的

内吞作用形成自噬体结构,再与溶酶体融合形成成熟的吞噬溶酶体,以有效杀伤清除细菌^[7]。越来越多的研究资料^[8-9]显示,自噬信号的缺乏和抑制是结核分枝杆菌逃逸巨噬细胞免疫识别和杀伤的关键因素。

1.2 调控巨噬细胞抗原递呈功能 巨噬细胞在机体非特异性和特异性抗感染免疫中均发挥重要作用。前者表现为直接吞噬和杀伤病原体,后者表现为作为抗原递呈细胞参与抗原的摄取、加工和处理过程,激发细胞和体液免疫反应。

细胞自噬主要有两种形式,一种是大的膜泡吞噬模式(巨自噬和微自噬),另一种是分子伴侣介导的溶酶体融合模式。不管哪种模式,都需要对入侵的微生物成分进行降解,进一步把这些分子呈递给MHC II类分子,调节抗原的递呈,以激发机体适应性免疫,抵抗微生物的感染^[10]。SCHMID等^[1]在巨噬细胞中观察到自噬蛋白Atg8(酵母)/LC3(哺乳动物)与MHC II类分子在结构上有50%~80%重叠。也有研究^[11]表明,自噬参与了MHC II类分子抗原递呈过程。在感染的巨噬细胞中,西罗莫司可将结核分枝杆菌定位于自噬体中,并能增强被感染的DC细胞活化,从而刺激85B抗原诱导的特异CD4⁺T细胞活化,证明自噬参与了MHC II类分子对抗原的递呈过程。自噬作用还参与对病毒抗原等内源性抗原的降解、处理和递呈过程^[12]。有研究^[13]发现,HSV-1感染的巨噬细胞除了传统的病毒多肽-MHC-I类分子复合体抗原递呈机制外,自噬作用也参与并增强病毒抗原通过与MHC I类分子组装成复合体,以递呈病毒抗原给CD8⁺T淋巴细胞,激活特异性细胞毒作用。QU等^[14]研究发现,吞噬细胞中MHC I类和II类分子交叉递呈抗原清除死亡细胞的过程,依赖于濒死细胞的自噬。

1.3 调控巨噬细胞细胞因子的分泌 细胞因子是自噬的重要调控因子。Th1和Th2细胞因子在自噬调控免疫应答过程中表现出拮抗效应,即自噬调节参与感受Th1/Th2免疫极化的过程^[15]。实验^[16]证实,脂多糖(LPS)可以激活巨噬细胞经Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)途径产生与释放许多活性物质如细胞因子白细胞介素(IL)-1、 γ 干扰素及一氧化氮、肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-8等前炎性因子,从而通过诱导巨噬细胞自噬来发挥杀菌和吞噬活性。

此外,自噬还可以通过调控巨噬细胞细胞因子的分泌,参与调控炎症反应和免疫应答。有研究^[17]表明,抑制自噬相关蛋白LC3B和beclin1表达可增强巨噬细胞分泌IL-1和IL-18。用分离自人外周血单个核细胞的巨噬细胞进行的体外研究^[18]显示,被减毒株MtbH37Ra和人型结核分枝杆菌即

[收稿日期] 2013-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81570011);安徽省重点研究和开发计划(对外科技合作项目)(1604b0602026);安徽省自然科学基金(11040606M206)

[作者单位] 蚌埠医学院免疫学教研室,感染与免疫安徽省重点实验室,安徽蚌埠233030

[作者简介] 何小燕(1986-),女,硕士研究生。

临床有毒菌株 MtbH37Rv 感染后,巨噬细胞的细胞因子及相关基因的表达有差异。

2 TLR 调控巨噬细胞自噬

TLR 是介导固有免疫与特异性免疫的桥梁。目前,已经发现的人 TLRs 家族 11 个成员中,除 TLR3 只表达于 DC 细胞外,其余均可在巨噬细胞上表达^[19]。

调控自噬的免疫信号及其调控机制是目前自噬研究领域的热点^[20-21]。PRR 尤其是 TLR 信号对自噬的调控作用已经得到证实。巨噬细胞对病原体的自噬受其 TLR 与病原菌 PAMPs 分子间的相互识别所调控^[22]。自噬系统能靶向噬菌细胞吞噬体中的细菌,促进吞噬溶酶体形成和成熟,阻止病原体从吞噬体中逃逸至细胞质,而 TLR 可能是这一过程的启动信号^[23]。有学者^[20]认为,PRR 与 PAMPs 之间可能存在用以激活特定抗菌性自噬的识别“密码”,即噬菌细胞通过其特定种类的 PRR 识别病原体表达的特定种类 PAMPs 分子以启动相应的抗菌性自噬。比如,巨噬细胞 TLR4 通过识别革兰阴性菌的细胞壁成分 LPS 可有效启动自噬信号,进而清除感染的细菌^[4]。

一些细胞内寄生菌可通过 TLR 干扰或阻断自噬介导的杀伤细胞杀伤。比如结核分枝杆菌虽然也具有多种 TLR 激动剂成分,如 LpqH、LprA、LprG 脂蛋白等 TLR2 激动剂成分,但却不能有效激活抗结核分枝杆菌自噬及免疫功能^[24]。其原因可能包括,TLR2 信号同时还受到某些结核分枝杆菌分泌抗原的抑制,此外,菌体成分如磷脂酰肌醇甘露糖苷等还可强烈抑制 TLR4 信号,这些因素可能共同造成巨噬细胞抗结核分枝杆菌自噬信号及免疫功能无法得到有效激活^[4,25]。

事实上,已有研究^[26]发现,TLR4 激动剂 LPS 可诱导巨噬细胞自噬,并促进结核分枝杆菌在自噬体内的局限化。人工合成的 TLR2/6 激动剂及 TLR4 激动剂 LPS 可显著抑制结核分枝杆菌在小鼠巨噬细胞内的存活。近年来,TLR 如 TLR3、TLR7-9 等的激动剂,也已经被证实可以作为感染性疾病尤其是病毒感染的治疗药物^[27]。SANJUAN 等^[28]的研究还发现,酵母多糖可经 TLR2 通路促进巨噬细胞针对荧光标记微球自噬信号的活化。

那么,激活的 TLR 又是通过什么途径调控自噬信号的呢?有研究^[24,28]表明,激活的巨噬细胞 TLR 可经 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 产生活性氧 (ROS),在直接杀伤结核分枝杆菌的同时,还可能通过 ROS 启动抗菌性自噬信号的活化,在抗结核分枝杆菌免疫应答中发挥关键作用。噬菌细胞 TLR 通过活化 NOX2 产生的 ROS 可能是其调控自噬信号的关键因子,在抗细胞内寄生菌感染免疫应答过程中发挥重要作用^[13,23,29]。

3 自噬与巨噬细胞功能关系研究的展望

巨噬细胞既是专职性噬菌细胞,也是专职性抗原递呈细胞;既是天然免疫中的重要功能细胞,在启动适应性免疫应答中也具有关键作用^[30]。自噬是调控巨噬细胞功能的重要

机制,阐明自噬调控巨噬细胞功能的机制,可能为解决肿瘤、慢性感染及细菌耐药等临床问题提供新的思路。比如,针对不同的疾病,采用各种特异的方法,激活或者抑制巨噬细胞的自噬,以调控巨噬细胞功能,将有利于疾病的治疗,特别是一些感染性疾病和癌症,这一新的思路有望为治疗这些疾病开启新的希望之门。

[参 考 文 献]

- [1] SCHMID D, MÜNZ C. Innate and adaptive immunity through autophagy[J]. *Immunity*, 2007, 27(1): 11.
- [2] YUK JM, YOSHIMORI T, JO EK. Autophagy and bacterial infectious disease[J]. *Eep Mol Med*, 2012, 44(2): 99.
- [3] SHINTANI T, KLIONSKY DJ. Autophagy in health and disease: a double edged sword[J]. *Science*, 2004, 306(5698): 990.
- [4] XU Y, JAGANNATHC, LIU XD, et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity [J]. *Immunity*, 2007, 27(1): 135.
- [5] KLIONSKY DJ, ABELIOVICH H, AGRAWAL DK, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes[J]. *Autophagy*, 2008, 4(2): 151.
- [6] 赵继军, 李美荣, 陆才生, 等. 活动性系统性红斑狼疮自噬及相关基因研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2009, 13(3): 148.
- [7] RICH KA, BURKETT C, WEBSTER P. Cytoplasmic bacteria can be targets for autophagy [J]. *Cell Microbiol*, 2003, 5(7): 455.
- [8] PONPUAK M, DAVIS AS, ROBERTS EA, et al. Delivery of cytosolic components by autophagic adaptor protein p62 endows autophagosomes with unique antimicrobial properties [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 329.
- [9] SETO S, TSUJIMURA K, KOIDE Y. Coronin-1a inhibits autophagosome formation around Mycobacterium tuberculosis-containing phagosomes and assists mycobacterial survival in macrophages[J]. *Cell Microbiol*, 2012, 14(5): 710.
- [10] DERETIC V, LEVINE B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(6): 527.
- [11] JAGANNATH C, LIND SEY DR, DHANDAYUTHAPANI S, et al. Autophagy enhances the efficacy of BCG vaccine by increasing peptide presentation in mouse dendritic cells[J]. *Nat Med*, 2009, 15(3): 267.
- [12] ENGLISH L, CHEMALI M, DURON J, et al. Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(5): 480.
- [13] HARRIS J, DE HARO SA, MASTER SS, et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis[J]. *Immunity*, 2007, 27(3): 505.
- [14] QU X, ZOU Z, SUN Q, et al. Autophagy gene dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development[J]. *Cell*, 2007, 128(5): 931.
- [15] FREEMAN S, POST FA, BEKKER LG, et al. Mycobacterium tuberculosis H37Ra and H37Rv differential growth and cytokine/chemokine induction in murine macrophages in vitro [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2006, 26(1): 27.
- [16] MITCHEL JA, PAUL-CLARK MJ, CLARKE GW, et al. Critical

- role of toll-like receptors and nucleotide oligomerisation domain the regulation of health and disease[J]. *J Endocrinol*,2007,193(3):323.
- [17] NAKAHIRA K, HASPEL JA, RATHINAM VA, *et al.* Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*,2011,12(3):222.
- [18] 刘来成,王淑玲,卢贤瑜,等. 结核杆菌 H37Ra 感染巨噬细胞的研究[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2011,27(11):1195.
- [19] DELGADO MA, DERETIC V. Toll-like receptors in control of immunological autophagy[J]. *Cell Death Differ*,2009,16(7):976.
- [20] LEVINE B, MIZUSHIMA N, VIRGIN HW. Autophagy in immunity and inflammation[J]. *Nature*,2011,469(7330):323.
- [21] MIZUSHIMA N, YOSHIMORIM, T, LEVINE B. Methods in mammalian autophagy research[J]. *Cell*,2010,140(3):313.
- [22] DELGADO MA, ELMAOUED RA, DAVIS AS, *et al.* Toll-like receptors control autophagy[J]. *EMBO J*,2008,27(7):1110.
- [23] HUANG J, CANADIEN V, LAM GY, *et al.* Activation of anti-bacterial autophagy by NADPH oxidases[J]. *Proc Natl Acad Sci*,2009,106(15):6226.
- [24] ORVEDAHL A, LEVINE B. Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases[J]. *Cell Death Differ*,2009,16(1):57.
- [25] DOZ E, ROSE S, COURT N, *et al.* Mycobacterial phosphatidylinositol mannosides negatively regulate host Toll-like receptor 4, MyD88-dependent proinflammatory cytokines, and TRIF-dependent costimulatory molecule expression[J]. *J Biol Chem*,2009,284(35):23187.
- [26] ALONSO S, PETHE K, RUSSELL DG, *et al.* Lysosomal killing of *Mycobacterium* mediated by ubiquitin-derived peptides is enhanced by autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2007,104(14):6031.
- [27] KANZLER H, BARRAT FJ, HESSEL EM, *et al.* Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists[J]. *Nat Med*,2007,13(5):552.
- [28] SANJUAN MA, DILLON CP, TAIT SW, *et al.* Toll-like receptor signaling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis[J]. *Nature*,2007,450(7173):1253.
- [29] LAMBETH JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen[J]. *Nat Rev Immunol*,2004,4(3):181.
- [30] MURRAY PJ, WYNN TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*,2011,11(11):723.

(本文编辑 周洋)

[文章编号] 1000-2200(2017)09-1290-04

· 综述 ·

预测卵巢癌复发的相关因素研究进展

赵晓婷 综述,马玲 审校

[关键词] 卵巢肿瘤;复发;影响因素;预后;综述

[中图分类号] R 737.31 [文献标志码] A [DOI] 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.044

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,是妇科肿瘤中致死率最高的肿瘤^[1],严重威胁妇女的健康。尽管新的治疗方法在不断研发,如靶向治疗、免疫治疗等,卵巢癌的基本治疗原则仍是在手术基础上辅以铂类为主的静脉化疗,虽然其初治缓解率较高,但有 70%~80% 的病人仍有近期或远期的复发^[2]。美国妇科肿瘤学组将卵巢癌的复发定义为:初次铂类为基础的化疗并已经获得临床缓解,停药 >6 个月才出现复发病灶。复发性卵巢癌病人的预后不良,中位生存期 <2.5 年,5 年生存率不足 10%。复发是卵巢癌预后差的主要原因,卵巢癌一经复发其再次治疗方案的选择非常棘手。所以早期预测卵巢癌复发的意义显得尤为重要。近年,卵巢癌复发的影响因素不断被研究探讨,在循证医学基础上,将影响卵巢癌复发的因素分为临床资料、血清学检查、基因检测等,本文就此作一综述。

1 临床宏观资料与复发的关系

卵巢癌的预后与临床分期、病理分级、残留大小、淋巴结切除等有关,根据国际妇产科联盟对卵巢癌的分期,临床期别越高,预后复发可能性越大,生存率越低,卵巢癌 I 期病人的 5 年生存率约 87%,III~IV 期上皮性卵巢癌病人 5 年生存率仅 5%~10%^[3]。卵巢由于在盆腔位置较深,早期癌变缺乏有效的检测技术,经临床诊断明确时大多已处于中晚期。研究^[4]证实临床分期是卵巢癌复发的独立预测因素,所以应加强对无症状女性的体检,早期发现病变,早期采取临床措施。不同病理类型的上皮性卵巢癌,恶性程度有所不同,对复发的影响也不同。刘穗等^[5]研究卵巢癌上皮性肿瘤中乳头状腺癌和腺癌的复发率明显较浆液性和黏液性癌高,与 AYHAN 等^[6]研究发现一致。临床主张对腺癌、透明细胞癌等术后尽早干预治疗。

初次满意的卵巢癌减瘤术可显著改善晚期卵巢癌的预后生存。卵巢癌减瘤术要求残留病灶大小应 <2 cm,这就要求经验丰富的妇科医生对手术的熟练掌握。有关研究^[7]表明,残留灶 0.1~1.0 cm 或 >1.0 cm 的病人比仅显微镜下可

[收稿日期] 2015-11-12

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤妇科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 赵晓婷(1989-),女,硕士研究生。