

· 烧伤感染与免疫 ·

黄芪多糖对分泌白细胞介素 12 树突细胞亚群的免疫调控效应与机制

刘庆阳 姚咏明



【摘要】 目的 观察黄芪多糖 (APS) 对分泌 IL-12 树突细胞 (DC) 亚群 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 功能的影响。方法 磁珠分选技术获得 BALB/c 小鼠脾脏 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 和 CD4⁺T 淋巴细胞。在 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 中加入不同浓度 APS (50、100、200 μg/mL) 处理,以不加 APS 的细胞作为对照,应用 ELISA 法检测细胞培养上清液中 IL-12 水平,流式细胞仪检测细胞表面分子 CD40、CD80、CD86、I-A/E 及 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达。将 CD4⁺T 淋巴细胞分为正常对照组 (未行任何处理)、未刺激组 (加入未经 APS 处理的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)、高浓度 APS 刺激组 (加入经 200 μg/mL APS 处理后的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)、高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组 (加入经 200 μg/mL APS 处理后的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC、IL-12 抗体与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养) 和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组 (加入经 200 μg/mL APS 处理后的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC、IL-12 同型对照抗体与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)。采用噻唑蓝法测定 CD4⁺T 淋巴细胞增殖能力,流式细胞仪检测细胞培养液中 IL-4 和 γ 干扰素水平。对数据行多组间单因素方差分析。结果 与未加 APS 刺激相比,3 种浓度 APS 均显著增强 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 表面分子 CD40、CD80、I-A/E 及 TLR4 表达及 IL-12 分泌,其中 IL-12 分泌呈 APS 浓度依赖性;CD86 表达无明显变化。高浓度 APS 刺激组 CD4⁺T 淋巴细胞增殖能力高于未刺激组 ($F = 13.438, P < 0.05$);高浓度 APS 刺激组细胞 γ 干扰素水平为 (2784 ± 137) pg/mL,高于未刺激组 [(1952 ± 101) pg/mL, $F = 12.177, P < 0.05$];高浓度 APS 刺激组细胞 IL-4 水平为 (172 ± 20) pg/mL,明显低于未刺激组 [(193 ± 19) pg/mL, $F = 11.963, P < 0.05$]。高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组前述 3 项指标表达水平较未刺激组明显改善,高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组前述 3 项指标表达水平与高浓度 APS 刺激组接近。结论 APS 能够通过促进 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 中 IL-12 的表达,诱导 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th1 型反应分化,通过激活 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 增强免疫活性。

【关键词】 黄芪多糖; 白细胞介素 12; 树突细胞; T 淋巴细胞; 免疫

The regulatory effect and mechanism of Astragalus polysaccharides on CD11c^{high}CD45RB^{low} dendritic cell LIU Qing-yang, YAO Yong-ming. Burns Institute, the First Hospital Affiliated to the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: YAO Yong-ming, Email: c_ff@sina.com, Tel: 010-66867394

【Abstract】 Objective To investigate immunomodulatory effect of Astragalus polysaccharides (APS) on IL-12-secreting dendritic cell (DC) subset CD11c^{high}CD45RB^{low} DC. **Methods** Spleen CD11c^{high}CD45RB^{low} DC and CD4⁺T lymphocytes in BALB/c mice were purified by magnetic beads sorting, and were treated with 0 (as control), 50, 100, 200 μg/mL APS. Immunofluorescence staining and flow cytometry were used to determine expressions of CD11c^{high}CD45RB^{low} DC surface molecules, including CD40, CD80, CD86, I-A/E, and Toll-like receptor (TLR) 4. IL-12 level in CD11c^{high}CD45RB^{low} DC culture supernatant was determined by ELISA. The CD4⁺T lymphocytes were divided into: normal control group, non-stimulation group (CD4⁺T lymphocytes cocultured with APS-unstimulated CD11c^{high}CD45RB^{low} DC), high-dose APS stimulation group (CD4⁺T lymphocytes cocultured with 200 μg/mL APS-stimulated CD11c^{high}CD45RB^{low} DC), high-dose APS stimulation + antibody 1 group (CD4⁺T lymphocytes cocultured with 200 μg/mL APS-stimulated CD11c^{high}CD45RB^{low} DC and IL-12 antibody), high-dose APS stimulation + antibody 2 group (CD4⁺T lymphocytes cocultured with 200 μg/mL APS-stimulated CD11c^{high}CD45RB^{low} DC

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.02.005

基金项目:国家自然科学基金(81071545,81000847)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所

通信作者:姚咏明,Email:c_ff@sina.com,电话:010-66867394

and IL-12 antibody isotype). Proliferation ability of CD4⁺ T lymphocytes was determined with MTT method. IL-4 level as well as IFN- γ level in CD4⁺ T lymphocyte culture supernatant was determined by flow cytometry. Data were processed with one-way analysis of variance. **Results** Compared with those in control, the expressions of CD11c^{high} CD45RB^{low} DC surface molecules (except for CD86) on CD11c^{high} CD45RB^{low} DC surface, as well as IL-12-secreting level with dose-dependence were increased in cells stimulated with 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ APS. Proliferation ability of CD4⁺ T lymphocytes in high-dose APS stimulation group was higher as compared with that in non-stimulation group ($F = 13.438$, $P < 0.05$). IFN- γ level in high-dose APS stimulation group [(2784 ± 137) pg/mL] was higher than that in non-stimulation group [(1952 ± 101) pg/mL, $F = 12.177$, $P < 0.05$]. IL-4 level in high-dose APS stimulation group was (172 ± 20) pg/mL, which was lower than that in non-stimulation group [(193 ± 19) pg/mL, $F = 11.963$, $P < 0.05$]. Proliferation ability of CD4⁺ T lymphocytes, IFN- γ level, and IL-4 level in high-dose APS stimulation + antibody 1 group were all ameliorated when compared with those in non-stimulation group; while levels of the 3 indexes in high-dose APS stimulation + antibody 2 group were similar to those in high-dose APS stimulation group. **Conclusions** APS can activate IL-12-producing CD11c^{high} CD45RB^{low} DC, and further induce the activation of immune function of T lymphocyte with shifting of Th2 to Th1 in vitro. APS can enhance the immune response via promoting the phenotypic and functional maturation of CD11c^{high} CD45RB^{low} DC.

【Key words】 Astragalan; Interleukin 12; Dendritic cells; T-lymphocytes; Immunity

树突细胞(DC)是体内功能最强的抗原呈递细胞,是机体免疫系统的重要调节细胞之一,可激活天然免疫系统,启动更持久的适应性免疫^[1-2]。黄芪是传统的补益类中药,其主要化学成分黄芪多糖(APS)能有效调节机体免疫反应。本文拟观察 APS 对分泌 IL-12 的 DC 亚群——CD11c^{high} CD45RB^{low} DC 的影响,旨在为 APS 作为免疫活性药物应用于烧伤患者提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物来源

APS 购自美国泛华医药公司北京代表处,是经国家食品药品监督管理局批准的 2 类中药注射用粉针剂,其主要成分为 α -1,4(1,6)葡聚糖、阿拉伯-半乳糖、鼠李-半乳糖醛酸多糖和阿拉伯-半乳蛋白多糖,相对分子质量平均为 $(20 \sim 60) \times 10^3$ 。

1.2 主要试剂与仪器

胶原酶 D 购自美国 Sigma 公司,小鼠淋巴细胞分离液(Ficoll-Papue)购自挪威 Axis-Shield 公司, RPMI 1640 培养液与热灭活 FBS 购自北京天润善达生物科技有限责任公司,DC 阴选试剂盒购自美国 BD 公司,CD4⁺ T 淋巴细胞阴选试剂盒、小鼠抗 DC (CD11c)微磁珠均购自德国 Miltenyi Biotec 公司。DC 表面单克隆荧光抗体 Fc 阻断剂;纯化大鼠抗小鼠 CD16/CD32 (Fc γ III/II-R) 抗体购自美国 BD Pharmingen 公司。抗 CD11c 单克隆抗体-别藻蓝蛋白(CD11c-APC),抗 CD45RB 的单克隆抗体-藻红蛋白(CD45RB-PE),异硫氰酸荧光素(FITC)标记的抗小鼠 CD40、CD80、CD86、I-A/E 与 Toll 样受体 4 (TLR4)均购自美国 BD Pharmingen 公司,IL-12 抗体

购自美国 eBioscience 公司。

1.3 方法

1.3.1 小鼠脾细胞的分离及单个核细胞制备

25 只雄性 BALB/c 小鼠购自中国协和医科大学动物所,6~8 周龄,体质量 19~21 g。小鼠断颈处死后,无菌条件下留取脾脏剪碎,于 220 目金属网上研磨, PBS 冲洗过滤。将滤液紧贴管壁缓慢加入含 Ficoll-Papue 分离液的 15 mL 离心管,20 $^{\circ}\text{C}$ 下离心半径 15 cm(下同),1500 r/min 离心 15 min。吸取中层絮状物置于离心管中,加入 4 倍 PBS 重新悬浮,4 $^{\circ}\text{C}$ 下 1000 r/min 离心 10 min。去除多余 Ficoll-Papue 分离液,所得细胞即为小鼠脾脏单个核细胞。

1.3.2 脾脏 CD11c^{high} CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺ T 淋巴细胞分选

DC 经使用其阴选试剂盒分选获得,操作步骤严格按说明书进行。富集的小鼠脾脏 DC 不含抗体及磁珠,进行细胞计数。用标染 CD11c-APC 和标染 CD45RB-PE 对分选所得的 DC 同时进行染色,染色满意后通过流式细胞仪进行亚群鉴定。CD11c^{high} CD45RB^{low} DC 的纯化通过抗 CD11c 磁珠阳选出;CD4⁺ T 淋巴细胞经使用其阴选试剂盒分选得到,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 CD11c^{high} CD45RB^{low} DC 分泌 IL-12 检测

用含体积分数 10% FBS 的 RPMI 1640 完全培养基重新悬浮 CD11c^{high} CD45RB^{low} DC,调整细胞浓度为 1×10^6 个/mL,取 0.2 mL 接种于 96 孔培养板,加入不同浓度的 APS(50、100、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 处理,以不加 APS 的细胞作为对照,每种处理方式 7 孔细胞。24 h 后收集上清液,采用 ELISA 法测定 IL-12 水平,严格按照说明书操作。

1.3.4 DC 表面分子及受体表达测定 同 1.3.3

分组并处理 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC, 孵育 24 h 后连同孵育液一并加入流式管离心, 吸取上清液加入 100 μL PBS 重新悬浮离心后沉淀细胞, 计数为 2 × 10⁵ 个/mL。加入 Fc 阻断剂 1 μL, 4 °C 孵育 15 min; 分别加入 5 μL CD11c-APC、CD45RB-PE、CD40-FITC、CD80-FITC、CD86-FITC、I-A/E-FITC 与 TLR4-FITC, 避光孵育 15 min。加入 2 mL PBS 洗涤 1 次, 离心后去除上清液, 加入 0.4 mL PBS, 采用流式细胞仪测定。

1.3.5 混合淋巴细胞反应检测脾脏 CD4⁺T 淋巴细胞的增殖能力及 Th1/Th2 功能性极化 将脾脏 CD4⁺T 淋巴细胞分为正常对照组(未行处理)、未刺激组(加入未经 APS 处理 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)、高浓度 APS 刺激组(加入经 200 μg/mL APS 处理的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)、高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组(加入 IL-12 抗体、经 200 μg/mL APS 处理后的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组(加入经 200 μg/mL APS 处理后的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC、IL-12 的同型对照抗体与 CD4⁺T 淋巴细胞混合培养)。(1)混合培养 24 h 后采用含体积分数 10% FBS 的 RPMI 1640 完全培养基重新悬浮 CD4⁺T 淋巴细胞, 调整细胞浓度为 5 × 10⁶ 个/mL, 取 0.2 mL 接种于 48 孔细胞培养板, 另加 100 μL 伴刀豆球蛋白 A(5 μg/mL) 进行刺激。常规培养 18 h, 加入不同细胞数的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC, 调整培养液中 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞比例为 1:100, 每组 3 个平行孔。孵育 68 h, 再向各孔加入 10 μL 噻唑蓝(5 mg/mL), 轻微振荡, 继续培养 4 h。加入 100 μL Triton-异丙醇溶液, 37 °C 温箱过夜, 测定波长 540 nm 下吸光度值以反映脾 T 淋巴细胞增殖能力。(2)分别于混合培养后 3 d 留取上清液, 应用流式微球技术(CBA)检测各组上清液中 γ 干扰素、IL-4 水平(分别反映 Th1 和 Th2 改变); 先对含 IL-4、γ 干扰素的 2 种微球进行抗体包被, 并对所包被的 IL-4、γ 干扰素的抗体进行标染, 采用流式细胞仪进行检测。

1.4 统计学处理

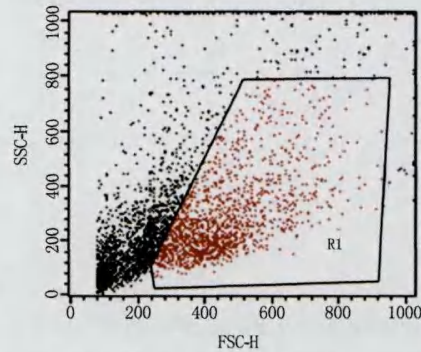
数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 14.0 统计软件进行多组间单因素方差分析。

2 结果

2.1 小鼠脾脏 DC 分离与亚群鉴定

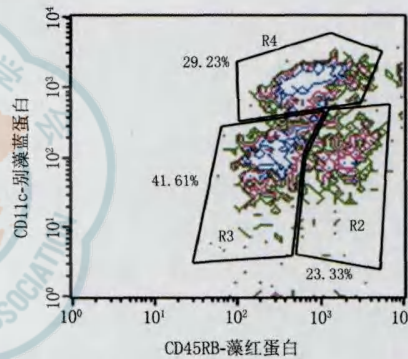
流式细胞仪分析显示, 经小鼠脾脏分离的 DC

(图 1R1) 可分为 3 个亚群: CD11c^{low}CD45RB^{high} DC (图 2R2)、CD11c^{high}CD45RB^{low} DC (图 2R4) 以及 CD11c^{low}CD45RB^{low} DC (图 2R3)。



注: FSC-H 代表前向角; SSC-H 代表侧向角

图 1 磁珠分选后小鼠脾脏树突细胞(R1 区域)流式细胞检测图



注: R2 区域为 CD11c^{low}CD45RB^{high} DC; R3 区域为 CD11c^{low}CD45RB^{low} DC; R4 区域为 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC

图 2 对图 1 中 R1 区树突细胞进行分群定义的流式细胞检测图

2.2 不同浓度 APS 处理 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 后 IL-12 的分泌水平

50、100、200 μg/mL APS 刺激 24 h 后, 该 DC 亚群分泌的 IL-12 水平分别为(589 ± 39)、(791 ± 57)、(887 ± 53) pg/mL, 均高于未加 APS 处理的细胞 [(391 ± 19) pg/mL, F = 1.973, P < 0.05]; 分别用 100、200 μg/mL APS 刺激 24 h 后, 该 DC 亚群分泌的 IL-12 水平高于 50 μg/mL APS 处理的细胞 (F = 1.973, P < 0.05), 200 μg/mL APS 刺激 24 h 后, 该 DC 亚群分泌的 IL-12 水平高于 100 μg/mL APS 处理的细胞 (F = 1.973, P < 0.05)。

2.3 不同浓度 APS 处理对 DC 表面分子及受体表达的影响

APS 能显著上调 CD40、CD80、I-A/E 及 TLR4 的表达, 其中 100 μg/mL APS 刺激作用最强; 但对 CD86 表达无明显影响 (F = 3.001, P > 0.05)。见表 1。

表 1 不同浓度 APS 刺激后 CD11c^{high}CD45RB^{low} 树突细胞表面蛋白表达的变化 ($\bar{x} \pm s$)

刺激因素	样本数	CD40	CD80	CD86	I-A/E	TLR4
未刺激	7	60 ± 10	10.0 ± 1.9	10.8 ± 1.0	251 ± 19	24.4 ± 2.3
		65 ± 11	15.6 ± 2.3 ^a	9.7 ± 1.1	308 ± 25 ^a	35.6 ± 3.7 ^a
50 μg/mL APS	7	72 ± 8 ^{ab}	20.6 ± 2.0 ^{ab}	9.4 ± 0.9	350 ± 18 ^{ab}	42.9 ± 6.3 ^{ab}
		68 ± 9 ^{ab}	16.7 ± 1.2 ^a	9.2 ± 0.9	310 ± 20 ^a	39.9 ± 4.3 ^{ab}
F 值		2.276	2.385	3.001	2.197	2.734

注:数据以荧光强度表示;TLR4 为 Toll 样受体 4;APS 为黄芪多糖;与未刺激比较,^a $P < 0.05$;与 50 μg/mL APS 比较,^b $P < 0.05$

2.4 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 对 CD4⁺T 淋巴细胞增殖能力及功能极化的影响

正常对照组、未刺激组、高浓度 APS 刺激组、高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组吸光度值分别为 0.53 ± 0.03 、 0.63 ± 0.04 、 0.75 ± 0.05 、 0.54 ± 0.03 、 0.73 ± 0.03 。高浓度 APS 刺激组和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组细胞增殖能力明显高于正常对照组及未刺激组 ($F = 13.438$, $P < 0.05$),高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组明显低于未刺激组 ($F = 13.438$, $P < 0.05$)。

正常对照组、未刺激组、高浓度 APS 刺激组、高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组、高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组 γ 干扰素水平分别为 (973 ± 45)、(1952 ± 101)、(2784 ± 137)、(1120 ± 63)、(2657 ± 189) pg/mL;高浓度 APS 刺激组和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组 γ 干扰素水平明显高于正常对照组与未刺激组 ($F = 12.177$, $P < 0.05$),高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组 γ 干扰素水平明显低于未刺激组 ($F = 12.177$, $P < 0.05$)。

正常对照组、未刺激组、高浓度 APS 刺激组、高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组 IL-4 水平分别为 (210 ± 20)、(193 ± 19)、(172 ± 20)、(203 ± 24)、(177 ± 21) pg/mL;高浓度 APS 刺激组和高浓度 APS 刺激 + 抗体 2 组 IL-4 水平明显低于正常对照组与未刺激组 ($F = 11.963$, $P < 0.05$),高浓度 APS 刺激 + 抗体 1 组 IL-4 水平明显高于未刺激组 ($F = 11.963$, $P < 0.05$)。

3 讨论

DC 源于骨髓 CD34⁺造血干细胞,广泛分布于除脑以外的全身各脏器,数量极微,DC 前体细胞由

骨髓进入外周血,再分布到全身各组织中成为未成熟 DC。未成熟 DC 活动性很强,能有效摄取和加工抗原,定位于非淋巴组织,接触抗原或危险信号后,通过受体或非受体介导机制使其活化。抗原特异性 T 淋巴细胞在 DC 的作用下最终分化成为 Th1、Th2 或调节性 T 淋巴细胞。但未成熟 DC 接收抗原或其他分子刺激后向不同 DC 亚群分化,根据其来源可分为髓系 DC 与浆系 DC^[2]。较多研究表明,可根据分泌细胞因子的不同将 DC 分为以产 IL-10 为主的 CD11c^{low}CD45RB^{high} DC 和以产 IL-12 为主的 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC^[3-9]。CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 功能与传统髓系 DC 相似,主要分泌 IL-12,CD80、CD86 和主要组织相容性复合物 II (MHC II) 类分子表达较强;CD11c^{low}CD45RB^{high} DC 表面表达低水平的 CD80、CD86 和 MHC II 类分子^[9]。本实验中,我们将阴选得到的 DC 再通过抗 CD11c 磁珠抗体阳选,分离出 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 亚群,为下一步功能研究奠定了基础。

黄芪中多糖成分的免疫学活性已逐渐受到重视,APS 是从黄芪根部提取的一种白色粉末状物质,具有明显的免疫调节效应,但其确切机制尚待进一步阐明。APS 能够上调经骨髓细胞诱导分化而来的 DC 表面 CD11c 和 MHC II 类分子表达,增强 DC 对 IL-12 的分泌^[10],继而增强机体 Th1 反应,达到改善机体免疫功能的目。研究表明,DC 对于 T 淋巴细胞具有直接或间接激活作用^[10]。业已明确,DC 表达多种趋化因子,具有趋化 T 淋巴细胞的作用。DC 还具有结合 T 淋巴细胞的作用,呈递于 DC 膜表面丰富的 MHC II 类分子复合物,是 DC 与相应 T 淋巴细胞结合的分子基础。除为 T 淋巴细胞提供抗原肽 MHC 分子复合物这一抗原信号外,DC 还为 T 淋巴细胞提供充足的第二信号,即成熟 DC 表达高水平辅助刺激分子,包括 CD40、CD80、CD86 等。此外,DC 分泌的 IL-12 对于初始 T 淋巴细胞产生 Th1 型应答具有重要影响,但 APS 对不同 DC 亚群免疫功能的影响鲜见报道。本研究证实,APS 能够有效刺激小鼠脾脏 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 活化,一方面明显上调细胞表面 CD40、CD80 和 MHC II 类分子表达,促进 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 与 CD4⁺T 淋巴细胞相互作用;另一方面则促进 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 分泌 IL-12,诱导 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th1 型反应漂移。提示 APS 处理可显著改善 DC 介导的细胞免疫反应,为其应用于严重损伤后机体免疫功能障碍提供实验依据。本实验结果显示,200 μg/mL APS 刺

激对 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 表面分子的上调作用不及 100 μg/mL APS, 但 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 分泌的 IL-12 水平却高于 100 μg/mL APS 刺激时, 其剂量效应关系的确切调控机制仍需要进一步探讨。

本研究还观察到, APS 处理可以明显诱导 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 表面 TLR4 表达, 提示 APS 可能通过 TLR4 途径激活 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC, 实现对细胞免疫反应过程的调节。目前所知 DC 表面存在不同多糖类物质的受体, 当多糖与这些受体结合后, 将通过不同信号转导途径来实现其对 DC 的调节效应。Kim 等^[11]证明桑黄多糖对 DC 有明显的诱导作用, 且该作用是通过 DC 表面 TLR2 和 TLR4 介导的 NF-κB 等信号通路来实现, 当加入受体抗体和信号转导分子抑制剂时均可抑制桑黄多糖对 DC 的诱导作用。另有实验证实, 灵芝多糖也能够诱导 DC 成熟, 应用抗 TLR4 抗体可抑制灵芝多糖诱导 DC 产生 IL-12 和 IL-10, 说明 TLR4 在灵芝多糖与 DC 的结合中起重要作用^[12]。新近研究表明, 给予抗 TLR4 抗体亦能下调 APS 对 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 的刺激, 减少 IL-12 分泌, 阻止 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 诱导的 Th1 反应^[13-14]。

有关 APS 通过 CD11c^{high}CD45RB^{low} DC 调控机体免疫功能的研究在国内鲜见报道, 开展这一新领域的有助于阐明 APS 免疫的本质, APS 的具体信号转导通路及调控环节尚待深入研究。

参考文献

[1] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21:685-711.

[2] Dudziak D, Kamphorst AO, Heidkamp GF, et al. Differential antigen processing by dendritic cell subsets in vivo. *Science*, 2007, 315(5808):107-111.

[3] Wakkach A, Fournier N, Brun V, et al. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity*, 2003, 18(5):605-617.

[4] Fujita S, Seino K, Sato K, et al. Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response. *Blood*, 2006, 107(9):3656-3664.

[5] Fujita S, Yamashita N, Ishii Y, et al. Regulatory dendritic cells protect against allergic airway inflammation in a murine asthmatic model. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(1):95-104.

[6] Sato K, Yamashita N, Yamashita N, et al. Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. *Immunity*, 2003, 18(3):367-379.

[7] Sato K, Fujita S. Dendritic cells: nature and classification. *Allergol Int*, 2007, 56(3):183-191.

[8] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Naturally existing CD11c (low)CD45RB (high) dendritic cells protect mice from acute severe inflammatory response induced by thermal injury. *Immunobiology*, 2011, 216(1/2):47-53.

[9] Xin L, Li Y, Soong L. Role of interleukin-1 beta in activating the CD11c (high)CD45RB - dendritic cell subset and priming Leishmania amazonensis-specific CD4 + T cells in vitro and in vivo. *Infect Immun*, 2007, 75(10):5018-5026.

[10] Shao P, Zhao LH, Zhi-Chen, et al. Regulation on maturation and function of dendritic cells by Astragalus mongholicus polysaccharides. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(7):1161-1166.

[11] Kim GY, Han MG, Song YS, et al. Proteoglycan isolated from *Phellinus linteus* induces toll-like receptors 2- and 4-mediated maturation of murine dendritic cells via activation of ERK, p38, and NF-kappaB. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(10):1656-1662.

[12] Lin YL, Liang YC, Lee SS, et al. Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induced activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cell by the NF-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(2):533-543.

[13] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell-mediated immunity via CD11c (high) CD45RB (low) DCs in vitro [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2010, E1 [2010-12-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620204>. [Published online ahead of print July 8, 2010].

[14] Liu QY, Yao YM, Yan YH, et al. High mobility group box 1 protein suppresses T cell-mediated immunity via CD11c (low) CD45RB (high) dendritic cell differentiation [J/OL]. *Cytokine*, 2011, E1 [2010-12-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296590>. [Published online ahead of print Feb 4, 2011].

(收稿日期:2010-12-24)

(本文编辑:莫愚)

欢迎参加 2011 年第八届全国烧伤救治专题研讨会

主题:再生医学与转化医学

时间:2011 年 6 月 地点:山西省太原市

主办单位:《中华烧伤杂志》编辑委员会与中华医学会烧伤外科学分会

承办单位:太原钢铁(集团)有限公司总医院(山西省烧伤救治中心)

联系人:王旭(023-65460278)、付佑梅(023-65460398)

让我们相约在“锦绣太原”! 真诚期待您的光临!