

巨噬细胞在烧伤感染中的作用研究

张宗梁

感染和炎症反应是烧伤过程中重要的病理变化。近年来的研究表明,创伤或烧伤患者因体表生理防御屏障功能损害以及创伤、烧伤本身造成的应激反应,使机体免疫功能下降是导致细菌侵入、繁衍、增殖,引起全身性感染最终因脓毒症、多器官功能衰竭而死亡的主要原因之一^[1-4]。换言之,创伤后引起的较高死亡率与感染密切相关。炎症是白细胞、血浆蛋白在感染部位的聚集和激活;炎症反应也是一把双刃剑,适度的炎症可以动员机体的免疫防御机制,有利于控制感染保护宿主,但失控的、过强的炎症反应则会导致组织损伤疾病^[5]。

巨噬细胞指单核吞噬细胞系统中大部分已分化的细胞。该系统由骨髓单核母细胞、前单核细胞、外周血单核细胞和组织巨噬细胞所组成。巨噬细胞广泛分布于机体的各个部分,显示出很大的结构与功能的异质性。因此,巨噬细胞是一种多功能细胞群体,既有吞噬杀菌的非特异性免疫功能,也通过加工提呈抗原参与特异性免疫。巨噬细胞能合成和分泌近百种免疫化学分子,在创伤、烧伤后的免疫防御和免疫功能紊乱中,巨噬细胞是一个关键性参与者。本文以烧伤、炎症反应为主线,简要介绍 Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)、Toll 信号通路与创伤或烧伤、炎症的关系,结合巨噬细胞在感染、炎症反应中的作用,对相关的一些研究进展进行简要的论述。

一、烧伤后巨噬细胞的变化及作用

1. TLRs 与巨噬细胞

巨噬细胞是天然免疫中起重要作用的吞噬细胞。巨噬细胞和树突细胞吞噬和杀灭病原体,并消化和精确裁剪出病原体的抗原成分,将抗原以抗原递呈的方式诱导获得性免疫反应^[6]。

TLRs 是一个受体蛋白家族,用于识别病原体(细菌、病毒、真菌、寄生虫)衍生的各种分子,刺激天然免疫反应。TLRs 蛋白首先在果蝇身上被发现,迄今为止,哺乳动物中已发现有 10 个不同的 TLRs,哺乳动物的 TLRs 是识别广泛的微生物衍生分子的“眼睛”,不同的 TLRs 能识别不同类别的微生物分

子^[7]。在机体感染和炎症反应中,微生物分子很大程度上通过 TLRs 介导的髓样分化因子 88(MyD88)依赖的和 MyD88 不依赖的(诱导 I 型干扰素)、核因子 κ B(NF- κ B)和激活因子蛋白(AP-1)激活的信号转导来调节免疫功能^[8]。TLRs 除在炎症反应和感染中扮演重要的角色以外还积极参与获得性免疫的控制^[9],TLRs 的多寡与机体的抗感染能力或新疾病的易感性有关。新近的报告指出,创伤和烫伤患者免疫功能下降与单核/巨噬细胞 TLR4 和人类组织相容性抗原 DR(HLA-DR)的分化障碍相关^[10]。因此研究烧伤中 TLRs 信号的变化,能加深对其病理特别是免疫抑制机制的理解。

2. 烧伤宿主巨噬细胞炎症蛋白表达的抑制

在烧伤炎症反应过程中,单核细胞与内皮细胞黏附,并通过局部效应分子和趋化因子等因素共同作用,被动员到伤口并成为伤口的主要炎症细胞。过去 10 年里趋化因子研究有较快的发展,已有 50 多种被证明对多种免疫细胞具有很强的趋向效应,现统称为趋化因子(chemokines)。研究表明,单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1)在伤口愈合中有重要作用。MIP-1 是清除微生物和真菌感染的重要趋化因子,烧伤患者容易获得感染并发症与 MIP-1 的缺如有关。临床观察 45 例严重烧伤患者,其中 41 例(91%)的外周血单核细胞不能产生 MIP-1。而 MIP-1 缺如导致的感染并发症还可能与 MIP-1 诱导白细胞介素(IL)12 的产生和 Th1 分化障碍相关^[11]。

3. 烧伤宿主介导的巨噬细胞 Toll 信号通路中 NF- κ B、AP-1 活性的抑制

NF- κ B 是一个转录因子家族,在胞质中 NF- κ B 二聚体分子和 NF- κ B 的抑制蛋白(I- κ B)相结合而无生物学活性。当其激活时,I- κ B 特异丝氨酸残基被 I- κ B 激酶(IKK)磷酸化,引起 I- κ B 分子的多泛素化,进而被蛋白酶小体降解,使 NF- κ B 从与 I- κ B 复合物中解离出来,并迁入细胞核启动与炎症和免疫功能有关的基因表达;因此 NF- κ B 在炎症和免疫反应中起了重要作用^[12]。AP-1 是 DNA-结合转录因子(DNA-binding transcription factor)家族的成员,为

2 个蛋白组成的二聚分子。目前研究最多的是以 c-Fos 和 c-Jun 构成的 AP-1 转录因子, 它们调节着许多免疫反应中的重要基因, 例如细胞因子的基因。鉴于 NF- κ B 和 AP-1 在细胞因子的产生和抗感染中的重要地位, 因此它与烧伤免疫学和炎症免疫学的关系十分密切。研究表明, 在烫伤后小鼠腹腔巨噬细胞中, c-fos 基因和 IL-12 p40 基因表达的抑制和 NF- κ B、AP-1 转录因子的 DNA 结合能力下降成相应关系。并且脂多糖 (LPS) 介导 Toll 信号中转录因子 NF- κ B 和 AP-1 的抑制和促炎症细胞因子 IL-12 分泌的抑制密切相关^[13]。

4. 烧伤宿主的免疫抑制性巨噬细胞

烧伤能引起巨噬细胞活化, 分泌功能上调, 炎症介质大量释放, 这是引起全身炎症反应综合征的主要原因之一。同时, 烧伤后部分巨噬细胞也可出现表型改变, 即免疫抑制性巨噬细胞的出现, 主要的实验证据有: (1) 一氧化氮产生的增加。Schwacha 等^[14]证明, 烫伤小鼠的脾脏巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶活性增加, 并认为这与核苷酸还原、线粒体呼吸的抑制和凋亡的诱导有关。一氧化氮的产生可引起 T 淋巴细胞增殖反应的抑制, 持续时间达烫伤后 2 周。这一结果与其他实验室的有关报道相一致^[15]。(2) 前列腺素 E2 (PGE2) 产生的增加。有学者指出, 严重烧伤患者和动物血清中 PGE2 的含量呈显著增加^[16,17], PGE2 对 T 细胞的增殖和 IL-2 产生具有显著的抑制效应。研究表明, 烧伤患者 T 细胞对 PGE2 介导的抑制作用具有高度敏感性, 而 PGE2 显著抑制抗原递呈细胞表面主要组织相容性复合物 II 类抗原 (MHC II) 分子表达, 这反映了巨噬细胞产生的 PGE2 对 T 细胞的免疫抑制作用。Schwacha 等^[18]报道, 抑制烫伤小鼠脾脏巨噬细胞中诱导型环氧合酶 2 (COX-2), 可恢复烫伤小鼠产生 IL-12 的能力, 认为烧伤后 COX-2 的活性增加是免疫抑制的重要原因。(3) 诱导 IL-10 产生的增加。烫伤小鼠脾脏巨噬细胞在 LPS 和 PGE2 刺激下产生 IL-10 的量明显增加, 提示烫伤引起了巨噬细胞表型的变化, 以此支持 Th2 型 T 细胞为特征 (增加 IL-10 和抑制 IL-12 产生) 的说法^[18]。

二、怎样看待烧伤后巨噬细胞的作用

1. 关于炎症和巨噬细胞的多样性

炎症反应的特征之一是细胞外炎症刺激环境的多样性与复杂性。特征之二是巨噬细胞的异质性。例如不同部位的巨噬细胞对外界同一刺激会有不同的反应。另外巨噬细胞在发育时间上的差异对外界

刺激也会有不同的反应^[19]。巨噬细胞的表型差别决定了巨噬细胞效应功能的多样性。

2. 关于炎症部位的两类效应细胞学说

英国爱丁堡大学的 Duffield^[20]提出, 炎症是受“发怒”的巨噬细胞 (释放化学趋化因子、促炎症细胞因子, 介导细胞吞噬等) 和“冷静”的巨噬细胞 [产生化学趋化因子、抗炎症细胞因子 IL-10、转化生长因子 β (TGF- β) 和 PGE2, 介导基质合成、血管生成、细胞增殖和细胞存活等] 的调节和控制, 这两类细胞间的平衡是治愈炎症的必要条件。在临床上的效果如何, 有待观察。“发怒”的巨噬细胞可转化为“冷静”的巨噬细胞, 如果此转化与平衡失调则导致疾病发生。烧伤介导的巨噬细胞是否有早期“发怒”和后期“冷静”两类效应细胞? 这两类细胞的不同激活态是否和 T1 和 T2 型 T 淋巴细胞有对应关系^[19]? 其平衡失调的关键因素是什么? 值得同行深入研讨。

3. 关于微生物与宿主之间相互作用的研究

本文只涉及机体抗感染的一面, 未论及微生物如何不断进化, 通过其进化的“策略”来对抗机体的免疫系统。例如, 病原体 (如细菌、病毒、真菌等) 采用对抗宿主细胞的化学趋向效应、避免呼吸爆发启动、防止吞噬小体的溶酶体融合等多种干扰宿主细胞信号 (包括抑制 NF- κ B 信号通路) 的手段来保护自己以及应用 NF- κ B 信号通路来复制自己^[21,22]。研究微生物与宿主之间的相互作用的分子机制和信号转导, 已经是烧伤免疫学或炎症免疫学领域中不可或缺的部分。

4. 关于巨噬细胞的吞噬研究

天然免疫防护机制的一个重要方面是巨噬细胞对病原体的吞噬效应。巨噬细胞通过介导吞噬的相关受体 (如补体受体、Fc 受体、清道夫受体, TLRs 等) 与微生物接触, 启动了复杂的信号网络, 通过细胞骨架的重排和膜的输送介导对微生物的细胞吞噬效应^[23,24]。目前, 烧伤后巨噬细胞吞噬抑制机制方面的报道比较少, 随着相关研究的不断深入, 无疑会给烧伤宿主的吞噬细胞功能研究带来新的契机。

5. 关于获得性免疫的研究

天然免疫的诱导只需数分钟或数小时, 获得性免疫的产生则需数天。创伤或炎症引起的巨噬细胞反应有助于获得性免疫的发展。这反映了天然免疫与获得性免疫之间的特点: 依存和协调关系。事实表明, 烧伤引起小鼠的 IL-12 下降也反映在获得性免疫中 T1 型以及 T2 型细胞分泌的 IL-2 和 IL-4 的

水平上^[25]。加强天然和获得性免疫系统研究显然是烧伤和炎症免疫学的一个重要任务。

“发现就是揭示人人都已看到,但不是人人都能想到的现象”^[26]。希望能够通过本文的论述,有更多的同行尤其是年轻的同行,在这一充满前景的临床与基础研究中勇于创新 and 发现,为祖国的医学科学事业服务。

参 考 文 献

- Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*, 2003, 361:2068 - 2077.
- Lozovaya N, Miller AD. Chemical neuroimmunology: health in a nutshell bidirectional communication between immune and stress (limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal) systems. *Chembiochem*, 2003, 4:466 - 484.
- Stelmasiak Z, Dudkowska-Konopa A, Rejdak K. Head trauma and neuroprotection. *Med Sci Monit*, 2002, 6:426 - 432.
- Jiang JX, Tian KL, Chen HS, et al. Plasma cytokines and endotoxin levels in patients with severe injury and their relation with organ damage. *Injury*, 1997, 28:509 - 523.
- Abbas AK, Lichtman AH. Inflammation. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Saunder: An Imprint of Elsevier Science, 2003. 490.
- Ross JA, Auger MJ. The biology of the macrophage. The macrophage. 2nd ed. Oxford University Press, 2002. 1 - 71.
- Abbas AK, Lichtman AH. Innate immunity. Cellular and molecular immunology. 5th ed. Saunder: An Imprint of Elsevier Science, 2003. 275 - 297.
- Takeda K, Akira S. Toll receptors and pathogen resistance. *Cell Microbiol*, 2003, 15:143 - 153.
- Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:197 - 216.
- De AK, Laudanski K, Miller-Graziano CL. Failure of monocytes of patients to convert to immature dendritic cells is related to preferential macrophage-colony-stimulating factor-driven macrophage differentiation. *J Immunol*, 2003, 170:6355 - 6362.
- Kobayashi M, Takahashi H, Sanford AP, et al. An increase in susceptibility of burned patients to infectious complication due to impaired production of macrophage inflammatory protein 1? *J Immunol*, 2002, 169:4460 - 4466.
- 张劲松, 王兴宇, 单佑安, 等. 转录因子 NF- κ B 的研究进展. *科学通报*, 2002, 47:323 - 329.
- Wang XY, Zhang JS, Su YY, et al. Effect of thermal injury on LPS-mediated Toll signal pathways by murine peritoneal macrophages: inhibition of DNA-binding of transcription factor AP-1 and NF- κ B and gene expression of c-fos and IL-12p40. *Science In China (Series C)*, 2002, 45:613 - 622.
- Schwacha MG, Chaudry IH. The cellular basis of post-burn immunosuppression: macrophages and mediators (review). *Int J Mol Med*, 2002, 10:239 - 243.
- Masson I, Mathieu J, Nolland XB, et al. Role of nitric oxide in depressed lymphoproliferative responses and altered cytokine production following thermal injury in rats. *Cell Immunol*, 1998, 186:121 - 132.
- Liu XS, Luo ZH, Yang ZC, et al. Clinical significance of the alterations of plasma prostaglandin E₂ (PGE₂) in severely burned patients. *Burns*, 1996, 22:298 - 302.
- Ogle CK, Mao JX, Wu JZ, et al. The 1994 lindberg award. The production of tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-6, and prostaglandin E₂ by isolated enterocytes and gut macrophages: effect of lipopolysaccharide and thermal injury. *J Burn Care Rehabil*, 1994, 15:470 - 477.
- Schwacha MG, Chung CS, Ayala A, et al. Cyclooxygenase 2-mediated suppression of macrophage interleukin-12 production after thermal injury. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282:263 - 270.
- Hamilton TA. Molecular basis of macrophage activation. Gene expression to phenotypic diversity. The macrophage. 2nd ed. Oxford University Press, 2002. 73 - 102.
- Duffield JS. The inflammatory macrophage: a story Jekyll and Hyde. *Clin Sci*, 2003, 104:27 - 38.
- Heale JP, Speert DP. Macrophages in bacterial infection. The macrophage. 2nd ed. Oxford University Press, 2002. 211 - 252.
- Tato CM, Hunter CA. Host-pathogen interactions: subversion and utilization of the NF- κ B pathway during infection. *Infect Immun*, 2002, 70:3311 - 3317.
- Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20:825 - 852.
- Rosenberger CM, Finlay BB. Phagocyte sabotage: disruption of macrophage signaling by bacterial pathogens. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4:385 - 396.
- Plackett TP, Schilling EM, Faunce DE, et al. Aging enhances lymphocytes cytokine defects after injury. *FASEB J*, 2003, 17:688 - 689.
- Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*, 2003, 362:469 - 476.

(收稿日期:2003-11-07)

(本文编辑:王旭)

· 消息 ·

全军烧伤代谢营养专题研讨会征文通知

全军烧伤与整形外科专业委员会拟定于 2004 年 6 月 22 日 ~ 24 日在沈阳市召开“烧伤代谢营养专题研讨会”。征文要求:(1)未曾公开发表的 5000 字全文 1 份及 500 字摘要 2 份。(2)撰写顺序:文题、作者单位、邮政编码、姓名、摘要、正文。(3)稿件用 A4 纸打印,加盖单位公章并附寄 word 格式软盘。截稿日期:2004 年 3 月 31 日(以当地邮戳为准)。来稿请寄:辽宁锦州市解放军第 205 医院烧伤科:蔡宝仁、肖杰(收),邮编:121001。联系电话:(军)0361-63205、(地)0416-4160467。传真:0416-4168880。

武汉烧伤外科学术报告会会讯

第二届武汉烧伤外科学会学术报告会暨换届会于 2003 年 8 月 31 日在武汉市召开。肖红当选为第二届武汉烧伤外科学会主任委员。谢卫国教授到会祝贺并作专题报告,与会代表就本专业热点问题探讨。会议取得圆满成功。