

有其他检查方法发现的异常都必须经过组织病理学的确认。要获得准确的病理组织学诊断,首先要要求取样的准确性。通过阴道镜仔细的评估可以大幅度提高点活检的准确性。阴道镜辅助下的活检是诊断宫颈癌前病变和临床早期宫颈浸润癌的标准方法^[12]。病理诊断只要发现空泡细胞和角化不全细胞者视为阳性,是目前最可靠的诊断,可是也存在明显的不足,当瘤体较小或者没有瘤体时病理就无法给出诊断。

综上所述,宫颈癌包括其前驱病变的实验室筛查中,脱落细胞学检查是降低宫颈癌发病率最经济有效的方法,传统的巴氏涂片虽然有诸多缺点,假阴性较高、灵敏度较低,但是操作简单、费用低廉,在发展中国家,比较贫穷的地区进行大面积的妇科体检筛查仍是首选方法,Ⅱ级或Ⅱ级以上的人群建议进一步做液基薄层细胞学检查和人乳头瘤病毒检测。液基薄层细胞学检查使被检细胞单层化,提高了涂片质量,显著提高了细胞学筛查灵敏度,将宫颈癌的早期诊断推向了新高度和新水平,因此门诊宫颈癌包括其前驱病变的实验室筛查应首选 TCT。HPV 感染是宫颈癌发生的必要因素,HPV 检测目前还未单独作为首选筛查实验,主要与细胞学联合应用以提高敏感性,或作为筛选手段来判定哪些巴氏涂片可疑结果的妇女需要阴道镜检查。主要适应证是在巴氏涂片结果为未明确意义的不典型细胞(ASC2US)的妇女中,只有高危型 HPV DNA 阳性者需要进行阴道镜检查 and 活检,这样可以减少做阴道镜的患者数量。实验室筛查必须重视质量控制,严格遵照质量管理体系文件进行操作,才能尽可能避免假阳性和假阴性,提高检出率。在宫颈癌的诊断中,无论细胞学方法还是 HPV 检测只是一项筛查技术,尤其对于需要进行手术治疗的患者,其最终的诊断需要组织病理学进行进一步的确定^[13]。

参考文献

[1] 郎景和. 宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(5): 261-263.
 [2] 沈宏伟, 柯佩琪, 杨国奋, 等. 人乳头瘤病毒 16、18 型检测在宫颈癌早期诊断中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(18): 104-106.

[3] 周先荣. 病理学检查在宫颈癌前病变诊断中的价值及注意事项[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 507-508.
 [4] Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening[J]. Vaccine, 2006, 24(3): 63-70.
 [5] 余英豪. 液基细胞学技术与宫颈癌防治[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(10): 1913 - 1915.
 [6] Tsai HJ, Wu CH, Lai HL, et al. Association between quantitative high risk human papillomavirus DNA load and cervical intra epithelial neoplasia risk [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(11): 2544-2549.
 [7] Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(12): 518-519.
 [8] Hwang TS, Jeong JK, Park M, et al. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90(1): 51-56.
 [9] 廖光东, 张小燕, 章文华, 等. 流式荧光杂交法检测高危型人乳头瘤病毒的临床验证试验[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(5): 603-607.
 [10] 乔友林, 章文华, 李凌, 等. 子宫颈癌筛查方法的横断面比较研究[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(6): 50-53.
 [11] Nicolas FS, Audrea T, Eliane D, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Cancer, 2003, 103(5): 519-524.
 [12] 卞美璐. WHO(2006 年)宫颈癌综合防治实践指南简介[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 557-560.
 [13] Bonfiglio TA. Historical perspective current status and future outlook[J]. Pathol Case Rev, 2005, 10(3): 98-105.

(收稿日期: 2010-11-08)

骨代谢实验室诊断进展

柳振华 综述, 李庆国 审校(山东省聊城市光明眼科医院/聊城市光明肿瘤治疗中心 252000)

【关键词】 骨代谢; 碱性磷酸酶; 骨连接蛋白

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 04. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)04-0463-04

骨转换生化标志物的实验室诊断近年来发展迅速,对骨代谢性疾病的诊断、监测、治疗效果观察提供了许多有价值的观察指标。骨的塑建(modeling)和重建(remodeling)是骨组织的不断更新、骨代谢的主要形式。在骨重建过程中,许多激素和细胞或体液因子影响骨的重建过程,通过促进或抑制成骨细胞和破骨细胞的发育及提高或抑制其活性对骨转换起加速或延迟作用。甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(calcitonin, CT)、1,25 双羟维生素 D[1,25(OH)D]、雌激素、甲状腺素、糖皮质激素、前列腺素等都属全身性骨代谢调节激素。一些与骨形成有关的细胞因子,如转化生长因子(TGF-β)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板衍化生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子

(FGF)、骨形态蛋白(BMP)等和一些与骨吸收有关的因子如白细胞介素 1、2、4、6、11、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)、集落刺激因子(CSFs)等,这些部分构成观察骨代谢的间接实验指标。骨重建过程中破骨细胞分泌的抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP)、骨基质吸收的各种胶原原解产物、成骨细胞分泌的碱性磷酸酶、骨钙素和前胶原在细胞外断裂的多肽物构成了观察骨代谢的直接实验指标。

1 骨代谢实验室检测项目

1.1 直接指标 直接反映骨重建过程中破骨(骨吸收)和成骨(骨形成)状态的生化指标;又分为骨形成和骨吸收两类。(1)骨形成指标:如检测血清中总碱性磷酸酶、骨特异性碱性磷酸

酶、骨钙素包括完整骨钙素和未羧基化骨钙素、前 I 型胶原 C 端肽以及其他非胶原骨蛋白,如骨连接蛋白、骨涎蛋白 II。(2)骨吸收指标:血清中抗酒石酸酸性磷酸酶和一羧基谷氨酸;尿中检测指赖氨酸糖苷胶原分解产物,如吡啶啉(Pyridinoine)、脱氧吡啶啉(Dpd)、I 型胶原 N 端肽(NTX)、I 型胶原 C 端肽(CTX),还有非胶原骨蛋白分解产物、骨钙素裂解片断等。

1.2 间接指标 对骨转换有明显作用,但对于成骨或破骨作用的直接效果则受多种因素影响。这类常用指标有血 PTH、1,25(OH)D、降钙素、性激素和各种细胞因子。目前临床常用的新一代标志物,见表 1。

表 1 目前常规应用于临床的骨转换生化标志物

名称	方法	标本	商品名称	FDA
BAP	IA	血清	ALKPhase-BR	批准
	间接法	血清	TaodemR-R	未批准
BGP	IA	血清		未批准
CTX	IA	尿	CrossLapsTM	批准
Dpd	IA	尿	PHrimkaR-D	批准
	HPLc	尿		未批准
NTX	IA	尿	OstcomarkR	批准
	IA	血清	Ostoomark	批准
Pyd	IA	尿	Pyilinue	批准
	HPLc	尿		未批准

注: BAP 为骨碱性磷酸酶, BGP 为骨钙素, CTX 为 I 型胶原 C 端肽, Dpd 为脱氧吡啶啉, NTX 为 I 型胶原 N 端肽, Pyd 为吡啶啉, IA 为免疫法, HPLC 为高效液相法, 间接法指测定 BAP 和其他碱性磷酸酶的同工酶将用电泳热灭活法、化学抑制法和麦胶沉淀法。

2 骨形成生化指标

2.1 血总碱性磷酸酶(T-ALP)和骨特异性碱性磷酸酶 B-ALP 或 T-ALP 由骨、肝、胎盘、肠、胆等同工酶组成,骨型约占 50%,其余主要来自肝脏。骨碱性磷酸酶是成骨细胞成熟和具有活性的标志。血干细胞发育至成骨细胞阶段 ALP 呈强阳性,随着细胞从早期的扁平状发展为更成熟的成骨细胞,又呈扁平的衬里细胞和骨细胞时,含量逐步减少至很低,甚至零的水平,表明 ALP 是成骨细胞成熟早期的标志物。骨内 ALP 的功能有 60 余种,因能水解磷脂,可提高局部磷酸含量;而且为骨基质矿化所必需。骨型同工酶的检测近 5 年来已较多地采用单克隆抗体、酶标免疫技术检测。凡属高转换的代谢性骨病均可有 T-ALP 和 B-ALP 的增高,如变形性骨炎(Paget's 病)、原发和继发性甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能亢进、高转换型骨质疏松症及佝偻病和软骨病、骨转移癌等。总 ALP 呈对数正态分布,其常规检测酶活力方法精度高, CV 值一般为 1~2, 日间和月间的生物变异亦小,在其他一些不太严重和轻型的代谢性骨病,如骨质疏松,骨代谢变化所导致的 ALP 改变主要发生在正常范围的变动,而在检测 T-ALP 同时应检测 B-ALP 才能显示出代谢变化。

2.2 血清骨钙素(BGP) BGP 是成熟成骨细胞分泌的一种特异非胶原骨基质蛋白,是成骨细胞的功能敏感标志。齿母细胞也可合成,血小板、骨髓巨核细胞中已测定到骨钙素的 mRNA,但不能测出骨钙素的蛋白,而在血清(浆)中含量甚微。骨

钙素由 49 个氨基酸组成,相对分子质量 5 800,有 3 个谷氨酸羧基化而被称为骨 G 羧基谷氨酸蛋白。

成骨细胞合成 BGP 依赖于 1,25(OH)D 的存在,其 3 个谷氨酸残基的羧基化要求维生素 K 的参与,这种翻译后修饰类似于维生素 K 依赖的血凝蛋白——凝血酶原。BGP 是骨基质矿化的必需物质,但只有羧基化的 BGP 才具有与钙和矿物质结合的能力。目前已能将血液中的羧基化、部分羧基化和未羧基化的 BGP 区别开来。

在骨吸收和骨溶解时,沉积在骨质基中 BGP 的片段,如游离的 7 羧基谷氨酸就会游离出来。这类多肽在血中的量则表示骨吸收的变化。因此血液中 BGP 包括成骨细胞分泌的完整 BGP 和骨组织释放的片段。BGP 在血液循环中半衰期仅 4 min 迅速被肾清除,肾小球滤过率小于 30 mL/min,血 BGP 增高。目前应用放射免疫和酶免技术两种方法检测 BGP,免疫原曾采用牛骨钙素作抗原,因与人的骨钙素有交叉反应,目前大多用人骨提取骨钙素作抗原。不论使用多价抗体或单克隆抗体,都能识别 BGP 分子上的抗原决定簇。在成人血清中仅有 1/3 完整的 BGP 分子有免疫反应。另 1/3 为 7 个氨基酸短肽,余下 1/3 为 N 端中分子片段,后者可具 43 个氨基酸片段。血标本采集后内含完整的 BGP 在室温中迅速解裂成大的 N 端片段,使大多数多价抗体不能识别而不起免疫反应,因为免疫的识别点位于 C 端,因此 BGP 的血清标本应在抽血后迅速处理。

BGP 反映成骨功能水平,凡属高转移代谢骨病、肿瘤骨转移 BGP 水平均可增高。骨生长发育过程中 BGP 水平高,如儿童期为成人水平的数倍,青春期为成人的 5 倍。Paget's 病是典型的高转换型,但 BGP 水平升高并不如预期高,反映成骨细胞合成功能有改变。

糖皮质激素能抑制 BGP 的合成。老年人非羧基化的 BGP 部分高,即使总 BGP 水平正常,同样导致骨矿化障碍而易于骨折,因而它是预测骨折一种标志。检测从骨基质中游离入血的 BGP 片段则表示骨吸收速率,目前这两种 BGP 及片段检测仍停留在实验室阶段。

BGP 最好与 ALP 同时检测。肾衰竭时 BGP 增高但 ALP 正常;高转移代谢性骨病时两者都升高,肝衰竭时 BGP 正常而 ALP 可有升高。

2.3 I 型前胶原 C 端肽(PICP)和 N 端肽(PINP) 前胶原在成骨细胞内质网上合成,经高尔基复合体分泌出细胞,细胞外液中存在内切肽酶使分泌出来的前胶原水解,去除其羧基及氨基端的附加肽段(extensionpeptide),生成原胶原,此后众多的原胶原再聚合成骨的胶原纤维。前胶原去除下来的羧基端附加肽段称 PICP,氨基端附加肽段称 PINP。PICP 或 PINP 在血清中的含量反映成骨细胞合成骨胶原的能力,构成监测成骨细胞活力和骨形成的实验室指标基础。PICP 相对分子质量 10 000,血中半衰期 6~8 min,经肝脏网状内皮细胞处, PINP 代谢类同。目前检测采用放射免疫和酶联免疫两种方法。PICP 的免疫原从皮肤或胎儿纤维细胞培养液中提取, PINP 的免疫原可由人工合成。放射免疫法测定的数值低于酶联免疫法。理论上 PICP 或 PINP 是骨形成的良好指标,但临床应用敏感性差,血清 PICP 水平与骨组织学上的骨形成相关性也较弱($r = -0.36 \sim -0.50$) 在临床上明显骨高转换的疾病

如 Paget's 病、甲状旁腺和甲状腺功能亢进患者 PICP 也不一定升高。其临床应用还有待进一步观察。

2.4 其他骨蛋白 骨连接蛋白和骨涎蛋白 II 是成骨细胞分泌的两种主要相关蛋白,是骨形成的潜在指标,可用放射免疫方法检测,因血小板也含有相当数量的骨连接蛋白和 BSP,因而缺乏特异性。

3 骨吸收生化指标

3.1 辅氨酸(Hyp) 目前检测 Hyp 的方法一般精度较差,且受食物(肉食或其他富含明胶食品)、组织炎症、创伤等非骨胶原原代谢物的影响。血液中补体 Clq 成分富含羟辅氨酸,它可占尿 Hyp 总量的 40%,因此特异性较低。

3.2 羟赖氨酸糖苷羟赖氨酸 是唯一一系胶原组织才含有的氨基酸,与 Hyp 类似,一旦从胶原中分解出来,就不能再被机体利用来合成胶原。羟赖氨酸在胶原组织中经赖氨酸羟化酶催化形成羟赖氨酸残基,在内质网中经半乳糖基转移酶及葡萄糖糖基转移酶形成羟赖氨酸半乳糖苷或半乳糖葡萄糖苷。当骨组织溶解时,像 Hyp 一样,赖氨酸糖苷便从尿中排出,它可能是比 Hyp 更敏感的骨吸收指标,目前仅 HPLC 方法可检测。

3.3 血浆抗酒石酸酸性磷酸酶(TRACP) 破骨细胞富含 TRACP(酸性磷酸酶 ACP 有 5 种同工酶,TRACP 是其中之一)并分泌入血液循环,骨吸收增加的疾病可呈中度升高,但 TRACP 很稳定。在病理状态下改变范围也小,其判断骨吸收的价值不如吡啶啉一类,甚至还不如 Hyp。常用酶动力学法、电泳法检测。目前已有单抗免疫法应用于临床。

3.4 吡啶啉和脱氧吡啶啉以及赖氨酸吡啶啉 是目前最有价值的骨吸收指标。Pyd 和 D-Pyd 是胶原纤维之间的连接物,使胶原纤维共价交联稳定相聚合。Pyd 存在于骨、软骨、牙齿、肌腱等结缔组织中,而 D-Pyd 仅存在于骨与牙的 I 型胶原中,后者量微,故 D-Pyd 主要来自骨骼。骨吸收胶原分解后,Pyd、D-Pyd 变成降解产物释放入血液循环中,而不被肝脏所代谢。在血液和尿中以游离和肽结合形式存在,尿中游离形式占 40%,肽结合形式占 60%。可用 HPLC 法、化学发光法及 ELISA 法测定,只需留晨尿,避光保存。不受饮食干扰,它的测定对骨质疏松早期诊断,长期随访,抗吸收治疗药物疗效观察提供有用证据。

3.5 I 型胶原 N 末端肽(NTX) NTX 是 I 型胶原交联末端肽,为总的 N 端交联物,以单克隆抗体辨别人 I 型胶原吡啶啉基上的 N 末端肽。该测定线性范围 200~500 nmol BCE(即相当于每升纳克分子胶原量, nanomoles bone col-lagenequivalents per liter, 简写 nmol BCE)。批内、批间变异系数为 2.2 和 11,结果均用同时检测的尿肌酐值校正,即 nmol BCE/mmol Cr(简写 nmol BCE/mmol)。参考值:男 5~63 nmol BCE/mmol,女 5~65 nmol BCE/mmol。NTX 亦是反映骨转换骨吸收特异指标。出生时尿中浓度最高,随着年龄增加逐渐下降,生长终止时处于相对恒定状态。绝经后妇女显著高于绝经前,高转换型骨质疏松症明显升高。

3.6 I 型胶原 C 末端肽(CTX) 以多克隆抗体对 I 型胶原交联 C 末端肽特殊氨基酸序列反应,ELISA 板式法测定尿 I 型胶原降解代谢产物碎片。本法最低检出限 50 μg/L,批内变异系数小于 5.7,批间变异系数小于 9.4,与 NTX 检测相同,亦用鼠肌酐值校正,参考值:男 37~281 μg/mmol,女更年期前为 88~

300 μg/mmol,更年期后为 203~523 μg/mmol,该指标与 Pyd、D-Pyd 有一定相关。

3.7 尿钙定量或肌酐比值是观察骨吸收的辅助指标,特异性差。

4 骨代谢标志物的临床应用

新一代的骨转换标志物更为敏感和特异,目前已广泛应用于骨质疏松症监测骨流失速度、骨折风险程度和药物反应监测。

4.1 骨丢失速率监测 骨转换标志物增高表示骨高转换状态,骨丢失速率加快。绝经后妇女由于雌激素缺乏,骨转换增高。骨量随年龄增加而减少,骨转换增高是主要原因之一,在 85% 绝经后妇女和老年人,处于高转换状态(≥15 绝经期前平均水平),若以 1 作为评价值,年龄较轻的绝经后妇女不论有无骨质疏松症可达 20~70。BAP、BGP、CTX、游离 D-Pyd 和游离 Pyd 增加 1,小梁骨流失速度增加 1.8~2.0 倍;若标志物 ≥ 25 的妇女,75%~80% 伴有快速丢失可能性。BGP 和 NTX ≥ 15 绝经期妇女,椎骨丢失速度增加 1.6~2.2 倍。

4.2 预测骨折风险程度 高转换状态与骨密度在预测骨折风险度具有同等价值,CTX 或游离 D-Pyd 每增高 1,腕骨骨折的风险增高 1.7 倍。BAP 可预测椎体和非椎体骨折。BGP 水平低而胶原联结物量高则示骨转换失耦联。

4.3 监测治疗反应 应用抗吸收药物后,骨量或骨密度的变化较缓慢,而骨转换的指标则可迅速出现改变,从而可判断对药物是否有治疗反应。

4.4 代谢性骨病的鉴别诊断 骨转换标志物不能用作疾病诊断,但可应用于疾病进程的监测。引起骨转换增高或不平衡的疾病如骨质疏松症、Paget's 病,常见的还有甲状旁腺和甲状腺功能亢进症、肾功能不全、类风湿性关节炎、与营养、矿物质代谢和骨软化相关的胃肠道疾病,多发性骨髓瘤、某些药物治疗如糖皮质激素、抗惊厥药物,过多的甲状腺素等。

4.5 骨转换标志物研究的未来方向 高转换状态的判定值、各种类型骨质疏松性骨折最佳骨转换标志物、检测的最适宜时间、对药物有治疗反应的最小改变值、男性骨转换标志物意义和不同民族的参考值。

参考文献

- [1] 李馨. 骨碱性磷酸酶检测在早期佝偻病诊断中的意义[J]. 青岛大学医学院学报, 2005, 40(5): 377-378.
- [2] 周丽珍, 项青, 刘忠厚. 合理使用骨质疏松症诊疗的骨代谢标志物指南[J]. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(1): 48-49.
- [3] 杨光, 张燕. 骨质疏松骨代谢标志物研究进展[J]. 广州医药, 2006, 37(5): 12-15.
- [4] 喻晶, 余学锋. 骨代谢标志物和骨矿密度在骨质疏松症中的应用[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(3): 12-13.
- [5] 张红, 罗湘杭, 谢辉, 等. 骨转换指标及骨密度的关系[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(3): 306-309.
- [6] 张军芳, 蒋飞霞, 等. 骨代谢生化标志物与骨质疏松症研究进展[J]. 中国热带医学, 2009, 9(11): 1301.
- [7] 高小明, 常虹. 绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 内蒙古中医学杂志, 2006, 38(1): 94.

[8] 潘莉莉, 佟威威, 等. 中老年人骨密度、骨代谢相关因素探讨[J]. 中华老年学杂志, 2006, 27(8): 641-642.

[9] 邱平, 李育民, 高谨. 运动对中老年人骨代谢生化指标的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(9): 819-820.

[10] 肖恩, 孟萍. 骨质疏松骨代谢生化指标的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 13(3): 178.

[11] 黄晓丽, 郑玉霞, 曹立, 等. 老年性骨质疏松患者骨代谢指标的观察[J]. 现代预防医学, 2007, 34(20): 3801.

[12] 安新玲, 韩金祥, 王世立. 骨形态发生蛋白的研究进展[J]. 山东大学学报: 医学版, 2004, 42(2): 244-248.

(收稿日期: 2010-03-08)

树突状细胞免疫耐受性在肾移植中的应用

张应添 综述, 林 涛 审校(重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科/儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室 400014)

【关键词】 免疫耐受; 树突状细胞; 肾移植

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 04. 049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)04-0466-03

1980 年, Steinman 等^[1]成功分离了一类形态、功能均极为特殊的免疫细胞——树突状细胞(dendritic cells, DC), 它是目前已知体内功能最强的抗原递呈细胞, 它可以引起强烈的免疫应答, 另一方面, DC 也可以诱导免疫耐受^[2-5], 此种 DC 被称为耐受性 DC(Tol-DC)。耐受性 DC 指表型未成熟, 能抑制 T 细胞反应的 DC。目前研究认为, 未成熟 DC(immature DC, im-DC)是诱导免疫耐受, 特别是外周性免疫耐受的原因。于是, 国内外研究学者就其对器官移植免疫耐受方面做了许多研究。

1 DC 在移植免疫中的作用过程及其价值

成熟 DC 表达高水平的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex-2, MHC-2)、MHC1 类分子、协同刺激分子(CD80、CD86)、黏附分子(CD40、CD44)等, 并能分泌白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- α (interferon- α , IFN- α)等细胞因子, 尤其是在 CD40 的作用下, 分泌辅助型 T 细胞 1(helper T cell, Th1)细胞因子, 可有效地将抗原递呈给初始 T 细胞并使之激活, 触发细胞介导的免疫应答。

生理条件下, DC 弥散分布于外周组织器官间质内, 处于静息状态, 是一种非成熟的 DC, 非成熟状态的 DC 低水平表达 MHC 分子, 几乎不表达 CD40、细胞间黏附分子-1、淋巴细胞功能相关抗原-3 等协同刺激分子和黏附分子, 不能使初始 T 细胞活化、增殖发生免疫应答, 从而诱导抗原特异性免疫耐受^[6]。imDC 可以诱导免疫耐受的发现极大地推动了 DC 在移植免疫中的研究。

DC 在移植免疫反应中的作用可分为 4 个阶段^[7], (1)摄取抗原; (2)从未成熟转变为成熟 DC; (3)DC 由非淋巴器官迁移到淋巴器官; (4)与 T、B 淋巴细胞的相互作用和 DC 的凋亡。imDC 激活 T 细胞的能力很弱, 却具有强大的摄取抗原能力, 其作用方式包括噬菌作用、胞饮作用和受体介导的特异性内吞作用^[8]。imDC 一旦被抗原激活, 就完成向成熟 DC 的转变, 就开始由非淋巴器官向淋巴器官迁移, 这在免疫反应中具有重要的意义。

2 DC 的成熟与迁移

一般情况下, DC 处于未成熟状态。在人类, DC 主要分两类: 髓系 DC(myeloid DC, MDC)和淋巴系 DC(lymphoid DC, LDC), 但目前对 DC 成熟过程的研究主要集中在 MDC。MDC

的发育过程有未成熟和成熟两个阶段。未成熟 MDC 广泛分布于外周非淋巴组织, 范围与巨噬细胞相仿。人体表皮细胞的基底层约有 1×10^9 个 DC, 均为 imDC, 能在第一时间捕捉侵入的抗原性物质, 触发机体免疫应答。当受到抗原刺激时, imDC 能迅速分化为成熟 DC。成熟 DC 分布于二级淋巴组织, 如淋巴结、脾脏、扁桃腺等^[9]。总结起来, DC 的成熟包括几个过程, 首先 DC 前体细胞通过血液进入非淋巴组织并发育为 imDC, 然后 imDC 接受抗原或细胞因子等刺激后再分化为成熟 DC, 并分布于二级淋巴组织^[10-11]。DC 在一般情况下的免疫流程: 外周 imDC 摄取抗原, 完成向成熟 DC 的转变; 并由非淋巴器官迁移到淋巴器官; 在淋巴器官内与 T、B 淋巴细胞发生相互作用, 触发免疫反应。研究表明, DC 主要通过直接和间接两条途径引发受体对供体器官的排斥反应^[12]。所谓直接途径是指: 供体脏器内原有的 DC 表面表达供体 MHC-II 类分子及抗原多肽, 当移植脏器血液循环恢复后, DC 由移植脏器内迁移至受体的二级淋巴组织, 例如: 淋巴结、脾、扁桃体等, 并在那里与受体特异性 T 细胞相互作用, 递呈供体抗原多肽, 激活受者 T 细胞, 诱导免疫应答, 触发排斥反应; 所谓间接途径是指: 受者 imDC 由于受到移植肾内的各种炎性因子和趋化因子的影响, 从外周组织或外周血中迁移至异体移植肾内, 通过吞噬凋亡的供体细胞获得并表达供体的抗原多肽, 同时由未成熟状态转化为成熟的 DC, 其细胞表面表达大量的 MHC-II 分子, 共刺激分子(主要为 B7-2)和细胞黏附分子(ICAM-1)。完成活化的 DC 再次迁移至受者的二级淋巴组织, 并激活 T 细胞, 触发排斥反应。

3 DC 的成熟与迁移的影响因素

DC 成熟受多种因素影响, IL-10、TGF- β 等可抑制其成熟。imDC 可分泌 IL-10, 而 IL-10 可诱导无能 T 细胞产生、抑制 T 细胞增殖, 可诱导 Th2 型细胞反应和通过调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)下调 DC 表面共刺激分子表达、抑制 IL-12 合成。微生物细胞成分如细菌脂多糖、集落刺激因子(如 GM-CSF)和细胞因子(如 IL-4、IL-12)等能促使 DC 成熟。成熟 DC 是早期免疫应答强有力的抗原呈递细胞, 它活化初始 T 细胞, 触发免疫应答。

目前已知可影响 DC 迁移的因素有以下几类: (1)趋化因子(chemokines)家族, 它们是机体内一群能使细胞发生趋化运动的细胞因子, 通过与表达于细胞表面的趋化因子受体结合而发挥其生物学作用。其中, C 族趋化因子(MIP、RANTES 等)