

共刺激分子 CD80、CD86 及抗原递呈细胞 DC 在鼻咽疾病的应用研究

王丽祥 综述 方琦 审校

(广西柳州市柳铁中心医院耳鼻咽喉科, 柳州市 545007)

【提要】 CD80 和 CD86 是两个提供协同刺激信号的重要分子, 而树突状细胞(DC)是体内专职抗原递呈细胞。三者耳鼻咽喉科鼻咽疾病当中的病因、疾病转归及疗效观察等有一定的研究价值。三者耳鼻咽喉科鼻咽主要疾病中的应用研究值得关注。

【关键词】 CD80; CD86; DC; 鼻息肉; 鼻咽癌; 变应性鼻炎。

【中图分类号】 R 765; R 766 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2017)02-0230-03

DOI:10. 11864/j. issn. 1673. 2017. 02. 21

近段时间来 CD80 和 CD86 研究比较热烈。T 淋巴细胞活化需要协同刺激信号来调节 T 淋巴细胞增殖反应及效应功能诱导, 协同刺激信号在 T 淋巴细胞活化中起重要作用^[1]。CD86 活化 T 淋巴细胞时需要协同刺激因子 CD80。CD80 和 CD86 是两个提供协同刺激信号的重要分子^[2]。现就 CD80、CD86 和树突状细胞(DC)在鼻咽疾病中的研究进展综述如下。

1 CD80、CD86 及 DC 概述

1.1 CD80、CD86 的表达及受体 CD80 属于免疫球蛋白超家族, 其配体是 CD28 和 CD152(CTLA4), 分子量为 60kD, 表达于活化 B 淋巴细胞、活化 T 淋巴细胞、巨噬细胞、外周血单核细胞及树突状细胞等。CD80 在体液免疫应答、移植反应及自身免疫监控中发挥重要作用。CD86 属于免疫球蛋白超家族, 其配体是 CD28 和 CD152(CTLA4), 表达于记忆 T 淋巴细胞、生发中心 B 淋巴细胞、树突状细胞、活化 B 淋巴细胞、活化 T 淋巴细胞及单核细胞等。

1.2 CD80、CD86 的生物学功能 1989 年及 1993 年 Freeman 分别克隆 CD80 的 cDNA 及 CD86 的 cDNA。CD80 和 CD86 的 C 区很重要, 主要表现在与 CTLA-4 的亲合力及协同刺激活性上, 呈现为一个间接而又重要的作用^[3]。既往实验发现, 在 T 细胞对表达在 DC 上的同种抗原产生的应答过程中, 发现阻断 CD80 能够破坏调节性 T 细胞的抑制作用, 而相反方向则是抗 CD86 的抗体能明显提高 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞的抑制作用, 如此提高免疫应答。CD80 和 CD86 与调节性 T 细胞上的 CD28 和 CTLA-4 相结合, 可以对 CD4⁺、CD25⁺ T 细胞发挥不同的调节作用。同样 CD80 和 CD86 对于 Treg 也有不同

的调节作用^[4-6]。既往实验证明 CD80 为扩增 B 细胞淋巴瘤及正常 B 细胞和提高 IgG 的分泌提供负性调节信号, CD86 则能够提高 B 细胞的活性^[7]。曾经有研究可以利用 T 细胞活化的双信号模型来设计肿瘤疫苗^[8], 将含有 CD80 和 CD86 的 cDNA 的重组体转导入肿瘤细胞, 研究 CD80、CD86 在抗肿瘤免疫治疗中的作用, 经过试验可以取得令人满意的效果。活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和单核细胞, CD80、CD86 表达均增高。CD80 和 CD86 与 CD28 结合为 T 细胞的活化提供重要的协同刺激信号。

1.3 DC 的生物学功能 DC 是专职抗原递呈细胞, 是目前已经知道的体内功能最强的抗原递呈细胞。DC 的最大特点是能够显著刺激初级 T 细胞的增殖, 其表面具有丰富的免疫识别受体, 对免疫系统的功能具有重要的调节作用, 从而维持内环境的稳定。DC 是调控、启动及维持免疫应答的中心环节, 不管在体内或体外都能够直接激活初始 T 细胞, 并且可以促进细胞毒性 T 细胞及辅助性 T 细胞的生成。除此之外, DC 还能够促进 B 淋巴细胞生成抗体。目前 DC 肿瘤疫苗正在临床试验, DC 在机体免疫系统中有特殊作用, 而且在肿瘤免疫逃逸和肿瘤转移中扮演特殊的角色。

2 CD80、CD86 和 DC 在鼻咽疾病的研究进展

2.1 CD80、CD86、DC 与鼻息肉的关系 鼻息肉是耳鼻咽喉科临床常见的疾病之一。现阶段主要治疗手段是行功能性鼻内镜等手术切除, 可否通过其他非手术治疗方法达到治疗目的, 或早期预防及早期治疗, 目前临床尚无明显有效的非手术方法。免疫治疗是一个值得我们进一步探讨的方向。进行免疫治疗的前提是需要了

解鼻息肉的形成、发展及转归。鼻息肉的形成原因复杂,发病机理不明,现在比较公认的发病机理主要倾向于考虑鼻息肉是一种多因素诱发和介导的炎症性疾病。鼻息肉的发病机理中,多种炎性细胞浸润起到重要作用,故病理检查可见鼻息肉的病理学特征主要是多种炎性细胞浸润。T 淋巴细胞的数量在鼻息肉组织中较正常黏膜组织多,细胞因子分布失衡、体液及细胞免疫的紊乱在鼻息肉免疫病理中影响甚大,特别是 Th1 和 Th2 比例失衡^[9]。Th2 细胞因子的表达具有很大优势,CD80 和 CD86 与其受体结合后能使免疫应答向 Th1 及 Th2 分化。既往研究认为,在鼻息肉形成过程中 DC 发挥着重要作用。CTLA-4 和 CD28 可以和位于 DC 表面的 CD80、CD86 相结合,CTLA-4 与 CD80 和 CD86 结合可以导致 T 细胞失能,CD28 与 CD80 和 CD86 结合提供强的 T 细胞活化信号^[10]。CD80 和 CD86 的协同刺激信号通过 DC 表面的受体反作用于 DC。研究 CD80、CD86 和 DC 对于进一步研究鼻息肉的发病机理有一定的价值,可以为临床预防和治疗鼻息肉提供新的思路和方向。

2.2 CD80、CD86、DC 与鼻咽癌的关系 鼻咽癌是指发生于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,目前临床治疗手段主要是放射治疗加辅助化疗等。鼻咽癌是中国华南地区常见的一种恶性肿瘤,鼻咽癌发病与 EB 病毒感染相关,其肿瘤组织局部存在大量淋巴细胞和其他免疫细胞浸润^[11,12]。男性鼻咽癌的发病率明显高于女性^[13],中年鼻咽癌患者明显多于青少年患者。鼻咽癌是一种以鳞状分化略占优势的双相分化的恶性肿瘤^[14]。100% 的癌细胞都带有 EB 病毒,他可以充当 B 细胞的克隆刺激物,B 细胞在 EB 病毒的刺激下可以永生、母细胞化及克隆性扩增。只有人体的 B 淋巴细胞才可以成为 EB 病毒持续感染的潜伏场所。研究发现 EB 病毒编码的病毒 IL-10 水平上升,且与由上皮细胞和 CD4⁺ 的 T 细胞产生的 IL-1A 和 IL-1B 有关,有助于肿瘤生长和逃避免疫监视^[13,15]。鼻咽癌是起源于同一克隆细胞的增殖^[16]。柱状上皮的干细胞储备细胞和鳞状上皮的干细胞基底细胞,尤其是鳞状上皮化生灶的基底细胞一直被认为是鼻咽癌的起源细胞,但这些细胞很少能检测到 EB 病毒 DNA。研究表明鼻咽部黏膜下的 B 淋巴细胞可能正是鼻咽癌的始祖细胞。鼻咽癌的癌细胞表面可以携带有 B 细胞特有的分化标志,如 CD80^[17]、CD86^[17,18],研究 CD80 和 CD86 对于进一步探究鼻咽癌起源有了新的方向。还有资料显示 CD80 和 CD86 的表达与鼻咽癌的预后密切相关^[19,20],有可能成为评价鼻咽癌疗效及预后的标志物^[21-22]。

2.3 CD80、CD86、DC 与变应性鼻炎的关系 变应性鼻炎又称过敏性鼻炎,是一种因吸入自然环境中过敏性抗原而引起的变态反应性疾病,主要的临床表现为鼻腔瘙痒、连续性打喷嚏及流清鼻涕等。变应性鼻炎的发作诱因主要是气候改变、冷热交替或接触空气中的粉尘及花粉等。变应性鼻炎发病机理复杂,现在的主要观点为与室内外过敏原的接触及过敏体质遗传等有关。变应性鼻炎免疫分型属于 I 型变态反应,过敏体质的人在吸入过敏原后在鼻黏膜处引起一系列的复杂反应,从而使鼻黏膜处于致敏状态。既往已经在机体起反应的致敏原如果再次被吸入鼻腔时,就会激发鼻腔黏膜组织的变态反应。临床上变应性鼻炎治疗困难,治疗周期长,主要原因在于变应性鼻炎的反复发作。临床常用口服药物及鼻腔喷涂药物治疗,少数可手术治疗,但是均不能根治。DC 表现为一系列黏附分子和协同刺激的分子,目前观点认为这些表面分子的不同表达可以影响 Th1 和 Th2 的分化和转换等。既往研究表明 CD86 在诱导 Th2 反应方面可能比 CD80 更为重要。曾有学者用小鼠模型在研究呼吸道变应性炎症中发现,封闭 CD80 不能完全消除呼吸道的高反应性和嗜酸性粒细胞浸润,而封闭 CD86 则可以完全消除^[23-24]。鼻腔通过呼吸与外界相通,外界有很多致敏原,鼻腔黏膜为主要的起始致敏部位,DC 存在于鼻黏膜的上皮层和固有层,因此可能在变应性鼻炎的发病机理中发挥着作用。小鼠模型中的 DC 可以引起 Th2 方向的免疫反应,CD80 和 CD86 与其受体结合后能使免疫应答向 Th1 及 Th2 分化^[25]。DC 在致敏阶段及变态反应的发生诱导方面都发挥作用。据此我们可以得出,对 DC 功能研究能帮助我们进一步深入了解变应性鼻炎等变态反应性疾病的发病机理,而如果我们能够调节 DC 的功能,则有可能为治疗变应性鼻炎开创出一条全新的路径。

综上所述,鼻息肉、鼻咽癌、变应性鼻炎是耳鼻咽喉科临床常见的疾病,目前临床治疗手段都很规范,但是未来的临床治疗还有改进的空间,比如免疫治疗等。CD80、CD86 和 DC 在鼻咽疾病当中的病因、疾病转归及疗效观察等有一定的研究价值,但是目前进一步深入的研究尚缺乏,值得我们再去深入探讨和研究。

参 考 文 献

- [1] Odobasic D, Kitching AR, Tipping PC, et al. CD80 and CD86 costimulatory molecules regulate crescentic glomerulonephritis by different mechanisms[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2): 584-594.

- [2] Freeman GJ, Gribben JG, Boussiotis, et al. Cloning of B7-2: a CTLA-4 counter-receptor that costimulates human T cell proliferation [J]. *Science*, 1993, 265(5135): 909 - 911.
- [3] Harper K, Balzano C, Rouvier E, et al. CTLA-4 and CD28 atwated lymphocyte molecules are dosely related in both mouse and human asto sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location [J]. *J Immunol*, 1991, 147(3): 1037 - 1044.
- [4] Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, et al. Identification and functional characterization of human CD4(+) CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood [J]. *J Exp Med*, 2001, 193(11): 1285 - 1294.
- [5] Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(12): 1641 - 1644.
- [6] Zheng Y, Manzotti CN, Liu M, et al. CD86 and CD80 differentially modulate the suppressive function of human regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2004, 172(5): 2778 - 2784.
- [7] Suvas S, Singh V, Sahdev S, et al. Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 7766 - 7775.
- [8] Hanabuchi S, Ohashi T, Koya Y, et al. Development of human T-cell leukemia virus type 1-transformed tumors in rats following suppression of T-cell immunity by CD86 and CD80 blockade [J]. *J Virol*, 2000, 74(1): 428 - 435.
- [9] 李华斌, 许庚, 李源, 等. 鼻息肉组织中 Th1、Th2 细胞因子的表达及其意义 [J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2001, 15(2): 51 - 52.
- [10] 林歆胜, 王挥戈. 树突状细胞和 T 细胞的相互作用与变应性疾病 [J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科学杂志*, 2008, 32(2): 70 - 73.
- [11] Cai MB, Han HQ, Bei JX, et al. Expression of human leukocyte antigen G is associated with prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(6): 891 - 900.
- [12] Cai MB, Wang XP, Zhang JX, et al. Expression of heat shock protein 70 in nasopharyngeal carcinoma: different expression patterns correlate with distinct clinical prognosis [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 96.
- [13] Wolf H, zur Hausen H, Becker V. EB viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Nat New Biol*, 1973, 244(138): 245 - 247.
- [14] 宗永生, 吴秋良, 梁小曼, 等. 鼻咽癌癌前病变和组织学类型研究的进展 [J]. *癌症*, 2001, 20(2): 117 - 127.
- [15] 马帅, 郭树彬. EB 病毒感染相关肿瘤增殖性疾病的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36(8): 749 - 753.
- [16] Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, et al. Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(11): 693 - 698.
- [17] Agathangelou A, Niedobitek G, Chen R, et al. Expression of immune regulatory molecules in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinomas with prominent lymphoid stroma. Evidence for a functional interaction between epithelial tumor cells and infiltrating lymphoid cells [J]. *Am J Pathol*, 1995, 147(4): 1152 - 1160.
- [18] Sbih-Lammali F, Clause B, Ardila-Osorio H, et al. Control of apoptosis in Epstein Barr virus-positive nasopharyngeal carcinoma cells: opposite effects of CD95 and CD40 stimulation [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(4): 924 - 930.
- [19] Tang KF, Chan SH, Loh KS, et al. Increased production of interferon-gamma by tumour infiltrating T lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma: indicative of an activated status [J]. *Cancer Lett*, 1999, 140(1-2): 93 - 98.
- [20] Braham H, Trimeche M, Ziadi S, et al. CD10 expression by fusiform stromal cells in nasopharyngeal carcinoma correlates with tumor progression [J]. *Virchows Arch*, 2006, 449(2): 220 - 224.
- [21] Chang CS, Chang JH, Hsu NC, et al. Expression of CD80 and CD86 costimulatory molecules are potential markers for better survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 88.
- [22] Chen CL, Ou DL. Expression of syndecan-1 (CD138) in nasopharyngeal carcinoma is correlated with advanced stage and poor prognosis [J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(10): 1279 - 1285.
- [23] Mathur M, Herrmann K, Qin Y, et al. CD28 interactions with either CD80 or CD86 are sufficient to induce allergic airway inflammation in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 21: 498 - 509.
- [24] Lambrecht BN, Carro-Muino I, Vermaelen K, et al. Allergen induce changes in bone-marr-ow, progenitor and airway dendritic cells in sensitized rats [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20: 1165 - 1174.
- [25] 刘璟, 游进. 紫草素在变应性鼻炎大鼠模型中免疫干预的研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科学杂志*, 2016, 30(20): 47 - 50.

(收稿日期:2017-01-14 修回日期:2017-03-10)