

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01007

中性粒细胞在获得性免疫中的作用

解 群, 王嘉锋*, 邓小明

第二军医大学长海医院麻醉科, 上海 200433

[摘要] 中性粒细胞不仅参与天然免疫, 在获得性免疫中也发挥重要作用。中性粒细胞能够作为专职抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs), 提呈抗原并诱导 T 细胞分化; 脾脏边缘区(marginal zone, MZ)的中性粒细胞可通过激活边缘区 B 细胞来诱导非 T 细胞依赖性的 B 细胞免疫应答; 中性粒细胞中一类具有特殊表型的细胞(CD11c^{bright}/CD62L^{dim}/CD11b^{bright}/CD16^{bright}) 在急性炎症时能够抑制 T 细胞的激活。对中性粒细胞这些作用的认识, 有助于阐明慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的发生机制, 并为这些疾病的治疗寻找新的靶点。

[关键词] 中性粒细胞; 获得性免疫; 抗原呈递细胞; 免疫调节

[中图分类号] R 392.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)09-1007-05

Role of neutrophils in acquired immune responses

XIE Qun, WANG Jia-feng*, DENG Xiao-ming

Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Neutrophils play important roles not only in innate immune responses but also in acquired immune responses. As newly defined professional antigen presenting cells (APCs), neutrophils can present antigens to T cells and induce T cell differentiation. Splenic neutrophils have also been shown to support T cell-independent antibody responses by direct activation of marginal zone (MZ) B cells. A subset of human neutrophils with phenotype of CD11c^{bright}/CD62L^{dim}/CD11b^{bright}/CD16^{bright} can suppress T cell activation in response to acute inflammation. These new findings about neutrophils can help us to better understand the mechanisms of chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, and cancer, and may also eventually contribute to the discovery of new therapy targets for these diseases.

[Key words] neutrophils; acquired immunity; antigen-presenting cells; immunity regulation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(9):1007-1011]

中性粒细胞属于小吞噬细胞, 来源于骨髓干细胞, 是血液中数目最多的白细胞, 约占外周血白细胞的 50%~70%。在感染和炎症时, 中性粒细胞能够根据迁移信号迅速动员到达感染部位, 释放活性介质、吞噬抗体或补体结合的病原体, 在天然免疫(innate immunity)中发挥关键作用^[1]。

随着研究的深入, 越来越多的研究表明中性粒细胞在获得性免疫(acquired immunity)中也具有重要的功能。中性粒细胞能够分泌多种趋化因子(CXCL1、CXCL2、CCL2)、促炎细胞因子(IL-1 α 、IL-7、MIF)、抗炎细胞因子(IL-1RA、TNF β 1)、集落刺激因子(G-CSF、GM-CSF)、促血管生成和纤维形成因子、TNF 超家族等^[2-4], 通过与巨噬细胞、树突状细胞

(dendritic cell, DC)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、淋巴细胞、间质干细胞(mesenchymal stem cell)等相互作用^[5], 调节获得性免疫中效应细胞的激活和增殖, 从而在感染、自身免疫性疾病、慢性炎症和肿瘤等一系列疾病的病理过程中发挥重要的作用^[1]。本文就中性粒细胞在获得性免疫中的重要作用作一综述。

1 抗原提呈作用

抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)是指能摄取和在细胞内加工抗原, 并将抗原信息提呈给 T 淋巴细胞的细胞。通常所说的 APC 包括 DC、单核/巨噬细胞、B 淋巴细胞等常规表达 MHC-II 类

[收稿日期] 2014-01-20 **[接受日期]** 2014-06-27

[基金项目] 上海市自然科学基金(12ZR1454000)。Supported by Natural Science Foundation of Shanghai(12ZR1454000)。

[作者简介] 解 群, 博士生。E-mail: drxiequn@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161843, E-mail: feng_smmu@hotmail.com

分子的细胞,也称专职性 APC。其共同特点是组成性表达 MHC-II 类分子和其他参与诱导 T 细胞活化的共刺激分子,能主动摄取抗原并加工处理抗原和提呈抗原信息给 T 淋巴细胞^[6]。

大量的证据表明,中性粒细胞可作为一类新型 APC,提呈抗原并诱导 T 细胞增殖和分化。早有实验证实,人的中性粒细胞可以在 GM-CSF、IFN- γ 或 IL-3 的刺激下表达 MHC-II 类分子和共刺激分子 CD80、CD86^[7];在类风湿性关节炎、Wegener 肉芽肿以及持续性金黄色葡萄球菌感染的部位也有中性粒细胞表达 MHC-II 类分子^[8];中性粒细胞还可通过 MHC-I 类分子限制性的方式将外源性抗原提呈给 CD8⁺ 的 T 细胞^[9]。最近,有研究者发现中性粒细胞能够诱导性表达 MHC-II 类分子和共刺激分子,并能在负载抗原肽后以 MHC 限制性的方式引起抗原特异性的 T 细胞增殖^[10]。在实验中,Abi Abdallah 等^[10]分离出鼠的中性粒细胞,用 OVA₃₂₃₋₃₃₉ 进行预处理,与 OVA 特异性 T 细胞共培养,中性粒细胞的表面表达出 MHC-II 类分子和共刺激分子 CD80、CD86,诱导 T 细胞增殖并分化为 Th1 和 Th17;但是,当使用 Transwell 小室(允许蛋白质通过但不允许细胞通过)将两种细胞分开培养后,中性粒细胞便无法激活 T 细胞,表明中性粒细胞的这种作用需要和 T 细胞直接接触。中性粒细胞激活的 T 细胞是抗原特异性的初始 T 细胞(naive T cell),而以往认为只有 DC 才能激活初始 T 细胞。中性粒细胞在体外诱导 T 细胞向 Th1 和 Th17 的分化不依赖于外源性的细胞因子,这可能是中性粒细胞所特有的,其他 APC 如 DC,需要在细胞培养中添加重组的细胞因子才能介导 T 淋巴细胞群的正常分化^[11]。MHC-II 类分子与其他中性粒细胞分泌的细胞因子不同,并不属于中性粒细胞的组成性表达,即不是通过胞吐作用将细胞内已合成的 MHC-II 类分子转移至胞膜,而是中性粒细胞与 T 细胞直接接触后诱导性表达^[10]。

Th17 细胞是 T 细胞的一个独立亚群,其分化是由 TGF- β 和 IL-6 介导的。Th17 参与自身免疫和一些炎症相关的疾病,如人类的 Crohn 病和小鼠的实验性自身免疫性脑炎,在应对肺炎克雷伯杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等细胞外病原体的感染时发挥保护性作用。IL-17 是 Th17 的特征性细胞因

子,它的一个重要特性是募集中性粒细胞和促进粒细胞生成,促进中性粒细胞发挥细胞毒作用和吞噬能力。一方面,抗原孵育的中性粒细胞诱导 Th17 的分化,产生 IL-17;反过来,IL-17 能够促进中性粒细胞的活力。中性粒细胞和 Th17 之间还可通过表达趋化因子和趋化因子受体而相互联系(crosstalk)^[10]。

中性粒细胞除了自身提呈抗原,还能促进 DC 的抗原提呈作用^[5, 12]。中性粒细胞释放趋化因子吸引 DC 和 T 细胞,并释放细胞因子诱导 DC 表达共刺激分子、分泌 IL-12 和 TNF- α 。这是由中性粒细胞表面的 Mac-1、分泌的 TNF α 和 DC 表达的 DC-SIGN 3 者共同介导的^[11]。

2 激活 B 细胞免疫应答

在获得性免疫反应中,B 细胞主要参与体液免疫,通过 B 细胞受体(B cell receptor,BCR)接触抗原后活化,分化成分泌抗体的浆细胞以及可长时间存在的记忆 B 细胞^[13]。B 细胞对大多数外来抗原的抗体反应需要与 CD4⁺ T 细胞直接接触,即 T 细胞依赖性的免疫应答。而 T 细胞非依赖性的免疫应答主要通过受体与各类配体(包括补体如 C3b,微生物产物如 CpG、双链 RNA、鞭毛,肿瘤坏死因子超家族的成员如 BAFF、APRIL 等)结合后传递的第二信号来诱导^[12]。B 细胞对 T 细胞非依赖性抗原的应答尽管不依赖于 T 细胞,但是仍然需要其他细胞,主要是单核细胞、巨噬细胞、DC 和 NK 细胞的作用。有研究表明,脾脏边缘区的中性粒细胞也参与这一过程,能够诱导非 T 细胞依赖性的 B 细胞免疫应答^[14-15]。

边缘区(marginal zone, MZ)B 细胞主要存在于脾脏,分布在 B 细胞滤泡细胞群的边缘。MZ B 细胞的主要功能是对细菌等血源性抗原迅速产生 T 细胞非依赖性的抗体反应。由于它们处于半激活状态,从而能够比滤泡 B 细胞更迅速地激活并在能够接触到血中抗原的脾边缘窦附近聚集^[16]。在人体中,滤泡主要是由初始状态的 T 细胞组成的,而记忆性 B 细胞和能分泌免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)的 B 细胞都局限在边缘区。记忆性 B 细胞的一个主要特点是它们能够对暴露的特定抗原迅速作出应答,因此,它们在脾边缘区的聚集给它们提供了空间上的优势,能够遇到从血液中流经脾脏的特异性的抗

原^[17-18]。

Puga 等^[17]研究了人、猴和鼠的脾脏,发现在脾边缘区的附近存在大量的表达中性粒细胞标记,如过氧化物酶和弹性蛋白酶的细胞,而在不具备边缘区的扁桃体、淋巴结等淋巴器官内中性粒细胞很少。将 MZ B 细胞和这种中性粒细胞共培养后, MZ B 细胞分泌了 IgM 并经类别转换重组产生了 IgG 和 IgA。这些特性是血液中的中性粒细胞所不具备的。而且这些脾脏的中性粒细胞对脾滤泡 B 细胞的作用很小,表明脾脏的中性粒细胞能够特定地协助 MZ B 细胞分化成为分泌抗体的浆细胞。

脾脏的中性粒细胞与血中的中性粒细胞表型不同,包括两种不同的中性粒细胞,称作 N_{BH1} 和 N_{BH2} 。 N_{BH1} 高表达 CD40L、CD86、CD95 以及在 B 细胞激活中发挥作用的转录编码因子如 TNFSF13A、TNFSF13、IL-6、IL-21,而 N_{BH2} 能够诱导 MZ B 细胞表达胞苷脱氨酶进行抗体类型转换,促进抗体分泌,从而增强免疫应答。在培养基中加入 BAFF、APRIL、IL-21 的拮抗剂后,脾脏的中性粒细胞的诱导 MZ B 细胞分化 IgM 分泌细胞的能力就消失了,表明这些刺激因子参与了这一反应;而且,加入这些拮抗剂后 IgG 和 IgA 的分泌并未完全消失而只是有所减少,表明参与中性粒细胞诱导的类型转换分子不仅包括 BAFF、APRIL、IL-21,也包括其他分子如 CD86^[17,19]。这些研究表明,体内的 BAFF 和 IL-21 不仅来源于 DC 和 Th 细胞,中性粒细胞也能产生这些因子。

对一群具有中性粒细胞减少症的患者进行研究发现,这些患者循环血液中缺乏 MZ B 细胞,针对 T 细胞非依赖型抗原的抗体滴度也低^[17]。这提示 MZ B 细胞生成减少后会削弱针对 T 细胞非依赖型抗原的免疫反应,即体内缺乏中性粒细胞会影响 B 细胞的分化。但这种情况下人类受损的免疫系统也可能是由于主要的 B 细胞缺陷而不是中性粒细胞不足或功能异常,如 Wiskott-Aldrich 综合征, MZ B 细胞和对 T 细胞非依赖型抗原的免疫应答的异常是由于 B 细胞异常导致^[20]。我们还需要进一步研究 N_{BH2} 的作用机制,来证实脾脏中性粒细胞对人体 MZ B 细胞的确切作用。

3 中性粒细胞对适应性免疫的调节作用

免疫抑制是免疫调节的重要环节,能够防止免

疫系统过度激活对机体造成损伤。但是在许多病理反应中免疫抑制是有害的,例如感染性疾病和恶性肿瘤,可能加速疾病的进展。介导免疫抑制作用的主要是淋巴细胞,此外,骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)也参与免疫抑制^[21]。在小鼠的感染性疾病、骨髓移植、自身免疫性疾病和肿瘤模型中, MDSCs 通过精氨酸酶 I 或活性氧(reactive oxygen species, ROS)抑制 T 细胞的功能^[22]。L-精氨酸是多种 T 细胞发挥功能所必需的,精氨酸酶 I 可通过耗尽微环境中的 L-精氨酸来抑制 T 细胞的功能。MDSCs 也可通过局部释放 H_2O_2 来抑制 T 细胞的功能,其可能机制包括 T 细胞表面巯基表达的改变, NF- κ B 的激活,以及人肌动蛋白素的氧化^[23]。中性粒细胞可作为这些 MDSCs 的一部分,发挥免疫抑制作用。Pillay 等^[24]发现,人体内的一群具有特殊表型的成熟中性粒细胞能在严重炎症时进入血液循环以抑制 T 细胞的激活。这些细胞属于 MDSCs,具有多态、多分叶核,可能比正常血液中的中性粒细胞更成熟,具有 $CD11c^{bright}/CD62L^{dim}/CD11b^{bright}/CD16^{bright}$ 的特殊表型,与普通中性粒细胞相不同。

中性粒细胞通过整合素 $\alpha M\beta 2$ (Mac-1)与 T 细胞间形成免疫突触,中性粒细胞表面的膜联 NADPH 氧化酶产生 O_2^- ,在突触间隙释放 O_2^- 的下游产物 H_2O_2 来抑制 T 细胞增殖。中性粒细胞的这种作用依赖于 Mac-1 (CD11b/CD18)和中性粒细胞与 T 细胞间的直接接触。

这种特殊表型的中性粒细胞的激活只存在于在体试验中,在体外试验中用各种促炎因子和抗炎因子刺激均不能使其激活。这可能是培养皿形成自我稳态的中性粒细胞,缺少周围组织环境的诱导作用。一方面是炎症在体内会诱导免疫应激,产生的糖皮质激素、儿茶酚胺等都能够动员成熟的中性粒细胞,而在体外不可能模拟组织中这样的环境;另一方面,培养皿中的中性粒细胞一般 24 h 内就发生凋亡,而处于循环血液里的中性粒细胞的半衰期长得多(平均约 3.75 d),组织中的中性粒细胞的半衰期则更长^[24]。

大部分情况下,在发生急性或慢性炎症的组织中会出现中性粒细胞和 T 细胞。由于中性粒细胞的炎症常导致组织损伤,中性粒细胞诱导的 T 细胞增

殖抑制可能对限制 T 细胞激活是很重要的,从而在炎症条件下保持耐受。急性全身性炎症、严重外伤的患者体内,可观察到类似的 CD62L^{dim} 中性粒细胞,能够诱导 Mac-1 依赖的 T 细胞抑制^[25]。和实体瘤相关的中性粒细胞可促进肿瘤进展、恶化,原因可能是抑制了抗肿瘤细胞的免疫应答。类似的,Nagaraj 等^[26]在转移癌患者体内发现了未成熟的髓系和粒系来源的 MDSCs,MDSCs 的免疫抑制作用可能限制了抗癌疫苗的作用。

4 小结

近年来,中性粒细胞的功能得到了极大的扩展,中性粒细胞在天然免疫、获得性免疫、细胞交联、慢性炎症和肿瘤等方面都发挥重要作用。体外培养和在体试验的结果一致表明,中性粒细胞的作用机制及与其他细胞的相互作用很复杂:一方面,中性粒细胞能够协助 DC,诱导 T 细胞增殖、分化,促进免疫应答;另一方面,中性粒细胞可通过抑制 B 细胞发挥免疫抑制作用。现已初步了解中性粒细胞在慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤发生中的作用,还需要进一步明确其作用机制,以作为靶点来寻找新的治疗策略。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 173-182.
- [2] Mantovani A, Cassatella M A, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 519-531.
- [3] Denkers E Y, Del Rio L, Bennouna S. Neutrophil production of IL-12 and other cytokines during microbial infection[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2003, 83: 95-114.
- [4] Soehnlein O, Weber C, Lindbom L. Neutrophil granule proteins tune monocytic cell function[J]. *Trends Immunol*, 2009, 30: 538-546.
- [5] van Gisbergen K P, Geijtenbeek T B, van Kooyk Y. Close encounters of neutrophils and DCs[J]. *Trends Immunol*, 2005, 26: 626-631.
- [6] Iking-Konert C, Vogt S, Radsak M, Wagner C, Hänsch G M, Andrassy K. Polymorphonuclear neutrophils in Wegener's granulomatosis acquire characteristics of antigen presenting cells[J]. *Kidney Int*, 2001, 60: 2247-2262.
- [7] Gosselin E J, Wardwell K, Rigby W F, Guyre P M. Induction of MHC class II on human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, IFN-gamma, and IL-3[J]. *J Immunol*, 1993, 151: 1482-1490.
- [8] Culshaw S, Millington O R, Brewer J M, McInnes I B. Murine neutrophils present Class II restricted antigen[J]. *Immunol Lett*, 2008, 118: 49-54.
- [9] Potter N S, Harding C V. Neutrophils process exogenous bacteria via an alternate class I MHC processing pathway for presentation of peptides to T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2001, 167: 2538-2546.
- [10] Abi Abdallah D S, Egan C E, Butcher B A, Denkers E Y. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation[J]. *Int Immunol*, 2011, 23: 317-326.
- [11] van Gisbergen K P, Sanchez-Hernandez M, Geijtenbeek T B, van Kooyk Y. Neutrophils mediate immune modulation of dendritic cells through glycosylation-dependent interactions between Mac-1 and DC-SIGN[J]. *J Exp Med*, 2005, 201: 1281-1292.
- [12] Tangye S G, Brink R. A helping hand from neutrophils in T cell-independent antibody responses? [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13: 111-113.
- [13] Tangye S G, Tarlinton D M. Memory B cells: effectors of long-lived immune responses[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39: 2065-2075.
- [14] Pillai S, Cariappa A, Moran S T. Marginal zone B cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 161-96.
- [15] Willems L, Li S, Rutgeerts O, Lenaerts C, Waer M, Billaud A D. IL-7 is required for the development of the intrinsic function of marginal zone B cells and the marginal zone microenvironment[J]. *J Immunol*, 2011, 187: 3587-3594.
- [16] Weller S, Braun M C, Tan B K, Rosenwald A, Cordier C, Conley M E, et al. Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire [J]. *Blood*, 2004, 104: 3647-3654.
- [17] Puga I, Cols M, Barra C M, He B, Cassis L, Gentile M,

- et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen[J]. *Nat Immunol*, 2011, 13:170-180.
- [18] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9:162-174.
- [19] Ettinger R, Kuchen S, Lipsky P E. The role of IL-21 in regulating B-cell function in health and disease[J]. *Immunological reviews*, 2008, 223:60-86.
- [20] Severinson E. WASp stings mature lymphocytes[J]. *Blood*, 2008, 112:3921-3922.
- [21] Movahedi K, Guillemins M, van den Bossche J, van den Bergh R, Gysemans C, Beschin A, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity[J]. *Blood*, 2008, 111:4233-4244.
- [22] Munder M, Mollinedo F, Calafat J, Canchado J, Gil-Lamagnere C, Fuentes J M, et al. Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity[J]. *Blood*, 2005, 105:2549-2556.
- [23] Pillay J, den Braber I, Vrizekoop N, Kwast LM, de Boer R J, Borghans J A, et al. *In vivo* labeling with $^2\text{H}_2\text{O}$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days[J]. *Blood*, 2010, 116:625-627.
- [24] Pillay J, Kamp V M, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers J W, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122:327-336.
- [25] Makarenkova V P, Bansal V, Matta B M, Perez L A, Ochoa J B. CD11b⁺/Gr-1⁺ myeloid suppressor cells cause T cell dysfunction after traumatic stress[J]. *J Immunol*, 2006, 176:2085-2094.
- [26] Nagaraj S, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in human cancer[J]. *Cancer J*, 2010, 16:348-353.

[本文编辑] 魏学丽, 尹 茶

• 书 讯 •

《乳腺肿瘤诊断进展》已出版

《乳腺肿瘤诊断进展》由潘晓华、杜力成、李加美、王强修主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0805-4,定价:48.00元。

该书参考国内外最新文献资料,并结合编者多年的临床实践经验,参照2012年版WHO乳腺肿瘤分类,详细阐述了乳腺肿瘤的诊断技术及方法。全书分上、下两篇,共21章,内容包括了乳腺的解剖及组织学结构特点,WHO(2012)乳腺肿瘤分类解读,乳腺肿瘤的临床诊断与分期,乳腺肿瘤的影像学、细胞学及分子病理学诊断及乳腺肿瘤病理组织学诊断等。

该书适合乳腺外科、肿瘤科、普通外科、病理科及影像科医师阅读参考。

该书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.cn>