

# T 淋巴细胞凋亡失衡与溃疡性结肠炎关系研究进展

★ 肖晓毛<sup>1</sup> 张涛<sup>2</sup> (1. 江西省吉安县中医院 吉安 331300; 2. 浙江省杭州市红会医院消化科 杭州 310001)

关键词: 粘膜 T 细胞凋亡; 溃疡性结肠炎; 综述

中图分类号: R 574.62 文献标识码: A

溃疡性结肠炎(UC)是涉及遗传、免疫、环境等多因素共同作用下的一种自身免疫系统性疾病。许多研究<sup>[1]</sup>认为肠道粘膜免疫-炎症反应的异常在 UC 的发病中占着非常重要的地位。晚近国内外学者就 T 淋巴细胞凋亡失衡在溃疡性结肠炎中发病的作用做了许多相应研究,本文就近年来有关 T 淋巴细胞凋亡与 UC 关系进行综述。

## 1 T 细胞在结肠炎症中的作用

正常情况下,人的消化道中寄生的大量细菌对于肠道粘膜免疫系统是一个极大的挑战,两者之间保持一定的免疫平衡和耐受,肠道因而发挥正常的生理功能。如果肠道粘膜免疫-炎症反应失调时,那么就必然导致肠道粘膜受损,从而引发结肠炎症。T 细胞是正常粘膜免疫反应中的一个关键的免疫细胞<sup>[2]</sup>,主要是通过 TCR 介导识别抗原、活化后,发挥细胞毒作用和分泌细胞因子而产生效应;具有保护肠道粘膜、清除受损的上皮细胞、抵御外来抗原的入侵、以及有助于内环境的平衡从而发挥肠道正常的生理功能等。另一方面,除具有上述保护作用外,T 细胞就像把“双刃剑”,假若效应 T 细胞或调节细胞功能异常时,又具有诱导粘膜损害和结肠炎症等损害的作用。

尽管 T 细胞如何诱导肠粘膜损害的确切机制目前尚不明了,但是可以肯定的是粘膜 T 细胞具有诱导肠粘膜损害的作用。生理情况下,粘膜 T 细胞一般能够适应肠道环境,对于正常的肠道促有丝分裂刺激物呈弱反应。Yamamoto M<sup>[3]</sup> 研究  $\alpha\beta$ TCR IEL 可以表达细胞毒作用,IEL 和 LPL 可以通过生产 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等细胞因子而发挥细胞毒作用,与上皮细胞相邻的这些 T 细胞,可能通过直接作用导致粘膜损害。除了上述的效应性作用外,T 细胞在肠道粘膜中有调节免疫反应的作用。动物实验表明<sup>[4]</sup>,在缺乏效应性 T 细胞的大鼠中,可以产生自

发性的结肠炎,这种结肠炎是细菌诱导的 TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub> T 细胞反应。IEL 的调节功能可以阻止肠道粘膜炎症的发生。因此,无论上皮内淋巴细胞(IEL)或是粘膜固有层淋巴细胞(LPL)在免疫介导的肠道病变中都有作用。

## 2 T 细胞凋亡与溃疡性结肠炎

细胞凋亡是在某些生理或病理因素诱导下,激活膜信号系统,启动自身内部机制,主要通过内源性 DNA 内切酶的激活而发生的自然死亡现象。凋亡对确保正常发育、生长以及维持内环境稳定有着重要的作用。细胞凋亡是由参与细胞凋亡的系列基因相对表达程度决定的,并受细胞因子的影响。细胞凋亡参与组织中炎症细胞数量的调节<sup>[5]</sup>。研究证实 UC 患者淋巴细胞凋亡延迟<sup>[6]</sup>,淋巴细胞介导的细胞毒作用在 UC 发病机理中占重要地位。肠道免疫-炎症调节功能异常,不能将免疫反应下调,使得肠道炎症反应得以持续。T 细胞凋亡主要包括活化诱导细胞凋亡和细胞因子撤退性凋亡两种方法。

2.1 活化诱导性细胞凋亡与溃疡性结肠炎 活化诱导性细胞<sup>[7]</sup>(activate induced cell death, AICD)是指在凋亡信号的刺激下,Fas-FasL 活化后,募集并活化 caspase 8, caspase 8 激活 caspase 3,引发 caspase 酶联反应,导致 DNA 裂解、细胞膜变化、最后细胞凋亡。正常情况下活化的 T 淋巴细胞较静息的 T 淋巴细胞更容易发生凋亡,Fas-FasL 上调,以清除已致敏活化的成熟 T 淋巴细胞,防止过度反应损害组织<sup>[8]</sup>。Fas 和 FasL 分别为细胞膜 I 型和 II 型糖蛋白,Fas 的功能为受体功能,当其与天然配体 FasL 结合后即发出凋亡信号,导致表达 Fas 的细胞发生凋亡。Fas/FasL 信号途径介导淋巴细胞凋亡的作用方式如下:(1)通过活化 T 细胞自身 Fas 和 FasL 相互作用的直接自杀,(2)通过脱落或分泌可溶性 fasL 淋巴细胞即旁分泌杀伤;(3)活化淋巴细胞脱

落或分泌 FasL 杀伤自身即自分泌杀伤。Doering<sup>[9]</sup>从 UC 患者肠粘膜中分离得到的 LPL 具有抵制 FasL 诱导的细胞凋亡作用,这种机制可能被 FLICE 所阻断。Souza HS<sup>[10]</sup>研究指出 UC 患者结肠粘膜固有层中 FasL 的表达增加与 T 细胞表面所表达的 Fas 不同步增加,这使得由 Fas-FasL 信号系统介导淋巴细胞凋亡减慢,进而造成结肠组织过度损伤。Bu P<sup>[11]</sup>认为细胞凋亡可能是使得粘膜中 T 细胞对环境抗原产生耐受的机理,淋巴细胞凋亡的延迟会导致粘膜免疫失调和肠道组织炎症的加剧。

2.2 细胞因子撤退性凋亡与溃疡性结肠炎 细胞因子撤退性凋亡又称为被动凋亡<sup>[12]</sup>(passive apoptosis)是指细胞因子撤退后,受体结合数量减少所导致的一种凋亡。即细胞色素 C(Cytochrome c, cyt-c)从线粒体中释放到胞浆中,Apaf1 (apoptosis protein associated factor 1)、cyt-c 在 ATP 作用下,通过其分子 N 末端的 CARD 区域与 caspase 9 相结合,构成凋亡复合物,该物募集激活 caspase 3,并引发 caspase 酶联反应,导致 DNA 裂解、细胞膜变化、最后细胞凋亡。这种凋亡可以被 Bcl-2 家族所调节。Bcl-2 是抑制细胞凋亡的一种癌基因,编码一个分子量为 26 KD 的蛋白,借助 C 端疏水区定位于线粒体外膜、内质网膜、核膜上,直接影响线粒体膜功能,其主要生物学功能是延长细胞寿命,增加细胞对多种凋亡刺激因素的抗性。Bax 是凋亡基因家族的核心成员之一,由 p53 直接激活,提高凋亡的敏感性,促进 p53 介导的细胞凋亡。Bcl-2/Bax 的比例决定了细胞的存活或死亡<sup>[13]</sup>。张氏<sup>[14]</sup>研究表明 UC 患者肠粘膜炎症区 Bcl 表达较非炎症区明显增高,尤其是以淋巴细胞表达率最高;而 UC 患者肠粘膜炎症区 Bax 表达较非炎症区减少,Bax 在淋巴细胞的表达明显较非炎症区降低。溃疡性结肠炎粘膜淋巴细胞的凋亡减慢,可能是溃疡性结肠炎致病的一个重要环节。

### 3 展望

T 细胞对保持肠粘膜结构和功能的完整,有着非常重要的影响。如何正确理解 T 细胞在生理情况下的作用以及 T 细胞活化诱导后产生的粘膜损害中的作用,对于我们了解肠道炎症的病理机制是至关重要的。离体实验所发现的那些有关 T 细胞诱导粘膜损害结果,需要我们用体内实验方法去证实复杂的、涉及多环节、多通路的确切机制。而通过 T 细胞凋亡为研究手段,不仅可进一步探讨和揭示 UC 发生机制并寻找新的治疗药物和方法,而且可

以人为调控淋巴细胞凋亡,提高治疗效果,甚至可以从中医学宝库中筛选出我国独特的中草药抗病成分<sup>[15-16]</sup>,为 UC 的治疗作出贡献。

### 参考文献

- [1] Filicchi C. Inflammatory bowel disease; new insights into mechanisms of inflammation and increasingly customized approaches to diagnosis and therapy[J]. *Curr Gastroenterol*, 2004, 20(4): 309-310.
- [2] Peppelbosch MP, van Deventer SJ. T cell apoptosis and inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2004, 53(11): 1556-1558.
- [3] Yamamoto M, Fujihashi K, Beagley KW, et al. Cytokine synthesis by intestinal intraepithelial lymphocytes; Both gamma/ $\gamma$ T cell receptor-positive and  $\alpha/\beta$ T cell receptor-positive T cells in the GI phase of cell cycle produce IFN gamma and IL-5[J]. *J Immunol*, 1993, 150(1): 106-114.
- [4] Powrie F, Read S, Mottet C, et al. Control of immune pathology by regulatory T cells[J]. *Novartis Found Symp*, 2003, 252: 92-98.
- [5] 范恒, 李小慧, 段雪云, 等. 细胞凋亡与溃疡性结肠炎的发生[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2002, 10(3): 189-190.
- [6] 余保平, 王伟岸. 消化系统免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 189-190.
- [7] 刑同京, 章廉. Th 类细胞极化群体的基础与临床[M]. 军事医学科学技术出版社, 2002, 61-62.
- [8] 郑骏年. Fas, FasL 与淋巴细胞凋亡[J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 1999, 20(4): 162-165.
- [9] Doering J, Begue B, Lentze MJ, et al. Induction of T lymphocyte apoptosis by sulphalazine in patients with Crohn's disease[J]. *Gut*, 2004, 53(11): 1632-1638.
- [10] Souza HS, Tortori CJ, Casteol-Branco Mt, et al. Apoptosis in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease: evidence of altered expression of FasL and perforin cytotoxic pathways[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2005, 20(3): 277-286.
- [11] Bu P, Keshavarzian A, Stone DD, et al. apoptosis; one of the mechanisms that maintains unresponsiveness of the intestinal mucosal immune system[J]. *Immunol*, 2001, 166(10): 6399-403.
- [12] Sturm A, Leite AZ, Danese S, et al. Divergent cell cycle kinetics underline the distinct functional capacity of mucosal T cells in Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Gut*, 2004, 53(11): 1624-1631.
- [13] Ouyang H, Furukawa T, Abe T, et al. The BAX gene, the promoter of apoptosis, is mutated in genetically unstable cancers of the colorectum, stomach, and endometrium[J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(4): 1071-1074.
- [14] 张文俊, 许国铭, 李兆中, 等. 细胞凋亡调控蛋白 Bcl-2 和 Bax 在溃疡性结肠炎表达的研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2003, 23(3): 189-192.
- [15] 张涛, 谢建群. 清肠栓对大鼠溃疡性结肠炎血清白介素-1 $\beta$  影响的研究[J]. *江西中医学院学报*, 2006, 18(2): 57-58.
- [16] 谢建群, 郑昂, 吴焕金. 中药治疗溃疡性结肠炎实验研究概况[J]. *江西中医学院学报*, 2004, 16(1): 76-80.

(收稿日期: 2007-05-29)