

# 世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



**2/2004**

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,  
2003年百种中国杰出学术期刊,  
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学  
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.  
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,  
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,  
俄罗斯《文摘杂志》收录.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 <sup>ras</sup> , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H <sub>22</sub> 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和c-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

## 临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

## 封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响  
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

## 国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW  
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting  
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005  
November 11-15, 2005  
[isgcon2005@yahoo.co.in](mailto:isgcon2005@yahoo.co.in)  
[www.isgcon2005.com](http://www.isgcon2005.com)
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course  
November 18-19, 2005  
[www.asge.org/education](http://www.asge.org/education)
- II Latvian Gastroenterology Congress  
November 29, 2005  
[gec@stradini.lv](mailto:gec@stradini.lv)  
[www.gastroenterologs.lv](http://www.gastroenterologs.lv)
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases  
December 1-3, 2005  
[c.chase@imedex.com](mailto:c.chase@imedex.com)  
[www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm](http://www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm)
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus  
February 22-25, 2006  
[isde@sapmea.asn.au](mailto:isde@sapmea.asn.au)  
[www.isde.net](http://www.isde.net)

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
陈可冀 题写版权刊名  
(半月刊)

创刊 1993-01-15  
改刊 1998-01-25  
出版 2004-02-15  
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社  
100023, 北京市2345信箱  
E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901  
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局  
国外: 中国国际图书贸易总公司  
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
(100023, 北京市2345信箱)  
电话: 010-85381901  
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

### 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079  
CN 14-1260/R

邮发代号  
82-262

国外代号  
M 4481

国内定价  
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证  
1401004000050

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

# 细胞凋亡与肝移植免疫耐受

刘 静, 汪 爽, 高 毅, 孙尔维

刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院移植科 广东省广州市 510282  
国家自然科学基金资助, No. 39970705  
项目负责人: 孙尔维, 510282, 广东省广州市工业大道 253 号, 中国人民解放军第一军医大学珠江医院移植科. ewsun@263.net  
电话: 020-61643402 传真: 020-6164778  
收稿日期: 2002-03-05 接受日期: 2002-09-12

## 摘要

终末期肝病的发病率很高, 在亚洲尤其突出, 肝移植是其治疗的有效手段. 如何诱导肝移植免疫耐受是免疫学工作者及临床医师遇到的免疫学理论和临床现实问题. 细胞凋亡是近 10 a 来研究的热点问题. 本文主要介绍细胞凋亡的概念, 形态学的改变, 检测方法, 肝移植免疫耐受的特殊性, 细胞凋亡与肝移植免疫耐受、排斥反应的关系等研究现状. 强调了 T 细胞凋亡诱导肝移植免疫耐受.

刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维. 细胞凋亡与肝移植免疫耐受. 世界华人消化杂志 2004;12(2):446-449

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/446.asp>

## 0 引言

细胞凋亡是细胞和组织的生理学基础, 是细胞在生理状态下特征性死亡形式, 在移植免疫中发挥极其重要的作用. 细胞凋亡与肝移植排斥及免疫耐受之间关系密切, 深入研究细胞凋亡与肝移植免疫的作用机制, 将对解决肝移植的免疫理论问题, 提高肝移植长期存活率具有重大的理论和实际意义.

## 1 细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis), 是由多基因控制的细胞自主性死亡方式. 1972 年英国的 Kerr 首先提出凋亡的概念<sup>[1]</sup>. 细胞凋亡与调控机体发育, 维护内环境稳定、肿瘤、病毒感染、免疫密切相关. 有文献称细胞凋亡又叫程序化细胞死亡(programmed cell death, PCD). 实际上二者并不完全相同, 前者主要是形态学概念, 而后者强调的是功能性概念.

1.1 细胞凋亡形态学改变 细胞凋亡的形态变化与坏死截然不同, 主要表现在: (1)细胞核内染色质浓缩形成不均一点状结构; (2)细胞膜微绒毛及细胞间连接复合体消失; (3)内质网、高尔基体及核膜膨大形成泡状结构与细胞膜融合; (4)可见典型的凋亡小体: 他由细胞膜包被结构尚完整的细胞器(线粒体等)及核碎片形成, 并很快被邻近细胞吞噬<sup>[2]</sup>. 以上变化可通过染色, 在光镜、荧光显微镜及电镜下观察到, 其中电镜是定性检测细胞凋

亡的可靠手段之一. 但形态学观察方法均很难准确鉴定和量化凋亡的发生情况.

1.2 生物化学特征 (1)凋亡的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增高. (2)  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  依赖性内源性核酸内切酶活化引起的 DNA 降解, 这是细胞凋亡的显著特征, 是确证细胞凋亡的重要依据.

1.3 检测方法 目前细胞凋亡的常用检测方法有: (1)形态学方法如光镜、电镜; (2)电泳法. (3)免疫学方法. (4)分子生物学方法如: 原位缺口翻译法(ISNT)、脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记技术(TUNEL)、流式细胞术(FCM)等. 以上方法均为细胞凋亡的研究提供了良好工具<sup>[3]</sup>.

1.4 细胞凋亡的基因调控 随着现代免疫学及分子生物学技术的不断发展, 细胞凋亡的基因调控研究逐渐深入. 近期研究表明: 许多信号途径参与细胞凋亡的调节, 其中死亡受体途径中的 Fas/FasL 信号途径占据重要地位. Fas 属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)和神经生长因子受体(NGFR)超家族, 按人白细胞分化抗原分类又称 CD95, 与 APO-1 抗原为同种蛋白质. Fas 抗原的天然配体 FasL 属于 TNF 家族成员<sup>[4]</sup>. Itoh et al<sup>[5]</sup>研究证实: Fas 是由 325 个氨基酸(aa)组成的  $M_r$  45 000 的 I 型膜蛋白, 其膜内区有一段 aa 序列与 TNFR 膜内区高度同源, 具有传导“死亡信号”的作用, 称为死亡结构域. FasL 是  $M_r$  40 000 的 II 型膜蛋白, 其胞外区约有 150 aa 与 TNF 家族成员同源. Fas 蛋白表达于心脏、肝脏、肺脏、睾丸等多种组织中; 另外, 激活的成熟淋巴细胞以及感染的淋巴细胞 Fas 表达增高, 人体部分肿瘤细胞也有 Fas 表达<sup>[6]</sup>. 最初认为 FasL 仅表达在活化的 T 细胞上, 且 Th1 克隆的表达高于 Th2 克隆. FasL 及其可溶形式 sFasL 均可与 Fas 阳性靶细胞结合, 通过一系列级联反应, 最终导致 Fas 阳性靶细胞凋亡. sFas 与 FasL 虽然有很高的亲和力, 可同膜型 Fas 竞争结合 FasL, 但不引起凋亡, 起到间接抑制凋亡的作用; sFas 和 sFasL 的作用也可能是体内细胞凋亡的一种调节方式<sup>[7]</sup>.

除 Fas 家族外, 细胞凋亡还受 Bcl-2 家族、c-myc 家族、p53、白介素 1 $\beta$  转换酶(ICE)等多种凋亡相关基因的调控. 在 Bcl-2 家族中, Bcl-2 及 Bcl-xl 抑制细胞凋亡, 而 Bax 和 Bad 可促进细胞凋亡, 并发现 Fas 系统诱导细胞凋亡与 Bcl-2 的低表达相偶联; c-myc 癌基因的表达既能促进细胞的增生, 也能诱导细胞凋亡; p53 是一种抑癌基因, 可通过抑制 Bcl-2 转录促进 Bax 转录发挥促细胞凋亡作用; ICE 可激活白介素 1 $\beta$  导致细胞凋



亡, 其作用可受 Bcl-2 基因的控制. 另外, 干扰素 (IFN)、白介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子也参与细胞凋亡的调控<sup>[8]</sup>.

## 2 肝移植免疫耐受

肝脏是移植免疫中的特殊器官, 具有“肝免疫耐受性”, 肝移植排斥反应的发生率及程度较其他器官移植低<sup>[9]</sup>. 在部分大鼠<sup>[10]</sup>和猪<sup>[11]</sup>及许多小鼠<sup>[12]</sup>的肝移植模型中, 在不用任何免疫抑制剂的情况下也能够成功诱导供者特异性耐受. 在狗、狒狒和人的肝移植中排斥反应较易控制. 肝移植还可以用来保护其他器官移植, 如肾移植、心脏移植, 显著延长移植物的存活时间<sup>[13]</sup>. 但肝脏与角膜和睾丸的免疫赦免性不同, 肝移植排斥反应较常见. 肝仅为“免疫特惠”器官. 肝移植的免疫耐受具有其独特性, 为外周的分离耐受<sup>[14]</sup>. 肝移植免疫耐受的形成可能与肝脏的组织解剖学特点<sup>[15]</sup>、可溶性 MHC I 类抗原<sup>[16-17]</sup>及细胞因子<sup>[18-19]</sup>的作用、嵌合状态的形成<sup>[20-21]</sup>、肝脏未成熟树突状细胞与枯否氏细胞的作用<sup>[22-23]</sup>、调节性 T 细胞的作用<sup>[24-25]</sup>及细胞凋亡等相关.

## 3 凋亡细胞与肝脏免疫耐受

3.1 免疫耐受中存在细胞凋亡 1996 年 Griffith et al<sup>[26]</sup> 研究向眼前房注射抗原后细胞死亡与免疫耐受诱导的关系, 指出在赦免器官的免疫耐受中 CD95 介导了淋巴细胞的凋亡; 免疫赦免不是一个被动过程, 而是导致细胞死亡和免疫耐受的主动过程. 不仅在免疫耐受中细胞凋亡存在, 而且, Qian et al<sup>[27]</sup>发现用 MHC 不相配小鼠行肝移植, 受鼠自然的接受移植肝, 注射 IL-2 诱导排斥反应后, 毒性 T 细胞的凋亡减少, 而毒性 T 细胞的活力提高, 认为: T 细胞的删除, 导致肝的自然不被排斥; 作用于移植物的毒性 T 细胞的凋亡是引起小鼠肝移植分离免疫耐受的基本机制. Meyer et al<sup>[28]</sup>用大鼠和小鼠进行肝和小肠移植后认为: 细胞凋亡既在排斥反应中出现, 又在免疫耐受中出现; T 淋巴细胞的激活与移植物质细胞的凋亡有关, T 细胞的失活似乎导致毒性 T 细胞的凋亡和特殊的免疫耐受; 细胞凋亡可以作为调节免疫的一个仪器.

Fas/FasL 途径是细胞凋亡的重要调节方式. Famularo et al<sup>[29]</sup>报道 Fas/FasL 的相互作用是克隆删除、免疫耐受、赦免、在免疫反应中 T 细胞增生的控制、毒性 T 细胞的杀伤一个主要机制, 确信通过调节 Fas/FasL 的表达必将适合治疗与此有关的免疫参与的疾病. Tagawa et al<sup>[30]</sup>报道由 Fas 导致肝细胞凋亡引起 ConA- 肝炎模型中, IFN- $\gamma$  起中心作用. Solary et al<sup>[31]</sup> 研究肿瘤与细胞凋亡的关系时, 报道 FasL 的表达数量决定肿瘤细胞是被机体清除还是耐受. 低剂量的细胞毒性药物增加肿瘤细胞 Fas 表达, 从而改善了通过免疫细胞清除肿瘤细胞. Li et al<sup>[32]</sup>报道 Fas 对同种移植物的耐受不是必不可少的. 在 IL-2 依赖性的同种移植物免疫耐受机制中, Fas 介导的细胞

凋亡不是中心环节. Li et al<sup>[33]</sup>报道通过 FasL 基因转染的肝移植, 观察大鼠的生存期明显延长, 认为 FasL 表达的移植肝被受者免疫系统所保护. 国内外学者普遍认为角膜 FasL 的表达对于维持角膜免疫赦免具有非常重要的作用<sup>[34]</sup>, 其可能机制为: Fas 与 FasL 相互作用引起 T 淋巴细胞凋亡, 降低免疫排斥反应发生率.

3.2 T 细胞的凋亡导致免疫耐受 Bohmig et al<sup>[35]</sup>用一种短链脂肪酸下调了抗原提呈细胞 (APC) 的共刺激分子的表达, 使 T 细胞不能活化, 导致 T 细胞凋亡. Pender et al<sup>[36]</sup>提出: 在靶器官中对自身的和对同种反应的 T 细胞活化诱导细胞凋亡是免疫耐受的主要发生机制, 进一步分析指出: 已活化的自身反应 T 细胞当进入靶器官时, 主要由非专职 APC 使之再活化, 在产生明显的靶器官损害之前通过 Fas (CD95) 途径由活化诱导凋亡而被删除, 这是因为与 Bcl-2 相关的抗凋亡蛋白通过抑制 CD95 途径引起细胞凋亡, 再活化的 T 细胞不能从抗凋亡蛋白的表达已上调的非专职 APC 获得足够的共刺激分子. 而在周围淋巴器官, 情况相反, T 细胞由专职 APC 再活化, 产生足够的共刺激分子, 导致抑制经 CD95 途径引起凋亡的与 Bcl-2 相关的蛋白表达上调, 从而允许 T 细胞以记忆 T 细胞存活、增值. 他用活化导致针对同种移植 T 细胞的凋亡来解释同种移植物的自然不被排斥, 也用以解释 MHC 不相符合的肝移植不发生排斥.

以上观点虽然能较好地解释器官移植的免疫耐受, 但不能解释皮肤、心脏、肾脏移植的耐受不如肝移植容易诱导和肝移植的特殊性. Crispe et al<sup>[37]</sup>认为肝脏是细胞死亡的“坟墓”, 即肝脏是清除活化、凋亡 T 细胞的场所, 凋亡细胞在肝内的聚集是一主动过程, 肝脏的血窦内皮细胞 (LSEC)、枯否氏细胞 (KCs) 和肝细胞均能够诱导细胞凋亡. Lu et al<sup>[38]</sup>发现移植肝内可迁徙的 DC 能表达 FasL, 从而诱导同种异体反应的活化 T 细胞的凋亡. Weller et al<sup>[39]</sup>发现肝脏分泌的转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 可以诱导 T 细胞凋亡, 可能也参与了调节 T 细胞的反应. 这些有助与解释肝移植免疫耐受的特殊性, 如“分离免疫耐受”.

近年研究表明 APC 的抗原提呈能力不是一成不变的, 而是与 APC 的成熟程度和受刺激状况密切相关<sup>[40]</sup>. 在炎症因子作用下, APC 的 MHC II 合成增加、半衰期延长、结合抗原能力增强, 同时提供共刺激信号的能力大大加强<sup>[41-42]</sup>. 而在 IL-10 的作用下, APC 共刺激信号弱表达并能诱导免疫耐受<sup>[43]</sup>. 这表明细胞因子在调节 APC 的抗原提呈能力及免疫反应方向等方面起着至关重要的作用.

在同种异体移植时给予供体凋亡细胞, 受体的 APC 在一些特异性的凋亡细胞的识别和结合受体如 CD36、CD14、 $\alpha v \beta 3$  等的协助下迅速吞噬凋亡细胞, 以免细胞破裂损伤周围组织<sup>[44-46]</sup>. 我们推测凋亡细胞由于能快速被 APC 吞噬, 凋亡细胞上的抗原将被浓集在 APC 内, 因而能够短时提供大量供者抗原, 有效地被提呈; 而凋

亡细胞通过其主动的调节免疫反应的作用,使APC调节细胞因子由TH1型(如:IL-12、TNF- $\alpha$ )向TH2型(如:IL-10)转化,并形成局部的高浓度.凋亡细胞造成局部的免疫抑制环境,使受体APC共刺激信号表达被抑制,抑制了T细胞的激活,使相应的T细胞克隆灭能,从而诱发供体特异性的免疫耐受<sup>[47-48]</sup>.T细胞凋亡引起移植免疫耐受的观点已得到多数学者的赞同.

最近Sun et al<sup>[48]</sup>提出了一个新观点:肝脏是特异性地吞噬凋亡细胞的场所,凋亡细胞有局部免疫抑制作用,吞噬了凋亡细胞的肝脏抗原提呈细胞在局部免疫抑制的环境下提呈抗原给T细胞,而诱导了对被吞噬抗原的免疫耐受.以上观点能较好地解释肝移植免疫耐受的特殊性,值得引起重视.

#### 4 细胞凋亡与排斥反应

Krams et al<sup>[49]</sup>用大鼠肝移植模型,检测肝酶、单核细胞肝脏浸润、肝脏病理、细胞凋亡变化后,1995年首次提出在肝移植排斥反应中,细胞凋亡可以是细胞坏死机制之一,证实了以前描述的细胞因子在细胞凋亡中的作用在器官移植的排斥反应和免疫相关性疾病中,细胞凋亡普遍存在<sup>[29, 50-53]</sup>,排斥反应时,器官组织的实质细胞发生凋亡.

#### 5 细胞凋亡在肝移植免疫中的临床意义

在同种器官移植免疫中,细胞凋亡发挥双刃剑作用.当宿主T细胞凋亡,可诱导免疫耐受;另一方面,免疫排斥反应发生时,移植细胞发生凋亡.所以可从两方面着手为移植排斥反应防治提供新的策略:(1)预防移植细胞凋亡,减少移植损伤;(2)促进受体反应性T淋巴细胞凋亡,维持免疫赦免、诱导移植耐受.

在同种器官移植中某些高表达FasL的器官(如:角膜、睾丸)易于诱导免疫耐受,而其他一些器官则不易诱导耐受.这一现象已引起各国学者注意,并着手通过基因工程技术使某一器官特异表达FasL,诱导免疫耐受<sup>[54]</sup>.最近研究表明,临床上部分新型药物可通过细胞凋亡途径发挥免疫抑制作用.Bcl-xl能阻止Fas介导的凋亡,而FK506可通过下调Bcl-xl的表达明显增强T淋巴细胞的凋亡,并可增强AICD的作用,清除活化的T淋巴细胞,发挥免疫抑制效能<sup>[55]</sup>.Migita et al<sup>[56]</sup>通过体外实验观察CsA和FK506对SEB诱导的活化T细胞的凋亡情况,结果表明,FK506可下调Bcl-xl的表达,促进T淋巴细胞的凋亡,而CsA则不能.CsA可通过调节Bcl-2基因的表达式,使细胞毒T淋巴细胞发生凋亡,从而防治移植抗原引发的排斥反应<sup>[57]</sup>.

总之,细胞凋亡在参与肝移植免疫耐受及移植排斥反应中具有重要意义.对该领域的不断深入研究,在器官移植,尤其是肝移植排斥反应的防治、免疫耐受的诱导等方面前景广阔.

#### 6 参考文献

- 1 龚非力. 医学免疫学. 第1版. 北京: 科学出版社, 2000:258-272
- 2 Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis, its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994;73:2013-2026
- 3 Gavriely Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death *in situ* via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992;119:493-501
- 4 Suda T, Nagata S. Purification and characterization of the Fas-ligand that induces apoptosis. *J Exp Med* 1994;179:873-879
- 5 Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, Hase A, Seto Y, Nagata S. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991;66:233-243
- 6 Behrmann I, Walczak H, Krammer PH. Structure of the human APO-1 gene. *Eur J Immunol* 1994;24:3057-3062
- 7 Friesen C, Herr I, Krammer PH, Debatin KM. Involvement of the CD95 (APO-1/FAS) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. *Nat Med* 1996;2:574-577
- 8 Itoh N, Tsujimoto Y, Nagata S. Effect of bcl-2 on Fas antigen-mediated cell death. *J Immunol* 1993;151:621-627
- 9 Calne RY. Immunological tolerance--the liver effect. *Immunol Rev* 2000;174:280-282
- 10 Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H. Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet* 1990;336:519-523
- 11 Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM, Binns RM, Davies DA. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969;223:472-476
- 12 Qian S, Demetris AJ, Murase N, Rao AS, Fung JJ, Starzl TE. Murine liver allograft transplantation: Tolerance and donor cell chimerism. *Hepatology* 1994;19:916-924
- 13 Rasmussen A, Davies HF, Jamieson NV, Evans DB, Calne RY. Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival. *Transplantation* 1995;59:919-921
- 14 Qian S, Lu L, Li Y, Fu F, Li W, Starzl TE, Thomson AW, Fung JJ. Apoptosis of graft-infiltrating cytotoxic T cells: a mechanism underlying "split tolerance" in mouse liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:1168-1169
- 15 Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev* 2000;174:21-34
- 16 Davies HS, Pollard SG, Calne RY. Soluble HLA antigens in the circulation of liver graft recipients. *Transplantation* 1989;47:524-527
- 17 Qian S, Fu F, Li Y, Lu L, Rao AS, Starzl TE, Thomson AW, Fung JJ. Impact of donor MHC class I or class II antigen deficiency on first and second-set rejection of mouse heart or liver allografts. *Immunology* 1996;88:124-129
- 18 Thai NL, Fu F, Qian S, Sun H, Gao L, Wang SC, Demetris AJ, Woo J, Thomson AW, Duquesnoy RJ, Fung JJ. Cytokine mRNA profiles in murine orthotopic liver transplantation: Graft rejection is associated with augmented Th1 function. *Transplantation* 1995;59:274-281
- 19 Thai NL, Li Y, Fu F, Qian S, Demetris AJ, Duquesnoy RJ, Fung JJ. Interleukin-2 and interleukin-12 mediate distinct effector mechanisms of liver allograft rejection. *Liver Transplant Surg* 1997;3:118-129
- 20 Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, Ildstad S, Ricordi C, Trucco M. Cell migration, chimerism and graft acceptance. *Lancet* 1992;339:1579-1582
- 21 Meyer D, Löffler S, Otto C, Czub S, Gassel HJ, Timmermann W, Thiede A, Ulrichs K. Donor-derived alloantigen-presenting cells persist in the liver allograft during tolerance induction. *Transpl Int* 2000;13:12-20
- 22 Thomson AW, Drakes ML, Zahorchak AF, O'Connell PJ, Steptoe RJ, Qian S, Lu L. Hepatic dendritic cells: immunobiology and role in liver transplantation. *J Leukoc Biol* 1999;66:322-330
- 23 Khanna A, Morelli AE, Zhong C, Takayama T, Lu L, Thomson AW. Effects of liver-derived dendritic cell progenitors on Th1- and Th2-like cytokine responses *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 2000;164:1346-1354
- 24 Zhai Y, Kupiec-Weglinski JW. What is the role of regulatory T cells in transplantation tolerance? *Cur Opin Immunol* 1999;11:

- 497-503
- 25 Knoop M, Pratt JR, Hutchinson IV. Evidence of alloreactive T suppressor cells in the maintenance phase of spontaneous tolerance after orthotopic liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1994;57:1512-1515
  - 26 Griffith TS, Yu X, Herndon JM, Green DR, Ferguson TA. CD95-induced apoptosis of lymphocytes in an immune privileged site induces immunological tolerance. *Immunity* 1996;5:7-16
  - 27 Qian S, Lu L, Fu F, Li Y, Li W, Starzl TE, Fung JJ, Thomson AW. Apoptosis within spontaneously accepted mouse liver allografts: evidence for deletion of cytotoxic T cell and implications for tolerance induction. *J Immunol* 1997;158:4654-4661
  - 28 Meyer D, Baumgardt S, Loeffler S, Czub S, Otto C, Gassel HJ, Timmermann W, Thiede A, Ulrichs K. Apoptosis of T lymphocytes in liver and /or small bowel allografts during tolerance induction. *Transplantation* 1998;66:1530-1536
  - 29 Famularo G, Nucera E, Marcellini S, De Simone C. Fas/Fas ligand on the road: an apoptotic pathway common to AIDS, autoimmunity, lymphoproliferation and transplantation. *Med Hypotheses* 1999;53:50-52
  - 30 Tagawa Y, Sekikawa K, Iwakura Y. Suppression of concanavalin A-induced hepatitis in IFN-gamma (-/-) mice, but not in TNF-alpha (-/-) mice: role for IFN-gamma in activating apoptosis of hepatocytes. *J Immunol* 1997;159:1418-1428
  - 31 Solary E, Micheau O, Dimanche-Boitrel MT, Martin F. The Fas/Fas-ligand system: implications in the antitumor immune response and in the activity of cytotoxic agents. *Bull Cancer* 1998;85:685-694
  - 32 Li XC, Li Y, Dodge I, Wells AD, Zheng XX, Turka LA, Strom TB. Induction of allograft tolerance in the absence of Fas-mediated apoptosis. *J Immunol* 1999;163:2500-2507
  - 33 Li XK, Okuyama T, Tamura A, Enosawa S, Kaneda Y, Takahara S, Funashima N, Yamada M, Amemiya H, Suzuki S. Prolonged survival of rat liver allografts transfected with Fas ligand-expressing plasmid. *Transplantation* 1998;66:1416-1423
  - 34 Rocha G, Deschenes J, Rowsey JJ. The immunology of corneal graft rejection. *Crit Rev Immunol* 1998;18:305-325
  - 35 Bohmig GA, Krieger PM, Saemann MD, Wenhardt C, Pohanka E, Zlabinger GJ. N-butyrate downregulates the stimulatory function of peripheral blood-derived antigen-presenting cells: a potential mechanism for modulating T-cell responses by short-chain fatty acids. *Immunology* 1997;92:234-243
  - 36 Pender MP. Activation-induced apoptosis of autoreactive and alloreactive T lymphocytes in the target organ as a major mechanism of tolerance. *Immunol Cell Biol* 1999;77:216-223
  - 37 Crispe IN, Dao T, Klugewitz K, Mehal WZ, Metz DP. The liver as a site of T-cell apoptosis: graveyard, or killing field? *Immunol Rev* 2000;174:47-62
  - 38 Lu L, Qian S, Herschberger PA, Rudert WA, Lynch DH, Thomson AW. Fas ligand (CD95L) and B7 expression on dendritic cells provide counter-regulatory signals for T cell survival and proliferation. *J Immunol* 1997;158:5676-5684
  - 39 Weller M, Constam DB, Malipiero U, Fontana A. Transforming growth factor-beta 2 induces apoptosis of murine T cell clones without down-regulating bcl-2 mRNA expression. *Eur J Immunol* 1994;24:1293-1300
  - 40 Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-252
  - 41 Pierre P, Turley SJ, Gatti E, Hull M, Meltzer J, Mirza A, Inaba K, Steinman RM, Mellman I. Developmental regulation of MHC class II transport in mouse dendritic cells. *Nature* 1997;388:787-792
  - 42 Cella M, Engering A, Pinet V, Pieters J, Lanzavecchia A. Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. *Nature* 1997;388:782-787
  - 43 De Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997;27:1229-1235
  - 44 Savill J. Apoptosis. Phagocytic docking without Shocking. *Nature* 1998;392:442-443
  - 45 Savill J, Dransfield I, Hogg N, Haslett C. Vitronectin receptor-mediated phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Nature* 1990;343:170-173
  - 46 Albert ML, Pearce SF, Francisco LM, Sauter B, Roy P, Silverstein RL, Bhardwaj N. Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via  $\alpha\beta 3$  and CD36, and cross-present antigen to cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med* 1998;188:1359-1368
  - 47 Kitajima T, Ariizumi K, Bergstresser PR, Takashima A. Ultraviolet B radiation sensitizes a murine epidermal dendritic cell line (XS52) to undergo apoptosis upon antigen presentation to cells. *J Immunol* 1996;157:3312-3316
  - 48 Sun EW, Shi YF. Apoptosis: the quiet death silences the immune system. *Pharmacol Ther* 2001;92:135-145
  - 49 Krams SM, Egawa H, Quinn MB, Villanueva JC, Garcia-Kennedy R, Martinez OM. Apoptosis as a mechanism of cell death in liver allograft rejection. *Transplantation* 1995;59:621-625
  - 50 Laine J, Etelamaki P, Holmberg C, Dunkel L. Apoptotic cell death in human chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1997;63:101-105
  - 51 Sedivy R, Gollackner B, Casati B, Mittlböck M, Kaserer K, Steininger R, Wrba F. Apoptotic hepatocytes in rejection and vascular occlusion in liver allograft specimens. *Histopathology* 1998;32:503-507
  - 52 Blankenberg F, Ohtsuki K, Strauss HW. Dying a thousand deaths. Radionuclide imaging of apoptosis. *Q J Nucl Med* 1999;43:170-176
  - 53 Lai JH, Ho LJ, Lu KC, Chang DM, Shiao MF, Han SH. Western and Chinese antirheumatic drug-induced T cell apoptotic DNA damage uses different caspase cascades and is independent of Fas/Fas ligand interaction. *J Immunol* 2001;166:6914-6924
  - 54 Kabelitz D. Apoptosis, graft rejection, and transplantation tolerance. *Transplantation* 1998;65:869-875
  - 55 Migita K, Origuchi T, Kawabe Y, Tominaga M, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. FK506 markedly enhances apoptosis of antigen-stimulated peripheral T cells by down-regulation of Bcl-xL. *Transplantation* 1999;68:1018-1023
  - 56 Migita K, Eguchi K. FK506-Mediated T-cell apoptosis induction. *Transplant Proc* 2001;33:2292-2293
  - 57 Labalette M, Queyrel V, Masy E, Noel C, Pruvot FR, Dessaint JP. Implication of cyclosporine in up-regulation of Bcl-2 expression and maintenance of CD8 lymphocytosis in cytomegalovirus-infected allograft recipients. *Transplantation* 1995;59:1714-1723





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

