

# 原发性胆汁性肝硬化患者CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>树突状细胞与肝功能损伤的关系

李永哲, 胡朝军, 佟大伟, 张蜀澜, 刘定华

李永哲, 胡朝军, 佟大伟, 张蜀澜, 刘定华, 中国医学科学院  
中国协和医科大学 北京协和医院检验科 北京市 100730  
国家自然科学基金资助项目, No. 30471617  
国家863计划资助项目, No. 2002AA2Z2011  
通讯作者: 李永哲, 100730, 北京市东城区帅府园1号, 北京协和  
医院检验科, yongzhelipumch@yahoo.com.cn  
电话: 010-65295416 传真: 010-65295416  
收稿日期: 2005-12-29 接受日期: 2006-01-19

## Relations of peripheral blood CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells with hepatic injury in patients with primary biliary cirrhosis

Yong-Zhe Li, Chao-Jun Hu, Da-Wei Tong, Shu-Lan Zhang, Ding-Hua Liu

Yong-Zhe Li, Chao-Jun Hu, Da-Wei Tong, Shu-Lan Zhang, Ding-Hua Liu, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China  
Supported by National Science Foundation of China, No. 30471617, and the Foundation of National 863 Program, No. 2002AA2Z2011  
correspondence to: Yong-Zhe Li, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science, 100730 Beijing, China. yongzhelipumch@yahoo.com.cn  
Received: 2005-12-29 Accepted: 2006-01-19

## Abstract

**AIM:** To investigate the levels of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in the peripheral blood and their associations with hepatic injury in patients with primary biliary cirrhosis (PBC).

**METHODS:** The percentages of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in the peripheral blood from patients with PBC ( $n = 40$ ), other hepatic diseases ( $n = 40$ ) and normal individuals ( $n = 30$ ) were measured by flow cytometry.

**RESULTS:** The levels of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in patients with PBC were significantly lower than that in normal controls ( $0.087 2 \pm 0.008 2$  vs  $0.169 0 \pm 0.011 3$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.034 9 \pm 0.004 9$  vs  $0.064 3 \pm 0.005 4$ ,  $P < 0.01$ ). The ratios

of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in patients with severe hepatic injury were markedly lower in comparison with that of patients without severe hepatic injury ( $0.071 6 \pm 0.007 3$  vs  $0.124 2 \pm 0.009 4$ ,  $P < 0.01$ ;  $0.042 6 \pm 0.005 9$  vs  $0.061 7 \pm 0.006 1$ ,  $P < 0.01$ ). Furthermore, PBC patients with AMA-M2 positive had statistically lower levels of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> in peripheral blood than those with AMA-M2 negative did ( $0.076 1 \pm 0.005 1$  vs  $0.096 5 \pm 0.008 3$ ,  $P < 0.05$ ;  $0.046 6 \pm 0.006 9$  vs  $0.063 1 \pm 0.005 7$ ,  $P < 0.05$ ). Dynamically, we found the levels of CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in the same PBC patients were increased after treatment, while CD123<sup>+</sup> dendritic cells was notably increased ( $0.058 3 \pm 0.004 9$  vs  $0.032 1 \pm 0.004 1$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** The levels of peripheral blood CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells in patients with PBC are correlated with hepatic injury and serum anti-AMA-M2 antibody production. The dendritic cell subtypes CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup>, especially CD123<sup>+</sup>, may play crucial roles in the pathogenesis and progression of hepatic injury.

**Key Words:** Primary biliary cirrhosis; Dendritic cells; CD11c<sup>+</sup>; CD123<sup>+</sup>

Li YZ, Hu CJ, Tong DW, Zhang SL, Liu DH. Relations of peripheral blood CD11c<sup>+</sup> and CD123<sup>+</sup> dendritic cells with hepatic injury in patients with primary biliary cirrhosis. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(3):341-345

## 摘要

**目的:** 检测原发性胆汁性肝硬化(PBC)患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>, 探讨其与肝功能损伤及抗线粒体抗体亚型2(AMA-M2)抗体产生的关系。

**方法:** 流式细胞术检测PBC患者( $n = 40$ )外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例, 以40例肝脏疾病患者作为疾病对照组, 30例健康体检者作为正常对照组, 观察CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>树突状细胞与患者的肝功能指标及

## ■背景资料

近年来由于临床经验的积累和实验室诊断技术的进步, 发现我国人群中自身免疫性肝病患者逐渐增多。研究资料显示PBC患者体内针对丙酮酸脱氢酶复合体的自身反应性T细胞直接与发病机理有关或与最初的异常免疫反应有关, 在这些自身反应性T细胞的活化过程中树突状细胞起了关键作用。近年来的研究表明DC细胞与自身免疫性疾病有重要关系, 在一些自身免疫性疾病中CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>亚群有显著的改变。因此检测PBC患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>, 可探讨其在PBC发病机制中的可能作用。

## ■研究前沿

树突状细胞是具有刺激初级免疫反应、调节免疫应答和诱导免疫耐受的专职抗原提呈细胞,对调节T细胞免疫反应有重要作用,它参与抗原的识别、加工处理和提呈,是免疫反应中识别自我和非我的关键环节,其与免疫激活和免疫耐受关系密切,在调控机体细胞免疫和体液免疫方面起着重要作用。近年来对树突状细胞在系统性红斑狼疮、II型糖尿病以及自身免疫性肝炎等自身免疫性疾病发病机理中的作用的研究非常热门。本文检测原发性胆汁性肝硬化患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>,初步探讨其与肝功能损伤及抗线粒体抗体亚型2抗体产生的关系。

AMA-M2抗体产生的关系。

**结果:** PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例显著低于正常对照组( $0.087\ 2\pm\ 0.008\ 2$  vs  $0.169\ 0\pm\ 0.011\ 3$ ,  $P<0.01$ ;  $0.034\ 9\pm\ 0.004\ 9$  vs  $0.064\ 3\pm\ 0.005\ 4$ ,  $P<0.01$ )。肝功严重损伤的PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>及CD123<sup>+</sup>比例显著低于轻度损伤者( $0.071\ 6\pm\ 0.007\ 3$  vs  $0.124\ 2\pm\ 0.0094$ ,  $P<0.01$ ;  $0.042\ 6\pm\ 0.005\ 9$  vs  $0.061\ 7\pm\ 0.006\ 1$ ,  $P<0.01$ )。AMA-M2<sup>+</sup>患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例显著低于AMA-M2<sup>-</sup>患者( $0.076\ 1\pm\ 0.005\ 1$  vs  $0.096\ 5\pm\ 0.008\ 3$ ,  $P<0.05$ ;  $0.046\ 6\pm\ 0.006\ 9$  vs  $0.063\ 1\pm\ 0.005\ 7$ ,  $P<0.05$ )。经动态观察发现,同一PBC患者经过治疗后CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例增加,特别是CD123<sup>+</sup>明显高于治疗前( $0.058\ 3\pm\ 0.004\ 9$  vs  $0.032\ 1\pm\ 0.004\ 1$ ,  $P<0.01$ )。

**结论:** PBC患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例与肝功能损伤和血清抗AMA-M2抗体产生有密切关系。CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>的变化可能是导致肝功能损伤和病情发展及血清抗AMA-M2抗体产生的环节之一。

**关键词:** 原发性胆汁性肝硬化; 树突状细胞; CD11c<sup>+</sup>; CD123<sup>+</sup>

李永哲, 胡朝军, 佟大伟, 张蜀澜, 刘定华. 原发性胆汁性肝硬化患者CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>树突状细胞与肝功能损伤的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(3):341-345

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/341.asp>

## 0 引言

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种与自身免疫有关的慢性炎症性肝脏疾病,其发病机制十分复杂。有研究资料显示PBC患者体内针对丙酮酸脱氢酶复合体的自身反应性T细胞直接与发病机理有关或与最初的异常免疫反应有关<sup>[1-2]</sup>。在这些自身反应性T细胞的活化过程中树突状细胞(dendritic cells, DC)起了关键作用。树突状细胞是一种具有刺激初级免疫反应、调节免疫应答和诱导免疫耐受的专职抗原提呈细胞,也是唯一能够刺激静息型T细胞活化的细胞,对调节T细胞免疫反应有重要作用。DC参与抗原的识别、加工处理和提呈,是免疫反应中识别自我和非我的关键环节,其与免疫激活和免疫耐受关系密切,在调控机体细胞免疫和体液免疫方面起着重要作用<sup>[3-4]</sup>。树突状细胞主要分两群,浆细胞来源的主要表达

CD123<sup>+</sup>,与IL-8的产生密切相关。髓细胞来源的主要表达CD11c<sup>+</sup>,与IL-12及IL-2- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-10的产生有关<sup>[5]</sup>。近年来的研究表明DC细胞与自身免疫性疾病有重要关系<sup>[6-8]</sup>,而且在一些自身免疫性疾病中CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>亚群有显著的减少<sup>[9]</sup>。我们采用流式细胞术检测PBC患者外周血CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、NK、树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>细胞群比例,结合患者的肝功能指标及抗AMA-M2抗体进行分析,初步探讨树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>细胞群在PBC发病机制中可能的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 选择2004-12/2005-07北京协和医院住院和门诊PBC患者40例(女性34例,男性6例,年龄34-70岁,平均52岁),所有PBC患者均符合美国肝病学会2000年版PBC诊疗指南<sup>[10]</sup>。为了研究所测指标与发病机理的关系,我们选择了AMA-M2<sup>+</sup>者23例,AMA-M2<sup>-</sup>者17例,把患者分为肝功能严重损伤者18例(ALP和GGT两个都 $\geq 1.5$ 倍正常上限值,ALP正常值 $<1\ 833.7\ \text{ngat/L}$ ,GGT正常值 $<833.5\ \text{ngat/L}$ ),肝功能无明显损伤者22例(ALP或GGT $<1.5$ 倍正常上限值);动态观察20例。以40例其他肝脏疾病患者(甲型病毒性肝炎6例,乙型病毒性肝炎12例,丙型病毒性肝炎9,药物性肝炎4例,胆管炎4例,不明原因肝硬化5例)作为疾病对照组,30例性别年龄匹配的健康体检者作为正常对照组。均取2 mL全血,肝素钠抗凝,立即送检。

1.1.2 试剂 流式细胞术所用的抗体为: FITC-CD4/PE-CD8/PerCP-CD3; FITC-CD3/PE-CD16+CD56; FITC- Lin(CD13、CD14、CD15、CD19、CD20和CD56); PerCP-Anti-HLA-DR; PE-CD123(Anti-IL-3R $\alpha$ ); PE- CD11c; PE- Mouse IgG2 $\alpha$ ; PE- Mouse IgG1。溶血素为美国BD公司。流式细胞仪为美国贝克曼公司Coulter Epics ELITE Esp。

### 1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测细胞表面分子 新鲜肝素钠抗凝外周血100  $\mu\text{L}$ ,加20  $\mu\text{L}$ 相应抗体混匀,室温避光孵育20 min,加2 mL流式细胞仪专用红细胞裂解液,混匀,室温避光孵育10 min,1 200 r/min离心5 min,弃上清液,加2 mL磷酸盐缓冲液,混匀,1 000 r/min离心5 min,弃上清液,同法洗涤2次,加500  $\mu\text{L}$ 磷酸盐缓冲液,立即上机检测。树

表1 PBC患者与正常人组外周血各类细胞阳性百分率比较 (mean ± SD, %)

组别	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	NK	CD11c <sup>+</sup>	CD123 <sup>+</sup>
PBC患者组	4.87 ± 1.30	29.88 ± 1.36	28.77 ± 2.24 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.38	13.24 ± 1.54 <sup>b</sup>	0.087 2 ± 0.008 2 <sup>b</sup>	0.034 9 ± 0.004 9 <sup>b</sup>
正常对照组	6.18 ± 0.84	26.75 ± 1.24	23.64 ± 1.42	0.78 ± 0.24	20.69 ± 1.38	0.169 0 ± 0.011 3	0.064 3 ± 0.005 4

<sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 正常对照组.

表2 PBC组与其他肝脏疾病患者外周血各类细胞阳性百分率比较 (mean ± SD, %)

组别	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	NK	CD11c <sup>+</sup>	CD123 <sup>+</sup>
PBC患者组	4.87 ± 1.30	29.88 ± 1.36 <sup>b</sup>	28.77 ± 2.24 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.38	13.24 ± 1.54 <sup>a</sup>	0.087 2 ± 0.008 2	0.034 9 ± 0.004 9
其他肝病组	3.37 ± 1.42	21.61 ± 1.48	22.37 ± 1.56	2.12 ± 0.36	16.28 ± 1.64	0.072 6 ± 0.005 3	0.021 8 ± 0.006 4

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 其他肝脏病组.

表3 其他肝脏疾病患者与正常人组外周血各类细胞阳性百分率比较 (mean ± SD, %)

组别	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	NK	CD11c <sup>+</sup>	CD123 <sup>+</sup>
其他肝病组	3.37 ± 1.42 <sup>a</sup>	21.61 ± 1.48 <sup>a</sup>	22.37 ± 1.56	2.12 ± 0.36 <sup>b</sup>	16.28 ± 1.64 <sup>a</sup>	0.072 6 ± 0.005 3 <sup>b</sup>	0.021 8 ± 0.006 4 <sup>b</sup>
正常对照组	6.18 ± 0.84	26.75 ± 1.24	23.64 ± 1.42	0.78 ± 0.24	20.69 ± 1.38	0.169 0 ± 0.011 3	0.064 3 ± 0.005 4

<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01 vs 正常对照组.

突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>的测定: 每个标本测4管(CD11c<sup>+</sup>、CD11c<sup>+</sup>阴性对照、CD123<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>阴性对照), 每管加入100 μL全血、20 μL FITC-Lin和20 μL PerCP-Anti-HLA-DR, 然后分别在4管中加入20 μL CD11c<sup>+</sup>、CD11c<sup>+</sup>对照、CD123<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>对照混匀. 测定时以前向散色光(FSC)和测向散色光(SSC)设定R1排除细胞碎片, 再以Lin<sup>-</sup>设门R2, 然后分别以G2、G1作为CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>阴性对照设门R3, 测定CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>时, R3中即为分析的CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>树突状细胞亚群.

1.2.2 ELISA法检测血清抗线粒体抗体AMA-M2亚型, 德国欧蒙实验诊断试剂公司.

1.2.3 肝功能指标的检测 采用日本Olympus AU2700全自动生化仪.

**统计学处理** PBC患者与其他肝脏疾病对照组及正常组外周血细胞亚群及相关分子的表达水平差异采用Independent-Samples *t* test进行分析. 所有统计学处理均采用SPSS11.0统计软件进行分析.

## 2 结果

2.1 PBC患者与正常人外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例 PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例低于正常对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01, 表1).

2.2 PBC患者与其他肝脏疾病患者外周血树突状

细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例分析 PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例略高于其他肝脏疾病患者, 但差异无统计学意义(*P* > 0.05), CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>比例高于其他肝脏疾病患者, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), NK细胞比例低于其他肝脏疾病患者, 差异有统计学意义(*P* < 0.05, 表2).

2.3 其他肝脏疾病与正常人外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例 其他肝脏疾病患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例低于正常对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.01), CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>比例高于其他肝脏疾病患者(*P* < 0.01), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>和CD4<sup>+</sup>比例低于正常对照组(*P* < 0.05)(表3).

2.4 树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>异常与PBC患者肝功能损伤及AMA-M2抗体产生的关系 进一步的研究结果如表4, 试验发现肝功严重损伤的PBC患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例显著低于轻度损伤患者(*P* < 0.01). AMA-M2<sup>+</sup>患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例显著低于AMA-M2<sup>-</sup>患者(*P* < 0.05). 经动态观察20例患者(入院时和出院肝功能好转后)发现, 同一PBC患者经过治疗后CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>比例增加, 特别是CD123<sup>+</sup>明显高于治疗前(*P* < 0.01).

## 3 讨论

原发性胆汁性肝硬化(PBC)是一种自身免疫介导的慢性进行性肝病. 近年来由于临床经验的积累和实验室诊断技术的进步, 发现我国人群

### ■创新点

本文检测了原发性胆汁性肝硬化患者外周血树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>, 阐明了其与肝功能损伤及抗线粒体抗体亚型抗体产生的关系.



## ■应用要点

本次试验为进一步阐明树突状细胞亚群在PBC发病机制中的作用打下基础. 监测PBC患者外周血的树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>有助于了解PBC患者机体的免疫状态.

表4 各类PBC患者外周血CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、NK、CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>细胞阳性百分率 (mean ± SD, %)

组别	n	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> T	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	NK	CD11c <sup>+</sup>	CD123 <sup>+</sup>
肝功能严重损伤	18	4.63 ± 0.96	32.07 ± 1.42 <sup>b</sup>	30.64 ± 1.96	1.43 ± 0.64	10.43 ± 1.27 <sup>b</sup>	0.071 6 ± 0.007 3 <sup>b</sup>	0.042 6 ± 0.005 9 <sup>b</sup>
肝功能轻度损伤	22	5.79 ± 1.06	23.5 ± 1.31	28.58 ± 1.72	1.73 ± 0.58	21.25 ± 1.75	0.124 2 ± 0.009 4	0.061 7 ± 0.006 1
AMA-M2 <sup>-</sup>	17	5.60 ± 0.84	27.68 ± 1.09	25.20 ± 1.76 <sup>a</sup>	1.83 ± 0.48	15.57 ± 1.29	0.096 5 ± 0.008 3 <sup>a</sup>	0.063 1 ± 0.005 7 <sup>a</sup>
AMA-M2 <sup>+</sup>	23	4.53 ± 1.13	31.04 ± 1.27	34.08 ± 1.57	1.28 ± 0.61	12.04 ± 1.09	0.076 1 ± 0.005 1	0.046 6 ± 0.006 9
治疗前	20	3.94 ± 1.02 <sup>a</sup>	33.54 ± 1.41 <sup>b</sup>	32.73 ± 1.39 <sup>b</sup>	1.39 ± 0.59	11.32 ± 1.07 <sup>a</sup>	0.064 3 ± 0.005 3	0.032 1 ± 0.004 1 <sup>b</sup>
治疗后	20	5.43 ± 0.85	24.18 ± 1.11	25.42 ± 1.96	1.96 ± 0.47	19.47 ± 1.22	0.098 4 ± 0.008 5	0.058 3 ± 0.004 9

组内 vs <sup>a</sup>P<0.05; 组内 vs <sup>b</sup>P<0.01.

中PBC患者逐渐增多<sup>[11]</sup>. PBC发病机理非常复杂, 免疫紊乱发生在多个环节: T细胞的高度活化增生,大量的自身抗体产生, Th/Ts细胞的比例失调, 细胞因子的异常等多个免疫环节. 但最根本的环节乃在机体对自身抗原的耐受遭到破坏, 或机体免疫系统过度地递呈了某些抗原, 从而使童贞T细胞发展为反应性T细胞, 导致自身免疫性疾病. 在本次试验中我们发现PBC患者体内CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性T细胞比例明显降低, T细胞大量活化, 特别是CD8<sup>+</sup>T细胞群的比例显著增加. 而在这些自身反应性T细胞的活化过程中不同的DC细胞群有不同的刺激T细胞的能力<sup>[12]</sup>. 目前已明确两种不同类型的DC, 浆细胞来源的主要表达CD123<sup>+</sup>, 髓细胞来源的主要表达CD11c<sup>+</sup><sup>[13]</sup>. CD11c<sup>+</sup>活化后分泌大量IL-12及IL-2α、IL-1β、IL-6和IL-10, 驱使Th1分化, 而CD123<sup>+</sup>细胞活化后, 主要分泌大量IL-8, 诱导分化Th2. CD11c<sup>+</sup>、CD123<sup>+</sup>DC在自身免疫和获得性免疫中起着决定作用, 因此检测血中这些DC细胞亚群的成熟和功能可以很好的反映机体的免疫状态.

本次研究结果表明PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>细胞比例显著低于正常人, 研究结果与Hiasa *et al*<sup>[14]</sup>研究一致. 二者的降低必然导致Th1/Th2细胞群的分化比例失调, 从而使CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞群的比例严重紊乱, 体液免疫亢进, 产生大量抗AMA-M2抗体和针对丙酮酸脱氢酶复合体的特异性T细胞克隆的形成, 由此参与PBC患者的肝功能损伤及病情的发展. 研究还发现AMA-M2<sup>+</sup>组PBC患者外周血树突状细胞亚群CD123<sup>+</sup>比例显著低于AMA-M2<sup>-</sup>组, 由于CD123<sup>+</sup>细胞亚群能诱导Th2细胞分化, 从而产生免疫耐受, 当机体内该群细胞群减少, 必然导致免疫耐受的瓦解, 从而产生大量自身抗体. 由于该细胞群的减少, 使体内NK细胞不能很好地活化识别肝细胞内暴露的线粒体自身抗原, 从而导致大量针对该抗原的T细胞克隆形成导致肝功能损伤. 在本研究中表现为肝功能严重受损的PBC患

者NK细胞比例显著减低, 而CD8<sup>+</sup>T细胞比例显著增加. 对同一PBC患者进行动态观察发现经过治疗后的PBC患者外周血CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>细胞比例都有一定上升, 特别是CD123<sup>+</sup>比例升高有统计学意义. 同时治疗后NK细胞比例也有了显著升高, CD8<sup>+</sup>T细胞比例却比治疗前显著性降低, 患者的肝功能指标也有了很大改善. 因此认为在PBC患者的肝功能损伤及病情发展和抗AMA-M2抗体产生过程中CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>的变化可能起着重要作用.

由于PBC患者对自身抗原的耐受遭到破坏, 或机体免疫系统过度地递呈了某些抗原, 同时DC1/DC2可以对Th1/Th2应答进行精细调控, Th1/Th2细胞通过其分泌的细胞因子IFN-γ/IL-4作用于DC1/DC2, 影响DC1/DC2的发育及比例, 通过负反馈机制对Th1/Th2平衡进行精细调节, 从而可以使机体内Th1/Th2细胞处于稳态. 因此监测PBC患者外周血的树突状细胞亚群CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>有助于了解PBC患者机体的免疫状态.

## 4 参考文献

- 1 Nishio A, Keefe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 291-302
- 2 Ishibashi H, Nakamura M, Shimoda S. T cell immunity and primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 19-24
- 3 Kita H, Lian ZX, Van de Water J. Identification of HLA-A2-restricted CD8(+) cytotoxic T cell responses in primary biliary cirrhosis: T cell activation is augmented by immune complexes cross-presented by dendritic cells. *J Exp Med* 2002; 195: 113-23
- 4 Akbar SM, Yamamoto K, Miyakawa H. Peripheral blood T-cell responses to pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: role of antigen-presenting dendritic cells. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 639-646
- 5 Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K. Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 1996; 184: 747-752
- 6 Ishikawa S, Sato T, Abe M. Aberrant high expression of B lymphocyte chemokine (BLC/CXCL13) by

- C11b+CD11c<sup>+</sup> dendritic cells in murine lupus and preferential chemotaxis of B1 cells towards BLC. *J Exp Med* 2001; 193: 1393-1402
- 7 Scheinecker C, Zwolfer B, Koller M. Alterations of dendritic cells in systemic lupus erythematosus: phenotypic and functional deficiencies. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 856-865
- 8 Drakesmith H, Chain B, Beverley P. How can dendritic cells cause autoimmune disease? *Immunol Today* 2000; 21: 214-217
- 9 Hiasa Y, Akbar SM, Abe M. Dendritic cell subtypes in autoimmune liver diseases; decreased expression of HLA DR and CD123 on type 2 dendritic cells. *Hepatol Res* 2002; 22: 241-249
- 10 Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005-1013
- 11 张焱, 林进, 唐福林. 原发性胆汁性肝硬化的临床及病理分析. *中华风湿病学杂志* 2001; 5: 98-101
- 12 Osugi Y, Vuckovic S, Hart DN. Myeloid blood CD11c(+) dendritic cells and monocyte-derived dendritic cells differ in their ability to stimulate T lymphocytes. *Blood* 2002; 100: 2858-2866
- 13 Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-1186
- 14 Hiasa Y, Akbar SM, Abe M, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Dendritic cell subtypes in autoimmune liver diseases; decreased expression of HLA DR and CD123 on type 2 dendritic cells. *Hepatol Res* 2002; 22: 241-249

**■同行评价**

研究原发性胆汁性肝硬化患者CD11c<sup>+</sup>和CD123<sup>+</sup>树突状细胞及其与肝功能损伤的关系对于临床诊断和治疗有参考价值。

电编 张勇 编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006 年版权归世界胃肠病学杂志社

**• 消息 •****我国科技论文总数连续三年世界第五**

**本刊讯** 2004年度中国科技论文统计结果于2005-12-06在北京揭晓,与上一年度相比,我国科技论文SCI论文数增长15.2%,论文被引用篇数和次数分别增长4.4%和4.3%。更可喜的是,在过去十年间,我国论文被引用数已排在世界第14位,与上一年同一数据相比,位次提高了4位,

据介绍,2004年度《科学引文索引》(SCI)、《工程索引》(EI)和《科学技术会议录索引》(ISTP)共收录我国作者的论文111 356篇,比上年增加93 352篇,增长率为19.3%。我国科技论文占世界论文总数的6.3%,较上年增加1.2%,连续3年保持在世界第5位,前4位国家是美国、日本、英国和德国。根据生物医学专家的建议,今年在统计中新增加了美国《医学索引》(MEDLINE)检索系统,该系统是当今较权威的生物医学文献检索系统,我国大陆75种期刊被收录其中。

2004年度我国国内论文最多的学科仍是临床医学,基础医学名列第六。国内被引用次数最多的学科也是临床医学,基础医学名列第五。国际被引用论文篇数,基础医学与临床医学名列第八和第九。由于综合大学并校,高校论文产出前20位排名榜中已不见了医学院校,但在MEDLINE收录的高等院校排名中,仍可看到医学科技论文对综合大学论文排名的贡献。2004年排在SCI收录论文数第一的医疗机构是北京大学第一医院,解放军总医院在国内论文被引用次数、国内论文数和国际国内论文总数三个统计项目中,均名列医疗机构第一。

在同时公布的第四届中国百种杰出学术期刊中,22种医药卫生类期刊榜上有名。[摘自《健康报》(记者张荔子)]