

中医药调控髓源性抑制细胞的研究进展

孙士鹏 安 成 刘贵建

摘 要 髓源性抑制细胞(MDSC)是骨髓和脾脏中的骨髓生成途径产生的一组具有高度免疫抑制活性的不成熟异质性骨髓细胞,与机体自身免疫性疾病、细菌感染、病毒感染等疾病密切相关。MDSC的主要功能为通过抑制T细胞活化、促进Treg的增殖以及与巨噬细胞相互作用而减弱或抑制机体的免疫反应。中医认为阴阳失调是导致疾病的主要原因,因而中医药治疗疾病是以借助中药的偏性帮助机体维持阴阳平衡为目的和手段。免疫系统及其功能的阴阳平衡与免疫功能及其病理变化密切相关。近年来,研究发现多种中药及其活性成分能够调控MDSC的表达参与机体免疫调控来治疗肿瘤等多种疾病。本文就近年来中医药调控MDSC的相关研究进展做一综述。

关键词 中医药 髓源性抑制细胞 免疫抑制

中图分类号 R2;R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.037

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)是骨髓和脾脏中的骨髓生成途径产生的一组具有高度免疫抑制活性的不成熟异质性骨髓细胞^[1]。MDSC广泛参与到各种生理及病理性过程,在自身免疫性疾病、细菌感染、病毒感染等疾病的发生、发展过程中起到重要作用。MDSCs通过多种机制发挥免疫抑制作用,包括活性氧(ROS)、免疫调节细胞因子(如IL-10)、环氧合酶-2(COX2)、精氨酸酶-1(Arg1)、吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)以及消耗T细胞活化必需的物质等^[2]。MDSCs可以抑制急性炎症,但在慢性疾病中也能抑制宿主组织的免疫防御,从而损害组织内稳态。《黄帝内经》提出:“阴胜则阳病,阳胜则阴病;阳胜则热,阴胜则寒”。中医认为阴阳失调导致疾病的主要原因,免疫系统及其功能的阴阳属性与免疫功能及其病理变化密切相关,近年来研究发现,多种中药及其活性成分能够调控MDSC的表达,在机体免疫调节中起到重要作用。因而,通过对MDSC及其相关功能的分析以及中医药对其调控的研究有助于揭示中医药治疗疾病的理论内涵,本文就相关研究进展做一综述。

一、MDSC及其生物学功能

1. MDSC的特征性标志物及异质性分类:MDSC是一群异质性的骨髓细胞,虽然MDSC有其特征性的标志物,但是其异质性主要源于其表面标志物的复杂

表达模式和所处的位置。例如,小鼠MDSC特征性表达Gr-1(Ly6G/Ly6C)和CD11b(Mac-1),但是其异质性则根据Ly6G和Ly6C的表达差异分为单核样MDSC(CD11b⁺Ly6G^{low/-}Ly6C⁺)和粒细胞样MDSC(CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low})。在人体,MDSC的特征性标志物为CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁻,并且不表达谱系特异性CD3、CD56和CD19。其异质性则根据CD14和CD15的表达差异分为单核细胞样MDSC(M-MDSC, CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁻CD14⁺CD15⁻)、多形核样或称粒细胞样MDSC(PMN/Gr-MDSC, CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁻CD14⁻CD15⁺),以及早期MDSC(early-stage MDSC, eMDSC, CD14⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD15⁻)^[3]。PMN-MDSC和M-MDSC存在部分的功能重叠,但是这两群细胞在表型和形态上显著不同,并且各自具有独特的生理功能。

2. MDSC的生成、募集和活化:MDSC的生成主要是由骨髓和脾脏中的骨髓生成途径产生。在感染、应激和癌症等病理条件下,外周炎症刺激了集落刺激因子(CSF)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、趋化因子的分泌,在骨髓中引发了紧急的骨髓生成(也称为需求适应性骨髓生成),同时还能增加未成熟的髓系祖细胞和MDSC迁移到外周免疫位点(特别是脾脏)进行髓外骨髓生成^[4]。随后,MDSC释放到血液中,并被募集到受损的组织中受到相关炎症因子刺激后增殖和活化。MDSC的生成和募集调节较为复杂,Condamine等^[5]提出双信号模型来解释复杂的MDSC募集及调节过程。双信号模型认为第一信号为促进MDSC的扩增和募集,主要由慢性炎症产生的细胞因

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81641192);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81403192)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:孙士鹏,电子信箱:sunshipeng@gamyy.cn

子(如 IL-6)、生长因子(如粒细胞-巨噬细胞-结肠刺激 GM-CSF、巨噬细胞 CSF、粒细胞 CSF)介导,促进未成熟髓细胞(imature myeloid cells, IMC)的扩增并且通过转录激活子 3(Stat3)和转录激活子 5(Stat5)信号通路驱动 MDSC 的扩增;第二信号则为促进 MDSC 的活化,主要由促炎细胞因子 IFN- γ 、IL-1 β 、HMGB1、Toll 样受体等介导,通过包括 STAT1 和 NF- κ B 信号通路激活 MDSC 发挥免疫抑制机能。

3. MDSC 的生理功能:MDSC 主要生理功能是通过抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化、诱导调节性 T 细胞(Treg)增殖、阻断 NK 细胞的细胞毒性、阻断 T 淋巴细胞归巢所必需的 L-选择素(CD62L)在表达以及通过上调 IL-10 和下调 IL-12 的产生来抑制 T 细胞活化和与巨噬细胞相互作用而减弱免疫功能^[6,7]。ARG-1 是精氨酸循环(尿素循环)的关键酶,能够催化 L-精氨酸为尿素和 L-鸟氨酸;一氧化氮合成酶(iNOS)则能将 L-精氨酸氧化为 L-瓜氨酸和 NO。L-精氨酸是 T 细胞活化和分化所必需的营养物质,MDSC 通过产生 ARG-1、iNOS 消耗 L-精氨酸,L-精氨酸缺乏可导致 T 细胞受体(TCR)CD3 ζ 链合成受阻和 TCR 信号转导障碍,从而抑制 T 细胞增殖^[8]。此外,半胱氨酸也是 T 细胞活化的必需氨基酸,MDSC 的大量扩增亦可拮抗 T 细胞对微环境中半胱氨酸和胱氨酸的摄取,抑制 T 细胞活化^[9]。PMN-MDSCs 和 Mo-MDSC 两群细胞在表型和形态上显著不同,生理功能也存在显著差异。PMN-MDSCs 主要通过抗原特异性途径产生活性氧(ROS)来抑制抗原特异性 T 细胞反应。Mo-MDSC 主要通过诱导性 iNOS 产生大量的 NO、ARG-1 和免疫抑制性细胞因子(如 IL-10)来抑制抗原特异性和非特异性 T 细胞^[10]。NO 的半衰期比 ROS 的半衰期长,因而 M-MDSC 被认为比 Gr-MDSC 更具抑制性,并且 M-MDSC 不需要直接的细胞间接触来维持其抑制功能^[11]。

二、中医药调控髓源性抑制细胞的研究进展

最初 MDSC 的研究主要聚焦在肿瘤免疫领域,随着研究的深入,MDSC 被发现在病毒感染、细菌感染、寄生虫感染、创伤性应激和器官移植后的状态等多种疾病中发挥重要作用^[12,13]。近年来,中医药对 MDSC 调控也成为研究的热点,中药联合西药治疗疾病还可发挥协同效应。

1. 复方中药对 MDSC 的调控研究:阳和汤出自清代王洪绪的《外科症治全生集》,具有温阳补血,散寒通滞之功效,主要用于治疗“阴疽”,是温阳法的代表

方剂。现代多用于肿瘤、慢性骨髓炎、骨膜炎、慢性淋巴结炎、痛经等证属阳虚寒凝者。研究发现,阳和汤能够通过抑制 MDSC 的生成和激活发挥抗肿瘤作用,其机制为通过下调 VEGF、PGE2、IL-6、TGF- β 等细胞因子的表达,从而使 STAT3 信号通路失活,同时也能下调 MDSC 下游产物 iNOS、ARG-1、ROS 的表达,使 MDSC 失去免疫抑制功能^[14]。

疏肝健脾方能够通过改善抑郁状态,抑制免疫抑制细胞 MDSC 的激活和扩增,提高 T 细胞亚群的表达和免疫监视作用。单纯应用扶正解郁方(黄芪、三七、郁金、八月札)能够抑制 MDSC 细胞的增殖,降低 IL-6 和 NO 水平,减缓 CD8⁺ 细胞凋亡。扶正解郁方配合化疗(盐酸吉西他滨)可明显提高单纯应用化疗的抑瘤率并延长生存期,对相关肿瘤具有一定抑制作用,该处方扶正作用的内涵可能在于调控肿瘤的炎性内环境^[15]。

中药八宝丹是福建著名中成药,国家中药保护品种。目前公布的 6 种组成药物,都是中医的珍稀品种,包括天然牛黄、天然麝香、蛇胆、三七、珍珠粉等成分,在缓解肿瘤疼痛的同时,还有一定的抗肿瘤作用^[16]。通过对 C26 荷瘤小鼠血液、脾脏及骨髓中 MDSC 的研究发现,吉西他滨和八宝丹都可以抑制肿瘤的生长,抑瘤率分别为 51.21% 和 30.43%。吉西他滨组脾和外周血中 MDSC 细胞比例都明显下降,与模型组比较差异有统计学意义,但它对骨髓内的 MDSC 却没有明显影响。八宝丹组小鼠的外周血、脾和骨髓中的 MDSC 均比模型组低,结果提示八宝丹抑制 MDSC 细胞增殖,可能是其可能改善肿瘤免疫抑制肿瘤细胞增殖的机制之一^[17]。

益气健脾化痰方对肿瘤有一定的抑制作用,且与 5-FU 联合使用能更好地抑制皮下移植瘤的生长,并改善化疗后机体的免疫状态,与 5-FU 组比较,联合治疗组 PMN-MDSC 和 M-MDSC 水平均显著下降,同时 iNOS、Arg-1 mRNA 表达也均下降。其机制可能与 MDSCs 的水平降低及 T 细胞、巨噬细胞的水平增加有关^[18]。

双参颗粒(西洋参、冬虫夏草及三七)具有抑制肺转移的临床疗效,可有效减少肺转移前微环境中 MDSCs 的含量及降低肿瘤细胞分泌的部分肺转移前微环境特异性肿瘤源性细胞因子。魏华民^[19] 研究发现双参颗粒可通过降低肺转移前微环境中 splr1-stat3 信号通路的激活程度及降低 MDSCs 在肺脏转移前微环境中的聚集,减少转移前微环境标志物 Ver-

sion、Fibronectin、Lox、MMP9 的表达水平,进而逆转肺转移前微环境,减少肿瘤细胞肺转移。

2. 中药单体及提取物对 MDSC 的调控研究:白藜芦醇是一种生物学活性多样的多酚类化合物,具有减轻炎症、治疗感染、延缓衰老、抗肿瘤等功效^[20]。通过小鼠 Lewis 肺癌移植瘤模型发现,用白藜芦醇和 PBS 分别灌胃处理后,白藜芦醇可通过诱导 G - MDSCs 的凋亡和 M - MDSCs 的分化来延缓 Lewis 荷瘤小鼠肿瘤生长^[21]。

黄芪多糖为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的提取物,由己糖醛酸、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等组成。研究发现黄芪多糖能够调控多种免疫反应,包括增强单核 - 吞噬细胞的吞噬功能、诱导巨噬细胞产生 TNF - α 、GM - CSF 并提高 NO 生成量、促进 DC 成熟以及增强宿主的体液免疫等。通过对溃疡性结肠炎模型小鼠干预前后的研究发现,黄芪多糖干预后,小鼠骨髓中、脾脏中、外周血中 MDSC 细胞的表达均明显下降,表明黄芪多糖对 MDSC 细胞有明显的抑制作用。相关研究发现,黄芪多糖联合 TP (紫杉醇 + 顺铂) 方案组与单纯 TP 治疗组比较,联合治疗组可显著降低免疫抑制细胞 Treg 和 MDSC 的比例,改善术前宫颈癌患者近期疗效,改善生活质量,降低骨髓抑制并减轻不良反应。

鹿茸具有调节免疫、调节血糖、缓解骨质疏松、缓解疲劳、抗肿瘤、抗炎症、抗菌、抗病毒、抗氧化、补血、止痛等方面良好的药理特性。鹿茸血提取物能下调健康小鼠外周血总 T 细胞,减弱细胞免疫,上调 B 细胞比例,增强体液免疫,并且能够增加荷瘤小鼠辅助性 T 细胞、毒性 T 细胞、总 T 细胞以及总 B 细胞比例,并降低 MDSC 比例,抑制移植瘤的生长速度。

三、展 望

MDSC 的主要功能为通过抑制 T 细胞活化、促进 Treg 的增殖以及与巨噬细胞相互作用而减弱或抑制机体的免疫反应。近年来中医药调控 MDSC 的研究依然聚焦在中药抗肿瘤领域。中医对肿瘤的基本病机概括为本虚标实,本虚为阳虚、气虚等,标实为血瘀、痰凝、气郁等。《黄帝内经》指出,“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也,治病必求于本”。唐容川《血证论》提出,“人之一身,不外阴阳。而阴阳二字,即是水火。水火二字,即是气血。水即化气,火即化血”,又提出“气为血之帅,血随之而运行”。《景岳全书》也说,“人有阴阳,即为血气。阳主气,故气全则神旺;阴主血,故血

盛而形强。人生所赖,维系而已”。因而,根据中医阴阳理论,治疗本虚应改用温阳补虚的方法。通过对已报道的中医药调控 MDSC 治疗肿瘤的研究进行总结,不难发现常用的药物有黄芪、西洋参、人参、鹿茸等。唐容川在《本草问答》里提出,“盖得天水之气而生者,入气分,人参、黄芪最显者也”。无独有偶,通过本文的总结可以看到肿瘤常用的药物则为西洋参和黄芪或其提取物黄芪多糖。这些中药及其活性成分能够调控 MDSC 的表达,在机体免疫调节、改变肿瘤微环境等中起到重要作用。

从细胞生物学和分子生物学角度,深度揭示中医药对 MDSC 的表达调控以及后续 MDSC 对机体免疫状态的调控能够从一个侧面揭示中医药“温阳补虚”治疗肿瘤等疾病发挥药效的理论内涵,为中医药现代化研究提供新思路。研究还发现,中医药调控 MDSC 的研究虽然已有进展,但是仍有以下不足:①相关研究及报道依然很少,通过知网等数据库查到的文献不足 20 篇;②研究对象多为小鼠,小鼠模型固然对医学研究有重大提示意义,但是中医药对人类疾病的治疗作用还应该以人类疾病为主要研究对象。笔者期望在国家和地方法律法规及伦理学的允许下,揭示更多的针对人类疾病的中医药作用机制,进而有助于更好地发挥中医药治疗疾病的优势。

参考文献

- 1 Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid - derived suppressor cells coming of age[J]. Nat Immunol, 2018, 19(2): 108 - 119
- 2 Medina E, Hartl D. Myeloid - derived suppressor cells in infection: a general overview[J]. J Innate Immun, 2018, 10(5 - 6): 407 - 413
- 3 Bronte V, Brandau S, Chen SH. Recommendations for myeloid - derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12150
- 4 Loftus TJ, Mohr AM, Moldawer LL. Dysregulated myelopoiesis and hematopoietic function following acute physiologic insult[J]. Curr Opin Hematol, 2018, 25(1): 37 - 43
- 5 Condamine T, Gabrilovich DI. Molecular mechanisms regulating myeloid - derived suppressor cell differentiation and function[J]. Trends Immunol, 2011, 32(1): 19 - 25
- 6 Hanson EM, Clements VK, Sinha P, et al. Myeloid - derived suppressor cells down - regulate L - selectin expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. J Immunol, 2009, 183(2): 937 - 944
- 7 Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross - talk between myeloid - derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response[J]. J Immunol, 2007, 179(2): 977 - 983
- 8 Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. L - arginine availability regulates T - lymphocyte cell - cycle progression[J]. Blood, 2007, 109(4): 1568 - 1573

(转第 167 页)