

## Th1/Th2偏移与恶性肿瘤关系的研究进展

张圣林, 邱法波, 吴力群 (青岛大学医学院附属医院肝胆血管外科, 山东 青岛 266003)

[关键词] Th1/Th2偏移; 恶性肿瘤; 免疫疗法

[中图分类号] R392.12 [文献标识码] A

辅助性 T 细胞 Th1/Th2 亚群提出以来, 人们对其在机体免疫应答中的作用进行了大量的研究。正常机体的 Th1/Th2 型细胞因子处于动态平衡, 当这个平衡失调并向 Th1 或 Th2 转化时, 称为 Th1/Th2 的偏移。Th1/Th2 的偏移与许多疾病的发生、发展、治疗和转归有密切的关系。Th1/Th2 偏移与恶性肿瘤的关系已成为当前人们研究的一个热点。

### 1 Th细胞的特点

一般认为, 细胞因子微环境在 Th 细胞的分化发育中起关键作用。根据 CD4<sup>+</sup> Th 细胞所分泌的细胞因子不同, 将其分为 Th0、Th1、Th2 3 种亚型。IFN-、TNF-、L-2 和 L-12 等可促进 Th0 细胞向 Th1 型细胞分化, 并分泌 Th1 型细胞因子; L-4 和 L-10 可刺激 Th0 细胞向 Th2 型细胞分化, 分泌 Th2 型细胞因子。细胞因子介导的 Th 细胞分化的共同特征是阳性自分泌效应, 即 L-2 促进 Th1 型细胞分泌 L-2, L-4 促进 Th2 型细胞分泌 L-4 等<sup>[1]</sup>。Th1 和 Th2 型细胞因子相互抑制彼此表型的分化和功能。CD4<sup>+</sup> Th 细胞在正常情况下为仅分泌 L-2 的辅助性 T 细胞 (Thp), 当被特异性抗原经抗原提呈细胞 (APC) 提呈而致敏后, 即分化为 Th0A 和 Th0B 细胞。在高水平的 L-4 作用下, 大多数 Th0A 及一部分 Th0B 可分化为 Th2 细胞。此时, 若阻断 L-4 的作用, Th0A 细胞将失去分化为 Th2 细胞的能力, 分泌 IFN- 而分化为 Th0B 细胞, 再进一步分化为 Th1 型细胞。因此, L-4 在 Th 细胞分化过程中起着基本的调节作用<sup>[2]</sup>。而一氧化氮核因子 B 信号通路在 Th 型细胞因子分泌过程中起调控作用, 可通过改变单个细胞分泌细胞因子的量而使总的细胞因子的量发生改变<sup>[3]</sup>。Rissoan 等<sup>[4]</sup>却认为, Th 细胞的分化是由树突状细胞 (DC) 控制的。DC 是体内功能最强的 APC, 主要分为髓系 DC (myeloid, DC1) 和淋巴系 DC (lymphoid, DC2) 两大类, 无论细胞因子存在与否, DC1 都可促进 Th0 细胞向 Th1 型细胞分化, DC2 促进 Th0 细胞向 Th2 型细胞分化。

Th1、Th2 型细胞在机体免疫中起不同的作用。Th1 型细胞与迟发型超敏反应性 T 细胞 (TDTH 细胞) 和细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 的增殖分化、成熟有密切关系, 可增强杀伤细

胞的细胞毒性作用, 激发迟发型超敏反应, 介导细胞免疫应答。Th2 型细胞与 B 细胞的增殖、成熟和抗体生成有关, 可增强抗体介导的体液免疫应答。

在疾病状态下, Th1/Th2 的动态平衡被打破, 偏向于 Th1 优势应答或 Th2 优势应答。Th1 和 Th2 两种极型之间的偏移需要中间形式 Th0 的过渡。巨噬细胞和 NK 细胞分泌的 IFN-、TNF- 和 L-12, 使过敏原特异性的 T 细胞从 Th2/Th0 转向 Th0/Th1 型; 相反 L-4 和抗 L-12 单抗 (mAb) 又可使 T 细胞从 Th1 向 Th0/Th2 偏移。利用 T 细胞受体转基因 T 细胞的研究发现, Th1 型细胞能转化为 Th2 型细胞, 但 Th2 型细胞不能直接转化为 Th1 型细胞。进一步的分析发现, Th1 和 Th2 型细胞都能表达 L-12 受体的 1 链, 但仅 Th1 型细胞能表达 2 链, 缺乏 2 链的 Th2 型细胞不能直接转化为 Th1 型细胞, 需要 Th0 型细胞的过渡<sup>[5]</sup>。

### 2 Th1/Th2偏移与恶性肿瘤

**2.1 肿瘤患者的免疫状态与抗肿瘤免疫** 机体的免疫功能与肿瘤的发生发展有密切关系。当宿主的免疫功能低下或受抑制, 或宿主 APC 的功能低下或缺陷时, 肿瘤发病率增高; 而在肿瘤进行性生长时, 肿瘤患者的免疫功能受到抑制, 两者可互为因果, 双方各因素的消长对肿瘤的发展起着重要的作用。衰老会使机体的免疫功能逐渐减退和紊乱, 免疫监视功能减弱, 肿瘤发病率增高。绝大多数肿瘤患者的 T 细胞各个亚群的绝对值明显减低, 并且 T 细胞亚群比例失调和功能异常, 而在机体抗肿瘤免疫中细胞免疫又是关键。现已发现, 非小细胞肺癌、直肠癌、卵巢癌、绒癌、黑色素瘤、胃癌、骨肉瘤、淋巴瘤及鼻咽癌等多种肿瘤患者体内 Th2 型细胞因子占优势, 且 Th1/Th2 的偏移与肿瘤的恶性程度呈正相关<sup>[6]</sup>。但也有试验证明, 原发性肝癌和癌旁组织中 Th1 型细胞因子呈优势表达<sup>[7]</sup>。

机体的抗肿瘤免疫的效应机制包括细胞免疫和体液免疫两个方面。细胞免疫是抗肿瘤免疫的主力, 在细胞免疫机制中起主要作用的效应细胞为 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞。抗原活化的 T 细胞只能特异地杀伤、溶解带有相应抗原的肿瘤细胞, 并受 MHC 限制, 具体包括 MHC-I 类抗原限制的 CD8<sup>+</sup> CTL 和 MHC-II 类抗原限制的 CD4<sup>+</sup> Th 细胞。CTL 识别肿瘤细胞自身表达的 MHC-I 类抗原分子, Th 细胞识别由 APC 提呈的 MHC-II 类抗原分子。目前认为, CD8<sup>+</sup> CTL 是抗肿瘤免疫的主要效应细胞, 其杀伤肿瘤的机制有二: 一是通过其抗原受体识别肿瘤细胞上的肿瘤抗原并与其结合, 通过溶细胞作用, 直接杀伤肿瘤细胞; 二是分泌各种细胞因子, 如

收稿日期: 2004 - 06 - 30; 修回日期: 2004 - 08 - 01

作者简介: 张圣林 (1978 - ), 男, 山东泰安人, 硕士生。

Tel: (0532) 2911369; Email: phulin@sohu.com

IFN-、TNF而间接杀伤肿瘤细胞。CD4<sup>+</sup> Th细胞依赖 Th1和 Th2型细胞因子将多种免疫效应细胞有机地组织起来,发挥抗肿瘤免疫机能。CD4<sup>+</sup> Th细胞在 CD8<sup>+</sup> CTL的激活中起重要的辅助作用,即通过释放细胞因子如 L-2、IFN-等,激活并增强 CD8<sup>+</sup>的杀伤功能。另外发现,CD4<sup>+</sup> Th细胞也具有一定的直接杀伤肿瘤细胞的作用,主要是通过其分泌的 TNF-使肿瘤细胞 DNA断裂,引起肿瘤细胞的凋亡。而 Th2型细胞因子均有抑制抗肿瘤免疫应答的作用。

**2.2 肿瘤患者 Th1/Th2亚群的检测方法及意义** Th细胞亚群是评估机体免疫状态和免疫能力的一个综合指标,其检测涉及到多种细胞因子,检测方法大致可分为胞外细胞因子的检测和胞内细胞因子的检测。研究表明,随着病情的进展,Th1型细胞因子(如 L-12)的产生逐渐减少,在患者出现远处转移或恶病质时,L-12呈最低水平<sup>[8]</sup>。Yamazaki等<sup>[9]</sup>认为,检测患者血清中的 IFN-和 L-4可很好的评价机体 T细胞的抗肿瘤效应,若细胞因子中以 IFN-占优势,患者极少发生淋巴结转移;若以 L-4占优势则相反。胃癌患者外周血单个核细胞(PBMC)体外诱导细胞因子时,Th1型细胞分泌的 IFN-的水平明显降低,而 Th2型细胞分泌的 L-4的水平却明显升高,提示 Th1/Th2细胞的比例失调,偏向于 Th2型细胞方面。

**2.3 肿瘤患者 Th1/Th2偏移与脾脏的关系** 脾脏是人体最大的外周免疫器官,为免疫活性细胞定居的部位,在肿瘤抗原的刺激下,可活化增殖,直接杀伤或通过分泌抗肿瘤免疫因子杀伤肿瘤细胞。恶性肿瘤患者脾脏的免疫作用与 Th1/Th2偏移的关系鲜见报道。动物实验中,荷瘤小鼠脾脏中聚集了大量的抑制性巨噬细胞,这些细胞可导致 T细胞表面 CD3分子的一条肽链缺失,影响 TCR-CD3复合体的结构和功能,而抑制 T细胞免疫<sup>[10]</sup>。曹志新等<sup>[11]</sup>就肝癌患者脾脏的 Th1/Th2型细胞因子免疫状态作了研究,发现合并肝硬化的 I期肝癌患者的免疫系统可通过强势分泌 Th1型细胞因子发挥抗肿瘤免疫作用;而脾脏则在维持 Th1/Th2平衡中起重要作用。随着肿瘤的进展,中晚期肝癌患者 Th1型细胞因子的水平降低,Th2型细胞因子的水平增高,机体处于免疫抑制状态。脾脏中 Th1/Th2的比例紊乱更为明显,呈现负性抗肿瘤免疫作用,加重了机体免疫抑制。唐哲等<sup>[12]</sup>还发现,原发性肝癌患者脾静脉(SV)中 TNF-和 GM-CSF的含量明显低于外周静脉(PV);而 L-4的含量却高于 PV,提示患者免疫功能的下降以脾脏更为明显。

### 3 肿瘤患者 Th1/Th2的纠偏

基于肿瘤患者的 Th1/Th2偏移状态,如果能使 Th2向 Th1逆转,可为肿瘤的免疫治疗提供新的方法。以下几种方法在理论上有一定的可行性,一是用 Th1型细胞因子或抗 Th2型细胞因子抗体使 Th1/Th2逆转,二是基因治疗,三是通过疫苗等进行主动免疫或诱导免疫耐受,四是外科手术。

Th1型细胞因子和抗 Th2型细胞因子的抗体,可使对肿瘤细胞的免疫应答由 Th2型占优势向 Th1型逆转,并且逆转

后肿瘤细胞对 NK细胞的抗性减弱。动物实验中 L-12可通过激活或增强 Th1型细胞或 CTL的作用,导致 IFN-等各种细胞因子的分泌及启动抗肿瘤免疫系统发挥作用,但由于其毒性及临床作用不大而少用于临床<sup>[13]</sup>。卡介苗 DNA和 L-12 DNA的联合疫苗对鼠膀胱癌有明显治疗效果<sup>[14]</sup>。T细胞受体基因转导 Th1型细胞的肿瘤过继免疫疗法与环磷酰胺联合应用,在体外可消除肿瘤<sup>[15]</sup>。应用干扰素和白细胞介素进行免疫治疗时,放疗可改变 APC和免疫效应细胞的功能被肿瘤抑制的状态<sup>[16]</sup>。荷瘤小鼠联合应用疫苗接种和 IFN-时,对 75%的小鼠有治疗作用,而单独应用时仅对 20%~40%的小鼠有治疗作用<sup>[17]</sup>。因此,各种方法的联合应用显示出一定的良好前景。

手术切除癌组织,可减少或消除癌来源的各种免疫抑制因子和抑制细胞,减轻对机体的免疫抑制。患者手术前使用肿瘤疫苗可以使机体建立有效的抗肿瘤免疫<sup>[18]</sup>。术后会存在一免疫抑制期,表现为 Th1型细胞被抑制,而偏向于 Th2型细胞的优势状态,但这状态会逐渐改善。手术后早期,机体的肿瘤负荷降到最低水平,是进行其它免疫疗法的最理想阶段。由于脾脏呈负性抗肿瘤作用,曹志新等<sup>[19]</sup>提出,中晚期肝癌,尤其是合并肝硬化、门脉高压及脾功能亢进者,只要条件允许,肝癌切除的同时并脾切除是可行的,有利于 T细胞亚群的恢复和 Th1/Th2型细胞因子偏移的纠正及机体免疫功能的改善,并对预防肝癌术后的复发和转移可能也有一定的作用。因此,各种方法联合应用应是肿瘤治疗的一个方向。

Th1/Th2偏移与恶性肿瘤的关系复杂,通过研究它们之间的关系,可了解肿瘤的发生发展过程,为肿瘤的免疫治疗提出新的方法。

### 参考文献:

- [1] Viney JL. Dendritic cell subsets: the ultimate T cell differentiation decision makers[J]. *Gut*, 1999, 45(5): 640 - 641.
- [2] Orly AA, Gibert M, Jolly M, et al. L-4 plays a dominant role in the differential development of Th0 into Th1 and Th2 cells[J]. *J Immunol*, 1992, 148(8): 3820 - 3829.
- [3] 张宁,徐永健,张珍祥,等. 一氧化氮—NF- $\kappa$ B信号通路在人初始 T细胞向 Th1/Th2分化中的作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2004, 20(2): 215 - 217.
- [4] Risoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation[J]. *Science*, 1999, 283: 1183 - 1186.
- [5] Lanont AG, Adorini L. L-12: a key cytokine in immune regulation[J]. *Immunol Today*, 1996, 17: 214 - 217.
- [6] Kharkevitch DD, Seito D, Bach GC, et al. Characterization of autologous tumor specific T-helper 2 cells in tumor-infiltrating lymphocytes from a patient with metastatic melanoma[J]. *Int J Cancer*, 1994, 58: 317 - 323.

## 参考文献:

- [1] Soler AM, Warbe T, Taujo J. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy[J]. *Acta Oncol*, 2000, 39: 605 - 609.
- [2] Novo M, Huttman G, Didden H. Chemical instability of 5-ALA used in the fluorescence diagnosis[J]. *J Photochem Photobiol*, 1996, 34: 143 - 149.
- [3] Butler AR, George S. The non-enzymic cyclic dimerisation of 5-ALA [J]. *Tetrahedron*, 2003, 51: 7879 - 7886.
- [4] Uehlinger P, Zellweger M. 5-ALA and its derivatives: physical chemical properties and cultured cells[J]. *J Photochem Photobiol (B: Biology)*, 2000, 54: 72 - 80.
- [5] Bunke A, Zerbe O. Degradation mechanisms and stability of 5-ALA [J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89: 1335 - 1341.
- [6] Lange J, Zellweger M. Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of 5-ALA [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80: 185 - 193.
- [7] Gaullier J, Berg K. Use of 5-ALA esters to improve photodynamic therapy on cells[J]. *J Cancer Res Clinical Oncology*, 1997, 57: 1481 - 1486.
- [8] Ghiggino KP, Bennet LE, Henderson RW. Photochemical properties of porphyrin; an agent for use in tumor phototherapy[J]. *Photochem Photobiol*, 1998, 47: 65 - 72.
- [9] Boyle RW, Dolphin D. Structure and biodistribution relationship of photodynamic sensitizers[J]. *Photochem Photobiol*, 1996, 64: 469 - 485.
- [10] Wei L, Wenjie Z, Kazunori O. 5-ALA mediated photodynamic therapy in multidrug resistant leukemia cells[J]. *J Photochem Photobiol (B: Biology)*, 2001, 60: 79 - 86.
- [11] Malik Z, Lugaci H. Destruction of erythroleukemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins[J]. *Br J Cancer*, 1987, 56: 589 - 595.
- [12] Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin: a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy[J]. *J Photochem Photobiol (B: Biology)*, 2002, 24: 275 - 292.
- [13] Rud E, Gederaas O, Hogset A. 5-ALA, but not 5-ALA-ester, is transported through the BETA transporters[J]. *J Photochem Photobiol*, 2000, 71: 640 - 647.
- [14] Nadia M, Beronius P. Transportation properties and association behavior of the zwitterionic drug 5-aminolevulinic acid in water[J]. *Euro J Pharm Sci*, 2004, 21: 347 - 350.
- [17] Ryter SW, Tyrel RM. Singlet molecular oxygen: a possible effect of eukaryotic gene expression[J]. *Free Radic Res*, 1998, 24: 1520 - 1534.
- [18] Kreitner M, Ebemann R, Alth G. Quantitative determination of singlet oxygen production by porphyrins[J]. *J Photochem Photobiol (B: Biology)*, 1996, 36: 109 - 111.
- [19] Nathalie C, Zeitouni A, Sherry S. Photodynamic therapy for non-melanoma skin cancers: current review and update [J]. *Mol Immunol*, 2003, 39: 1133 - 1136.
- [20] Muzyka V, Bohobski S, Vititak A. Alteration of heme metabolism in lymphocytes and metal content in blood plasma as marker of diesel fuels effects on human organism [J]. *Science Total Environ*, 2002, 286: 73 - 81.
- 
- (上接 114页)
- [7] 邱法波, 姜希宏, 吴力群, 等. 原发性肝癌及癌旁组织中 Th1/Th2 类细胞因子表达模式 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2003, 6(2): 97 - 99.
- [8] Shibata M, Nezu T, Kanou H, et al. Decreased production of interleukin-12 and immune responses are marked in cachectic patients with colorectal gastric cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2002, 34(4): 416 - 420.
- [9] Yamazaki K, Yano T, Kameyama T, et al. Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma [J]. *Surgery*, 2002, 131(Suppl 1): S236 - 241.
- [10] Tomohiko A, Yasuhiro O, Takashi S. Activated macrophages induce structural abnormalities of the T cell receptor-CD3 complex [J]. *J Exp Med*, 1995, 181: 1881 - 1886.
- [11] 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝癌合并肝硬化患者脾脏 Th1/Th2 细胞因子免疫状态的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2001, 18(6): 518 - 519.
- [12] 唐哲, 陈孝平, 李德旭. 肝癌患者血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-4、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子含量变化及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2002, 19(4): 348 - 349.
- [13] Colombo M, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13(2): 155 - 168.
- [14] Yu DS, Lee CF, Hsieh DS, et al. Antitumor effects of recombinant BCG and interleukin-12 DNA vaccines on xenografted murine bladder cancer [J]. *Urology*, 2004, 63(3): 596 - 601.
- [15] Chamoto K, Tsuji T, Funamoto H, et al. Potentiation of tumor eradication by adoptive immunotherapy with T-cell receptor gene-transduced T-helper type 1 cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(1): 386 - 390.
- [16] Herskind C, Fleckenstein K, Lohr J, et al. Antitumoral action of interferons and interleukins in combination with radiotherapy. Part I: immunologic basis [J]. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(4): 187 - 193.
- [17] De-Giovannic, Nicoletti G, Landuzzi L, et al. Therapy of lung metastases through combined vaccination with carcinoma cells engineered to release IL-13 and IFN- $\gamma$  [J]. *Gene Ther*, 2001, 8(22): 1698 - 1704.
- [18] Carter JJ, Whelan RL. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001, 10(3): 655 - 677.
- [19] 曹志新, 陈孝平, 吴在德. 肝细胞癌合并肝硬化患者肝脾联合切除术后免疫功能变化的研究 [J]. *中华外科杂志*, 2002, 40(2): 97 - 99.