

# 巨噬细胞凋亡及其调控

黄行许 黄有国<sup>1)</sup>

(中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101)

**摘要** 巨噬细胞通过介导和调控自身及其他细胞凋亡而实现其免疫调节和效应细胞功能。引起巨噬细胞凋亡的原因有生物、化学、病理、自身等因素。不仅巨噬细胞自身凋亡和凋亡调控有其特点, 更为有趣的是, 巨噬细胞可根据需要: 介导或抑制自身凋亡; 介导或抑制其他细胞凋亡; 抑制自身凋亡, 介导其他细胞凋亡。这可能是巨噬细胞在免疫调节, 特别是肿瘤免疫中发挥重要作用的基础。

**关键词** 巨噬细胞, 细胞凋亡, 凋亡调控, 免疫调节

**学科分类号** Q28

细胞凋亡 (apoptosis) 或细胞程序化死亡 (programmed cell death, PCD) 是与个体发育、组织更新、神经发育、免疫调节等生理过程以及肿瘤、神经退行性疾病、自身免疫病等病理过程密切相关的细胞生理性死亡<sup>[1]</sup>。巨噬细胞作为免疫调节和效应细胞, 通过吞噬杀灭微生物, 抗原递呈和分泌多种细胞因子等调控机体炎症反应和免疫应答。巨噬细胞与细胞凋亡的密切关系首先是因其作为凋亡细胞的主要清除者而受到关注, 随着对细胞凋亡研究的深入, 人们发现巨噬细胞既在吞噬凋亡细胞方面发挥作用, 也在介导或抑制其自身凋亡,

介导或抑制其他细胞凋亡过程中表现出凋亡的复杂性及凋亡调控的特异性。

## 1 巨噬细胞吞噬凋亡细胞

凋亡作为一种利他性的生理性死亡不仅表现在机体通过凋亡的方式清除体内多余的或者异常的细胞, 而且吞噬细胞可以吞噬凋亡早期或晚期的凋亡细胞, 这样就避免了凋亡细胞内有害物质泄漏而损

---

<sup>1)</sup>通讯联系人。

Tel: (010) 64888518, E-mail: huang@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 1999-02-03, 修回日期: 1999-08-18

伤周围正常细胞。凋亡细胞的清除细胞有多种，主要是“专职的”（professional）巨噬细胞，还有一些其他的“半专职的”（semifessional）或“业余的”（amateur）吞噬细胞<sup>[2]</sup>。巨噬细胞吞噬凋亡细胞的独特功能是因为：

a. 巨噬细胞分泌一种含有 RGD（arginine-glycine-aspartic acid）片段、被称作 thrombospondin 的配体，这种配体将巨噬细胞表面的  $\alpha_7\beta_3$  vitronectin 受体和凋亡细胞表面出现的一种可和 Thrombospondin 结合的成分联结，实现巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬<sup>[3]</sup>；

b. 巨噬细胞表达有 CD36，这种细胞表面糖蛋白可促进  $\alpha_7\beta_3$  vitronectin 受体和 thrombospondin 结合，从而促进巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬<sup>[4]</sup>；

c. 凋亡细胞的膜脂成分发生改变，如膜内侧分布的磷脂酰丝氨酸出现在膜外层等，可激发巨噬细胞的吞噬作用<sup>[5]</sup>；

d. 凋亡细胞膜表面的糖链唾液酸残基丢失，使得一些糖基如 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰乳糖胺等暴露，这些残基可和巨噬细胞表面的吞噬识别凝集素作用，介导巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬<sup>[6]</sup>。

## 2 巨噬细胞凋亡诱导因素

已有的报道表明，诱导巨噬细胞凋亡因素存在多样性。

### 2.1 生物因素

机体自身的一些正常生物因素介导巨噬细胞凋亡，这类生物因素主要有：a. 激素或生长因子，如：雌二醇（estradiol）、IFN- $\gamma$ （interferon- $\gamma$ ）<sup>[7~10]</sup>；b. 免疫细胞，如：细胞毒 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）<sup>[11,12]</sup>。

### 2.2 化学因素

一些化学因素也是巨噬细胞凋亡的介导体，这类物质包括 a. 某些毒素，如：胶毒素（gliotoxin）、蓖麻素（ricin）等<sup>[13,14]</sup>；b. 某些药物，如乙醇、地塞米松（dexamethasone）、一氧化氮（nitric oxide, NO）和放线菌素 D（actinomycin D）等<sup>[8,11,12,15,16]</sup>。

### 2.3 病理因素

有些病原微生物常介导巨噬细胞凋亡，已知的有：a. 某些细菌，如鸟型结核分枝杆菌（*Mycobacterium avium*）<sup>[17]</sup>；b. 某些病毒，如人免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）<sup>[18]</sup>；c. 某些寄生虫，如肾脏钩端螺旋体

（*Leptospira interrogans*）等<sup>[19]</sup>。

### 2.4 自身因素

根据需要巨噬细胞可介导自身凋亡，衰老、感染、激活巨噬细胞由自身因素介导凋亡<sup>[9,18,20]</sup>。

## 3 巨噬细胞凋亡及其调控的特点

认识到细胞凋亡对巨噬细胞发挥正常功能的重要性，以及巨噬细胞凋亡及其调控的复杂性和独特性，人们开展了巨噬细胞凋亡的研究<sup>[7~21]</sup>。已有的报道表明，巨噬细胞凋亡及其调控均有其特点。

### 3.1 巨噬细胞凋亡的特点

3.1.1 ICE 不是巨噬细胞凋亡所必需。通常，白细胞介素-1 $\beta$ -转换酶（interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme, ICE）基因在细胞凋亡中起到必不可少的作用，激活、ATP 或 CTL 介导巨噬细胞凋亡时，ICE 激活<sup>[11,17]</sup>。但 Nett-Fiordalis<sup>[12]</sup>发现 ICE 不激活也发生巨噬细胞凋亡。

3.1.2 胞浆  $Ca^{2+}$  变化不一。胞浆  $Ca^{2+}$  升高并激活  $Ca^{2+}$  依赖性核酸内切酶是细胞凋亡的最常见事件，胶毒素介导巨噬细胞凋亡过程中，在 DNA 片段出现之前，胞内三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>）增多，通过钙库动员激活  $Ca^{2+}$  依赖性核酸内切酶<sup>[14]</sup>。但蓖麻素诱导巨噬细胞凋亡时，胞浆  $Ca^{2+}$  未发生变化<sup>[13]</sup>。

3.1.3 凋亡相关蛋白影响巨噬细胞凋亡。巨噬细胞凋亡时，凋亡促进蛋白 Fas 和 p53 增多<sup>[7,8,20]</sup>，凋亡抑制蛋白 Bcl-2 和 Hsp70 表达减少。不过通过细胞因子激活使巨噬细胞凋亡时 Bcl-2 水平不发生明显变化<sup>[9]</sup>。

3.1.4 呈现特异形态学变化。巨噬细胞凋亡时溶酶体增多、线粒体数量和结构未发生明显变化，但呈现区域化分布（黄行许，第一军医大学博士论文，广州，1998.）。

3.1.5 胞浆 pH 先升后降。凋亡细胞胞浆 pH 或者升高或者降低，巨噬细胞凋亡时，胞浆 pH 先升后降，这很可能是巨噬细胞受到凋亡刺激后发生的一种自我保护性反应（黄行许，第一军医大学博士论文，广州，1998.）。

### 3.2 巨噬细胞凋亡调控的特点

3.2.1 有些信使分子起双重作用。如 PKC 或促进巨噬细胞凋亡<sup>[9,10,22]</sup>，或抑制巨噬细胞凋亡<sup>[7]</sup>。

3.2.2 有些信使分子起抑制作用。如 ROS、cAMP 抑制巨噬细胞凋亡（黄行许，第一军医大学博士论文，广州，1998.）。

3.2.3 有些信使分子起促进作用. 如 TPK 促进地塞米松介导的巨噬细胞凋亡. 另外, 不仅外源性 NO 诱导细胞凋亡<sup>[7,8,21]</sup>, IFN- $\gamma$  等凋亡因素也通过内源性 NO 介导细胞凋亡<sup>[8]</sup>.

3.2.4 有些信使分子不起作用. 如 cGMP 在巨噬细胞凋亡中不发挥作用<sup>[8]</sup>. 信使分子通过影响巨噬细胞游离  $\text{Ca}^{2+}$ 、胞浆 pH、细胞内 ROS、线粒体膜电位和细胞膜电位变化影响巨噬细胞凋亡 (黄行许. 第一军医大学博士论文. 广州, 1998.). 尤其值得注意的是: ROS 抑制巨噬细胞凋亡, 而 ROS 却是介导其他细胞特别是肿瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>, 这可能是巨噬细胞发挥其肿瘤免疫的基础.

#### 4 巨噬细胞调控细胞凋亡的复杂性

巨噬细胞凋亡及其凋亡调控的特点构成了巨噬细胞凋亡调控系统的基础, 通过该系统巨噬细胞根据需要调控凋亡.

##### 4.1 介导或抑制自身凋亡

一方面, 机体产生的巨噬细胞完成其生理功能后, 自身发生凋亡<sup>[20]</sup>. 另一方面, 作为一种终末细胞, 巨噬细胞经细胞因子修饰, 抑制自身凋亡以发挥其作用.

##### 4.2 介导或抑制其他细胞凋亡

Mix 等<sup>[24]</sup>报道, 巨噬细胞通过 TNF- $\alpha$ 、ROS、NO 等介导 T 细胞凋亡. 吞噬过程中, 巨噬细胞释放配体介导周围淋巴细胞凋亡<sup>[25]</sup>.

不仅如此, 巨噬细胞也抑制体内正常细胞凋亡. 如应急状态下, 粒细胞发生凋亡, 导致机体受损, 激活巨噬细胞通过产生 TNF- $\alpha$  和 GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, 粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子) 快速且强烈地抑制粒细胞凋亡, 减轻了应急反应<sup>[26]</sup>.

##### 4.3 抑制自身凋亡, 介导其他细胞凋亡

肿瘤细胞是体内的异常细胞, 机体进行肿瘤免疫时, 巨噬细胞通过产生 TNF- $\alpha$ 、ROS、NO 等介导肿瘤细胞凋亡, 同时抑制自身凋亡<sup>[23,27]</sup>.

由此可见, 巨噬细胞的凋亡介导和凋亡抑制调控系统表现出巨噬细胞凋亡及其调控的复杂性和独特性.

#### 5 巨噬细胞凋亡的生物学意义

首先, 巨噬细胞是重要的免疫调节细胞和免疫效应细胞, 在机体内发挥多种生理功能, 巨噬细胞通过凋亡完成其作用, 表现出重要的生物学意义.

a. 是机体清除衰老巨噬细胞的主要方式. 机体每天产生大约  $10^{10}$  个巨噬细胞, 为了维持其数量恒定, 保持其正常功能, 机体以同样的速度清除衰老的巨噬细胞, 衰老巨噬细胞清除的主要方式是细胞凋亡<sup>[20]</sup>; b. 是机体清除病原微生物的重要途径. 巨噬细胞作为机体的防护屏障——单核内皮网状细胞系统的主要成员, 在清除侵入机体的病原微生物时, 易感染、携带细菌、病毒、寄生虫等致病微生物, 为了防止病原微生物扩散, 机体通过促进感染巨噬细胞凋亡清除这些病原体<sup>[21]</sup>. 当然, 感染也影响巨噬细胞凋亡<sup>[11]</sup>; c. 是机体限制巨噬细胞有害作用的有效手段. 巨噬细胞清除分支杆菌、霉菌和原虫等抵抗力强的病原微生物时, 需经 IFN- $\gamma$  等炎性细胞因子的修饰而激活<sup>[9]</sup>, 这种激活的巨噬细胞是机体防御所必需, 但由于它们产生大量的自由基、溶菌酶及炎性因子等, 易造成机体损伤, 甚至导致机体死亡. 机体通过介导这种激活巨噬细胞凋亡限制其危害<sup>[9]</sup>.

同时, 在某些情况下巨噬细胞为了更好地发挥作用, 又表现为抗凋亡. 近来发现, 巨噬细胞杀灭肿瘤细胞是通过产生 TNF- $\alpha$ 、ROS、NO 等介导细胞凋亡的方式实现的. 而巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、ROS、NO 等介导体诱导肿瘤细胞凋亡时, 并未引起自身凋亡<sup>[23,27]</sup>.

综上所述, 巨噬细胞既通过吞噬作用完成凋亡的利他作用, 也通过凋亡发挥其生理功能. 巨噬细胞表现出来的凋亡调控的复杂性显示, 我们对巨噬细胞凋亡和凋亡调控特点的了解还远远不够, 一些重要问题还待于深入探讨. 比如, 巨噬细胞究竟通过什么方式实现对自身及其他细胞的凋亡介导和凋亡抑制作用, 二者的关系如何? 巨噬细胞怎样适应机体需要主动调控自身及其他细胞凋亡? 巨噬细胞又是如何确定其介导或抑制凋亡的调节点呢? ROS 是巨噬细胞调控细胞凋亡的关键的信使分子和效应分子吗? 巨噬细胞介导或抑制 (抗) 凋亡的“开关”是什么? 尤其是巨噬细胞凋亡调控在肿瘤免疫中的特异作用, 展现了通过促进或抑制巨噬细胞凋亡及其凋亡调控作用来增强或减弱机体免疫治疗肿瘤的广阔前景, 也提示对巨噬细胞凋亡和凋亡调控作用的深入研究具有重要的应用价值.

#### 参 考 文 献

- 1 Jacobson M D, Weil M, Raff M C. Programmed cell death in animal development. *Cell*, 1997, **88** (3): 347~354
- 2 Savill J. The innate immune system: recognition of apoptosis cells.

- In : Gregory CD ed. Apoptosis and the Immune Response. New York : Wiley-Liss Inc , 1995. 341~369
- 3 Savill J , Fadok V , Henson P , *et al.* Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis. *Immunol Today* , 1993 , **14** ( 3 ) : 131~136
  - 4 Ren Y , Silverstein R L , Allen J , *et al.* Cd36 gene-transfer confers capacity of phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med* , 1995 , **181** ( 5 ) : 1857~1862
  - 5 Fadok V A , Voeker D R , Campbell P A , *et al.* Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol* , 1992 , **148** ( 7 ) : 2207~2216
  - 6 Hale A J , Smith C A , Sutherland L C , *et al.* Apoptosis : molecular regulation of cell death. *Eur J Biochem* , 1996 , **236** ( 1 ) : 1~26
  - 7 MeBmer U K , Lapetina E G , Brune B. Nitric oxide-induced apoptosis in RAW 264.7 macrophages is antagonized by protein kinase C- and protein kinase A-activating compounds. *Mol Pharmacol* , 1995 , **47** ( 4 ) : 757~765
  - 8 MeBmer U K , Brune B. Nitric oxide ( NO ) in apoptotic versus necrotic RAW 264.7 macrophage cell death : the role of NO-donor exposure , NAD<sup>+</sup> content , and p53 accumulation. *Arch Biochem Biophys* , 1996 , **327** ( 1 ) : 1~10
  - 9 Munn D H , Beal A C , Song D , *et al.* Activation-induced apoptosis : developmental regulation of a novel cell death pathway by macrophage colony-stimulating factor and interferon gamma. *J Exp Med* , 1995 , **181** ( 1 ) : 127~136
  - 10 张修武 , 牛喜林 , 郭兆贵. 雌二醇诱导小鼠腹腔巨噬细胞程序性死亡. *免疫学杂志* , 1997 , **13** ( 1 ) : 14~16  
Zhang X W , Niu X L , Guo Z G. *J Immunol ( Chinese )* , 1997 , **13** ( 1 ) : 14~16
  - 11 Hogquist K A , Nett M A , Unanue E R , *et al.* Interleukin 1 is processed and released during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* , 1991 , **88** ( 19 ) : 8485~8489
  - 12 Nett-Fiordalisi M , Tomaselli K , Russell J H , *et al.* Macrophage apoptosis in the absence of active interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme. *J Leukoc Biol* , 1995 , **58** ( 6 ) : 717~724
  - 13 Khan T , Waring P. Macrophage adherence prevents apoptosis induced by ricin. *Eur J Cell Biol* , 1993 , **62** ( 2 ) : 406~414
  - 14 Waring P , Eichner R D , Mullbacher A , *et al.* Gliotoxin induces apoptosis in macrophages unrelated to its antiphagocytic properties. *J Biol Chem* , 1988 , **263** ( 34 ) : 18493~18499
  - 15 Singhal P C , Reddy K , Ding G , *et al.* Ethanol-induced macrophage apoptosis : the role of TGF- $\beta$ . *J Immunol* , 1999 , **162** ( 5 ) : 3031~3036
  - 16 Nguyen K B , McCombe P A , Pender M P. Increased apoptosis of T cells and macrophages in the central and peripheral nervous systems of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis treated with dexamethasone. *J Neuropathol Exp Neurol* , 1997 , **56** ( 1 ) : 58~69
  - 17 Bermudez L E , Parker A , Petrofsky M. Apoptosis of Mycobacterium avium-infected macrophages is mediated by both tumour necrosis factor ( TNF ) and Fas , and involves the activation of caspases. *Clin Exp Immunol* , 1999 , **116** ( 1 ) : 94~99
  - 18 Badley A D , McElhinny J A , Leibson P J , *et al.* Upregulation of Fas ligand expression by human immunodeficiency virus in human macrophages mediates apoptosis of uninfected T lymphocytes. *J Virol* , 1996 , **70** ( 1 ) : 199~206
  - 19 Merien F , Baranton G , Perolat P. Invasion of Vero cells and induction of apoptosis in macrophages by pathogenic Leptospira interrogans are correlated with virulence. *Infect Immunol* , 1997 , **65** ( 2 ) : 729~738
  - 20 Richardson B C , Lalwani N D , Johnson K J , *et al.* Fas ligation triggers apoptosis in macrophages but not endothelial cells. *Eur J Immunol* , 1994 , **24** ( 11 ) : 2640~2645
  - 21 Adler B , Adler H , Pfister H , *et al.* Macrophages infected with cytopathic bovine viral diarrhoea virus release a factor ( s ) capable of priming uninfected macrophages for activation-induced apoptosis. *J Virol* , 1997 , **71** ( 4 ) : 3255~3258
  - 22 Nonaka K , Ishisaki A , Muro M , *et al.* Possible involvement of protein kinase C in apoptotic cell death of macrophages infected with Actinobacillus actinomycetemcomitans. *FEMS Microbiol Lett* , 1998 , **159** ( 2 ) : 247~254
  - 23 Aliprantis A O , Diez-Roux G , Mulder L C F Z , *et al.* Do macrophages kill through apoptosis ? *Immunol Today* , 1996 , **17** ( 12 ) : 573~576
  - 24 Mix E , Zettl U K , Zielasek J , *et al.* Apoptosis induction by macrophage-derived reactive oxygen species in myelin-specific T cells requires cell-cell contact. *J Neuroimmunol* , 1999 , **95** ( 1~2 ) : 152~156
  - 25 Brown S B , Savill J. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes. *J Immunol* , 1999 , **162** ( 1 ) : 480~485
  - 26 Herlihy J P , Vermeulen M W , Hales C A. Human alveolar macrophages prevent apoptosis in polymorphonuclear leukocytes. *Am J Physiol* , 1996 , **271** ( Pt 1 ) : L681~L687
  - 27 Sveinbjornsson B , Olsen R , Seternes O M , *et al.* Macrophage cytotoxicity against murine meth A sarcoma involves nitrite oxygen-mediated apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* , 1996 , **223** ( 4 ) : 643~649

**Apoptosis and Its Regulation of Macrophage.**  
HUANG Xing-Xu , HUANG You-Guo ( *National Laboratory of Biomacromolecules , Institute of Biophysics , The Chinese Academy of Sciences , Beijing 100101 , China* ).

**Abstract** By mediating and regulating of apoptosis in macrophages themselves and other cells as well , macrophages carry out their function in immunology and immunological regulation. The macrophage apoptosis inducing factors were of biologic , chemical , pathologic. Some distinguished features characterized macrophage apoptosis and its regulation. Interestingly , to fit in with need of the body , macrophages may mediate or inhibit apoptosis in themselves , favour or inhibit apoptosis of other cells , inhibit apoptosis in themselves and favoured apoptosis of others , which may be the base for macrophages play a role in immunological regulation , especially in tumor immunology.

**Key words** macrophage , apoptosis , apoptosis regulation , immunological regulation