

# 粒细胞集落刺激因子的免疫调节作用研究进展

Research Progress in Effect of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Immune Regulation// MAO Yue-feng, HU Zhi-ping

毛跃峰<sup>1</sup>综述, 胡致平<sup>2</sup>审校

(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053;2.浙江省中医院,浙江 杭州 310006)

**摘要:**粒细胞集落刺激因子(G-CSF)主要用于各种原因引起的粒细胞减少症及外周血干细胞的动员。近年来关于 G-CSF 免疫调节作用及应用成为了研究热点。全文综述了 G-CSF 对 T 细胞、树突状细胞、Treg、NK 细胞、细胞因子等的调节作用及其在免疫相关性疾病治疗中的应用。

**关键词:**粒细胞集落刺激因子;免疫调节;临床应用

**中图分类号:**R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2012)03-0203-03

粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 是一种多肽链的细胞生长因子。近年发现, G-CSF 不仅特异地调节粒细胞的增殖与分化, 增强成熟粒细胞的功能, 而且具有免疫调节、血管保护、促进血管发生、抗动脉粥样硬化<sup>[1]</sup>及保护神经<sup>[2]</sup>等作用。G-CSF 通过对多种免疫细胞的调控影响机体的免疫应答。本文对近年来 G-CSF 在免疫调节方面的进展及其临床应用作一综述。

## 1 G-CSF 免疫调节作用的途径

### 1.1 G-CSF 对 T 细胞的免疫调节作用

体内外实验证实, G-CSF 可以诱导 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达 G-CSF 受体, 且呈时间依赖性; G-CSF 重复刺激能维持 G-CSF 受体在 CD4<sup>+</sup> T 细胞上的表达<sup>[3]</sup>, 这可能是 G-CSF 对 T 细胞免疫调节的重要机制之一。G-CSF 抑制 T 细胞的异种反应性, 使 T 细胞处于免疫低反应状态。G-CSF 可以诱导 T 细胞的应答不足并促进 T 细胞由 Th1 型向 Th2 型分化<sup>[4,5]</sup>。

转录因子 GATA-3 是调控 Th2 型免疫反应的主要调控因子。JAK-SATA 途径是 G-CSF 信号传递的

主要途径<sup>[6]</sup>。在 G-CSF 动员后, GATA-3 在 CD4<sup>+</sup>T 细胞中明显增加, 促进 Th0 细胞向 Th2 细胞的定向分化, 抑制 T 细胞向 Th1 分化<sup>[7]</sup>, 促进 IL-4 分泌, 同时抑制 IL-2 及 INF- $\gamma$  的分泌。G-CSF 还可直接或间接通过辅助细胞下调 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CD62L、VLA-4、ICAM-1 以及 LFA-1 等黏附分子和共刺激分子的表达, 从而参与免疫调节<sup>[8]</sup>。

### 1.2 G-CSF 对树突状细胞的调节作用

树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内最有效的抗原提呈细胞 (APC), 其特点是可激活初始的 T 细胞, 具有激活免疫应答和诱导免疫耐受的双重潜能, 是机体免疫的中枢。外周血中的 DC 至少 70% 以上是 DC1, DC2 <20%<sup>[9]</sup>。G-CSF 通过下调 DC 上的 CD62L 和上调 CCR7 的表达, 明显地增加 DC2 的数量<sup>[10]</sup>。Arpanti 等<sup>[11]</sup>通过对临床上外周血干细胞的移植中 G-CSF 动员的供体外周血进行研究发现, G-CSF 能改变供体外周血 DC 亚群的比例, 可在不改变 DC1 数量的情况下, 使 DC2 亚群大量扩增, 占据主导地位, 从而通过供体过继给受体大量耐受性 DC2, 抑制免疫排斥反应的发生。

### 1.3 G-CSF 对 Treg 的调节作用

研究表明, Tregs 尤其是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在自身免疫性疾病、肿瘤和器官移植排斥等发病机制方面起着重要的作用。在用 G-CSF 对异基因干细胞移植

收稿日期: 2011-10-15; 修回日期: 2011-12-16

基金项目: 浙江省中医药重大疾病创新平台科研专项(2009ZDJB01)

通讯作者: 胡致平, E-mail: hzpzpy@163.com

供者进行动员时,G-CSF不能改变CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>调节性T细胞的数目,但可使其进入外周血。Zou等<sup>[12]</sup>认为人类Treg通过CXCL12/CXCR4信号交通并保存在骨髓中,G-CSF减少CXCL12在人体内的表达,协助动员健康供者骨髓中的Treg到外周血中,降低急性移植物抗宿主病(GVHD)的严重度和死亡率。

#### 1.4 G-CSF对NK细胞的调节作用

G-CSF可以明显地改变NK细胞的表型,下调NKp44的频率,进而下调NKp46和NKG2D受体的活性。在细胞毒性方面,G-CSF可以明显地降低NK细胞的细胞溶解能力和颗粒酶B的水平。G-CSF可以明显降低INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8和GM-CSF的水平,并且可以反馈性地增加G-CSF受体的表达,从而抑制NK细胞的活性<sup>[13]</sup>。

#### 1.5 G-CSF对细胞因子的调节作用

G-CSF可下调IL-12、INF- $\gamma$ 、IL-18、TNF- $\alpha$ 以及巨噬细胞趋化蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )等的分泌,促进IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 以及血清肝细胞生长因子(HGF)的产生,其中IL-4和IL-10是Th2型细胞因子,可防止GVHD的发生。TGF- $\beta$ 是重要的免疫负调控因子,可抑制IL-2依赖的T淋巴细胞增殖和成熟,阻止初始T细胞获得效应功能;还可通过CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞介导对T细胞的免疫抑制效应,而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg分泌游离和膜结合型的TGF- $\beta$ 1,是TGF- $\beta$ 免疫调控机制不可缺少的环节<sup>[14]</sup>。

## 2 G-CSF免疫调节作用的应用

### 2.1 感染性疾病

特殊的感染性疾病应用G-CSF可以增加吞噬细胞的数量,释放炎性递质,促进趋化作用,活化B淋巴细胞促进抗体释放,全面提升抗感染作用。Bauhofer等<sup>[15]</sup>研究了在败血症大鼠中抗生素与G-CSF联用的效果,实验设只给予腹膜污染和感染术(peritoneal contamination and infection PCI)组,抗生素加PCI术组,PCI+抗生素+G-CSF(20 $\mu$ g/kg,3次)组。结果显示只有PCI+抗生素+G-CSF提高了生存率( $P<0.001$ )。这与之前的研究相符<sup>[16]</sup>。

### 2.2 自身免疫性疾病

已证明用G-CSF对于某些克隆性疾病是成功的治疗方法。Mannon等<sup>[17]</sup>对克罗恩患者用G-CSF

(5mg/(kg·d)皮下)4周之后,发现在有应答的患者外周血中IL-10含量明显增多,很大程度地促进了固有膜CD123<sup>+</sup>浆细胞样树突状细胞渗透物的增加,表明G-CSF治疗克罗恩的临床疗效是通过促进T细胞分泌IL-10,诱导发炎的肠道黏膜固有层浆细胞样树突状细胞数目的增加而实现的。

Hadaya等<sup>[18]</sup>研究报道称G-CSF可以用于NOD鼠预防自身免疫性糖尿病的发生。在自身免疫性糖尿病模型中,NOD鼠连用G-CSF(200 $\mu$ g/(kg·d)×5d,第4、8、12、16周),可持久预防I型糖尿病的发生。此保护作用与DC2和CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg这两个主要的调节因子的募集有关。G-CSF可以促进Treg分泌TGF- $\beta$ ,促进DCs的耐受,或许还伴随着直接抑制T细胞活性。

### 2.3 移植后GVHD及增强GVL效应

影响GVHD的因数很多,T细胞输注量、CD34<sup>+</sup>细胞及亚群等与其密切相关<sup>[19,20]</sup>。G-CSF发挥抗GVHD效应的机制是:①抑制INF- $\gamma$ 的产生,促进IL-4、IL-10的产生,增加DC2的数量,诱导T细胞向Th2型细胞分化。②升高CD34<sup>+</sup>细胞的数量<sup>[24]</sup>。詹昱等<sup>[25]</sup>认为CD34<sup>+</sup>细胞与急性GVHD的发生呈负相关,但有文献认为CD34<sup>+</sup>细胞输入量与移植物抗宿主病的发生无明确关系<sup>[22,23]</sup>。③减少骨髓中CXCL12的表达,阻塞CXCL12/CXCR4信号,从而使骨髓中的Tregs细胞动员到外周血中<sup>[11]</sup>。

G-CSF动员供者iNKT细胞,活化的NK细胞、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞介导GVL效应的可能机制如下:①在杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)不合的情况下,NK细胞通过与活化受体相互作用发挥GVL效应;或通过识别无MHC-I类抗原表达的白血病细胞发挥杀伤作用;②活化的供者CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞分别以MHC-II和MHC-I限制方式作用于表达相关抗原的白血病靶细胞介导GVL效应。

综上所述,G-CSF对免疫相关性疾病的临床疗效是肯定的,但长期的注射G-CSF可能会增加转化为MDS或着AML的几率<sup>[24]</sup>。唐菲菲等<sup>[25]</sup>认为G-CSF与IST联用除可明显减少再障病人复发率外,对造血反应率、感染发生率、生存率、继发克隆异常等方面的影响尚不明确。因此临床上应用G-CSF治疗免疫相关性疾病的疗效还有待进一步大样本的长期的研究。

## 参考文献:

- [1] Toyama T, Hoshizaki H, Kasama S, et al. Low-dose and long-term G-CSF treatment can improve severe myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2011, 18(3): 463–471.
- [2] Zhao CP, Xie ZH, Wang P, et al. Granulocyte-colony stimulating factor protects memory impairment in the senescence-accelerated mouse (SAM)-P10[J]. *Neurological Research*, 2011, 33(4): 354–359.
- [3] Franzke A, Piao W, Lauber J et al. G-CSF as immune regulator in T cells expressing the G-CSF receptor: implications for transplantation and autoimmune diseases [J]. *Blood*, 2003, 102(2): 734–739.
- [4] Toh HC, Sun L, Soe Y et al. G-CSF induces a potentially tolerant gene and immunophenotype profile in T cells in vivo[J]. *Clin Immunol*, 2009, 132(1): 83–92.
- [5] Anderlini P. Effects and safety of granulocyte colony-stimulating factor in healthy volunteers [J]. *Curr Opin Hematol*, 2009, 16(1): 35–40.
- [6] Da Silva N, Meyer-Monard S, Menot ML, et al. G-CSF activates STAT pathways in Kasumi-1 myeloid leukemic cells with the (8; 21) translocation: basis for potential therapeutic efficacy [J]. *Cytokines Cell Mol Ther*, 1997, 3(2): 75–78.
- [7] Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, et al. Expression profiles of adhesion molecules on naive T cells in bone marrow grafts of healthy donors treated with granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Transpl Immunol*, 2009, 21(4): 228–233.
- [8] Donnenberg VS, O'Connell PJ, Logar AJ, et al. Rare event analysis of circulating human dendritic cell subsets and their presumptive mouse counterparts [J]. *Transplantation*, 2001, 72(12): 1946–1951.
- [9] Jun HX, Jun CY, Yu ZX. In vivo induction of T-cell hyporesponsiveness and alteration of immunological cells of bone marrow grafts using granulocyte colony-stimulating factor[J]. *Haematologica*, 2004, 89(12): 1517–1524.
- [10] Arpinati M, Green CL, Heimfeld S, et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes T helper 2-inducing dendritic cells[J]. *Blood*, 2000, 95(8): 2484–2490.
- [11] Zou L, Barnett B, Safah H, et al. Bone marrow is a reservoir for CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells that traffic through CXCL12/CXCR4 signals [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(22): 8451–8455.
- [12] Laura Schlahsa, Yaría Jaimes, Rainer Blasczyk, et al. Granulocyte-colony-stimulatory factor: a strong inhibitor of natural killer cell function [J]. *Transfusion*, 2011, 51(2): 293–305.
- [13] Nakamura K, Kitani A, Storber W. Cell contact dependent immunosuppression by CD4 (+) CD25 (+) regulatory T cells is mediated by cell surface bound transforming growth factor beta[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(5): 629–644.
- [14] Bauhofer A, Huttel M, Lorenz W, et al. Differential effects of antibiotics in combination with G-CSF on survival and polymorphonuclear granulocyte cell functions in septic rats[J]. *BMC Infe Dis*, 2008, 8: 55.
- [15] Saba R, Guler M, Inan D, Ogunc D, et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of Escherichia coli peritonitis with or without ceftriaxone in a nonneutropenic rat model [J]. *Surg Today*, 2003, 33(7): 504–508.
- [16] Mannon PJ. Successful granulocyte-colony stimulating factor treatment of Crohn's disease is associated with the appearance of circulating interleukin-10-producing T cells and increased lamina propria plasmacytoid dendritic cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 155(3): 447–456.
- [17] Hadaya K, Kared H, Masson A, et al. G-CSF treatment prevents cyclophosphamide acceleration of autoimmune diabetes in the NOD mouse[J]. *J Autoimmun*, 2005, 24(2): 125–134.
- [18] Soiffer R. Immune modulation and chronic graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(Suppl 1): s66–s69.
- [19] Ringdén O, Karlsson H, Olsson R, et al. The allogeneic graft-versus-cancer effect [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147(5): 614–633.
- [20] Chang YJ, Huang XJ. Use of G-CSF-stimulated marrow in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation settings: a comprehensive review [J]. *Clin Transplant*, 2011, 25(1): 13–23.
- [21] 詹昱, 易正山, 魏永强, 等. 血缘关系供者外周血干细胞移植中移植细胞组分对造血重建和移植物抗宿主病的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(5): 333–335.
- [22] Tsigotis P, Shapira MY, Or R, et al. The number of infused CD34<sup>+</sup> cells does not influence the incidence of GVHD or the outcome of allogeneic PBSC transplantation, using reduced-intensity conditioning and antithymocyte globulin[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(7): 1189–1196.
- [23] Collins NH, Gee AP, Durett AG, et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2): 253–262.
- [24] Beekman R, Touw IP. G-CSF and its receptor in myeloid malignancy[J]. *Blood*, 2010, 115(25): 5131–5136.
- [25] 唐菲菲, 黄晓军. 粒细胞集落刺激因子在再生障碍性贫血中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(5): 353–355.