

[文章编号] 1007-385X(2007)01-0197-04

· 综述 ·

树突状细胞表达的共刺激分子与 Th 细胞分化

Dendritic cell-derived costimulatory molecules and Th cells differentiation

陈冰 综述; 朱一蓓, 张学光 审阅(苏州大学生物技术研究所, 苏州 215007)

[摘要] 树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内功能最强的专职抗原提呈细胞,具有很强的抗原提呈能力,并能有效激发 T 细胞应答。DC 在免疫学及肿瘤学乃至其他各学科中的作用日益受到重视,DC 表面表达的共刺激分子及其生物学意义已成为研究的热点。共刺激分子的作用不仅限于对 T 细胞的激发、赋予 T 细胞活化的第二信号,并且参与 Th 细胞的极化。OX40/OX40L 和 ICOS/ICOSL 信号介导 Th2 细胞分化;ICAM-1/LFA-1 以及人 4-1BB/4-1BBL 信号介导 Th1 细胞分化;CD40/CD40L 信号在 Th1/Th2 型免疫应答中均发挥重要作用;PD-L1/PD-1 可能与 Th1 细胞极化有关,而人 PD-L2/PD-1 共刺激信号下调 Th1 应答;人 B7-H3 信号参与 Th1 型免疫反应,鼠 B7-H3 信号负向调控 Th1 细胞分化;B7-1 分子选择性的促进 Th1 反应,而 B7-2 分子参与调节 Th2 反应。深入探讨 DC 表达的共刺激分子与 Th 细胞分化的关系,调整 Th1 或 Th2 优势应答类型,可能为肿瘤等疾病的治疗提供新的思路。

[关键词] 树突状细胞;共刺激分子;Th 细胞**[中图分类号]** R392.12 **[文献标志码]** A

Th1 细胞和 Th2 细胞是参与机体免疫应答并与临床疾病免疫病理机制关系密切的 T 细胞亚群。Th1 细胞分泌 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子,介导细胞免疫和炎症反应,抗病毒和抗胞内寄生虫感染,参与移植物排斥。Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13,介导体液免疫应答和超敏反应。选择性激活 Th1 或 Th2 细胞是调节免疫应答的关键环节。树突状细胞(dendritic cell, DC)的谱系来源和抗原致敏信号及微环境中的炎症因子共同决定了初始 CD4⁺T 细胞向 Th1 或 Th2 分化,DC 表达的共刺激分子在 Th 细胞功能性亚群分化过程中的作用亦引起广泛关注。本文就 DC 表达的共刺激分子和 Th 细胞分化的相关性作一综述。

1.1 DCs 的生物学特性

树突状细胞是专职的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),亦是目前已知功能最强的 APC。DC 最初是 Steinman 和 Cohn 等 1973 年从小鼠的脾组织中分离发现的,因其形态具有树突样或伪足样突起而命名。DC 是异质性的细胞群体,源于骨髓造血干细胞。

鼠 DC 分为两个亚群。淋巴系 DC(LDC)表达 CD8 α 和 DEC-205,低表达或不表达 CD11b。髓系 DC(MDC)为 CD8 α ⁻、DEC-205⁻、CD11c⁺、CD11b⁺。人类也有两类不同的 DC 亚群:外周血单个核细胞(PDC1)来源的髓系 DC(DC1)和 CD4⁺CD3⁻CD11c⁻浆细胞样前体细胞(PDC2)来源的淋巴系 DC(DC2)。DC 广泛分布于病原体进入机体的部位,未成熟的 DC 作为“哨兵”细胞能有效摄取外来抗原。受到微生物或感染组织释放的炎症介质刺激后,“哨兵”DC 即可分化为能有效刺激 T 细胞的效应 DC,并迁移到引流淋巴结的 T

细胞区。效应 DC 通过病原体特异性的 MHC-肽复合物(信号 1)和共刺激分子(信号 2)激活初始 Th 细胞,发挥其调节免疫应答的作用。

2 共刺激分子的概述

共刺激信号(costimulatory signals)及共刺激分子(costimulatory molecules)是 1970 年由 Brestcher 和 Cohn 在 T 细胞激活双信号学说基础上首先提出并证实的。T 细胞分子 CD28 是最早被证实也是迄今公认的最基本的共刺激分子,其天然配基为抗原递呈细胞表达的 B7 分子(CD80 和 CD86)。随着免疫学研究的深入和分子生物学的发展,一系列新的共刺激分子相继被发现^[1]。共刺激分子根据其结构可分为两类:(1)TNF-TNFR 超家族,包括 CD40-CD40L、OX40-OX40L、4-1BB-4-1BBL、CD27/CD27L、CD30/CD30L、RANK/RANKL、LIGHT/LIGHTL、Fas/FasL、TNFR/TNF 等^[2];(2)免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IGSF),如 LFA1-ICAM-1/ICAM-2/ICAM-3、CD28/CTLA4/B7^[3]、PD-1-PDL1/PDL2、ICOS-GL50、B7H3/?、B7H4/? 等^[4]。

3 DC 表达的 TNF-TNFR 超家族与 Th 细胞分化

3.1 OX40/OX40L

OX40L 是 II 型跨膜糖蛋白,通过羧基端的 TNF 同源结构域与 T 细胞的 OX40 结合。静止 DC 不表达

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(No. 30330540)**[作者简介]** 陈冰(1973-),女,辽宁沈阳市人,硕士,主要从事肿瘤免疫方面的研究**[通讯作者]** 张学光, E-mail: smlbxuegz@public.sz.ju.cn

OX40L,但在 CD40 配基化后迅速被诱导性表达。OX40 或 OX40L 缺陷小鼠体内的初始 Th 细胞早期增殖不受影响,但在 T 细胞活化后 4~5 d 可观察到细胞增殖下降,细胞凋亡增加,导致 T 细胞数量减少。OX40L-OX40 相互作用不仅在鼠 CD4⁺T 细胞增殖中发挥作用,而且有助于 Th2 细胞分化^[5]。体外实验中,鼠和人类初始 Th 细胞与 OX40L 转染细胞系之间的共刺激作用提高 IL-4 表达,促进 Th2 细胞极化。人单核细胞来源的 DC 在 CD40 配基化后表达不同水平的 OX40L,这取决于 DC 致敏的条件和激发的程度。IFN- γ 或 Poly(I:C) 预处理的 DC 不表达 OX40L,诱导 Th1 细胞,而 PGE2 或血吸虫卵抗原(SEA)刺激 DC 表达 OX40L,促进 Th2 反应,CD40 配基化进一步上调 DC 对 OX40L 的表达^[6]。

3.2 4-1BB/4-1BBL

4-1BB 是 I 型跨膜糖蛋白,主要表达在活化的 T 细胞上,与表达在 APC 上的 4-1BBL 结合。4-1BB/4-1BBL 信号不仅可激发 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞克隆性增殖,抑制 T 细胞活化后的凋亡,并与 CD28 信号协同影响 Th 细胞的极化方向^[7]。体外研究证实,人和小鼠经 4-1BB 传递的共刺激信号对 T 细胞分泌细胞因子的影响存在差异。小鼠 4-1BB 信号促进 T 细胞合成 IL-2、IL-4 和 IFN- γ 。而在人类 4-1BB/4-1BBL 共刺激作用选择性促进 Th1 型细胞因子如 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的分泌,抑制 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10 的产生。而且 4-1BB 信号联合 CD28 信号对 IFN- γ 产物的诱导作用比单独 CD28 信号高出 7.3 倍,促使 Th 细胞分化为 Th1 型细胞,参与机体的细胞免疫应答^[8]。

3.3 CD40/CD40L

CD40 分子广泛表达于 B 淋巴细胞的所有发育和分化阶段,在单核细胞、DC 等均有不同程度的表达,而 CD40L 主要表达于活化的 CD4⁺T 细胞表面。CD40/CD40L 信号明显上调 DC 表面的共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达,促进 DC 发育成熟,从而有效激活 T 细胞。以往研究认为 CD40/CD40L 信号提高 DC 分泌 IL-12 的能力,促使 CD4⁺T 细胞向 Th1 分化,通过分泌 IFN- γ 诱导 Th1 型免疫应答。最近研究^[9]发现 CD40/CD40L 信号在 DC 驱动的 Th2 反应中也起着必要的作用。业已表明,在 DC 并不表达 CD40 分子的情况下,某些 Th1 反应仍能有效激活,这可能是由于 DC 分泌一系列炎症因子上调了其他共刺激分子的表达,代偿了 CD40/CD40L 途径对 Th1 反应的激活作用。而 DC 诱导 Th2 型免疫应答完全依赖于 CD40/CD40L 信号,敲除 CD40 分子,动物体内的 DC 完全缺乏对 Th2 抗原的应答能力^[10]。

4 DC 表达的免疫球蛋白超家族与 Th 细胞分化

4.1 ICAM-1/LFA-1

DC 在成熟过程中上调表达 ICAM-1, ICAM-1/LFA-1 信号不仅介导 DC 与 T 细胞之间的黏附,而且在 T 细胞活化中发挥重要作用。研究表明,在缺乏 T 细胞极化因子如 IL-4 或 IL-12 的情况下,ICAM-1/LFA-1 相互作用明显促进人和小鼠 Th1 型免疫应答^[11]。在诱导 DC 促 Th1 反应的条件下,人类单核细胞来源的 DC 高表达 ICAM-1。接触 II 型极化因子的 DC 表达高水平的 OX40L 并取代 ICAM-1 的黏附功能^[12]。阻断 ICAM-1/LFA-1 信号使 Th1 型免疫反应向 Th2 转化。

4.2 ICOS/ICOSL

与 Th1 细胞相比,Th2 细胞表达更高水平的 ICOS。研究表明 ICOS/ICOSL 对于 CD4⁺T 细胞向 Th2 途径极化十分重要。ICOS 基因敲除动物分泌 IL-4、IL-10、IL-13 缺陷。阻断 ICOS/ICOSL 信号,IL-4 分泌减少,IFN- γ 产物增多,促进 Th1 介导的急性 GVHD(移植物抗宿主病)的发生^[13],而有助于预防 Th2 介导的慢性 GVHD^[14]。因此,一般认为 ICOS/ICOSL 主要是 Th2 协同刺激的主要分子。但最近的研究表明,ICOS 在鼠 Th1 介导疾病模型中也有一定作用。ICOS/ICOSL 可以刺激 T 细胞分泌 IFN- γ ,从而促进 Th1 型免疫应答^[15]。在 Th1 介导的 EAE(实验性变应性脑脊髓炎)发生过程中,如在诱导期阻断 ICOS/ICOSL 的相互作用可以加重 EAE,而在效应阶段阻断则可以缓解 EAE。这对于人们重新认识 ICOS/ICOSL 的协同刺激作用以及时相与免疫应答的关系有重大的意义。

4.3 PD-1/PDL1/PDL2

PD-1 表达在活化的 T、B 细胞上,其配体为 PD-L1 和 PD-L2。PD-1 信号抑制 T 细胞增殖和产生效应细胞因子,PD-1 基因敲除小鼠会发生多种自身免疫性疾病^[16]。PD-L1 分布广泛,在 Th1 细胞介导的炎症反应中诱导性表达,并负反馈抑制 Th1 细胞的效应功能。而 PD-L2 主要表达于 DC 上,也被称为 B7-DC。研究表明在小鼠体内除 PD-1 以外,PD-L2 可能还存在第二个受体,PD-L2 与该未知受体结合能有效激活 T 细胞。Tseng 等^[17]发现 PD-L2 信号强烈诱导 T 细胞分泌 IFN- γ ,但不能刺激 T 细胞产生 IL-4 和 IL-10。因而认为 PD-L2 是除 IL-12 以外,又一介导 Th1 反应的重要因子。但最新研究^[18]表明,人类 PD-L2 对 T 细胞的共刺激作用与小鼠 PD-L2 信号截然不同。人 PD-L2 通过 PD-1 途径抑制 T 细胞增殖,减少 IL-2 和 IFN- γ 产物,下调 Th1 应答。阻断 PD-1 途径可逆转 PD-L2 的抑制效应^[19]。PD-1 抗体会阻断 PD-L2-Ig 与活化 T 细胞的

结合,这提示在人类可能不存在第二个 PD-L2 的受体。

4.4 B7-H3

B7-H3 mRNA 在人类很多正常组织和肿瘤细胞株上均有表达,炎症因子可诱导 DCs 和单核细胞表达 B7-H3 蛋白。目前 B7-H3 受体未知。但是人们利用 B7-H3-Ig 融合蛋白发现 T 细胞活化后,B7-H3 受体迅速被诱导性表达。B7-H3 信号不仅能刺激人 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖,而且能明显促进 T 细胞分泌 IFN- γ , 中度上调 TNF- α 和 IL-8 产物,而不影响 IL-4 和 IL-10 的表达,从而介导 Th1 型免疫应答^[20]。最近 Prasad 等^[21]报道了鼠 B7-H3 的分布和功能。鼠 B7-H3 表达于所有专职的 APC 和小部分 T 细胞亚群。与人 B7-H3 的功能相反,可溶性鼠 B7-H3-Ig 蛋白抑制 T 细胞扩增和效应细胞因子分泌^[22]。在体外,B7-H3 阻断性抗体促进 T 细胞增殖和分泌 IL-2。B7-H3 缺陷小鼠的 EAE 病情加重。因此认为,鼠 B7-H3 对 T 细胞活化和功能传递负向共刺激作用,下调 Th1 型免疫应答^[23]。

4.5 CD28/CTLA4/B7

B7-1 和 B7-2 同属免疫球蛋白超家族成员,以寡聚体形式表达于大多数抗原提呈细胞表面。CD28 和 CTLA-4 是 B7 分子的天然受体,均为表达于 T 细胞表面的跨膜受体。B7/CD28 信号在降低 T 细胞活化阈值、调节 Th1/Th2 分化、诱导抗凋亡基因表达、增加细胞因子分泌,促进免疫突触形成方面均具有重要作用^[24]。由于 B7-2 表达早于 B7-1,故认为在 T 细胞激活的早期,主要由 B7-2 提供 T 细胞活化所需的共刺激信号;而 B7-1 则在后续的 T 细胞克隆性增殖中起作用。CTLA-4 结合 APC 上的 B7-1 或 B7-2 配体后传递的是负调节信号,阻抑由 TCR 和 CD28 介导的信号转导,终止 T 细胞应答。体外实验证明,B7-1 分子可能与免疫反应的持续和扩大有关,主要作用是扩大免疫应答反应,选择性地促进 Th1 反应,主要分泌 IFN- γ 和 IL-2,介导细胞免疫。而 B7-2 分子可能与免疫反应的起始有关,主要决定产生免疫反应还是免疫耐受,选择性地调节 Th2 反应,合成 IL-4、IL-5 和 IL-10,参与体液免疫^[25]。

5 结 语

综上所述,共刺激分子的作用不仅限于对 T 细胞的激发,赋予 T 细胞活化的第二信号,而且参与 Th 细胞的极化。进一步了解 DC 表达的共刺激分子与 Th 细胞分化的关系将有助于利用 DC 来控制 T 细胞应答,通过调节 DC 表达的共刺激分子和细胞因子来改变已存在或正在发生的 Th1 或 Th2 优势应答类型,调整 Th1 和 Th2 平衡,以达到预防和治疗疾病的目的,为临床上治疗肿瘤、慢性病毒感染以及自身免疫疾病提

供新的思路和方法。

[参 考 文 献]

- [1] Dong C, Nurieva RI, Prasad DV, *et al.* Immune regulation by novel costimulatory molecules[J]. *Immunol Res*, 2003, 28(1): 39-48.
- [2] Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 23-68.
- [3] Sharpe AH, Freeman GJ. The B7-CD28 superfamily[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(2): 116-126.
- [4] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 515-548.
- [5] De Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML, *et al.* Dendritic cell-mediated T cell polarization [J]. *Springer Semin Immunol*, 2005, 26(3): 289-307.
- [6] De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, *et al.* Microbial compounds selectively induced Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells *in vitro* with diverse Th cell-polarizing signals [J]. *J Immunol*, 2002, 168(4): 1704-1709.
- [7] Sun Y, Lin X, Chen HM, *et al.* Administration of agonistic anti-4-1BB monoclonal antibody leads to the amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1457-1465.
- [8] Li Q, Carr A, Ito F, *et al.* Polarization effect of 4-1BB during CD28 costimulation in generating tumor-reactive T cells for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2546-2552.
- [9] Grunig G, Banz A, de Waal Malefyt R, *et al.* Molecular regulation of Th2 immunity by dendritic cells [J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 106(1): 75-96.
- [10] MacDonald AS, Straw AD, Dalton NM, *et al.* Cutting edge: Th2 response induction by dendritic cells: A role for CD40 [J]. *J Immunol*, 2002, 168(2): 537-540.
- [11] Owaki T, Asakawa M, Fukai F, *et al.* IL-27 induces Th1 differentiation via p38 MAPK/T-bet- and intercellular adhesion molecule-1/LFA-1/ERK1/2-dependent pathways [J]. *J Immunol*, 2006, 177(11): 7579-7587.
- [12] Smits HH, de Jong EC, Schuitemaker JH, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1/LFA-1 ligation favors human Th1 development [J]. *J Immunol*, 2002, 168(4): 1710-1716.
- [13] Ogawa S, Nagamatsu G, Watanabe M, *et al.* Opposing effects of anti-activation-inducible lymphocyte-immunomodulatory molecule/inducible costimulator antibody on the development of acute versus chronic graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5741-5748.
- [14] Guillonneau C, Aubry V, Renaudin K, *et al.* Inhibition of chronic rejection and development of tolerogenic T cells after ICOS-ICOSL and CD40-CD40L co-stimulation blockade [J]. *Transplantation*, 2005, 80(4): 546-554.
- [15] Liang L, William CS. The right place at the right time: Novel B7 family members regulate effector T cell responses [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(3): 384-390.
- [16] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, *et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice [J]. *Science*,

- 2001, 291(5502): 319-322.
- [17] Tseng SY, Otsuji M, Gorski K, *et al.* B7-DC, a new dendritic cell molecule with potent costimulatory properties for T cells[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(7): 839-846.
- [18] Pfistershammer K, Klauser C, Pickl WF, *et al.* No evidence for dualism in function and receptors: PD-L2/B7-DC is an inhibitory regulator of human T cell activation[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(5): 1104-1113.
- [19] Saunders PA, Hendrycks VR, Lidinsky WA, *et al.* PD-L2: PD-1 involvement in T cell proliferation, cytokine production, and integrin-mediated adhesion[J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(12): 3561-3569.
- [20] Chapoval AI, Ni J, Lau JS, *et al.* B7-H3: A costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 269-274.
- [21] Prasad DV, Nguyen T, Zhaoxia L, *et al.* Murine B7-H3 Is a negative regulator of T cells [J]. *J Immunol*, 2004, 173(4): 2500-2506.
- [22] Xu J, Huang B, Xiong P, *et al.* Soluble mouse B7-H3 down-regulates dendritic cell stimulatory capacity to allogenic T cell proliferation and production of IL-2 and IFN-gamma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(3): 235-240.
- [23] Suh WK, Gajewska BU, Okada H, *et al.* The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(9): 899-906.
- [24] Wang S, Chen L. Co-signaling molecules of the B7-CD28 family in positive and negative regulation of T lymphocyte responses[J]. *Microbes Infect*, 2004, 6(8): 759-766.
- [25] Bashian GG, Braun CM, Huang SK, *et al.* Differential regulation of human, antigen-specific Th1 and Th2 responses by the B-7 homologues, CD80 and CD86[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(2): 235-242.
- [收稿日期] 2006 - 10 - 16 [修回日期] 2007 - 01 - 20
[本文编辑] 王莹
-
- (上接第 196 页)
- dendritic cells[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9): 1241-1244.
- [15] Swanson KA, Zheng Y, Heidler KM, *et al.* Flt3-ligand, IL-4, GM-CSF, and adherence-mediated isolation of murine lung dendritic cells: Assessment of isolation technique on phenotype and function [J]. *J Immunol*, 2004, 173(8): 4875-4881.
- [16] Masten BJ, Olson GK, Kusewitt DF, *et al.* Flt3 ligand preferentially increases the number of functionally active myeloid dendritic cells in the lungs of mice[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4077-4083.
- [17] Kalberer CP, Siegler U, Wodnar-Filipowicz A. Human NK cell development in NOD/SCID mice receiving grafts of cord blood CD34⁺ cells[J]. *Blood*, 2003, 102(1): 127-135.
- [18] Chklovskaja E, Nowbakht P, Nissen C, *et al.* Reconstitution of dendritic and natural killer-cell subsets after allogeneic stem cell transplantation: Effects of endogenous flt3 ligand[J]. *Blood*, 2004, 103(10): 3860-3868.
- [19] Chen W, Chan AS, Dawson AJ, *et al.* FLT3 ligand administration after hematopoietic cell transplantation increases circulating dendritic cell precursors that can be activated by CpG oligodeoxynucleotides to enhance T-cell and natural killer cell function[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(1): 23-34.
- [20] Ali S, Curtin JF, Zirger JM, *et al.* Inflammatory and anti-glioma effects of an adenovirus expressing human soluble Fms-like tyrosine kinase 3 ligand (hsFlt3L): Treatment with hsFlt3L inhibits intracranial glioma progression[J]. *Mol Ther*, 2004, 10(6): 1071-1084.
- [21] Ali S, King GD, Curtin JF, *et al.* Combined immunostimulation and conditional cytotoxic gene therapy provide long-term survival in a large glioma model[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7194-7204.
- [22] Wang H, Dai J, Hou S, *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with adenoviral vector-mediated Flt3 ligand gene therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12(9): 769-777.
- [23] Higano CS, Vogelzang NJ, Sosman JA, *et al.* Safety and biological activity of repeated doses of recombinant human Flt3 ligand in patients with bone scan-negative hormone-refractory prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4): 1219-1225.
- [24] Freedman RS, Vadhan-Raj S, Butts C, *et al.* Pilot study of Flt3 ligand and comparing intraperitoneal with subcutaneous routes on hematologic and immunologic responses in patients with peritoneal carcinomatosis and mesotheliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(14): 5228-5237.
- [25] Chakravarty PK, Guha C, Alfieri A, *et al.* Flt3L therapy following localized tumor irradiation generates long-term protective immune response in metastatic lung cancer: its implication in designing a vaccination strategy[J]. *Oncology*, 2006, 70(4): 245-254.
- [26] Vollstedt S, O'Keefe M, Ryf B, *et al.* The long-term but not the short-term antiviral effect of IFN-alpha depends on Flt3 ligand and pDC[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(5): 1231-1240.
- [27] Toliver-Kinsky TE, Lin CY, Herndon DN, *et al.* Stimulation of hematopoiesis by the Fms-like tyrosine kinase 3 ligand restores bacterial induction of Th1 cytokines in thermally injured mice[J]. *Infect Immun*, 2003, 71(6): 3058-3067.
- [28] Miller G, Pillarisetty VG, Shah AB, *et al.* Murine Flt3 ligand expands distinct dendritic cells with both tolerogenic and immunogenic properties[J]. *J Immunol*, 2003, 170(7): 3554-3564.
- [29] Yunusov MY, Georges GE, Storb R, *et al.* FLT3 ligand promotes engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells without significant graft-versus-host disease[J]. *Transplantation*, 2003, 75(7): 933-940.
- [30] Chilton PM, Rezzoug F, Fugier-Vivier I, *et al.* Flt3-ligand treatment prevents diabetes in NOD mice[J]. *Diabetes*, 2004, 53(8): 1995-2002.
- [31] Edwan JH, Talmadge JE, Agrawal DK. Treatment with Flt3 ligand plasmid reverses allergic airway inflammation in ovalbumin-sensitized and-challenged mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(2): 345-357.
- [收稿日期] 2006 - 10 - 25 [修回日期] 2007 - 01 - 20
[本文编辑] 王莹