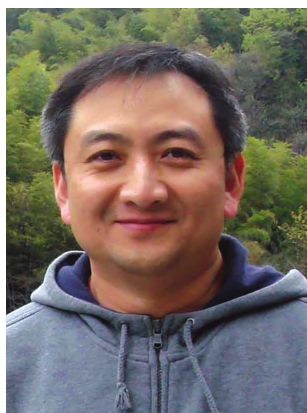


特约综述



在炎症与癌症的病理过程中,淋巴细胞与癌细胞的运动是其中的关键步骤。而决定这些细胞运动的一类重要分子是细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM),其中整合素(integrin)家族是最重要的一类黏附分子。在细胞运动的过程中,整合素的功能受到动态的、精确的调控。而病理条件下的整合素功能会发生紊乱。我们的研究兴趣点是与炎症和癌症相关的整合素的功能调控及其分子机制。通过研究细胞黏附分子与其配体的识别、结合及其所介导的信号转导,了解整合素在炎症细胞迁移与癌细胞发生、发展和转移过程中的作用机制,寻找炎症与癌症的新疗法。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=3>

发热对淋巴细胞黏附与迁移的调控及机制

林昶东 张有华 杨妍荣 陈剑峰*

(细胞生物学国家重点实验室,中国科学院分子细胞科学卓越创新中心,
中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,上海 200031)

摘要 发热是当机体受到细菌内毒素、病毒等刺激,产生损伤或者发生炎症后的一种复杂的生理应激反应。发热可以促进淋巴细胞迁移到次级淋巴器官或者炎症部位,从而增加与病原体接触的机会并促进免疫反应,在免疫稳态维持和机体免疫监视中发挥重要作用。该文将系统地介绍发热和机体免疫的关系,从淋巴细胞的黏附与迁移机理入手,逐步探讨发热范围内的高温胁迫是如何作用到淋巴细胞或血管内皮细胞,最终影响到淋巴细胞的渗出进而发挥相应的免疫功能。

关键词 发热;免疫稳态;淋巴细胞;细胞黏附与迁移

Function and Mechanism of Fever in Regulating Lymphocytes Adhesion and Migration

Lin Changdong, Zhang Youhua, Yang Yanrong, Chen Jianfeng*

(State Key Laboratory of Cell Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Fever is a complex physiologic response to bacterial/viral infection and inflammation. Fever is critical for the maintenance of immune homeostasis and immune surveillance by promoting recruitment of lymphocytes into secondary lymphoid organs or inflammatory sites in order to productively encounter foreign antigens. Herein, we review the functions of fever in regulating immune response and its underlying mechanism.

国家自然科学基金(批准号: 31525016、31190061、31271487、31471309)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-54921142, E-mail: jfchen@sibcb.ac.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31525016, 31190061, 31271487, 31471309)

*Corresponding author. Tel: +86-21-54921142, E-mail: jfchen@sibcb.ac.cn

We mainly focus on the current understanding on how fever-range thermal stress influences lymphocytes or vascular endothelial cells and finally helps lymphocytes adhesion and extravasation to promote immune responses.

Keywords fever; immune surveillance; lymphocytes; cell adhesion and transmigration

发热是生物体在进化上高度保守的用以应对损伤的防御机制。不论是恒温动物还是变温动物,当机体受到病原体刺激后,在局部炎症部位或者是全身范围内的温度会显著性地提高,可以有效地提高机体应对感染或炎症的存活水平^[1-4]。随着科学研究的不断深入,发热对于机体所产生的影响与机制逐步被科学家所发现,但是发热具体起到什么样专一性的功能,即发热通过何种机制来增强淋巴细胞在血管内皮细胞表面的定位和黏附,最终促使淋巴细胞迁移进入次级淋巴器官或者炎症部位,还没有完全被揭开^[5]。

1 发热和机体免疫的关系

发热是机体应对外界感染或者是刺激(比如细菌内毒素、炎症、损伤)所产生的复杂的生理反应。通常由局部释放的致热细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等来诱发机体发热^[3]。在恒温动物当中,这些致热细胞因子可以通过作用于下丘脑来提高温度调节的阈值,并且起始一系列生化、生理以及行为上的反应来最终导致机体温度的上调^[1]。发热是一项受机体主动调控的生理反应并且可以被退热药抑制其进程,比如阿司匹林和对乙酰氨基酚。与之相反地,过高热(hyperthermia)则是一项不受控制的、机体受外界加热导致身体温度被动上调的反应,并不涉及温度调控阈值的改变^[3]。

已有大量的研究报道证实,发热范围内的高温与固有免疫和适应性免疫的增强有着密不可分的关系。有意思的是,尽管发热可以引发机体组织器官广泛的温度上调,但是发热却不是无差别地作用于机体所有的免疫功能,而是以一种细胞类型和功能专一性的方式来活化免疫系统。

1.1 发热对固有免疫的促进作用

研究发现,发热范围内的高温胁迫通过影响介导固有免疫的细胞功能来实现对固有免疫的调控。首先,发热可以增强嗜中性粒细胞的迁移运动能力

以及趋药性,从而促进了其迁移浸润进入炎症或者受感染部位^[6-9];其次,发热范围的高温胁迫也促进了巨噬细胞Fc受体(FcR)的表达从而增强其杀菌能力^[10];同样地,发热也可以在体内调控树突状细胞的迁移来发挥功能。将小鼠直接暴露在发热范围的温度之下可以动员朗格汉斯细胞(Langerhans cell, 皮肤当中的树突状细胞)穿出局部皮肤组织,迁移进入引流淋巴结,最终促进T细胞的活化^[11]。

1.2 发热对适应性免疫的促进作用

发热同样对适应性免疫的活化起显著作用。首先,T细胞的活性(包括T细胞的增殖和细胞毒性)受发热调控^[6,12-13];其次,发热可以刺激辅助性T细胞的功能,促进小鼠B淋巴细胞抗体的合成^[14];进一步地,高温胁迫也增强了一些抗体不可逆地专一性中和病毒的能力^[1,15]。

发热范围的高温胁迫对细胞因子的合成和活性也有着复杂的影响。通常状况下,即在没有病原体或者炎症刺激的情况下,高温胁迫对细胞因子的释放及其作用没有明显的影响。相反的是,在细菌内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症模型当中,不论在体内还是体外发热范围内的高温胁迫却都可以瞬时增加促炎生长因子的水平^[3]。另外,发热处理也可以促进人或小鼠干扰素的抗病毒或者抗恶性细胞增生的活性^[6,16-17]。

1.3 发热对机体免疫的负作用

不可避免地,发热也会在某种情况下对机体免疫防御产生负反应。发热范围内的高温已经被证实通过在RNA水平抑制TNF- α 的表达来减弱细胞因子的免疫反应^[2,18]。即使是很温和地上调机体的温度,比如在生理正常温度的基础上上调1 °C,也会抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的功能^[6,19];另一方面,过高的温度则会抑制细胞毒性淋巴细胞的免疫反应^[20]。

2 淋巴细胞向次级淋巴器官和炎症部位的迁移和浸润

在机体免疫调节中,效应细胞被招募到次级淋巴器官或者是发生损伤、感染及炎症的部位。其中,

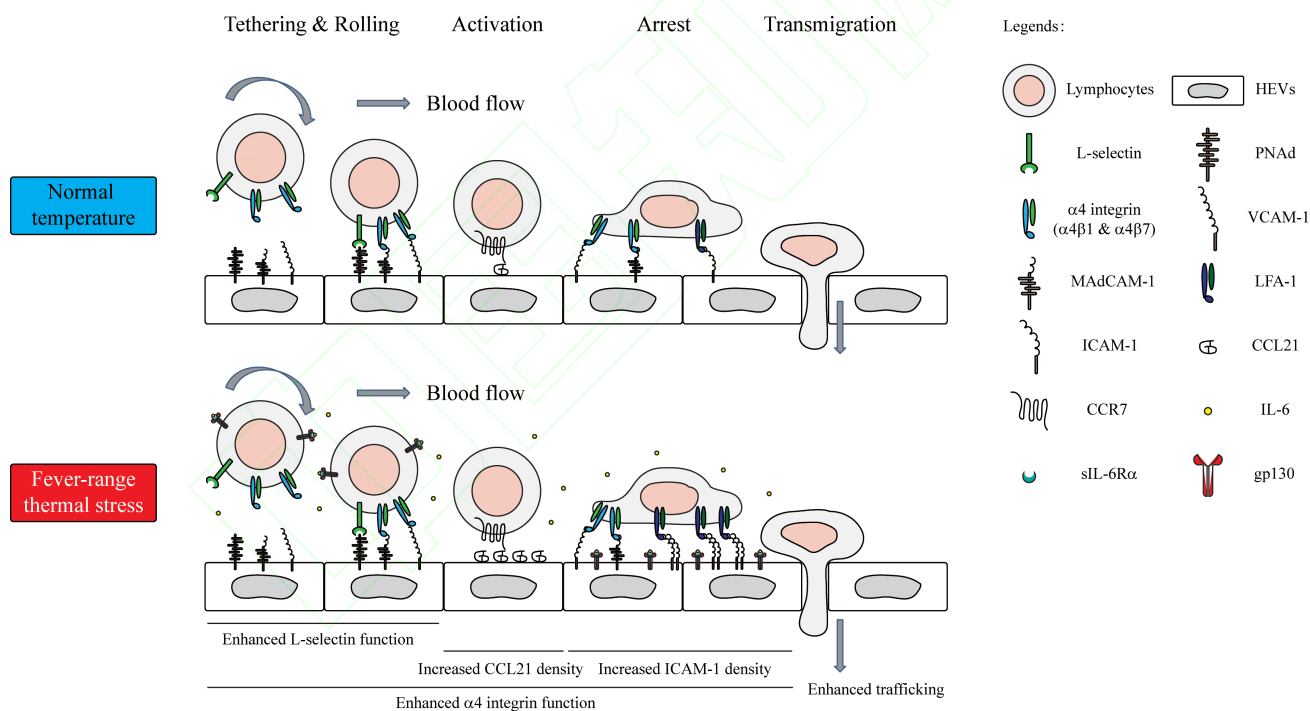
淋巴细胞持续不断地穿出专一性的高内皮小静脉 (high endothelial venules, HEVs), 再循环进入次级淋巴器官对免疫稳态的维持和机体的免疫监视是非常重要的。HEVs是由立方形的内皮细胞排列而成, 区别于血管内部其他部位鳞状内皮细胞, 并且支持淋巴细胞从血管当中非常高效地渗出从而进入次级组织器官当中^[21]。

正常的非淋巴组织没有或只有少量淋巴细胞, 但在炎症状态下, 淋巴细胞却可以大量浸润。淋巴细胞向非淋巴组织的归巢过程具有组织特异性, 即特定的淋巴细胞群选择性地定向归巢到皮肤、肠道黏膜或滑膜等炎症部位组织。向炎症组织中归巢浸润的淋巴细胞多为记忆性T细胞, 这些T细胞除表达较高水平的CD45RO外, $\alpha 4$ 整合素、白细胞

功能相关抗原-1或-3(leukocyte function-associated antigen-1, LFA-1 或 leukocyte function-associated antigen-3, LFA-3)和CD44等黏附分子的表达也明显高于天然(naïve)T淋巴细胞。上述黏附分子相对高表达可能与记忆T细胞向炎症部位的选择性渗出有关。

淋巴细胞的血管渗出过程涉及淋巴细胞和血管内皮细胞表面的多种黏附分子的协调作用, 并且由一系列高度有序的黏附事件所组成, 分别是淋巴细胞定位并在血管内壁滚动、趋化因子依赖的细胞活化、稳定黏附以及最后的跨内皮细胞迁移(图1)^[22-24]。

淋巴细胞表达的两类白细胞归巢受体, L-选择素(L-selectin)和 $\alpha 4$ 整合素对淋巴细胞在淋巴器官HEVs上的定位和滚动起着重要作用。在生理状态



机体在正常温度下, 淋巴细胞穿出HEVs是由一系列高度有序的黏附事件所组成, 分别是淋巴细胞定位并在血管内壁滚动、趋化因子依赖的细胞活化、稳定黏附以及最后的跨内皮细胞迁移, 并且在不同阶段受淋巴细胞表面的不同分子与血管内皮细胞表面的各自配体相互作用所介导。发热范围内的高温胁迫增强了淋巴细胞L-selectin和 $\alpha 4$ 整合素介导的功能, 同时促进了HEVs表面细胞内黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和趋化因子配体21[Chemokine (C-C motif) ligand 21, CCL21]的表达, 进而增强了LFA-1依赖的淋巴细胞穿出HEVs能力。其中, IL-6/sIL6-R α 信号通路对发热诱导的L-selectin功能的增强和ICAM-1表达的提高发挥着重要作用。

Under normal temperatures, lymphocytes entry across HEVs involves a highly ordered sequence of adhesion events that includes tethering and rolling along vessel walls, chemokine-dependent activation, firm arrest, and transendothelial migration. Distinct adhesion molecules expressed on lymphocytes interacting with respective ligands on vascular endothelial cells mediate the different procedures. While, fever-range thermal stress enhances the functions mediated by L-selectin and $\alpha 4$ integrins. Fever also promotes the expression of ICAM-1 and CCL21 on HEVs to help lymphocytes extravasation mediated by LFA-1. In this process, IL-6/sIL6-R α trans-signaling pathway plays a vital role in promoting the function of L-selectin and upregulating the expression of ICAM-1.

图1 在常温和发热范围内的高温胁迫下淋巴细胞血管渗出的不同机制

Fig.1 Distinct mechanisms of lymphocytes extravasation under normal temperatures and fever-range thermal stress

血液流动的情况下,外周淋巴结(peripheral lymph nodes, PLNs)或者肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLNs)HEVs中,淋巴细胞表面的L-selectin与外周淋巴结地址素(peripheral lymph node addressin, PNAd)相互作用,共同介导未分化的或者中心记忆淋巴细胞在血管内皮的初始定位以及滚动黏附^[22-23,25]。而对于免疫效应细胞, $\alpha 4$ 整合素的表达处于较高水平,或者是处于更为活化的状态,可以越过L-selectin介导的淋巴细胞初始定位,同时介导淋巴细胞的滚动黏附和稳定黏附^[22,26-27]。 $\alpha 4$ 整合素主要包含两种分子,分别是 $\alpha 4\beta 1$ (又称VLA-4)和 $\alpha 4\beta 7$ 。其中,整合素 $\alpha 4\beta 1$ 主要结合配体为血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),主要表达在炎症部位HEVs样的血管内皮表面,且受细胞因子所诱导表达;而整合素 $\alpha 4\beta 7$ 主要结合配体为PP结(Peyer's patches, PP)和肠系膜淋巴结等HEVs上表达的黏膜地址素细胞黏附分子-1(mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)^[21-22,28]。

之后,淋巴细胞的活化主要由HEVs表面的趋化因子CCL21与淋巴细胞表面的 $G_{\alpha i}$ 蛋白偶联受体,即趋化因子受体7[chemokine (C-C motif) receptor 7, CCR7]的相互作用所介导^[22-24]。趋化因子的活化增加了 $\beta 2$ 整合素LFA-1与其内皮细胞表面的同源配体ICAM-1或ICAM-2结合的亲和性,从而促进淋巴细胞的稳定黏附^[22-23]。淋巴细胞血管渗出的最终步骤,即从HEVs中跨内皮细胞迁移的过程还没有被完全了解,但有体外证据表明,与内皮细胞间连接分子相关,包括ICAM-1、ICAM-2和CD31^[23,29]。

$\alpha 4$ 整合素可以同时介导淋巴细胞的滚动黏附和稳定黏附,使它在机体免疫稳态维持中处于非常重要的位置^[30-31]。淋巴细胞在血管内皮细胞上的稳定黏附是其跨内皮细胞迁移的先决条件,所以类似于整合素LFA-1, $\alpha 4$ 整合素同样能够介导淋巴细胞在HEVs上跨内皮细胞迁移^[32-33]。另有研究表明, $\alpha 4$ 整合素VLA-4可以和CD44相互作用,从而促进T淋巴细胞的血管渗出^[34]。

IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 等细胞因子在机体受损伤部位以及炎症部位的局部释放一般都伴随着一些内皮细胞表面黏附分子表达的上调,比如PNAd、ICAM-1、VCAM-1、MAdCAM-1和E-选择素(E-selectin),从而促进了白细胞迁移浸润到组织中去^[21-22,35-36]。

3 发热对淋巴细胞与血管内皮黏附及迁移渗出的调控

学者一般认为,发热范围内的温度是通过血管舒张改变血流的动力学指标来促进白细胞招募到炎症等组织部位的。然而,进一步的研究发现,发热范围内的高温胁迫扮演着更加主动的角色,指导淋巴细胞迁移到次级淋巴器官或者炎症组织等部位。

3.1 发热对淋巴细胞自身的调控

3.1.1 发热对L-selectin功能的调控 研究发现,发热范围内的高温胁迫能够有效地促进淋巴细胞再循环。在体外,对人和小鼠的淋巴细胞直接进行长时间的高温处理,显著地刺激了L-selectin介导的淋巴细胞在PLNs内HEVs冷冻切片上的黏附;同样地,体内研究也发现,高温增强了L-selectin介导的淋巴细胞向PLNs、MLNs和PP的归巢^[37]。通过相关实验结果猜想:高温胁迫可能是增加了某种可溶性因子的释放,从而促进了L-selectin介导的黏附,但是没有影响L-selectin在细胞膜表面的分布密度^[37]。进一步研究发现,发热范围的高温胁迫确实通过IL-6依赖的信号通路来增强L-selectin介导的淋巴细胞归巢(图1)。在炎症状态下,IL-6及其可溶性受体sIL-6R α 可以结合gp130信号转导链(gp130 signal-transducing chain),从而在体内和体外分别介导发热对L-selectin依赖的黏附的激活。借助于多种信号通路抑制剂,证实了IL-6/sIL6-R α 信号通路是经由丝裂原活化细胞外信号调节激酶1(mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1, MEK1)/细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2),而不是通过p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或者c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径来活化L-selectin与细胞骨架的相互作用,最终提高L-selectin与其配体的结合亲和性^[38]。

L-selectin蛋白分子结构中,经鉴定其C-端胞内结构域的11个氨基酸对响应高温胁迫是必需的^[39]。这段结构域包含一个 α -辅肌动蛋白(α -actinin)结合位点^[40-41],其对于高温胁迫诱导的与细胞骨架基质之间稳定的相互作用以及进而促进的L-selectin介导的淋巴细胞在HEVs上的黏附是必需的^[39]。因此,可以猜测:高温胁迫通过将L-selectin锚定在细胞骨架上,从而增加了L-selectin的抗张强度,最终使黏附的淋巴细胞在血管中可以更好地耐受血流的冲击。

3.1.2 发热对 $\alpha 4$ 整合素功能的调控 对L-selectin的研究成果加速了科学家对发热范围内的高温胁迫对 $\alpha 4$ 整合素功能的影响的认识。结果发现, 发热范围内的高温胁迫可以直接作用于淋巴细胞发挥相应的功能。在体外, 40 °C、12 h处理小鼠TK1淋巴细胞和人外周血淋巴细胞(human peripheral blood lymphocytes, PBL), 在不影响细胞表面整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的表达式的同时, 却显著性地促进了整合素 $\alpha 4\beta 7$ 介导的淋巴细胞在PP和MLNs内HEVs表面MAdCAM-1上的黏附(图1)。从而证明, 高温促进了整合素 $\alpha 4\beta 7$ 对配体结合的亲和力, 而不是靠改变其在细胞膜表面的密度^[42]。相较于发热促进淋巴细胞L-selectin依赖的黏附较为成熟的机制, 发热是如何调控 $\alpha 4$ 整合素的功能进而最终影响到淋巴细胞在血管内皮表面的黏附和迁移还处于研究空白阶段。

3.1.3 发热不影响LFA-1的功能 以上内容介绍了发热可以增强淋巴细胞L-selectin和 $\alpha 4$ 整合素介导的功能, 从而促进淋巴细胞进一步迁移浸润到次级淋巴器官或者炎症部位来发挥免疫效应。但有意思的是, 发热对淋巴细胞表面的另一种非常重要的黏附分子, 即 $\beta 2$ 整合素LFA-1的功能却没有显著的影响。研究发现, 发热范围内的高温胁迫并没有增加LFA-1与其配体的结合能力^[37]。从而证明, 高温胁迫通过调节淋巴细胞和血管内皮细胞之间的相互作用来调控淋巴细胞的血管渗出是分子依赖型的, 即对于不同黏附分子的作用机理可能并不相同。

3.2 发热对血管内皮细胞的调控

3.2.1 发热对非淋巴组织内皮细胞的影响 研究发现, 发热范围内的高温胁迫并不影响非淋巴组织的鳞状上皮所介导的与淋巴细胞的黏附。对体外培养的血管内皮细胞直接进行发热范围的高温胁迫(40 °C, 6~12 h)发现, 并没有影响黏附分子的表达, 包括ICAM-1、E-selectin、VCAM-1、P-selectin、PECAM-1、PNAd和MAdCAM-1; 也没有影响细胞因子的释放, 包括IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-11、IL-12和IL-13; 也不影响趋化因子的分泌, 包括IL-8、RANTES、MCP-1、MIP-1 β 和MIG。但与之相反的是, 当TNF- α 的刺激或者是43 °C的热休克处理下, 发热范围内的高温胁迫却可以增加内皮细胞肌动蛋白(actin)的多聚化, 并通过内皮细胞释放一些因子来活化 $\alpha 4\beta 7$ 整合素^[43]。以上发现说明, 只有在机体受到炎症等损伤的情况下, 淋巴细胞才会归巢

到非淋巴组织, 即淋巴细胞的再循环是组织依赖的。

3.2.2 发热对次级淋巴器官内皮细胞的影响 而对于各种次级淋巴器官, 发热范围内的高温胁迫却可以显著性地增强其内部立方形的HEVs的功能^[43-46]。高温处理(39.5 \pm 0.5 °C)小鼠后, HEVs表面表达的两种重要的“门卫”分子, 淋巴细胞归巢分子ICAM-1和趋化因子CCL21的表达被显著上调, 二者功能的增强直接导致了淋巴细胞穿出HEVs能力的提高, 并且研究发现, IL-6跨膜信号(IL-6/sIL-6R α)可以作为一个调节开关, 来控制发热诱导的ICAM-1依赖的淋巴细胞从血管内皮HEVs中的渗出(图1)^[47-48], 证明了在炎症或其他感染所引发的机体发热反应中, HEVs在介导未分化的和中心记忆淋巴细胞向次级淋巴器官迁移的过程中, 扮演着非常重要的哨兵的角色^[48]。

4 发热调控淋巴细胞黏附和迁移的新机制

4.1 发热对血影蛋白的影响

血影蛋白(spectrin)是一类真核细胞细胞骨架蛋白, 通过形成五角形或六角形的脚手架空间结构, 对细胞质膜的完整性和细胞骨架结构的维持发挥重要作用^[49]。研究发现, 不同淋巴细胞内部血影蛋白的分布差别很大。在某些类群淋巴细胞中, 血影蛋白在细胞质膜内侧大量聚集, 在质膜部位几乎看不到其表达; 而另一些淋巴细胞, 血影蛋白却主要分布在细胞质膜部位。将小鼠进行全身性高温胁迫(40.5 °C, 90 min)处理后, 在脾脏中血影蛋白极性聚集的淋巴细胞数增加了一倍(包括T细胞和B细胞), 然而在胸腺当中呈现血影蛋白极性聚集的淋巴细胞数却没有改变。随着加热处理后的48 h, 脾脏中对应淋巴细胞的数目逐步回归正常水平。奇怪的是, 体外实验却看不到类似的效果。因此, 高温胁迫诱导脾脏中淋巴细胞类群的变化更像是机体在生理状态下应对发热时的反应^[50-51]。最新研究发现, 生理状态下机体受感染或炎症所引发的发热, 通过影响细胞质膜骨架的重排从而参与到淋巴细胞活化的进程。实验证实, 发热范围内的高温胁迫可以暂时地、可逆转地促使CD4⁺ T淋巴细胞更快、更容易的活化^[52]。

4.2 发热对热休克蛋白的影响

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是细胞在应激条件下产生的一类蛋白, 几乎在所有生物中广泛表达。这类蛋白最早在热休克刺激中被发现, 但后来发现在其他一些刺激下也会被诱导表达, 包括

寒冷刺激、紫外照射、伤口愈合或者组织重构^[53-55]。热休克蛋白家族中许多成员都参与到分子伴侣功能当中,通过促进客户蛋白(client proteins)正确折叠或者帮助应激胁迫下细胞内被破坏的蛋白重新折叠,最终达到稳定蛋白质的作用^[56]。热休克蛋白表达水平的上调是在转录水平实现的,其动态调节机制是热休克反应的关键,并且主要受热休克因子(heat shock factor, HSF)来诱导^[57]。热休克蛋白家族的各个分子通常用其分子量大小来命名,主要包括Hsp33、Hsp60、Hsp70、Hsp90、Hsp100以及小热休克蛋白(the small heat-shock proteins, sHsps)等几种^[58]。

研究发现,发热所产生的高温胁迫可以激活热休克反应,不但可以诱导宿主细胞内起保护作用的热休克蛋白表达,同时也可以诱导病原体热休克蛋白激活宿主免疫防御。热休克因子-1(heat shock factor-1, HSF-1),作为热诱导产生的主要的转录因子,不但可以激活热休克蛋白的转录,同时也调控重要的细胞因子和早期效应基因的表达^[59]。

通过对淋巴细胞进行温和的发热范围内的高温胁迫(39.5~40.0 °C, 2~12 h)可以活化蛋白激酶C(protein kinase C, PKC),上调Hsp70的表达和聚集,并且该过程可以被PKC专一性的抑制剂卡弗他丁C(calphostin C)所抑制,以上这些发现可能与淋巴细胞的活化及其黏附有关^[50]。最新研究发现,Hsp70可以直接结合在整合素 $\beta 7$ 亚基胞内结构域上。通过体外生化实验和质谱分析发现,Hsp70的多个亚型(Hsp70-3、Hsp70-1L、Hsp70-8和Hsp70-9)均可以在T细胞裂解液当中被整合素 $\beta 7$ 亚基胞内结构域的多肽所免疫共沉淀下来。Hsp70的抑制剂KNK437下调了Hsp70的表达,并抑制了整合素 $\alpha 4\beta 7$ 介导的在MAdCAM-1上的黏附。Hsp70和 $\beta 7$ 整合素在功能上的进一步联系还需要更加深入的研究^[60]。

5 结语与展望

发热不但可以通过促进淋巴细胞归巢到次级淋巴器官来增强机体免疫监视,而且可以增加淋巴细胞招募到受感染或者是炎症部位来直接发挥免疫效应。研究发现,淋巴细胞在血管内皮细胞表面黏附和迁移的过程当中,发热范围内的高温胁迫对不同细胞发挥着不同的作用,并且对于不同黏附分子的作用机理也不尽相同(图1)。发热可以促进淋巴

细胞L-selectin和 $\alpha 4$ 整合素介导的功能,但却对 $\beta 2$ 整合素LFA-1的功能没有明显的影响^[37,42]。另一方面,发热促进了HEVs表面黏附分子ICAM-1和趋化因子CCL21的表达,从而增强了LFA-1依赖的淋巴细胞穿出HEVs的能力^[48]。

在机制研究方面,发热对L-selectin和ICAM-1功能的影响已有初步的研究,证明了IL-6/sIL6-R α 信号通路在其中发挥着重要作用^[38,48]。而发热对于 $\alpha 4$ 整合素功能影响的机制却知之甚少;作为发热主要响应信号的热休克蛋白在其中是否发挥作用也需要进一步的科学研究来予以证实。随着科学家不断地研究发热对机体免疫系统潜在的调控机制,利用发热或高温治疗来增强患者的免疫系统,尤其是参与到癌症治疗当中正在被逐步重视并且已经付诸实践^[61-64]。

参考文献 (References)

- 1 Kluger MJ. Fever: Role of pyrogens and cryogens. *Physiol Rev* 1991; 71(1): 93-127.
- 2 Hasday JD, Fairchild KD, Shanholtz C. The role of fever in the infected host. *Microbes Infect* 2000; 2(15): 1891-904.
- 3 Appenheimer MM, Chen Q, Girard RA, Wang WC, Evans SS. Impact of fever-range thermal stress on lymphocyte-endothelial adhesion and lymphocyte trafficking. *Immunol Invest* 2005; 34(3): 295-323.
- 4 Ostberg JR, Repasky EA. Emerging evidence indicates that physiologically relevant thermal stress regulates dendritic cell function. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(3): 292-8.
- 5 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(6): 335-49.
- 6 Roberts NJ Jr. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis* 1991; 13(3): 462-72.
- 7 Nahas GG, Tannieres ML, Lennon JF. Direct measurement of leukocyte motility: Effects of pH and temperature. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138(1): 350-2.
- 8 Roberts NJ Jr, Sandberg K. Hyperthermia and human leukocyte function. II. Enhanced production of and response to leukocyte migration inhibition factor (LIF). *J Immunol* 1979; 122(5): 1990-3.
- 9 Hasday JD, Garrison A, Singh IS, Standiford T, Ellis GS, Rao S, et al. Febrile-range hyperthermia augments pulmonary neutrophil recruitment and amplifies pulmonary oxygen toxicity. *Am J Pathol* 2003; 162(6): 2005-17.
- 10 van Bruggen I, Robertson TA, Papadimitriou JM. The effect of mild hyperthermia on the morphology and function of murine resident peritoneal macrophages. *Exp Mol Pathol* 1991; 55(2): 119-34.
- 11 Ostberg JR, Patel R, Repasky EA. Regulation of immune activity by mild (fever-range) whole body hyperthermia: Effects on epidermal Langerhans cells. *Cell Stress Chaperones* 2000; 5(5):

- 458-61.
- 12 Smith JB, Knowlton RP, Agarwal SS. Human lymphocyte responses are enhanced by culture at 40 degrees C. *J Immunol* 1978; 121(2): 691-4.
- 13 Roberts NJ Jr, Steigbigel RT. Hyperthermia and human leukocyte functions: Effects on response of lymphocytes to mitogen and antigen and bactericidal capacity of monocytes and neutrophils. *Infect Immun* 1977; 18(3): 673-9.
- 14 Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, Atkins E, Durum SK. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary *in vitro* humoral immune response. *J Exp Med* 1983; 157(4): 1229-38.
- 15 Boeye A, Delaet I, Brioen P. Antibody neutralization of picornaviruses: Can fever help? *Trends Microbiol* 1994; 2(7): 255-7.
- 16 Heron I, Berg K. The actions of interferon are potentiated at elevated temperature. *Nature* 1978; 274(5670): 508-10.
- 17 Chang CC, Wu JM. Modulation of antiviral activity of interferon and 2',5'-oligoadenylate synthetase gene expression by mild hyperthermia (39.5 degrees C) in cultured human cells. *J Biol Chem* 1991; 266(7): 4605-12.
- 18 Singh IS, He JR, Calderwood S, Hasday JD. A high affinity HSF-1 binding site in the 5'-untranslated region of the murine tumor necrosis factor-alpha gene is a transcriptional repressor. *J Biol Chem* 2002; 277(7): 4981-8.
- 19 Azocar J, Yunis EJ, Essex M. Sensitivity of human natural killer cells to hyperthermia. *Lancet* 1982; 1(8262): 16-7.
- 20 Harris JW, Meneses JJ. Effects of hyperthermia on the production and activity of primary and secondary cytolytic T-lymphocytes *in vitro*. *Cancer Res* 1978; 38(4): 1120-6.
- 21 Girard JP, Springer TA. High endothelial venules (HEVs): Specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16(9): 449-57.
- 22 Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996; 272(5258): 60-6.
- 23 von Andrian UH, Mempel TR. Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(11): 867-78.
- 24 Miyasaka M, Tanaka T. Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: Dogmas and enigmas. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(5): 360-70.
- 25 Rosen SD. Ligands for L-selectin: Homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 129-56.
- 26 Bargatze RF, Jutila MA, Butcher EC. Distinct roles of L-selectin and integrins alpha 4 beta 7 and LFA-1 in lymphocyte homing to Peyer's patch-HEV *in situ*: the multistep model confirmed and refined. *Immunity* 1995; 3(1): 99-108.
- 27 Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, von Andrian UH, Szabo MC, Hasslen SR, *et al.* Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995; 80(3): 413-22.
- 28 Hu MC, Crowe DT, Weissman IL, Holzmann B. Cloning and expression of mouse integrin beta p(beta 7): A functional role in Peyer's patch-specific lymphocyte homing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(17): 8254-8.
- 29 Engelhardt B, Wolburg H. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: Through the front door or around the side of the house? *Eur J Immunol* 2004; 34(11): 2955-63.
- 30 Hamann A, Andrew DP, Jablonski-Westrich D, Holzmann B, Butcher EC. Role of alpha 4-integrins in lymphocyte homing to mucosal tissues *in vivo*. *J Immunol* 1994; 152(7): 3282-93.
- 31 Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, Andrew DP, Kilshaw PJ, Holzmann B, *et al.* Alpha 4 beta 7 integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 1993; 74(1): 185-95.
- 32 Faveeuw C, Di Mauro ME, Price AA, Ager A. Roles of alpha(4) integrins/VCAM-1 and LFA-1/ICAM-1 in the binding and transendothelial migration of T lymphocytes and T lymphoblasts across high endothelial venules. *Int Immunol* 2000; 12(3): 241-51.
- 33 Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002; 82(5): 521-33.
- 34 Nandi A, Estess P, Siegelman M. Bimolecular complex between rolling and firm adhesion receptors required for cell arrest; CD44 association with VLA-4 in T cell extravasation. *Immunity* 2004; 20(4): 455-65.
- 35 Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 827-72.
- 36 Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990; 70(2): 427-51.
- 37 Wang WC, Goldman LM, Schleider DM, Appenheimer MM, Subjeck JR, Repasky EA, *et al.* Fever-range hyperthermia enhances L-selectin-dependent adhesion of lymphocytes to vascular endothelium. *J Immunol* 1998; 160(2): 961-9.
- 38 Chen Q, Wang WC, Bruce R, Li H, Schleider DM, Mulbury MJ, *et al.* Central role of IL-6 receptor signal-transducing chain gp130 in activation of L-selectin adhesion by fever-range thermal stress. *Immunity* 2004; 20(1): 59-70.
- 39 Evans SS, Schleider DM, Bowman LA, Francis ML, Kansas GS, Black JD. Dynamic association of L-selectin with the lymphocyte cytoskeletal matrix. *J Immunol* 1999; 162(6): 3615-24.
- 40 Pavalko FM, Walker DM, Graham L, Goheen M, Doerschuk CM, Kansas GS. The cytoplasmic domain of L-selectin interacts with cytoskeletal proteins via alpha-actinin: Receptor positioning in microvilli does not require interaction with alpha-actinin. *J Cell Biol* 1995; 129(4): 1155-64.
- 41 Kansas GS, Pavalko FM. The cytoplasmic domains of E- and P-selectin do not constitutively interact with alpha-actinin and are not essential for leukocyte adhesion. *J Immunol* 1996; 157(1): 321-5.
- 42 Evans SS, Bain MD, Wang WC. Fever-range hyperthermia stimulates alpha4beta7 integrin-dependent lymphocyte-endothelial adhesion. *Int J Hyperthermia* 2000; 16(1): 45-59.
- 43 Shah A, Unger E, Bain MD, Bruce R, Bodkin J, Ginnetti J, *et al.* Cytokine and adhesion molecule expression in primary human endothelial cells stimulated with fever-range hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6): 534-51.
- 44 Evans SS, Wang WC, Bain MD, Burd R, Ostberg JR, Repasky EA. Fever-range hyperthermia dynamically regulates lymphocyte delivery to high endothelial venules. *Blood* 2001; 97(9): 2727-33.
- 45 Chen Q, Fisher DT, Kucinska SA, Wang WC, Evans SS. Dynamic control of lymphocyte trafficking by fever-range thermal stress. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55(3): 299-

- 311.
- 46 Hasday JD, Bannerman D, Sakarya S, Cross AS, Singh IS, Howard D, *et al.* Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor- α . *J Appl Physiol* (1985) 2001; 90(1): 90-8.
- 47 Chen Q, Appenheimer MM, Muhitch JB, Fisher DT, Clancy KA, Miecznikowski JC, *et al.* Thermal facilitation of lymphocyte trafficking involves temporal induction of intravascular ICAM-1. *Microcirculation* 2009; 16(2): 143-58.
- 48 Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet JM, Wang WC, Unger E, *et al.* Fever-range thermal stress promotes lymphocyte trafficking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol* 2006; 7(12): 1299-308.
- 49 Huh GY, Glantz SB, Je S, Morrow JS, Kim JH. Calpain proteolysis of alpha II-spectrin in the normal adult human brain. *Neurosci Lett* 2001; 316(1): 41-4.
- 50 Di YP, Repasky EA, Subjeck JR. Distribution of HSP70, protein kinase C, and spectrin is altered in lymphocytes during a fever-like hyperthermia exposure. *J Cell Physiol* 1997; 172(1): 44-54.
- 51 Hughes CS, Repasky EA, Bankert RB, Johnson RJ, Subjeck JR. Effects of hyperthermia on spectrin expression patterns of murine lymphocytes. *Radiat Res* 1987; 112(1): 116-23.
- 52 Zynda ER, Grimm MJ, Yuan M, Zhong L, Mace TA, Capitano M, *et al.* A role for the thermal environment in defining co-stimulation requirements for CD4(+) T cell activation. *Cell Cycle* 2015; 14(14): 2340-54.
- 53 Matz JM, Blake MJ, Tatelman HM, Lavoi KP, Holbrook NJ. Characterization and regulation of cold-induced heat shock protein expression in mouse brown adipose tissue. *Am J Physiol* 1995; 269(1 Pt 2): R38-47.
- 54 Cao Y, Ohwatari N, Matsumoto T, Kosaka M, Ohtsuru A, Yamashita S. TGF- β 1 mediates 70-kDa heat shock protein induction due to ultraviolet irradiation in human skin fibroblasts. *Pflugers Arch* 1999; 438(3): 239-44.
- 55 Laplante AF, Moulin V, Auger FA, Landry J, Li H, Morrow G, *et al.* Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing. *J Histochem Cytochem* 1998; 46(11): 1291-301.
- 56 de Maio A. Heat shock proteins: Facts, thoughts, and dreams. *Shock* 1999; 11(1): 1-12.
- 57 Wu C. Heat shock transcription factors: Structure and regulation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 441-69.
- 58 Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem* 1990; 265(21): 12111-4.
- 59 Hasday JD, Singh IS. Fever and the heat shock response: Distinct, partially overlapping processes. *Cell Stress Chaperones* 2000; 5(5): 471-80.
- 60 Chan YC, Greenwood DR, Yang Y, Leung E, Krissansen GW. Leukocyte integrin alpha4beta7 associates with heat shock protein 70. *Mol Cell Biochem* 2015; 409(1-2): 263-9.
- 61 Dewhirst MW, Prosnitz L, Thrall D, Prescott D, Clegg S, Charles C, *et al.* Hyperthermic treatment of malignant diseases: Current status and a view toward the future. *Semin Oncol* 1997; 24(6): 616-25.
- 62 Hobohm U. Fever and cancer in perspective. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50(8): 391-6.
- 63 Li CY, Dewhirst MW. Hyperthermia-regulated immunogene therapy. *Int J Hyperthermia* 2002; 18(6): 586-96.
- 64 Pritchard MT, Ostberg JR, Evans SS, Burd R, Kraybill W, Bull JM, *et al.* Protocols for simulating the thermal component of fever: Preclinical and clinical experience. *Methods* 2004; 32(1): 54-62.