

树突状细胞迁移在肾小管间质炎症中作用及 抗黏附干预调节

蔡敏超 邹杰 周同*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科, 上海 200025)

摘要 损伤因素刺激下产生的肾间质炎细胞浸润及肾小管间质炎症免疫反应, 是导致和促进肾小管间质早期损伤、病变以及纤维化形成的重要原因。已证明炎症状态下的树突状细胞(DC)肾内迁移及其启动的炎症免疫反应与肾小管间质损害密切相关, 既是导致肾间质纤维化形成的重要病理基础, 也是肾脏局部免疫病理机制中的关键因素。鉴于选择素等黏附分子介导参与了DC肾内迁移及炎症免疫反应, 而针对此的抗黏附调节已取得良好的干预效果, 故可能不失为一个新的肾小管间质损伤及纤维化的防治途径和手段。

关键词 树突状细胞; 黏附迁移; 肾间质纤维化; 抗黏附治疗

树突状细胞(dendritic cell, DC)是启动调节体内免疫应答和免疫耐受的功能最强的抗原呈递细胞, 在固有免疫和适应性免疫中均起重要作用, 并与炎症性疾病、自身免疫病、移植排斥及肿瘤等病理生理过程密切相关^[1-3]。作为迁移性细胞, DC发育成熟及功能发挥依赖于黏附迁移^[4]。P-选择素等黏附分子介导了DC炎症组织迁移, 其肾内迁移浸润及启动的肾小管间质炎症免疫反应, 既是导致肾间质损伤及纤维化形成的重要病理基础, 也是肾脏局部免疫病理机制的关键因素^[5-7]。已证明针对P-选择素的抗黏附干预调节对此具有良好的抑制效应和防治效果, 并已引起人们关注^[7]。本文就目前相关研究进展作一综述。

1 DC及其生物学功能

DC作为一群形态、结构和功能明显异质性的生物系统^[1-3]。根据其来源, 可分为髓系和淋巴系两大类, 前者包括Langerhans细胞和间质DC; 后者包括浆细胞样DC(pDC)等。多数DC来源于骨髓CD34⁺干细胞分化后, 由骨髓经由血循环分布于全身各组织, 发育为Langerhans细胞或间质DC等非成熟DC; 后者通过其受体如模式识别受体介导而具有摄取及处理抗原能力; 同时表达多种黏附分子及趋化因子受体, 在遇病原微生物感染或组织炎性损伤时, 能调节这些DC迁移至相应炎症局部; 由此过程DC上调表达MHC II类分子和共刺激分子, 并转运至次级淋巴组织内成熟, 成熟后DC可发挥抗原呈递功能, 并与抗

原特异性T细胞相互作用而启动免疫反应。最后局部微环境病理生理状况将影响和决定DC免疫调控方向, 即是产生炎症细胞因子如IL-12而引起Th1反应; 抑或产生抗炎细胞因子IL-4等而引发Th2反应^[8]。在上述过程中, 未成熟DC参与体内防御并可诱导免疫耐受, 成熟DC则能有效启动免疫反应。此外DC也可通过与其他白细胞如NK细胞相互作用, 连接固有免疫应答与适应性免疫反应, 调节局部微环境病理生理状况^[9]。故作为启动免疫应答专职抗原呈递细胞, DC不仅能刺激T细胞诱导初始免疫应答, 决定着病理生理状态下免疫反应的发生与否; 也可调控局部免疫反应的类型或程度, 并在免疫耐受诱导调节中起重要作用, 而这些又取决于DC的成熟状况。故近年利用DC免疫双重调节功能, 通过调节DC迁移成熟或功能来调控免疫应答, 已显示出对炎症性疾病、自身免疫病、移植排斥以及肿瘤等的防治效果^[3,4]。

2 DC黏附迁移机制

已知白细胞从血循环进入局部组织是机体免疫监视和抵御病原微生物入侵的关键步骤, 既是引起炎症反应和免疫应答的重要因素, 也是炎症性疾病发病机制的关键和治疗干预的焦点。在上述过程中, 血管内皮细胞调节着循环中白细胞黏附迁移。根据黏

收稿日期: 2006-12-28 接受日期: 2007-01-26

国家自然科学基金(No.39970340, No.30570865), 上海市科委基金(No.02ZB14041, No.034119916)资助项目

* 通讯作者。Tel: 021-64370045, E-mail: zhouong_cn@hotmail.com

附分子时相性表达特点,选择素是介导白细胞最初起始黏附的分子基础^[10]。由选择素启动及其他黏附分子参与的白细胞迁移过程,既是维持机体正常防御机制,又是炎症状态下导致组织器官损伤的病理生理基础^[10]。

如上所述,DC作为迁移性细胞,从血液迁移至外周组织;或从局部组织游走于淋巴结等次级淋巴组织,其成熟及生物学功能的获得和发挥依赖于上述迁移过程,故DC能否发挥生物学功能与其体内迁移及成熟状态密切相关^[3,4,8]。一般认为,多数DC均以非抗原依赖按上述路径迁移,且其迁移过程涉及复杂而连续的细胞黏附级联过程,黏附分子及其黏附机制对介导调节DC迁移及在游走中成熟至关重要。而黏附分子不同时段多个步骤激活与表达下调以及炎症趋化因子等相应调节,所形成的细胞黏附和解离的黏附级联过程,又是调节和确保DC持续迁移、精确定位及功能发挥的必要前提和关键因素。如在感染或炎性损伤时,DC通过黏附分子时相性表达及错落有致的介导,其快速迁移并持续进入局部组织处理病原体,启动参与炎症反应,并经历着由未成熟向成熟分化,实现由炎症细胞向抗原呈递细胞转化;继而大量迁移聚集在淋巴结抗原递呈区,强烈而持久刺激初始T细胞使其活化,诱导免疫应答。而在无炎症状态下或缺乏损伤刺激信号时,DC少而缓慢地进入淋巴组织,虽也可呈递抗原信息,然而对T细胞的作用却是形成免疫耐受而非活化应答,或刺激T细胞分化为调节性T细胞而非效应性T细胞,以此保持机体免疫自稳^[3,4]。因此病理状况下的DC过度迁移及功能紊乱,也是炎症免疫反应及其调节机制失衡,造成炎症性疾病局部免疫损伤的重要因素^[11]。

2.1 DC黏附迁移与选择素

已证明选择素及其配体在启动细胞初始黏附,介导白细胞由血液外渗至炎症组织的黏附级联过程中起重要作用^[4,10]。经发现首先是未成熟DC由内皮细胞P-选择素、E-选择素介导,于炎症早期先于中性粒细胞等被大量募集至炎症组织,随DC成熟其表型改变,则失去与选择素结合并减弱迁移至外周组织能力^[5]。我们也发现P-选择素于炎症早期即介导DC肾组织迁移,参与了肾脏炎症启动^[7]。研究表明,损伤时局部受刺激活化的血管内皮细胞相继表达P-选择素和E-选择素,可通过分子中C型凝集素糖识别域(CRD),与血循环中白细胞表面的P-选择素配体PSGL-1和L-选择素分子中sLe^A结合,趋集快速流动

的白细胞于血管内皮滚动,使之游走减缓;再由整合素等黏附分子参与,并通过黏附、解离、再黏附循环复始的黏附级联过程,最后使得白细胞迁移并穿越血管进入炎症局部。在上述过程中,P-选择素/PSGL-1介导了白细胞的最初趋集;随后P-选择素/L-选择素又介导了新流经白细胞的复始黏附聚集^[10]。此外,PSGL-1还可作为信号受体转导胞外信号进一步引起白细胞活化,使之增加释放细胞因子及炎症介质;而多种炎症介质又可通过不同机制刺激和增强P-选择素mRNA和蛋白质持续转录合成,这也是P-选择素能够参与急慢性炎症反应的一个重要机制^[12],因此选择素被认为是启动参与局部炎症反应的重要介质和靶分子。

2.2 DC黏附迁移与DC-SIGN

最近发现的与选择素同属C型凝集素家族的DC-SIGN(DC-specific ICAM-grabbing nonintegrin,亦称CD209),其作为DC黏附和模式识别受体,在参与介导DC黏附迁移及炎症反应,激活初始T细胞及启动免疫应答,以及HIV等病原体与肿瘤免疫逃逸诸多方面发挥重要作用^[13-15]。现知DC-SIGN上述作用也与其的CRD分子间糖识别特性有关,其不仅可识别含甘露糖的糖结构物,并能识别且高亲和力于含岩藻糖的多糖结构,从而可结合含上述糖结构的HIV病毒等多种病原微生物;另也可通过识别糖类配基与细胞表面黏附分子等糖蛋白结合^[16]。DC-SIGN具有的糖生物学意义上的复杂功能,使之可在DC免疫双重调节等方面发挥重要作用。

研究表明,DC-SIGN可与细胞间黏附分子结合,介导DC体内迁移和免疫突触形成,如与内皮细胞表面ICAM-2相互作用,参与选择素黏附途径介导未成熟DC由血循环迁移外周组织,参与启动炎症反应^[14]。DC-SIGN也参与成熟DC诱导的免疫应答,其不仅介导DC与T细胞的接触,亦与随后的T细胞激活及极化密切相关^[17]。已发现DC-SIGN通过与T细胞表面ICAM-3形成免疫突触,首先衔接DC与静息T细胞的结合,随后通过LFA-1/ICAM-1和CD2/LFA-3途径,使DC和T细胞发生相互作用,可有效激活T细胞及启动免疫应答^[15]。最近研究发现,DC还能通过DC-SIGN与NK细胞、中性粒细胞等通过形成免疫突触,并借助分泌的细胞因子相互作用,调节炎症局部天然免疫和适应性免疫反应^[9]。由上述细胞黏附机制,DC-SIGN可介导DC在局部组织发挥炎症及免疫效应,这对机体局部防御及损伤修复,乃至平衡调控等

至关重要^[15,17],故DC-SIGN作为DC一个新的功能靶分子已被关注。

3 DC与肾脏疾病

肾脏疾病的发生大多与免疫异常有关,且疾病发生进展和病理生理过程与肾脏固有细胞激活和炎症细胞的浸润密切相关^[18]。作为免疫炎症性疾病,以往对肾病研究较集中于肾脏固有细胞如系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾间质成纤维细胞等,而对炎症细胞如巨噬细胞、淋巴细胞尤其DC限于认识或手段研究相对较少,缺乏足够重视。近年随着免疫学特别是细胞分子生物学与相关研究技术进展,以及对DC结构、表型及迁移成熟与功能的了解和认识不断深入,在重视DC在炎症性疾病中作用的基础上,人们对DC与肾脏疾病的关系也越给予关注^[18]。

3.1 DC在肾脏中分布

目前已知肾脏中不仅存有DC的分布,且在组成肾间质细胞的两大组份,即肾成纤维细胞和免疫细胞中,DC在后者所占比例最高,并发挥局部防御功能^[6]。已知人类肾内首次出现DC约在8~13孕周,至12~21孕周数量增加,其增速及细胞发育与表型变化等类似于其他外周组织DC,并具特征性超微结构。DC在肾内较少分布于肾小球,而在肾小管间质中却存在丰富的DC,且所占比例在肾间质免疫细胞中最高。肾内DC可能来源于两条途径:一是pDC前体细胞在趋化因子作用下,穿越肾小球基底膜与内皮细胞屏障进入肾内;其次是肾内已存在的CD11c⁺CD14⁺单核细胞和CD11c⁺CD14⁻前体细胞,在多种生长因子和细胞因子作用下,前者分别分化为间质DC和巨噬细胞,后者则可分化为Langerhans细胞。间质DC和Langerhans细胞均可刺激初始T细胞,且间质DC尚能诱导B细胞分化为分泌免疫球蛋白的浆细胞^[6,18]。由此组成的免疫微环境是肾脏防御功能的重要保障机制。然而在病理状况下,肾脏因其特殊解剖位置及其功能,又是其易遭受免疫损伤和导致局部微环境平衡失调的关键因素。

3.2 DC与肾小管损伤及间质纤维化

大量研究证实,肾脏疾病的发展与预后,不仅与肾小球损害有关,更与肾小管间质病变及纤维化程度密切相关^[19]。已知肾小管间质损伤由免疫介导或引发,且细胞免疫是引起肾小管间质病变的重要机制。目前认为,肾间质炎性浸润及炎症免疫反应,是肾小管间质炎症病变及早期损伤的主要原因。感染和损

伤局部表达分泌的黏附分子、细胞和趋化因子,可诱导炎症细胞迁移肾内肾间质等炎症局部^[20]。而炎症状态下的肾小管上皮细胞等活化与反应,又是肾脏局部免疫损伤机制中不可或缺的重要参与因素,这些均是导致随后肾小管间质纤维化形成的病理基础^[19]。

研究发现,在多数肾脏疾病中,DC不仅参与肾内炎症细胞浸润,且由其启动参与的炎症免疫反应,与肾脏局部损伤修复乃至组织学损害如间质纤维化、新月体形成、蛋白尿程度及肾功能改变密切相关^[19]。进一步发现,无论原发性或继发性肾小球肾炎,均发现肾间质DC明显浸润,表明DC肾间质浸润可能是各种人类肾小球肾炎的共同特征,也表明肾小管间质是肾脏炎症病变的关键部位。研究显示,由P-选择素介导的DC在肾炎早期即以肾小管间质部位为主明显增多,随肾小管间质病变加重而显著增加,并与肾小管间质病变程度以及患者肾功能减退明显相关^[21]。证明P-选择素及其介导DC肾间质急性浸润聚集,是启动肾小管间质早期损伤的重要因素。

研究还发现,DC-SIGN在肾炎早期即以肾小管上皮细胞为主于肾小管间质中表达,且随患者肾小管间质病变程度加重而明显增强,也与肾小管间质病变程度显著相关。进一步发现,伴随肾炎早期DC-SIGN在肾小管上皮细胞为主表达上调,肾内出现DC-SIGN⁺DC以肾间质为主浸润聚集,也随肾小管间质病变程度加重明显增多,与肾小管间质病变程度及患者肾功能显著相关^[22]。表明DC-SIGN介导DC也参与了以肾间质为主的早期炎性浸润,并与患者肾小管间质病变及疾病进展关系十分密切^[22,23]。此外结合发现体外培养人肾小管上皮细胞在炎性状态下明显表达DC-SIGN,进一步表明,肾炎时受损肾小管上皮细胞可通过表型转化,也可以DC样细胞功能参与局部炎性防御或损伤修复,并又在炎症因子持续存在的病理状况下,转而积极参与了肾小管间质炎症免疫反应与损伤^[22]。

DC在迁移成熟过程中,其表面表型发生改变,可通过调节共刺激分子上调表达,诱导T细胞活化和应答,并参与肾内炎症免疫反应。新月体肾炎以Th1细胞介导的迟发性过敏反应为特征,而共刺激分子CD80和CD86能诱导Th1细胞介导损伤,参与新月体形成。CD80和CD86还参与了狼疮性肾炎肾内炎细胞浸润。此外在IgA肾病、狼疮性肾炎和ANCA相关性肾病中,可见CD40在肾小球和肾小管表达上调,而间质DC通过上调CD40L表达,促进后者与

CD40 结合, 并致作为 T 细胞活化因子的 IL-15 以及 RANTES 的合成增加, 从而促进疾病持续进展^[6,19]。此外研究发现, 在 DC 浸润聚集的肾间质纤维化区域以及扩张或萎缩的肾小管周围, 分别可见 α 平滑肌肌动蛋白和转化生长因子- β 1 明显表达, 以及细胞外基质成分 III 型胶原和纤维连接蛋白的过度积聚, 与肾组织病理损害及肾功能减退密切相关^[24]。进一步表明 DC 也参与了肾间质纤维化的发生进展, 以及肾病晚期肾组织形态的重塑。

4 抗黏附干预及防治效果

适度的黏附分子表达及其细胞黏附机制是机体生命活动以及防御体系所必不可少。然而在病理状态下白细胞过度黏附迁移及紊乱, 则可能是导致机体异常或病理损伤的关键因素^[25]。研究表明, DC 过度迁移成熟及功能上调, 也是肾脏炎症免疫反应和调节机制失衡的重要因素。故目前对于 DC 炎症组织迁移伴随着由未成熟向成熟分化, 拟或由炎症细胞向抗原递呈细胞转化, 以及对之干预拟用于炎症性疾病防治已引起人们关注^[4,6]。鉴于选择素等黏附分子介导参与了 DC 的肾内迁移及炎症反应, 近年在研究 DC 与肾脏疾病机制基础上, 通过抗黏附干预等多种手段调节 DC 迁移成熟和功能来调控免疫反应, 已显示出对包括肾脏等免疫炎症性疾病的防治效果^[7]。

研究表明, 利用肾纤维化大鼠模型, 发现病变早期随 P- 选择素在大鼠肾小管间质表达上调, 随即出现以肾间质为主的 DC 浸润并随时间推移而明显聚集, 产生了显著的肾小管间质病理损伤和肾功能改变。经抗 P- 选择素单抗处理后, P- 选择素表达受到抑制, DC 浸润减少, 且肾小管间质病理改变减轻。证明 DC 在 P- 选择素介导下的肾内迁移聚集, 与大鼠肾小管间质损伤及纤维化形成密切相关。而针对 P- 选择素抗黏附干预, 对 DC 浸润具有明显抑制和肾脏保护作用^[7]。进一步发现, 通过干预 DC 过度迁移浸润, 可明显抑制慢性肾衰大鼠致纤维化因子表达及细胞外基质成分的积聚, 减轻和改善肾间质纤维化程度及肾功能^[24]。表明利用抗黏附等手段干预 DC 启动参与的肾小管间质损伤及纤维化形成, 可能不失为一个新的防治肾小管间质纤维化的治疗途径和手段。

进一步利用体外实验发现, 抗 P- 选择素单抗可抑制炎性状态下 DC 成熟过程中的 DC-SIGN 表达, 共刺激分子 CD11a、CD83、CD80、CD86 等表达, 细胞因子 IL-12 合成分泌, 以及抑制细胞黏附和刺激

T 细胞增殖的能力。表明针对 P- 选择素单抗对 DC 迁移、成熟和功能均有抑制和调节作用, 提示可能与单抗抑制与选择素同属 C 型凝集素并均含 CRD 的 DC-SIGN 有关, 并可能是通过影响 NF- κ B 信号途径起作用^[26,27]。结合上述体内干预效果, 进一步表明, 针对 P- 选择素的抗黏附治疗可通过早期干预 DC 等迁移成熟及功能, 能有效干预调节肾脏炎症免疫反应与损伤, 改善局部微环境, 而有利于肾损伤修复和疾病转归, 有待进一步研究。

5 小结与展望

综上所述, DC 的体内黏附迁移机制以及与肾脏尤其肾小管间质损害关系已引起人们关注。这对于进一步了解 DC 在肾病发生发展中的作用, 是肾脏免疫病理机制研究不可或缺的一个重要环节, 而利用调节 DC 成熟和功能来调控炎症免疫反应对防治肾脏等炎症性疾病尤显重要。如在肾炎早期, 通过干预选择素等黏附分子以此阻抑未成熟 DC 迁移及成熟, 可能是相应调抑其抗原递呈作用及其诱发的免疫应答, 进而调控病理状态下肾小管间质免疫炎症损伤。这较之于 DC 处于成熟或发挥递呈作用阶段采取干预手段, 可能更为有效和较理想的早期调抑肾脏局部免疫炎症反应的思路, 不失为一个新的肾脏疾病干预调节途径, 因而可能具有良好的临床应用前景。

参考文献(References)

- [1] Banchereau J *et al. Annu Rev Immunol*, 2000, **18**: 767
- [2] Huang Q *et al. Science*, 2001, **294**: 870
- [3] Lipscomb MF *et al. Physiol Rev*, 2002, **82**: 97
- [4] 刘 巍等. *生命科学*, 2002, **14**: 379
- [5] Pendl GG *et al. Blood*, 2002, **99**: 946
- [6] 孙桂芝等. *上海免疫学杂志*, 2003, **23**: 425
- [7] 周 同等. *中华肾脏病杂志*, 2006, **22**: 605
- [8] Rossi M *et al. J Immunol*, 2005, **175**: 1373
- [9] Ludwig IS *et al. Curr Opin Pharmacol*, 2006, **6**: 408
- [10] Mcever RP. In: Beckerle MC (ed.) *Cell Adhesion*, Oxford: Oxford University Press, 2001, 30
- [11] Flores-Romo L. *Immunology*, 2001, **102**: 255
- [12] 宋 巍等. *生命科学*, 2001, **13**: 82
- [13] Geijtenbeek TB *et al. Cell*, 2000, **100**: 575
- [14] Van Gisbergen KP *et al. FEBS Lett*, 2005, **579**: 6159
- [15] Zhou T *et al. Cell Mol Immunol*, 2006, **3**: 279
- [16] Appelmelk BJ *et al. J Immunol*, 2003, **170**: 1635
- [17] Caparros E *et al. Blood*, 2006, **107**: 3950
- [18] 陈 楠. *中华肾脏病杂志*, 2006, **22**: 587
- [19] 周 同. 见: 董德长主编. *实用肾脏病学*, 上海: 上海科技出版社, 1999, 407
- [20] 周 同. 见: 陈 楠主编. *肾小管间质疾病诊疗新技术*, 北

- 京: 人民军医出版社, 2002, 55
- [21] Zhou T *et al.* *J Microbiol Immunol*, 2004, **2**: 224
- [22] 周 同等。《细胞生物学杂志》, 2006, **28**: 752
- [23] Woltman AM *et al.* *Kidney Int*, 2007, in press
- [24] Wu K *et al.* *Cell Mol Immunol*, 2006, **3**: 213
- [25] 王 锋等。《细胞与分子免疫学杂志》, 2001, **17**: 624
- [26] Zhou T *et al.* *Exp Mol Pathol*, 2006, **80**: 171
- [27] 周 同等。《中国科学C辑》, 2006, **36**: 524

The Effect of Dendritic Cells Migration and Anti-adhesive Regulation on Renal Tubulointerstitial Inflammation

Min-Chao Cai, Jie Zou, Tong Zhou*

(Department of Nephrology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Inflammatory cells infiltration into renal interstitium and immune reaction stimulated by injury factors play key role in early stage of renal tubulointerstitial lesion and fibrosis. It has been proved that dendritic cells (DCs) migration into the renal tissue under the circumstances of inflammation and the inflammatory immune reaction triggered by DCs migration are closely relevant to the injury of renal tubulointerstitium. It is not only the pathologic basis of the fibrosis, but also the critical factor of renal immune pathologic mechanism. The adhesion molecules such as selectins contribute to DCs migration into the renal tissue and inflammatory immune reaction. And anti-adhesive regulation has achieved satisfactory results, which may be a new approach to preventing and treating the renal tubulointerstitial lesion and fibrosis.

Key words dendritic cells; migration; renal tubulointerstitial fibrosis; anti-adhesion treatment

Received: December 28, 2006 Accepted: January 26, 2007

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.39970340, No.30570865) and the Shanghai Municipal Science & Technology Commission (No.02ZB14041, No.034119916)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64370045, E-mail: zhoutong_cn@hotmail.com