

肾小管上皮细胞在肾损伤局部微环境中的免疫调节作用

蔡敏超 邹杰 周同* 许春娣

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

摘要 诸多原因可造成肾脏损伤, 而肾小管损伤和肾间质纤维化是各种病因所致慢性肾脏病发展至终末期肾病的共同途径。炎症免疫反应是肾损伤的主要病理生理机制, 并受局部微环境的精细调控。在此基础上, 经历了一个损伤-修复平衡或失衡过程, 从而决定着肾组织损伤与修复的走向。肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)是兼有免疫调节作用且生物学功能十分活跃的细胞, 其在肾损伤的局部微环境形成及调控中发挥重要作用。在肾损伤初始及随后的损伤修复中, RTEC 不仅合成分泌各种黏附分子、趋化因子及炎症介质, 招募单核/巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润; 亦可转分化为免疫细胞或成纤维细胞, 启动、参与并调控局部炎症免疫反应, 行使免疫防御和损伤修复作用, 在损伤因素持续存在且组织修复失衡状况下, 积极参与免疫损伤以及肾间质纤维化的演变过程。因此从这个意义上说, RTEC 可能是决定肾损伤趋于修复或肾纤维化最终结局的关键因素。

关键词 肾小管上皮细胞; 慢性肾脏病; 肾小管间质纤维化; 局部微环境; 免疫调节

诸多原因可造成肾脏损伤, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)及其引起的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)在全球发病率逐年提高且预后差, 已成为世界范围内医学界关注的热点问题^[1,2]。CKD 多始于肾小球损伤, 各种类型 CKD 虽有不同病理学特征, 但存在某些共同特点, 即 CKD 进展至肾功能衰竭时均出现肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 而患者的肾功能改变与肾小管间质纤维化形成及程度更具相关性。目前证实, 肾小管损伤和肾间质纤维化是各种病因所致 CKD 发展至 ESRD 的共同途径, 亦是导致 ESRD 的主要病理基础^[1,2]。在上述过程中, 炎症免疫反应是肾损伤的主要病理生理机制, 并受局部微环境的精细调控。

肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)是兼有免疫调节作用且生物学功能十分活跃的细胞, 作为肾小管间质的主要细胞, 其在肾损伤的局部微环境形成及调控中发挥重要作用, 并是肾脏免疫损伤机制中的重要参与和调节因素。近年随着肾小管损伤引起的肾小管间质纤维化发生机制受到重视。人们对 RTEC 在肾小管间质纤维化进展中的作用也越给予关注^[1-3]。为此本文围绕 RTEC 在肾损伤局部微环境中的免疫调节作用作一综述。

1 RTEC 的生物学功能

上皮细胞具有十分丰富的生物学功能, 其在生命现象中的重要性已得到充分体现。由上皮细胞通过细胞间紧密连接构成的覆盖体表或衬托于各功能器官腔面的上皮组织, 行使着包括呼吸、消化、泌尿、生殖、水电解质平衡以及免疫防御等一系列重要生理功能^[4]。其既是内外环境的机械屏障及相互作用的界面, 以及器官抵御病原体的第一道防线, 且作为“传感器(sensor)”可感知微环境变化并积极应对及调控局部反应, 还通过细胞增生、分化及凋亡程序不断进行组织更新, 以维持机体内环境稳态^[5]。如近来研究已证明, 胸腺上皮细胞对自身免疫耐受具有调控作用, 并参与及协调中枢免疫器官免疫耐受的微环境建立^[6]。另在外周功能器官中, 上皮细胞通过感知局部微环境变化, 防御病原微生物、调控局部炎症免疫反应, 参与组织损伤和修复^[5]。然而病理状态下的上皮细胞功能改变, 可导致广泛的病理变化和 组织器官病变; 而上皮细胞生长发育及其黏附结构改

收稿日期: 2008-09-26 接受日期: 2008-10-27

国家自然科学基金(No.39970340, No.30570865, No.30770999)和上海市科委基金(No.02ZB14041, No.034119916)资助项目

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

变,又可能是多种肿瘤起源于上皮以及恶变及转移的一个重要因素。

RTEC作为肾脏肾小管间质的主要细胞,同样具有丰富的生物学功能^[7],以及典型的上皮细胞顶膜-基底面极性,并通过细胞间紧密连接形成完整的上皮细胞鞘,结构上与肾间质紧密相连。RTEC具有旺盛的代谢活性、潜在的增殖能力以及分泌功能,保持着细胞增生、分化及再生等细胞重塑行为。生理状况下,RTEC由细胞顶面可感知病原微生物及各种损伤因素信息,并通过适调紧密连接黏附结构募集不同白细胞,调控局部固有免疫和适应性免疫反应。即使在RTEC受损后,若无基底膜的破坏,肾小管仍可通过RTEC的再生得以完全修复,且受损的肾小管间质和功能也可通过上皮细胞向间充质细胞转分化予以修复或重建,以此维持着内环境的自稳状态^[7,8]。此外炎症条件下的RTEC可通过自分泌或旁分泌方式分泌多种细胞因子等,并具备抗原递呈细胞功能。疾病状态下的RTEC极易发生结构损伤和功能改变,RTEC因与尿液直接接触,尿液中的蛋白质成份、细胞因子等物质可引起其损伤、活化。RTEC凭借其生物学功能,招募单核/巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润,或转分化为免疫细胞和间质成纤维细胞,启动、参与并调控局部炎症免疫反应,行使免疫防御和损伤修复作用,在损伤因素持续存在且组织修复失衡状况下,积极参与免疫损伤以及肾间质纤维化的演变过程^[8,9]。

2 肾损伤与局部微环境调控

肾脏既是人体重要排泄器官,也是具有免疫调节功能的器官,在维持机体内环境稳定中发挥重要作用,也与体内各功能器官有着紧密联系和互动。病理状况下肾脏极易受损,并是包括多种系统性疾病如血管炎、红斑狼疮等较易累及的器官。免疫微环境是肾脏局部防御功能的重要保障机制,其平衡与否不仅影响肾脏本身,也与相关器官乃至机体稳定格局密切相关^[10]。

2.1 肾损伤局部微环境

现知感染、梗阻与血供障碍、代谢及免疫性疾病等诸多原因可造成肾损伤。由肾损伤引起的肾小管间质病变是导致ESRD主要原因和共同病理过程,表现为肾小管萎缩及消失、肾小管周围毛细血管减少、肾间质慢性炎细胞浸润以及肾间质纤维化等特征^[1-3]。

在肾损伤中,肾小管受缺氧、中毒、细胞炎性

因子、血浆蛋白或高糖等因素作用后,RTEC活化、增生,肾小管扩张,管型形成,最终可导致细胞凋亡、肾小管萎缩和肾间质纤维化。损伤后的RTEC运动、迁移、分泌等功能明显增强,伴随着肾间质成纤维细胞激活,肾小管间质结构受损,同时产生黏附分子、趋化因子、致炎因子、促纤维化因子和基质蛋白,行使肾小管间质修复或加重损伤^[11-14]。此外在损伤尤其炎症、缺氧等慢性损伤中,RTEC亦可通过自身转分化为肌成纤维细胞,后者在损伤早期主要来源于局部活化的成纤维细胞,后期则主要来自受损RTEC的转分化,是肾间质纤维化形成的主要细胞。转化后的肌成纤维细胞具有十分活跃的增殖和分泌能力,快速分泌大量生长因子、炎症介质、细胞外基质(ECM)并影响其合成与降解,进一步促进肾小管萎缩和肾间质纤维化进程,形成肾小管间质病变的恶性循环^[8]。因此,作为肾小管间质病变的原动力,RTEC损伤及其损伤后诱发的一系列细胞生物学事件,在局部微环境形成乃至肾间质纤维化慢性进展中的作用已倍受人们关注。

2.2 免疫损伤机制

在上述的肾损伤局部微环境中,无论何种原因所引发的炎症免疫反应均是造成肾小管间质损伤的主要病理生理机制,涉及相关的固有免疫和适应性免疫调节,并贯穿于肾小管间质损伤修复及整个肾纤维化病变过程^[15]。激活的肾脏固有细胞,以及相继浸润肾间质的肾外单核/巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞之间的相互作用,进一步促进肾损伤局部微环境的形成和调节^[11-14]。在此过程中,RTEC作为最初及主要产生炎症介质细胞,充当了肾间质炎症反应激活剂角色,并可能是启动和参与局部炎症免疫反应的调控因素,下文将对此进行讨论。而上述炎症细胞的肾间质浸润,则被认为是肾小管间质病变及纤维化形成的重要病理基础,此过程涉及黏附分子及其介导的细胞黏附级联调控^[3,16,17]。其中,P-选择素籍其两次表达机制可介导白细胞与血管内皮细胞的初始黏附,参与随后的白细胞黏附级联过程,并在损伤早期启动炎症反应或维持慢性炎症状态,以及局部免疫调节中起重要作用^[18,19]。此外趋化因子及其介导炎症细胞的靶向迁移,也与局部炎症免疫反应发生发展密切相关^[10]。

树突状细胞(dendritic cell, DC)在启动和维系天然免疫和适应性免疫中发挥重要调节作用,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,并造成炎症性疾病局部免疫损伤的

重要因素。我们发现, 肾炎早期 DC 即可通过 P- 选择素介导肾小管间质为主炎症浸润^[20], 也可通过其表面与选择素同属 C 型凝集素 DC-SIGN (dendritic cell-specific ICAM-grabbing non-integrin) 的黏附途径, 迁移聚集于肾间质, 并与肾小管间质病变程度及患者肾功能改变密切相关^[9]。现知 DC-SIGN 作为 DC 黏附分子和模式识别受体, 其在介导 DC 黏附迁移及炎症反应, 激活初始 T 细胞及启动免疫应答, 以及病原体与肿瘤免疫逃逸诸多方面发挥重要作用^[21,22]。进一步发现, 肾炎时 RTEC 也表达 DC-SIGN, 提示受损 RTEC 可通过细胞转分化, 也可以 DC 样细胞功能参与局部炎症或免疫损伤^[9]。

3 RTEC在肾损伤局部微环境中的调节作用

越来越多的证据表明^[1-3], 在各种肾脏疾病的发生发展中, RTEC 并非是无辜受害者, 而是直接参与者。RTEC 作为局部微环境精细调控下参与启动和决定肾损伤趋于修复或肾纤维化最终结局的关键因素, 其可能是肾损伤和肾功能不全的中心环节。

3.1 产生炎症介质及促纤维化因子

RTEC 受外界刺激或损伤后, 可通过自分泌或旁分泌方式产生一系列炎症介质及促纤维化因子, 形成网络共同参与或扩大局部炎症免疫反应。如 RTEC 可表达多种黏附分子和趋化因子, ICAM-1 在 RTEC 明显表达, 可反映肾小管受损及病变程度^[12,13]。VCAM-1 的表达与肾间质炎症细胞数量相关^[13]。而病理状态下 RTEC 合成表达致纤维化因子 TGF- β 及其受体上调, 将直接影响肾小管间质病变进程^[8]。ECM 在肾间质的过度沉积及降解减少是引起间质纤维化的物质基础, RTEC 在间质纤维化形成中合成 ECM 尤其 IV 型胶原及 FN 明显增多且大量沉积肾间质, 而在扩张萎缩的肾小管周围及邻近区域伴有 I 型、III 型胶原等积聚^[23]。另外, 基质降解酶如金属蛋白酶 MMP-9 及其抑制物 TIMP-1 的表达变化, 也与炎症细胞浸润和肾间质纤维化程度明显相关, 并与肾功能改变显著关联^[24]。

3.2 免疫调节作用

在肾损伤病生理过程中, RTEC 可通过表达天然免疫分子和共信号分子行使抗原递呈细胞功能, 参与调控局部微环境的免疫防御和适应性免疫。

免疫防御即固有免疫, 是宿主抵御病原微生物入侵和维持机体平衡的第一道防线, 主要表现为通过作为天然免疫分子的模式识别受体(pattern recognition

receptor, PRR) 识别包括多糖如 LPS、多核苷酸等各类病原微生物中共有、保守的结构成份, 亦称病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)。PRR 还可识别宿主在理化应激或病理状态下所产生的某些糖类成分, 包括 ECM 中的透明质酸、硫酸乙酰肝素多糖、纤黏连蛋白, 以及热休克蛋白、核酸及凋亡细胞某些胞膜成分等。PRR 可以多种形式、多种功能广泛分布于组织细胞, 且以 Toll 样受体(TLR)、C 型凝集素(CLR) 等为代表的 PRR, 不仅在抗微生物感染或病原体的免疫逃逸中起重要作用, 且参与包括肾脏等多种炎症免疫性疾病的发生发展^[25-28]。

以 TLR 为例, 已发现人和小鼠的 RTEC 均组成性表达 TLR2、TLR4, 且受肾损伤微环境中 IFN- γ 、TNF- α 、LPS 等调节, 活化的 TLR 可进一步通过 NF- κ B 途径, 促进 RTEC 上调表达趋化因子, 参与 RTEC 调控的肾小管损伤中炎症细胞浸润, 且依赖 TLR 活化的免疫细胞及其产生的细胞因子可直接或间接参与肾脏损伤^[29,30]。在急性肾衰中, 坏死的 RTEC 通过释放热休克蛋白等 TLR 配体, 诱使 TLR2 和 TLR4 活化, 相应激活其他 RTEC 或浸润免疫细胞产生趋化因子, 在启动急性肾损伤的炎症免疫反应中发挥重要作用^[29-31]。另在进行性肾纤维化过程中, RTEC 和积聚的 ECM 均可产生或存在内源性 TLR 配体, 并由活化的 TLR 致免疫细胞和肾内细胞分泌炎症因子和趋化因子, 招募更多炎症细胞聚集肾组织, 引起持续的肾间质炎症和纤维化^[32-36]。

RTEC 在适应性免疫中同样发挥重要作用, 肾损伤局部微环境可使 RTEC 具有抗原递呈细胞特征, 可通过不同共信号分子正负调控 T 细胞反应, 亦可通过与 T 细胞尤其 CTL 的相互作用, 启动或扩大肾脏免疫反应与损伤。研究已证明, RTEC 在人类肾炎、肾炎模型及体外实验中, 均表达 MHC II 类抗原、B7、CD40 等共信号分子, 参与激活 T 细胞及其细胞因子产生, 并受局部微环境中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4 等调控^[37-41]。进一步发现, RTEC 也表达 B7 家族的 PD-L1、B7RP 等负性信号分子, 并可利用 PD-L1 抑制浸润 T 细胞的活性, 从而保护肾组织免受免疫损伤^[42]; RTEC 也可通过 B7RP-1/ICOS 和 B7-H1/ICOS-L 途径, 在抗原递呈过程中发挥抑制浸润 T 细胞活化效应, 并在细胞相互作用中调节 T 细胞正负信号的平衡, 以及通过诱导抗炎因子 IL-10 等产生, 调控 Th1 和 Th2 反应类型, 从而限制局部免疫反应, 起肾损伤修复及保

护作用^[43,44]。

4 以RTEC为靶标肾损伤局部微环境干预调节的设想

综上所述, RTEC以分泌各种炎症介质参与肾损伤局部微环境的构成,并在微环境调控下,可以其表面的TLR等天然免疫分子,调节浸润炎症细胞并与其相互作用,参与肾脏固有免疫的局部防御。另以其表达的MHC II类分子及共信号分子,积极诱导并正负调控T细胞活化及其反应,参与适应性免疫反应的调节。结合我们上述发现,RTEC在炎症因子刺激下也表达DC标志分子DC-SIGN,并通过转分化形式可以DC样细胞功能,启动参与炎症免疫反应^[9]。因此病理情况下阻抑RTEC的DC-SIGN表达,可能不失为多种肾损伤干预手段中的一个新的干预途径。

P-选择素lectin-EGF功能域单抗是我们针对P-选择素的糖识别域而研制的一种抗体^[45]。其能明显抑制肾纤维化动物模型中RTEC为主的P-选择素表达,并减少由其介导的DC等炎症细胞肾间质浸润,也可相应抑制多种致纤维化因子表达及ECM成分的积聚,减轻肾小管间质病理改变和改善肾功能^[9],表明利用P-选择素单抗等抗黏附手段,可干预DC启动参与的肾小管间质损伤及纤维化形成,不失为一种新的防治手段。近期发现,上述单抗还可抑制炎症状态下DC表面与P-选择素同属C型凝集素的DC-SIGN表达,进而可能通过NF- κ B途径调抑DC成熟与功能^[46]。进一步发现,该单抗也能下调炎症因子刺激下RTEC的DC-SIGN及共信号分子表达。因而设想可利用作用于P-选择素功能域的单抗,结合干预DC等炎症细胞浸润,同时抑制RTEC的DC-SIGN表达及其DC样细胞的作用,从而调控病理状态下的局部炎症免疫反应,以利于肾脏损伤修复。

5 总结与展望

总之,具有丰富生物学功能的RTEC在肾损伤的局部微环境形成和调控中,无论是通过TLR等模式识别受体参与固有免疫反应,抑或是通过表达MHC II类分子及共信号分子启动的适应性免疫反应,均发挥着重要的免疫调节作用。在上述过程中,RTEC既参与肾损伤局部微环境的形成及调控,亦感知和受其影响进行信息传递;既行使着局部防御和损伤修复作用,并随损伤因素持续存在且组织修复失衡状况下,积极参与免疫损伤以及肾间质纤维化的演变过程。由此

成为上述微环境精细调控不可或缺的中心环节,并可能是决定肾损伤最后结局和转归的关键因素。在此基础上,进一步探讨RTEC在肾损伤局部微环境的免疫调节作用,以及采取有效的干预措施,可能是肾损伤和纤维化形成机制研究的新的突破口。

参考文献(References)

- [1] Strutz F et al. *Springer Semin Immunopathol*, 2003, **24**: 459
- [2] Liu Y. *Kidney Int*, 2006, **69**: 213
- [3] Chatziantoniou C et al. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, **289**: F227
- [4] 周同。见: 汤雪明主编。《医学细胞生物学》,北京: 科学出版社, 2004, 226
- [5] Vroiling AB et al. *Allergy*, 2008, **63**: 1110
- [6] Akiyama T et al. *Immunity*, 2008, **29**: 423
- [7] Smith PL et al. *Methods Enzymol*, 2006, **419**: 194
- [8] Wynn TA et al. *J Pathol*, 2008, **214**: 199
- [9] Zhou T et al. *Front Biosci*, 2009, **14**: 2935
- [10] 周同。见: 董德长主编。《实用肾脏病学》,上海: 上海科学技术出版社, 1999, 407
- [11] Anders HJ et al. *Kidney Int*, 2003, **63**: 401
- [12] Bijuklic K et al. *Cell Physiol Biochem*, 2006, **17**: 233
- [13] Arrizabalaga P et al. *J Clin Immunol*, 2008, **28**: 411
- [14] Tipping PG et al. *Nephron Exp Nephrol*, 2005, **101**: e173
- [15] Baker RJ et al. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19**: 8
- [16] Ferenbach D et al. *Semin Nephrol*, 2007, **27**: 250
- [17] 蔡敏超等。《细胞生物学杂志》, 2007, **29**: 312
- [18] Geng JG et al. *Curr Med Chem*, 2004, **11**: 2153
- [19] Urzainqui A et al. *J Immunol*, 2007, **179**: 7457
- [20] 周同等。《中华肾脏病杂志》, 2006, **22**: 605
- [21] Geijtenbeek TB et al. *Nat Immunol*, 2000, **1**: 353
- [22] Zhou T et al. *Cell Mol Immunol*, 2006, **3**: 279
- [23] Müller GA et al. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **2**: S198
- [24] Marti HP. *Presse Med*, 2000, **29**: 811
- [25] Sano H et al. *Mol Immunol*, 2005, **42**: 279
- [26] Sato M et al. *J Immunol*, 2003, **171**: 417
- [27] Säemann MD et al. *J Clin Invest*, 2005, **115**: 468
- [28] El-Achkar TM et al. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, **290**: F1034
- [29] Wolfs TG et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 1286
- [30] Tsuboi N et al. *J Immunol*, 2002, **169**: 2026
- [31] Frantz S et al. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 5197
- [32] Johnson GB et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 5233
- [33] Termeer C et al. *J Exp Med*, 2002, **195**: 99
- [34] Shihab FS et al. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**: 286
- [35] Viedt C et al. *Kidney Int*, 1995, **48**: 1810
- [36] Vabulas RM et al. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 20847
- [37] Wuthrich RP et al. *Am J Pathol*, 1989, **134**: 45
- [38] Banu N et al. *Kidney Int*, 1999, **55**: 2250
- [39] Laxmanan S et al. *J Am Soc Nephrol*, 2005, **16**: 2714
- [40] Wu Q et al. *Am J Kidney Dis*, 2003, **41**: 950
- [41] Niemann-Masaneck U et al. *Nephron*, 2002, **92**: 542
- [42] Waeckerle-Men Y et al. *Kidney Blood Press Res*, 2007, **30**: 421
- [43] de Haij S et al. *Kidney Int*, 2005, **68**: 2091
- [44] Wahl P et al. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**: 1517
- [45] 周同等。《生物化学与生物物理学报》, 2003, **35**: 172
- [46] Zhou T et al. *Front Biosci*, 2008, **13**: 7269

Immunoregulation of Renal Tubular Epithelial Cells in the Renal Lesions Microenvironment

Min-Chao Cai, Jie Zou, Tong Zhou*, Chun-Di Xu

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

Abstract Renal tubular lesions and renal interstitial fibrosis by different causes are the common processes of chronic kidney diseases developing into end stage renal diseases. Inflammatory immune reaction has been considered as one of major pathophysiological mechanisms in the development of renal injury, which is mediated by local microenvironment. Circular injury-repair balance and disequilibrium determine whether renal tissue get repair or develop into fibrosis. Renal tubular epithelial cells (RTECs) not only are implicated in immunoregulation of renal microenvironment, but also have abundant biological functions. They play a critical role in the formation and mediation of renal injury local microenvironment. During the beginning of renal injury and following renal repair, RTECs not only express different kinds of adhesive molecules, chemokines and mediators of inflammation to recruit foreign cells, but also can initiate and mediate local inflammatory immune reaction by transdifferentiating into immune cells or fibroblasts to undertake immune defence and injury repair or participate in immune injury due to the persistent injury factors and repair disequilibrium. Therefore RTECs might be the critical factor to determine whether renal injury get repair or develop into fibrosis.

Key words renal tubular epithelial cells; chronic kidney disease; renal tubular interstitial fibrosis; local microenvironment; immunoregulation

Received: September 26, 2008 Accepted: October 27, 2008

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.39970340, No.30570865, No.30770999) and the Shanghai Municipal Science & Technology Commission (No.02ZB14041, No.034119916)

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