

文章编号: 1004-0374(2010)03-0278-06

## 肾脏免疫区室化与肾小管间质损伤

陈静, 周同\*, 蔡敏超, 林凯, 张彦洁, 许春娣

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

**摘要:** 免疫系统区室化(compartmentalization)是近年提出的一个新观念, 为人们从整体和局部两方面进一步了解免疫系统提供了新的视角, 且有助于对临床疾病免疫机制的阐释。最近肾脏免疫系统区室化现象也已引起人们重视。肾小管损伤和肾间质纤维化是各类肾脏疾病发展到终末期肾衰竭的重要原因和共同通路, 也与肾小管间质免疫区室的局部微环境调控密切相关, 并涉及区域内树突状细胞等专职免疫细胞, 以及具有免疫特性肾小管上皮细胞的共同作用及相互调节, 由此影响着肾脏疾病的发生、发展及预后。因此, 从肾脏免疫区室化角度进一步探讨肾小管间质损伤机制, 有助于深入分析肾脏疾病的病变过程, 并可为相关研究及临床诊治提供新的思路。

**关键词:** 免疫系统; 区室化; 慢性肾脏病; 肾小管间质纤维化; 免疫调节

**中图分类号:** R692; R392.12 **文献标识码:** A

## The renal immune compartmentalization and the tubulointerstitial injury

CHEN Jing, ZHOU Tong\*, CAI Min-chao, LIN Kai, ZHANG Yan-jie, XU Chun-di

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

**Abstract:** Compartmentalization of the immune system is a new concept, providing a new perspective for the better understanding of the immune system, both as a unitary whole and through its regional features. Recently, researchers noticed the compartmentalization in renal immune system. Renal tubular lesion and interstitial fibrosis is the common process of chronic kidney diseases (CKD) developing into end stage renal diseases, and it closely relates with the microenvironmental regulation in the renal tubular compartment. The professional immune cells such as dendritic cells (DC) and the renal tubular epithelial cells (RTEC) with immune properties in this compartment are all involved, they regulate and collaborate with each other, influencing the progression and prognosis of the renal diseases. Thus, clarify the mechanism of the tubulointerstitial lesions in the perspective of immune compartmentalization in kidney is in favor of analyzing the pathological process of renal disease as well as providing a new method for concerning research and clinical diagnosis and treatment.

**Key words:** immune system; compartmentalization; chronic kidney disease; renal tubular interstitial fibrosis; immunoregulation

免疫系统区室化(compartmentalization)是近年提出的一个新概念<sup>[1]</sup>, 即免疫系统作为一个功能集合体存在, 并可通过免疫器官的区域划分进行免疫反应过程的有效分工, 从而发挥和产生整体作用与效应。近期又相继在外周器官的消化道和呼吸道确立了此概念<sup>[2,3]</sup>。在此基础上, 肾脏免疫系统区室化现象也已引起人们重视<sup>[4]</sup>。

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, 并与体内各功能器官有着病生理层面上的紧密联系和互动<sup>[5]</sup>。免疫区室化的微环境调控是肾脏局部防御功能的重要保障机制, 其平衡与否不仅影

收稿日期: 2010-01-20; 修回日期: 2010-02-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(39970340; 30570865; 30770999); 上海市自然科学基金项目(02ZB14041; 0341-19916)

\*通讯作者 E-mail: zhoutong-cn@hotmail.com

响肾脏本身,也与相关器官乃至机体稳定格局密切相关<sup>[4,5]</sup>。目前公认,不同病因导致的肾小球疾病大多存在着肾小管间质损伤及随后的肾纤维化,这已成为慢性肾脏病进入终末期肾衰竭的重要原因和共同通路。而肾间质区域炎症细胞浸润,尤其T细胞介导的适应性免疫反应,是肾小管间质病变的重要病理机制,并涉及局部微环境中肾内固有细胞,尤其是肾小管上皮细胞的参与及调节<sup>[5-7]</sup>。在此基础上,作为肾脏结构功能单位的肾小管间质已成为人们关注热点。而从肾脏免疫区室化角度加以探讨,可进一步分析临床和实验研究中所发现的某些重要现象,并有助于深入阐释肾小管间质损伤机制乃至肾小球疾病的病变过程<sup>[4-7]</sup>。为此,本文围绕免疫系统区室化概念,对肾脏,尤其对肾小管间质免疫区室化现象以及肾小管间质损伤机制作一探讨。

## 1 人体免疫系统区室化及其特点

免疫系统区室化观点系由Crivellato等<sup>[1]</sup>首次于2004年基于免疫器官层面从解剖学和功能角度对免疫系统进行区域划分后提出。这一概念的提出为人们从整体和局部两方面了解免疫系统提供了新的视角,也进一步充实丰富了对免疫系统及其功能的传统认识,且更有助于对临床疾病免疫机制的阐释。

免疫系统是一个起整体作用的功能集合体,但在免疫器官层面上该系统又以特征性亚区域分布,并基于器官形态结构形成免疫区室。以此规范发生在抗原与免疫系统之间的反应处于有序状态,并确保后者在区域微环境的功能执行及免疫反应中受制于精细调控<sup>[1-3]</sup>。如此表现为免疫系统的效应成分,如细胞、受体、分子等组织有序,且具有相同功能的这些成分依赖功能单位结构而集聚于器官特定区域,以利于各自分工及相互协同,从而使每个区域在整个免疫反应中各司其职,以此产生整体效应。

以淋巴结为例<sup>[1]</sup>,其各具一个分别以B细胞和T细胞为主分布的皮质区与副皮质区,并均存在不同亚群树突状细胞(DC)聚集。T细胞区室中DC与初始T细胞接触后可诱导产生适应性免疫反应;而B细胞区室中滤泡样DC则可刺激B细胞的记忆反应。此外作为T细胞发育分化场所的胸腺<sup>[1,8]</sup>,其包含若干小叶,每个小叶均具有独立的主要由网络化的上皮细胞群与分布于网络中胸腺细胞构成的皮质区,以及以前者为主包含DC等分布的髓质区。皮质区的间质部位是胸腺功能区域,可调节胸腺细胞生长、谱系分型及阴阳性选择。这些又依赖于间质中

上皮细胞为此提供的细胞增殖分化信号和选择途径以及与之相适应的微环境。同样脾脏中也如上述呈现出区室化特征。此外,免疫区室化现象也体现于人体其他器官。有学者提出了消化道黏膜免疫系统的区域划分<sup>[9]</sup>,且最近确认发生在小肠内免疫反应具有明显的区室化特点<sup>[10]</sup>。另也有报道,吸入过敏原后呼吸道可呈现出区室化特征的免疫反应<sup>[11]</sup>。此外,这种区室化现象也反映在人类对病原微生物,如结核杆菌,产生的免疫反应中,且可能是病原体不易清除并发展为慢性感染的一个重要原因<sup>[12]</sup>。

因此,由器官结构功能区域所形成的免疫区室化意义在于:其可确保器官解剖位置框架内免疫系统的抗原处理与提呈以及细胞应答的有序进行和运作,以此有效启动和调节天然免疫或适应性免疫反应。同时从空间细胞生物学(patial cell ciology)角度<sup>[13]</sup>,为细胞生长发育、细胞间相互接触和信息交流,以及细胞选择性归巢等提供最适条件和环境。由此使得免疫系统在不同器官组织的病理生理过程中进行有条不紊的精细调控和功能行使<sup>[1-4,13]</sup>。

## 2 肾脏免疫系统区室化分布及特点

肾脏是具有典型的以结构功能单位划分并体现免疫系统区室化分布的器官。如同淋巴免疫器官,为更好地行使免疫功能,肾内免疫细胞、受体及分子一般均遵循区室化分布,并在肾单位基础上形成肾小球、肾小管间质以及球旁器等三个免疫区室<sup>[1,4]</sup>。

现知这些区室中的免疫系统及功能体现均由定居的单核巨噬细胞、DC等免疫细胞与具有免疫特性的固有细胞等组成和发挥,构成完整的免疫防御系统<sup>[4,7]</sup>。且位于肾小球或肾小管间质等区域内抗原与免疫细胞之间反应一般均按该结构功能部位的特征方式有序进行。在肾脏受损或发生炎症时,分别可由具异质性的血管内皮细胞有序调节及局部产生的趋化因子等定向趋引,大量招募骨髓来源的免疫细胞浸润于肾内各区域,并与区域内的固有细胞共同形成功能-免疫区室,构成免疫防御或反应的局部微环境,也可发生区室特征的免疫介导的如肾小球炎症、肾小管间质损伤或肾脏微血管病变<sup>[14-18]</sup>。由此表现为临床上不同病理类型肾脏病的病损部位几乎均有区域特征,如微小病变肾病的免疫反应主要位于肾小球区室;而泌尿道感染或药物相关间质性肾炎的炎症反应通常发生在小管间质区室<sup>[19,20]</sup>。此外在炎症免疫反应中,肾内固有细胞如肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞通常扮演双重角色。它们既发

挥功能器官的生理作用, 又能在抗原刺激或组织受损时被赋予免疫特性并表现出防御和协调功能。而 DC 等专职免疫细胞则在确保肾脏免疫防御机制或疾病的病生理进程中起关键作用<sup>[21, 22]</sup>。

以肾小球为例, 它不仅发挥肾脏滤过功能等生理作用, 且也是一个相对特殊的免疫区室化部位。区域内分布细胞主要为单核巨噬细胞, 缺乏引流淋巴结以及 DC、T 细胞等富集, 以至肾炎时肾小球主要为巨噬细胞等聚集部位以及形成天然免疫反应场所<sup>[4, 23, 24]</sup>。在此基础上, 系膜细胞作为肾小球最重要的固有细胞, 其可与内皮细胞及足细胞紧密接触, 并对肾小球区域内发生的炎症反应起积极调控作用<sup>[23, 24]</sup>。肾小球旁器作为一个独立的免疫区室, 也参与了肾单位中炎症反应或肾小球损伤, 如在 IgA 肾病、狼疮性肾炎中可出现球外系膜区的免疫复合物沉积及炎症细胞聚集<sup>[25]</sup>, 并可能是连接肾小球与肾小管间质相互影响及累及的重要媒介。此外, 相对于肾小球, 肾小管间质因其主要为 DC、T 细胞等分布区域, 且区域内 DC 在炎症及进行抗原提呈时可与 T 细胞等形成淋巴样滤泡, 构成类似于淋巴器官或称为三级淋巴组织的动态微结构<sup>[15]</sup>, 因而成为肾脏适应性免疫反应发生的场所。此外, 作为固有细胞的肾小管上皮细胞, 其在上述免疫区室形成及局部微环境调控中也具有举足轻重的作用<sup>[7, 22]</sup>。

总之, 肾脏依据其解剖位置及其免疫反应发生的特点, 可在肾单位的功能基础上, 形成肾小球等免疫-功能区室, 而这些区室的功能特征以及区域内发生的免疫反应类型与肾脏疾病的病生理过程以及形成的病理损伤类型密切相关<sup>[19, 20]</sup>。在此基础上, 肾小球与肾小管间质作为两个独立的免疫区室, 分别以形成天然免疫或适应性免疫反应部位, 在构成肾脏免疫防御或免疫损伤中成为关键场所。此外, 这些区室之间又可相互调节及影响, 使肾内免疫反应扩大并产生整体效应, 病理状态下亦然。如已发现的原发性或继发性肾小球肾炎, 如 IgA 肾病、系膜增生性肾炎、狼疮性肾炎, 均存在肾小球和小管间质区室间炎症反应的相互影响或累及<sup>[26]</sup>。

### 3 肾脏免疫区室化与肾小管间质损伤

肾小球疾病的肾小管间质损伤机制一直令人关注。近年大量临床和实验研究资料表明, 肾小管上皮细胞损伤及肾间质纤维化是不同病因导致肾小球疾病最终进入终末期肾衰竭的重要原因和共同通路<sup>[27-29]</sup>。由此, 肾小管间质及其发生在该区域内的免疫事件

与肾脏疾病进展关系已成为人们的研究热点。而基于专职免疫细胞及固有细胞并从肾脏免疫区室化角度加以探讨, 可能有助于进一步分析及阐释肾小管间质损伤机制乃至肾小球疾病的病变过程。

#### 3.1 专职免疫细胞与肾小管间质损伤

目前认为, 细胞免疫介导的适应性免疫反应在肾小管间质损伤中起关键作用<sup>[28, 29]</sup>。表现为 CD4<sup>+</sup> T 细胞通过分化为 Th1 细胞诱发超敏反应和损伤, 也与局部 Th17 细胞或调节性 T 细胞之间在数量或功能方面的平衡状况密切相关。有关 T 细胞在免疫介导肾小管间质损伤中的作用, 最先观察于间质性肾炎模型, 随后又来源于对新月体性肾炎的实验研究<sup>[29, 30]</sup>。近年注意到, DC 在上述 T 细胞激活及其启动的适应性免疫反应中起关键调节作用<sup>[29, 31]</sup>。而 DC 自身成熟和功能状态以及与 T 细胞的相互作用又直接影响到 T 细胞的活化及反应程度, 以及随后诱发的 Th1/Th2 平衡态势<sup>[32]</sup>。

结合我们等研究发现, 肾炎时巨噬细胞主要聚集于肾小球, 而 DC 则自发病初始即以肾间质区域浸润为主。这种状况同样也见于 T、B 细胞出现在如 IgA 肾病、狼疮性肾炎时的肾小管间质<sup>[31, 33, 34]</sup>。此外, DC 肾间质浸润不仅依赖黏附分子 P-选择素介导, 也可通过其表面 DC-SIGN 的黏附途径, 且由 DC 启动的炎症及免疫反应与肾脏局部防御以及病理状态下的肾小管间质病变、纤维化形成以及肾功能减退密切相关<sup>[34]</sup>。上述过程中的 DC 成熟和功能状态也与其在稳态及肾小管间质损伤中发挥的免疫正负调节有关。鉴于 DC 在多数肾脏疾病中总以肾小管间质为主聚集, 其肾间质浸润可能是各类肾炎的共同特征, 由此也证明了肾小管间质病变是影响肾小球疾病进展并决定预后的关键因素<sup>[31]</sup>。进一步提示, 肾小球疾病中适应性免疫反应所显现出以肾小管间质病变为主的免疫区室化现象可能是慢性肾脏疾病总是进展至终末期肾衰竭的一个主要原因。

现知 DC 及其迁移、成熟以及免疫调节作用与其表面天然免疫分子 C 型凝集素、Toll 样受体 (TLR) 等通过分子模式刺激的方式调控有关<sup>[35, 36]</sup>, 且这些天然免疫分子如 TLR 在肾内分布也呈区室化特征<sup>[36]</sup>。在此基础上结合我们研究进一步推测, C 型凝集素 DC-SIGN 作为 DC 黏附和免疫分子, 其在介导 DC 迁移肾间质区域后可发挥模式识别受体作用, 并与受损释放的肾小管基底膜隐蔽抗原中 Lewis X 等分子模式基团结合, 进而通过与 TLR 信号对话, 调控 DC 活化成熟及免疫细胞间相互作用, 以至诱导 T 细胞

启动肾小管间质适应性免疫反应或损伤<sup>[35]</sup>。

### 3.2 肾小管上皮细胞与肾小管间质损伤

如上所述,肾小管上皮细胞作为肾间质中主要固有细胞,在肾小管间质免疫区室形成,以及局部微环境的免疫防御或损伤中发挥了重要调节作用<sup>[4,7]</sup>。具有复杂生物学功能的肾小管上皮细胞,其所处的特殊解剖位置决定了其在承担区域内生理功能同时,又能在抗原刺激或组织受损时被赋予免疫特性并呈现出防御和协调功能<sup>[37-39]</sup>。此外,肾小管上皮细胞还能为区域内定居的DC等专职免疫细胞提供细胞增殖分化信号以及与之相适应的生存活动环境。

因此从免疫区室化角度分析,肾小管上皮细胞在各种原因导致的肾小管间质损伤中并非仅为无辜受害者,更可能是直接参与者。且其作为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,可能是最终导致肾功能衰退不可或缺的中心环节<sup>[28,38]</sup>。研究表明,在肾小管间质损伤初始及随后的损伤修复中,肾小管上皮细胞不仅表达分泌各种黏附分子、趋化因子及炎症介质,招募DC等炎症细胞浸润,参与并调控局部炎症反应;亦可表达MHC-II及共刺激分子,发挥抗原提呈细胞功能并激发T细胞应答;还可通过转分化为成纤维细胞及专职免疫细胞,引起和促进后续的炎症-免疫级联反应<sup>[38-40]</sup>。目前肾小管上皮细胞间充质转分化(EMT)现象在肾小管损伤修复,尤其纤维化形成中作用引起高度关注。且认为,EMT对组织损伤修复或加重病变具有双重意义<sup>[41]</sup>。即机体通过EMT行使修复功能的同时,若遇损伤因素持续存在且修复失衡情况下,则可导致组织过度增生及病理损害乃至纤维化形成。因此从这个意义上来说,作为肾小管间质损伤的源头,肾小管上皮细胞生物功能多样性决定了肾小管间质区室在肾纤维化形成中的中心位置及病理基础。

在上述过程中,肾小管上皮细胞与共居肾小管间质区室内的DC之间存在着紧密联系与互动。已发现朗格汉氏DC存在于肾小管上皮细胞周围,并可整合于上皮细胞层<sup>[16]</sup>,且发现该区域内的炎症反应通常由肾小管上皮细胞和DC共同激活所引发<sup>[15,42]</sup>。我们进一步发现,肾小管上皮细胞在炎症状态下可明显表达DC标志分子DC-SIGN,提示其在受损活化后亦可通过表型转化以DC样专职免疫细胞功能参与局部炎症或免疫损伤<sup>[34]</sup>。这一重要发现,也进一步揭示了上皮细胞生物功能的多样性和复杂性,且提示上皮-免疫细胞转分化现象可能是区域内免疫系

统局部防御和炎症调控的重要体现或补充。由此进一步推测,肾小管上皮细胞可通过与DC间相互作用或转化共同构筑了肾小管间质免疫区室的局部微环境,并通过病生理状态下的区室化免疫调控以及与肾小球等区室互动影响并可能决定肾脏疾病的发生发展及预后。在此基础上深入了解炎症过程中上皮细胞跨胚层转分化机制,亦将进一步拓展人们基于免疫区室化复杂精细格局对肾小管间质损伤与修复机制的认识。

### 3.3 肾脏免疫区室间相互影响与肾小管间质损伤

依据肾脏解剖位置及其免疫事件发生的特点,肾脏免疫区室间均可独自或同时发生炎症免疫反应,病理状态下尤其可相互影响和累及,并与肾小管间质损伤及互动密切相关<sup>[4,7]</sup>。

研究发现,发生炎症反应肾小球部位的纤维蛋白和炎症介质可移入并引发肾小管间质区域的炎症反应;而浸润肾小球旁的单核巨噬细胞也可造成鲍氏囊损伤,且肾间质中的炎症细胞可穿越受损鲍氏囊进入并产生肾小球部位的炎症反应<sup>[43]</sup>。另发现新月体性急进性肾炎的受损肾小球可引起肾小管间质病变,继而肾间质中成纤维细胞也可通过鲍氏囊参与肾小球内新月体形成,由此相互影响并加重肾脏损伤<sup>[44]</sup>;此外,在膜性肾病中,也出现肾小球伴发的肾小管间质损伤。这些状况均与蛋白尿相关,且认为持续性或非选择性蛋白尿是肾小球炎症导致肾间质损伤和不良预后的重要原因<sup>[45]</sup>。此外,肾小球和肾小管间质区室也可同时发生免疫反应,这已从抗肾小球基底膜肾炎、IgA肾病、狼疮性肾炎等得到证实<sup>[26,43,44]</sup>。如抗肾小球基底膜肾炎,在上述两个部位均存在相似的致肾炎抗原,由此抗基底膜抗体既可与肾小球基底膜反应产生新月体肾炎,同时也能与肾小管基底膜发生反应造成肾间质损伤,另该抗体也可与肺部基底膜起反应<sup>[43]</sup>。结合我们研究也证实,在肾炎模型发病初始,巨噬细胞主要浸润肾小球,同时DC可出现于肾间质。进一步发现,肾炎时肾小球旁也出现DC聚集,故不排除DC及其炎症介质参与鲍氏囊损伤并通过后者促进肾小球部位炎症之可能。在此基础上的鲍氏囊损伤以及管周毛细血管等病变可成为连接肾小球与肾小管间质区室间相互累及及损伤的共同渠道<sup>[26,46]</sup>。上述这些均显示了肾小球疾病免疫机制的复杂性。而从免疫区室化角度可进一步对这种复杂机制加以分析,并有助于了解肾脏疾病炎症免疫反应的病生理过程,也可作为相关研究及临床诊治提供新的思路。

## [参考文献]

- [1] Crivellato E, Vacca A, Ribatti D, et al. Setting the stage: an anatomist's view of the immune system. *Trends Immunol*, 2004, 25(4): 210-7
- [2] Stenstad H, Svensson M, Cucak H, et al. Differential homing mechanisms regulate regionalized effector CD8 $\alpha\beta$ <sup>+</sup>T cell accumulation within the small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10122-7
- [3] McGuirk P, Mahon BP, Griffin F, et al. Compartmentalization of T cell responses following respiratory infection with *Bordetella pertussis*: hyporesponsiveness of lung T cells is associated with modulated expression of the co-stimulatory molecule CD28. *Eur J Immunol*, 1998, 28(1): 153-63
- [4] Gluhovschi G, Gluhovschi C, Bob F, et al. Immune processes at the level of the nephron. The immune system and its compartmentalization. *Centr Eur J Immunol*, 2009, 34(3): 192-206
- [5] 周同. 肾脏疾病免疫病理学机制[M]//董德长主编. 实用肾脏病学. 上海: 上海科技出版社, 1999: 407-50
- [6] Kurts C, Heymann F, Lukacs-Kornek V, et al. Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology. *Semin Immunopathol*, 2007, 29(4): 317-35
- [7] 蔡敏超, 邹杰, 周同, 等. 肾小管上皮细胞在肾损伤局部微环境中的免疫调节作用. *细胞生物学杂志*, 2008, 6: 716-20
- [8] Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, et al. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. *Immunity*, 2008, 29(3): 423-37
- [9] Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always come along the same track. *Immunol Today*, 1999, 20(6): 267-77
- [10] Reséndiz-Albor AA, Reina-Garfias H, Rojas-Hernández S, et al. Regionalization of pIgR expression in the mucosa of mouse small intestine. *Immunol Lett*, 2010, 128(1): 59-67
- [11] Becker S, Clapp WA, Quay J, et al. Compartmentalization of the inflammatory response to inhaled grain dust. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(4): 1309-18
- [12] Rahman S, Gudetta B, Fink J, et al. Compartmentalization of immune responses in human tuberculosis: few CD8<sup>+</sup> effector T cells but elevated levels of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the granulomatous lesions. *Am J Pathol*, 2009, 174(6): 2211-24
- [13] Chang HY. Anatomic demarcation of cells: genes to patterns. *Science*, 2009, 326(5957): 1206-7
- [14] Segerer S, Heller F, Lindenmeyer MT, et al. Compartment specific expression of dendritic cell markers in human glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2008, 74(1): 37-46
- [15] Segerer S, Schlöndorff D. B cells and tertiary lymphoid organs in renal inflammation. *Kidney Int*, 2008, 73(5): 533-7
- [16] Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*, 2005, (99): S82-6
- [17] Panzer U, Steinmetz OM, Reinking RR, et al. Compartment-specific expression and function of the chemokine IP-10/CXCL10 in a model of renal endothelial microvascular injury. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 454-64
- [18] Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol*, 2009, 130(1): 41-50
- [19] Glasscock RJ. Circulating permeability factors in the nephrotic syndrome: a fresh look at an old problem. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(2): 541-3
- [20] Mathieson PW. Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(Suppl 6): vi26-9
- [21] Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*, 2008, 109(4): e102-7
- [22] Cockwell P, Calderwood JW, Brooks CJ, et al. Chemoattraction of T cells expressing CCR5, CXCR3 and CX3CR1 by proximal tubular epithelial cell chemokines. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, 17(5): 734-44
- [23] Lee HS, Song CY. Differential role of mesangial cells and podocytes in TGF- $\beta$ -induced mesangial matrix synthesis in chronic glomerular disease. *Histol Histopathol*, 2009, 24(7): 901-8
- [24] Schlöndorff D, Banas B. The mesangial cell revisited: no cell is an island. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1179-87
- [25] Hvala A, Kobenter T, Ferluga D. Fingerprint and other organized deposits in lupus nephritis. *Wien Klin Wochenschr*, 2000, 112(15-16): 711-5
- [26] Le Hir M, Keller C, Eschmann V, et al. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(10): 2060-71
- [27] Khwaja A, El Kossi M, Floege J, et al. The management of CKD: a look into the future. *Kidney Int*, 2007, 72(11): 1316-23
- [28] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 213-7
- [29] Tipping PG, Holdsworth SR. T cell in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1253-63
- [30] Meyers CM, Kelly CJ. Effector mechanisms in organ-specific autoimmunity. I. Characterization of a CD8<sup>+</sup> T cell line that mediates murine interstitial nephritis. *J Clin Invest*, 1991, 88(2): 408-16
- [31] Velázquez P, Dustin ML, Nelson PJ. Renal dendritic cells: an update. *Nephron Exp Nephrol*, 2009, 111(3): e67-71
- [32] Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 19-30
- [33] Heller F, Lindenmeyer MT, Cohen CD, et al. The contribution of B cells to renal interstitial inflammation. *Am J Pathol*, 2007, 170(2): 457-68
- [34] Zhou T, Li X, Zou J, et al. Effect of DC-SIGN on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis. *Front Biosci*, 2009, 14: 2935-43
- [35] Zhou T, Chen Y, Hao L, et al. DC-SIGN and immunoregulation. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(4): 279-83
- [36] Anders HJ, Banas B, Linde Y, et al. Bacterial CpG-DNA aggravates immune complex glomerulonephritis: role of TLR9-mediated expression of chemokines and chemokine receptors. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(2): 317-26
- [37] Vrolijk AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial

- cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*, 2008, 63(9): 1110-23
- [38] Nguan CY, Du C. Renal tubular epithelial cells as immunoregulatory cells in renal allograft rejection. *Transplant Rev*, 2009, 23(3): 129-38
- [39] Bulek K, Swaidani S, Aronica M. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*, 2010, 87: 1-12
- [40] Waeckerle-Men Y, Starke A, Wahl PR, et al. Limited costimulatory molecule expression on renal tubular epithelial cells impairs T cell activation. *Kidney Blood Press Res*, 2007, 30(6): 421-9
- [41] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [42] Steinmetz OM, Velden J, Kneissler U, et al. Analysis and classification of B-cell infiltrates in lupus and ANCA-associated nephritis. *Kidney Int*, 2008, 74(4): 448-57
- [43] Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int*, 2003, 64(4): 1535-50
- [44] Bariety J, Hill GS, Mandet C, et al. Glomerular epithelial-mesenchymal transdifferentiation in pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(9): 1777-84
- [45] Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res*, 1999, 22(1-2): 37-46
- [46] Ren Y, Carretero OA, Garvin JL. Role of mesangial cells and gap junctions in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int*, 2002, 62(2): 525-31