

文章编号: 1004-0374(2011)08-00742-07

免疫系统区室化与上皮细胞局部微环境中 的免疫调节作用

张彦洁, 钟文伟, 刘 伟, 许春娣, 夏振炜, 周 同*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

摘 要: 近年来, 免疫系统区室化 (compartmentalization of immune system) 的概念逐渐引起了人们的重视。对各类免疫及非免疫器官中的免疫区室化现象进行深入研究, 有助于进一步了解机体免疫系统、免疫应答以及免疫相关疾病的发病机制, 并可提供新的应对策略。上皮细胞体内广泛分布, 承载机体多种重要生理功能。它作为免疫防御首道防线参与免疫系统区室化形成, 并在免疫反应局部微环境中, 既可与免疫细胞相互作用发挥固有免疫调节作用, 亦可通过自身转分化调节后续适应性免疫应答, 在抵御及清除病原体入侵、调控局部炎症免疫反应以及促进组织损伤修复中, 发挥了不可或缺的重要作用。病理状态下, 上皮细胞又可能是免疫稳态失衡甚或肿瘤发生发展的关键因素。结合免疫系统区室化, 对上皮细胞在局部微环境中的免疫调节作用作一综述, 为免疫相关疾病的研究以及临床诊疗提供新的思路和策略。

关键词: 免疫系统; 区室化; 上皮细胞; 转分化; 免疫调节

中图分类号: R392

文献标志码: A

Compartmentalization of immune system and regulatory effects of epithelial cells in local microenvironment

ZHANG Yan-Jie, ZHONG Wen-Wei, LIU Wei, XU Chun-Di, XIA Zhen-Wei, ZHOU Tong*

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

Abstract: Recently, compartmentalization of immune system has emerged as a new concept that attracts much attention. Further study and research in the phenomenon of immune compartmentalization in lymphoid and nonlymphoid organs will contribute to understand the human immune system, immunologic responses and pathogenesis of immune-related diseases, as well as provide new therapeutic strategies. The epithelial cells exist in a wide variety of tissues with multiple physiological functions. In the microenvironment where the immunologic responses take place, the epithelial cells not only act as the first barriers involved in formation of compartmentalization of immune system, but also play a role in innate immune regulation by cell-cell interaction and regulate the subsequent adaptive immunity after transdifferentiation process. Thus, they have indispensable effects on eliminating pathogens, regulating local inflammatory reactions and promoting tissue regeneration. In pathological conditions, epithelial cells are likely the key points in disbalance of homeostasis or tumorigenesis. This reviews describes the immune compartmentalization and regulatory effects of epithelial cells in local microenvironment, which providing a new insight in the study of immune-related diseases and clinical therapies.

Key words: immune system; compartmentalization; epithelial cells; transdifferentiation; immune regulation

收稿日期: 2011-05-19; 修回日期: 2011-06-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(81070567, 81000163, 81070022); 上海市科委基金项目(09JC1409900, 10ZR1419600)

*通信作者: E-mail: zhoutong_cn@hotmail.com; Tel: 021-64370045

近年, 随着对人体中免疫系统及免疫应答的深入研究, 免疫系统区室化 (compartmentalization of immune system) 概念逐渐引起了人们的重视。大量的免疫系统与抗原之间的抗衡, 因其发生的解剖位置差异而遵循器官局部结构、形态及功能特点并以一种有序方式进行, 从而使免疫反应在局部微环境中得以有效调控, 维持适当的反应强度, 避免过度反应引起的组织损伤。上皮细胞覆盖人体表面和多个器官管腔的内表面, 广泛分布于皮肤、呼吸道、消化道、泌尿生殖系统等, 是机体内外环境的重要屏障。它不仅能感知所处环境的变化和各种刺激, 还能作出相应反应, 发挥抵御及清除病原体入侵、调控局部炎症免疫反应以及促进组织损伤修复的作用。病理状态下, 上皮细胞又可能是免疫稳态失衡甚或肿瘤发生发展的关键因素。

1 免疫系统区室化概念及表现形式

传统观点认为, 免疫系统作为一个功能集合体在人体中以整体发挥其效应, 但免疫系统与抗原之间的抗衡与反应并非杂乱无章, 一个有序规范的状态能够确保免疫系统功能得以发挥以及免疫应答受之精细调控。在此基础上, Crivellato 等^[1] 首先基于解剖位置和器官功能, 阐述了免疫系统在免疫器官特征性亚区域的区室化分布现象, 并提出了免疫系统区室化 (compartmentalization of immune system) 概念。他们认为抗原、抗原提呈细胞 (APC) 以及 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的互动, 受限于基于器官形态结构形成的免疫区室, 表现为具有相同功能的免疫系统效应成分, 依赖功能单位结构而集聚于器官特定区域; 同时也体现于同一区域内免疫细胞与具有免疫特性固有细胞间相互作用及协调, 以利于各自分工及协同。免疫系统区室化现象使得抗原-免疫系统之间反应处于有序状态, 以此产生整体效应并维持免疫稳态^[2]。除免疫器官, 人体其他非免疫器官中也存在免疫系统区室化现象。例如, Brandtzaeg 等^[2] 提出了免疫系统在消化道的特征性微区室化现象。此外, Becker 等^[3] 也描述了呼吸系统针对吸入性颗粒免疫应答的区室化问题。

正常生理条件下, 不同器官和组织由形态功能区域形成的免疫区室处于静止状态, 仅由循环来源的少量专职免疫细胞以维持必需的免疫保护作用。当免疫复合物形成时, 随这类专职免疫细胞数量增多可形成淋巴样滤泡, 并发展为动态结构的三级淋巴器官^[4] 至免疫反应结束后, 上述免疫细胞数量又

可回复初始水平。然而, 处于某些慢性疾病时, 免疫细胞可持续存在于免疫区室中并参与疾病的发生发展。如上述, 免疫器官内的免疫区室主要由免疫细胞组成, 而其他非免疫器官中具有特定功能的固有细胞也可参与免疫反应。其中, 上皮细胞作为免疫效应细胞及其功能广泛存在于各种器官组织中, 成为近年来研究的热点。

1.1 免疫器官中的免疫区室化现象

1.1.1 胸腺

胸腺呈现出小叶的形式, 分为皮质和髓质区域, 具有初级淋巴器官功能, 可产生表达 $\alpha\beta$ T 细胞受体 (TCR) 的 T 细胞。迁移性造血细胞通过皮质髓质交界处较大的微静脉进入胸腺, 并在皮质胸腺上皮细胞 (TEC) 影响下经历增殖、谱系定型和 MHC 限制性选择 (阳性选择) 过程。髓质包含树突状细胞 (DC)、巨噬细胞以及哈氏小体等, 是自身反应性胸腺细胞被清除的主要部位 (阴性选择)。选择性的单阳性 $CD4^+$ 或 $CD8^+$ 胸腺细胞在髓质中经历最后的成熟阶段, 然后被释放到外周循环中作为功能性的自身耐受 T 细胞。在此基础上, TEC 构成了腺体的内部结构, 为发育中的胸腺细胞提供分化信号和诱导途径, 以及与之相适应的微环境^[1]。

1.1.2 淋巴结

淋巴结作为典型的淋巴器官可分为皮质、副皮质与髓质区。皮质大部分由初级或次级淋巴滤泡组成, 与髓索共同代表了 B 细胞区室; 副皮质区域则以 T 细胞为主; 不同区室中的 DC 的分布也有差异。T 细胞区室中 DC 与初始 T 细胞接触后, 可诱发适应性免疫反应; 而 B 细胞区室中滤泡样 DC 能刺激 B 细胞的记忆反应。纤维母细胞性网状细胞 (fibroblast reticulum cell, FRC) 是主要支持细胞, 以特定的解剖排列影响淋巴细胞的运输。现已证实其还能表达各种表面分子并产生“归巢”趋化因子, 以促进 DC、T 细胞、B 细胞相互识别和作用^[5-7]。

1.1.3 脾脏

脾脏是一个血运丰富的器官, 由白髓和红髓组成。白髓的结构与淋巴结相似, 分为三个区室, 即动脉周围淋巴鞘 (PALS)、淋巴滤泡和白髓之间的边缘带。PALS 系以 T 细胞为主的区域; 而淋巴滤泡和边缘带为 B 细胞依赖区域。PALS 和淋巴滤泡中的指状 DC 和 FDC 可创造不同的微环境, 并在 T 和 B 细胞的归巢机制中分别发挥作用。边缘带是循环抗原、APC 及淋巴细胞进入白髓并播散至整个脾脏的主要途径^[8]。

1.2 非免疫器官中的免疫区室化现象

1.2.1 皮肤

皮肤是人体和外界环境之间的主要界面,除了具有屏障作用,其还执行一系列复杂的功能,包括维持体温恒定、感觉功能以及对环境中病原体和刺激的免疫监视作用。皮肤由表皮和真皮构成,基底膜将两者分开^[9]。表皮由角蛋白细胞组成,其在基底膜增殖,并向外层伸展形成复层上皮组织以形成皮肤屏障。真皮主要含成纤维细胞和大量免疫细胞,以及血管、神经、毛囊和腺体等皮肤重要的功能结构。皮肤中含有各种固有免疫细胞,包括巨噬细胞、DC和T细胞等,其中大多存在于真皮中。正常情况下,表皮仅含有朗格汉斯细胞及仅存于小鼠的携有 $\gamma\delta$ T细胞受体的树突状表皮T细胞^[10]。这些免疫细胞对于宿主抵御病原体入侵以及生理环境下创伤愈合十分重要,也是皮肤炎症性疾病的重要介导者。

1.2.2 呼吸道

气道黏膜中存在由DC和巨噬细胞等组成的密集网络结构,前者包括骨髓主要来源的DC和浆细胞样DC^[11]。存在于黏膜表层上皮细胞或上皮下的固有DC,可伸展突触至气道管腔摄取抗原,这类DC通常缺乏有效的抗原呈递能力^[12]。位于黏膜上皮层和固有层的T细胞数量众多。 $CD8^+$ T细胞主要存在于上皮层; $CD4^+$ T细胞则以固有层为主。此外,固有层中还含有肥大细胞、产生多聚体IgA的浆细胞以及散在的B细胞。除上述效应细胞群,气道黏膜中还含有支气管相关淋巴样组织(BALT)。

同样,肺实质中的免疫细胞位于终末气道肺泡上皮表面和肺间质中。其中,肺泡腔中肺泡巨噬细胞,约占90%以上,其余主要为DC和T细胞。此外,肺间质中存在大量的T细胞;而肺实质中还含有散在的巨噬细胞,DC和T、B细胞及肥大细胞。

1.2.3 小肠

小肠由三个主要部分,即十二指肠、空肠和回肠组成。基于形态学和功能性的差异,各肠段的免疫反应具有解剖位置的特征性。近端小肠(十二指肠)包含足量的食物抗原,几乎处于无菌状态,或仅含少量暂居的微生物。而远端小肠(回肠)包含足量的微生物群,与大肠环境相似^[13]。

在肠黏膜免疫系统中存在免疫反应的区室化现象,这种现象主要是由于细胞归巢受体的配体表达具有区域差异性(如, MadCam1/ $\alpha 4\beta 7$ 、CCL25/CCR9等)^[14-15]。小肠中局部产生的IgA,其亚型分

布也不尽相同,且从十二指肠至回肠呈现出明显的IgA产生细胞分布密度的递减^[16]。研究证实,正常小鼠中多聚免疫球蛋白受体(pIgR)和 α 链于近端小肠节段的表达高于远端,则有助于提升近端小肠的分泌型IgA水平^[17]。此外,不同小肠区室中细胞因子等分泌表达也有明显差异,且回肠上皮细胞较空肠高表达Toll样受体(TLR)、趋化因子(IL-8、MCP-1)以及细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)等^[18]。因而,回肠可能是体内肠道产生抗细菌防御反应的主要场所。

1.2.4 肝脏

肝脏是人体最大的消化和代谢实质性器官,也是机体非常重要的类免疫器官^[19]。肝细胞约占肝脏细胞总数的70%,其余由非实质细胞组成,包括肝窦内皮细胞(LSEC)、肝星状细胞、胆管上皮细胞、Kupffer细胞、DC以及淋巴细胞等。上述细胞协同肝细胞,执行复杂的局部和全身免疫调节功能。此外,肝脏微环境中富含免疫刺激因子(TNF- β 、IFN- γ)以及免疫抑制因子(TGF- β 、IL-10及前列腺素)等^[20],这些效应分子与上述细胞共同进行了肝内免疫反应的调节。

1.2.5 肾脏

肾脏是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^[21]。与淋巴器官类似,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,以更好地行使免疫功能^[1,22]。肾小球区室内主要为单核巨噬细胞,缺乏DC、T细胞以及引流淋巴结等,因而在炎症反应时主要为巨噬细胞等的聚集部位,是形成天然免疫反应的场所。肾小管间质区室是DC和T细胞等富集的区域,且该区域内DC在炎症反应及进行抗原提呈时能与T细胞等形成淋巴样滤泡,构成称为三级淋巴滤泡的动态微结构,成为适应性免疫反应发生的场所^[23]。

2 上皮细胞免疫区室化调节作用

2.1 上皮细胞的生物学功能与转分化现象

上皮细胞通过细胞间紧密连接等结构组成了人体的上皮组织,广泛覆盖于体表和各功能器官腔面,是分隔机体内外环境的机械屏障和发生相互作用的界面,并作为“传感器”(sensor)感知所处微环境的变化和各种刺激,进行积极应对和局部调节,构成了机体免疫防御的首道防线,并通过增殖、分化及凋亡程序不断进行组织更新,维持机体内环境稳

态。越来越多研究表明, 上皮细胞在受到刺激被激活后, 能通过表达分泌多种免疫分子, 诱导上皮固有层的中性粒细胞、巨噬细胞、DC、T 细胞、B 细胞等免疫细胞, 启动一系列免疫反应, 并作为免疫效应细胞广泛作用于各种器官组织, 以此抵御病原微生物, 调控局部炎症免疫反应, 参与组织损伤修复^[24]。

上皮细胞免疫效应功能与其细胞转分化现象密切相关。目前证实, 细胞转分化现象不仅见于胚胎干细胞向不同胚层各类细胞的分化过程, 且也见于终末分化细胞在特定生理病理环境中, 可通过转分化形式转变为其他类型的组织细胞, 而获得新的形态、表型和功能, 以适应新环境需要而发挥作用^[25]。如近年关注的上皮细胞-间充质转化 (EMT) 作为一个生物学行为, 普遍参与了机体各种生理和病理过程, 并决定着组织损伤修复、器官纤维化及肿瘤发生与转移。上皮细胞转分化不仅发生在同一胚层不同类型细胞, 也可出现于跨胚层的其他细胞系。如本课题组发现的胃黏膜和肾小管上皮细胞, 它们在炎症早期即可表达 DC 表型 DC-SIGN, 行使 DC 样的专职抗原提呈细胞功能并促进 Th1 免疫反应, 且与组织病理损伤和疾病转归密切相关^[26-27]。提示如同 EMT 的上皮-免疫细胞转分化现象, 均反映了上皮细胞生物学功能复杂性和多样性。然而, 目前从免疫系统区室化整体对上皮细胞生物学功能及其免疫调节作用的研究似欠深入, 包括在病原体感染过程中其与免疫细胞的对话机制仍不甚清楚。

2.2 上皮细胞在固有免疫中的调节作用

固有免疫系统作为首道防线在区室化微环境中抵御病原体方面起关键作用^[28], 主要体现于黏膜上皮以及 DC、中性粒细胞、巨噬细胞等固有防御和免疫监视, 且受模式识别受体 (PRR) 等天然免疫分子调控。现知, 病原体微生物含有病原体相关分子模式基团 (PAMP), 而细胞表面 PRR, 如 C 型凝集素受体 (CLR)、TLR 等, 可调控固有免疫系统识别病原体, 并通过 PRR 间对话协调, 诱发并衔接针对病原体的固有免疫应答和后续的适应性免疫反应^[29]。PRR, 尤其 CLR 及其免疫应答的正负调节, 通常也受病原体表位和糖修饰, 以及数量与密度的影响和规避^[30]。一般认为, PRR 调控下的上皮细胞主要启动最初的炎症性防御; DC 则主要负责启动随后针对病原体的适应性免疫反应^[29,31], 从而有助于机体抵御和清除病原微生物入侵, 发挥屏障防御功能^[32]。

现知上皮细胞可表达各种模式识别受体 (PRR), 在病毒和细菌等感染下可高表达 TLR 且出现组分变化。例如, 受呼吸道合胞病毒刺激, 上皮细胞 TLR4 及衔接蛋白 MD-2 上调, 可增强其防御作用; 而 TLR3 可直接促进上皮细胞的抗病毒反应^[33]。此外, 微环境中炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 等可协同上皮细胞高表达 TLR^[34]。进一步发现, TLR 表达可通过诱发上皮细胞 Toll/IL-1 受体 (TIR) 胞质段与各种衔接蛋白相互作用, 随后激活 NF- κ B 和 (或) IFN 调节因子 (IRF), 导致相关基因的转录活化^[32], 表现为当病原体穿越上皮细胞后, 可触发其产生炎症细胞因子和趋化因子, 募集循环中 DC 等启动局部免疫防御反应^[35-37]。又如, 上皮细胞可表达 CLR 等天然免疫分子调控其对病原微生物识别, 并通过与 TLR 对话而发挥免疫防御作用^[38]。此外, 如上述, 胃黏膜上皮细胞在幽门螺杆菌刺激下可发生, 并通过转分化发挥 DC 样专职免疫细胞功能, 启动随后针对病原体的 Th1 促炎反应^[26]。这种有别于 DC 介导的幽门螺杆菌免疫逃逸, 推测可能与基于病原体-宿主平衡, 免疫系统区室化调控下上皮细胞与 DC 彼此分工及作用各异有关。在此基础上, 上皮细胞还能在气道炎症中通过调控相邻 DC 功能, 启动并维持针对过敏原的适应性 Th2 反应, 积极发挥了区室化固有免疫调节作用^[39]。

2.3 上皮细胞在适应性免疫中的调节作用

适应性免疫与固有免疫相辅相成, 并决定着免疫事件及生理过程的格局^[40]。如上述, 上皮细胞除启动最初固有免疫的炎症性防御, 还能衔接固有免疫与适应性免疫, 参与调节后续的适应性免疫应答, 表现为它在遭遇病原微生物侵袭后, 既可招募 DC 等进行炎症性防御, 也可行使非专职或专职抗原递呈细胞功能, 积极参与针对病原体感染及损伤的病理生理过程, 以适应免疫系统局部微环境调节的整体效应。

位于气道、小肠、肾脏及角膜等部位的上皮细胞均能表达 MHC II 类分子, 以及共刺激分子 B7 家族成员 B7-H1、B7-H2、B7-H3 和 B7-DC, 发挥局部抗原提呈作用^[41-42]。此外, 上皮细胞表达 CD40 及其配体, 并可释放各种促炎、抗炎介质以及促纤维化因子, 参与炎症反应、异体移植排斥反应, 抑或免疫耐受等^[42]。在此基础上, 上皮细胞通过募集 DC 并调节其分化和功能, 启动和维持免疫应答与免疫耐受间的平衡^[43]。它还可吸引趋化中性粒细胞, 促进 Th1 和 Th17 反应; 可促进嗜酸性粒

细胞和嗜碱性粒细胞诱发的 Th2 反应；可通过趋化因子等直接吸引并作用于 T 细胞，促进 Th1 或 Th2 分化^[40]。进一步发现，在局部微环境因素调控下，上皮细胞能产生一系列促 Th2 反应细胞因子，包括 IL-25、IL-33 以及胸腺间质淋巴细胞生成素 (TSLP) 等，直接参与和促进黏膜表面的 Th2 反应^[44]。然而，不同微环境状态下的上皮细胞，其分泌的趋化因子也不尽相同。如肠道上皮细胞以释放募集 B 细胞，尤其分泌 IgA 的浆细胞为主的趋化因子 CCL25、CCL28、CXCL13 和 CXCL12；而气道上皮细胞可释放 CCL28，并分别通过 CCR3 和 CCR10 趋引嗜酸性粒细胞和 Th2 细胞^[45-46]。此外，上皮细胞受细菌感染后，其分泌的免疫调节分子（如增殖诱导配体 APRIL）也可直接影响黏膜固有层淋巴滤泡中 B 细胞，促进抗体的类别转换和 IgA 的分泌^[47]。总之，上皮细胞通过与 DC、T 细胞和 B 细胞等相互作用和对话，参与和影响局部微环境中适应性免疫及反应格局。

3 上皮细胞免疫调节作用与疾病

随着研究的不断深入，已发现上皮细胞及其功能改变与机体多系统疾病发生发展密切相关，包括上皮细胞，如 EMT 的转分化对疾病慢性化和肿瘤发生发展的影响。

3.1 表皮角蛋白细胞与皮肤疾病

各种皮肤疾病，如银屑病、特应性皮炎或接触性皮炎，均与皮肤免疫反应失衡所致的慢性炎症有关。最近发现，表皮角蛋白细胞不仅是皮肤的结构成分，由于直接受到 UV 辐射、理化损伤因子以及病原微生物等外界环境刺激，对于皮肤稳态的调节和炎症性皮肤病的发生均具有重要作用^[48]。研究表明，角蛋白细胞可表达 TLR，其激活可导致 Th1 型免疫应答并产生 IFN- γ ，且在高剂量 UV 辐射下，细胞相关胞质受体被激活，以至胱天蛋白酶 caspase1 活化并分泌促炎细胞因子，从而进一步激活组织固有细胞，诱导持续性炎症反应^[49]。目前认为，NF- κ B 信号通路是角蛋白细胞发挥免疫调节作用的关键因素^[49]。NF- κ B 活化后，具有促炎效应，并与 T 细胞协同诱导了皮肤的炎症性损伤^[50]，表明角蛋白细胞在维持皮肤稳态和调节炎症免疫反应中起着十分关键的作用^[49]。

3.2 呼吸道上皮细胞与气道疾病

呼吸道黏膜上皮长期接触各种过敏原，不仅过滤和清除吸入性抗原和病原体，上皮细胞还表达

TLR 和蛋白酶体活化受体 (PAR) 等 PRR，分别识别细菌抗原和致敏原^[51-52]。生理状态下，气道局部免疫应答通常表现为非炎症低水平的 Th2 反应和免疫耐受^[53]。在哮喘和支气管炎中，上皮细胞高表达 CD40 并分泌炎症介质，介导白细胞的肺部迁移^[54-55]。此外，在小鼠吸入病原体 LPS 后，上皮细胞及其 TLR4 信号可调节 DC 的肺部监视及纵隔淋巴结的迁移^[56]。在此基础上，气道上皮细胞可与局部 DC 直接作用；抑或通过产生 GM-CSF、IL-1 β 、IL-33、骨调素和 IL-25 等间接作用并调节 DC 的功能，在启动和维持气道过敏性炎症反应中起重要作用^[57]。进一步发现，小气道上皮细胞在致敏原（铍）刺激下，可高表达和分泌细胞黏附分子 ICAM-1，并释放至细胞外间质，以招募更多免疫细胞进入肺部，导致超敏反应以及病变慢性化^[58]。

3.3 肠上皮细胞与消化道疾病

肠上皮细胞在肠道黏膜免疫反应中起重要作用，不仅能转运分泌型 IgA，还能诱导和调节固有及适应性免疫应答，维持局部微环境的免疫稳态。肠上皮细胞可通过释放 TSLP 和 TGF- β ，调抑上皮固有层 DC 并产生 IL-10，以维持肠道对共生菌的免疫耐受^[35-36]。病理状态下，上皮细胞是炎症性肠病 (IBD) 发病的关键因素。Dotan 等^[59]发现，IBD 患者的肠上皮细胞能促进 CD4⁺T 细胞活化和增殖，使其向 Th1 细胞分化并明显分泌 IFN- γ ，从而加重炎症病变。此外，Crohn 病的病灶区域中瘘管形成与上皮细胞 EMT 有关，提示上皮细胞 EMT 过程是瘘管形成的重要机制^[60]。

3.4 肾上皮细胞与肾脏疾病

足细胞即为肾小球脏层上皮细胞，是一类高度特异、终末分化、位于基底膜最外层的上皮细胞，与基底膜、肾小球内皮细胞共同构成肾小球滤过屏障，调节肾小球的选择通透性。足细胞在影响 IgA 肾病预后的肾小球硬化和蛋白尿形成中具有重要作用，并是 IgA 肾病发生发展的关键因素。研究也证实，足细胞在 HIV、丙肝病毒等所致的肾脏损害中具有重要作用。进一步发现，足细胞在 HIV 肾损害中可表达属 DC 表型的 DC-SIGN，且证实后者是足细胞处理内化 HIV-1 病毒抗原的靶受体^[61]，由此发现了足细胞也具有类似 DC 处理和调节病原体及免疫逃逸的作用。

肾小管上皮细胞是肾间质中主要的固有细胞，在肾小管间质免疫区室的形成以及局部微环境的免疫反应中发挥重要的调节作用^[22,62]。在肾小管间质

损伤早期和随后的修复过程中, 肾小管上皮细胞表达和分泌各种趋化因子、黏附分子及炎症介质以招募 DC 等炎症细胞浸润, 参与并调控局部炎症反应; 表达 MHC II 及共刺激分子激发 T 细胞应答; 经历 EMT 等转分化过程引发和促进后续炎症 - 免疫级联反应, 促进肾小管间质病变甚或肾纤维化形成^[44,63-64]。

4 总结

综上所述, 免疫区室化现象广泛存在于各类免疫和非免疫器官。因此, 对上述免疫区室化现象尤其上皮细胞局部微环境中的免疫调节作用进行深入研究, 有助于进一步了解机体免疫系统、免疫应答以及免疫相关疾病的发病机制, 并可提供新的应对策略。在此基础上, 进一步结合上皮细胞生物学功能, 探讨其免疫调节作用的细胞和分子机制及其信号通路, 将有助于临床相关疾病的诊治, 并可提供新的干预途径和靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Crivellato E, Vacca A, Ribatti D. Setting the stage: an anatomist's view of the immune system. *Trends Immunol*, 2004, 25(4): 210-7
- [2] Brandtzaeg P, Farstad IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells do not always home along the same track. *Immunol Today*, 1999, 20(6): 267-77
- [3] 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
- [4] Tada M, Jimi S, Hisano S, et al. Histopathological evidence of poor prognosis in patients with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 2001, 16(6): 482-7
- [5] Delgado E, Finkel V, Baggiolini M, et al. Mature dendritic cells respond to SDF-1, but not to several β -chemokines. *Immunobiology*, 1998, 198(5): 490-500
- [6] Fu YX, Chaplin DD. Development and maturation of secondary lymphoid tissues. *Annu Rev Immunol*, 1999, 17: 399-433
- [7] Ngo VN, Korner H, Gunn MD, et al. Lymphotoxin α/β and tumor necrosis factor are required for stromal cell expression of homing chemokines in B and T cell areas of the spleen. *J Exp Med*, 1999, 189(2): 403-12
- [8] Martin F, Oliver AM, Kearney JF. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. *Immunity*, 2001, 14(5): 617-29
- [9] Fuchs E. Finding one's niche in the skin. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 499-502
- [10] Jameson JM, Sharp LL, Witherden DA, et al. Regulation of skin cell homeostasis by $\gamma\delta$ T cells. *Front Biosci*, 2004, 9: 2640-51
- [11] Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax*, 2001, 56(11): 823-6
- [12] Jahnsen FL, Strickland DH, Thomas JA, et al. Accelerated antigen sampling and transport by airway mucosal dendritic cells following inhalation of a bacterial stimulus. *J Immunol*, 2006, 177(9): 5861-7
- [13] Savage DC. Mucosal microbiota[M]// Jiri M, Michael EL, Jerry RM, et al. *Mucosal Immunology*. 3rd ed. Burlington: Academic Press, 2005:19-33
- [14] Brandtzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN, et al. Regional specialization in the mucosal immune system: what happens in the microcompartments? *Immunol Today*, 1999, 20(3): 141-51
- [15] Stenstad H, Svensson M, Cucak H, et al. Differential homing mechanisms regulate regionalized effector CD8 $\alpha\beta^+$ T cell accumulation within the small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10122-7
- [16] Brandtzaeg P, Carlsen HS, Farstad IN. The human mucosal B-cell system[M]// Jiri M, Michael EL, Jerry RM, et al. *Mucosal Immunology*. 3rd ed. Burlington: Academic Press, 2005: 617-54
- [17] Resendiz-Albor AA, Reina-Garfias H, Rojas-Hernandez S, et al. Regionalization of pIgR expression in the mucosa of mouse small intestine. *Immunol Lett*, 2010, 128(1): 59-67
- [18] Arce C, Ramirez-Boo M, Lucena C, et al. Innate immune activation of swine intestinal epithelial cell lines (IPEC-J2 and IPI-21) in response to LPS from *Salmonella typhimurium*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2010, 33(2): 161-74
- [19] Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 2006, 43(2 SUPPL. 1): S54-62
- [20] Knolle PA, Gerken G. Local control of the immune response in the liver. *Immunol Rev*, 2000, 174: 21-34
- [21] 陈静, 周同, 蔡敏超. 肾脏免疫区室化与肾小管间质损伤. *生命科学*, 2010, 22(3): 278-83
- [22] Gluhovschi G, Gluhovschi C, Bob F, et al. Immune compartments of the nephron in relation to the immune system. *Rom J Intern Med*, 2010, 48(1): 17-31
- [23] Segerer S, Schlondorff D. B cells and tertiary lymphoid organs in renal inflammation. *Kidney Int*, 2008, 73(5): 533-7
- [24] Gribrar SC, Richardson WM, Sodhi CP, et al. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol Med*, 2008, 14(9-10): 645-59
- [25] Eisenberg LM, Eisenberg CA. Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation. *Birth Defects Res C: Embryo Today*, 2003, 69(3): 209-18
- [26] 林凯, 曾敬清, 刘伟. 固有免疫分子DC-SIGN在幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮细胞表达意义. *现代免疫学*, 2011, 31(2): 101-5
- [27] Zhou T, Li X, Zou J, et al. Effects of DC- σ expression on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis. *Front Biosci*, 2009, 14: 3814-24
- [28] den Dunnen J, Gringhuis SI, Geijtenbeek TB. Innate signaling by the C-type lectin DC- σ dictates immune responses. *Cancer Immunol Immunother: CII*, 2009, 58(7): 1149-57
- [29] Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, et al. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 236-46
- [30] Dam TK, Brewer CF. Lectins as pattern recognition

- molecules: the effects of epitope density in innate immunity. *Glycobiology*, 2010, 20(3): 270-9
- [31] Wessler S, Backert S. Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by *Helicobacter pylori*. *Trends Microbiol*, 2008, 16(8): 397-405
- [32] Vroeling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*, 2008, 63(9): 1110-23
- [33] Liu P, Jamaluddin M, Li K, et al. Retinoic acid-inducible gene I mediates early antiviral response and Toll-like receptor 3 expression in respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells. *J Virol*, 2007, 81(3): 1401-11
- [34] Ritter M, Mennerich D, Weith A, et al. Characterization of Toll-like receptors in primary lung epithelial cells: strong impact of the TLR3 ligand poly(I:C) on the regulation of Toll-like receptors, adaptor proteins and inflammatory response. *J Inflamm : Lond*, 2005, 2: 16
- [35] Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol*, 2005, 6(5): 507-14
- [36] Iliev ID, Matteoli G, Rescigno M. The yin and yang of intestinal epithelial cells in controlling dendritic cell function. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2253-7
- [37] Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, et al. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood*, 2005, 106(8): 2818-26
- [38] van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses. *Biochem Soc Trans*, 2008, 36(Pt 6): 1478-81
- [39] Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*, 2011, 66(5): 579-87
- [40] Schleimer RP, Kato A, Kern R, et al. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(6): 1279-84
- [41] Kim J, Myers AC, Chen L, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 33(3): 280-9
- [42] Dugger K, Lowder TW, Tucker TA, et al. Epithelial cells as immune effector cells: the role of CD40. *Semin Immunol*, 2009, 21(5): 289-92
- [43] Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 381-418
- [44] Bulek K, Swaidani S, Aronica M, et al. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(3): 257-68
- [45] Hieshima K, Kawasaki Y, Hanamoto H, et al. CC chemokine ligands 25 and 28 play essential roles in intestinal extravasation of IgA antibody-secreting cells. *J Immunol*, 2004, 173(6): 3668-75
- [46] John AE, Thomas MS, Berlin AA, et al. Temporal production of CCL28 corresponds to eosinophil accumulation and airway hyperreactivity in allergic airway inflammation. *Am J Pathol*, 2005, 166(2): 345-53
- [47] He B, Xu W, Santini PA, et al. Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL. *Immunity*, 2007, 26(6): 812-26
- [48] Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*, 2011, 21(1): 146-58
- [49] Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, et al. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(10): 679-91
- [50] Rebholz B, Haase I, Eckelt B, et al. Crosstalk between keratinocytes and adaptive immune cells in an I κ B α protein-mediated inflammatory disease of the skin. *Immunity*, 2007, 27(2): 296-307
- [51] Kauffman HF. Innate immune responses to environmental allergens. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2006, 30(2): 129-40
- [52] Kato A, Favoreto S, Jr, Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol*, 2007, 179(2): 1080-7
- [53] Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunol Rev*, 2006, 212: 238-55
- [54] Cagnoni F, Oddera S, Giron-Michel J, et al. CD40 on adult human airway epithelial cells: expression and proinflammatory effects. *J Immunol*, 2004, 172(5): 3205-14
- [55] Vignola AM, Chiappara G, Siena L, et al. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(5): 738-46
- [56] Hammad H, Chieppa M, Perros F, et al. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med*, 2009, 15(4): 410-6
- [57] Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(3): 193-204
- [58] Rodriguez S, Kunde YA, McCleskey TM, et al. Upregulation of I-CAM1 in response to beryllium exposure in small airway epithelial cells. *Toxicol Lett*, 2008, 179(3): 140-7
- [59] Dotan I, Allez M, Nakazawa A, et al. Intestinal epithelial cells from inflammatory bowel disease patients preferentially stimulate CD4⁺ T cells to proliferate and secrete interferon- γ . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(6): G1630-40
- [60] Bataille F, Rohrmeier C, Bates R, et al. Evidence for a role of epithelial mesenchymal transition during pathogenesis of fistulae in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14(11): 1514-27
- [61] Mikulak J, Teichberg S, Arora S, et al. DC-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin mediates internalization of HIV-1 into human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(3): F664-73
- [62] 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, 30(6): 5
- [63] Ngan CY, Du C. Renal tubular epithelial cells as immunoregulatory cells in renal allograft rejection. *Transplant Rev: Orlando*, 2009, 23(3): 129-38
- [64] 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