

·综述·

髓系树突状细胞参与肾缺血再灌注所致急性肾损伤的研究进展

安哲昆^{1,2}, 蔡明^{3*}

(1. 山西医科大学基础医学院, 山西 太原 030000;

2. 中国人民解放军总医院第八医学中心, 北京 100091;

3. 浙江大学医学院第二附属医院 泌尿外科, 浙江 杭州 310000)

摘要: 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是已知能力最强的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC)。人体中存在多种来源的DC, 髓系树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 是免疫系统中重要的细胞群之一, 在肾脏急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生时, BMDCs 可以作为抗原提呈细胞激活初始T细胞, 同时作为分泌肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 以及白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等细胞因子影响炎症细胞浸润程度。BMDCs 对炎症损伤以及肾脏组织修复具有促炎和抑炎的双重作用。AKI是一种常见的临床综合征, 后期易进展为慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD), 甚至终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD)。近年来AKI的发生率明显呈上升趋势, 全球每年约有1 300余万例AKI患者, 其中约170万例患者死亡。缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 是AKI的主要风险因素之一。

关键词: 急性肾损伤; 树突状细胞; 髓系树突状细胞; 缺血再灌注损伤

中图分类号: R692

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)03-0098-03

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 作为一种发病率及病死率较高的常见临床综合征, 严重影响病患预后。我国社区获得性AKI (community-acquired acute kidney injury, CA-AKI) 和医院获得性AKI (hospital-acquired acute kidney injury, HA-AKI) 的发生率分别为2.5%和9.1%^[1], ICU患者中发生率甚至高达31.7%^[2]。因此IRI所致AKI发生后, 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 作为免疫反应启动器之一, 在免疫系统与肾小管上皮细胞等肾脏细胞的相互作用中起着至关重要的作用, 影响着AKI的结局^[3-4]。

髓系树突状细胞 (bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 在DC的多种亚型中, 无论功能和数量都是不可忽视的一个亚群^[5]。未成熟的树突状细胞 (immature dendritic cells, imDCs) 具有迁移及吞噬能力, 但其表面缺乏CD80、CD86、CD40等共刺激因子, 无法有效提呈抗原并完成对T细胞的激活^[6]。成熟的树突状细胞 (mature dendritic cells, mDCs) 表面组织相容性复合体 II (major histocom-

patibility complex-II, MHC-II)、CD83、CD11c、CD80、CD86、CD40等特异性抗原丰度较高^[7], 同时还具备分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等细胞因子的能力, 作为专职的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 发挥免疫功能^[8]。

AKI发生后, BMDCs在肾脏炎症浸润、肾脏纤维化以及肾功能恢复相关的固有免疫, 以及适应性免疫过程中发挥重要功能; BMDCs通过分泌多种细胞因子与T细胞为主的淋巴细胞产生作用, 激活或抑制炎症浸润, 并对AKI发生后的肾功能恢复产生影响^[9]。本文就IRI所致的AKI发生后, BMDCs参与免疫活动与肾损伤修复中的研究现状及研究前景作一综述。

1 AKI发生后BMDCs在炎症反应中的作用

BMDCs是肾间质常驻的免疫细胞亚群之一^[10], 作为同种异体免疫和混合型淋巴细胞反应中初始T细胞的有效激活因素, 有效提呈抗原并通过共刺激因子以及细胞因子与自然杀伤T细胞 (natural killer T cell, NKT)、调节性T细胞 (regulatory cells,

*通信作者: 蔡明, E-mail: caiming309@gmail.com

Treg)等相关免疫细胞产生相互作用^[11],在体内和体外环境都可以引发强烈的同种异体免疫反应。

1.1 BMDCs的特异性抗原在AKI炎症反应中的作用 DC作为IRI所致AKI后激活初始T细胞的重要固有免疫细胞,表面高水平表达的特异性抗原是发挥免疫功能的结构基础之一。表达于mDCs胞膜上的膜型CD83(mCD83)是目前公认的mDCs表面标志之一^[12-16],同时imDCs胞内可见高尔基体及内质网与高尔基体的膜泡运输中,经细菌脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)刺激后短暂表达于细胞表面。适宜的IL-4刺激下,CD83等共刺激因子表达水平在DC功能成熟后达到峰值^[8,17]。此外,CD83同样对DC的成熟具有调节能力^[15],一系列相关表面蛋白和信号分子移位到细胞突起部位,从而推进细胞间信号分子的结合和信息传递,通过细胞骨架的重排影响成熟进程^[18]。CD83水解脱落后形成可溶性CD83(soluble CD83, sCD83),sCD83抑制作用具有剂量依赖性,主要抑制自身DC-T细胞簇,进一步影响DC成熟^[19-20]。

人肾脏常驻型树突状细胞(renal dendritic cells, rDCs)表型为CD45⁺CD11c⁺F4/80⁻^[9,21]。在AKI早期,DC上的CD11c与T细胞上CD8通过自身抗体(self-Ag)协同损伤模式相关分子(damage associated molecular patterns, DAMPs)对T细胞产生刺激。在小鼠肾脏缺血损伤模型的研究中CD45⁺CD11c⁺F4/80⁻细胞占CD45⁺细胞的比例明显提高^[22]。mDCs还存在多种炎症相关表面受体参与AKI的炎症损伤,CD1d与CD40协同调节NKT细胞的活性及其TNF- α 的分泌能力^[23];S1Pr3可以促进Th1细胞及M1型巨噬细胞极化^[24-25]。DC表达的微小RNA(microRNA, miR)-21能够靶向抑制自身趋化因子受体7(chemokine receptor7, CCR7)的表达,过表达miR-21则明显抑制了炎症反应进程^[26]。

1.2 BMDCs与多种活性因子在AKI相关炎症反应中的作用 mDCs是TNF- α 、IL-12、IL-10、IL-6等细胞因子的主要来源之一^[27-28]。AKI发生后,肾间质中的rDC作为IL-10重要来源,其免疫活动也受到IL-10的调节^[29]。IL-10对炎症反应的抑制效应主要通过通过对JAK-STAT以及NF- κ B信号通路的调节来实现^[30]。人类免疫耐受型树突状细胞(DC-10; DCreg)的概念出现^[31],DC-10在IL-12低水平的情况下大量分泌IL-10。虽然DC-10也属于mDCs的范畴,但DC-10属于低刺激活性的细胞,诱导产

生I型适应性调节T细胞(Tr1)^[32]。另一方面,IL-10同样对DC的分化具有调节作用,IL-10可以对DC-10的前体细胞(Tol DCs)进行调节,诱导其分化为DC-10。除DC及Tr1细胞外,Treg以及巨噬细胞(macrophagocyte, MAC),甚至肾小管上皮细胞在特定条件下都可以分泌IL-10,增强免疫抑制效应。JANTSCH等^[33]的研究提示,在低氧处理后mDCs水平升高。KOHLEH等^[34]利用两种Cre-LoxP重组酶系统的研究结果揭示了低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在低氧水平下对于DC分化、成熟以及迁移的影响。HIF-1 α 作为转录调节子影响DC分泌IL-10、IL-6和IL-12的能力,抑制T细胞炎症表型。

2 IRI所致AKI发生后, BMDCs在肾功能恢复中的作用

IRI发生后,存在于肾小管间存在于肾小管间质的rDC能够通过产生大量的趋化因子和炎症细胞因子导致组织损伤^[35],同时肾脏rDC还能影响相关淋巴细胞的表型从促炎向抗炎转变,对肾间质纤维化产生影响^[36-37],影响肾脏修复及其功能恢复。

2.1 AKI发生后BMDCs对肾功能恢复的抑制作用 DC对于IRI所致的AKI发生后肾脏功能恢复的抑制作用,主要体现在两方面:首先其本身作为APC激活机体免疫反应;其次通过分泌趋化因子以及相关细胞因子,引起并增强炎症细胞浸润,抑制肾小管上皮细胞的修复。DONG等^[38]的rDC耗竭实验中证明,AKI发生早期,肾脏rDC是TNF- α 的主要来源,TNF- α 被认为是缺血诱导的肾小管细胞凋亡和肾功能障碍的重要介质^[30]。继而引发的肾血管收缩和细胞缺血是梗阻性肾损伤的重要诱因。

2.2 BMDCs促进AKI后肾功能恢复 DC在急性肾损伤肾功能延迟恢复(delayed graft function, DGF)中的积极作用正被日渐重视。大鼠肾IRI模型中,冷缺血后伴随肾CD103⁺rDC的丢失,肾脏缺血再灌注损伤程度加剧^[9]。白喉毒素的小鼠肾脏rDC耗竭模型中尿素氮、血肌酐升高,肾小管损伤加重^[28]。SCHOLZ等^[37]以急性肾毒性损伤模型验证,DCs具有促进CD4⁺T细胞以及分泌IL-10抗炎的能力。同样LOBO等^[39]也进一步证明了在LPS诱导的肾脏炎症反应前,过继性转移经免疫球蛋白M处理后的BMDCs能够促进调节性DCs的出现,对后续的肾小管损伤起保护作用。

3 展望

目前对于DC在肾脏IRI所致的AKI中效应呈现出明显的两重效应。促进炎症反应进展主要体现在促进炎症浸润以及增强肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TECs)凋亡。通过分泌多种趋化因子诱导免疫细胞,以及相关免疫活性物质向损伤部位迁移、聚集,提高浸润程度,一方面加剧肾小管上皮进一步损伤,另一方面降低损伤组织的修复能力,但对于不同诱因导致的AKI其效应存在差异。抗炎作用由DC-10实现,分别影响T细胞及MAC细胞向Th1型及M1型MAC细胞极化,改变IL-10等细胞因子水平,但现有研究提示DC的条件依赖的抗炎作用。

综上所述,DC在IRI所致的AKI中发挥重要的免疫激活效应,主要表现为受AKI损伤形式以及时间进展影响的抗炎、抑炎两重效应。值得注意的是,对于DC不同的免疫表型出现及出现的时间节点,具有十分重要的现实意义。

参考文献:

[1] XU X, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015,10(9):1510-1518.

[2] 苏健群,杨莉.住院患者急性肾损伤的流行病学与危险因素[J].实用医院临床杂志,2017,14(2):1-3.

[3] DAI H, THOMSON AW, ROGERS NM. Dendritic Cells as Sensors, Mediators, and Regulators of Ischemic Injury [J]. Front Immunol, 2019(10):2418.

[4] KEZIC A, STAJIC N, THAISS F. Innate Immune Response in Kidney Ischemia/Reperfusion Injury:Potential Target for Therapy [J]. J Immunol Res, 2017,2017:6305439.

[5] MELDRUM KK, BURNETT AL, MENG X, et al. Liposomal delivery of heat shock protein 72 into renal tubular cells blocks nuclear factor-kappaB activation, tumor necrosis factor-alpha production, and subsequent ischemia-induced apoptosis [J]. Circ Res, 2003,92(3):293-299.

[6] 骆志清,王毅,钱坤,等.zVAD-fmk对未成熟树突状细胞诱导初始性CD4~+T细胞分化为调节性T细胞影响的体外研究[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2011,1(1):44-51.

[7] ALFERINK J, LIEBERAM I, REINDL W, et al. Compartmentalized production of CCL17 in vivo:strong inducibility in peripheral dendritic cells contrasts selective absence from the spleen [J]. J Exp Med, 2003,197(5):585-599.

[8] 高超,张学光.CD83分子的研究进展[J].现代免疫学,2008(5):433-436.

[9] OZAKI K, KIMURA S, NALESNIK M, et al. The loss

of renal dendritic cells and activation of host adaptive immunity are long-term effects of ischemia/reperfusion injury following syngeneic kidney transplantation [J]. Kidney International, 2012,81(10):1015-1025.

[10] STEPTOE RJ, PATEL RK, SUBBOTIN VM, et al. Comparative analysis of dendritic cell density and total number in commonly transplanted organs:morphometric estimation in normal mice [J]. Transpl Immunol, 2000,8(1):49-56.

[11] LI L, HUANG L, SUNG SS, et al. NKT cell activation mediates neutrophil IFN-gamma production and renal ischemia-reperfusion injury [J]. J Immunol, 2007,178(9):5899-5911.

[12] ZHOU LJ, SCHWARTING R, SMITH HM, et al. A novel cell-surface molecule expressed by human interdigitating reticulum cells, langerhans cells, and activated lymphocytes is a new member of the Ig superfamily [J]. J Immunol, 1992,149(2):735-742.

[13] HOCK BD, KATO M, MCKENZIE JL, et al. A soluble form of CD83 is released from activated dendritic cells and B lymphocytes, and is detectable in normal human sera [J]. Int Immunol, 2001,13(7):959-967.

[14] ZHOU LJ, TEDDER TF. Human blood dendritic cells selectively express CD83, a member of the immunoglobulin superfamily [J]. J Immunol, 1995,154(8):3821-3835.

[15] PRAZMA CM, YAZAWA N, FUJIMOTO Y, et al. CD83 expression is a sensitive marker of activation required for B cell and CD4+ T cell longevity in vivo [J]. J Immunol, 2007,179(7):4550-4562.

[16] SCHOLLER N, HAYDEN-LEDBETTER M, DAHLIN A, et al. Cutting edge: CD83 regulates the development of cellular immunity [J]. J Immunol, 2002,168(6):2599-2602.

[17] KLEIN E, KOCH S, BORM B, et al. CD83 localization in a recycling compartment of immature human monocyte-derived dendritic cells [J]. Int Immunol, 2005,17(4):477-487.

[18] KOTZOR N, LECHMANN M, ZINSER E, et al. The soluble form of CD83 dramatically changes the cytoskeleton of dendritic cells [J]. Immunobiology, 2004,209(1-2):129-140.

[19] 王洋.可溶性CD83与免疫抑制[J].国际免疫学杂志,2006(6):385-358.

[20] DUDZIAK D, NIMMERJAHN F, BORNKAMM GW, et al. Alternative splicing generates putative soluble CD83 proteins that inhibit T cell proliferation [J]. J Immunol, 2005,174(11):6672-6676.

[21] 袁清,洪善娟,袁帅,等.CD11c~+F4/80~-肾脏固有树突状细胞在肾脏缺血再灌注损伤中的作用[J].中华器官移植杂志,2015,36(8):495-798.

参考文献:

[1] 张珉.对比经尿道前列腺电切术与经尿道等离子双极电切术治疗良性前列腺增生的临床疗效及安全性[J].中国实用医药,2020,15(6):60-62.

[2] 李周.经尿道双极等离子电切术对良性前列腺增生的治疗效果[J].山西卫生健康职业学院学报,2020,30(1):43-45.

[3] 张茂舜,汪敬伟,杨大莹.前列腺电切术与经尿道前列腺双极等离子电切术对良性前列腺增生治疗的临床效果及其安全性分析[J].

现代诊断与治疗,2019,30(15):2663-2665.

[4] 朱司国.经尿道前列腺等离子双极电切术在良性前列腺增生治疗中的应用效果分析[J].中国实用医药,2020,15(15):72-74.

[5] 袁燕燕.微创治疗前列腺增生症合并膀胱结石的护理效果观察[J].医学食疗与健康,2020,18(1):143-145.

[6] 徐磊.良性前列腺增生患者采用经尿道前列腺等离子双极电切术治疗的效果观察[J].中国实用医药,2020,15(6):62-64.

[7] 王智谋,沈剑锋.经尿道双极等离子电切术治疗良性前列腺增生患者的效果[J].医疗装备,2020,33(10):3-5.

(上接第100页)

[22] KRUGER T, BENKE D, EITNER F, et al. Identification and functional characterization of dendritic cells in the healthy murine kidney and in experimental glomerulonephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004,15(3):613-621.

[23] LI L, HUANG L, YE H, et al. Dendritic cells tolerized with adenosine A₂AR agonist attenuate acute kidney injury [J]. *J Clin Invest*, 2012,122(11):3931-3942.

[24] BAJWA A, HUANG L, YE H, et al. Dendritic cell sphingosine 1-phosphate receptor-3 regulates Th1-Th2 polarity in kidney ischemia-reperfusion injury [J]. *J Immunol*, 2012,189(5):2584-2596.

[25] BAJWA A, HUANG L, KURMAEVA E, et al. Sphingosine 1-Phosphate Receptor 3-Deficient Dendritic Cells Modulate Splenic Responses to Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(4):1076-1090.

[26] JIA P, PAN T, XU S, et al. Depletion of miR-21 in dendritic cells aggravates renal ischemia-reperfusion injury [J]. *FASEB J*, 2020,34(9):11729-11740.

[27] DONG X, SWAMINATHAN S, BACHMAN LA, et al. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Kidney Int*, 2007,71(7):619-628.

[28] COMI M, AMODIO G, GREGORI S. Interleukin-10-Producing DC-10 Is a Unique Tool to Promote Tolerance Via Antigen-Specific T Regulatory Type 1 Cells [J]. *Front Immunol*, 2018,9:682.

[29] VELTEN FW, DUPERRIER K, BOHLENDER J, et al. A gene signature of inhibitory MHC receptors identifies a BDCA3(+) subset of IL-10-induced dendritic cells with reduced allostimulatory capacity in vitro [J]. *Eur J Immunol*, 2004,34(10):2800-2811.

[30] TOGI S, SHIGA K, MUROMOTO R, et al. Y14 positively regulates TNF-alpha-induced NF-kappaB transcriptional activity via interacting RIP1 and TRADD beyond an exon junction complex protein [J]. *J Immunol*, 2013,191(3):1436-1444.

[31] GREGORI S, TOMASONI D, PACCIANI V, et al.

Differentiation of type 1 T regulatory cells (Tr1) by tolerogenic DC-10 requires the IL-10-dependent ILT4/HLA-G pathway [J]. *Blood*, 2010,116(6):935-944.

[32] ZHENG Z, NARITA M, TAKAHASHI M, et al. Induction of T cell anergy by the treatment with IL-10-treated dendritic cells [J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2004,27(2):93-103.

[33] JANTSCH J, CHAKRAVORTTY D, TURZA N, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function [J]. *J Immunol*, 2008,180(7):4697-4705.

[34] KOHLER T, REIZIS B, JOHNSON RS, et al. Influence of hypoxia-inducible factor 1alpha on dendritic cell differentiation and migration [J]. *Eur J Immunol*, 2012,42(5):1226-1236.

[35] LOBO PI, BRAYMAN KL, OKUSA MD. Natural IgM anti-leucocyte autoantibodies (IgM-ALA) regulate inflammation induced by innate and adaptive immune mechanisms [J]. *J Clin Immunol*, 2014,34(Suppl 1):S22-S29.

[36] KOO TY, LEE JG, YAN JJ, et al. The P2X7 receptor antagonist, oxidized adenosine triphosphate, ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by expansion of regulatory T cells [J]. *Kidney Int*, 2017,92(2):415-431.

[37] SCHOLZ J, LUKACS-KORNEK V, ENGEL DR, et al. Renal dendritic cells stimulate IL-10 production and attenuate nephrotoxic nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008,19(3):527-537.

[38] DONG X, BACHMAN LA, MILLER MN, et al. Dendritic cells facilitate accumulation of IL-17 T cells in the kidney following acute renal obstruction [J]. *Kidney Int*, 2008,74(10):1294-1309.

[39] LOBO PI, SCHLEGEL KH, BAJWA A, et al. Natural IgM Switches the Function of Lipopolysaccharide-Activated Murine Bone Marrow-Derived Dendritic Cells to a Regulatory Dendritic Cell That Suppresses Innate Inflammation [J]. *J Immunol*, 2015,195(11):5215-5226.