

肠黏膜非免疫细胞在炎症性肠病发病中的作用

白爱平

■背景资料

肠黏膜非免疫细胞包括上皮细胞、肥大细胞和基质细胞等细胞。近年来研究发现, 肠黏膜非免疫细胞具有很多生物学功能, 与肠黏膜免疫细胞存在密切的相互作用, 参与肠黏膜免疫反应, 在炎症性肠病(IBD)发病中起重要作用。

白爱平, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, No. 30860108

江西省自然科学基金资助项目, No. 2007GZY1168

江西省青年科学家培养对象计划资助

通讯作者: 白爱平, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院消化内科. baiap@163.com

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-06-10

接受日期: 2010-06-28 在线出版日期: 2010-07-08

Role of non-immune cells in the intestinal mucosa in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Ai-Ping Bai

Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Scientific Foundation of China, No. 30860108; the National Natural Scientific Foundation of Jiangxi Province, No. 2007GZY1168; the Young Scientist Cultivation Program of Jiangxi Province

Correspondence to: Ai-Ping Bai, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. baiap@163.com

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-06-10

Accepted: 2010-06-28 Published online: 2010-07-08

Abstract

Under physiological conditions, non-immune cells in the intestinal mucosa, including epithelial cells, mast cells, endothelial cells and stromal cells, play important roles in maintaining normal intestinal structure and function. During the pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD), these non-immune cells interact with each other by secreting abundant proinflammatory cytokines and chemokines, modulate innate and adaptive immune functions, and thereby contribute to the development of IBD. In this paper, we review the role of these non-immune cells in the pathogenesis of IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease; Epithelial cell; Mast cell; Endothelial cell; Stromal cell; Pathogenesis

Bai AP. Role of non-immune cells in the intestinal mucosa

in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2010; 18(19): 2020-2023

摘要

肠黏膜非免疫细胞如上皮细胞、肥大细胞、血管内皮细胞和基质细胞等具有很多生物学功能, 这些细胞与肠黏膜免疫细胞存在密切的相互作用, 参与了肠黏膜的固有免疫和适应性免疫反应, 维持肠黏膜结构和功能的稳定。炎症性肠病发病时, 上述细胞间的相互作用失调, 影响了肠黏膜功能的平衡, 造成组织损伤和慢性炎症的发生。本文详细讨论了肠黏膜非免疫细胞的功能, 及在炎症性肠病发病中的作用。

关键词: 炎症性肠病; 上皮细胞; 肥大细胞; 基质细胞; 血管内皮细胞; 发病机制

白爱平. 肠黏膜非免疫细胞在炎症性肠病发病中的作用. 世界华人消化杂志 2010; 18(19): 2020-2023

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2020.asp>

0 引言

肠黏膜非免疫细胞包括上皮细胞、肥大细胞和基质细胞等细胞。近年来研究发现, 肠黏膜非免疫细胞具有很多生物学功能, 与肠黏膜免疫细胞存在密切的相互作用, 参与肠黏膜免疫反应, 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)发病中起重要作用。

1 肠上皮细胞

肠黏膜上皮细胞分为四种类型: 具有吸收功能的柱状细胞、分泌黏液的杯状细胞、肠内分泌细胞和潘氏(paneth cell)细胞等。肠道炎症时, 肠黏膜上皮细胞参与了肠黏膜固有免疫和适应性免疫反应, 如肠上皮黏膜屏障、黏膜上皮细胞受致病菌及细菌产物损伤后产生免疫反应等^[1]。

IBD发病时, 肠黏膜上皮细胞的生存时间明显缩短, 上皮细胞凋亡指数(M30)及凋亡增殖比与对照组相比增高^[2], 说明IBD病变肠上皮细胞凋亡与增殖的平衡被打破, 细胞凋亡的速率超过了代偿性细胞增殖, 导致肠上皮屏障的缺损。

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

IBD肠上皮细胞受损伤的机制可能为^[3,4]: 炎症肠黏膜固有层细胞释放多种蛋白质, 如穿孔素、颗粒酶A等, 直接杀伤上皮细胞; 炎症肠黏膜局部表达增多的细胞因子诱导上皮细胞表达Fas, 经固有层细胞高表达的FasL诱导上皮细胞发生凋亡。

正常肠黏膜单层上皮细胞构成了肠黏膜屏障, 该屏障只能让水分子、电解质和营养物质等通过, 但肠腔内大量的抗原物质、细菌及其产物如脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)等不能通过。肠黏膜屏障对肠腔内物质的选择性通透作用, 是由细胞间紧密连接所调节的, 肠上皮细胞间紧密连接在维持上皮细胞屏障功能的完整、黏膜的稳定等方面起重要作用^[5]。黏膜固有层肌成纤维细胞所分泌的TGF- β , 能加强细胞间紧密连接, 而一些炎症细胞因子如INF- γ 、TNF等, 能增加黏膜屏障的通透性, 使肠腔内一些细菌产物如LPS进入肠壁^[6]。IBD患者肠黏膜通透性可能为先天性增高, 或炎症肠黏膜激活的T细胞、巨噬细胞分泌大量INF- γ 、TNF, 诱导肠黏膜通透性增高, 导致大量肠腔内抗原进入肠黏膜固有层, 进一步激活免疫细胞, 放大炎症反应。肠上皮细胞间紧密是由上皮细胞骨架蛋白、细胞间黏附分子所维系, 如果先天性地使细胞黏附分子基因沉默, 动物肠上皮细胞间紧密连接将受影响, 肠道出现类似克罗恩病(Crohn's disease, CD)组织学改变的炎症^[7], 说明IBD患者肠上皮细胞间黏附分子能可能存在异常。

肠上皮细胞在肠黏膜免疫反应中的作用日益引人注目。IBD发病时, 肠腔内大量病原微生物或毒性产物能诱导肠上皮细胞发生反应, 如分泌趋化因子IL-8等。肠上皮细胞受病原微生物或毒性产物的刺激, 细胞内NF- κ B被激活, NF- κ B移位到核内, 与相关基因包括IL-8基因的启动子结合, 调节IL-8等表达^[8]。上皮细胞所分泌的IL-8能在肠黏膜局部趋化外周血中的免疫细胞进入肠黏膜。LPS为革兰氏阴性菌的细菌壁成分, 在结肠肠腔中浓度很高。正常人肠上皮细胞不表达LPS受体如TLR4、CD14, 对LPS基本上无反应。IBD患者肠黏膜上皮细胞则表达这些受体, 受LPS刺激后, 上皮细胞内NF- κ B被激活, 分泌IL-8等细胞因子^[9]。最近有研究发现, 肠道益生菌能有效地抑制肠上皮细胞NF- κ B的激活和IL-8等炎症细胞因子的分泌^[10], 说明肠道益生菌能调节肠上皮细胞的功能, 抑制肠黏膜免疫反应。

IBD发病时, 肠上皮细胞功能发生紊乱, 会

导致人体出现一些临床症状。例如, 肠道产生的大量炎症介质使上皮细胞的水和电解质转运功能紊乱, 诱导上皮细胞向肠腔内分泌氯离子, 导致大量的液体的丢失, 患者出现腹泻等症状。肠黏膜层的其他细胞, 如肌成纤维细胞、固有层淋巴细胞和肠神经细胞等, 对肠上皮细胞电解质转运等功能具有一定的调节作用。

2 肥大细胞

肠黏膜肥大细胞主要位于消化系黏膜血管和神经周围的结缔组织中, 其生长主要依赖于T细胞所产生的IL-3、IL-4。当外界抗原、补体片段、IgG等在调理素IgE介导下结合肥大细胞, 引起肥大细胞激活并脱颗粒, 释放大量的化学介质, 其中包括引起血管痉挛的介质如组胺、白三烯、血小板活化因子等; 具有趋化活性的介质如嗜酸性粒细胞趋化因子A、淋巴细胞趋化因子等; 及蛋白酶、溶酶体水解酶、肝素等酶类^[11]。这些介质趋化嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等细胞迁移至炎症部位, 并引起局部组织血管扩张、水肿和微血栓形成, 多种蛋白酶可加剧组织的炎症反应。

肠黏膜肥大细胞能分泌多种细胞因子, 包括IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、INF- γ 和TNF等。肥大细胞能分泌的细胞因子或向T细胞递呈抗原, 影响T细胞的功能与活化^[12]。肥大细胞所分泌的IL-4, 能诱导TH0细胞向TH2细胞分化, 抑制TH1细胞的产生, 并调节TH2型细胞免疫反应。肥大细胞表达MHC-II类分子, 具有抗原递呈功能, 能把加工的抗原肽分子递呈给CD4⁺ T细胞, 诱导T细胞的激活。

肠黏膜肥大细胞是否参与IBD发病及具体的机制目前尚存在争议。Higa等^[13]用5%醋酸灌肠诱导小鼠结肠炎模型, 并对炎症肠道的肥大细胞进行了计数, 他们发现结肠炎症的严重程度与肥大细胞的数量成正比, 但如果用肥大细胞膜稳定剂酮替芬预先处理小鼠, 诱导的小鼠结肠炎症损伤并没有改善。Gelbmann等^[14]用免疫组织化学法检测了CD患者炎症肠道有纤维化出现的病变组织中肥大细胞分泌蛋白酶情况, 结果CD患者有纤维化病变的炎症肠组织中高表达肥大细胞所分泌的类胰蛋白酶和糜蛋白酶等, 明显高于正常人和非纤维化肠组织, 他们推测肥大细胞在炎症肠道聚集, 与CD患者肠道纤维化及狭窄的形成有关。

Galli提出了“肥大细胞-细胞因子级联反应”学说, 该学说内容如下^[15]: 肥大细胞激活后

■研究前沿

目前有关肠黏膜平滑肌细胞的研究较少。研究认为, 肠黏膜平滑肌细胞能合成胶原, 并受很多细胞因子和药物的调节。

■相关报道

Higa等用5%醋酸灌肠诱导小鼠结肠炎模型,并对炎症肠道的肥大细胞进行了计数,他们发现结肠炎症的严重程度与肥大细胞的数量成正比,但如果用肥大细胞膜稳定剂酮替芬预先处理小鼠,诱导的小鼠结肠炎症损伤并没有改善。

释放介质和细胞因子,这些介质和细胞因子作用于组织中的细胞并产生生物学效应;肥大细胞所分泌的细胞因子作用于组织细胞和趋化的细胞,并诱导这些细胞分泌炎症细胞因子如TNF等,进而对组织细胞和趋化细胞发挥作用,进一步放大炎症反应效应。但肠道肥大细胞是否参与IBD发病、肥大细胞所分泌的介质和细胞因子在IBD发病机制中的作用究竟如何等问题,尚需进一步研究证实。

3 血管内皮细胞

肠黏膜血管内皮细胞表达的黏附分子调节循环中白细胞进入肠黏膜淋巴组织及固有层。血管内皮细胞表达的血管细胞黏附分子(mucosal vascular addressin-1, MAdCAM-1)是免疫球蛋白超家族黏附分子,能与淋巴细胞表达的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合,引导淋巴细胞进入黏膜。活动性IBD时,黏膜血管内皮细胞高表达这些黏附分子,促进循环中中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞迁移至黏膜^[16]。LPS、TNF和IL-1等能诱导血管内皮细胞高表达E-选择素等黏附分子^[17],E-选择素能促进白细胞进入黏膜固有层,细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)能促进循环中单核细胞迁入固有层。通常,循环中白细胞进入黏膜需要多个步骤,包括识别、黏附内皮细胞、出血管、沿趋化因子浓度梯度趋化。并且,白细胞黏附自炎症肠黏膜分离的内皮细胞的能力,较黏附同一患者非炎症肠黏膜的内皮细胞强。实验研究发现^[18],抑制肠黏膜血管内皮细胞黏附分子的表达,能抑制白细胞黏附内皮细胞及向炎症肠黏膜局部浸润,实验性结肠炎的病情明显缓解。如何有效地抑制肠黏膜血管内皮细胞表达黏附分子,有可能是今后IBD临床治疗研究的目标之一。

4 基质细胞

肠黏膜基质细胞包括成纤维细胞、肌成纤维细胞、平滑肌细胞等。最近,成纤维细胞、肌成纤维细胞和平滑肌细胞在肠道炎症和IBD发病机制中的作用引起很多学者的注意。

肌成纤维细胞通常位于黏膜基底膜下,紧邻上皮细胞,具有很多生物学功能^[19]。成纤维细胞和肌成纤维细胞能促进黏膜上皮细胞的生长和发育,对上皮细胞的生长和凋亡过程具有一定的调节作用。肌成纤维细胞具有一定的收缩功能,肠黏膜受损伤时,肌成纤维细胞发生收缩

能减少肠黏膜溃疡的面积,促进肠黏膜的修复。肌成纤维细胞能合成细胞外基质蛋白,并经分泌TGF- β 促进肠上皮细胞修复、调节黏膜屏障功能,经分泌环氧化酶产物调节肠上皮细胞的水电解质转运。成纤维细胞和肌成纤维细胞表达一些生长因子和细胞因子如TGF- β 、表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、IL-1和TNF等,这些生长因子和细胞因子经自分泌或旁分泌作用,调节成纤维细胞和肌成纤维细胞的激活、增殖。并且,这些基质细胞通过分泌细胞因子和介质等,或直接与T细胞接触,与黏膜T细胞产生相互作用,参与了IBD肠黏膜炎症反应^[20]。研究显示,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者炎症肠黏膜固有层肌成纤维细胞数量增多^[21]。

肠道纤维化的发生与成纤维细胞和肌成纤维细胞有关。成纤维细胞和肌成纤维细胞是合成细胞外基质蛋白的主要来源,这些细胞能合成细胞外基质蛋白、促进胶原沉积、促进肉芽肿及肠道纤维化的形成,参与了CD肠道狭窄的机制。与正常肠黏膜、没有发生狭窄的炎症肠黏膜成纤维细胞相比,自CD患者狭窄肠段分离的成纤维细胞能合成大量的胶原,尤其是III型胶原,并且,TGF- $\beta 1$ 能明显诱导成纤维细胞合成III型胶原^[22]。成纤维细胞和肌成纤维细胞合成细胞外基质受TGF- β 调节。有学者将细菌菌壁成分注射入大鼠肠壁,诱导大鼠结肠炎及纤维化模型后分离出肠黏膜成纤维细胞,体外经TGF- $\beta 1$ 刺激,成纤维细胞分泌大量的胶原^[23]。

TGF- β 有三种类型,即TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 、TGF- $\beta 3$,不同类型TGF- β 的功能有所不同。在组织损伤修复中,TGF- $\beta 1$ 和TGF- $\beta 2$ 能促进细胞外基质大量沉积,并形成瘢痕;TGF- $\beta 3$ 具组织修复功能,但不会诱导纤维化发生^[24]。研究发现^[25],正常人肠黏膜肌成纤维细胞主要分泌TGF- $\beta 1$,UC患者肠黏膜肌成纤维细胞分泌TGF- $\beta 1$ 和TGF- $\beta 3$,而自CD患者肠黏膜分离出的肌成纤维细胞分泌大量的TGF- $\beta 2$,分泌TGF- $\beta 3$ 的量很少,并且,自CD患者肠黏膜分离出的肌成纤维细胞较正常人和UC患者肠黏膜肌成纤维细胞增殖明显活跃。以上研究说明,CD患者肠黏膜肌成纤维细胞分泌大量的TGF- $\beta 2$,而分泌TGF- $\beta 3$ 的量很少,并且肌成纤维细胞具有很强的增殖能力,是肠道狭窄的主要原因。

目前有关肠黏膜平滑肌细胞的研究较少。研究认为,肠黏膜平滑肌细胞能合成胶原,并受很多细胞因子和药物的调节。例如,TGF- $\beta 1$ 能增强

平滑肌细胞合成胶原^[26]; 而一些炎症细胞因子如 IL-1 β 等抑制平滑肌细胞合成胶原, 并诱导平滑肌细胞表达胶原酶, 增强其对胶原的分解^[27]. 皮质激素则能抑制炎症细胞因子 IL-1 β 的上述作用^[28].

5 结论

肠黏膜上皮细胞、基质细胞、肥大细胞、内皮细胞等与肠黏膜免疫细胞间相互作用, 调节肠黏膜免疫的动态平衡, 维持肠黏膜结构的稳定. IBD 发病时, 上述的相互作用失调, 影响了肠黏膜功能的平衡, 造成组织损伤和慢性炎症的发生. 针对上述细胞与细胞间及细胞与细胞外基质间相互作用的研究, 有利于为治疗 CD 和 UC 寻找新的靶点.

6 参考文献

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448: 427-434
- 严瑾, 欧阳钦, 刘卫平, 李甘地, 李俸媛. 溃疡性结肠炎肠上皮细胞的凋亡和增殖. *中华消化内镜杂志* 2001; 18: 161-163
- 刘小方, 欧阳钦, 邱春华. 穿孔素在溃疡性结肠炎患者肠黏膜的表达及意义. *中华消化杂志* 2001; 21: 443-444
- 严瑾, 欧阳钦, 陈代云, 刘卫平, 李甘地. 溃疡性结肠炎中 Fas/FasL 介导的结肠上皮细胞凋亡. *中华消化杂志* 2001; 21: 397-399
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809
- Wang F, Schwarz BT, Graham WV, Wang Y, Su L, Clayburgh DR, Abraham C, Turner JR. IFN- γ -induced TNFR2 expression is required for TNF-dependent intestinal epithelial barrier dysfunction. *Gastroenterology* 2006; 131: 1153-1163
- Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995; 270: 1203-1207
- Van De Walle J, Romier B, Larondelle Y, Schneider YJ. Influence of deoxynivalenol on NF- κ B activation and IL-8 secretion in human intestinal Caco-2 cells. *Toxicol Lett* 2008; 177: 205-214
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010-7017
- Bai AP, Ouyang Q, Zhang W, Wang CH, Li SF. Probiotics inhibit TNF- α -induced interleukin-8 secretion of HT29 cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 455-457
- Incorvaia C, Frati F, Sensi L, Riario-Sforza GG, Marcucci F. Allergic inflammation and the oral mucosa. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2007; 1: 35-38
- Lorentz A, Bischoff SC. Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4. *Immunol Rev* 2001; 179: 57-60
- Higa A, Ishikawa N, Eto T, Nawa Y. Evaluation of the role of mast cells in the progression of acetic acid-induced colitis in mice. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 774-777
- Gelbmann CM, Mestermann S, Gross V, Köllinger M, Schölmerich J, Falk W. Strictures in Crohn's disease are characterised by an accumulation of mast cells colocalised with laminin but not with fibronectin or vitronectin. *Gut* 1999; 45: 210-217
- Galli SJ, Grimaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 478-486
- Thomas PD, Forbes A, Price AB, Nicholls RJ, Ciclitira PJ. Differential expression of cell adhesion molecules within inflamed ileal pouch mucosa: relationship to recruited cell subtypes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 137-144
- Rivera-Nieves J, Gofu G, Ley K. Leukocyte adhesion molecules in animal models of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1715-1735
- Farkas S, Hornung M, Sattler C, Edtinger K, Steinbauer M, Anthuber M, Schlitt HJ, Herfarth H, Geissler EK. Blocking MAdCAM-1 in vivo reduces leukocyte extravasation and reverses chronic inflammation in experimental colitis. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 71-78
- Powell DW, Adegboyega PA, Di Mari JF, Mifflin RC. Epithelial cells and their neighbors I. Role of intestinal myofibroblasts in development, repair, and cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G2-G7
- Sogawa M, Matsumoto T, Yamagami H, Yamada T, Ozeki Y, Yano I, Nakajima Y, Arakawa T, Kaneda K. A murine model of granulomatous colitis with mesenteric lymphadenitis induced by mycobacterial cord factor. *Virchows Arch* 2003; 442: 151-158
- 方维丽, 王邦茂, 阎雪燕, 郭霞, 杨玉龙, 姜葵. 肠上皮肌成纤维细胞与溃疡性结肠炎关系的初步探讨. *中华消化杂志* 2002; 22: 664-666
- Lawrance IC, Maxwell L, Doe W. Inflammation location, but not type, determines the increase in TGF- β 1 and IGF-1 expression and collagen deposition in IBD intestine. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 16-26
- van Tol EA, Holt L, Li FL, Kong FM, Rippe R, Yamauchi M, Pucilowska J, Lund PK, Sartor RB. Bacterial cell wall polymers promote intestinal fibrosis by direct stimulation of myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999; 277: G245-G255
- Jenkins G. The role of proteases in transforming growth factor- β activation. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1068-1078
- McKaig BC, Hughes K, Tighe PJ, Mahida YR. Differential expression of TGF- β isoforms by normal and inflammatory bowel disease intestinal myofibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C172-C182
- Simmons JG, Pucilowska JB, Keku TO, Lund PK. IGF-I and TGF- β 1 have distinct effects on phenotype and proliferation of intestinal fibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G809-G818
- Graham MF, Willey A, Adams J, Yager D, Diegelmann RF. Interleukin 1 β down-regulates collagen and augments collagenase expression in human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1996; 110: 344-350
- Graham MF, Willey A, Zhu YN, Yager DR, Sugerman HJ, Diegelmann RF. Corticosteroids repress the interleukin 1 β -induced secretion of collagenase in human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1997; 113: 1924-1929

同行评价

本文有一定的实用性和临床意义.