

炎症性肠病肠黏膜组织内淋巴细胞激活和效应应答

任宏宇, 邹开芳

■背景资料

肠黏膜组织内淋巴细胞的异常激活, 导致对正常肠黏膜组织的损伤免疫应答, 是炎症性肠病(IBD)发生的关键病理特征。

任宏宇, 邹开芳, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文由任宏宇执笔写作, 邹开芳审阅。

通讯作者: 邹开芳, 430022, 湖北省武汉市解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科。

zkf@medmail.com.cn

电话: 027-85726381

收稿日期: 2008-07-19 修回日期: 2008-09-01

接受日期: 2008-09-08 在线出版日期: 2008-10-08

Intestinal mucosal lymphocyte activation and effective response in inflammatory bowel disease

Hong-Yu Ren, Kai-Fang Zou

Hong-Yu Ren, Kai-Fang Zou, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Kai-Fang Zou, Department of Gastroenterology, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Road, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zkf@medmail.com.cn

Received: 2008-07-19 Revised: 2008-09-01

Accepted: 2008-09-08 Published online: 2008-10-08

Abstract

Gut mucosal lymphocytes are activated abnormally in inflammatory bowel disease (IBD), characterized by harmful immune responses in normal gut mucosa. In gut mucosal immune response, lamina propria is a major effective site, and intraepithelial lymphocytes and lamina propria lymphocytes play important roles, secreting antibodies and lymphocyte factors. B and T lymphocyte activation and effective response are different according to various antigens. B lymphocytes produce antibodies harmful to mucosa, while T lymphocytes (Th1 and Th17) appear to be over-reacted. Mover, regulatory T lymphocyte defection is also a problem. In this paper, we give comprehensive evaluation on the above points.

Key Words: Inflammatory bowel diseases; Lymphocytes; Effective response

Ren HY, Zou KF. Intestinal mucosal lymphocyte

activation and effective response in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(28): 3178-3180

摘要

肠黏膜淋巴细胞的异常激活, 导致对正常肠黏膜组织的损伤免疫应答, 是炎症性肠病(IBD)发生的关键病理特征。在IBD肠道黏膜免疫反应中, 固有层成为黏膜免疫应答的主要效应场所, 上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞发挥着重要作用, 分泌淋巴细胞因子和产生免疫球蛋白。针对不同抗原, B、T淋巴细胞的激活和效应应答各异, B淋巴细胞产生多种损伤性抗体, T淋巴细胞有Th1和Th17淋巴细胞的过度反应、调节性T淋巴细胞的缺陷等, 本文在此进行了相关的综合评价。

关键词: 炎症性肠病; 淋巴细胞; 效应应答

任宏宇, 邹开芳. 炎症性肠病肠黏膜组织内淋巴细胞激活和效应应答. *世界华人消化杂志* 2008; 16(28): 3178-3180

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3178.asp>

0 引言

肠黏膜免疫系统由弥漫分布于肠黏膜上皮内和固有层的免疫细胞、免疫分子及潘氏结(peyer's patches, PP结)等肠黏膜相关性淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)组成。GALT包括上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)和固有层淋巴细胞(lamina propria lymphocytes, LPLs), 功能上分为B、T淋巴细胞, 分别具有体液免疫和细胞免疫的作用, 主要在PP结经肠内细菌抗原和非细菌抗原诱导激活, 分化、成熟后, 移行到肠黏膜上皮和固有层这些效应部位, 成为IELs、LPLs, 产生免疫效应应答。肠黏膜组织内淋巴细胞的异常激活, 导致对正常肠黏膜组织的损伤免疫应答, 是炎症性肠病(IBD)发生的关键病理特征^[1]。目前对参与IBD异常免疫的肠黏膜淋巴细胞如何激活和应答的认识正不断充实, 将有助于最终掌握IBD的发生机制, 为诊断和治疗提供新策略。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化研究室; 任建林, 教授, 厦门大学附属中山医院消化内科

发生IBD时, 肠黏膜的天然免疫和特异性免疫系统均有免疫异常的表现, 而淋巴细胞参与的IBD异常免疫主要为特异性(适应性)免疫反应。现在认为, 肠黏膜免疫系统对肠腔常驻菌群的不耐受, 是IBD发病机制的中心环节^[2]。

1 IEL和LPL在IBD肠道黏膜免疫反应中的作用

1.1 IEL IEL位于黏膜上皮细胞的细胞间隙, 占肠上皮细胞数量的6%-40%, IEL中90%以上为CD3⁺T细胞, <6%为sIg⁺B细胞。T细胞由起源不同的两种亚群组成, 一是胸腺依赖性IEL, 约占40%, 为CD3⁺、TCR $\alpha\beta$ 型T细胞, 多表达Thy、CD4、CD5、CD8 $\alpha\beta$ 。IEL的前体细胞存在于胸腺中, 分化后移行至Peyer结, 在肠道内抗原的刺激下生长成熟。二是胸腺非依赖性IEL, 约占60%, 为CD3⁺、CD5⁻、TCR $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ T细胞, 表达独特的CD8 $\alpha\alpha$ 分子, 可能直接由骨髓迁移至肠上皮, 未经胸腺阴性选择, 具有潜在自身反应性的细胞克隆。IEL有与细胞毒T细胞及NK细胞相似的胞内颗粒, 如穿孔素、颗粒酶和丝氨酸酯酶, 可分泌淋巴细胞因子如TNF- α 、IFN- γ 、IL-2, 具有细胞杀伤作用, 杀死细菌、清除被感染的上皮细胞。

1.2 LPL LPL位于黏膜固有层, T、B细胞均较丰富。LPL以CD4⁺T细胞占优势, CD8⁺T细胞较少, 30%以上的CD8⁺T细胞是CD8 $\alpha\alpha$ 。 $\gamma\delta$ T细胞明显比上皮内少, 仅占2%。CD4⁺CD8⁺T细胞明显比上皮多, 占14%。B细胞以IgA分泌细胞为主。固有层的CD4⁺Th2细胞可分泌多种细胞因子如TGF- β 、IL-4、IL-5、IL-6及IL-10, 黏膜固有层免疫应答以Th2型为主^[3]。IL-4可激活静止期B细胞, 诱导局部及全身抗体应答; 在IL-6缺陷(Knockout)小鼠, 肠道IgA浆细胞明显减少, 提供外源IL-6后, IgA应答得到恢复, 说明IL-6在促进肠道IgA应答方面起着重要作用^[4]。IL-4、IL-5、IL-6可协同诱导SIgA⁺B细胞分化成为IgA⁺浆细胞。浆细胞分泌产生的大量IgA通过分泌片的介导进入黏膜, 中和抗原物质, 清除外来抗原, 保护机体, 使固有层成为黏膜免疫应答的主要效应场所。

克罗恩病患者LPL的T细胞研究发现, IL-4、IL-5及IL-2表达均有所下降, IFN- γ 比对照组有明显的增加, 特别是通过CD2/CD28的途径, IFN- γ 的表达更为明显, 认为是与分泌IFN- γ 的T细胞比例增高有关。溃疡性结肠炎的LPL T细胞则IL-5表达增高, 而IL-4、IL-2和IFN- γ 的表达仍属正常。这两种主要IBD的免疫病理过程, 是因所产生的炎症细胞因子类型的不同, 而具有不

同的炎症过程, 其免疫反应不同的原因可能是肠黏膜所接触的抗原各异所致。

2 IBD肠黏膜B、T淋巴细胞的激活和效应应答

2.1 B淋巴细胞 一般认为骨髓的多潜能干细胞转化成细胞表面具有IgM和IgD标记的成熟B淋巴细胞后, 进入黏膜层或黏膜下层的散在淋巴滤泡或PP结的生发中心。肠腔内抗原通过靠腔面的膜细胞(membrane cell, M细胞)进入黏膜固有层, 经巨噬细胞和树突状细胞的抗原加工后传递至生发中心, 在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-4、IL-5、IFN- γ 和抗原刺激下, B淋巴细胞增殖并转移, 生成细胞表面含IgG、IgA、IgE等特异性B淋巴母细胞, 一部分直接分散在固有层, 大部分经淋巴细胞再循环返回胃肠道黏膜, 在IL-2和IL-6刺激下转化成抗体产生细胞, 分泌特异抗体, 发挥体液免疫反应。肠道黏膜中的各种抗体多由局部抗体产生细胞所分泌。已有动物模型和人IBD的研究发现, 一些细菌抗原和非细菌抗原能激活B淋巴细胞产生抗体, 具有促炎作用^[5-6]。在IBD患者的血清中, 检测出多种抗结肠细胞的抗体, 溃疡性结肠炎(UC)的检出率高于克罗恩病(CD), 这些抗体可与Caco-2、HT-29和LS-180细胞株发生反应。一般认为, 常见于70%UC患者的核周抗中性粒细胞质抗体(perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody, pANCA)是非细菌抗体, 而厌氧菌蛋白可与其发生交叉反应。逐渐发现更多B淋巴细胞应答微生物刺激产生的抗体, 包括抗酒酵母抗体(anti-Saccharomyces cerevisiae, ASCA)、anti-I2^[7]、anti-OmpC(outer membrane protein complexes)^[8]和抗鞭毛抗体CBir1(anti-flagellin antibody CBir1)^[9]。>50%的CD患者有ASCA、anti-OmpC和抗鞭毛抗体CBir1这三种抗体, 78%的患者有其中一种抗体, 57%的有两种, 3种抗体均存在的占26%。

2.2 T淋巴细胞 在IBD患者已经发现了多种T淋巴细胞的免疫功能异常, 如效应T细胞Th1、Th2和Th17淋巴细胞的过度反应^[10]、调节性T淋巴细胞的缺陷^[11-13]等。小鼠的IBD模型表现出促炎反应过度 and 抗炎反应缺陷。三硝基苯磺酸(2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBs)诱发TNBs-结肠炎模型, 产生类似于人克罗恩病的病理改变, Th1细胞活化, 产生大量IFN- γ 和IL-12, 而IL-4的表达则有所下降。如给予模型动物抗IL-12和/或抗IFN- γ 的抗体, 则可中止所发生的结肠炎, 抗

■研发前沿

对参与IBD异常免疫的肠黏膜淋巴细胞如何激活和应答的认识, 将有助于最终掌握IBD的发生机制, 为临床和实验研究的重点。

■同行评价

本文内容较重要,在提供炎症性肠病肠黏膜组织内淋巴细胞激活和效应应答的信息方面具有一定新颖性,为目前研究热点之一。

IL-12抗体还可减轻模型鼠结肠炎的病情。认为具有抗原性的TNBs诱发Th-1细胞产生IFN- γ 而活化巨噬细胞(M ϕ),产生炎症和趋化因子:TNF- α 、IL-1、IL-6和IL-8,出现肠道炎症病变。Th2过度反应的结肠炎模型为唑酮(oxazolone)所诱导,导致IL-4和IL-13过量产生,病变类似于溃疡性结肠炎。若机体调节拮抗Th1细胞功能的Th2细胞的比例,使其分泌适当的免疫抑制因子TGF- β ,则可缓解或中止炎症。在溃疡性结肠炎,T细胞反应除了主要表现Th2过度反应外,NK-T细胞也参与了炎症产生的介导^[14],从溃疡性结肠炎组织分离的固有层淋巴细胞,分泌大量的Th2细胞因子IL-4和IL-13,这些细胞又具有NK细胞的特有标志CD161,可识别CD1d,说明这些细胞就是NK-T细胞,他能产生IL-13和具上皮细胞毒性。传统上认为肠黏膜炎症在于Th1/Th2两亚群间的关系,其相关的细胞因子IFN- γ 、IL-4与TGF- β 的平衡失调是肠黏膜特发性(Idiopathic)炎性发生发展的关键。事实上,IBD特异性(适应性)免疫异常反应相当复杂,并非仅仅Th1/Th2两亚群的变化。多个动物实验的研究发现,克罗恩病可见Th17细胞的过度反应,回肠细菌定植能刺激树突状细胞表达IL-23,通过IL-23/IL-17免疫轴激活Th17淋巴细胞^[10],患者肠黏膜组织内出现IL-23和IL-17的表达增高。调节性T淋巴细胞为具抗炎作用的T辅助细胞,其活化缺陷会导致慢性肠道炎症的发展^[14]。

3 结论

尽管目前的研究已认识到IBD的根本机制问题为B、T淋巴细胞异常免疫反应,但尚未能有充分的依据证明这些异常免疫反应是IBD原发的或IBD发生后继发的?而且并非所有IBD患者均表现有与动物模型相同的异常免疫反应,那么在人IBD发生中,仍然需要进一步的实验研究资料,发现到底有哪些更为IBD特异的抗体?IBD发生发展各阶段过程中,T细胞各亚群间相互消长的动态关系?这些问题都将成为未来探讨的方向。

4 参考文献

1 Torres MI, Rios A. Current view of the

- immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1972-1980
- 2 Brown SJ, Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2058-2069
- 3 Kobayashi T, Okamoto S, Iwakami Y, Nakazawa A, Hisamatsu T, Chinen H, Kamada N, Imai T, Goto H, Hibi T. Exclusive increase of CX3CR1+CD28-CD4+ T cells in inflammatory bowel disease and their recruitment as intraepithelial lymphocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 837-846
- 4 Husband AJ, Kramer DR, Bao S, Sutherland RM, Beagley KW. Regulation of mucosal IgA responses in vivo: cytokines and adjuvants. *Vet Immunol Immunopathol* 1996; 54: 179-186
- 5 Olson TS, Bamias G, Naganuma M, Rivera-Nieves J, Burcin TL, Ross W, Morris MA, Pizarro TT, Ernst PB, Cominelli F, Ley K. Expanded B cell population blocks regulatory T cells and exacerbates ileitis in a murine model of Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 389-398
- 6 Kawamura T, Kanai T, Dohi T, Uraushihara K, Totsuka T, Iiyama R, Taneda C, Yamazaki M, Nakamura T, Higuchi T, Aiba Y, Tsubata T, Watanabe M. Ectopic CD40 ligand expression on B cells triggers intestinal inflammation. *J Immunol* 2004; 172: 6388-6397
- 7 Sutton CL, Kim J, Yamane A, Dalwadi H, Wei B, Landers C, Targan SR, Braun J. Identification of a novel bacterial sequence associated with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 23-31
- 8 Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggna ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000; 68: 1542-1548
- 9 Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, Mohamath R, Landers CJ, Targan SR, Fort M, Hersherberg RM. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest* 2004; 113: 1296-1306
- 10 Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1218-1222
- 11 Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533
- 12 Ma X, Torbenson M, Hamad AR, Soloski MJ, Li Z. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 130-138
- 13 Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640
- 14 Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, Yang Z, Exley M, Kitani A, Blumberg RS, Mannon P, Strober W. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕