

## 胆管上皮细胞免疫功能的研究进展

章 权, 于 宏, 吴硕东

章权, 于宏, 吴硕东, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科 辽宁省沈阳市 110004

章权, 在读硕士, 主要从事胆道上皮细胞先天免疫与胆道疾病相关性的研究。

作者贡献分布: 本文综述由章权与于宏完成; 吴硕东审核。

通讯作者: 于宏, 教授, 副主任医师, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属盛京医院胆道血管外科。

yuhong1973@163.com

电话: 024-9661531211

收稿日期: 2014-11-03 修回日期: 2014-12-31

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-02-28

### Immune function of biliary epithelial cells

Quan Zhang, Hong Yu, Shuo-Dong Wu

Quan Zhang, Hong Yu, Shuo-Dong Wu, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hong Yu, Professor, Associate Chief Physician, Department of Biliary Vascular Surgery, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. yuhong1973@163.com

Received: 2014-11-03 Revised: 2014-12-31

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-02-28

### Abstract

Biliary epithelial cells (BECs) are the epithelial cells lining the bile duct, constituting the biliary system's first line of defense against pathogenic microorganisms. BECs can express many kinds of pathogen recognition receptors, activate intracellular signal transduction pathways, initiate the internal microbial defense system, including the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines and antibacterial peptide synthesis, and maintain the integrity of the biliary epithelium. By expressing and releasing adhesion molecules and immune mediators, BECs interact with

other cells in the liver, such as lymphocytes and Kupffer's cells. BECs are involved in a complex feedback mechanism of liver cells and thereby regulate the response to microbial infection. BECs actively participate in the biliary duct mucosal immunity and form an important component of liver immunity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Biliary epithelial cells; Immune; Toll-like receptors; Small RNAs

Zhang Q, Yu H, Wu SD. Immune function of biliary epithelial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 925-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.925>

### 摘要

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC), 是衬复在胆管内的上皮细胞, 他构成胆道系统对病原微生物的第一道防线。最新进展表明, BEC可以表达多种病原体识别受体, 并能激活细胞内的信号转导通路, 启动内在的抗病原微生物的防御系统, 包括释放促炎细胞因子和趋化因子, 合成抗菌肽和维护胆道上皮的完整性。BEC通过表达和释放细胞内的黏附分子和免疫介质与肝脏内的其他细胞(如淋巴细胞和枯否氏细胞)相互作用。他是一个涉及BEC和肝细胞的错综复杂的反馈机制, 并调节BEC在微生物感染中的反应。因此, BEC积极参与胆道系统胆管黏膜免疫, 构成了肝脏整体免疫的一部分。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胆管上皮细胞; 免疫; Toll样受体; 小分子RNA

### 背景资料

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)相关免疫学功能, 包括可以表达多种病原体识别受体, 并能激活细胞内的信号转导通路, 启动内在的抗病原微生物的防御系统, 包括释放促炎细胞因子和趋化因子, 合成抗菌肽和维护胆道上皮的完整性。

### 同行评议者

韩天权, 教授, 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科, 上海消化外科研究所

## 研发前沿

细胞因子及趋化因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6)及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)如TGF- $\beta$ 在胆管上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition)及与其他类型细胞Crosstalk中扮演着重要的作用. 这也是目前BEC功能及胆管病研究的热点.

**核心提示:** 虽然取得了一些进展, 我们对胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)免疫功能的认识仍然存在很多不足. 目前的研究看来, 人类BEC表达大多数类型的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs), 而其他上皮细胞表达TLRs的数量却有限. BEC如何协调这些TLRs的信号衰减过度的免疫反应的同时, 还能立即启动免疫反应, 防止微生物感染, 是了解胆道黏膜动态平衡的关键.

章权, 于宏, 吴硕东. 胆管上皮细胞免疫功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 925-931 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/925.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.925>

## 0 引言

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)是内覆在肝内外胆管内且具有特异性的分泌和排泄功能的上皮细胞, 约占肝细胞总数的3%-5%<sup>[1]</sup>. 在正常条件下人的胆汁是无菌的, 然而一方面胆道开口于十二指肠, 肠道内的细菌可以直接逆行进入胆道<sup>[2]</sup>. 另一方面肠道细菌也可能经过肠黏膜屏障通过门静脉进入胆道系统<sup>[3]</sup>. 为了防止病原体的感染, 胆道系统对于进入的病原体具有不同的防御机制. 其中先天免疫在其中具有重要作用. 先天免疫最初被认为存在于有限的树突状细胞和巨噬细胞等免疫活性细胞<sup>[4]</sup>, 然而关于胆道先天免疫的最新研究<sup>[5,6]</sup>表明, BEC表达多种病原体识别受体, 如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR), 从而激活病原体模式识别受体相关的细胞内信号转导通路的一些黏附分子的表达, 导致炎症介质(例如上皮细胞的免疫反应, 细胞因子/趋化因子)和抗菌肽的合成和释放, 启动上皮免疫反应对抗微生物的感染<sup>[5,6]</sup>. 在这过程中需要上皮细胞保持完整性, 以及胆道与肝脏内其他免疫细胞之间的相互联系, 由此可见BEC在胆道系统的防御反应机制中具有重要作用.

本文总结了目前对于BEC免疫功能的理解, 包括BEC在对抗微生物感染中各种调控机制, 重点在于与TLR相关的BEC的免疫.

## 1 BEC的免疫作用

进入胆道系统的病原微生物通过结合BEC表面的病原体识别受体激活细胞内的信号级联进而启动一系列BEC的免疫反应, 包括释放促炎细胞因子、趋化因子以及黏附分子, 促进胆

道炎症反应, 并与肝脏中其他免疫细胞相互作用, 从而产生抗微生物肽导致胆道系统直接的抗菌反应. 此外, 很多证据<sup>[7]</sup>表明, 相关的BEC中的细胞内信号途径的激活参与维持胆管上皮屏障的完整性.

**1.1 细胞因子和趋化因子的分泌** 人类BEC可以表达如 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-4、IL-6和IL-17等细胞因子, 在促炎症因子, 如IL-1和TNF- $\alpha$ 的刺激下, 表达和分泌IL-8和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)<sup>[8]</sup>是嗜中性粒细胞、单核细胞和T细胞重要的趋化剂. 这些细胞因子和趋化因子通常是BEC在病理条件下产生和分泌的<sup>[9]</sup>. 在肝损伤的过程中, BEC可以分泌如人类生长因子、血小板源性生长因子BB、肿瘤生长因子- $\beta$ 2、结缔组织生长因子和内皮素-1等因子<sup>[10]</sup>. TLR信号通路参与诱导BEC细胞因子和趋化因子的产生<sup>[11]</sup>. 例如, 内毒(lipopolysaccharide, LPS)通过激活小鼠肝内BEC TLR4, 诱导表达和分泌IL-12和TNF- $\alpha$ ; 培养的人BEC在卡式孢子虫感染条件下分泌细胞因子和趋化因子, 激活T细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞, 也是依赖于TLR2和TLR4的表达以及核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的激活<sup>[12]</sup>.

**1.2 表面黏附分子的表达** BEC表面黏附分子的表达可以调节BEC与肝脏中其他类型免疫细胞的相互作用. 正常人体BEC可以表达某些细胞表面黏附分子, 如白细胞功能抗原(leukocyte function-associated antigen, LFA)-3、人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-I和HLA-II. 在一些炎症性胆管疾病, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎中, BEC的黏附分子的表达会明显增强, 此外, 在胆道系统微生物的感染中通常伴有BEC黏附分子的表达增强. 体外培养的人BEC中HLA-I在巨细胞病毒感染后表达增加<sup>[13]</sup>. BEC表达的黏附分子允许淋巴细胞识别和黏附, 继而激活淋巴细胞的细胞毒性效应, 因此, 在这样的交互调节机制的存在下, 胆道系统的炎症反应才具有一定的强度和定位准确性.

**1.3 作为抗原提呈细胞的作用** 不同于其他类型的上皮细胞, BEC能表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II类分子, 具有作为抗原提呈细胞的潜力, 这种

表达会在BEC受到损伤或是在IFN- $\gamma$ 和IL-1的刺激下表达增加<sup>[14]</sup>。然而, 抗原提呈细胞与树突状细胞之间高效的相互作用, 需要抗原提呈细胞表达MHC II类共刺激分子, 例如B7家族的成员。MHC II单独表达不足以进行抗原提呈, T细胞通过抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)作用启动继而增生需要一个共刺激信号, 已证实CD28和淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)受体起着T细胞上的共刺激信号受体的作用, 他们都属于B7家族成员, 其中还包括B7-1(CD80)、B7-2(CD86)。研究<sup>[15]</sup>表明, BEC在正常状态下表达低水平的B7家族成员。

事实上, 胆道上皮屏障是由一层单一的、连续的BEC组成, 在抗原的处理和表达上不同于肠上皮及其他上皮细胞。BEC在胆道系统感染过程中, 作为抗原提呈细胞也是合理的。

#### 1.4 抗菌分子的产生和分泌

1.4.1 人类 $\beta$ -防御素(human beta defenses, HBDs): 防御素是具有抗菌活性的小阳离子肽(2-6 kDa), 通过破坏细胞膜杀灭病原体<sup>[16]</sup>。防御素根据其结构被分为两大组,  $\alpha$ -防御素和 $\beta$ -防御素,  $\alpha$ -防御素广泛存在于小肠中性粒细胞和潘氏细胞。 $\beta$ -防御素1到 $\beta$ -防御素6, 已确定在人体中表达<sup>[17]</sup>, HBD-1可以持续表达, HBD-2和HBD-3是由细菌和病毒的产物和细胞因子的诱导产生的。HBD-4比HBD-1、HBD-2或HBD-3的表达更有限, 细菌感染可以上调其表达。HBD-5和HBD-6存在于附睾和呼吸道。因此, HBDs在宿主防御细菌感染的上皮屏障中发挥了至关重要的作用。

在一项调查研究<sup>[17]</sup>中显示, 培养的人BEC中可以表达HBD-1和HBD-2, 在人类肝脏标本, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎或慢性丙型肝炎, HBD-1蛋白在肝细胞和肝内胆管细胞都有表达。HBD-1蛋白在正常和患病的胆汁中都有表达, 表明HBD-1在肝胆系统防御中起着一般的抗菌作用。相比之下, HBD-2在正常人的胆管或肝细胞没有检测到, HBD-2被确定在胆管胆管炎, 肝内胆管结石患者中表达。在SV40转化人BEC株中HBD1-3表达得到了进一步证实, HBD-1和HBD-3在胆道系统一般的抗菌作用中发挥作用, 这一点类似于其他上皮细胞; 然而, HBD-2在TLR诱导下表达, 可以为BEC在关键时刻的抗微生物感染提供帮助<sup>[18]</sup>。

1.4.2 MX蛋白: MX蛋白是在许多物种中干扰素诱导抗病毒免疫的关键组成部分。他们属于GTP酶, 参与胞内囊泡运输和细胞器的动态平衡。对于RNA病毒, 包括流感病毒和布尼亚病毒, 一些MX GTP酶具有广泛的抗病毒活性。MX的GTP酶通过识别核衣壳样结构检测病毒感染, 使这些病毒不能产生新的病毒<sup>[19]</sup>。

在枯否细胞、淋巴细胞和肝细胞中表达MX蛋白, 研究<sup>[20-22]</sup>表明, BEC在病理条件下也表达MX蛋白。在正常人肝组织中, 只有少量的枯否氏细胞, 能够表达MxA蛋白(人的Mx蛋白分为MxA和MxB, MxA有抗病毒活性, MxB无抗病毒活性)。相比之下, 在慢性肝病患者和暴发性肝衰竭中, 枯否细胞和BEC表达大量的MxA蛋白, BEC表达MxA蛋白与表达干扰素具有相关性。事实上, 在大多数情况下, 在慢性肝病、暴发性肝衰竭患者的BEC上MxA蛋白阳性也表现出干扰素的表达的增加。最近, TLR和干扰素信号诱导BEC表达MxA蛋白, 在体内和体外胆道感染模型中已被证实。早期胆道闭锁的患者与对照组相比<sup>[23,24]</sup>, 无论是在mRNA和蛋白水平, TLR7和MxA均显著增加。用呼肠孤病毒以及TLR3的配体刺激培养的人BEC, 诱导一种强效的抗病不良反应, 可以使IFN- $\beta$ 1和MxA蛋白表达增加<sup>[21]</sup>。

1.4.3 分泌型免疫球蛋白A(secreted immunoglobulin A, sIgA): sIgA是黏膜免疫系统具有特征性并且起主要作用的免疫球蛋白, 并参与黏膜表面的免疫保护。胆汁中的主要免疫球蛋白是sIgA, 尽管IgM和IgG在胆汁中也有表达, 但表达的水平很低。将sIgA运送进胆道是通过受体介导的分泌组件完成的。一些动物(大鼠、小鼠和兔), 分泌组件在肝细胞表面合成和分泌, 再输送sIgA到胆小管表达。在其他动物(狗、豚鼠、羊等)以及在人类中, 分泌组件未在肝细胞中表达, 他是一个与BEC有关的过程。sIgA通过BEC进入胆汁的运送是人类胆道黏膜免疫中一个重要的组成部分<sup>[7]</sup>, IgAs可能是BEC的一个保护因素, 通过防止病原体或其毒素在BEC的表面附着发挥作用<sup>[15]</sup>。研究<sup>[25]</sup>表明, 天然型IgA可以防御胆汁中的多种肠道细菌, 在实验动物的胆汁中, 接种各种抗原后, 可以检测到特异性IgA抗体分泌进入肠腔或肠淋巴组织。IgAs此功能可能归因于他们能与循环抗原形成免疫复合物, 减少病原体引起的全身性反应以及慢性炎症。IgA也与细胞内病原体进入

#### 创新盘点

对Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)特别是TLR在BEC相关免疫学功能中发挥作用的阐述。



### 应用要点

BEC相关免疫学功能及信号途径在肝胆管结石中的作用得到证实, 则可以为我们寻找预防和治疗肝胆管结石的新的靶点提供重要的理论依据。

BEC的胞吞作用有关。

### 1.5 胆管上皮屏障的完整性维护

**1.5.1 BEC增殖:** BEC增殖是维持胆道系统完整性的一个重要机制。他发生在炎症, 再生和肝损伤修复等病理条件下, 从而调节肝损害的进程<sup>[26]</sup>。最近的研究<sup>[27]</sup>表明, TLR2和TLR5信号途径能引起人呼吸道上皮细胞, 产生包括细胞迁移、修复创面、癌变的上皮细胞增殖等一系列非炎症性上皮反应。使用基因靶向小分子干扰核糖核酸(RNA干扰), 激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通过TLR2/TLR5信号途径介导微生物对上皮细胞增殖的刺激作用也已被证明<sup>[28]</sup>。值得注意的是, 所有的表皮生长因子受体家族的4名成员, 包括EGFR1-4, 在刺激上皮TLR诱导激活酪氨酸激酶活性时显示磷酸化增加, 因此, TLR介导的识别微生物与上皮细胞和上皮细胞的动态平衡之间的确实有直接联系。在胆道系统感染的条件下, 炎症细胞和细胞因子, 包括表皮生长因子受体的活化, 可能参与调控上皮细胞的完整性<sup>[29]</sup>。

**1.5.2 三叶肽家族(trefoil factor family, TFFs)和胆道黏膜修复:** TFFs, 包括TFF1、TFF2和TFF3, 是黏蛋白相关蛋白, 参与维护黏膜屏障和恢复上皮细胞层的连续性。TFF蛋白在胃肠道不同部位具有不同调节方式, TFF1和TFF2主要存在于胃, TFF3在小肠和大肠表达比较多<sup>[30]</sup>。TFFs在正常人肝组织中表达, 特别是在大胆管中。在胆道疾病中, 损伤可能导致TFFs表达上调, 跟胃肠道上皮损伤所表现的一样。事实上, 肝内胆管结石的胆道黏膜表达TFF1、TFF2和TFF3明显增强。肝内胆管结石的肝胆汁标本也能检测TFF3的表达<sup>[31]</sup>, 免疫组织化学方法证实TFF1-3在原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、慢性病毒性肝炎、肝外胆道梗阻和正常肝组织也有表达。在大胆管中, TFF1和TFF3在既定形式下表达, 在病理条件下表达会增加; 在小胆管中, TFF2不论病因都会在损坏的胆管中表达。

**1.5.3 胆管上皮屏障的紧密连接和维护:** 类似于肠道的黏膜上皮细胞和肾脏的肾小管上皮细胞, 在BEC中, 一些特定蛋白包括闭合蛋白、紧密连接蛋白以及黏附分子形成紧密连接, 提供胆道上皮屏障功能, 紧密连接蛋白与每一个紧密连接肌动球蛋白环相互作用。此外, 各种各样的细胞内信号分子, 如C-scr氨酸激酶、磷

脂酰肌醇3-激酶、细胞外信号调节激酶、蛋白激酶C和蛋白磷酸酶2A也参与紧密连接。紧密连接和细胞间通透性是受信号分子, 如细胞内钙、环磷酸腺苷、GTP酶开关蛋白和蛋白激酶的调节<sup>[32]</sup>。

TLR信号途径通过激活不同的细胞内信号转导通路可以调节BEC的紧密连接功能, 类似于呼吸道和肠道系统的上皮细胞。然而, TLR信号的激活及与在微生物感染期间胆管上皮屏障紧密连接的破坏之间的关系仍然是颇有争议的。据报道<sup>[33]</sup>, TLR2通过蛋白激酶C破坏肠黏膜屏障完整性。至于BEC, 在一个强有力的TLR4活化剂—LPS的作用下, 通过蛋白激酶C破坏紧密连接。由TLR4介导LPS诱导的BEC单层紧密连接通过激活酪氨酸激酶使之破坏。通过TLR和细胞内许多信号可以激活多个下游信号通路参与紧密连接的功能调节<sup>[34]</sup>。

## 2 BEC调节免疫反应

BEC免疫反应在维持胆道黏膜动态平衡中至关重要。虽然BEC也与肝脏内其他细胞, 如淋巴细胞和枯否细胞, 通过表达、释放黏附分子和免疫介质在激活肝脏先天和适应性免疫过程中发挥积极作用, BEC也是其他肝细胞释放免疫调节因子以及细胞间交互作用的靶细胞。在细胞水平上, BEC TLR反应的强度和持续时间都严格控制。TLRs的活化可以激活一些内源性的反馈调节途径反向调控TLR信号级联反应, 促进炎症消退。

**2.1 BEC对其他肝细胞免疫应答的影响** BEC表达一些细胞因子和趋化因子受体, 包括IL-4、IL-5、IL-6、IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 受体, 而且, 其他的肝细胞释放的细胞因子和趋化因子可以作用于BEC以及调节BEC免疫应答。这些炎性细胞因子和趋化因子调节许多BEC活动, 并不限于上皮细胞的免疫反应, 还包括增殖、分泌、细胞凋亡、细胞毒性和黏附分子的表达<sup>[35]</sup>。事实上, 黏附分子的表达, 如细胞间黏附分子1、MHC I类和II类, LFA-3, CD40和CD95, 以细胞因子依赖的方式表达, 主要由TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1和肿瘤生长因子- $\beta$ 介导的。在TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-1刺激后, 细胞间黏附分子-1、HLA-I类和HLA-II在BEC表达增加。相反, 肿瘤生长因子- $\beta$ 减少了这些分子的表达, 但上调LFA-3的表达。因此, BEC表达的那些黏

附分子直接介导和其他肝细胞间相互作用, 特别是淋巴细胞。虽然这种直接通过BEC免疫反应的细胞间相互作用的影响还不清楚, 但从病理学观点出发, 具有免疫功能的BEC已经涉及到各种肝胆管疾病的发病机制中, 包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和肝内外胆管结石、肝移植性疾病等<sup>[36-38]</sup>。

**2.2 调节TLR表达** TLR是一类模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 通过识别并结合相应的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 可启动、激活信号转导途径, 并诱导某些免疫效应分子表达。TLR通过发挥PRR的作用启动天然免疫系统, 迅速限制各种各样的微生物在体内的迅速扩散; 通过诱导树突状细胞的募集、分化和成熟而影响获得性免疫系统。

TLR信号途径启动适应性免疫, 调节先天免疫系统, 保持黏膜的动态平衡。病原体入侵时, TLRs被相应的PAMP所激活<sup>[39]</sup>, 除了通过刺激天然免疫细胞分泌大量的细胞因子、趋化因子诱导炎症反应外, 还可直接增强天然免疫系统对病原微生物的清除能力<sup>[40]</sup>。胆管上皮TLRs的表达是严格控制的, 反映了上皮细胞在特定类型下的功能。这种特异性是非常重要的, 以确保识别入侵的病原体, 但不会对内源性配体或共生的微生物引起强烈的免疫反应。类似于在肠道、呼吸系统内的上皮细胞微生物感染后, BEC通常展示出TLRs的上调, 可以导致先天免疫增强<sup>[41]</sup>。事实上, 培养的人BEC感染C.孢子虫诱导TLR4蛋白表达显著增加, 这个过程可能与HBD-2的产生有关。BEC上调TLRs在原发性胆汁性肝硬化, 原发性硬化性胆管炎, 肝内胆管结石的患者中也被证实<sup>[42,43]</sup>。

小调控RNA, 如微小RNA(microRNAs, miRNAs), 有助于微生物诱导TLRs在上皮细胞中的表达, 包括BEC的TLR表达。miRNA是一种新发现的一类内源性21-23个核苷酸的小调控RNA<sup>[44,45]</sup>。现在已经很清楚miRNA有不同的表达模式和在生物过程中发挥重要作用, 包括开发、维护基因组的稳定性和调节免疫系统<sup>[46]</sup>。研究<sup>[47]</sup>表明在体外培养的人BEC, let-7家族通过转录后抑制调控TLR4的表达。在感染细胞中, let-7表达的减少与C.孢子虫引起的TLR4上调有关。因此, 在BEC的免疫反应中, let-7通过调节TLR4表达来对抗C.孢子虫感染。尽管胆管上皮持续暴露于胆汁中的PAMPs中,

BEC在生理上并不引起炎症反应。TLR信号途径被严格控制, 通过对胆汁中肠道内毒素的生理量产生耐受, 以避免BEC的先天免疫功能被不断的激活<sup>[5,48]</sup>。

总之, TLR通过引发细胞的信号传导系统最终导致炎症介质的释放, 在天然免疫防御中起重要作用, 并对其后产生的适应性免疫起到至关重要的作用。TLR基因多态性与机体对疾病的遗传易感性密切相关, TLR在识别病原微生物、启动炎症应答中起重要作用。对TLR及天然免疫激活过程的研究, 必然对免疫学的再认识与发展产生深远的影响, 为疾病的诊断和治疗提供新的重要理论依据。

### 3 结论

虽然取得了一些进展, 我们对BEC免疫功能的认识仍然存在很多不足。目前的研究看来, 人类BEC表达大多数类型的TLRs, 而其他上皮细胞表达TLRs的数量却有限。BEC如何协调这些TLRs的信号衰减过度的免疫反应的同时, 还能立即启动免疫反应, 防止微生物感染, 是了解胆道黏膜动态平衡的关键。抑制分子的激活和表达的miRNA有可能参与调节胆道系统内的炎症反应, 也有待进一步调查。通过进一步的调查上皮细胞先天免疫能力和胆管相关的炎症过程复杂的调控机制将大大提高我们对BEC免疫功能的认识。

### 4 参考文献

- 1 周斌, 张培建. 胆管上皮细胞的生理及其与胆管疾病的相关性. 中华普通外科杂志 2007; 16: 681-683
- 2 Harada K, Ohba K, Ozaki S, Isse K, Hirayama T, Wada A, Nakanuma Y. Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40: 925-932 [PMID: 15382127 DOI: 10.1002/hep.20379]
- 3 Vaishnavi C, Kochhar R, Kaur S, Singh G. Estimation of endotoxin in infected bile from patients with biliary diseases. *Trop Gastroenterol* 2006; 27: 22-25 [PMID: 16910056]
- 4 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511 [PMID: 15229469 DOI: 10.1038/nri1391]
- 5 Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, Limper AH, LaRusso NF. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J Immunol* 2005; 175: 7447-7456 [PMID: 16301652 DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7447]
- 6 Sheth P, Delos Santos N, Seth A, LaRusso NF, Rao RK. Lipopolysaccharide disrupts tight junctions in cholangiocyte monolayers by a c-Src-, TLR4-, and LBP-dependent mechanism. *Am J Physiol*

### 同行评价

本文综述胆管上皮细胞免疫功能的研究进展, 有一定意义。

- Gastrointest Liver Physiol 2007; 293: G308-G318 [PMID: 17446308]
- 7 Tsung A, McCoy SL, Klune JR, Geller DA, Billiar TR, Hefeneider SH. A novel inhibitory peptide of Toll-like receptor signaling limits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory mediators and enhances survival in mice. *Shock* 2007; 27: 364-369 [PMID: 17414417 DOI: 10.1097/01.shk.0000239773.95280.2c]
- 8 Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, Ikeda H. Recent progress in the etiopathogenesis of pediatric biliary disease, particularly Caroli's disease with congenital hepatic fibrosis and biliary atresia. *Histol Histopathol* 2010; 25: 223-235 [PMID: 20017109]
- 9 Harada K, Isse K, Sato Y, Ozaki S, Nakanuma Y. Endotoxin tolerance in human intrahepatic biliary epithelial cells is induced by upregulation of IRAK-M. *Liver Int* 2006; 26: 935-942 [PMID: 16953833 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01325.x]
- 10 Fava G, Glaser S, Francis H, Alpini G. The immunophysiology of biliary epithelium. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 251-264 [PMID: 16143942 DOI: 10.1055/s-2005-916318]
- 11 Fabris L, Strazzabosco M, Crosby HA, Ballardini G, Hubscher SG, Kelly DA, Neuberger JM, Strain AJ, Joplin R. Characterization and isolation of ductular cells coexpressing neural cell adhesion molecule and Bcl-2 from primary cholangiopathies and ductal plate malformations. *Am J Pathol* 2000; 156: 1599-1612 [PMID: 10793072 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65032-8]
- 12 Lazaridis KN, Strazzabosco M, Larusso NF. The cholangiopathies: disorders of biliary epithelia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1565-1577 [PMID: 15521023 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.08.006]
- 13 Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Huang SF. Cytomegalovirus infection and proinflammatory cytokine activation modulate the surface immune determinant expression and immunogenicity of cultured murine extrahepatic bile duct epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 84-91 [PMID: 11678903 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01558.x]
- 14 Cruz-Munoz ME, Veillette A. Do NK cells always need a license to kill? *Nat Immunol* 2010; 11: 279-280 [PMID: 20300133 DOI: 10.1038/ni0410-279]
- 15 Iwai Y, Terawaki S, Ikegawa M, Okazaki T, Honjo T. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. *J Exp Med* 2003; 198: 39-50 [PMID: 12847136 DOI: 10.1084/jem.20022235]
- 16 Yang D, Liu ZH, Tewary P, Chen Q, de la Rosa G, Oppenheim JJ. Defensin participation in innate and adaptive immunity. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3131-3139 [PMID: 17979754 DOI: 10.2174/138161207782110453]
- 17 Menendez A, Brett Finlay B. Defensins in the immunology of bacterial infections. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 385-391 [PMID: 17702560 DOI: 10.1016/j.coi.2007.06.008]
- 18 Nakanuma Y. Tutorial review for understanding of cholangiopathy. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 547840 [PMID: 21994886 DOI: 10.1155/2012/547840]
- 19 Haller O, Kochs G. Interferon-induced mx proteins: dynamin-like GTPases with antiviral activity. *Traffic* 2002; 3: 710-717 [PMID: 12230469 DOI: 10.1034/j.1600-0854.2002.31003.x]
- 20 Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005; 85: 908-920 [PMID: 15856047 DOI: 10.1038/labinvest.3700285]
- 21 Harada K, Sato Y, Itatsu K, Isse K, Ikeda H, Yasoshima M, Zen Y, Matsui A, Nakanuma Y. Innate immune response to double-stranded RNA in biliary epithelial cells is associated with the pathogenesis of biliary atresia. *Hepatology* 2007; 46: 1146-1154 [PMID: 17661372 DOI: 10.1002/hep.21797]
- 22 Harada K, Isse K, Nakanuma Y. Interferon gamma accelerates NF-kappaB activation of biliary epithelial cells induced by Toll-like receptor and ligand interaction. *J Clin Pathol* 2006; 59: 184-190 [PMID: 16443736 DOI: 10.1136/jcp.2004.023507]
- 23 Al-Masri AN, Flemming P, Rodeck B, Melter M, Leonhardt J, Petersen C. Expression of the interferon-induced Mx proteins in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1139-1143 [PMID: 16769349 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.02.022]
- 24 Huang YH, Chou MH, Du YY, Huang CC, Wu CL, Chen CL, Chuang JH. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia. *Lab Invest* 2007; 87: 66-74 [PMID: 17075576 DOI: 10.1038/labinvest.3700490]
- 25 Isse K, Harada K, Sato Y, Nakanuma Y. Characterization of biliary intra-epithelial lymphocytes at different anatomical levels of intrahepatic bile ducts under normal and pathological conditions: numbers of CD4+CD28- intra-epithelial lymphocytes are increased in primary biliary cirrhosis. *Pathol Int* 2006; 56: 17-24 [PMID: 16398675 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.01913.x]
- 26 Alvaro D, Mancino MG, Glaser S, Gaudio E, Marziani M, Francis H, Alpini G. Proliferating cholangiocytes: a neuroendocrine compartment in the diseased liver. *Gastroenterology* 2007; 132: 415-431 [PMID: 17241889 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.07.023]
- 27 Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004; 118: 229-241 [PMID: 15260992 DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002]
- 28 Shaykhiyev R, Behr J, Bals R. Microbial patterns signaling via Toll-like receptors 2 and 5 contribute to epithelial repair, growth and survival. *PLoS One* 2008; 3: e1393 [PMID: 18167552 DOI: 10.1371/journal.pone.0001393]
- 29 Berg PA. The role of the innate immune recognition system in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis: a conceptual view. *Liver Int* 2011; 31: 920-931 [PMID: 21733082 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02457.x]
- 30 Nozaki I, Lunz JG, Specht S, Park JL, Giraud AS, Murase N, Demetris AJ. Regulation and function of trefoil factor family 3 expression in the biliary tree. *Am J Pathol* 2004; 165: 1907-1920 [PMID: 15579435 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63243-9]
- 31 Sasaki M, Ikeda H, Ohira S, Ishikawa A,



- Nakanuma Y. Expression of trefoil factor family 1, 2, and 3 peptide is augmented in hepatolithiasis. *Peptides* 2004; 25: 763-770 [PMID: 15177870 DOI: 10.1016/j.peptides.2003.12.023]
- 32 Basuroy S, Sheth P, Kuppuswamy D, Balasubramanian S, Ray RM, Rao RK. Expression of kinase-inactive c-Src delays oxidative stress-induced disassembly and accelerates calcium-mediated reassembly of tight junctions in the Caco-2 cell monolayer. *J Biol Chem* 2003; 278: 11916-11924 [PMID: 12547828 DOI: 10.1074/jbc.M211710200]
- 33 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity: function and modulation. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: pii: 373878 [PMID: 20798866 DOI: 10.1155/2010/373878]
- 34 Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 enhances ZO-1-associated intestinal epithelial barrier integrity via protein kinase C. *Gastroenterology* 2004; 127: 224-238 [PMID: 15236188 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.015]
- 35 Spirli C, Fabris L, Duner E, Fiorotto R, Ballardini G, Roskams T, Larusso NF, Sonzogni A, Okolicsanyi L, Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes. *Gastroenterology* 2003; 124: 737-753 [PMID: 12612912 DOI: 10.1053/gast.2003.50100]
- 36 Miranda-Díaz AG, Alonso-Martínez H, Hernández-Ojeda J, Arias-Carvajal O, Rodríguez-Carrizalez AD, Román-Pintos LM. Toll-like receptors in secondary obstructive cholangiopathy. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 265093 [PMID: 22114589 DOI: 10.1155/2011/265093]
- 37 费允云, 张文, 高金明, 刘斌, 张奉春. Toll样受体3介导的信号通路在原发性胆汁性肝硬化模型中的作用. *中华临床免疫和变态反应杂志* 2011; 5: 5-9
- 38 Guo SS. [Determination of blood flow of the lower leg in patients with diabetes mellitus and the effects of treatment with the principle of vitalizing blood and solubilizing thrombus]. *Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 1990; 10: 664-66, 644 [PMID: 2268928]
- 39 Harada K, Nakanuma Y. Intrahepatic bile duct loss in immune-mediated ductopenic biliary diseases with an emphasis on biliary epithelial apoptosis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2003; 49: 41-51 [PMID: 16481970]
- 40 王海坤, 韩代书. TOLL样受体(TLRs)的信号转导与免疫调节. *生物化学与生物物理进展* 2006; 33: 820-827
- 41 Shimoda S, Harada K, Niirō H, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyama K, Nakanuma Y, Leung P, Ansari AA, Gershwin ME, Akashi K. Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2011; 53: 1270-1281 [PMID: 21400555 DOI: 10.1002/hep.24194]
- 42 Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2005; 25: 85-91 [PMID: 16006099 DOI: 10.1016/j.jaut.2005.05.003]
- 43 Guo J, Friedman SL. Toll-like receptor 4 signaling in liver injury and hepatic fibrogenesis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010; 3: 21 [PMID: 20964825 DOI: 10.1186/1755-1536-3-21]
- 44 Karrar A, Broomé U, Södergren T, Jaksch M, Bergquist A, Björnstedt M, Sumitran-Holgersson S. Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1504-1514 [PMID: 17408653 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.01.039]
- 45 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- 46 Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ. Micromanagement of the immune system by microRNAs. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 120-130 [PMID: 18204468 DOI: 10.1038/nri2252]
- 47 Chen XM, Splinter PL, O'Hara SP, LaRusso NF. A cellular micro-RNA, let-7i, regulates Toll-like receptor 4 expression and contributes to cholangiocyte immune responses against *Cryptosporidium parvum* infection. *J Biol Chem* 2007; 282: 28929-28938 [PMID: 17660297 DOI: 10.1074/jbc.M702633200]
- 48 Harada K, Nakanuma Y. Biliary innate immunity in the pathogenesis of biliary diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010; 9: 83-90 [PMID: 20402650 DOI: 10.2174/187152810791292809]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

