

文章编号:1005-6947(2007)07-0681-03

· 文献综述 ·

胆管上皮细胞的生理及其与胆管疾病的相关性

周斌 综述 张培建 审校

(扬州大学第二临床医学院 普通外科研究室, 江苏 扬州 225001)

摘要:胆管上皮细胞衬复着从赫令(Hering)管到胆总管的十二指肠开口的所有胆管。胆管上皮细胞具有从形态到功能上的复杂性和多态性。胆管上皮细胞不仅在水、电解质运输过程中起着重要的作用,同时也能分泌和表达与炎症有关的细胞因子和黏附分子等。另外胆管上皮细胞在一些与免疫调节有关的胆管疾病的发展过程中发挥着重要的作用。笔者仅就胆管上皮细胞的生理及其与胆管疾病的关系作一综述。
[中国普通外科杂志, 2007, 16(7): 681-683]

关键词:胆管上皮细胞/生理学; 胆管上皮细胞/病理学; 胆管疾病; 免疫, 细胞

中图分类号: R657.4

文献标识码: A

胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)约占肝细胞总数的3%~5%,它们衬复着肝内的一个复杂的、相互联系的三维网状导管结构,包括毛细胆管、小叶间胆管、肝管,称为肝内胆管系统(IHBDS)^[1]。同时,胆管上皮细胞也衬复着肝外胆管。BEC在水、电解质运输过程中发挥的作用已得到证实,并且随着黏膜免疫方面对BEC研究的发展,已知BEC可分泌某些化学因子和细胞因子,并通过表达一些关键的细胞黏附分子以定位免疫反应。BEC还具有抗原提呈细胞(APC)的潜能,及与一些免疫调节性胆管病有着密切的联系。

1 胆管上皮细胞的来源

肝外胆道起源于妊娠4周时从前肠发出的肝芽突,而肝内胆管系统(IHBDS)的发生则始于胚胎发育6~9周时在肝门静脉外周的肝细胞转化成的管板(ductal plate)^[2]。

收稿日期: 2007-02-14;

修订日期: 2007-06-27。

基金项目:江苏省科技厅社会发展科技项目(BS2004536);江苏省卫生厅科研课题(Z200515)

作者简介:周斌,男,江苏江阴人,扬州大学第二临床医学院硕士研究生,主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通讯作者:张培建 E-mail: yzu.edu. pjz@163.com

大约在妊娠的12~16周,管板转化成胆管。在成人的肝脏,胆管与肝脏通过胆道系统中最小的位于门静脉周围的终端-赫令管相连接。正常的肝脏细胞是静止的,但在外科切除或是损伤的情况下能完全的再生。在小鼠损伤的实验模型上发现,首先发生再生的是成熟的肝脏细胞,继之是再生的胆管上皮细胞和窦状细胞填补正常的组织和结构。提示在应激的情况下,胆管上皮细胞可以发生再生^[3]。

2 胆管上皮细胞的形态

概括的说来,毛细胆管、小叶间胆管的内壁由小胆管细胞组成,而其它的肝内外胆管的内壁则由大胆管细胞组成^[2]。在光学显微镜下,肝内胆管由呈立方或柱状形的不同胆管细胞排列组成。胆管上皮细胞的亚显微结构可显示其顶部和底外侧部所特有的调节性囊泡、接合点及无数的微绒毛;微绒毛是肝内外胆管上皮细胞的重要特征。电镜扫描也证实存在这种微绒毛,并发现胆管上皮细胞能分泌粘液。

3 胆管上皮细胞的血供

肝内胆管的血液供应来自胆管周围的血管丛(peribiliary capillary plexus, PBP),属于肝动脉的分支。PBP主要由肝动脉在肝内的分支构成,然后通过门静脉终末支汇入肝窦。这种结

构说明胆管细胞应该是一族高耗氧、高代谢、低缺氧耐受能力差的细胞群体^[2]。PBP与胆管上皮细胞之间存在着密切关系,PBP在维持胆管上皮细胞功能方面起着重要作用,而胆管上皮细胞也可通过表达血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体调节PBP微血管生成^[4]。

4 胆管上皮细胞的基础功能

肝内BEC仅占肝细胞总数的3%~5%,却生产着约占每日肝脏输出量40%的胆汁^[2],并通过再吸收机制对胆汁的有机及无机成分起着调节的作用。近年来有许多学者对体外培养的人正常胆管上皮细胞的水、电解质转运以及对胆汁分泌和吸收的调节机制作了深入的研究,发现cAMP刺激Cl⁻-HCO₃⁻交换,Cl⁻进入细胞内,HCO₃⁻分泌入胆管腔内,使pH值上升。Cl⁻通道阻滞剂则能抑制Cl⁻-HCO₃⁻交换的激活。胃肠道激素(Secretin等)与胆管上皮细胞膜上的相应受体结合→细胞内cAMP增加→刺激Cl⁻通道开放→Cl⁻排出到胆管腔内、细胞去极化→血液中HCO₃⁻,Na⁺进入细胞内→细胞内Cl⁻下降、NaHCO₃上升、pH值上升(其中一部分细胞内的HCO₃⁻,是在碳酸酐酶存在的条件下,由CO₂水合作用产生的)→Cl⁻-HCO₃⁻交换增加→胆管腔内Cl⁻进入胞内→HCO₃⁻由胞内排入胆管腔内增加,pH值上升。

5 胆管上皮细胞的免疫功能

5.1 BEC 与细胞因子

近来的研究证实,人类 BEC 在促炎症因子,如 IL-1 和 TNF- α 的刺激下,能产生 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1),从而促进中性粒细胞和淋巴细胞经门静脉系统而归巢。另外,人类 BEC 能够表达和(或)激活生长因子,例如转化生长因子- β 1 (TGF- β 1),血小板源性生长因子-BB (PDGF-BB),内皮素-1 (ET-1)。这些生长因子不仅能促进肝门部的成纤维细胞的激活,并能介导胆管细胞和肝星状细胞的相互作用^[5]。再者,正常或恶性 BEC 源性而非肝细胞源性细胞可表达 CD44^[6]。因淋巴细胞的 CD44 与归巢有关,所以 CD44 在 BEC 的表达有助于淋巴细胞归巢。体外受损的 BEC 不能自发产生 IL-6,但在细菌内毒素、TNF- α 和 IL-1 等的作用下,可促使胆管上皮细胞合成分泌 IL-6 增加^[7], IL-6 是一种多能的细胞因子,有刺激细胞分裂的作用。而实际上,受损的 BEC 分泌 IL-6 mRNA 和 TNF- α mRNA 增加,并且存在于 BEC 的 IL-6 受体 α 链和 TNF 受体亦增加^[8]。

5.2 BEC 与黏附分子

体内、外研究都显示,静止的 BEC 可持续性表达高水平的细胞间黏附分子-1 (ICAM-1),淋巴细胞功能相关抗原-3 (LFA-3) 和人类白细胞抗原-I (HLA-I)^[9]。Hu 等^[10]证实 BEC 能在体外作为细胞毒性 T 细胞 (Tc) 的靶体,对淋巴细胞的黏附和识别起重要作用。另外,研究结果提示病毒感染有调节 BEC 免疫原性的潜能,使之更易受到 T 细胞的攻击^[11]。除了抗原存在时协同 MHC 识别同族 Tc 细胞上的 TCR 致使 Tc 细胞激活发生效应功能及 BEC 凋亡外, T 细胞的激活也可通过涉及到 CD40/CD40L 系统的旁路途径发生^[12]。现已证实 BEC 可表达 CD40^[11],通过旁路途径为 T 细胞识别奠定基础,从而提示这种相互作用可导致细胞毒性效应反应。

5.3 BEC 作为抗原递呈细胞 (APC)

最让人感兴趣和最受争议的是 BEC 具有 APC 的潜能。APC 以表达 MHC-II 为特征,然而正常肝胆道上皮并不表达 MHC-II。体外培养证实,细胞因子如 IFN- γ 和 IL-1 能诱导

BEC 表达 MHC-II^[13]。MHC-II 单独表达不足以进行抗原提呈, T 细胞通过 APC 作用启动继之增生需要一个共刺激信号。已证实 CD28 和 CTLA-4 受体起着 T 细胞上的共刺激信号受体的作用。TCR 的自然配体, CD28 和 CTLA-4 分子属于 B7 家族成员,包括 B7-1 (CD80) 和 B7-2 (CD86),可能还有 B7-3。因而,作为一个启动免疫反应的 APC, BEC 必须表达这些包括 CD40、CD80 和 CD86 等共刺激分子。但迄今在体外实验中,即使用高浓度 IFN、TNF 或两者联合等刺激均不能使 BEC 表达 CD80 或 CD86,故认为 BEC 不能作为专职 APC。但抗原递呈亦可能以其他方式发生:缺乏 B7-1 (CD80) 的抗原递呈可致特异性 T 细胞无能。这些无能 T 细胞可抑制随后的 T 细胞的激活,甚至在专职 APC^[14]。

6 胆管上皮细胞与胆管疾病的相关性

6.1 BEC 与原发胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC)

PBC 是一种慢性的进展性的炎症的肝脏功能紊乱性疾病,以肝内胆管上皮细胞变性为特征。尽管 PBC 的发病机制尚不清楚,但以 BEC 为靶体的自身免疫效应机理是该病启动一系列免疫反应的第一步^[15], 95% 的 PBC 患者血清中有高滴度的抗线粒体抗体 (AMA)^[16];通过对 PBC 的肝脏的组织学检查显示,在 BEC 的毗邻有淋巴细胞的浸润^[17]。此外,在 PBC 的 BEC 上,有鼠类和人类抗丙酮酸脱氢酶复合物 (PDC)-E2 组合抗体高表达,而在正常对照组和肝脏其它疾病不表达。丙酮酸脱氢酶复合物 (PDC)-E2 是 PBC 血清中最主要的线粒体自身抗原^[18]。

6.2 BEC 与原发硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)

PSC 是以肝内外胆管进行性炎症、阻塞和纤维化为特征的慢性胆汁淤积性肝病,胆道造影可发现特征性串珠征。病情进行性发展,最终出现肝硬化和肝衰竭,有时可发展为胆管癌。在 PSC 患者中发现多种体液和细胞免疫学的改变,其中包括患者自

身免疫性疾病的发生率增加^[19]、循环 T 细胞总数减少、肝细胞中 T 细胞数量增加、循环免疫复合物增加及补体活性增强等。97% 的 PSC 患者有一种自身抗体, 81% 的患者具有 2 种或 3 种自身抗体^[20-21]。这提示 PSC 的发病可能与免疫机制有关。另有研究^[22]提示, PSC 胆管上皮细胞的跨膜糖蛋白 CD44 阳性率增高, HLA-II 类抗原 (包括 DR3) 表达异常,可能诱导免疫攻击破坏胆管上皮。细胞间黏附分子 (ICAM-1) 在胆管上皮的表达亦增加,而 ICAM-1 对淋巴细胞的识别和黏附起着重要的作用,从而可促进胆管炎症的发展。

6.3 BEC 与移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD)

GVHD 是指移植物中的淋巴细胞通过识别宿主的主要组织相容性复合物 (MHC) 抗原,进而增殖分化,攻击靶器官引起宿主的全身性疾病。其主要见于骨髓移植和小肠移植术后^[23-24]。骨髓移植后产生的 GVHD 可引起胆管上皮细胞损害和胆管丧失。供体来源的 T 细胞是其发生的关键因素^[24-25]。激活的供体 T 细胞分泌的 IL-2 和 INF- γ ,引起“细胞因子风暴”,刺激单核吞噬细胞系统的炎症效应细胞分泌 TNF- α 和 IL-1,再通过穿孔素/粒酶 B 途径、Fas/FasL 途径,或直接由细胞因子介导的损伤等 3 条途径攻击受体靶器官,引起一系列临床症状^[23]。GVHD 的靶抗原尚不清楚,但 Taylor 等^[24]分析了 412 例肝移植中 7 例 GVHD 患者后指出:供受体 HLA-A/B 位点有 3 或 4 个错配时, GVHD 发生的危险性为 1%;如果 HLA-A/B 位点有 0 或 1 个错配时,危险性增加到 7.4%;如果同时有 0 或 1 个 HLA-II 类位点错配时,则危险性增加到 12.5。提示, GVHD 常发生于 HLA 高配合率的同胞供体的受体中,由此可推测胆管上皮细胞特异性抗原可能是免疫反应的靶蛋白。

6.4 BEC 与肝脏同种异体移植排斥反应 (liver allograft rejection)

同种移植免疫排斥现象仍然是肝脏移植后死亡的主要原因。在肝脏同种异体移植排斥反应中,大部分胆管上皮组织的损害是发生在 T 细胞介导的直接免疫损伤之后。尽管如此,抗 BEC 抗体在肝移植排斥反应

中所扮演的角色仍是未知的。Ge等^[26]研究证实,抗 BEC 抗体的存在与高频率的急性排斥反应有着密切的联系,65.9%携带抗 BEC 抗体的患者发生急性排斥反应,而无抗 BEC 抗体的病人只有 42.5% 发生排斥反应。Ge 解释说,BEC 结合的抗体通过 BEC 表达的 CD44 和分泌的 IL-6 及由细胞因子介导的炎性细胞反应促使肝脏同种异体移植植物发生排斥反应。研究表明,抗 BEC 抗体并非直接抗血型 and HLA 抗原,可能是自身反应的^[27]。但是,抗 BEC 抗体是否在 T 细胞的激活和发生急性肝脏同种异体移植排斥反应中发挥作用仍未被确定。

参考文献:

- [1] Roberts SK, Ludwig J, Larusao NF. The pathobiology of biliary epithelia [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112 (1): 269 - 279.
- [2] 黄志强. 当今胆道外科的发展与方向 [J]. *中华外科杂志*, 2006, 44 (23): 1585 - 1586.
- [3] Bucher NLR, Farmer S. Liver regeneration after partialhepatectomy: genes and metabolism [A]. In: Strain AJ, Diehl AM. *Liver Growth and Repair* [M]. London: pp. Chapman & Hall, 1998. 27 - 30.
- [4] Gaudio E, Onofi P, Franchitto A, et al. Hepatic microcirculation and cholangiocytophysiology [J]. *Ital J Anat Embryol*, 2005, 110 (2 Suppl 1): 71 - 75.
- [5] Yokomuro S, Tsuji H, Iunz JG, et al. Growth Control of Human BECs by IL-6, HGF, TGF- β 1 and Actin; Comparison of Cholangiocarcinoma Cell Line with Primary Cultures of Non-neoplastic BECs [J]. *Hepatology*, 2000, 32 (1): 26 - 35.
- [6] Xu B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6 [J]. *Gut*, 2002, 51 (1): 120 - 127.
- [7] Park J, Gores G J, Patel T. Lipopolysaccharide induces cholangiocyte proliferation via an interleukin-6 mediated activation of p44/ p42 mitogen-activated protein kinase [J]. *Hepatology*, 1999, 29 (4): 1037 - 1043.
- [8] Yasoshima M, Kono N, Sugawara H, et al. Increased expression of interleukin-6 and TNF in pathologic biliary epithelial cells: in situ and culture study [J]. *Lab Invest*, 1998, 78 (1): 89 - 100.
- [9] Auth MK, Keitzer RA, Scholz M, et al. Establishment and Immunological Characterization of Cultured Human Gallbladder Epithelial Cells [J]. *Hepatology*, 1993, 18 (3): 546 - 555.
- [10] Hu W, Blazar BR, Manivel JC, et al. Phenotypical and functional characterization of intrahepatic bile duct cells from common duct ligated mice [J]. *Lab Clin Med*, 1996, 128 (6): 536 - 544.
- [11] Afford SC, Ahmed-Choudhury J, Randhawa S, et al. CD40 activation-induced, Fas-dependent apoptosis and NF-kappaB/AP-1 signaling in human intrahepatic biliary epithelial cells [J]. *FASEB J*, 2001, 15 (13): 2345 - 2354.
- [12] 胡萍, 沈关心. 白细胞分化抗原 [A]. 见: 龚非力. *医学免疫学* [M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2004. 85 - 100.
- [13] Ayres RC, Neuberger JM, Shaw J, et al. Intercellular adhesion molecule-1 and MHC antigens on human intrahepatic bile duct cells: effect of pro-inflammatory cytokines [J]. *Gut*, 1993, 34 (9): 1245 - 1249.
- [14] Lombardi G, Sidhu S, Batchelor R, et al. Anergic T cells as Suppressor cells in Vitro [J]. *Science*, 1994, 264 (5165): 1587 - 1589.
- [15] Atsushi Tanaka, Patrick SC. Leung, Thomas P. Kenny, et al. Genomic Analysis of Differentially Expressed Genes in Liver and Biliary Epithelial Cells of Patients with Primary Biliary Cirrhosis [J]. *Autoimmunity*, 2001, 17 (1): 89 - 98.
- [16] Mackay IR, Whittingham S, Fida S, et al. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis [J]. *Immunol Rev*, 2000, 174 (4): 226 - 237.
- [17] Nakanuma Y, Yasoshima M, Tsuneyama, et al. Histopathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on expression of adhesion molecules [J]. *Semin Liver Dis*, 1997, 17 (1): 35 - 47.
- [18] Van de Water J, Turchany J, Leung PS, et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2 [J]. *J Clin Invest*, 1993, 91 (6): 2653 - 2664.
- [19] Saarinen S, Olerup O, Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95 (11): 3195 - 3199.
- [20] Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2000, 32 (2): 182 - 187.
- [21] XU B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6 [J]. *Gut*, 2002, 51 (1): 120 - 127.
- [22] Cruickshank SM, Southgate J, Wyatt J, et al. Expression of CD44 on bile ducts in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis [J]. *J Clin Pathol*, 1999, 52 (10): 730 - 734.
- [23] Taylor A L, Gibbs P, Bradley J A. Acute Graft versus host disease following liver transplantation: the enemy within [J]. *Am J Transpl*, 2004, 4 (4): 466 - 474.
- [24] Taylor A L, Sudhindran S, Key T, et al. Monitoring systemic donor lymphocyte macrochimerism to aid the diagnosis of graft versus-host disease after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2004, 77 (3): 441 - 446.
- [25] Mandelbrot D A, Sayegh M H. Role of novel T-cell costimulatory pathways in transplantation [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2003, 8 (5): 25 - 33.
- [26] Ge X, Ericzon BG, Nowak G, et al. Are preformed antibodies to biliary epithelial cells of clinical importance in liver transplantation? [J]. *Liver Transpl*, 2003, 9 (11): 1191 - 1198.
- [27] Xu B, Broome U, Ericzon BG, et al. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6 [J]. *Gut*, 2002, 51 (1): 120 - 127.