

辅助性 T 细胞在外源化学物诱导肾脏免疫毒性损伤中作用的研究进展

阮锋凯¹, 张永兴², 何承勇^{1*}

(1. 厦门大学生命科学学院, 细胞应激生物学国家重点实验室, 福建 厦门, 361102; 2. 厦门大学公共卫生学院, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门, 361102)

摘要: 肾脏是外源化学物暴露主要靶器官之一。肾脏中固有细胞、先天免疫细胞及多种细胞亚群共同构成复杂的肾脏免疫微环境, 其中辅助性 T 细胞既可通过调控先天免疫细胞清除病原体、抗原呈递作用参与宿主防御, 还可通过释放炎症因子或释放趋化因子募集中性粒细胞间接参与外源化学物诱导的肾脏免疫损伤。本文通过对不同类型的辅助性 T 细胞在参与肾脏免疫毒性损伤中发挥的作用进行综述, 阐述外源化学物暴露下诱导肾脏免疫损伤的免疫毒性机制, 为筛查肾脏免疫损伤生物标志物和靶向干预提供依据。

关键词: 辅助性 T 细胞; 肾脏免疫损伤; 外源化学物; 免疫毒性

中图分类号: R 994.6 **文献标志码:** A

肾脏是机体应对环境暴露的重要排泄、代谢解毒器官, 肾脏免疫(包括先天免疫和适应性免疫)具有参与抵抗内、外源抗原侵害肾脏的功能。肾脏中驻留的先天免疫细胞既可直接吞噬“非自身”抗原, 也可基于抗原提呈作用或释放细胞因子和炎性介质间接协调适应性免疫, 但免疫系统过度激活则可能造成器官损伤和病变^[1, 2]。已有研究表明, 外源化学物既可引起肾脏先天免疫细胞做出免疫应答, 也可引起适应性免疫, 其主要通过诱导肾脏内免疫细胞活化参与肾脏损伤^[3]。辅助性 T 细胞可介导免疫级联反应, 释放炎症因子促进自身抗体形成, 达到增强或减弱组织炎症的作用, 参与到肾脏适应性免疫^[4]。本文综述了肾脏适应性免疫中不同类型辅助性 T 细胞的功能, 重点论述辅助性 T 细胞在调控重金属、有机污染物、大气颗粒物 PM_{2.5}、纳米材料等外源化学物诱导肾脏免疫反应中的作用和机制, 为进一步了解适应性免疫在外源化学物诱导的肾脏毒性损伤的作用及其干预、治疗等提供理论依据。

收稿日期: 2020-02-17 **录用日期:** 2020-08-12

基金项目: 厦门大学校长基金(20720180045)

***通信作者:** hecy@xmu.edu.cn

1 肾脏中 T 细胞的分类及功能

成人肾脏具有丰富的细胞亚群，包括内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、成肌纤维细胞以及上皮细胞亚群，如图 1 所示，肾脏免疫细胞亚群包括树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、B 细胞、和 T 细胞^[5]。T 细胞按表面分化簇抗原可分为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞。其中，CD4⁺ T 细胞主要分化为辅助性 T 细胞(Helper T cells, Th 细胞)和调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg 细胞)，可辅助调节 B 细胞和巨噬细胞活化；CD8⁺ T 细胞主要分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T cells, CTL)，能特异性杀伤靶细胞，比如肿瘤细胞。Th 细胞有多种亚型，包括：辅助性 T 细胞 1 (Th1 细胞)、辅助性 T 细胞 2 (Th2 细胞)、辅助性 T 细胞 9 (Th9 细胞)、辅助性 T 细胞 17 (Th17 细胞)、辅助性 T 细胞 22 (Th22 细胞)和滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cells, Tfh 细胞)等^[6]。Th1、Th2、Th17 及 Treg 细胞是肾脏中主要的 CD4⁺ T 细胞亚群^[2,6]，研究这些 CD4⁺ T 细胞数量、比例及其对肾脏免疫微环境的影响是了解外源化学物诱导免疫性肾脏损伤发生机制的关键。

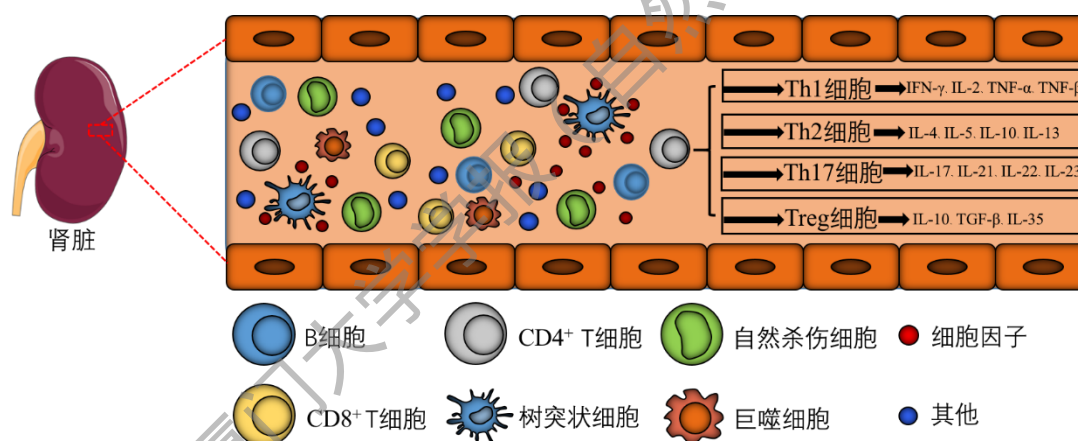


图 1 肾脏免疫细胞分类

Fig.1 Immune cells in the kidney

1.1 Th1 细胞

Th1 细胞是受细胞特异性转录因子 T-bet 调节的一类 T 细胞亚群，主要分泌干扰素 (Interferon, IFN)- γ 、白细胞介素 (Interleukin, IL)-2、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)- α 和 β (图 1)，并可刺激实质细胞分泌 IL-2、IL-6 等促炎性细胞因子^[7]。Th1 细胞主要参与细胞免疫反应、迟发性过敏反应(Delayed-type hypersensitivity, DTH)、CTL 细胞成熟和自然杀伤细胞(Nature killer, NK)激活等^[8,9]。

Th1 细胞在肾脏损伤和病变中发挥重要作用。一方面, Th1 细胞在肾脏损伤和疾病进展早期发挥促进作用。例如: 肾小球性肾炎是一种自身免疫性疾病, 其进程中伴随有 T 细胞聚集。Helmut 等^[10]在肾小球性肾炎小鼠模型中检测到 CD4⁺ T 细胞在肾脏损伤后期积累, 趋化因子 *Cxcl9*, *Cxcl10*, *Ccl3*, *Ccl4* 和 *Ccl5* 以及相应的趋化因子受体 *Cxcr3* 和 *Ccr5* 的 mRNA 水平升高, 提示在肾小球性肾炎中 Th1 细胞激活并介导肾脏炎症反应; Th1 细胞缺失小鼠肾小管间质损伤和半月体肾小球肾炎形成显著减少, 表明 Th1 细胞可能会促进肾小球肾炎进展^[11, 12]。此外, 糖尿病肾病患者血清中 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 和 TNF- α 水平明显升高, 而在诱导性多能干细胞注射治疗后 IL-2 等水平下降, 提示糖尿病肾病患者的 Th1 细胞分化异常^[13, 14]。另一方面, 也有研究报道 Th1 细胞可能在肾脏慢性损伤和疾病晚期发挥重要作用。例如, 肾纤维化是大多数慢性肾脏疾病发展的结局之一, 主要病理表现是肾脏间质成纤维细胞大量增殖激活和细胞外基质过度累积, 现有研究表明纤维化与 Th1 细胞驱动的炎症反应密切相关^[15]。Yi 等^[15]发现缺乏 Th1 细胞分化能力的 *T-bet* 基因敲除小鼠单侧输尿管阻塞后, 肾脏胶原蛋白沉积减少、纤维化程度降低, 表明抑制肾脏 Th1 细胞分化可减轻肾脏慢性损伤中纤维化进程。

以上研究表明 Th1 细胞在肾小球肾炎等早期肾脏疾病中可能发挥促进作用, 而在肾脏纤维化等慢性损伤过程中, 可能通过招募外周血巨噬细胞或其他免疫细胞控制炎症, 减轻组织损伤。

1.2 Th2 细胞

Th2 细胞是一类以分泌 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等细胞因子为主的 CD4⁺ T 细胞亚群 (图 1), 它受信号传导及转录激活蛋白 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 和转录因子 GATA 结合蛋白 3 (GATA binding protein 3, GATA3) 的调控^[16]。Th2 细胞可抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化; Th2 细胞还可释放炎症因子诱导 B 细胞产生免疫球蛋白, 刺激嗜碱性粒细胞或肥大细胞释放炎症因子, 与体液免疫和过敏反应调节有关^[17, 18]。

Th2 细胞在多种肾脏免疫性疾病病变过程中也发挥关键作用。狼疮性肾炎是一种与系统性红斑狼疮有关的自身免疫性疾病, 由免疫复合物在肾脏中的沉积引起。Malarvili 等^[19]发现系统性红斑狼疮患者血浆中 IL-9 和 IL-10 表达增加, 且与疾病严重度呈正相关, 表明 Th2 细胞可能与系统性红斑狼疮发病有关。Stangou 等^[20]发现免疫球蛋白 A (Immunoglobulin A, IgA) 肾病患者多数出现肾小球膜和毛细血管增生、肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 尿液中 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 Th2 细胞相关炎性因子水平均升高。Deng 等^[21]在 IgA 肾病模型大鼠

外周血中也检测到 Th2 细胞数目增多及炎性因子 IL-6 分泌增加。此外, Liu 等^[22]发现在 IgA 肾病患者肾脏中出现 CD4⁺ T 细胞浸润, 通过抗 CD4 抗体耗竭小鼠的 CD4⁺ T 细胞后, 肾脏 Th2 细胞比例升高, 单侧输尿管阻塞诱导的肾纤维化被显著抑制; 通过尾静脉注射活化的 Th2 细胞恢复了 CD4⁺ T 细胞缺失小鼠肾纤维化程度, 表明 Th2 细胞可加剧肾纤维化进程。这些研究表明 Th2 细胞及其分泌的细胞因子在肾脏纤维化等后期损伤过程中发挥促进作用。

在健康情况下, 人体 Th1/Th2 细胞处于动态平衡状态, 当机体受到外来刺激或者发生损伤时, Th1/Th2 细胞平衡状态可能被打破, 进而引起人体疾病^[23]。尽管已观察到 Th1 和 Th2 细胞在肾小球肾炎或弥漫性增生性狼疮肾炎等肾脏疾病中升高或降低, 但它们在人类肾脏免疫性疾病中作用尚不明确^[24]。因此, 探讨影响肾脏受到外源化学物暴露后干扰 Th1/Th2 细胞平衡的机制, 可能是干预和治疗肾脏损伤的一种有前景的策略。

1.3 Th17 细胞

Th17 细胞是以表达维甲酸相关孤核受体 γ t (Retinoid-related orphan nuclear receptor γ t, ROR γ t), 分泌 IL-17、IL-21、IL-22 和 IL-23 等细胞因子和表达趋化因子受体(C-C chemokine receptor type 6, CCR6)为主要特征的一类 CD4⁺ T 细胞亚群 (图 1), 通过诱导巨噬细胞分泌促炎因子或募集嗜中性粒细胞浸润而诱导肾脏免疫毒性损伤以及自身免疫疾病^[4, 25]。

Mok 等^[26]发现活动性狼疮肾炎患者血清 IL-17 水平显著高于健康人群, Jakiela 等^[27]在狼疮性肾炎患者外周血中, 鉴定出 Th17 细胞比例升高。Orejud 等^[28]在高血压性肾动脉硬化患者肾脏炎性细胞浸润区域也发现 Th17 细胞。此外, 动物实验也发现 Th17 细胞与肾脏损伤、病变有关。Gan 等^[29]注射抗髓过氧化物酶 IgG 抗体构建肾小球肾炎小鼠模型, 发现在 IL-17A 敲除小鼠未检测到肾小球肾炎指标, 肾脏白细胞浸润显著减少, 表明在肾小球肾炎等相关疾病中 Th17 细胞可能介导肾脏损伤发生。Mehrotra 等^[30]研究发现高盐饮食依赖于 Th17 细胞活化加重急性肾损伤大鼠疾病进程转化。在细胞实验中, Yang 等^[31]利用 IL-17 刺激原代人肾近曲小管上皮细胞后可引起 IL-6、IL-8 分泌和肾脏损伤分子 1 (Kidney injury molecule 1, KIM-1) mRNA 表达呈剂量依赖性上升, 细胞间相互作用相关基因 *CDH1* 表达下降和 E-钙黏着蛋白表达减少, 提示 IL-17A 可能影响肾脏结构和功能^[32]。综上可知, Th17 细胞介导的免疫反应在肾脏损伤和病变中作用发挥诱导作用。

1.4 Treg 细胞

Treg 细胞分为胸腺来源和外周血来源，是一类表达转录因子 FOXP3 的 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞亚群，通过细胞间接触和分泌 IL-10、TGF-β、IL-35 等抑炎细胞因子而发挥抑制肾脏炎症反应、调控组织修复的功能^[33]（图 1）。

Zhu 等^[34]研究发现慢性肾脏病患者外周血 Treg 细胞比例低于健康者，并随着疾病加剧而降低。同样，狼疮性肾炎患者外周血 Treg 细胞比例显著低于健康个体，尿液中 FOXP3 mRNA 表达升高，提示 Treg 细胞功能随着肾炎加剧而受损^[35,36]。在小鼠肾脏缺血再灌注模型中，Treg 细胞数目在损伤发生后增多，而耗竭或移植 Treg 细胞则可加剧或减轻肾小管损伤，并发现 Treg 细胞在肾脏损伤修复过程中可能是通过抑制其他 T 细胞亚群炎性细胞因子分泌实现的^[37,38]。Yao 等^[39]利用萘苄酰胺抑制脾脏中 Th17 细胞和增加 Treg 细胞可减轻小鼠狼疮性肾炎中的免疫复合物沉积并改善肾损伤。综上所述，Treg 细胞在肾脏疾病的发展中起着重要作用，提高 Treg 细胞比例或 Treg 细胞移植的策略已被证明在预防或治疗肾脏疾病中具有巨大的应用潜力^[40-42]。

在健康情况下，肾脏 Th17 细胞发挥促炎作用，Treg 细胞发挥抑炎作用，在功能上互相抑制^[43]。然而，当 Th17/Treg 细胞平衡状态被打破时，人体免疫环境发生紊乱，包括 Th17/Treg 细胞功能和数目改变、炎症因子分泌失调及巨噬细胞激活等，导致免疫系统失去正常的调节功能^[44,45]。因此，需要进一步研究探讨外源化学物影响肾脏 Th17/Treg 细胞稳态的机制，为维持肾脏正常功能和控制肾脏疾病发生提供科学依据。

2 辅助性 T 细胞在外源化学物诱导肾损伤中作用

外源化学物(Xenobiotics)是指在人类生活的外界环境中存在、可能与机体接触并进入机体，在体内呈现一定的生物学作用的一些化学物质^[46]。常见外源化学物包括重金属、有机污染物、大气细颗粒物 PM_{2.5}、纳米材料、微塑料等（表 1），通过食物、饮水、空气等多种途径进入机体，可对机体造成损伤作用，包括引起肾脏免疫毒性损伤^[47,48,49]。下文将分别论述 Th 细胞在肾脏免疫毒性损伤中的作用。

表 1 外源化学物分类

Tab.1 Classification of xenobiotics

分类	主要污染物	特性	参考文献
重金属	镉、铅、汞等	重金属是指密度大于 4.5g/cm ³ 的，生物损伤效应显著的金属类物质	[50-51]

有机污染物	三氯乙烯、全氟壬酸、二恶英、顺铂等	有机物污染物是指造成环境污染和对生态系统产生有害影响的有机化合物。可分为天然有机污染物和人工合成有机污染物两大类	[52-55]
PM _{2.5}	其表面或组分中常包含有重金属类、微生物等物质	大气颗粒物中空气动力学当量直径在 2.5 μm 及以下的颗粒物	[56]
纳米材料	炭黑、氧化锌、氧化铁等	三维尺寸中至少有一维度处于纳米级别的材料，组分包括金属、重金属以及生物材料等	[57-59]
	微塑料	来源于海洋水体和沉积物中塑料分解产生的碎片，尺寸处于微米级别	[60-62]
其他化学物	微囊藻毒素	微囊藻产生的具有生物活性的化合物，环境中稳定性强，对肾、肝、免疫等都具有损伤作用	[63]

2.1 重金属诱导的肾损伤

环境污染和职业接触重金属是引起机体损伤的高危因素。已有研究表明汞、铅、镉、铬等重金属及类金属砷可以通过食物、水、空气等途径进入人体，经血液循环分布到包括肾脏在内的多个主要器官，引起肾毒性损伤^[50, 51]。

Langworth 等^[64]发现暴露于汞蒸气的工人血汞、尿汞及血肌酐水平均高于未暴露人群，提示人群汞暴露及肾损伤的发生正相关。Kim 等^[65]将雄性 BALB/c 小鼠饮水暴露于 37.5 μg/mL 汞 14 d，小鼠外周血中红细胞数目下降、白细胞数目增加，肾脏 *Tnf-α*、*Ifn-γ*、*Il-12* 以及 *MHC II* 等炎症因子 mRNA 表达水平升高，而脾脏中的 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞数量减少。Pillet 等^[66]将去卵巢的雌性大鼠和假手术完整雌性大鼠饮水暴露于 25 μg/mL 氯化镉 28 d，发现去卵巢的雌性大鼠胸腺 T 细胞中 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞比例较假手术组大鼠增多，可能与低剂量镉可结合并激活 ERα，诱导雌激素依赖性基因表达有关，提示需进一步考虑镉的类雌激素效应和实验动物性别在镉引起的免疫毒性的风险中的作用。砷暴露还可引起胸腺发育异常、T 细胞亚群分化改变等^[67, 68]。Gera 等^[69]将雄性 BALB/c 小鼠暴露于 0.038, 0.38 和 3.8 μg/mL 亚砷酸钠 7, 15 和 30 d 后，肾脏组织更易受细菌感染，而且胸腺和脾脏 CD4⁺ T 细胞比例显著增加，脾脏 Treg 细胞数量也增多，表明砷暴露会干扰免疫器官中 T 细胞分化，从而影响机体免疫功能。

然而，目前鲜有研究关注肾脏 T 细胞分化情况以及辅助性 T 细胞在金属诱导的肾脏损伤中作用。因此，辅助性 T 细胞在金属诱导肾脏损伤中的作用和机制研究是将来值得关注的的一个重要研究方向。

2.2 有机污染物诱导的肾损伤

有机污染物指大量存在于环境中、可造成环境污染和对生物体造成损伤的有机化合物。包括萜烯类、黄曲霉素等天然有机污染物，多环芳烃、多氯联苯、全氟化物等持久性污染物，以及农药、食品添加剂、药品等人工合成有机污染物^[52]。多种有机污染物可以导致肾脏损伤和免疫反应。例如，Wang 等^[53]发现雌性 BALB/c 小鼠经皮肤暴露三氯乙烯 20 d 后，血清尿素氮和肌酐水平升高，肾脏炎症细胞浸润和肾小管上皮细胞液泡变性。Coutinho 等^[70]发现雌性 Wistar 大鼠以 100 和 500 ng/kg 氯化三丁基锡灌胃处理 15 d 后，肾脏中出现锡积累，并伴随有肾小管液泡变性、凋亡和炎性细胞浸润。Fang 等^[54]研究证实小鼠口服全氟壬酸 14 d 会导致体重、胸腺和脾脏重量的降低，其中，1 mg/kg 全氟壬酸处理组小鼠脾脏 CD8⁺ T 细胞比例下降，5 mg/kg 全氟壬酸处理的小鼠脾脏 CD11c⁺、F4/80⁺和 CD49b⁺细胞比例下降，同时脾脏中 Th1 细胞和 Th2 细胞的标志性细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 分泌减少。Mustafa 等^[55]研究发现 C57BL/6 孕鼠暴露于二恶英后，5 μ g/kg 暴露组雄性子代脾脏 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞比例降低，雌性子代淋巴结 CD4⁺ CD8⁺ T 细胞比例降低，所有子代小鼠均显示肾脏中免疫球蛋白和肾小球补体 C3 沉积增加，提示二恶英暴露可能导致子代小鼠肾小球肾炎和自身免疫功能改变。多球壳菌素是一种真菌代谢产物，最初被用作抗生素和免疫抑制剂，雄性 BALB/c 小鼠连续以 0.1、0.3 和 1.0 mg/kg 腹腔注射多球壳菌素 5 d，胸腺中 CD4⁺ T 细胞和 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞比例显著下降^[72]。以上研究表明有机污染物可导致动物免疫毒性，主要表现为胸腺、脾脏等免疫器官损伤、T 细胞活化以及外周血中促炎因子升高，推测可能影响肾脏等供血量高的器官。

最近研究发现，在顺铂诱导的小鼠急性肾损伤模型中，肾脏 CD4⁺ T 细胞升高，炎性 Th1 和 Th17 细胞数目增多，肾脏移植 Treg 细胞可提高顺铂处理小鼠存活率，降低促炎细胞因子和缓解肾损伤，耗竭内源性 Treg 细胞则加剧了顺铂诱导的小鼠肾脏损伤^[55, 73]。由此可见，有机污染物可能通过诱导肾脏 T 细胞向 Th1 或 Th17 细胞分化、抑制 Treg 细胞，诱导促炎因子分泌，从而介导肾脏损伤发生。

2.3 PM_{2.5} 诱导的肾损伤

大气细颗粒物(particulate matter, PM_{2.5})指空气环境中直径在 2.5 μm 及以下的颗粒物,其更容易经呼吸进入循环系统并分布到身体各个器官^[56]。肾脏损伤与 PM_{2.5} 暴露有关,但是否与免疫调控有关尚不清楚^[74]。Liu 等^[75]利用染色质免疫共沉淀技术对不同 PM_{2.5} 暴露水平的人群血液样本进行分析,发现部分参与免疫功能的基因 H3K27 乙酰化修饰发生改变,提示 PM_{2.5} 介导人群炎症和免疫反应发生。Drela 等^[76]将雄性 BALB/c 小鼠按照 170 mg/kg 单次腹腔注射空气悬浮颗粒物(直径 0.3~10 μm) 72 h 后,小鼠胸腺细胞数目减少,胸腺中参与调节突触形成的 CD28⁻ T 细胞百分比升高,CD28⁺ T 细胞百分比下降,从而引起免疫系统紊乱。Chen 等^[77]研究发现 C57BL/6 孕鼠暴露于 PM_{2.5} 后,脾脏中 CD3⁺CD4⁺ T 细胞增多,其雌性后代胸腺中 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量减少。另一项实验发现 ICR 小鼠暴露于 PM_{2.5} 后,血液 IL-12 和 IFN-γ 等 Th1 细胞相关细胞因子分泌增多,CD4⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞比例下降^[78]。Aztatzi-Aguilar 等^[79]发现雄性大鼠亚慢性 PM_{2.5} 暴露后,早期肾脏功能指标肾小球滤过率水平降低,尿液早期肾脏损伤标志物 β2-微球蛋白增加,肾皮质中 IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-4、IL-10、IL-17A、MIP-2 等炎症因子水平均显著下降,表明亚慢性 PM_{2.5} 暴露可引起肾脏内免疫抑制、氧化应激以及肾脏生理功能改变。这些研究均提示 PM_{2.5} 暴露可引起包括肾脏在内的多器官发生免疫反应,释放炎症因子造成器官损伤,但肾脏内 T 细胞活化在细颗粒物引起肾脏损伤中的作用和机制仍不清楚,需要更深入的研究。

2.4 纳米材料诱导的肾损伤

纳米材料是一种三维尺寸中至少有一维度处于纳米级别的材料,已广泛应用于生物医药、化妆品、食品等各个领域。随着纳米材料应用的不断增加,其生物安全性也越来越受关注^[3]。纳米材料暴露可导致肾组织损伤和炎症反应。例如,Heidai-Moghadam 等^[57]报道 50 mg/kg 纳米氧化锌处理雄性大鼠 14 d 后,血浆尿酸、肌酐和尿素氮等肾脏损伤标志物水平升高,肾脏内肾近曲小管损伤、红细胞聚积、炎性细胞浸润和肾小球直径缩小等,表明纳米氧化锌可引起肾脏免疫损伤。ICR 雄性小鼠单次气管内滴注球形纳米氧化铁 28 d 后,破坏肺细胞因子平衡,并诱导 Th2 型炎症反应;单次气管内滴注针状纳米氧化铁 90 d,则因肺长期蓄积而引起 Th1 型炎症反应^[59, 80]。Shimizu 等^[58]研究发现 ICR 孕鼠在妊娠第 5 和 9 d 鼻内滴注炭黑纳米材料悬浮液,子代脾脏 CD3⁺和 CD4⁺ T 细胞减少。类似的,Chu 等^[81]的研究中发现长期暴露于炭黑纳米材料的雄性 SD 大鼠其外周血白细胞、单核细胞和中性粒细胞数目增加,CD4⁺ T 细胞增多,CD4⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞比例升高,提示吸入炭黑纳米可诱导全身炎症和免疫反应。雌性 BALB/c 小鼠皮下注射二氧化硅纳米材料则可诱导脾脏及骨髓中 T

细胞向 Th1 细胞分化^[82]。综上所述，诸多纳米材料可以引起免疫系统异常，而肾脏作为纳米材料毒性的一个主要靶器官，目前尚无直接相关的研究报道辅助性 T 细胞在纳米材料肾毒性损伤的作用。深入研究辅助性 T 细胞在纳米材料诱导肾损伤中作用和机制将为探索减轻纳米材料毒性提供一种新的研究思路。

2.5 其他化学物诱导的肾损伤

微塑料(microplastics)是指尺寸小于 5 mm 的塑料微颗粒，主要来源于塑料材料自身降解、化妆品及工业塑料生产，包括聚丙烯(polypropylene, PP)、聚乙烯(polyethylene, PE)、聚苯乙烯(polystyrene, PS)、聚氯乙烯(polyvinylchloride, PVC)等^[60-62]。Deng 等^[83]研究发现 ICR 小鼠暴露于微塑料后，可在肾脏、肝脏和肠道观察到微塑料聚积，肝脏组织苏木精-伊红染色可见肝脏炎症和脂滴，提示微塑料可经循环系统转运至其他器官引起炎症反应和脂质代谢紊乱。Li 等^[62]报道成年斑马鱼暴露于环境浓度的 PS 和 PE 混合物后，肠粘膜组织完整性被破坏、白细胞数目升高、肝脏免疫和代谢途径相关基因异常表达。C57BL/6 小鼠在摄入 PE 微塑料后，血清中 IL-1 α 、IL-6 和 IL-9 细胞因子水平均有升高，且脾脏 Treg 细胞比例显著下降^[84]。以上研究提示微塑料这一新型环境污染物的破坏机体免疫功能，血液中促炎因子含量升高，提示可能会造成肾脏等含血量高的器官损伤。

微囊藻毒素(microcystins)是一种具有生物活性和毒性的藻类代谢产物^[63]。Yi 等^[83]研究发现小鼠慢性暴露于高剂量微囊藻毒素可以引起肾脏功能紊乱，包括肾脏滤过功能降低、肾小球肿胀、白细胞浸润增加等。Palikova 等^[86]研究发现 Wistar 大鼠喂食含有微囊藻毒素饲料 28 d 后，暴露组大鼠外周血中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比例均显著升高，脾脏中 CD8⁺ T 细胞比例也显著升高。Hamid 等^[87]研究发现 BALB/c 小鼠暴露于微囊藻毒素 15 d 后，血清中促炎性细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IL-17 分泌增多，抑炎细胞因子 IFN- γ 和 IL-10 分泌减少，胸腺、骨髓、脾脏和淋巴结等器官中 CD4⁺ T 细胞比例均升高，CD8⁺ T 细胞比例均下降，表明微囊藻毒素可通过干扰 T 细胞分化影响机体免疫功能。综上所述，微塑料和微囊藻毒素等新型环境污染物会扰乱机体免疫系统和激活 T 细胞。然而，微塑料和微囊藻毒素与辅助性 T 细胞之间更深入联系的研究尚未见报道，研究辅助性 T 细胞在新型环境污染物的肾脏损伤中作用和机制具有一定的研究前景和现实意义。纵观全文，辅助 T 细胞可能参与调控不同外源化学物诱导肾脏损伤，但是具体作用和机制仍不明确，详见表 2。

表 2 辅助性 T 细胞在外源化学物诱导的肾脏损伤中的作用和潜在机制

Tab.2 The roles and potential mechanisms of T helper cells in xenobiotics-induced kidney damage

外源化学物		实验对象	细胞变化	细胞因子变化	肾脏病变	文献
金属及金属化合物	汞	BALB/c 小鼠	脾脏 CD3+、CD4+和 CD8+ T 细胞总数减少	肾脏 <i>Tnf-α</i> 、 <i>Ifn-g</i> 、 <i>Il-12</i> 、 <i>MHC II</i> mRNA 水平增多	肾脏相对重量增加	[65]
	镉	卵巢去除大鼠	胸腺 CD4+CD8-细胞比例增多	NA	肾脏相对重量增加	[66]
	砷	BALB/c 小鼠	胸腺 CD4+T 细胞数目减少	IL-2、IFN-γ 分泌减少	NA	[68]
		BALB/c 小鼠	胸腺和脾脏 CD4+T 细胞比例增加；脾脏 Treg 细胞总数增多	暴露 30 天后，脾细胞培养上清液 IFN-γ、TNF-α、IL-4、IL-5、IL-10 分泌减少	NA	[69]
有机污染物	全氟壬酸	BALB/c 小鼠	脾脏 CD8+T 细胞比例下降；CD11c+、F4/80+和 CD49b+ 细胞比例减少	脾脏 IFN-γ、IL-4 分泌减少	NA	[54]
	二恶英	C57BL/6 孕鼠	雄性后代脾脏 CD4-CD8+ T 细胞比例减少，雌性后代淋巴结 CD4+ CD8- T 细胞比例增多	脾淋巴细胞上清液中，IFN-γ、IL-2 分泌明显改变；雄性后代 IL-10 分泌减少；雌性后代 IL-12 分泌减少	肾脏中免疫球蛋白和肾小球补体 C3 沉积增加	[55]
	多球壳菌素	BALB/c 小鼠	胸腺 CD4+、CD4+CD8+双阳性 T 细胞比例减少	胸腺中游离鞘磷脂水平减少	肾脏相对重量未发生明显改变	[72]
	顺铂	T 细胞缺陷小鼠	肾脏 CD4+ T 细胞显著升高；Th1 和 Th17 细胞的总数增多	肾脏 TNF-α、IL-1β 分泌增多	肾小管损伤及肾脏巨噬细胞的浸润增多	[55]
		BALB/c 小鼠	胸腺 CD28- 细胞比例升高，CD28+细胞比例减少	NA	NA	[76]
PM _{2.5}		C57BL/6 孕鼠	脾脏 CD3+CD4+ T 细胞增多；雌性后代胸腺 CD4+ CD25+ T 细胞的总数减少	NA	NA	[77]
		ICR 小鼠	血液 CD4+/CD8+T 细胞比例减少	血液 IL-12、IFN-γ 分泌增多	NA	[78]
		雄性大鼠	NA	IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-4、IL-10、IL-17A、MIP-2 分泌减少	肾脏相对重量未发生明显改变；尿液可检测到血红蛋白和红细胞	[79]
纳米材料	炭黑	ICR 孕鼠	后代脾脏 CD3+、CD4+ T 细胞总数减少	雄性后代脾脏 <i>IL15</i> ，雌性后代脾脏 <i>Ccr7</i> 和 <i>Ccl19</i> mRNA 水平增多	NA	[58]

		雄性 SD 大鼠	血液白细胞、单核细胞和中性粒细胞总数增多, CD4+ T 细胞和 CD4+ / CD8+ 比例增多	暴露组肺中 IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 分泌增多	NA	[81]
其他化学物	微塑料	ICR 小鼠	NA	NA	NA	[83]
		C57BL/6 小鼠	脾脏 Th17、Treg 细胞比例减少	血液 IL-1 α 、IL-6、IL-9 分泌增多	NA	[62]
	微囊藻毒素	Wistar 大鼠	外周血 CD4+、CD8+ T 细胞比例增多, 脾脏 CD8+ T 细胞比例增多	NA	肾脏中微塑料聚积	[86]
		BALB/c 小鼠	胸腺、骨髓、脾脏和淋巴结等器官中 CD4+T 细胞比例均减少, CD8+ T 细胞比例减少	血清 IL-6、TNF- α 、IL-17 分泌增多, IFN- γ 、IL-10 分泌减少	NA	[87]

注: NA 表示无相关结果。

3 总结和展望

目前, 对外源化学物肾脏免疫毒性研究主要集中在先天免疫介导的毒性损伤, 近期发现适应性免疫中 Th 细胞在多种肾脏损伤中发挥重要作用。通过对以往研究的整理和综述, 发现 Th1、Th2、Th17 及 Treg 等多种 Th 细胞均可参与外源化学物诱导的肾脏免疫毒性损伤。其中, Th1 细胞主要介导细胞免疫应答, 介导细菌和病毒感染以及其他有毒物质如博来霉素和四氯化碳等胞内病原体的保护性免疫^[88]; Th2 细胞主要参与体液免疫, 抵抗变应原、蠕虫和某些真菌等胞外病原体, 也可促进过敏和哮喘的发生^[89,90], Th1-Th2 细胞在功能和细胞转化存在此消彼长的相互抑制关系^[23,24]。此外, 肾脏 Th17 细胞主要表现为促炎性, Treg 细胞表现为抑炎性, 两者也是相互抑制关系^[43,44]。从目前研究可知, 外源化学物主要是通过增加 Th1 或 Th17 细胞数量, 降低 Th2 或 Treg 细胞数量, 或者改变 Th1/Th2、Th17/Treg 比例而诱导肾脏免疫毒性损伤。因此, 我们认为 Th1 和 Th17 细胞主要发挥促进肾脏免疫毒性损伤的作用。利用免疫调节剂干预 Th1、Th17 细胞数量或者中和性抗体阻断 IFN- γ 和 IL-17, 可以恢复 Th1/Th2、Th17/Treg 平衡, 改善肾脏免疫微环境, 降低外源物毒性损伤^[62,64]。但总体而言, 不同类型 Th 细胞调控的肾脏免疫毒性作用和机制仍不清楚^[91,92]。此外, 不断有新分型 Th 细胞 (如 Th9 和 Th22 等) 被发现, 它们在外源化学物肾脏损伤中作用更不清楚, 是将来一个新研究方向。第三, 不同 Th 细胞亚群之间、以及与先天免疫细胞之间如何相互

调控介导肾脏损伤也是亟待研究阐明的科学问题。深入研究外源化学物导致的肾脏损伤中辅助性 T 细胞的作用和机制，通过调节干预辅助性 T 细胞，是将来治疗外源化学物诱导肾脏损伤的一种潜在手段。

参考文献:

- [1] TURNER J-E, BECKER M, MITTR CKER H-W, et al. Tissue-resident lymphocytes in the kidney [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 29(2): 389-399.
- [2] SU REZ-FUEYO A, BRADLEY S J, KLATZMANN D, et al. T cells and autoimmune kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2017, 13(6): 329-343.
- [3] ALI A, SUHAIL M, MATHEW S, et al. Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity [J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2016, 16(1): 40-57.
- [4] DOLFF S, WITZKE O, WILDE B. Th17 cells in renal inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2019, 18(2): 129-136.
- [5] STEWART B J, FERDINAND J R, YOUNG M D, et al. Spatiotemporal immune zonation of the human kidney[J]. *Science*, 2019, 365(6460): 1461-1466.
- [6] FANG P, LI X, DAI J, et al. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2018, 11(1): 97.
- [7] MA C S, PHAN T G. Here, there and everywhere: T follicular helper cells on the move[J]. *Immunology*, 2017, 152(3): 382-387.
- [8] UMETSU D T, DEKRUYFF R H. Th1 and Th2 CD4⁺ cells in human allergic diseases[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1997, 100(1): 1-6.
- [9] J GER A, DARDALHON V, SOBEL R A, et al. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes[J]. *The Journal of Immunology*, 2009, 183(11): 7169.
- [10] HOPFER H, HOLZER J, H NEM RDER S, et al. Characterization of the renal CD4⁺ T-cell response in experimental autoimmune glomerulonephritis[J]. *Kidney International*, 2012, 82(1): 60-71.
- [11] OKAMOTO A, FUJIO K, TSUNO N H, et al. Kidney-infiltrating CD4⁺ T-cell clones promote nephritis in lupus-prone mice[J]. *Kidney International*, 2012, 82(9): 969-979.

-
- [12] HAAS C, RYFFEL B, LE HIR M. IFN-gamma is essential for the development of autoimmune glomerulonephritis in MRL/IPR mice[J]. *Journal of Immunology*, 1997, 158(11): 5484-5491.
- [13] ZHAO S-L, MO Z-H, HE H-H, et al. Imbalance of T-helper 1/T-helper 2 cytokines and impaired glucose tolerance among patient with acute coronary syndrome[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2018, 14(Sup): S480-S485.
- [14] ZHAO Y, JIANG Z, ZHAO T, et al. Targeting insulin resistance in type 2 diabetes via immune modulation of cord blood-derived multipotent stem cells (CB-SCs) in stem cell educator therapy: phase I/II clinical trial[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11(1): 60-69.
- [15] WEN Y, RUDEMILLER N P, ZHANG J, et al. Stimulating type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes attenuates renal fibrosis[J]. *The American Journal of Pathology*, 2019, 189(5): 981-988.
- [16] YOKOTA N, BURNE-TANEY M, RACUSEN L, et al. Contrasting roles for stat4 and stat6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2003, 285(2): F319-F325.
- [17] STARK J M, TIBBITT C A, COQUET J M. The metabolic requirements of Th2 cell differentiation [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10:18-23.
- [18] KAPLAN M H, SCHINDLER U, SMILEY S T, et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells[J]. *Immunity*, 1996, 4(3): 313-319.
- [19] SELVARAJA M, ABDULLAH M, ARIP M, et al. Elevated interleukin-25 and its association to Th2 cytokines in systemic lupus erythematosus with lupus nephritis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224707.
- [20] STANGOU M, BANTIS C, SKOULAROPOULOU M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis[J]. *Indian Journal of Nephrology*, 2016, 26(3): 159-166.
- [21] DENG F, ZHANG J, LI Y, et al. Hirudin ameliorates immunoglobulin a nephropathy by inhibition of fibrosis and inflammatory response[J]. *Renal Failure*, 2019, 41(1): 104-112.
- [22] LIU L, KOU P, ZENG Q, et al. CD4⁺ T lymphocytes, especially Th2 cells, contribute to the progress of renal fibrosis[J]. *American Journal of Nephrology*, 2012, 36(4): 386-396.
- [23] RAHIMI K, AHMADI A, HASSANZADEH K, et al. Targeting the balance of T helper cell responses by curcumin in inflammatory and autoimmune states[J]. *Autoimmunity Reviews*, 2019, 18(7): 738-748.

-
- [24] UHM W S, NA K, SONG G W, et al. Cytokine balance in kidney tissue from lupus nephritis patients[J]. *Rheumatology*, 2003, 42(8): 935-938.
- [25] KITCHING A R, HOLDSWORTH S R. The emergence of Th17 cells as effectors of renal injury [J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2011, 22(2): 235-238.
- [26] MOK M Y, WU H J, LO Y, et al. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *The Journal of Rheumatology*, 2010, 37(10): 2046-2052.
- [27] JAKIELA B, KOSALKA J, PLUTECKA H, et al. Facilitated expansion of Th17 cells in lupus nephritis patients[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2018, 194(3): 283-294.
- [28] OREJUDO M, RODRIGUES-DIEZ R R, RODRIGUES-DIEZ R, et al. Interleukin 17a participates in renal inflammation associated to experimental and human hypertension[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2019, 10:10-15.
- [29] GAN P-Y, STEINMETZ O M, TAN D S Y, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis[J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2010, 21(6): 925-931.
- [30] MEHROTRA P, PATEL J B, IVANCIC C M, et al. Th-17 cell activation in response to high salt following acute kidney injury is associated with progressive fibrosis and attenuated by AT-1R antagonism[J]. *Kidney International*, 2015, 88(4): 776-784.
- [31] CHUNG B H, KIM B-M, DOH K C, et al. Protective effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin d3 on effector CD4⁺ T cell induced injury in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172536.
- [32] DUDAS P L, SAGUE S L, ELLOSO M M, et al. Proinflammatory/profibrotic effects of interleukin-17a on human proximal tubule epithelium[J]. *Nephron Experimental Nephrology*, 2011, 117(4): e114-e123.
- [33] MARTIN-MORENO P L, TRIPATHI S, CHANDRAKER A. Regulatory T cells and kidney transplantation[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2018, 13(11): 1760-1764.
- [34] ZHU X, LI S, ZHANG Q, et al. Correlation of increased Th17/Treg cell ratio with endoplasmic reticulum stress in chronic kidney disease[J]. *Medicine*, 2018, 97(20): e10748.
- [35] WANG G, LAI F M M, TAM L-S, et al. Urinary FOXP3 mRNA in patients with lupus nephritis--relation with disease activity and treatment response[J]. *Rheumatology*, 2009, 48(7): 755-760.

[36] XING Q, WANG B, SU H, et al. Elevated Th17 cells are accompanied by Foxp3⁺ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis[J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(4): 949-958.

[37] GANDOLFO M T, JANG H R, BAGNASCO S M, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells participate in repair of ischemic acute kidney injury[J]. *Kidney International*, 2009, 76(7): 717-729.

[38] KINSEY G R, SHARMA R, HUANG L, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 2009, 20(8): 1744-1753.

[39] YAO L, CHEN H-P, MA Q. Piperlongumine alleviates lupus nephritis in MRL-FAS(LPR) mice by regulating the frequency of Th17 and regulatory T cells[J]. *Immunology Letters*, 2014, 161(1): 76-80.

[40] NADKARNI S, MAURI C, EHRENSTEIN M R. Anti-TNF- α therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- β [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204(1): 33-39.

[41] TEJERA-ALHAMBRA M, ALONSO B, TEIJEIRO R, et al. Perforin expression by CD4⁺ regulatory T cells increases at multiple sclerosis relapse: sex differences[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(6): 6698-6710.

[42] ZHANG C, WANG S, LI J, et al. The mTOR signal regulates myeloid-derived suppressor cells differentiation and immunosuppressive function in acute kidney injury[J]. *Cell Death & Disease*, 2017, 8(3): e2695.

[43] WANG Y M, GHALI J, ZHANG G Y, et al. Development and function of Foxp3⁽⁺⁾ regulatory T cells[J]. *Nephrology*, 2016, 21(2): 81-85.

[44] LUO T, JI W-J, YUAN F, et al. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans[J]. *Scientific Reports*, 2016,6(1): 26767.

[45] LI Y, SHI Y, HUANG Z, et al. Cni induced Th17/Treg imbalance and susceptibility to renal dysfunction in renal transplantation[J]. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(12): 2033-2038.

[46] 王心如.毒理学基础[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2014:14.

[47] 孟紫强.现代环境毒理学[M].第1版.北京:中国环境出版社,2015:413-740.

[48] TE J A, ABDULHAMEED M D M, WALLQVIST A. Systems toxicology of chemically induced liver and kidney injuries: histopathology-associated gene co-expression modules[J]. *Journal of Applied Toxicology: JAT*, 2016, 36(9): 1137-1149.

-
- [49] NASCIMENTO S N, G ETHEL G, BAIERLE M, et al. Environmental exposure and effects on health of children from a tobacco-producing region[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2017, 24(3): 2851-2865.
- [50] SINGH N, KUMAR A, GUPTA V K, et al. Biochemical and molecular bases of lead-induced toxicity in mammalian systems and possible mitigations[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2018, 31(10): 1009-1021.
- [51] RANA M N, TANGPONG J, RAHMAN M M. Toxicodynamics of lead, cadmium, mercury and arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: a mini review[J]. *Toxicology Reports*, 2018, 5:704-713.
- [52] GUO W, PAN B, SAKKIAH S, et al. Persistent organic pollutants in food: contamination sources, health effects and detection methods[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019, 16(22): 4361.
- [53] WANG H, ZHANG J-X, YE L-P, et al. Plasma kallikrein-kinin system mediates immune-mediated renal injury in trichloroethylene-sensitized mice[J]. *Journal of Immunotoxicology*, 2016, 13(4): 567-579.
- [54] FANG X, ZHANG L, FENG Y, et al. Immunotoxic effects of perfluorononanoic acid on Balb/c mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 105(2): 312-321.
- [55] MUSTAFA A, HOLLADAY S D, GOFF M, et al. An enhanced postnatal autoimmune profile in 24 week-old C57BL/6 mice developmentally exposed to TCDD[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008, 232(1): 51-59.
- [56] CARLISLE A J, SHARP N C. Exercise and outdoor ambient air pollution[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2001, 35(4): 214-222.
- [57] HEIDAI-MOGHADAM A, KHORSANDI L, JOZI Z. Curcumin attenuates nephrotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles in rats [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2019, 26(1): 179-187.
- [58] SHIMIZU R, UMEZAWA M, OKAMOTO S, et al. Effect of maternal exposure to carbon black nanoparticle during early gestation on the splenic phenotype of neonatal mouse[J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2014, 39(4): 571-578.
- [59] PARK E-J, KIM H, KIM Y, et al. Inflammatory responses may be induced by a single intratracheal instillation of iron nanoparticles in mice [J]. *Toxicology*, 2010, 275(1-3): 65-71.
- [60] ANDRADY A L. Microplastics in the marine environment[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2011, 62(8): 1596-1605.

-
- [61] BROWNE M A, CRUMP P, NIVEN S J, et al. Accumulation of microplastic on shorelines worldwide: sources and sinks[J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(21): 9175-9179.
- [62] LIMONTA G, MANCIA A, BENKHALQUI A, et al. Microplastics induce transcriptional changes, immune response and behavioral alterations in adult zebrafish[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 15775.
- [63] MCLELLAN N L, MANDERVILLE R A. Toxic mechanisms of microcystins in mammals[J]. *Toxicology Research*, 2017, 6(4): 391-405.
- [64] LANGWORTH S, ELINDER C G, SUNDQUIST K G, et al. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury[J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992, 49(6): 394-401.
- [65] KIM S H, JOHNSON V J, SHARMA R P. Oral exposure to inorganic mercury alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in Balb/c mice[J]. *Archives of Toxicology*, 2003, 77(11): 613-620.
- [66] PILLET S, D'ELIA M, BERNIER J, et al. Immunomodulatory effects of estradiol and cadmium in adult female rats[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 92(2): 423-432.
- [67] RAQIB R, AHMED S, SULTANA R, et al. Effects of in utero arsenic exposure on child immunity and morbidity in rural bangladesh[J]. *Toxicology Letters*, 2009, 185(3): 197-202.
- [68] MORZADEC C, BOUEZZEDINE F, MACOCH M, et al. Inorganic arsenic impairs proliferation and cytokine expression in human primary T lymphocytes[J]. *Toxicology*, 2012, 300(1-2): 46-56.
- [69] GERA R, SINGH V, MITRA S, et al. Arsenic exposure impels CD4 commitment in thymus and suppress T cell cytokine secretion by increasing regulatory T cells[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 40-71.
- [70] COUTINHO J V S, FREITAS-LIMA L C, FREITAS F F C T, et al. Tributyltin chloride induces renal dysfunction by inflammation and oxidative stress in female rats[J]. *Toxicology Letters*, 2016, 260:52-69.
- [71] JOHNSON V J, HE Q, OSUCHOWSKI M F, et al. Disruption of sphingolipid homeostasis by myriocin, a mycotoxin, reduces thymic and splenic T-lymphocyte populations [J]. *Toxicology*, 2004, 201(1-3): 67-75.
- [72] VOLAREVIC V, MARKOVIC B S, JANKOVIC M G, et al. Galectin 3 protects from cisplatin-induced acute kidney injury by promoting TLR-2-dependent activation of ido1/kynurenine pathway in renal dcs[J]. *Theranostics*, 2019, 9(20): 5976-6001.

[73] LEE H, NHO D, CHUNG H-S, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity in mice[J]. *Kidney International*, 2010, 78(11): 1100-1109.

[74] RAN J, YANG A, SUN S, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate matter and mortality from renal failure: a retrospective cohort study in Hong Kong[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2020:kwz282.

[75] LIU C, XU J, CHEN Y, et al. Characterization of genome-wide H3K27ac profiles reveals a distinct PM_{2.5}-associated histone modification signature [J]. *Environmental Health: a Global Access Science Source*, 2015, 14:65.

[76] DRELA N, ZEŠKO I, JAKUBOWSKA M, et al. CD28 in thymocyte development and peripheral T cell activation in mice exposed to suspended particulate matter [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006, 215(2): 179-188.

[77] CHEN L, BENNETT E, WHEELER A J, et al. Maternal exposure to particulate matter alters early post-natal lung function and immune cell development [J]. *Environmental Research*, 2018, 164:625-635.

[78] PARK E-J, ROH J, KIM Y, et al. PM_{2.5} collected in a residential area induced Th1-type inflammatory responses with oxidative stress in mice [J]. *Environmental Research*, 2011, 111(3): 348-355.

[79] AZTATZI-AGUILAR O G, URIBE-RAM REZ M, NARV EZ-MORALES J, et al. Early kidney damage induced by subchronic exposure to PM_{2.5} in rats[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2016, 13(1): 68-75.

[80] PARK E-J, OH S Y, LEE S J, et al. Chronic pulmonary accumulation of iron oxide nanoparticles induced Th1-type immune response stimulating the function of antigen-presenting cells[J]. *Environmental Research*, 2015, 143(Pt A): 138-147.

[81] CHU C, ZHOU L, XIE H, et al. Pulmonary toxicities from a 90-day chronic inhalation study with carbon black nanoparticles in rats related to the systemical immune effects[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2019, 14:2995-3013.

[82] VAN ZIJVERDEN M, VAN DER PIJL A, BOL M, et al. Diesel exhaust, carbon black, and silica particles display distinct Th1/Th2 modulating activity[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 168(2): 131-139.

[83] DENG Y, ZHANG Y, LEMOS B, et al. Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:46687.

-
- [84] LI B, DING Y, CHENG X, et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice[J]. Chemosphere, 2020, 244:125492.
- [85] YI X, XU S, HUANG F, et al. Effects of chronic exposure to microcystin-LR on kidney in mice[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(24): 5030.
- [86] PALIKOVA M, ONDRACKOVA P, MARES J, et al. *In vivo* effects of microcystins and complex cyanobacterial biomass on rats (*rattus norvegicus var. alba*): changes in immunological and haematological parameters[J]. Toxicon, 2013, 73:1-8.
- [87] DAR H Y, LONE Y, KOIRI R K, et al. Microcystin-leucine arginine (MC-LR) induces bone loss and impairs bone micro-architecture by modulating host immunity in mice: implications for bone health[J]. Environmental Pollution, 2018, 238:792-802.
- [88] Wilson M S, Madala S K, Ramalingam T R, et al. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent.[J]. The Journal of experimental medicine, 2010, 207(3): 535-552.
- [89] Gieseck R L, Wilson M S, Wynn T A, Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis.[J] . Nature reviews. Immunology, 2018, 18(1): 62-76.
- [90] Wynn T A, Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm.[J] . Nature reviews. Immunology, 2004, 4(8): 583-594.
- [91] BENNINGHOFF A D, BATES M A, CHAUHAN P S, et al. Docosahexaenoic acid consumption impedes early interferon- and chemokine-related gene expression while suppressing silica-triggered flaring of murine lupus[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10:28-51.
- [92] WU H, LIAO W, LI Q, et al. Pathogenic role of tissue-resident memory T cells in autoimmune diseases[J]. Autoimmunity Reviews, 2018, 17(9): 906-911.

Research Progresses of the role of helper T cells in regulating kidney immunologic damage induced by xenobiotics

RUAN Fengkai¹, ZHANG Yongxing², HE Chengyong^{1*}

(1. State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, College of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China; 2. State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Kidney is one of the main target organs of the exogenous chemicals exposure. The complex kidney immune microenvironment includes kidney cells, innate and adaptive immune cells. Among them, helper T cells can participate in host defense by regulating innate immune cells to clear pathogens and antigen presentation, and also indirectly regulate kidney immunologic damage induced by xenobiotics by releasing inflammatory factors or chemokines. Xenobiotics enter the body through drinking water, diet, skin contact, etc., causing kidney immunologic damage. This review mainly discusses the role of helper T cell differentiation in kidney immunologic damage, and elaborates the cellular immune toxicity mechanism of kidney immunologic damage induced by xenobiotics, which provides further guidance for screening the kidney immunologic damage biomarkers and looking for intervention strategies.

Keywords: helper T cells; kidney immunologic damage; xenobiotics; immunotoxicity