

睾丸免疫豁免与天然免疫

朱伟伟, 赵树涛, 薛社普, 韩代书*

中国医学科学院基础医学研究所细胞生物学系, 北京 100005

* 联系人, E-mail: dshan@ibms.pumc.edu.cn

2014-02-12 收稿, 2014-04-04 接受, 2014-07-24 网络版发表

国家自然科学基金(31171445, 31261160491 和 31371518)资助

摘要 睾丸炎是引起男性不育的病因之一. 睾丸是典型的免疫豁免组织, 具有特殊的免疫调节机制. 免疫豁免是指机体某些部位对外来抗原及自身抗原免疫反应很弱, 以防止因免疫反应引起的组织损伤和功能紊乱. 机体的免疫豁免位点包括睾丸、大脑、眼睛及孕期的子宫. 睾丸的主要功能是产生精子与合成雄激素, 而精子发生完成于机体免疫系统建立之后, 在这一过程中, 生殖细胞合成许多具有免疫原性的蛋白质. 然而这些生殖细胞抗原在睾丸内并不诱导免疫反应, 这主要是由于睾丸特殊的免疫豁免环境, 睾丸免疫豁免受其组织结构、细胞特性及局部免疫抑制分子的共同调控. 然而睾丸可以被多种病原体感染, 为了克服免疫豁免环境, 抵御入侵的病原体, 睾丸建立了局部有效的天然防御机制. 睾丸免疫环境平衡是维持其正常功能所必需的, 睾丸免疫平衡受到破坏时, 可引发睾丸炎, 损伤男性生育能力. 睾丸的免疫豁免与天然防御机制是广泛关注的科学问题, 本文将综述这一领域的研究进展, 提出亟待深入研究的方向.

关键词

男性不育
睾丸
免疫豁免
天然免疫

哺乳动物睾丸具有特殊的免疫环境. 一方面, 睾丸是一个典型的免疫豁免组织, 系统性的免疫反应在睾丸中受到抑制, 以防止自身抗原诱导有害的免疫反应; 另一方面, 睾丸组织特异细胞建立了有效的天然免疫防御机制, 以抵抗入侵的病原体. 睾丸免疫豁免受系统免疫耐受、特殊组织结构, 以及局部免疫抑制微环境的相互调节. 长期以来, 人们对睾丸免疫豁免机制进行了广泛的研究, 有了深入的认识. 近年来, 由于模式识别受体的发现, 揭示了睾丸天然防御机制, 发现大部分睾丸特异细胞表达多种模式识别受体, 并可被其配体激活, 启动天然免疫反应, 以抵抗多种微生物, 包括细菌、病毒与寄生虫. 本文旨在综述睾丸免疫豁免与天然免疫防御调节机制的研究进展.

1 睾丸免疫豁免特性

睾丸免疫豁免包括 3 方面的特性: (1) 将睾丸或生精细胞移植到其他部位可以耐受宿主的免疫排斥;

(2) 睾丸易于接受移植组织, 对外来移植物免疫排斥很低; (3) 生精细胞的许多自身抗原具有免疫原性, 但在睾丸内不诱发免疫反应.

1.1 睾丸与生精细胞的移植

睾丸的免疫豁免特性是通过睾丸移植被发现的. 有记载的第一例睾丸移植手术于 1767 年完成, 先将公鸡的睾丸移植到母鸡的腹腔中, 发现睾丸形态完全正常^[1]. 之后, 再将从母鸡腹腔中取出的睾丸移回阉割去势的公鸡中, 去势公鸡可以恢复雄性性状. 此后, 研究者开展了一系列组织移植实验, 或将睾丸移植到其他组织, 或将其他组织移植到睾丸^[2]. 1910~1940 年, 一些研究者将动物或人的睾丸组织移植到人身上, 认为可以改善男性特征. 但这些作用由于缺乏严格对照和客观评价标准而受到质疑, 随着 1935 年辜酮的发现以及对动物传染病的顾虑, 这类手术才逐渐消失^[3]. 生精细胞移植实验最初也是在家禽身

引用格式: 朱伟伟, 赵树涛, 薛社普, 等. 睾丸免疫豁免与天然免疫. 科学通报, 2014, 59: 2652-2662

Zhu W W, Zhao S T, Xue S P, et al. Immune privilege and innate immunity in the testis (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 2652-2662, doi: 10.1360/N972014-00041

上进行的,将火鸡原始生精细胞注射到另一种红鸡的胚胎中,可以发育为成熟的精子^[4]。自此,大量生精细胞移植实验在不同物种身上进行。尽管大多数啮齿类动物生精细胞移植实验使用免疫缺陷宿主,也有少数研究将生精细胞移植到同种或异种免疫系统完善的宿主中。生精细胞移植成功,说明具有免疫原性的生精细胞在受体睾丸内不引发自身免疫排斥^[5]。

1.2 其他组织移植到睾丸中

除了移植睾丸组织或生精细胞,睾丸也作为组织移植的受体,用于研究其他组织在睾丸中的存活时间及功能。1919年,Sand^[6]首次将大鼠卵巢移植到大鼠和豚鼠睾丸中,分析卵巢的功能,之后多种组织被移植到睾丸中。然而,这些早期移植实验的结果差异很大,可能是由于缺乏规范化移植操作程序及对免疫豁免认识有限。随着理论与技术的发展,在20世纪70年代后期开展的一系列实验支持睾丸免疫豁免特性。很多组织移植到睾丸中均可以长期存活,且可以保持组织功能。例如,将大鼠胰岛移植到患糖尿病小鼠的睾丸、肾、脾、肝中,在睾丸中的平均存活时间明显长于在其他部位,并且可以产生胰岛素,使其血糖水平恢复正常达2个月以上。这一现象在大动物身上也得到了证实,将恒河猴胰岛移植到患糖尿病的同种睾丸中,5年后,移植的胰岛仍可分泌胰岛素^[7]。然而,在公羊和猕猴中的类似实验成功率较低,说明不同物种的睾丸免疫耐受状态也不一样,其原因尚不清楚。

1.3 自身抗原的免疫豁免

睾丸免疫豁免的另一方证据是对自身抗原的耐受。精子发生完成于青春期以后,此时机体的免疫感受能力早已建立。精子发生过程中产生大量新的蛋白质,对免疫系统来说如同外来物,但它们在睾丸中不被免疫系统排斥。若将生精细胞抗原注射到机体的其他部位,则可诱导自身免疫反应^[8],说明生精细胞具有免疫原性。免疫豁免如果受到损害,将导致自身免疫性睾丸炎,为男性不育的病因之一。因此睾丸对自身抗原的免疫豁免机制是近代研究的重要内容,并取得了很多新进展。

2 免疫豁免机制

随着研究的深入,睾丸免疫豁免的机制也逐渐

被揭示^[9]。早期认为,睾丸免疫豁免是因为睾丸缺乏淋巴系统,但后来在睾丸中发现了输入淋巴管^[10]。之后研究认为,血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)是维持免疫豁免环境的基础,因为它可以将生精细胞抗原与免疫系统隔开。但后来发现位于BTB外部的精原细胞和前细线期精母细胞也具有免疫原性,而且睾丸间质也具有免疫豁免特征,因此BTB只是睾丸免疫豁免的机理之一。越来越多的证据表明睾丸局部的免疫抑制机制发挥了重要作用^[11]。因此,睾丸的组织结构、细胞组成及免疫抑制机制等多种因素共同调节免疫豁免环境^[12]。

2.1 免疫豁免的结构基础

睾丸有2个重要功能,产生精子和合成雄激素。精子产生于曲细精管,雄激素由睾丸间质中的Leydig细胞合成。雄激素(主要指睾酮)对于精子发生的正常进行非常关键。为了适应其功能,睾丸形成了特殊的组织结构。

(1) 睾丸的组织结构与细胞组成。哺乳动物睾丸由曲细精管与间质2部分组成(图1)。管周肌样细胞与基膜共同组成管壁,曲细精管上皮则由Sertoli细胞与不同发育阶段的生精细胞组成。Sertoli细胞从基底部延伸至管腔,组成生精细胞分化的微环境,并提供必要的营养。睾丸间质中主要是Leydig细胞,还有血管、淋巴管、多种免疫细胞(巨噬细胞、肥大细胞、树突细胞、淋巴细胞),间质中的免疫细胞被认为是睾丸抵御血液来源病原体的第一道防线。曲细精管除了管壁外,Sertoli细胞在基底部形成了血睾屏障,使管腔与间质相对隔离,阻止免疫分子通过。

(2) 血睾屏障(BTB)。BTB靠近曲细精管基底部,由相邻Sertoli细胞间的多种连接组成,包括紧密连接、特化连接与缝隙连接^[13]。BTB在形态上远比其他屏障(如血脑屏障、视网膜屏障)复杂,后者仅由上皮细胞间的紧密连接组成。BTB的复杂连接严格限制分子和细胞通过,为精子发生提供合适的微环境^[14]。睾丸免疫豁免状态最初归因于BTB将抗原与免疫系统隔开,但是后来发现,位于BTB外部的睾丸间质也具有免疫豁免特性。而且,虽然BTB隔离了大部分生精细胞,但精原细胞和前细线期精母细胞位于BTB外部,且表达具有免疫原性的物质。实际上,免疫豁免并不需要一个完整的睾丸,而是一些

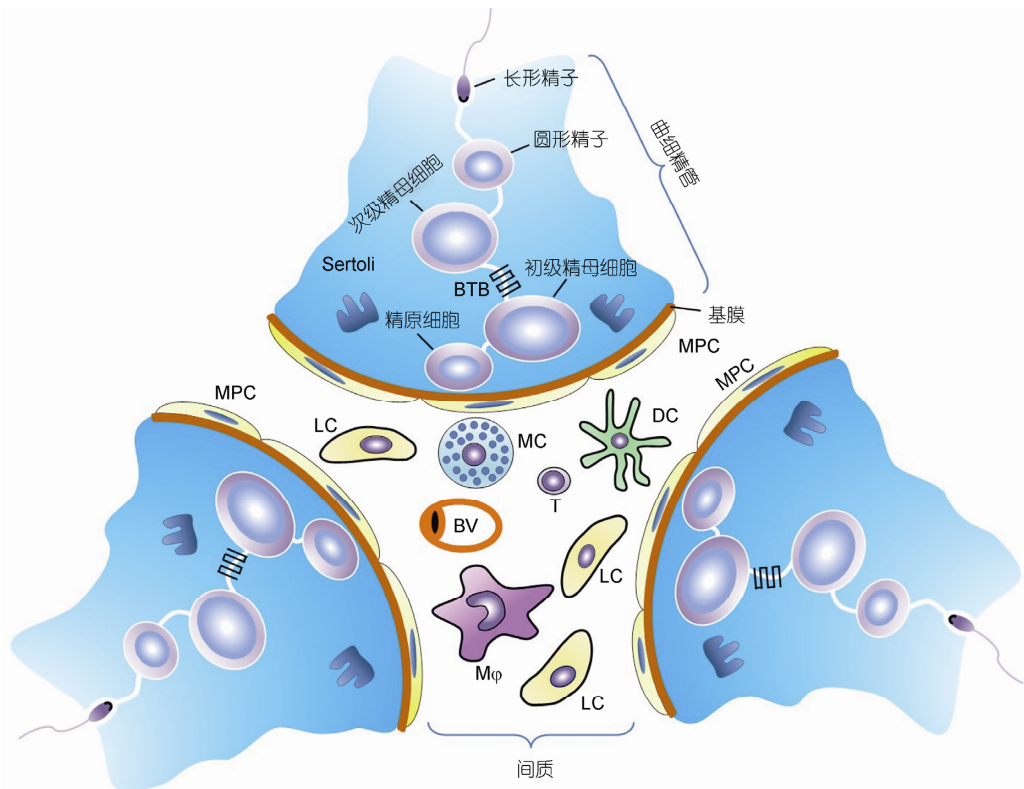


图 1 (网络版彩色)睾丸组织结构与细胞组成示意图

BTB, 血睾屏障; LC, Leydig 细胞; MC, 肥大细胞; MPC, 肌样管周细胞; DC, 树突细胞; T, T 淋巴细胞; BV, 血管; Mφ, 巨噬细胞

睾丸细胞可以抑制免疫反应. 研究比较清楚的是 Sertoli 细胞具有免疫抑制功能, 有助于共移植物的存活^[15]. 必须说明的是, 睾丸免疫豁免并不表示睾丸内不发生免疫反应, 而是系统性免疫反应的水平较低.

2.2 免疫豁免的细胞学基础

睾丸由多种免疫细胞和睾丸特异细胞组成(图 1). 巨噬细胞是睾丸中主要的免疫细胞, 位于睾丸间质中. 睾丸特异细胞包括 Leydig 细胞、Sertoli 细胞、管周肌样细胞和处于不同分化阶段的生精细胞. 越来越多的证据显示免疫细胞与睾丸特异细胞在维持免疫豁免中共同发挥作用.

(1) 睾丸中的免疫细胞. 虽然睾丸是一个典型的免疫豁免组织, 但它与淋巴管相通, 因此睾丸间质中有多种免疫细胞, 包括大量巨噬细胞及少量 T 淋巴细胞、树突状细胞和肥大细胞(图 1). 这些免疫细胞在维持免疫豁免中发挥重要作用. 巨噬细胞占睾丸间质免疫细胞的大多数. 生理状态下, 巨噬细胞占大鼠睾丸间质细胞的 20%~25%. 睾丸巨噬细胞可以分

为 2 个亚群: 一类可被抗体 ED2 识别, 称之为 ED2 细胞, 约占睾丸巨噬细胞的 80%, 为驻留在睾丸的细胞; 另一类为 ED1 细胞, 约占 20%, 为新迁移来的外周单核/巨噬细胞. 在大鼠睾丸炎模型中, 这 2 种巨噬细胞的比例发生改变, ED1 细胞比例升高^[16]. 临床研究发现, 在许多不育患者的睾丸中, 巨噬细胞的数量增加, 说明睾丸巨噬细胞数量与正常精子发生相关^[17]. 睾丸巨噬细胞可以调节 Leydig 细胞的分化及雄激素合成^[18]; 另外, 睾丸巨噬细胞通过分泌细胞因子调节 Sertoli 细胞的功能和精子发生^[19]. 与其他组织巨噬细胞相比, 睾丸巨噬细胞炎症反应较弱, 这有利于维持睾丸的免疫豁免环境^[20,21]. 树突状细胞(DC)是抗原递呈细胞, 可以诱导淋巴细胞的激活与分化. DC 在激活淋巴细胞对外来抗原免疫反应的同时, 也抑制 T 细胞对自身抗原的反应. DC 仅占正常大鼠睾丸间质细胞的很小比例(每个成年大鼠睾丸约 1×10^5 个 DC), 是巨噬细胞的 1/10 左右, 由于 DC 数量少, 不太受人关注. 在实验诱导自身免疫睾丸炎(EAO)模型中, 睾丸中 DC 数量明显上升^[22], 表明 DC

可能参与自身免疫睾丸炎的发生、发展及病理形成。可能是由于维持免疫豁免的不成熟 DC 被自身抗原活化,进而激活自身反应性 T 细胞,促进自身免疫反应^[23]。睾丸与淋巴管相通,所以淋巴细胞可以进入睾丸。淋巴细胞约占成年大鼠睾丸免疫细胞的 15%,而且主要是 CD8⁺细胞,少数为 CD4⁺细胞^[24],未发现 B 细胞。在 EAO 模型和自身免疫的不育患者中,睾丸淋巴细胞数量增加^[25]。在 EAO 初期,CD4⁺和 CD8⁺细胞数量显著增加,随着 EAO 逐渐严重,CD4⁺细胞数量减少,CD8⁺细胞数量则维持不变^[26]。值得关注的是,睾丸淋巴细胞中包含调节性 T 细胞(Treg),而 Treg 具有很强的免疫抑制功能,最近研究显示 Treg 参与调节精子抗原的免疫耐受^[27]。睾丸间质中还有一定数量的肥大细胞,哺乳动物睾丸中的肥大细胞参与调控 Leydig 细胞的激素合成^[28],睾丸肥大细胞数量增多与男性不育有关^[29]。在睾丸炎中,肥大细胞分泌丝氨酸胰蛋白酶(STase),通过蛋白酶激活受体 2(PAR2)促进管周肌样细胞的增殖及胶原的合成,可导致睾丸纤维化,形成肉芽肿,这是不育患者睾丸的常见特征^[30]。EAO 睾丸中肥大细胞的数量比正常睾丸高出 10 倍,且聚集在肉芽肿周围,表明肥大细胞参与睾丸的炎症反应,阻止肥大细胞激活,可能有助于维持睾丸的免疫平衡。

(2) 睾丸特异细胞。越来越多的证据显示,除了免疫细胞外,占绝大多数的睾丸特异细胞也具有免疫调节功能,在维持睾丸免疫豁免中发挥重要作用。Leydig 细胞是睾丸间质中的主要细胞,约占间质细胞的 80%。Leydig 细胞的主要功能是合成雄激素,雄激素具有免疫抑制功能,与性别间的免疫差异有关^[31]。阻断 Leydig 细胞产生雄激素会导致睾丸内移植迅速被排斥,表明雄激素在免疫豁免中起重要作用。睾丸内睾酮浓度是血液中浓度的 10 倍以上,远多于正常精子发生所需,局部高浓度的睾酮可能参与维持免疫豁免环境。睾酮通过调控 Sertoli 细胞、Leydig 细胞和管周肌样细胞中免疫调节分子的表达来发挥免疫抑制功能。因为睾丸免疫细胞不表达雄激素受体,所以雄激素不直接调控免疫细胞的功能。雄激素抑制睾丸免疫反应的详细机制需要深入研究。肌样管周细胞(MPC)包围曲细精管,是组成管壁的细胞,具有收缩能力,有助于成熟精子排放。人的 MPC 有多层,而啮齿类动物的 MPC 仅单层, MPC 可以通过分泌细胞因子直接或间接地影响精子发生和睾丸

发育。最近一项研究发现,胎儿睾丸 MPC 表达睾酮受体,受睾酮调控而影响 Sertoli 细胞增殖^[32]。MPC 的免疫调节功能也逐渐被认识,尤其是在 EAO 模型中, MPC 释放大量的炎症调节因子,包括转化生长因子- β (TGF- β)和单核细胞趋化因子(MCP-1), MCP-1 可以募集单核/巨噬细胞进入睾丸。人 MPC 表达 TNF 受体,可以介导白介素-6(IL-6)、环氧酶-2 (COX-2)等炎症因子的表达^[33]。有人推测 MPC 与基膜形成的管壁也具有屏障作用,在免疫豁免中行使功能,尚缺乏令人信服的证据。与其他睾丸细胞相比, MPC 的功能认识较少,值得深入研究。Sertoli 细胞是构成曲细精管上皮的唯一体细胞,呈柱状,从基底部延伸到管腔,为生精细胞分化建立了必需的微环境(图 1)。1993 年就发现了 Sertoli 细胞的免疫抑制功能, Sertoli 细胞可以为同种或异种共移植植物提供免疫保护,使其不被排斥^[15],这也说明 Sertoli 细胞的免疫抑制作用不依赖于形成的物理屏障,而是 Sertoli 细胞通过分泌免疫抑制物质发挥作用。另外, Sertoli 细胞的吞噬功能也与维持睾丸免疫稳态相关,在精子发生过程中大部分生精细胞发生凋亡,所有发育完整的精子,其大部分胞质形成残体脱落。Sertoli 细胞及时吞噬清除凋亡的生精细胞和残体,对于正常精子发生至关重要。Sertoli 细胞的吞噬功能可以重新利用凋亡的生精细胞与残体,我们近期发现凋亡的生精细胞与残体被吞噬后可作为 Sertoli 的能量来源^[34]。另外,吞噬清除凋亡细胞可以防止自身免疫反应,损伤的生精细胞可以释放内源性配体激活 Sertoli 细胞的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)诱发内源性炎症反应^[35]。这种吞噬作用有助于清除自身抗原,避免自身免疫反应。有研究表明 Sertoli 细胞的吞噬缺陷可以破坏免疫耐受,诱发自身免疫睾丸炎^[36]。因此, Sertoli 细胞的吞噬功能在维持睾丸免疫豁免环境中具有重要的意义,这方面的研究才刚刚开始。处于发育过程中的生精细胞占成年睾丸细胞的绝大多数,但生精细胞在睾丸免疫调控中的作用尚未进行广泛研究。早期实验发现生精细胞可以分泌多种炎症因子,包括 IL-1 和 TNF- α 。用 IFN- α 和 IFN- γ 处理精原细胞,可使其产生抗病毒蛋白^[37]。我们近期发现处于不同发育阶段的生精细胞表达多种模式识别受体,可被相应的配体激活,启动天然免疫反应^[38~40],生精细胞的天然免疫功能正逐渐浮现出来,在本文后面的天然免疫系统部分将进一步介绍。

2.3 免疫豁免的分子机制

睾丸细胞分泌多种免疫调节分子,特别是抑制系统性免疫反应的成分,如雄激素、凋亡配体 1(PDL-1)、死亡受体配体(FasL).而且,睾丸细胞表达多种炎症抑制因子,例如 TGF- β 、IL-10、生长停滞特异基因 6(*Gas6*)、维生素 K 依赖蛋白 S(ProS).这些免疫反应抑制系统是目前认识到的睾丸免疫豁免的分子机制(图 2).另外,睾丸细胞还表达多种炎症促进因子,如 IL-1、IL-6、TNF- α 及趋化因子,这些因子对睾丸的病理生理状态具有重要的调节作用.

(1) 睾酮的免疫抑制作用.合成雄激素(主要是睾酮)是 Leydig 细胞的主要功能,睾酮是维持正常精子发生与其他许多生物学功能的重要激素.睾酮也可以抑制系统性免疫反应,这也是不同性别间免疫反应差异的原因之一.睾酮抑制巨噬细胞中 TLR4 的表达^[41],也可以抑制自身免疫疾病的发生^[42].与此相符,促性腺激素释放激素拮抗剂可以明显减少男性睾丸中 Treg 细胞数量,增加 NK 细胞比例^[43],这些数据说明雄激素有利于保持自身免疫豁免.在小鼠 Sertoli 细胞中特异性敲除雄激素受体会破坏睾丸免

疫豁免环境,可能是由于雄激素调节 BTB 的通透性^[44].近期研究证实睾酮抑制大鼠实验性变态反应性睾丸炎的产生^[9],这些结果表明睾酮在维持免疫豁免中发挥作用.值得关注的是,近年来发现几乎所有的睾丸细胞都具有天然免疫功能,雄激素是否抑制睾丸细胞的天然免疫反应值得研究.

(2) 免疫调节因子.多种细胞因子对于维持睾丸正常功能非常重要.这些因子大多属于免疫调节因子,包括炎症因子、趋化因子及炎症抑制因子.主要炎症因子是 IL-1、IL-6 和 TNF- α ,在正常睾丸中有一定表达,并在生理状态下调节睾丸功能.IL-1 是一个重要的炎症因子,IL-1 α 可以调节 BTB 的通透性^[45].IL-1 β 在正常的睾丸中几乎检测不到,但在发生炎症反应时表达迅速上升,可能损伤精子发生^[46].在 EAO 模型中,睾丸巨噬细胞 IL-6 的表达明显上升^[47],而且 ED1 巨噬细胞表达 IL-6 明显高于 ED2 细胞,体外实验发现 IL-6 可以诱导生精细胞凋亡^[48].TNF- α 是重要的炎症因子,在曲细精管中主要由生精细胞产生.但睾丸间质中的巨噬细胞与肥大细胞等,也可以分泌 TNF- α .TNF- α 在正常生理状态下抑制生精细胞凋亡,然而在发生炎症时睾丸中的 TNF- α 水平升高,可诱导生精细胞凋亡^[48].

趋化因子也参与调节睾丸免疫反应.趋化因子是一类促进白细胞浸润到感染部位的低分子量蛋白,可以分为 2 个家族, CCL 趋化因子和 CXCL 趋化因子.在 CCL 家族中, MCP-1 在正常睾丸中表达水平很低,主要表达于 Leydig 细胞和管周肌样细胞中,可被 IL-1、TNF- α 和 IFN- β 诱导.在 EAO 模型中,睾丸液中 MCP-1 水平升高^[49].在 CXCL 家族中,大鼠 Leydig 细胞表达 CXCL10,而 CXCL10 也可以被 IL-1 α 、TNF- α 和 IFN- γ 上调.仙台病毒可以诱导大鼠睾丸巨噬细胞、Sertoli 细胞、Leydig 细胞和管周肌样细胞产生 CXCL1 和 CXCL10^[50].在大鼠生精细胞中未检测到趋化因子,趋化因子通过募集免疫细胞,增强炎症反应.

除了炎症因子与趋化因子外,睾丸细胞还表达多种炎症抑制因子(图 2).例如, TGF- β 主要表达于 Sertoli、Leydig 细胞及 MPC 中,在 Sertoli 细胞保护共移植物逃避免疫排斥中发挥作用^[51].IL-10 是抗炎因子,在 EAO 模型中, IL-10 可以抑制炎症反应和生精细胞损伤^[52].睾丸驻留巨噬细胞产生 IL-10 发挥免疫抑制功能,表明睾丸免疫细胞适应于睾丸免疫豁免

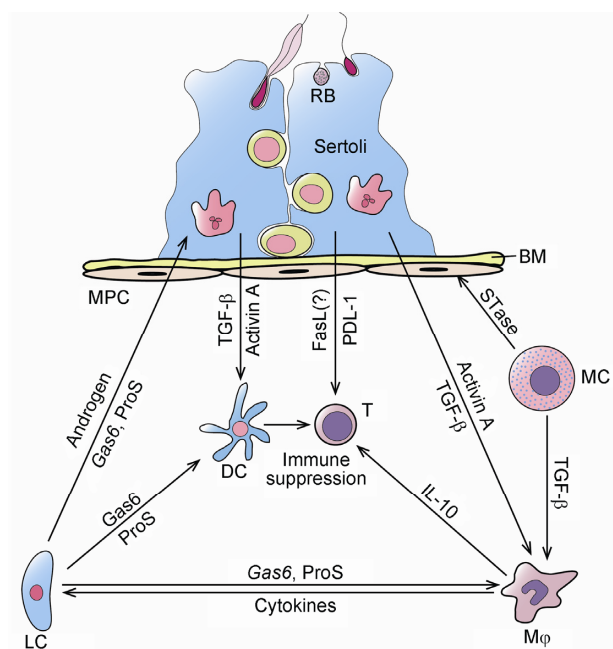


图 2 (网络版彩色)睾丸免疫豁免的分子机制

RB, residual body 残体; BM, 基膜; MPC, 肌样管周细胞; LC, Leydig 细胞; DC, 树突细胞; T, T 淋巴细胞; MC, 肥大细胞; M ϕ , 巨噬细胞; TGF- β , 转化生长因子 β ; FasL, 死亡受体配体; PDL-1, 凋亡配体 1; STase, 丝氨酸胰蛋白酶

环境. Sertoli 细胞产生大量的 Activin A, 可以调节精原细胞的增殖^[53]. Activin A 能够抑制 IL-1 和 IL-6 的表达与活性, 从而抑制炎症反应^[54]. 这些抗炎因子是维持睾丸免疫豁免的重要分子基础.

(3) 免疫负调控系统. 除了抗炎因子外, 多种免疫负调控系统在维持免疫平衡中行使重要功能(图 2). PD-1 是一种跨膜受体, PDL-1 是其功能性配体. T 细胞表达 PD-1, 被 PDL-1 激活后可诱导 T 细胞凋亡, 从而抑制免疫反应. 睾丸组成性表达 PDL-1, 有助于睾丸中的胰岛移植物长时间存活. 说明 PD-1/PDL-1 系统有利于维持睾丸免疫豁免环境^[55]. Fas/FasL 系统是另一种通过诱导 T 细胞凋亡抑制免疫反应的机制^[56]. 早期研究发现, 表达于 Sertoli 的 FasL 可以诱导表达 Fas 的活化淋巴细胞凋亡, 是维持睾丸免疫豁免的重要机制^[57]. 但这一结论受到后来研究的质疑, FasL 的中和抗体并不能缩短小鼠中与 Sertoli 细胞共移植胰岛的存活时间^[58]. 后来有证据表明 FasL 并不在 Sertoli 细胞中表达, 而是表达于生精细胞^[59], FasL 是否在维持曲细精管内的免疫豁免中行使功能尚未有研究报道.

TAM 受体及其配体 Gas6 和 ProS 是近来发现的一个天然免疫负调控系统^[60], 这一系统高水平表达于睾丸中, 参与维持睾丸免疫豁免环境. TAM(Tyro3, Axl 和 Mer)受体是一个受体酪氨酸蛋白激酶家族. 2 个结构相似的维生素 K 依赖的蛋白 Gas6 和 ProS 是 TAM 受体的配体. TAM 三基因敲除(TAM^{-/-})小鼠免疫稳态被破坏, 出现了多种类似自身免疫疾病的表型^[61]. 进一步证实 TAM 信号通路抑制 DC 和巨噬细胞中 TLR 介导的免疫反应^[60]. 我们早期的研究发现 TAM 受体在小鼠 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞中表达, 而 Gas6 和 ProS 主要表达于 Leydig 细胞^[62], TAM 以多种方式调节雄性小鼠的生育能力^[34]. 最近发现 TAM^{-/-}小鼠发生了自身免疫睾丸炎^[63], 这可能是由于 TAM 受体抑制 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞中 TLR 介导的天然免疫反应被破坏^[64,65]. 这些研究表明 Gas6/ProS-TAM 系统在睾丸免疫豁免中可能行使重要功能, 但对其抑制睾丸内系统性免疫反应的可能性尚未研究.

3 睾丸天然免疫系统

尽管睾丸是免疫豁免组织, 但它可能受到来自血液及下游生殖管道的多种病原微生物的入侵, 为

了抵御病原体, 睾丸建立起有效的天然防御机制. 早期研究发现多种睾丸细胞具有抗病毒能力^[66,67]. Leydig 细胞在受到腮腺炎病毒刺激时可以产生抗病毒反应^[68]. 近来发现睾丸细胞表达丰富的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR), 介导针对不同病原体的天然免疫反应, 揭示了睾丸天然免疫反应的机制(表 S1).

PRR 构成了机体的第一道防线, 可以识别多种微生物(包括细菌、真菌、病毒与寄生虫)的保守分子模式, 称之为病原相关模式分子(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 包括蛋白、脂类、糖类及核酸分子. PRR 受到 PAMP 刺激时, 快速启动抵御微生物的天然免疫反应, 并可促进获得性免疫反应^[69]. 目前已发现多种 PRR, 研究比较多的是 TLR, RIG-I 样受体(RIG-I-like receptor, RLR)与 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)^[70]. 在哺乳动物中已发现 13 个 TLR 成员, 可以识别多种 PAMP. 而 RLR 包括 2 个有功能的成员: RIG-I, MDA5, 可被病毒双链 RNA 激活产生抗病毒反应. NLR 是最大的 PRR 家族, 可以感知病原体的多种成分, 介导抗病原体的炎症反应^[71]. 近年来, 我们对 PRR 介导的睾丸天然免疫反应进行了系统的研究, 发现小鼠睾丸中的多种细胞都表达 PRR, 介导睾丸天然反应.

3.1 睾丸中的 TLR

至今对睾丸中 PRR 功能研究比较多的是 TLR. 最早发现几个 TLR 成员在大鼠 Sertoli 细胞中表达, 并能够在相应配体的刺激下启动天然免疫反应^[72]. 后来发现一些 TLR 成员在生精细胞、MPC 及 Leydig 细胞中也有不同程度的表达^[73]. 小鼠的 Sertoli 细胞表达 TLR2-5, 并且可被激活^[74], 而且 Sertoli 细胞中的 TLR 信号通路受 Gas6/ProS-TAM 系统负调控^[64]. 除了 Sertoli 细胞, TLR3 也在 Leydig 细胞、精原与精母细胞中启动天然抗病毒反应^[38], Gas6/ProS-TAM 系统抑制 Leydig 细胞中 TLR3 的信号通路^[65]. 最近发现 TLR11 表达于圆形及长形精子细胞, 并可以启动抗弓形虫及尿道致病菌(UPEC)的天然免疫反应^[40]. 生精细胞的天然免疫功能值得特别关注, 因为生精细胞占睾丸细胞的绝大多数, 而且曲细精管内环境与免疫系统被 BTB 隔离. 但曲细精管内可受到来自下游生殖道微生物的感染, 特别是 UPEC, 占生殖道感染的 90%以上, 是影响男性生殖功能的重要病因, 生

精细胞的天然免疫功能值得深入研究.

3.2 RLR 介导的睾丸天然抗病毒反应

RLR 家族是位于胞质中特异识别病毒双链 RNA (dsRNA) 的 PRR, 也可被化学合成的 dsRNA 类似物 poly(I:C) 激活. 被激活后, RLR 启动细胞的天然抗病毒反应^[75]. RLR 家族包括 3 个成员, RIG-I, MDA5 与 LGP2, 由于 LGP2 缺少启动抗病毒信号通路的结构域, 不能诱导天然免疫反应, 因此只有 RIG-I 与 MDA5 可以启动抗病毒反应. 我们最近发现 RIG-I 与 MDA5 在小鼠 Leydig 细胞中表达水平很高, MDA5 也表达于圆形及长形精子细胞^[39]. poly(I:C) 可以诱导 Leydig 和生精细胞表达 IFN- α 和 IFN- β , 而且可以诱导这些细胞表达多种抗病毒蛋白. 虽然 TLR3 也在 Leydig, 精原与精母细胞中表达, 并且可以被 poly(I:C) 激活, 但在 TLR3 敲除的 Leydig 与生精细胞中, poly(I:C) 仍可以启动天然抗病毒信号通路. 特别是利用 RNAi 干扰 RIG-I 或 MDA5 的表达, 可以显著性降

低 poly(I:C) 诱导的 Leydig 及生精细胞的天然抗病毒反应, 说明 RIG-I 与 MDA5 参与 Leydig 和生精细胞的天然抗病毒反应. 值得关注的是, 尽管多种病毒感染可以干扰人类睾丸功能, 影响男性生育^[76], 但尚未在小鼠身上发现因病毒感染而引起的雄性不育. 是否小鼠的睾丸细胞具有比人类细胞更强的抗病毒能力是个重要的问题, 值得利用人的样本进行证实.

3.3 NLR 在睾丸中的表达

除了 RLR, NLR 是另一类位于胞浆中的 PRR 家族, 目前在人类已发现 20 多个成员, 它们可以识别多种 PAMP^[77]. NLR 在保护机体抵御感染病原体中具有广泛的功能, 有的 NLR (包括 NOD1 与 NOD2) 可以通过激活 NF- κ B 与 MAPK 诱导炎症分子的表达^[78]. 而更多的 NLR 成员作为炎症小体的激活剂, 加工活化炎症因子 IL-1 β 与 IL-18, 参与多种病理生理过程^[79]. NLR 在睾丸中的功能尚未有报道, 我们的初期实验结果证实多个 NLR 成员在不同睾丸细胞中表达

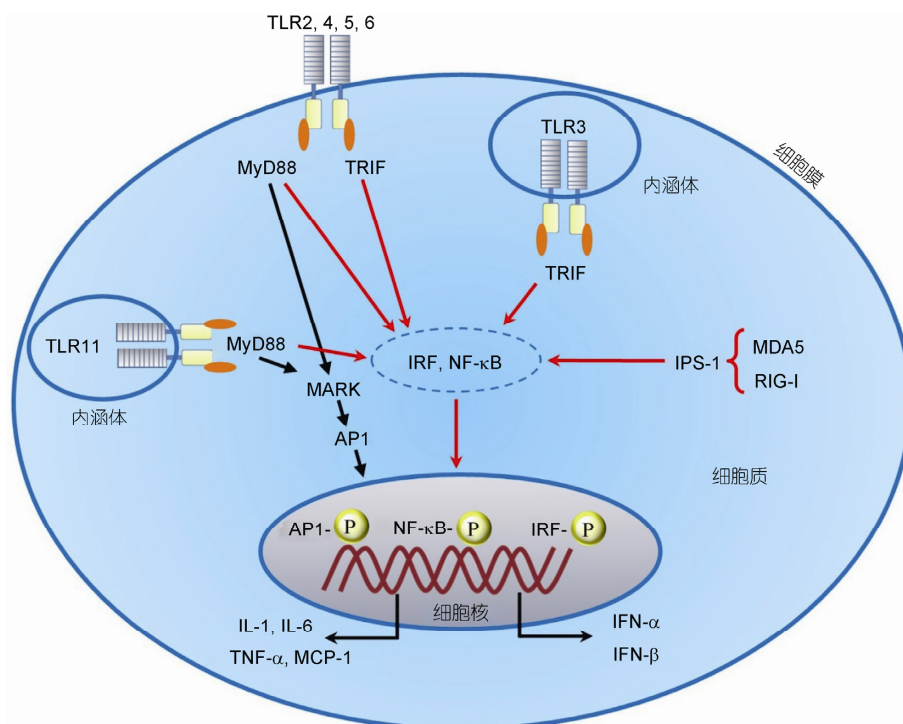


图3 (网络版彩色) 睾丸细胞中的 PRR 及信号通路

位于细胞膜上的 TLR2-6 以及内含体膜上的 TLR3 与 TLR11 在睾丸不同细胞中表达, 并可以被其相应配体激活. 启动 MyD88 (髓样分化因子 88) 与 TRIF (诱导干扰素的接头蛋白) 通路, 激活转录因子 AP-1 (激活蛋白 1), NF- κ B (核因子 κ B) 与 IRF (干扰素调节因子), 从而诱导表达炎症因子 (IL-1, IL-6, TNF- α), 趋化因子 MCP-1 以及 I 型干扰素 (IFN- α/β). 位于 Leydig 及生精细胞胞质中的 MDA5 (黑色素瘤分化相关蛋白 5) 与 RIG-I (视黄酸诱导基因 1) 可被病毒双链 RNA 识别, 通过其接头分子 IPS-1 (干扰素启动子刺激因子 1) 激活 IRF 及 NF- κ B, 诱导干扰素与炎症因子表达

(未发表结果), 预示它们可能参与调节睾丸炎症环境. 特别是 NLRP4 高丰度表达于生精细胞中, 而 NLRP4 的主要功能是抑制抗病毒信号通路^[80], 可能有利于平衡病毒引起的睾丸炎症反应, 我们正在深入研究这种可能性.

睾丸细胞中的 PRR 被激活后, 启动类似于天然免疫细胞(如巨噬细胞与 DC)中的信号通路^[81]. 在睾丸细胞中发现了 PRR 的主要信号通路(图 3). PRR 被激活后, 通过不同的接头分子, 激活丝裂原蛋白激酶(MAPK), 活化蛋白 1(AP1), NF- κ B 及干扰素调节因子(IRF), 诱导多种免疫调节分子的表达, 主要包括炎症因子 IL-1 β , IL-6, TNF- α , 趋化因子 MCP-1 以及 I 型干扰素(IFN- α/β). 这些细胞因子主要通过调节系统免疫反应来抵御入侵的病原体, 也可以调节睾丸特异细胞的天然防御机制, 直接杀伤病原微生物. 睾丸细胞抵御病原体的机制是一个重要的研究方向.

4 结语

虽然睾丸是典型的免疫豁免位点, 但慢性与自身免疫性睾丸炎是男性不育的重要病因之一. 进一

步认识睾丸免疫调控机制可能为免疫相关的男性不育带来新的干预方案, 因此迫切需要深入研究睾丸免疫豁免与睾丸炎产生的机制. 近来揭示了外源及内源性 PAMP 可以激活睾丸细胞的 PRR, 启动睾丸局部的炎症反应, 天然免疫的负调节机制有助于维持睾丸免疫豁免稳态, 这是今后研究的重要内容. 以往对睾丸免疫调节的研究多集中于免疫细胞的作用, 目前已认识到睾丸特异细胞(包括体细胞和生殖细胞)也具有天然免疫功能. 这有利于克服免疫豁免环境, 有效抵御入侵的病原体. 但天然免疫反应产生的炎症介质可能对组织自身造成损伤, 睾丸中由非免疫细胞产生的炎症因子对生育的影响可能被忽视了, 是亟待澄清的问题. 另外, 我们必须注意到睾丸中内源性 PRR 配体激活的非感染炎症反应, 因为在精子发生过程中大量生精细胞凋亡, 若不能及时清除, 就会释放内源 PRR 配体, 诱导内源性的炎症反应, 可能会引起自身免疫性睾丸炎. 总之睾丸具有特殊的免疫防御机制, 是一个重要的研究领域. 深入理解睾丸天然防御机制以及睾丸天然免疫反应对精子发生的影响, 可能为免疫相关男性不育提供新的防治策略.

参考文献

- 1 Setchell B P. The testis and tissue transplantation: Historical aspects. *J Reprod Immunol*, 1990, 18: 1-8
- 2 Maddocks S, Setchell B P. Recent evidence for immune privilege in the testis. *J Reprod Immunol*, 1990, 18: 9-18
- 3 Bajic P, Selman S H, Rees M A. Voronoff to virion: 1920s testis transplantation and AIDS. *Xenotransplantation*, 2012, 19: 337-341
- 4 Reynaud G. Capacités reproductrices et descendance de poulets ayant subi un transfert de cellules germinales primordiales durant la vie embryonnaire. *Dev Genes Evol*, 1976, 179: 85-110
- 5 Brinster R L, Zimmermann J W. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 11298-11302
- 6 Sand K. Experiments on the internal secretion of the sexual glands, especially on experimental hermaphroditism. *J Physiol*, 1919, 53: 257-263
- 7 Selawry H. Islet transplantation to immunoprivileged sites. *Pancreatic Islet Transplant*, 1994, 2: 75-86
- 8 Tung K S, Teuscher C, Meng A L. Autoimmunity to spermatozoa and the testis. *Immunol Rev*, 1981, 55: 217-255
- 9 Fijak M, Schneider E, Klug J, et al. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: Evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *J Immunol*, 2011, 186: 5162-5172
- 10 Barker C F, Billingham R E. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol*, 1977, 25: 1-54
- 11 Meinhardt A, Hedger M P. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 335: 60-68
- 12 Li N, Wang T, Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol*, 2012, 3: 152
- 13 Wong C H, Cheng C Y. The blood-testis barrier: Its biology, regulation, and physiological role in spermatogenesis. *Curr Top Dev Biol*, 2005, 71: 263-296
- 14 Mital P, Hinton B T, Dufour J M. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod*, 2011, 84: 851-858
- 15 Mital P, Kaur G, Dufour J M. Immunoprotective sertoli cells: Making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction*, 2010, 139: 495-504

- 16 C R. Managing risk: From the inside looking out. *Crim Behav Ment Health*, 2006, 16: 142–145
- 17 Frungieri M B, Calandra R S, Lustig L, et al. Number, distribution pattern, and identification of macrophages in the testes of infertile men. *Fertil Steril*, 2002, 78: 298–306
- 18 Hutson J C. Physiologic interactions between macrophages and Leydig cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006, 231: 1–7
- 19 Cohen P E, Nishimura K, Pollard J W. Macrophages: Important accessory cells for reproductive function. *J Leukoc Biol*, 1999, 66: 765–772
- 20 Hedger M P. Macrophages and the immune responsiveness of the testis. *J Reprod Immunol*, 2002, 57: 19–34
- 21 Bhushan S, Hossain H, Lu Y, et al. Uropathogenic *E. coli* induce different immune response in testicular and peritoneal macrophages: Implications for testicular immune privilege. *PLoS One*, 2011, 6: e28452
- 22 Sanchez J F, Crooks D R, Lee C T, et al. GABAergic lineage differentiation of AF5 neural progenitor cells *in vitro*. *Cell Tissue Res*, 2006, 324: 1–8
- 23 Fijak M, Bhushan S, Meinhardt A. Immunoprivileged sites: The testis. *Methods Mol Biol*, 2011, 677: 459–470
- 24 Hedger M P, Meinhardt A. Local regulation of T cell numbers and lymphocyte-inhibiting activity in the interstitial tissue of the adult rat testis. *J Reprod Immunol*, 2000, 48: 69–80
- 25 Lustig L, Lourtau L, Doncel G F. Phenotypic characterization of lymphocytic cell infiltrates into the testes of rats undergoing autoimmune orchitis. *Int J Androl*, 1993, 16: 279–284
- 26 Jacobo P, Guazzone V A, Lustig L. Differential changes in CD4⁺ and CD8⁺ effector and regulatory T lymphocyte subsets in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis. *J Reprod Immunol*, 2009, 81: 44–54
- 27 Wheeler K, Tardif S, Rival C, et al. Regulatory T cells control tolerogenic versus autoimmune response to sperm in vasectomy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 7511–7516
- 28 Aguilar R, Anton F, Gaytan F. Testicular serotonin is related to mast cells but not to Leydig cells in the rat. *J Endocrinol*, 1995, 146: 15–21
- 29 Hussein M R, Abou-Deif E S, Bedaiwy M A, et al. Phenotypic characterization of the immune and mast cell infiltrates in the human testis shows normal and abnormal spermatogenesis. *Fertil Steril*, 2005, 83: 1447–1453
- 30 Iosub R, Klug J, Fijak M, et al. Development of testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2. *J Pathol*, 2006, 208: 686–698
- 31 Cutolo L M, Sulli A, Capellino S, et al. Sex hormones influence on the immune system: Basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 2004, 13: 635–638
- 32 Scott H M, Hutchison G R, Mahood I K, et al. Role of androgens in fetal testis development and dysgenesis. *Endocrinology*, 2007, 148: 2027–2036
- 33 Schell C, Albrecht M, Mayer C, et al. Exploring human testicular peritubular cells: Identification of secretory products and regulation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology*, 2008, 149: 1678–1686
- 34 Chen Y, Wang H, Qi N, et al. Functions of TAM RTKs in regulating spermatogenesis and male fertility in mice. *Reproduction*, 2009, 138: 655–666
- 35 Zhang X, Wang T, Deng T, et al. Damaged spermatogenic cells induce inflammatory gene expression in mouse Sertoli cells through the activation of Toll-like receptors 2 and 4. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 365: 162–173
- 36 Pelletier R M, Yoon S R, Akpovi C D, et al. Defects in the regulatory clearance mechanisms favor the breakdown of self-tolerance during spontaneous autoimmune orchitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296: R743–R762
- 37 Melaine N, Lienard M O, Guillaume E, et al. Production of the antiviral proteins 2'5'oligoadenylate synthetase, PKR and Mx in interstitial cells and spermatogonia. *J Reprod Immunol*, 2003, 59: 53–60
- 38 Wang T, Zhang X, Chen Q, et al. Toll-like receptor 3-initiated antiviral responses in mouse male germ cells *in vitro*. *Biol Reprod*, 2012, 86: 106
- 39 Zhu W, Chen Q, Yan K, et al. RIG-I-like receptors mediate innate antiviral response in mouse testis. *Mol Endocrinol*, 2013, 27: 1455–1467
- 40 Chen Q, Zhu W, Liu Z, et al. Toll-like receptor 11-initiated innate immune response in male mouse germ cells. *Biol Reprod*, 2014, doi: 10.1095/biolreprod.113.114421
- 41 Rettew J A, Huet-Hudson Y M, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod*, 2008, 78: 432–437
- 42 Cutolo M. Androgens in rheumatoid arthritis: When are they effectors? *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: 126
- 43 Page S T, Plymate S R, Bremner W J, et al. Effect of medical castration on CD4⁺ CD25⁺ T cells, CD8⁺ T cell IFN- γ expression, and NK cells: A physiological role for testosterone and/or its metabolites. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290: E856–E863

- 44 Meng J, Greenlee A R, Braun R E. Sertoli cell-specific deletion of the androgen receptor compromises testicular immune privilege in mice. *Biol Reprod*, 2011, 85: 254–260
- 45 Sarkar O, Mathur P P, Mruk D D. Interleukin 1 alpha (IL1A) is a novel regulator of the blood-testis barrier in the rat. *Biol Reprod*, 2008, 78: 445–454
- 46 Potashnik H, Elhija M A, Lunenfeld E, et al. Interleukin-6 expression during normal maturation of the mouse testis. *Eur Cytokine Netw*, 2005, 16: 161–165
- 47 Rival C, Theas M S, Lustig L. Interleukin-6 and IL-6 receptor cell expression in testis of rats with autoimmune orchitis. *J Reprod Immunol*, 2006, 70: 43–58
- 48 Theas M S, Rival C, Lustig L. Tumour necrosis factor-alpha released by testicular macrophages induces apoptosis of germ cells in autoimmune orchitis. *Hum Reprod*, 2008, 23: 1865–1872
- 49 Guazzone V A, Rival C, Lustig L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in experimental autoimmune orchitis. *J Reprod Immunol*, 2003, 60: 143–157
- 50 Aubry F, Habasque C, Samson M. Expression and regulation of the CXC-chemokines, GRO/KC and IP-10/mob-1 in rat seminiferous tubules. *Eur Cytokine Netw*, 2000, 11: 690–698
- 51 Suarez-Pinzon W, Korbitt G S, Rabinovitch A. Testicular sertoli cells protect islet beta-cells from autoimmune destruction in NOD mice by a transforming growth factor-beta1-dependent mechanism. *Diabetes*, 2000, 49: 1810–1818
- 52 Watanabe M, Kashiwakura Y, Kusumi N, et al. Adeno-associated virus-mediated human IL-10 gene transfer suppresses the development of experimental autoimmune orchitis. *Gene Ther*, 2005, 12: 1126–1132
- 53 Meehan T, Schlatt S, O'Bryan M K, et al. Regulation of germ cell and Sertoli cell development by activin, follistatin, and FSH. *Dev Biol*, 2000, 220: 225–237
- 54 Phillips D J, de Kretser D M, Hedger M P. Activin and related proteins in inflammation: Not just interested bystanders. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20: 153–164
- 55 Cheng X, Dai H, Dai Z. Interaction of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 contributes to testicular immune privilege. *Transplantation*, 2009, 87: 1778–1786
- 56 Dhein J, Walczak H, Krammer P H. Autocrine T-cell suicide mediated by APO-1/(Fas/CD95). *Nature*, 1995, 373: 438–441
- 57 Bellgrau D, Gold D, Duke R C. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature*, 1995, 377: 630–632
- 58 Korbitt G S, Suarez-Pinzon W L, Rabinovitch A. Testicular Sertoli cells exert both protective and destructive effects on syngeneic islet grafts in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, 2000, 43: 474–480
- 59 D'Alessio A, Riccioli A, Ziparo E. Testicular FasL is expressed by sperm cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 3316–3321
- 60 Lemke G, Rothlin C V. Immunobiology of the TAM receptors. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 327–336
- 61 Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. *Science*, 2001, 293: 306–311
- 62 Wang H, Chen Y, Ge Y, et al. Immunoexpression of Tyro 3 family receptors—Tyro 3, Axl, and Mer—and their ligand Gas6 in postnatal developing mouse testis. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53: 1355–1364
- 63 Zhang Y, Li N, Chen Q, et al. Breakdown of immune homeostasis in the testis of mice lacking Tyro3, Axl and Mer receptor tyrosine kinases. *Immunol Cell Biol*, 2013, 91: 416–426
- 64 Sun B, Qi N, Shang T, et al. Sertoli cell-initiated testicular innate immune response through toll-like receptor-3 activation is negatively regulated by Tyro3, Axl, and mer receptors. *Endocrinology*, 2010, 151: 2886–2897
- 65 Shang T, Zhang X, Wang T, et al. Toll-like receptor-initiated testicular innate immune responses in mouse Leydig cells. *Endocrinology*, 2011, 152: 2827–2836
- 66 Dejuq N, Chousterman S, Jegou B. The testicular antiviral defense system: Localization, expression, and regulation of 2'5' oligoadenylate synthetase, double-stranded RNA-activated protein kinase, and Mx proteins in the rat seminiferous tubule. *J Cell Biol*, 1997, 139: 865–873
- 67 Dejuq N, Lienard M O, Jegou B. Expression of interferons-alpha and -gamma in testicular interstitial tissue and spermatogonia of the rat. *Endocrinology*, 1998, 139: 3081–3087
- 68 Le Tortorec A, Denis H, Dejuq-Rainsford N. Antiviral responses of human Leydig cells to mumps virus infection or poly I:C stimulation. *Hum Reprod*, 2008, 23: 2095–2103
- 69 Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010, 327: 291–295
- 70 Mantovani A, Cassatella M A, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 519–531
- 71 Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805–820

- 72 Riccioli A, Starace D, Galli R, et al. Sertoli cells initiate testicular innate immune responses through TLR activation. *J Immunol*, 2006, 177: 7122–7130
- 73 Bhushan S, Tchatalbachev S, Klug J, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* block MyD88-dependent and activate MyD88-independent signaling pathways in rat testicular cells. *J Immunol*, 2008, 180: 5537–5547
- 74 Wu H, Wang H, Xiong W, et al. Expression patterns and functions of toll-like receptors in mouse sertoli cells. *Endocrinology*, 2008, 149: 4402–4412
- 75 Loo Y M, Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity*, 2011, 34: 680–692
- 76 Schuppe H C, Meinhardt A, Allam J P, et al. Chronic orchitis: A neglected cause of male infertility? *Andrologia*, 2008, 40: 84–91
- 77 Kanneganti T D, Lamkanfi M, Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*, 2007, 27: 549–559
- 78 Park J H, Kim Y G, McDonald C, et al. RICK/RIP2 mediates innate immune responses induced through Nod1 and Nod2 but not TLRs. *J Immunol*, 2007, 178: 2380–2386
- 79 Strowig T, Henao-Mejia J, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature*, 2012, 481: 278–286
- 80 Cui J, Li Y, Liu D. NLRP4 negatively regulates type I interferon signaling by targeting the kinase TBK1 for degradation via the ubiquitin ligase DTX4. *Nat Immunol*, 2012, 13: 387–395
- 81 Beutler B A. TLRs and innate immunity. *Blood*, 2009, 113: 1399–1407

Immune privilege and innate immunity in the testis

ZHU WeiWei, ZHAO ShuTao, XUE ShePu & HAN DaiShu

Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China

Orchitis is one of the etiological factors of male infertility. The testis is a remarkable immune privileged organ and represents a special immunological environment. Immune privilege implies a small number of tissues in the body where allo- and auto-antigens are tolerated to prevent tissue damage and dysfunction by the systemic immune response. Immune privileged sites in mammals include the testis, brain, eyes and pregnant uterus. The two main functions of the testis are sperm production and androgen synthesis. Since the production of mature sperm occurs exclusively post-puberty, long after immune competence is established during fetal and early neonatal life, a large number of auto-antigens synthesized by germ cells are immunogenic. However, these germ cell auto-antigens do not induce immune responses within the testis, because of “immune privilege”. Testicular immune privilege status is maintained by a combination of physical structures, testicular cell properties and local immune suppressive molecules. However, the testis can be infected by invading microbial pathogens. To overcome immune privilege and mount an appropriate local immune response to protect the testis from infection, tissue-specific cells have adopted effective innate immune functions against invading pathogens. Balance of the testicular immunological environment is necessary for tissue functions. Breakdown of immune homeostasis in the testis may lead to chronic orchitis, a significant etiological factor for male infertility. The mechanisms underlying testicular immune privilege and innate immunity are important issues in the field of reproductive biology. This review highlights the progress of studies on these issues, and outlines topics that are worthy of further investigation.

male infertility, testis, immune privilege, innate immunity

doi: 10.1360/N972014-00041

补充材料

表 S1 鼠类睾丸细胞中的 PRR 及其功能

本文的以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.



表 S1 鼠类睾丸细胞中的 PRR 及其功能

细胞	PRR	配体	信号通路	诱导免疫分子	文献
Sertoli	TLR2	细菌脂多糖, 内源配体	NF- κ B MAPK	TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1	[34, 71, 73]
	TLR3	poly(I:C)	IRF3	TNF- α , IL-6, IFN- α , IFN- β	[63, 71]
	TLR4	LPS, 内源配体	NF- κ B, MAPK, IRF3	TNF- α , IL-1 β , IL-6, MCP-1, IFN- α , IFN- β	[34, 71, 73]
	TLR5	细菌鞭毛素	NF- κ B, MAPK	TNF- α , IL-1, IL-6, MCP-1	[73]
	TLR6		NF- κ B, MAPK	TNF- α , IL-1, IL-6	[73]
Leydig	TLR3	poly(I:C)	IRF3	TNF- α , IL-6, IFN- α , IFN- β 抗病毒蛋白	[64]
	TLR4	LPS	NF- κ B IRF3	TNF- α , IL-1 β , IL-6 IFN- α , IFN- β	[64]
	RIG-I	poly(I:C)	IRF3	IFN- β , TNF- α , IL-6 抗病毒蛋白	[38]
	MDA5	poly(I:C)	IRF3 NF- κ B	IFN- β , TNF- α , IL-6 抗病毒蛋白	[38]
生殖细胞 精原/精母 圆形/长形精子	TLR3	poly(I:C)	IRF3 NF- κ B	IFN- α , IFN- β , TNF- α , IL-6 抗病毒蛋白	[37]
	TLR11	Profillin UPEC	NF- κ B, MAPK IRF3	TNF- α , IL-6, MCP-1 IL-12, IFN- β , IFN- γ	[39]
	MDA5	poly(I:C)	IRF3	IFN- β , TNF- α , IL-6 抗病毒蛋白	[37]