

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.01.011

· 文献综述 ·

黏膜相关恒定 T 细胞在肝纤维化中的作用研究进展*

张子力 胡德胜 朱锐[△]

华中科技大学同济医学院附属协和医院中西医结合科, 武汉 430022

关键词 黏膜相关恒定 T 细胞; 肝纤维化; 综述; 研究进展**中图分类号** R575 **文献标志码** A

肝纤维化是各种致病因素(包括病毒感染、酗酒、非酒精性脂肪肝、寄生虫等)引起的慢性肝损伤所共有的病理改变,是发生肝硬化的必经关键环节。长期的肝脏慢性炎症在经历肝纤维化和肝硬化阶段后会最终导致肝癌的发生^[1]。我国是乙肝大国,肝硬化的发病率高,延缓、阻断或逆转肝纤维化是防治肝硬化及肝癌的重要策略。去除病因在肝纤维化治疗中具有重要作用,然而病因治疗并不能完全代替抗纤维化治疗。目前在肝纤维化的治疗方面仍然缺乏突破性的药物。对肝纤维化发病机制的深入研究与探索将能更好地指导药物开发和临床决策。黏膜相关恒定 T 细胞(mucosal-associated invariant T cell, MAIT)作为非经典固有淋巴细胞近年来受到广泛关注;而肝脏是生理状态下 MAIT 丰度最高的器官,最新研究表明 MAIT 高度参与肝纤维化的病理过程。本文就 MAIT 在肝纤维化中的作用及研究进展进行综述如下。

1 肝纤维化概述

肝纤维最为显著的病理特征是细胞外基质异常累积所形成的纤维瘢痕,这些病理性纤维组织主要由交联的 I 型和 III 型胶原构成,其替代了在慢性炎症中受损的肝组织。肝毒素形成和胆汁淤积是肝纤维化最根本的损伤表现。前者主要来源于乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染、酒精及包括非酒精性脂肪性肝炎在内的代谢综合征;后者主要产生于原发性或继发性胆管炎、原发性硬化性胆管炎和胆道闭锁^[1]。

多种分子机制参与肝纤维化的发生,如慢性肝细胞损伤、上皮和内皮屏障破坏、炎症因子的释放、骨髓来源炎症细胞的招募、肝脏肌成纤维细胞的活化

等^[2]。目前抗肝纤维化的治疗主要针对病因和不同病理阶段,包括抗病毒治疗,如 IL-4/IL-13 双抗、LPA1 拮抗剂等,其中 PPAR γ 激动剂、LOXL2 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂对肝纤维化的治疗作用已得到临床试验的验证^[3-4]。

2 肝脏系免疫器官及其特点

肝脏系重要的免疫器官这一观点近年来得到广泛认可。大量的免疫细胞定居于肝脏中,同时由于肝脏血管极为丰富,血流缓慢,血管内皮间隙通透性强,有利于血液和肝细胞进行充分的接触。肝门静脉来自肠道的静脉血输入肝血窦,其中包含丰富的抗原和内毒素;同时肝脏毛细血管系统上包含多种具有抗原提呈能力的细胞,包括肝窦内皮细胞、库否细胞(Kupffer cells)和肝树突状细胞。肝脏内多种生物学机制在维持免疫耐受中发挥重要作用,而肝脏的免疫耐受在临床上亦是肝移植的免疫学基础^[5]。

肝脏的另一重要特征是其包含大量非传统淋巴细胞,包括肝脏驻留 NK 细胞、NKT 细胞、MAIT 细胞等。如肝脏驻留 NK 细胞(也称为肝脏 ILC1)在发育起源、表型和功能上与传统循环 NK 细胞存在诸多差异^[6]。人肝组织与小鼠肝脏组织相比具有更多的 NK 细胞,其高表达 CD69,可分泌颗粒酶 B、IFN- γ 、TNF 与 GM-CSF^[7]。这些细胞可穿过肝血窦的网状内皮结构,与肝细胞、库否细胞形成直接接触,对于维持肝脏免疫耐受及应对外界感染具有重要作用。

3 MAIT 概述及其与肝纤维化的关系

MAIT 作为非经典固有样淋巴细胞,因其在人体的丰度高、激活方式独特、兼具 T 细胞和固有样淋巴细胞特性等特点,近年来在免疫领域受到广泛关注。MAIT 因最初发现在肠道等黏膜部位而被命名为“黏膜相关”,然而后来研究表明其在非黏膜部位亦存在

* 湖北省自然科学基金一般面上项目(No. 2019CFB711)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: zhurui19830108@163.com

较高丰度,在人体肝脏中占 T 细胞的 40%,在人外周血中占 T 细胞的 10%,通常以 CD3⁺γδ-CD4⁻CD161⁺Vα7.2⁺ 作为其细胞标记。在生理条件下,MAIT 在维持上皮黏膜屏障完整性,抵御细菌、病毒感染中发挥重要作用,且能分泌 IL-17、颗粒酶 B、IFN-γ、TNF 等多种炎症因子。鉴于其相对局限的 TCR 克隆,其数量要远高于单一克隆的经典 αβ T 细胞,在受到特定抗原激活后能在短时间能激发显著的免疫学效应^[8]。

近年来,多项高质量的临床研究揭示了 MAIT 在各种病因所致肝纤维化中具有突出作用^[9-13]。肝纤维化患者外周血和肝组织内 MAIT 表型发生显著改变,表现在数量减少与功能耗竭等方面。丙肝感染所致的肝纤维化患者血液和肝组织中的 MAIT 数量均显著低于正常对照,重度肝纤维化患者循环 MAIT 数量进一步降低,且不能有效响应 IL-12/IL-18 的刺激而分泌 IFN-γ、颗粒酶 B 等杀伤病毒感染的细胞因子,表现出细胞耗竭,从而使病毒感染损伤所致的肝纤维化加重^[10]。此外在组织学上也发现 MAIT 数量与肝脏炎症和纤维化程度呈明显负相关,肝纤维化组织中 MAIT 数量减少的同时细胞定位也发生显著改变。正常组织中的 MAIT 细胞主要分布于肝血窦中,而肝纤维化组织中 MAIT 主要分布于纤维隔下的间叶细胞区,并与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化后转分化形成的 α-SMA⁺ 肌成纤维细胞在空间上紧密连接^[12]。在接受抗病毒治疗后,MAIT 在肝脏中的数量得到恢复,细胞活化和细胞毒性显著降低,肝脏纤维化得到显著控制,提示 MAIT 是治疗肝纤维化的重要靶点^[9]。在 HBV 感染、HIV/HCV 感染、酒精性及自身免疫性肝病相关的肝纤维化患者中均观察到了 MAIT 数量的减少、功能耗竭,且高表达多种活化和耗竭的细胞标记,如 CD38、HLA-DR、CTLA-4、TIM-3 等,并且 MAIT 功能紊乱与肝纤维有显著相关性,提示 MAIT 功能紊乱是各种病因所致肝纤维化中的普遍现象。然而具体导致 MAIT 紊乱的因素和潜在机制还尚未清楚。

4 MAIT 促肝纤维化的有关机制

多种细胞参与了肝纤维的动态发展过程,包括 HSC、巨噬细胞等多种炎症细胞。研究表明,MAIT 可通过直接细胞接触、间接分泌细胞因子等途径与多种炎症细胞联系;其作为“枢纽”细胞,促进肝纤维化发展。尽管在肝纤维化中 MAIT 表现出细胞耗竭表型,但体外研究表明,长时程、反复的 IL-12 刺激可显著上调 RORγt 的表达,并诱导分泌大量 IL-17。IL-

17A 作为促纤维化细胞因子,可显著刺激 HSC 活化。MAIT 与 hHSCs 共培养发现,MAIT 有效诱导 hHSCs 表达 Acta2、胶原酶-1、赖氨酰氧化酶(LOX)、金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、IL-1、IL-6、IL-8 和 CCL2 等多种促炎因子;阻断 IL-17RA 信号,或者以 Transwell 实验阻断二者细胞接触可降低 hHSCs 炎症表型;说明细胞接触和 IL-17 的分泌是介导 MAIT 活化 hHSC 促肝纤维化的潜在机制^[11-12]。

肝肌成纤维细胞增殖能力强,能响应多种肝损伤刺激并分泌纤维化因子,表达 MAIT 的抗原提呈分子 MR1;使用 MR1 中和抗体可阻断 MAIT 对肌成纤维细胞的增生和炎症因子表达,说明 MAIT 可通过 MR1 诱导促纤维化细胞的增生和活化^[12]。此外 MAIT 还可诱导巨噬细胞释放 IL-6、IL-8 等炎症因子,使免疫细胞向肝脏趋化、聚集,参与肝纤维化发展。因此,MAIT 可通过细胞因子和细胞接触等方式诱导其他细胞的炎症表型,以促进肝纤维化的发展;恢复 MAIT 稳态是阻断肝纤维化的重要节点。

5 菌群代谢产物和直接胆红素诱导 MAIT 紊乱及纤维化发生

菌群代谢产物与 MAIT:肝纤维化患者普遍存在肠道屏障破坏和肠道菌群紊乱,导致异常菌群代谢产物增加,肠道细菌移位,并经肝门静脉循环对肝脏免疫微环境形成持续刺激^[14]。

不同于传统 T 细胞以 MHC 限制方式识别蛋白为主的抗原,MAIT 细胞主要识别由 MR1 分子提呈的小分子代谢物。目前鉴定出经 MR1 提呈的 MAIT 抗原包括 5-OE-RU、5-OP-RU,均来自肠道菌群代谢产物^[15],但无法被人体内宿主细胞合成。研究^[16]显示肠菌还可合成其他未知、较弱的 MAIT 激活代谢物。菌群代谢产物对 MAIT 细胞发育及组织器官内驻留的 MAIT 活化有重要调节作用。在无菌小鼠体内 MAIT 数量显著减少^[17]。且体外实验证实,相比于正常对照,酒精性肝病患者肠道菌群提取物能显著诱导 MAIT 数量降低、过度活化,而对传统 CD3⁺ T 细胞无影响,提示肝纤维化患者肠道菌群某些未知代谢产物可能是诱导 MAIT 紊乱的潜在因素。

直接胆红素与 MAIT:代谢组学研究显示,与正常组织相比,肝纤维化患者肝组织内直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)含量增高与 MAIT 降低显著相关,体外实验进一步证实了 DBIL 可明显诱导 MAIT 细胞凋亡,提示 DBIL 通过影响 MAIT 的数量和功能诱导肝纤维化发生。临床研究显示高 DBIL 的肝纤维

化患者体内 MAIT 细胞上 CD69、HLA-DR、PD-1、CD39 等提示过度活化和细胞耗竭的标记明显增多,同时高水平的 DBIL 损害了 MAIT 增殖能力^[18];提示降低 DBIL 是恢复 MAIT 功能和数量的重要环节。

6 总结与展望

肝脏具有丰富的免疫细胞以及独特的免疫微环境,其作为中枢免疫器官的观点在近年来得到广泛关注。免疫治疗近年来在多种疾病中取得重大突破,以调节肝脏免疫微环境、恢复其正常的免疫稳态来治疗肝脏疾病的思路也得到重视。我国是肝病大国,而肝纤维又是多种肝脏疾病必经的病理阶段,肝纤维的治疗在我国具有重要意义。MAIT 在肝纤维化发生过程中的重要作用被不断揭示,其作为“枢纽细胞”与多种炎症细胞相互作用,促进肝纤维化发展,并受异常菌群代谢产物和直接胆红素的调控。这些机制进一步加深了关于肝纤维化发病机制的理解,以 MAIT 细胞为靶点的干预措施有望为肝纤维化治疗的新切入点。

参 考 文 献

[1] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3):151-166.

[2] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2):209-218.

[3] Ikenaga N, Peng ZW, Vaid KA, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal[J]. *Gut*, 2017, 66(9):1697-1708.

[4] Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Blockade of renin-angiotensin system in antifibrotic therapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(Suppl 1):S93-S95.

[5] Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2):88-110.

[6] Bai L, Vienne M, Tang L, et al. Liver type 1 innate lymphoid cells develop locally via an interferon- γ -dependent loop[J]. *Science*, 2021, 371(6536):eaba4177.

[7] Marquardt N, Béziat V, Nyström S, et al. Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a⁺ NK cells [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6):

2467-2471.

- [8] Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, et al. The biology and functional importance of MAIT cells[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9):1110-1128.
- [9] Bolte FJ, O'Keefe AC, Webb LM, et al. Intra-hepatic depletion of mucosal-associated invariant T cells in hepatitis C virus-induced liver inflammation[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1392-1403.
- [10] Beudeker BJB, van Oord GW, Arends JE, et al. Mucosal-associated invariant T-cell frequency and function in blood and liver of HCV mono- and HCV/HIV co-infected patients with advanced fibrosis[J]. *Liver Int*, 2018, 38(3):458-468.
- [11] Böttcher K, Rombouts K, Saffioti F, et al. MAIT cells are chronically activated in patients with autoimmune liver disease and promote profibrogenic hepatic stellate cell activation[J]. *Hepatology*, 2018, 68(1):172-186.
- [12] Hegde P, Weiss E, Paradis V, et al. Mucosal-associated invariant T cells are a profibrogenic immune cell population in the liver[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2146.
- [13] Niehaus CE, Strunz B, Cornillet M, et al. MAIT cells are enriched and highly functional in ascites of patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2020, 72(4):1378-1393.
- [14] 罗万蓉, 蒋香梅, 邬碧波, 等. 肠道菌群强化改善方案对乙型肝炎肝硬化患者肝纤维化程度、肠道通透性指标及炎症细胞因子的影响[J]. *肝脏*, 2019, 24(2):178-181.
- [15] Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett AJ, et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells[J]. *Nature*, 2012, 491(7426):717-723.
- [16] Corbett AJ, Eckle SBG, Birkinshaw RW, et al. T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways [J]. *Nature*, 2014, 509(7500):361-365.
- [17] Constantinides MG, Link VM, Tamoutounour S, et al. MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair[J]. *Science*, 2019, 366(6464):eaax6624.
- [18] Liu Y, Zhu P, Wang W, et al. MAIT cell dysregulation correlates with conjugated bilirubin level in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2021, 73(5):1671-1687.

(收稿日期:2021-08-11)