

# 自然杀伤性T细胞在肝脏疾病中的作用与机制研究进展

高美欣<sup>1</sup>, 何玲玲<sup>1</sup>, 杨君茹<sup>1</sup>, 张健<sup>1</sup>, 张福阳<sup>1</sup>, 肖凡<sup>2</sup>, 魏红山<sup>1</sup> (1.首都医科大学附属北京地坛医院 消化科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 传染病学研究所, 北京 100015)

**摘要:** 自然杀伤性T细胞(natural killer T cell, NKT cell)是一种非传统T淋巴细胞, 既表达自然杀伤性细胞(natural killer cell, NK cell)的相关受体, 也表达T细胞受体。近年来, 不断有新的NKT细胞亚群被发现, 不同亚群的结构、功能和调节机制不尽相同。在肝脏疾病中, 活化的NKT细胞功能和作用复杂多变, 其机制尚未十分明确, 有待进一步研究。深入探讨NKT细胞在肝脏疾病中的作用及机制对延缓肝病病理进程至关重要。

**关键词:** 自然杀伤性T细胞; 炎症性肝病; 肝细胞癌; 免疫调节

## Progress on the role and mechanisms of natural killer T cell in liver diseases

GAO Mei-xin<sup>1</sup>, HE Ling-ling<sup>1</sup>, YANG Jun-ru<sup>1</sup>, ZHANG Jian<sup>1</sup>, ZHANG Fu-yang<sup>1</sup>, XIAO Fan<sup>2</sup>, WEI Hong-shan<sup>1</sup> (1.Department of Gastroenterology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2.Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** Natural killer T cell (NKT cell) is one of an untraditional T lymphocytes, which expresses not only natural killer cell (NK cell) related receptors but also T cell receptors. Recently, some new subsets of NKT cell had been discovered continually, and these different subsets exhibited difference in terms of structure, function and regulation mechanisms. The role of activated NKT cells is complex in liver diseases, and its regulation mechanism remains elusive, further research is needed. Therefore, in-depth exploration of the role and mechanism of NKT cells in liver diseases is essential to remit pathology process of hepatopathy.

**Key words:** Natural killer T cell; Inflammatory liver disease; Hepatocellular carcinoma; Immunity regulation

自然杀伤性T细胞(natural killer T cell, NKT cell)是一种非传统T淋巴细胞, 其既表达自然杀伤性细胞(natural killer cell, NK cell)的相关受体, 也表达T细胞表面抗原受体, 是机体固有免疫的重要组成部分, 也参与并调节机体的适应性免疫<sup>[1]</sup>。NKT细胞具有明显的组织分布特异性, 主要分布在骨髓、胸腺和肝组织中<sup>[2,3]</sup>。目前, 关于NKT细胞特异性组织富集性的机制尚未明确, 但越来越多的研究表明NKT细胞参与了肝脏疾病的发生和发展<sup>[4-6]</sup>。本文就NKT细胞在肝脏疾病中的作用及机制进行简要综述。

## 1 NKT 细胞

NKT细胞可同时表达NK细胞和T细胞的表面标记物, 主要参与机体的固有免疫, 同时也是适应性

免疫的参与者和调节者。根据是否识别由非多态性主要组织相容性复合体-I (major histocompatibility complex-I, MHC-I) 类分子CD1d分子呈递的 $\alpha$ -半乳糖神经酰胺( $\alpha$ -GalCer)以及T细胞受体(T cell receptor, TCR)的不同, NKT细胞可分为两型: I型NKT细胞即iNKT(invariant NKT)细胞和II型NKT细胞即vNKT(variant NKT)细胞。I型NKT细胞在小鼠肝脏中含量丰富, 而人类肝脏中则是II型NKT细胞数量较多<sup>[1]</sup>。iNKT细胞TCR $\alpha$ 链恒定不变, 在小鼠中表现为V $\alpha$ 14J $\alpha$ 18, 在人类中表现为V $\alpha$ 24J $\alpha$ 18, TCR $\alpha$ 链分别与相应的TCR $\beta$ 链匹配(小鼠为V $\beta$ 8.2、V $\beta$ 7或V $\beta$ 2, 人类为V $\beta$ 11), 组成完整的T细胞受体<sup>[5,7]</sup>。iNKT主要识别由抗原提呈细胞表面CD1d结合的 $\alpha$ -半乳糖神经酰胺( $\alpha$ -GalCer)<sup>[1,8,9]</sup>。在体外, iNKT细胞被Anti-CD3单抗和(或) $\alpha$ -GalCer刺激后可大量扩增, 因此对其研究较多。类似Th细胞的分类, iNKT细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.03.006

基金项目: 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中心专项(No.XXZ0404)

通讯作者: 魏红山 Email: drwei@ccmu.edu.cn

也可依据其分泌的细胞因子不同,分为iNKT1(分泌IFN $\gamma$ 为主)、iNKT2(分泌IL-4为主)、iNKT10(分泌IL-10为主)及iNKT17(分泌IL-17为主)等类型<sup>[10,11]</sup>。不同肝脏免疫微环境中不同亚群占主要地位,从而调控免疫反应的方向和强度。经抗原刺激后,iNKT细胞迅速分泌大量的细胞因子和趋化因子,如IFN- $\gamma$ 、IL-4、TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化因子1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和细胞间黏附分子1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等,从而建立与多种免疫细胞的联系而直接或间接发挥作用。vNKT也可识别由CD1d提呈的糖脂类抗原,但其中不包括 $\alpha$ -GalCer,与iNKT不同的是,vNKT细胞的TCR V区复杂多变<sup>[7,9]</sup>。vNKT细胞是主要存在于人体内的NKT细胞<sup>[12]</sup>,由于其TCR的复杂性,人们对其认识尚不够深刻。目前普遍认为vNKT细胞在肝脏免疫中主要发挥免疫调节作用。

### 1.1 iNKT 细胞

**1.1.1 iNKT细胞的活化** iNKT细胞有多种活化机制。最初研究认为,iNKT细胞的活化依赖于CD1d识别糖脂类抗原,最有效的抗原是 $\alpha$ -GalCer,它由CD1d提呈和TCR介导而激活NKT细胞。由此活化的iNKT细胞扩增数天之后迅速恢复,不产生记忆细胞<sup>[13]</sup>。Brigl等<sup>[14]</sup>发现感染了沙门菌或葡萄糖球菌的树突状细胞能够活化iNKT细胞,这种活化机制部分依赖CD1d分子,但不需要糖脂类抗原的存在。同时,DC细胞分泌的IL-12和IFN- $\gamma$ 分别通过TLR-4和TLR-9介导的信号转导通路增强iNKT细胞的功能。加入抗CD1d或抗IL-12mAb后,iNKT细胞的活化明显受限。这提示微生物可通过抗原提呈细胞间接活化iNKT细胞,这个过程部分依赖于CD1d分子。另外,越来越多的研究表明,大量细胞因子的存在如IL-12、IL-18及IFN- $\gamma$ 也可活化iNKT细胞<sup>[15-17]</sup>。iNKT细胞组成性表达IL-12受体和IL-18受体,当细胞微环境中存在大量IL-12和(或)IL-18时,通过受体识别反应,iNKT细胞被激活,分泌大量的IFN- $\gamma$ ,后者促进树突状细胞(DC细胞)表达CD40,CD40与iNKT细胞表面的CD40L结合,导致iNKT细胞和DC细胞均被进一步活化。同时,iNKT细胞与DC细胞相互作用的过程中可产生单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),该蛋白是一种重要的炎性趋化因子,能够加强局部炎症反应。另外,IFN- $\gamma$ 也可直接促进DC细胞的成熟,成熟的DC细胞分泌IL-12可进一步促进iNKT细胞的活化,形成一个正反馈环路<sup>[15]</sup>。iNKT细胞

分泌的IL-12、IFN- $\gamma$ 及DC细胞来源的IL-12可促进巨噬细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)等的活化,iNKT细胞和CTL通过穿孔素、颗粒酶和表达FasL等机制发挥促细胞死亡和促炎症反应的作用,从而影响疾病的发生和发展<sup>[15]</sup>。

**1.1.2 iNKT细胞在肝脏疾病中的促炎作用及机制** 肝组织中存在大量的iNKT细胞,约占肝脏总淋巴细胞数的20%~35%<sup>[18]</sup>。大量体内外研究表明,iNKT细胞具有促进肝脏疾病发生发展的特性<sup>[4-6]</sup>。Kouetsu等<sup>[19]</sup>在对IL-12或脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)引起的肝脏施瓦兹曼现象(Shwartzman reaction)损伤模型的研究中发现,iNKT细胞通过分泌大量IFN- $\gamma$ 而引起肝功能损伤,且通过制备NKT细胞缺陷小鼠——CD1d<sup>-/-</sup>小鼠进一步验证了该结论。紧接着,该团队又在ConA诱导的免疫性肝损伤模型中发现,与野生型小鼠相比,CD1d<sup>-/-</sup>小鼠肝功能损伤明显减轻,将ConA诱导后的野生型小鼠肝脏单个核细胞分离纯化后,经门静脉回输给CD1d<sup>-/-</sup>小鼠,发现后者肝功能损伤明显加重<sup>[20]</sup>。为进一步探索究竟是哪种淋巴细胞在上述过程中发挥了关键作用,Kouetsu等又将野生型小鼠肝脏中的iNKT细胞、其他T细胞及NK细胞分别回输给CD1d<sup>-/-</sup>小鼠,最后证实NKT细胞在此过程中发挥了最重要的作用,其机制可能与NKT细胞表面的FasL表达上调及促进穿孔素蛋白的活化有关<sup>[20]</sup>。Mathews等<sup>[21]</sup>在两种NKT细胞缺陷的小鼠(J $\alpha$ 18<sup>-/-</sup>和CD1d<sup>-/-</sup>)中均发现,iNKT细胞缺乏能抵抗酒精对肝脏的损伤,其机制主要是:①iNKT细胞缺陷小鼠低表达IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6等炎性细胞因子;②iNKT细胞缺陷小鼠下调中性粒细胞相关的细胞因子和趋化因子,如MCP-1、ICAM-1等,从而限制肝脏中中性粒细胞的迁移趋化,进而缓解肝功能损伤。类似的结果也出现在Wolf等<sup>[22]</sup>建立的非酒精性脂肪性肝炎模型中,其发现造模后肝功能损伤加重,同时iNKT细胞的频数显著升高,而敲除CD1d后,肝功能损伤明显减轻。更进一步的研究发现iNKT细胞促进非酒精性脂肪性肝炎的作用可能与上调淋巴毒素 $\beta$ 受体(lymphotoxin beta receptor, LT $\beta$ R)的配体有关<sup>[22]</sup>。

以上研究提示,iNKT细胞一方面通过分泌多种炎性细胞因子和趋化因子,激活其他固有免疫细胞或适应性免疫细胞,这些被激活的细胞也分泌其特征性细胞因子,通过反馈作用加强iNKT细胞及其他细胞的免疫效应,从而形成复杂的细胞因子

网络,发挥促炎作用;另一方面,iNKT细胞活化后,上调FasL的表达、促进颗粒酶/穿孔素系统的活化、调节淋巴毒素受体信号转导通路,发挥细胞毒性作用,进而增强机体的炎症反应。

**1.1.3 iNKT细胞对炎症过程的负调节作用** 尽管大多数体内外实验证实,iNKT细胞通常发挥效应细胞的功能,但也有一些研究表明,在一定条件下,iNKT细胞也可发挥调节性免疫细胞的功能,进而抑制免疫反应,减轻肝脏炎症。在不同肝脏炎症反应微环境中,占优势地位的iNKT细胞亚群不同,从而影响免疫反应的方向。目前普遍认为,分泌IFN- $\gamma$ 的iNKT细胞和分泌IL-17的iNKT细胞可促进肝脏炎症的病理进程,分泌IL-4的iNKT细胞发挥免疫监视作用,而分泌IL-10的iNKT细胞则发挥免疫抑制作用。Park等<sup>[24]</sup>在四氯化碳诱导的急性肝损伤模型中发现,iNKT细胞在自然活化状态能够抑制肝脏炎性介质的富集从而保护肝组织,然而,被外源性高剂量的 $\alpha$ -GalCer激活后则通过IFN- $\gamma$ /STAT1机制加重肝功能损伤和肝脏炎症。在四氯化碳诱导的慢性肝纤维化模型中,早期阶段iNKT细胞能够活化肝星状细胞,加速肝纤维化的进展,随着作用时间的延长,iNKT细胞对 $\alpha$ -GalCer产生耐受,因此在肝纤维化晚期,iNKT细胞不再发挥作用。Wang等<sup>[25]</sup>研究表明,肝脏中活化的iNKT细胞既可通过STAT-6途径发挥促炎作用,也可通过STAT-1途径促进中性粒细胞的凋亡,从而保护肝组织。另外,也有学者在研究胆汁淤积型肝炎时发现,依赖于淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function-associated antigen, LFA)-1活化的iNKT细胞能够与库普弗细胞(Kupffer cell)相互作用,抑制肝脏中性粒细胞的募集,从而抑制肝脏炎症的发生和发展<sup>[26,27]</sup>。

**1.2 vNKT细胞的作用及机制** vNKT细胞即II型NKT细胞,因其TCR $\alpha$ 链V区多样化而得名。人类肝脏中更多的是vNKT细胞,但由于其纯化技术的不完善,对vNKT细胞的研究还不够深入。目前普遍认为vNKT细胞在机体中主要发挥免疫调节作用。

vNKT细胞通过识别CD1d提呈的除 $\alpha$ -GalCer以外的糖脂类抗原而活化,目前研究最多的是自体硫脂类抗原,也有文献报道vNKT细胞也可识别其他 $\beta$ 连接的糖脂,包括 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖神经酰胺、 $\beta$ 葡萄糖神经酰胺( $\beta$ GluCer)、 $\beta$ 半乳糖神经酰胺( $\beta$ GalCer)及一些花粉来源的脂质<sup>[5]</sup>。然而,在很多Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号介导的抗原提呈细胞活化iNKT细胞的实验条件下,

vNKT细胞不能被同时活化<sup>[28]</sup>。即使在乙型肝炎病毒感染过程中,溶血磷脂能够激活vNKT细胞,该激活机制也不是因IL-12的存在<sup>[29]</sup>。相对于iNKT细胞组成性表达IL-12受体和IL-18受体,后两者在vNKT细胞表面表达量较少<sup>[30]</sup>。目前还需更有力的实验证明这种低表达是否与vNKT细胞活化间存在更严格的相关性。

硫脂类物质激活vNKT细胞后,iNKT细胞可在IL-12和巨噬细胞炎性因子-2(macrophage inflammatory protein, MIP-2)的介导下迁移聚集于肝脏中,然而这些iNKT不具有活性,不能够分泌细胞因子,导致肝脏微环境中IFN- $\gamma$ 减少,随后,骨髓来源的促炎性细胞、NK细胞及中性粒细胞募集减少,从而保护肝组织<sup>[31,32]</sup>。同时,硫脂类物质作用于机体后,诱导髓样DC细胞(myeloid dendritic cell, mDC)获得免疫耐受性,后者在vNKT细胞的免疫调节过程中发挥重要作用<sup>[6,28]</sup>。mDC细胞分泌IL-10,抑制iNKT细胞的促炎反应及CD8<sup>+</sup>T细胞的细胞毒性反应,进而发挥其保护作用。另外,经PDL-1缺陷的DC细胞活化的vNKT细胞可增加IL-4及IL-13的分泌水平,但减少分泌IFN- $\gamma$ 和IL-17的致病性T淋巴细胞的频数,从而发挥保护肝脏的作用<sup>[28,33]</sup>。

## 2 NKT细胞在肝细胞癌中的作用

肝细胞癌通常继发于病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝病等炎症性肝病,是危害人类健康最严重的癌症之一<sup>[34]</sup>。肝脏肿瘤微环境中免疫细胞的数量、分化和功能对肿瘤的发生发展有着关键的调控作用。NKT细胞对肿瘤有双重调控作用,一方面,NKT细胞能够通过激活效应性CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞或分泌IFN- $\gamma$ 、IL-12等细胞因子发挥抗肿瘤作用;另一方面,NKT细胞也可以通过分泌IL-4、IL-13等Th2类细胞因子或通过招募调节性免疫细胞诱导免疫耐受而促进肿瘤的生长<sup>[5]</sup>。

肿瘤患者NKT细胞频数较正常对照人群减少,增加NKT细胞数量有益于肿瘤患者的预后<sup>[18]</sup>。Tie等<sup>[35]</sup>发现高胆固醇血症能减少造血干细胞中的NKT细胞从而诱发结直肠癌;Li等<sup>[36]</sup>在研究肝细胞来源的甲胎蛋白(alpha fetal protein, AFP)时发现,巨噬细胞摄取AFP增多会导致巨噬细胞来源的DC细胞表面CD1d分子表达减少,从而影响NKT细胞对DC细胞的识别,导致癌症加重,这提示NKT细胞在抗肝细胞癌中发挥着重要的免疫启动和免疫识别作用。

NKT细胞的抗肿瘤作用主要与其分泌细胞因

子、趋化因子及激活其他免疫细胞有关<sup>[36]</sup>。IL-12在NKT细胞抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。IL-12诱导激活NKT细胞后,可通过淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1, LAF-1)黏附到肿瘤细胞上,识别肿瘤细胞的CD1d分子从而杀伤表达CD1d的肿瘤细胞,并通过分泌IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 以及激活穿孔素-颗粒酶系统更广泛地破坏肿瘤组织<sup>[37]</sup>。同时,活化的NKT细胞激活NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞及肝脏库普弗细胞等,通过间接作用诱导肿瘤细胞死亡。另外,NKT激活的适应性CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞可分别杀死MHC阳性和MHC阴性的肿瘤细胞,从而有效消除肿瘤<sup>[38]</sup>。

然而,在某些病理情况下NKT细胞也可促进肿瘤的发生和发展。Wolf等<sup>[22]</sup>发现,长期给予高脂饮食的小鼠,肝脏中NKT细胞和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞活化增加,细胞因子TNF $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 及IL-1 $\beta$ 等表达上调,同时,F4/80阳性巨噬细胞和Ly6G阳性中性粒细胞频数升高。这些炎性因子与炎性细胞相互作用,导致肝脏脂肪变。随后,其证实非酒精性脂肪性肝炎发展到肝细胞癌的过程中,经典的NF- $\kappa$ B和TLR4信号转导通路被激活,提示肝细胞癌的发生与多种信号转导通路的激活相关。

$\alpha$ -GalCer激活NKT细胞初期,IL-4、IL-13等Th2型细胞因子表达升高,这些细胞因子积累到一定数量后,将导致NKT细胞失活,下游免疫效应降低,从而促进肿瘤生长<sup>[18]</sup>。值得注意的是,肝细胞癌的发生与肝脏炎性疾病密切相关,NKT细胞在炎症中的功能也可折射到肝脏肿瘤中。与炎症性肝病相一致,II型NKT细胞主要发挥抑制肿瘤免疫的作用<sup>[18]</sup>。II型NKT细胞分泌的IL-13可抑制CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞的肿瘤杀伤作用,也可通过TGF $\beta$ 发挥免疫抑制作用<sup>[38]</sup>。

总的来说,NKT细胞在肿瘤免疫中的确切作用还存在争议,其功能需进一步验证。明确NKT细胞在不同病因及不同阶段的肝癌细胞中的功能,有助于NKT细胞相关治疗更好地应用于患者。

### 3 展望

NKT细胞广泛参与肝脏疾病,在肝病中发挥重要的免疫调控作用。然而,目前对NKT细胞研究的瓶颈在于:①小鼠肝脏中更多的是I型NKT细胞,人类肝脏中则是II型NKT细胞富集更多,这使得NKT细胞动物模型的临床意义大打折扣;②NKT细胞两种亚群的功能和作用机制不尽相同,两种亚群如何分化而来,其间受到怎样的调控尚未明确;③iNKT细胞在不同免疫微环境中发挥不同的作

用,如何调控iNKT细胞向保护肝脏的方向分化,还需进一步研究。解决以上问题将有助于NKT细胞用于肝脏疾病的临床治疗,应用前景广阔。

### 参考文献

- [1] Shissler SC, Bollino DR, Tiper IV, et al. Immunotherapeutic strategies targeting natural killer T cell responses in cancer[J]. Immunogenetics, 2016,68(8):623-638.
- [2] Bendelac A, Rivera MN, Park SH, et al. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function[J]. Annu Rev Immunol, 1997,15(1):535-562.
- [3] Vicari AP, Zlotnik A. Mouse NK1.1+ T cells: a new family of T cells[J]. Immunol Today, 1996,17(2):71-76.
- [4] Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions[J]. Nat Rev Immunol, 2013,13(2):101-117.
- [5] Bandyopadhyay K, Marrero I, Kumar V. NKT cell subsets as key participants in liver physiology and pathology[J]. Cell mol immunol, 2016,13(3):337-346.
- [6] Kumar V. NKT-cell subsets: Promoters and protectors in inflammatory liver disease[J]. J Hepatol, 2013,59(3):618-620.
- [7] Marrero I, Maricic I, Feldstein AE, et al. Complex network of NKT cell subsets controls immune homeostasis in liver and gut[J]. Front immunol, 2018,9:2082.
- [8] Stolk D, van der Vliet HJ, de Gruijl TD, et al. Positive & negative roles of innate effector cells in controlling cancer progression[J]. Front Immunol, 2018,9:1990.
- [9] Macho-Fernandez E, Brigl M. The extended family of CD1d-restricted NKT cells: sifting through a mixed bag of TCRs, antigens, and functions[J]. Front Immunol, 2015,6:362.
- [10] Georgiev H, Ravens I, Benarafa C, et al. Distinct gene expression patterns correlate with developmental and functional traits of iNKT subsets[J]. Nat commun, 2016,7:13116.
- [11] Lee YJ, Starrett GJ, Lee ST, et al. Lineage-specific effector signatures of invariant NKT cells are shared amongst  $\gamma\delta$  T, innate lymphoid, and th cells[J]. J Immunol, 2016,197(4):1460-1470.
- [12] Exley MA, Tahir SM, Cheng O, et al. A major fraction of human bone marrow lymphocytes are Th2-like CD1d-reactive T cells that can suppress mixed lymphocyte responses[J]. J Immunol, 2001,167(10):5531-5534.
- [13] Parekh VV, Wilson MT, Olivares-Villagómez D, et al. Glycolipid antigen induces long-term natural killer T cell anergy in mice[J]. J Clin Invest, 2005,115(9):2572-2583.
- [14] Brigl M, Bry L, Kent SC, et al. Mechanism of CD1d-restricted natural killer T cell activation during microbial infection[J]. Nat Immunol, 2003,4(12):1230-1237.
- [15] Guan P, Bassiri H, Patel NP, et al. Invariant natural killer T cells in hematopoietic stem cell transplantation: killer choice for natural suppression[J]. Bone Marrow Transplant, 2016,51(5):629-637.
- [16] Eberl G, MacDonald HR. Rapid death and regeneration of NKT cells in anti-CD3 $\epsilon$ - or IL-12-treated mice: a major role for bone marrow in NKT cell homeostasis[J]. Immunity, 1998,9(3):345-353.
- [17] Zajonc DM, Girardi E. Recognition of microbial glycolipids by natural killer T cells[J]. Front Immunol, 2015,6:400.
- [18] Wang H, Yin S. Natural killer T cells in liver injury, inflammation and

- cancer[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2015,9(8):1077-1085.
- [19] Ogasawara K, Takeda K, Hashimoto W, et al. Involvement of NK1+ T cells and their IFN- $\gamma$  production in the generalized Shwartzman reaction[J]. *J Immunol*,1998,160(7):3522-3527.
- [20] Takeda K, Hayakawa Y, Van KL, et al. Critical contribution of liver natural killer T cells to a murine model of hepatitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2000,97(10):5498-5503.
- [21] Mathews S, Feng D, Maricic I, et al. Invariant natural killer T cells contribute to chronic-plus-binge ethanol-mediated liver injury by promoting hepatic neutrophil infiltration[J]. *Cell Mol Immunol*,2015,13(2):206-216.
- [22] Wolf MJ, Adili A, Piotrowitz K, et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8<sup>+</sup> T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes[J]. *Cancer Cell*,2014,26(4):549-564.
- [23] Gapin L. Development of invariant natural killer T cells[J]. *Curr Opin Immunol*,2016,39:68-74.
- [24] Park O, Jeong W, Wang L, et al. Diverse roles of invariant natural killer T cells in liver injury and fibrosis induced by carbon tetrachloride[J]. *Hepatology*,2010,49(5):1683-1694.
- [25] Wang H, Feng D, Park O, et al. Invariant NKT cell activation induces neutrophil accumulation and hepatitis: oppositely regulated by IL-4 and IFN- $\gamma$ [J]. *Hepatology*,2013,58(4):1474-1485.
- [26] Duwaerts CC, Sun EP, Cheng CW, et al. Cross-activating invariant NKT Cells and kupffer cells suppress cholestatic liver injury in a mouse model of biliary obstruction[J]. *Plos One*,2013,8(11):e79702.
- [27] Wintermeyer P, Cheng C, Gehring S, et al. Invariant natural killer T cells suppress the neutrophil inflammatory response in a mouse model of cholestatic liver damage[J]. *Gastroenterology*,2009,136(3):1048-1059.
- [28] Marrero I, Ware R, Kumar V. Type II NKT Cells in inflammation, autoimmunity, microbial immunity, and cancer[J]. *Front Immunol*,2015,6:316.
- [29] Zeissig S, Murata K, Sweet L, et al. Hepatitis B virus-induced lipid alterations contribute to natural killer T cell-dependent protective immunity[J]. *Nat Med*,2012,18(7):1060-1068.
- [30] Rolf J, Berntman E, Stenström M, et al. Molecular profiling reveals distinct functional attributes of CD1d-restricted natural killer (NK) T cell subsets[J]. *Mol Immunol*,2008,45(9):2607-2620.
- [31] Halder RC, Aguilera C, Maricic I, et al. Type II NKT cell-mediated anergy induction in type I NKT cells prevents inflammatory liver disease[J]. *J Clin Invest*,2007,117(8):2302-2312.
- [32] Halder RC, Jahng A, Maricic I, et al. Mini review: immune response to myelin-derived sulfatide and CNS-demyelination[J]. *Neurochem Res*,2007,32(2):257-262.
- [33] Dhodapkar MV, Kumar V. Type II NKT cells and their emerging role in health and disease[J]. *J Immunol*,2017,198(3):1015-1021.
- [34] 刘秀红, 赵一鸣, 赵晓飞, 等. 肝细胞癌诊断与治疗研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(2):20-25.
- [35] Tie G, Yan J, Khair L, et al. Hypercholesterolemia increases colorectal cancer incidence by reducing production of NKT and  $\gamma\delta$  T cells from hematopoietic stem cells[J]. *Cancer Res*,2017,77(9):2351-2362.
- [36] Li C, Song B, Santos PM, et al. Hepatocellular cancer-derived alpha fetoprotein uptake reduces CD1 molecules on monocyte-derived dendritic cells[J]. *Cell Immunol*,2018,303(18):30364-30362.
- [37] 陈佳文, 艾绍正, 白海, 等. NKT细胞对肿瘤免疫调节的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*,2017,22(12):1135-1138.
- [38] 吴劫, 苏敏, 王文祥. NKT细胞在肿瘤免疫中的作用与机制的研究进展[J]. *肿瘤药学*,2018,8(4):494-497,511.
- [39] Hou X, Hao X, Zheng M, et al. CD205-TLR9-IL-12 axis contributes to CpG-induced oversensitive liver injury in HBsAg transgenic mice by promoting the interaction of NKT cells with Kupffer cells[J]. *Cell Mol Immunol*,2017,14(8):675-684.

收稿日期: 2018-11-23

高美欣, 何玲玲, 杨君茹, 等. 自然杀伤性T细胞在肝脏疾病中的作用与机制研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2019,11(3):31-35.