

DOI: 10.13376/j.cbls/2016020

文章编号: 1004-0374(2016)02-0137-09



唐宏, 博士, 研究员, 国家杰出青年基金获得者。主要研究病毒性感染的免疫应答与调控机制、炎症免疫病理反应机制等, 并在免疫遗传学基础研究领域开展广泛而深入的国际合作。在 *Nature Medicine*、*Immunity*、*Cell Stem Cell*、*PNAS*、*Cell Res*、*J Immunol*、*JBC*、*Clin Chem* 等期刊发表论文 40 多篇。曾主持科技部“973”项目, 目前主持国家自然科学基金委、中科院等国家和部门重大和重点项目多项。

## 抗原非特异性T细胞对天然免疫炎症反应的调控

陈海荣<sup>1</sup>, 张超<sup>1</sup>, 张胜源<sup>1</sup>, 王为红<sup>1</sup>, 李舒然<sup>1</sup>, 唐宏<sup>1,2\*</sup>

(1 中国科学院生物物理研究所感染与免疫重点实验室, 北京 100101; 2 中国科学院上海巴斯德研究所, 上海 200031)

**摘要:** 天然免疫是抵御微生物入侵的第一道防线, 其稳态的建立与维持须受到精确调控。近期研究进展表明, 传统意义上抗原特异性免疫细胞——T 细胞, 能够以抗原非特异的方式在天然免疫阶段调节炎症反应, 并决定了机体对微生物的免疫应答稳态。因此, 深入了解 T 细胞以及不同 T 细胞亚型对天然免疫炎症反应的调控机制, 有助于绘制天然免疫新的调控网络, 阐述炎症性疾病的发病机制, 并提供新的治疗策略。

**关键词:** 抗原非特异性 T 细胞; 炎症调控; 天然免疫稳态

中图分类号: Q257; R392 文献标志码: A

## Regulation of innate inflammation by antigen non-specific T cells

CHEN Hai-Rong<sup>1</sup>, ZHANG Chao<sup>1</sup>, ZHANG Sheng-Yuan<sup>1</sup>, WANG Wei-Hong<sup>1</sup>, LI Shu-Ran<sup>1</sup>, TANG Hong<sup>1,2\*</sup>

(1 Key Laboratory of Infection and Immunity, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 2 Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Innate immune response is the first line of defence against invaded pathogens, thus a precise regulation is required to establish and maintain such an innate homeostasis. Emerging evidence has shown that T cells, conventionally functioning in an antigen-specific manner, retains the capability of pathogenic antigen non-specific response, which fundamentally determines the outcome of innate inflammatory response to pathogen infections. Therefore, a better understanding of the mechanisms of how T cells respond and regulate innate inflammation helps to draw a novel regulatory network for innate-immunity, and provide a new dimension to understand the immune pathogenesis and immune intervention against infections.

**Key words:** antigen non-specific T cells; inflammation regulation; innate immunity homeostasis

收稿日期: 2015-12-31

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(81590760); 国家自然科学基金国际(地区)合作研究项目(81220108018)

\*通信作者: E-mail: htang@ips.ac.cn

天然免疫作为机体抵御微生物入侵的第一道防线,在启动和促进炎症反应、控制病原体复制过程中发挥不可或缺的作用。经典的免疫学理论认为,天然免疫反应启动适应性免疫,适应性免疫随后进一步放大天然免疫效应,两者协同与平衡共同清除入侵的病原体,发挥免疫保护的作用。

目前,人们对于天然免疫抗感染机制了解较为深入,但对于天然免疫反应如何达到免疫平衡稳态的机制阐述相对匮乏。适应性免疫在自身免疫性疾病、移植排斥反应、免疫耐受状态下(肿瘤、癌症和慢性感染)等免疫病理演变过程中的机制了解得比较透彻,但适应性免疫细胞是否以及如何参与感染早期天然免疫炎症反应,之前少有关注。近来研究表明,原先关于区分天然免疫和获得性免疫的界限可能并不那么合理,适应性免疫细胞,尤其是T细胞,其实也参与天然免疫细胞的早期炎症反应,而且对其稳态的建立与维持至关重要。因此,在发挥炎症反应调节的作用时,T细胞也可以理解为兼具抗原非特异性的天然免疫细胞和抗原特异性的适应性免疫细胞的功能。本文旨在总结过去几年在这方面的研究进展,更新对适应性免疫的传统认知。

## 1 抗原非特异性T细胞抑制天然免疫炎症反应

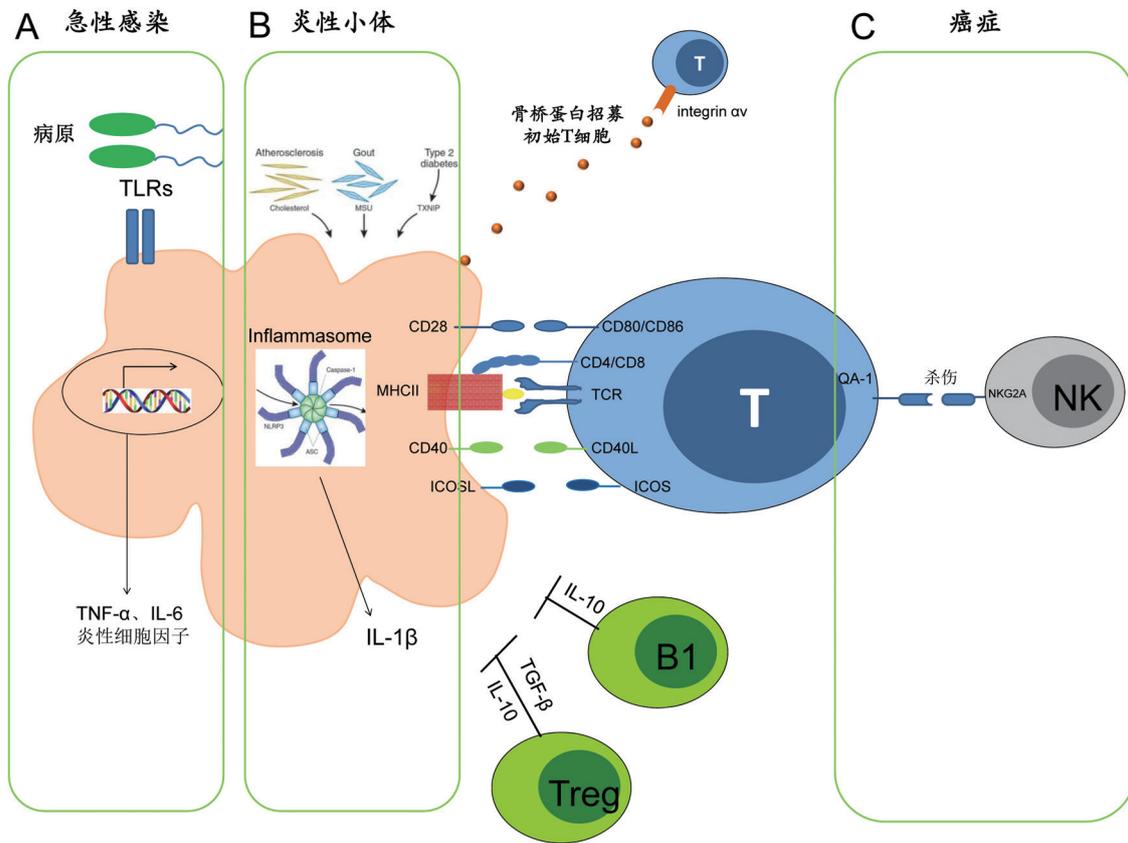
### 1.1 抗原非特异性T细胞抑制过激炎症反应

由于天然免疫不具有抗原特异性,因此需要对其进行严格的调控,以避免过激的炎症反应对组织、器官或机体的伤害。天然免疫细胞除了利用自身的各种负向调节因子外,炎症反应稳态维持还需要“外力”,近期研究表明,初始T细胞(naive T cells)及激活性的T细胞都是有效“缓冲”过激的天然免疫炎症反应所必需的。

严重组合型免疫缺陷(severe combined immune deficient, SCID)患者体内缺少适应性免疫的T和B细胞,对病原易感,常伴随高温高烧等过度炎症反应。之前认为是由于机体缺少清除病原的适应性免疫细胞所致。我们的研究发现,对T细胞缺陷小鼠(例如裸鼠和*Rag-1*基因敲除小鼠)和野生型小鼠注射非致死量病毒,免疫缺陷小鼠的死亡率远高于野生型小鼠。然而,免疫缺陷小鼠的死亡不是由于T细胞缺陷导致病原体的过度繁殖,因为死亡的免疫缺陷小鼠体内的病毒载量并不比野生型小鼠高。相反,免疫缺陷小鼠死于病毒感染引起的“炎症细胞因子风暴”(如IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1)所导致的过度免疫病理损伤和多器官功能衰竭。因此,

将T细胞过继输入到免疫缺陷小鼠后,免疫重建的小鼠再感染病毒时能够存活,各种促炎症因子的水平也相应下降<sup>[1]</sup>。我们通过一系列的机制研究发现,初始T细胞即可发挥抑制天然免疫炎症反应的作用,特异性在这时尚未诱发产生,且载荷病原T细胞受体(T cell receptor, TCR)的T细胞也能发挥这种作用。我们进一步推断,T细胞数目越少的个体,其感染后的炎症反应水平越高。比如,新生小鼠适应性免疫的建立晚于天然免疫。伴随其对细菌脂多糖LPS刺激及病毒感染异常敏感,及较成年小鼠更高的TNF- $\alpha$ 、MCP-1及IL-6炎症因子水平,而*TNFR<sup>-/-</sup>*新生小鼠死亡率降低,说明新生小鼠缺少足够的T细胞控制高水平TNF- $\alpha$ 的致死作用。回输T细胞能够降低新生小鼠的炎症因子水平,降低死亡率<sup>[2]</sup>。因此,T细胞在调控天然免疫炎症反应信号通路,避免致死性炎症因子风暴过程中发挥至关重要的负向调节作用。我们认为,天然免疫系统能够快速响应病原菌感染,产生炎症因子控制病原。在这个过程中,T细胞能够抑制过激炎症反应,保护机体免受细胞因子风暴的病理损伤(图1A)。这一观点已经在不同类型病毒感染,包括如SARS、MERS、登革热、埃博拉等病毒性疾病中得到印证。

此外,针对腹膜炎的小鼠实验表明,记忆性T细胞也可以通过抑制Nalp1和Nalp3炎症小体(inflammasomes)负调天然免疫炎症反应<sup>[3]</sup>。炎症小体由胞浆蛋白复合物组成,是介导损伤相关分子模式(DAMP,例如尿酸、HMGB1等)信号的主要细胞结构。它的激活需要来自TLR和NLR家族复合物等双信号<sup>[4-5]</sup>。第一信号驱动pro-caspase 1、pro-IL-1 $\beta$ 等基因的表达;第二信号激活NLR家族复合物、pro-caspase 1成熟,并进一步切割pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18成为成熟的IL-1 $\beta$ 和IL-18,后者分泌到细胞外<sup>[3,6]</sup>。利用LPS(通过TLR4激活NF- $\kappa$ B/IL-1 $\beta$ 表达)和ATP(利用P2X7激活Nalp3炎症小体)处理共孵育的小鼠骨髓来源的巨噬细胞(BMDM)和记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞,巨噬细胞分泌IL-1 $\beta$ 减少。在这个反应体系中,初始CD4<sup>+</sup>T细胞不能抑制巨噬细胞分泌IL-1 $\beta$ ,其他T细胞亚型也不能减少IL-1 $\beta$ 的分泌。这个现象进一步在依赖于Nalp3的腹膜炎小鼠模型中得到验证。即与T细胞未活化的小鼠相比,T细胞活化的小鼠产生相对轻微的腹膜炎症状<sup>[3]</sup>(图1B)。因此,在DAMP介导的非感染性免疫反应中(sterile immunity),HMGB1等DAMP分子激活的天然免疫细胞炎症反应,除了CD24/



由骨桥蛋白招募的初始T细胞能够通过MHC-II依赖、TCR非特异性及细胞-细胞接触的方式, 抑制急性感染(A)及炎性小体激活(B)产生的细胞因子。另外, 在癌症炎症反应中, T细胞能够通过Qa-1与NK细胞表面NKG2A互作杀伤NK细胞(C)

图1 抗原非特异性T细胞抑制天然免疫炎症反应

Siglec-G 信号参与炎症反应的负性调节外<sup>[7]</sup>, 机体的记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞也是控制巨噬细胞炎性小体过度激活、防止免疫损伤的重要免疫应答回路。需要指出的是, 记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞只能抑制炎性小体依赖的炎性因子 IL-1β, 对非炎性小体依赖的启动免疫反应或组织修复的炎性因子 CXCL2、IL-6、IL-12 及 TNF 无影响。因此, 记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞极有可能帮助机体保持高质量炎性因子水平而抑制潜在破坏性的炎性因子。

### 1.2 抗原非特异性T细胞抑制炎症反应的机制

#### 1.2.1 MHC依赖及TCR非特异性

研究发现, 初始 T 细胞在抑制天然免疫细胞的炎症反应时需要通过细胞 - 细胞直接接触。在这种细胞接触过程中, 天然免疫细胞表达的 MHC 分子起到重要的信号转导作用, 因为 MHC-II 基因敲除小鼠的天然免疫细胞炎症反应无法被 T 细胞所抑制<sup>[1]</sup>。近期研究进一步表明, 缺失 MHC-II 的细胞能抑制 LPS 诱导的 TNF-α 水平<sup>[8]</sup>, 但缺失 MHC-I 的细胞则促进炎性因子产生<sup>[9]</sup>。因此, 不同的

MHC 分子在传导 T 细胞的信号时, 可能发挥不同的作用, 具体机制有待进一步挖掘。尽管 T 细胞在行使其抗原特异的应答时, T 细胞受体 (TCR) 及其辅助受体可能需要与天然免疫细胞 MHC 及其递呈的抗原复合物形成免疫突触。有意思的是, 通过转基因的方式将小鼠的 TCR 置换成只识别卵清蛋白 (OVA) 表位的 TCR, 从转基因鼠中分离出的 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (OT-II) 或 CD8<sup>+</sup> T 细胞 (OT-I) 同样可以抑制天然免疫细胞的炎症反应<sup>[11,10]</sup>。因此, TCR 在 T 细胞接触天然免疫细胞并抑制其炎症反应时, 可能并不需要抗原特异的 TCR。另外, 参与形成免疫突触的 T 细胞共抑制性分子, 如细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)、程序性细胞死亡 1 (programmed cell death 1, PD-1) 以及 B 淋巴和 T 淋巴细胞衰减因子 (B and T lymphocyte attenuator, BTLA), 在维持 T 细胞稳态方面是必不可少的<sup>[10]</sup>。这些共抑制分子信号是否参与控制天然免疫炎症反应还有待进一步研究。另一方面, T 细胞表面的共激活性分子 CD40L 在负调

非感染性天然免疫炎症反应中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。事实上, CD40L 通过作用于巨噬细胞上的 CD40, 启动 IL-10 的转录, 通过自分泌的方式负调巨噬细胞炎症因子 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[11]</sup>, 如下文所述。

### 1.2.2 TNF家族配体、表面因子及IFN- $\gamma$

最近研究表明, T 细胞表面的 CD40L 在负性调节炎症反应中发挥重要作用。研究者发现, 使用细菌脂多糖成分 (LPS) 处理小鼠模拟败血症的急性炎症反应时, 若 CD4<sup>+</sup> T 细胞表面缺失 CD40L, LPS 引发的炎症风暴无法得到有效抑制, 导致小鼠的急性死亡。这是因为, CD40L 可以激活巨噬细胞上的 CD40 信号, 经由 TRAF2 及 iOPN 引发 IRAK1 的 SUMO 化, IRAK1 在 TLR4 信号激活的入核伴侣 IRF5 作用下, 入核启动 IL-10 转录。这个过程虽然不影响 NF- $\kappa$ B 介导的 TNF- $\alpha$  转录表达, 但生成的 IL-10 被巨噬细胞识别后, 启动 TNF- $\alpha$  mRNA 的降解, 从而负调炎症因子 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[11]</sup>。因此, 巨噬细胞表面的 CD40 和 TLR4 对炎症反应的稳态建立与维持至关重要。此外, 记忆性 CD4<sup>+</sup> T 细胞也可以通过其他共刺激性因子抑制巨噬细胞炎症小体产生的 IL-1 $\beta$ 。体外实验表明, 将 TNF 家族的重组蛋白, 如 RANKL、CD40L、LIGHT、41BBL、CD30L、OX40L 加入巨噬细胞的炎症小体激活反应体系中后, 都能够抑制 IL-1 $\beta$  的产生。其中, CD40L 以剂量依赖性方式、通过巨噬细胞表面 CD40 抑制 Caspase-1 的蛋白表达水平来下调 IL-1 $\beta$  表达<sup>[3]</sup>。因此, T 细胞表面的 TNF 家族在抑制过激炎症反应过程中发挥重要作用。

T 细胞还可以通过除 TNF 家族配体之外的表面因子控制潜在的过激炎症反应, 防止自身性免疫疾病。例如, CD8<sup>+</sup> T 细胞表面的 CD40, 而非 CD40L, 对减缓内脏脂肪组织中的炎症反应及其诱导的胰岛素耐受发挥重要作用<sup>[12]</sup>。自发性激活的效应 T 细胞能够通过 Fas/FasL 对单核细胞及巨噬细胞进行杀伤, 阻止自身免疫性淋巴增殖综合征及类风湿性关节炎等自发性免疫疾病<sup>[13]</sup>。类似地, 在肿瘤转移过程中, 效应 CD4<sup>+</sup> T 细胞能够通过 Qa-1 因子作用于 NK 细胞表面配体 NKG2A, 对 NK 细胞进行杀伤, 促进肿瘤转移<sup>[14]</sup>(图 1C)。

T 细胞对天然免疫细胞的抑制作用还常见于病毒感染后的细菌超感染。通常, 机体清除了流感病毒感染后, 肺脏中残留的 IFN- $\gamma$  分泌型 T 细胞则抑制巨噬细胞, 从而增加机体对细菌感染的易感性<sup>[15-17]</sup>。研究发现, 机体清除流感病毒感染后,

CD4<sup>+</sup> T 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞是 IFN- $\gamma$  的主要来源, 此时中和 IFN- $\gamma$  会导致机体对肺炎链球菌感染的耐受, 而外加 IFN- $\gamma$  则模拟清除流感病毒后对肺炎链球菌的敏感性。相应的, IFN- $\gamma$  受体缺失的小鼠对流感病毒感染之后的肺炎链球菌超感染则呈现出耐受。因此, T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  是导致机体对肺炎链球菌易感的主要原因。机制上, IFN- $\gamma$  能够下调肺脏巨噬细胞清道夫受体 Marco 的表达, 从而阻滞巨噬细胞对肺炎链球菌的吞噬。因此, 在肺炎链球菌感染中, 激活的 T 细胞能够通过分泌 IFN- $\gamma$  的方式抑制天然免疫对病原菌的响应<sup>[15]</sup>。

综上, 在 T 细胞需要使用细胞-细胞相互作用的方式发挥抑制作用时, T 细胞表面的 TNF 家族及其受体可能发挥主要作用。而在 T 细胞通过分泌细胞因子发挥抑制炎症反应时, IFN- $\gamma$  能够发挥重要作用。另外, 传统的抑制性 T 细胞, 如调节性 T 细胞 (Treg), 也能够通过细胞表面的 CTLA4 等抑制性受体或者分泌 IL-10 等抑制性细胞因子, 发挥广谱的抑炎作用。有关 Treg 负调炎症反应的作用已有大量综述报道, 这里不再赘述。

### 1.2.3 分泌性的骨桥蛋白与T细胞迁移

最近, 有学者对处于天然免疫反应阶段的 T 细胞如何迁移到病灶部位, 发挥抑制天然免疫反应的机制进行了有益的探索。在 LPS 败血症模型中, 研究者发现 T 细胞向炎症病灶迁移可由分泌型骨桥蛋白介导。这是因为 LPS 刺激小鼠 2 h 后, 脾脏巨噬细胞的骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 表达水平显著升高, 而 T 细胞向巨噬细胞的迁移发生在刺激后 3 h。使用抗体中和分泌性骨桥蛋白或是阻断其受体——整联蛋白  $\alpha$ v (integrin  $\alpha$ v) 都能显著抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞的迁移, 导致小鼠对 LPS 的高敏性<sup>[18]</sup>(图 1)。这一机制是否在 T 细胞调控天然免疫炎症反应的其他病理模型中发挥作用, 有待查明。

综上, 在病原体感染引发机体产生过量致死性的天然免疫反应过程中, T 细胞发挥着不可或缺的负向“阀门”的作用, 以维持天然免疫的稳态。在这个过程中, 天然免疫细胞 MHC、TNF 家族受体、IFN- $\gamma$  受体等似乎发挥更大的警示 T 细胞和承载 T 细胞负性调节的关键作用。解析不同 T 细胞亚型对天然免疫炎症反应的抑制机制, 将有助于绘制新的天然免疫抑制网络。

## 2 抗原非特异性T细胞促进天然免疫炎症反应

适应性免疫不但能够抑制天然免疫, 在特定情

况下, 还能够发挥激活天然免疫的关键性作用。之前研究表明, 适应性免疫的很多细胞可以作为天然免疫的放大器对抗病原体感染, 如 Th1 细胞通过细胞-细胞相互作用及 IFN- $\gamma$  的分泌激活巨噬细胞, Th2 能够通过分泌 IL-5 及 IFN- $\gamma$  激活嗜酸性粒细胞及肥大细胞, B 细胞能够分泌抗体激活补体蛋白, 促进 NK 细胞的杀伤及肥大细胞的脱粒<sup>[19]</sup>。除了作为天然免疫的放大器, 适应性免疫的 T 细胞还能够早于诱导主要炎症反应的自然免疫细胞被激活, 启动天然免疫炎症反应。

## 2.1 CD8<sup>+</sup> T细胞引发天然免疫炎症反应

传统意义上, 天然免疫细胞经 MHC 递呈病原抗原, 通过 TCR、BCR 激活适应性免疫, 激活的适应性免疫细胞进一步加强天然免疫细胞功能。最近研究发现, T 细胞能够以不依赖于抗原呈递的方式, 早于天然免疫被激活, 首先启动炎症反应, 从而决定了天然免疫细胞的激活。

### 2.1.1 CD8<sup>+</sup> T细胞启动无菌天然免疫炎症反应

首先, 活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞在脂肪堆积及高血压诱导无菌炎症反应中能够启动天然免疫。研究表明, 在患者或小鼠肥胖伴随的脂肪组织慢性炎症中, CD8<sup>+</sup> T 细胞早于巨噬细胞浸润到附睾脂肪组织中, 这个过程还伴随 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (包括 Treg) 频数的下降。通过 CD8<sup>+</sup> T 细胞的删除及过继性回输试验证实, CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞对巨噬细胞的分化、激活、募集发挥着重要的作用。机制上, 脂肪组织能够以未知方式直接激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞。被脂肪组织激活的 CD8<sup>+</sup> T 效应细胞自身能够分泌大量的 MCP-1、MCP-3 及 RANTE, 招募外周单核细胞 (CD11b<sup>high</sup>Gr-1) 向脂肪组织浸润, 并促进其向巨噬细胞 (CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup>CD68<sup>+</sup>) 分化, 伴随 IL-1、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等细胞因子的上调, 从而诱导脂肪组织炎症反应。这种 CD8<sup>+</sup> T 细胞决定的天然免疫炎症反应可能直接介导了系统性胰岛素耐受及脂代谢的紊乱<sup>[20]</sup>, 上述研究表明了适应性免疫在引发肥胖导致炎症反应中的关键性作用, 具有重要的临床意义 (图 2B)。另外, 高脂食物诱导肥胖小鼠的研究显示, 激活的非经典 T 细胞—— $\gamma\delta$ T 细胞也可以诱导巨噬细胞向脂肪组织的迁移与活化<sup>[21]</sup>。因此, 被脂肪组织活化的适应性免疫细胞能够启动天然免疫炎症反应。

无独有偶, 最近在高血压引发心肌炎的研究中发现, CD8<sup>+</sup> T 细胞能够启动巨噬细胞介导的心肌炎<sup>[22]</sup>。高血压是诱导心肌炎的高风险因子, 已知心脏中巨噬细胞浸润和激活是急性心肌炎的主要标

志, 但其引发机制未知。在血管紧张素 II 诱导的急性血压升高小鼠模型中, CD8<sup>+</sup> T 细胞缺失或者缺陷的小鼠心肌炎症水平显著低于野生型小鼠, 回输 CD8<sup>+</sup> T 细胞能够重建对高血压诱导心肌炎的易感性, 说明 CD8<sup>+</sup> T 细胞对高血压诱导心肌炎的发生至关重要。机制研究表明, 高血压可首先诱导心脏间质细胞、血管内皮细胞等分泌 IFN- $\gamma$ , 而 IFN- $\gamma$  则通过 CD8<sup>+</sup> T 细胞上的 IFN- $\gamma$  受体募集并激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞。这一过程不依赖于 CD8<sup>+</sup> T 细胞 TCR 的抗原特异性 (图 2A)。然而, 心脏中 IFN- $\gamma$  激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞却不同于上文提及的脂肪组织中激活性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 通过分泌 MCP-1、MCP-3 及 RANTE 等招募及激活巨噬细胞。高血压致心肌炎的过程中, CD8<sup>+</sup> T 细胞须通过与心脏巨噬细胞的直接接触才能激活巨噬细胞产生心肌致炎因子 MCP-1 等。心脏, 相比于脂肪组织, 是炎症反应需要更精密调控的器官, 心肌定植的巨噬细胞需要与募集而来的 T 细胞直接接触才被激活的模式, 可能比巨噬细胞被 T 细胞分泌炎症因子激活来得更加严格。另一种可能是, 脂肪组织缺少定植的巨噬细胞<sup>[23]</sup>, 需要 CD8<sup>+</sup> T 细胞分泌 MCP-1 招募外周的巨噬细胞。

此外, 激活性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞也能够能够在肿瘤的炎-癌反应过程中发挥启动天然免疫炎症反应的作用。研究表明, 抗原特异性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过激活 NK 细胞杀伤携带或不携带特定抗原的肿瘤细胞, 尽管这个过程需要激活肿瘤抗原特异性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞<sup>[24]</sup>。

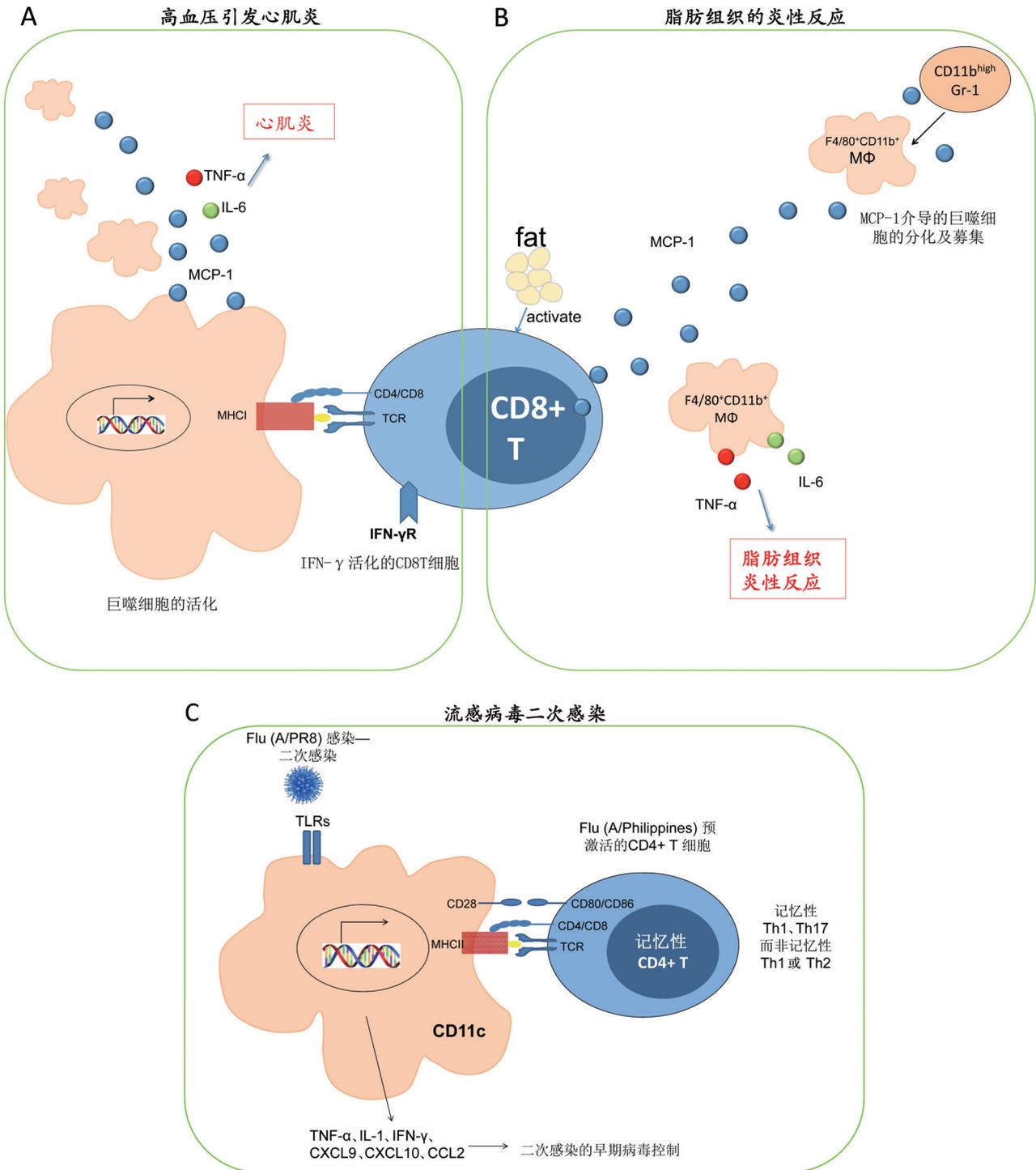
因此, 无论激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞是选择使用细胞-细胞互作还是分泌细胞因子的方式, 巨噬细胞、NK 细胞实际上成为 CD8<sup>+</sup> T 细胞激活炎症反应的自然免疫效应细胞。

### 2.1.2 激活性的 CD8<sup>+</sup> T细胞启动有菌炎症反应

除上述 CD8<sup>+</sup> T 细胞启动肥胖、高血压、肿瘤的无菌炎症反应外, CD8<sup>+</sup> T 细胞还能在感染性疾病中发挥启动主要天然免疫反应的作用。

首先, CD8<sup>+</sup> T 细胞能够在细菌感染过程中的天然免疫阶段以 TCR 非特异的方式被 IFN- $\gamma$  或 IL-12 等因子激活, 贡献于天然免疫及病毒清除。在类鼻疽杆菌感染中, 吞噬细胞分泌的 IFN- $\gamma$  能够在感染 15 h 内以 TCR 非特异性的方式激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞, 激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生的 IFN- $\gamma$  可以启动天然免疫, 帮助清除侵入胞内的细菌<sup>[25]</sup>。

此外, 李斯特菌感染早期, 记忆性 CD8<sup>+</sup> T 细



激活性的CD8<sup>+</sup> T细胞通过细胞-细胞互作(A)或分泌细胞因子(B)的方式募集及激活天然免疫细胞，启动天然免疫炎症反应。记忆性CD4<sup>+</sup> T细胞通过细胞互作方式激活天然免疫反应，抗击早期病毒感染(C)。

图2 抗原非特异性T细胞激活天然免疫炎症反应

胞能够以 TCR 非特异性方式响应 IL-12 和 IL-18 因子的激活，分泌 IFN- $\gamma$  启动天然免疫<sup>[26]</sup>。在李斯特菌二次感染过程中，激活的记忆性 CD8<sup>+</sup> T 细胞能够分泌 CCL3 趋化因子诱导巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ ，继而引发巨噬细胞和中性粒细胞产生自由基氧中间

体 (radical oxygen intermediates, ROIs)，最终清除细菌感染<sup>[27]</sup>。

最后，病毒性感染的炎症反应也受 T 细胞调控。在 TLR3 激活剂诱导肺炎模型中，由肺脏 NK 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  首先激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞。激活的 CD8<sup>+</sup>

T细胞通过上调  $\text{IFN-}\gamma$  介导巨噬细胞的浸润, MCP-1 水平的上升及肺脏原位 CXCR3(CCL3 的配体) 的上调, 继而引发病毒性肺炎的症状<sup>[28]</sup>。

综上, 在  $\text{CD8}^+$  T 细胞诱导的无菌和有菌天然免疫炎症反应中, 由 NK 细胞或其他未知细胞分泌的  $\text{IFN-}\gamma$  等因子在起始  $\text{CD8}^+$  T 细胞向病灶浸润并激活的过程中可能发挥着重要作用。激活的  $\text{CD8}^+$  T 细胞通过细胞-细胞直接接触(高血压诱导的心肌炎)或通过分泌 MCP-1(脂肪炎症)、 $\text{IFN-}\gamma$  (TLR3 激活剂诱导肺炎及细菌感染)及 CCL3(二次细菌感染)细胞因子等方式, 激活巨噬细胞等天然免疫细胞, 产生炎症反应。 $\text{CD8}^+$  T 细胞使用何种方式激活天然免疫细胞可能与不同的感染模式及炎症反应部位(如脂肪组织、心脏、肺脏等)有关。

## 2.2 $\text{CD4}^+$ T细胞引发天然免疫炎症反应

除  $\text{CD8}^+$  T 细胞外, 记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞在启动二次非同种流感病毒感染的天然免疫反应过程中发挥不可或缺的作用<sup>[29]</sup>。利用  $\text{CD4}^+$  T 细胞删除及记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞过继转移的方式, 研究者发现记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞, 而非初始 T 细胞, 决定了机体应答流感病毒感染, 表达天然免疫细胞因子及趋化因子( $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1、 $\text{IFN-}\gamma$ 、CXCL9、CXCL10、CCL2)的水平。机制上, 记忆性 T 细胞通过直接接触  $\text{CD11c}^+$  DC 细胞, 并依赖于其 MHC-II 的方式, 激活天然免疫炎症反应。值得注意的是, T 细胞激活天然免疫反应, 不依赖于传统天然免疫细胞的 TLR/MyD88 信号通路, 也不依赖于  $\text{IFN-}\gamma$  或  $\text{TNF-}\alpha$ , 因为  $\text{IFN-}\gamma$  或  $\text{TNF-}\alpha$  受体敲除小鼠仍然能够响应记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞介导的激活。另外, 通常记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞本身的激活需要同源抗原的接触。然而, 记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞对天然免疫炎症反应的激活却不依赖于 TCR 的特异性。这是因为记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞的 TCR 置换成只响应特定 OVA 抗原的 TCR 后, 仍然能够激活天然免疫。最后, 只有 Th1 及 Th17, 而非 Th0 或 Th2 极化的记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞能够诱导流感感染的炎症反应(图 2C)。因此, 有必要进一步分析影响 Th1/17 和 Th2 记忆性  $\text{CD4}^+$  T 细胞差异性激活天然免疫细胞的机制。

另外, 在缺血再灌注(ischemia/reperfusion)诱导的炎症性肝损伤模型中, 也是  $\text{CD4}^+$  T 细胞启动了天然免疫炎症反应。研究发现,  $\text{CD4}^+$  T 细胞, 而非  $\text{CD8}^+$  或 NK 细胞, 是诱导产生  $\text{TNF-}\alpha$ 、CXCL10 及 IL-1 等天然免疫炎症因子的主要原因。机制上,  $\text{CD4}^+$  T 细胞通过其表面的 CD40L 因子诱导炎症肝

损伤, 因为阻断 CD40L 能够减缓炎症反应<sup>[30]</sup>。

综上, 激活的  $\text{CD4}^+$  T 细胞能够启动有菌及无菌的天然免疫炎症反应。不同于  $\text{CD8}^+$  T 细胞, 分泌性的细胞因子, 如  $\text{IFN-}\gamma$  在  $\text{CD4}^+$  T 细胞介导的天然免疫激活过程中不发挥作用。

## 3 在重大疾病中的应用

T 细胞能够调节并决定天然免疫反应, 甚至作为天然免疫细胞直接参与对 PAMP 和 DAMP 的应答, 使得研究者对重大传染性疾病或慢性炎症疾病的发病机制有了更深入的理解。在急性病毒及细菌引发的致死性炎症因子风暴中, 普遍观察到 T 细胞数目的急剧减少, 提示了 T 细胞在调节过激炎症反应中发挥重要作用。例如在 SARS 及 MERS 呼吸窘迫综合征患者感染的急性期, 炎症因子风暴的发生均伴随 T 细胞数目的急剧下降<sup>[31]</sup>。埃博拉出血热研究数据显示, 感染后过激炎症反应与致死性密切相关<sup>[32-33]</sup>, 同时, 与其他出血热相似, 死亡病例的 T 细胞数急剧降低<sup>[33]</sup>。登革热病毒引起的致死性登革休克综合征儿童 T 细胞数目明显少于仅发热症状的儿童, 而前者炎症因子表达更高<sup>[34]</sup>。再如, 弗朗西斯菌呼吸道感染在急性期引起的 T 细胞凋亡, 可能是败血症过激炎症反应的重要原因<sup>[35]</sup>。另有报道表明, 抑制 T 细胞凋亡可以抑制盲肠结扎穿孔引起的败血症过激炎症反应<sup>[36]</sup>。因此, 对 T 细胞抑制天然免疫机制的研究可能为急重症病原性传染病的救治提供新思路和策略。

另外, T 细胞能够启动炎症反应的观点也为临床相关疾病的治疗提供了新方法。比如, 针对  $\text{CD8}^+$  T 细胞启动脂肪组织炎症反应导致糖尿病(胰岛素耐受)的发现, 已有临床试验尝试抑制  $\text{CD8}^+$  T 细胞以减缓脂肪组织炎症反应<sup>[37]</sup>。

越来越多的证据表明, T 细胞在清除病原时, 行使抗原特异, 即 TCR 特异性的适应性免疫细胞功能, 而在调节天然免疫炎症反应时, 行使抗原非特异, 即 TCR 非特异性的天然免疫细胞功能。这是天然免疫-适应性免疫共进化于 T 细胞的生动写照, 而查明 T 细胞及不同 T 细胞亚型对天然免疫炎症反应的调控机制, 更有助于深入理解天然免疫调控网络, 并为相关疾病治疗提供新的策略。

## [参 考 文 献]

- [1] Kim KD, Zhao J, Auh S, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. Nat Med, 2007, 13: 1248-

- 52
- [2] Zhao J, Kim KD, Yang X, et al. Hyper innate responses in neonates lead to increased morbidity and mortality after infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 7528-33
- [3] Guarda G, Dostert C, Staehli F, et al. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature*, 2009, 460: 269-73
- [4] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 397-411
- [5] Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12: 387-400
- [6] Franchi L, Eigenbrod T, Munoz-Planillo R, et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol*, 2009, 10: 241-7
- [7] Chen GY, Tang J, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science*, 2009, 323: 1722-5
- [8] Liu X, Zhan Z, Li D, et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk. *Nat Immunol*, 2011, 12: 416-24
- [9] Xu S, Liu X, Bao Y, et al. Constitutive MHC class I molecules negatively regulate TLR-triggered inflammatory responses via the Fps-SHP-2 pathway. *Nat Immunol*, 2012, 13: 551-9
- [10] Zhao J, Yang X, Auh SL, et al. Do adaptive immune cells suppress or activate innate immunity? *Trends Immunol*, 2009, 30: 8-12
- [11] Inoue M, Arikawa T, Chen YH, et al. T cells down-regulate macrophage TNF production by IRAK1-mediated IL-10 expression and control innate hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 5295-300
- [12] Yi Z, Bishop GA. Regulatory role of CD40 in obesity-induced insulin resistance. *Adipocyte*, 2015, 4: 65-9
- [13] Jagger AL, Evans HG, Walter GJ, et al. FAS/FAS-L dependent killing of activated human monocytes and macrophages by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> responder T cells, but not CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Autoimmun*, 2012, 38: 29-38
- [14] Wurster AL, Precht P, Becker KG, et al. IL-10 transcription is negatively regulated by BAF180, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling enzyme. *BMC Immunol*, 2012, 13: 9
- [15] Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- $\gamma$  during recovery from influenza infection. *Nat Med*, 2008, 14: 558-64
- [16] Rynda-Appl A, Harmsen A, Erickson AS, et al. Regulation of IFN- $\gamma$  by IL-13 dictates susceptibility to secondary postinfluenza MRSA pneumonia. *Eur J Immunol*, 2014, 44: 3263-72
- [17] Breslow-Deckman JM, Mattingly CM, Birket SE, et al. Linezolid decreases susceptibility to secondary bacterial pneumonia postinfluenza infection in mice through its effects on IFN- $\gamma$ . *J Immunol*, 2013, 191: 1792-9
- [18] Inoue M, Shinohara ML. Role of osteopontin and integrin alphav in T cell-mediated anti-inflammatory responses in endotoxemia. *J Immunol*, 2015, 194: 5595-8
- [19] Shanker A. Adaptive control of innate immunity. *Immunol Lett*, 2010, 131: 107-12
- [20] Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*, 2009, 15: 914-20
- [21] Mehta P, Nuotio-Antar AM, Smith CW.  $\gamma\delta$  T cells promote inflammation and insulin resistance during high fat diet-induced obesity in mice. *J Leukoc Biol*, 2015, 97: 121-34
- [22] Ma F, Feng J, Zhang C, et al. The requirement of CD8<sup>+</sup> T cells to initiate and augment acute cardiac inflammatory response to high blood pressure. *J Immunol*, 2014, 192: 3365-73
- [23] Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol*, 2015, 16: 376-85
- [24] Shanker A, Verdeil G, Buferne M, et al. CD8 T cell help for innate antitumor immunity. *J Immunol*, 2007, 179: 6651-62
- [25] Lertmengkolchai G, Cai G, Hunter CA, et al. Bystander activation of CD8<sup>+</sup> T cells contributes to the rapid production of IFN- $\gamma$  in response to bacterial pathogens. *J Immunol*, 2001, 166: 1097-105
- [26] Berg RE, Crossley E, Murray S, et al. Memory CD8<sup>+</sup> T cells provide innate immune protection against *Listeria monocytogenes* in the absence of cognate antigen. *J Exp Med*, 2003, 198: 1583-93
- [27] Narni-Mancinelli E, Campisi L, Bassand D, et al. Memory CD8<sup>+</sup> T cells mediate antibacterial immunity via CCL3 activation of TNF/ROI<sup>+</sup> phagocytes. *J Exp Med*, 2007, 204: 2075-87
- [28] Jin JO, Yu Q. Systemic administration of TLR3 agonist induces IL-7 expression and IL-7-dependent CXCR3 ligand production in the lung. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 413-25
- [29] Strutt TM, McKinstry KK, Dibble JP, et al. Memory CD4<sup>+</sup> T cells induce innate responses independently of pathogen. *Nat Med*, 2010, 16: 558-64, 1p following 564
- [30] Shen X, Reng F, Gao F, et al. Alloimmune activation enhances innate tissue inflammation/injury in a mouse model of liver ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1729-37
- [31] Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*, 2014, 59: 118-28
- [32] Villinger F, Rollin PE, Brar SS, et al. Markedly elevated levels of interferon (IFN)- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis*, 1999, 179 Suppl 1: S188-91
- [33] McElroy AK, Erickson BR, Flietstra TD, et al. Ebola hemorrhagic fever: novel biomarker correlates of clinical outcome. *J Infect Dis*, 2014, 210: 558-66
- [34] Devignot S, Sapet C, Duong V, et al. Genome-wide expression profiling deciphers host responses altered during dengue shock syndrome and reveals the role of

- innate immunity in severe dengue. PLoS One, 2010, 5: e11671
- [35] Sharma J, Li Q, Mishra BB, et al. Lethal pulmonary infection with *Francisella novicida* causes depletion of alphabeta T cells from lungs. Cell Immunol, 2009, 257: 1-4
- [36] Feng H, Guo L, Song Z, et al. Caveolin-1 protects against sepsis by modulating inflammatory response, alleviating bacterial burden, and suppressing thymocyte apoptosis. J Biol Chem, 2010, 285: 25154-60
- [37] Subramanian M, Ozcan L, Ghorpade DS, et al. Suppression of adaptive immune cell activation does not alter innate immune adipose inflammation or insulin resistance in obesity. PLoS One, 2015, 10: e0135842