

NKT细胞在肝脏疾病中的作用

汤伯宗, 高月求

汤伯宗, 高月求, 上海中医药大学附属曙光医院 上海市 200021

作者贡献分布: 本论文综述由汤伯宗完成; 审校由高月求完成.
通讯作者: 高月求, 200021, 上海市卢湾区普安路185号, 上海中医药大学附属曙光医院科教处. gaoyueqiu@hotmail.com
电话: 021-63857984

收稿日期: 2008-06-29 修回日期: 2008-08-02
接受日期: 2008-08-04 在线出版日期: 2008-09-08

Role of natural killer T cells in liver diseases

Bo-Zong Tang, Yue-Qiu Gao

Bo-Zong Tang, Yue-Qiu Gao, Shuguang Hospital Affiliated to Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200021, China

Correspondence to: Yue-Qiu Gao, Science and Education Department, Shuguang Hospital Affiliated to Traditional Chinese Medicine University, 185 Pu'an Road, Luwan District, Shanghai 200021, China. gaoyueqiu@hotmail.com

Received: 2008-06-29 Revised: 2008-08-02

Accepted: 2008-08-04 Published online: 2008-09-08

Abstract

Natural killer T (NKT) cells are a unique subset of lymphocytes, which express both T and NK cell surface markers as well as functional characteristics. They connect innate and acquired immunity, and restrictedly recognize glycolipid antigens presented by CD1d molecule. NKT cells secrete a great quantity of cytokines rapidly which regulate human immune response after being activated. For there are abundant NKT cells in human liver, researchers have a great interest in their roles.

Key Words: Natural killer T cells; Immunoregulation

Tang BZ, Gao YQ. Role of natural killer T cells in liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(25): 2853-2858

摘要

自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT细胞)是一种同时具有NK细胞和T细胞部分表型及功能的细胞亚群. 他能将先天性免疫应答和获得性免疫应答连接起来, 限制性识别CD1d-糖脂抗原、活化后迅速分泌大量细胞因子从

而调节机体的免疫应答. 人体的肝脏内富含NKT细胞, 因此, NKT细胞在肝脏中的作用引起了人们的广泛兴趣.

关键词: NKT细胞; 免疫调节

汤伯宗, 高月求. NKT细胞在肝脏疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(25): 2853-2858

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2853.asp>

0 引言

NKT细胞作为一类新型的免疫调节细胞, 其主要特征为T细胞受体(TCR)基因表达的恒定性, CD1d的限制性以及细胞因子产生的迅速、高水平性. NKT细胞既能增强免疫反应又能抑制免疫反应, 从而在抗感染、抗肿瘤、抑制自身免疫性疾病及移植耐受中发挥重要的作用. 现就近年来有关NKT细胞的研究进展综述如下.

1 NKT细胞的命名

1987年, 美国国立卫生研究院与瑞士的两个研究小组同时在小鼠的胸腺中发现一种TCR中等水平表达、V β 8.2高表达、同时又缺乏CD4和CD8分子的 $\alpha\beta$ TCR⁺ T细胞的存在. 这类细胞大多表达NK细胞的表面标志NK1.1(鼠NKR-P1C或人CD161C), 并具有大量分泌IL-4、IFN- γ 和TNF的潜力^[1]. 随后的研究发现NK1.1⁺CD4⁺ T细胞也具有此潜能, 这两类细胞都表达TCRV α 14J α 28, 并且他们的发育都依赖于MHC样、 β 2球蛋白相关分子CD1d. 这些发现强有力证明NK1.1⁺ $\alpha\beta$ 双阴性(double negative, DN)和NK1.1⁺CD4⁺ T细胞属于同一细胞系^[2]. 由此, NKT细胞的概念第1次提出, 并引起人们的广泛关注. 随着研究的逐渐深入, 发现此命名并不准确, 因为人类并不是所有表达CD161的T细胞都是NKT细胞, 也并不是NKT细胞均表达CD161. 在小鼠中除C57BL/6小鼠外其他品系的小鼠也不表达NK1.1, 而一些其他的T细胞(包括传统的病毒特异性的CD8⁺ T细胞)也能诱导性表达NK1.1. NKT细胞虽然能表达穿孔素、FasL及其他受体(例如NKG2D), 但自然

■背景资料

肝脏作为一个重要的免疫器官已经被广泛接受, 因此肝脏内免疫细胞的功能与肝脏疾病的发生有重要关系. 肝脏内富含NKT细胞, 因此其免疫功能在肝脏病的发生、发展与转归中起重要作用.

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝病科

■ 研发前沿

NKT细胞在肝脏疾病中的确切作用还处于探索阶段,以激活NKT细胞功能为主的治疗方法主要应用于肿瘤的治疗,这也是目前研究的热点。

杀伤活性并不是NKT细胞的主要效应作用,而免疫调节是其作用,因此更为准确的命名应为CD1d依赖的自然杀伤样T细胞(CD1d-dependent natural killer-like T cells)^[3]。

2 NKT细胞的分化发育

NKT细胞确切的发育来源目前仍处于探索阶段,大部分研究显示NKT细胞的发育是胸腺依赖的。NKT细胞与传统 $\alpha\beta$ T细胞一样都来源于双阳性胸腺细胞,这群细胞是由表达CD1d的CD4⁺CD8⁺胸腺细胞介导识别自身糖脂完成阳性选择^[4]。阳性选择后NKT细胞经历一个独特的成熟过程,从CD44^{low}TCR^{high}NK1.1⁻到CD44^{high}TCR^{int}NK1.1⁻再到CD44^{high}TCR^{int}NK1.1⁺的发育顺序^[5-7]。同时,活化受体由CD69⁺CD122^{low}转化为CD69⁺CD122^{high},分泌的细胞因子由Th2型向Th1型偏离。阳性选择阶段DOCK2调节T细胞前体进一步分化为NKT细胞^[8]; Tec家族酪氨酸激酶Itk和Irk选择性上调NK1.1^[9],细胞因子 γ 链(γ c)也在NK1.1期开始表达^[10],表明Itk以及 γ c相关信号传导对于NKT细胞后期功能成熟至关重要。NKT细胞的完全成熟多发生在胸腺外^[11]。蛋白激酶C θ 、维生素D受体及CD1d的表达也能够影响NKT的发育及在外周的进一步成熟和功能的发挥^[12-14]。

NKT细胞的TCR先于NKR的表达方式有其独特意义,CD1d与未成熟NKT细胞的TCR相互作用在共刺激分子CD80/CD86和/或B7h的辅助下上调转录因子T-bet、GATA-3的表达使NKT细胞活化并增殖^[15-16]。随后表达的NKR削弱这种增殖反应以避免成熟NKT细胞潜在的自身反应性,这与细胞在胸腺中停止分化或长期定居于外周有关^[17]。

3 NKT细胞的分布

在传统T细胞分布的地方均有NKT细胞的分布,但以胸腺、肝为主;脾、骨髓次之;淋巴结、皮肤黏膜和外周血最少见^[18]。NKT细胞占肝脏固有淋巴细胞的30%-50%、骨髓总T细胞的20%-30%、胸腺T细胞的0.3%-0.5%、脾脏淋巴细胞的0.5%-1%、外周淋巴结淋巴细胞的0.1%^[19]。人NKT细胞约占外周血T淋巴细胞的0.09%^[20],小鼠NKT细胞占外周血T淋巴细胞的1%-2%、骨髓T细胞的30%^[21]。

4 NKT细胞的分类

Godfrey *et al*^[3,22]根据NKT细胞是否表达恒定TCR(小鼠V α 14-J α 18,人类V α 24-J α 18)将其分

为经典和非经典两大类。通常所说的NKT细胞为经典型NKT细胞(小鼠V α 14-J α 18⁺ NKT细胞和人类V α 24-J α 18⁺ NKT细胞)。经典NKT细胞表达恒定的TCR,限制性识别CD1d提呈的糖脂抗原如 α -半乳糖基神经酰胺(α -galactosylceramide, α -GalCer)。

4.1 经典NKT细胞 根据NK1.1的表达与否将NKT细胞分为以下2型: (1)NK1.1⁺ NKT细胞: 根据CD4、CD8的表达与否,小鼠的此类NKT细胞分为CD4⁺和(CD4⁻CD8⁻)DN 2个亚群。人类的NKT细胞分为CD4⁺、CD8⁺和(CD4⁻CD8⁻)DN 3个亚群^[3,23-24]。(2)NK1.1⁻ NKT细胞: 此类细胞大多为CD4⁺细胞^[25],目前研究认为胸腺NK1.1⁻ NKT细胞是NK1.1⁺ NKT细胞的前体,可以在外周血进一步发育成熟^[5]。然而在体外实验中观察到NK1.1⁺ NKT细胞在 α -GalCer刺激后出现NK1.1的表达下调而表现为NK1.1⁻,所以NK1.1⁻ NKT细胞又可能为体内接受刺激后的细胞。基于上述研究,目前发现NK1.1的表达与否与下列因素有关: 遗传背景、NKT细胞是否成熟、是否被刺激以及组织定位。

4.2 非经典NKT细胞 小鼠非经典NKT细胞主要是表达多样性TCR或恒定的V α 3.2-J α 9/V α 8和V β 8.2^[3,26-27]CD1d依赖性V α 14⁻ NKT细胞,此外还包括 $\gamma\delta$ TCR⁺ T细胞^[3,28],分为CD4⁺和DN两个亚群。小鼠非经典NKT细胞对 α -GalCer无应答,不能被负载 α -GalCer的CD1d四聚体所识别^[3]。人类也存在CD1d依赖性V α 24-V β 11⁻ NKT细胞,多表达CD8 α ⁺CD8 β ⁺,在体外具备CD8依赖的细胞毒作用。然而与小鼠不同的是,人类非经典NKT细胞具有 α -GalCer反应性^[3]。

5 NKT细胞的抗原识别和活化

NKT细胞的抗原识别与传统的T细胞不同,不能识别由经典的MHC-I、II类分子提呈的抗原肽,而只识别由细胞表面CD1d分子提呈的糖脂类抗原^[28]。

5.1 CD1分子 CD1分子主要在骨髓来源的细胞上表达,存在于内体和细胞表面,是一条约50 kDa的糖基化蛋白重链,与 β 2微球蛋白以非共价键连接^[29]。人CD1基因家族有CD1A至CD1E五种基因,而小鼠只有CD1D1和CD1D2两种非常相似的基因。根据氨基酸序列同源性,将CD1a、b、c归为I类,CD1d为II类^[30]。

5.2 CD1反应性T细胞 根据细胞特性和TCR可将CD1反应性T细胞分为3大类^[21]: (1)对I类CD1

分子提呈的微生物脂类抗原应答, 表达高度多样性 $\alpha\beta$ TCR, 主要防御分支杆菌感染. (2)对 I 或 II 类CD1分子提呈的自身糖脂抗原应答, 表达多样性 $\alpha\beta$ TCR或 $\gamma\delta$ TCR, 细胞功能不明, 可能涉及免疫调节或自身免疫性疾病的发生. (3)CD1d限制性NKT细胞, 是CD1反应性T细胞的主要组成部分.

5.3 抗原递呈 CD1蛋白是第三类抗原递呈分子. 与MHC分子不同, CD1为非多态性, 在细胞表面表达时无需功能性TAP(抗原加工相关转运体). CD1分子抗原结合槽为疏水性, 能提呈多种脂类抗原. I 类CD1分子提呈分支杆菌细胞壁糖脂以及自身糖脂, II 类CD1分子的天然配体至今不明确. 但已发现CD1d分子能提呈 α -GalCer, 这种海绵来源的糖脂在体内并不存在, 表明他不是CD1d反应性T细胞的天然配体^[31]. 小鼠CD1d分子有2个亚型, 具有不同的抗原加工提呈机制. $V\alpha 14^+$ NKT细胞识别的CD1d分子具有内体取向基序, 通过内体途径加工抗原^[31-32]; 而 $V\alpha 14^-$ NKT细胞识别的CD1d分子不含内体取向基序, 是以可溶性分泌形式通过分泌性途径加工内源性抗原^[32-33].

5.4 CD1d依赖性NKT细胞的特异识别 α -Galcer是半乳糖基与含有酰基和神经鞘氨醇链的神经酰胺醇通过 α 连接形成的糖脂的总称^[34]. α -GalCer的神经酰胺部分经疏水键结合至CD1d两个疏水口袋区A'和F', 糖基部分则与CD1d分子 α -螺旋的亲水氨基酸相互作用. 糖基的2-OH和3-OH残基对于 α -GalCer与CD1d的Asp⁷⁹, Asp⁸⁰和Glu⁸³之间、神经鞘氨醇的3-OH残基与CD1d $\alpha 1$ -螺旋上Val¹⁴⁹之间、以及脂酰链上氨基氮与CD1d $\alpha 2$ -螺旋上Asp¹⁵³之间的稳定结合十分重要^[35]. β -GalCer也能特异激活NKT细胞, 可能在NKT细胞天然识别抗原的生成和/或组装上起重要作用^[36].

5.5 NKT的活化信号 使NKT细胞活化并迅速分泌细胞因子除了需要CD1d提呈的抗原信号外, 还需要共刺激信号的辅助. CD28介导的共刺激途径是Val14NKT细胞生成IFN- γ 和IL-4所必需的, 而CD40介导的共刺激途径只是生成IFN- γ 所必需^[37]. IL-2^[38]、雌二醇^[39]和活化NK1.1特异性抗体促进NKT细胞生成IFN- γ , IL-18^[40]以及CD86^[41]和CD40L特异性封闭抗体促进NKT细胞生成IL-4. 但识别MHC-I类分子的Ly49家族(小鼠)/KIR受体(人类)活化后能抑制NKT细胞分泌细胞因子^[42].

6 NKT细胞在肝脏疾病中的作用

人体的肝脏内富含NKT细胞, NKT细胞在病毒、细菌等糖脂类抗原的刺激下被激活迅速产生IL-4、IFN- γ 、IL-10等细胞因子, 从而在抗感染、抗肿瘤、抑制自身免疫性疾病及移植免疫中发挥重要的作用.

6.1 HBV感染 肝脏内NKT细胞在HBV感染中的抗病毒作用已经得到肯定. 当HBV感染时, 肝脏内存在的大量NKT细胞一方面可以接受CD1d细胞提呈的脂类抗原而活化, 而这些脂类抗原来源于HBV及亚病毒颗粒中的糖脂及磷脂; 另外在病毒诱导产生的细胞因子作用下, NKT细胞可以间接地被活化. 活化的NKT细胞通过两个方面来发挥抗HBV的作用, 一方面通过其分泌的细胞因子; 另一方面通过活化其他淋巴细胞.

Kakimi *et al*^[43]在研究中发现, 在注射 α -GalCer 24 h的HBV转基因小鼠的肝内可检测到IFN- γ 和IFN- α/β , HBV的复制被终止. 这种现象与肝内NKT细胞的迅速消失和激活的NK细胞向肝内短暂的募集相关. 当用抗体去除CD4⁺和CD8⁺ T细胞时, 不影响 α -GalCer诱导的抑制HBV复制, 表明传统的T细胞不参与此免疫应答. 另外在IFN- γ 或IFN- α 受体缺陷的小鼠中, 这种效应也丧失. 以上实验表明 α -GalCer首先直接激活NKT细胞, 使其分泌细胞因子进一步激活NK细胞, 再通过NK细胞释放抗病毒复制的细胞因子来抑制病毒的复制. NKT细胞介导的抑制病毒复制反应优于通过病毒抗原特异性介导的获得性免疫应答. 首先, 他不用考虑MHC分子的差异; 其次, 他不需要抗原特异的效应细胞的活化和扩增, 也不需要将这些效应细胞募集到肝脏. 但在慢性HBV感染中, 由于免疫耐受的存在, 还不能成功获得HBV特异的T细胞应答. 因此, 通过激活先天性免疫应答来治疗HBV感染具有一定的应用前景.

6.2 HCV感染 Agrati *et al*^[44]研究发现, HCV感染时, HCV的包装糖蛋白E能激活NK表面的CD81, 而CD81在肝脏内又反过来抑制NK的功能, 这可能是肝脏病毒清除缺失及感染慢性化的机制之一. 因此, CD1d/NKT和糖蛋白E2/CD81之间的相互作用, 在HCV免疫发病机制中发挥着重要的作用. Durante-Mangoni *et al*^[45]研究发现在HCV感染时, 被感染肝细胞周围的炎性细胞和胆管细胞上调CD1d的表达, 而肝细胞表面只要少量的CD1d就能被CD1d反应性的T细胞识别. CD161⁺CD56⁺ NKT亚型识别提呈的脂质抗原,

■应用要点

本文阐述了NKT细胞在肝脏不同疾病中的作用, 为探讨NKT疗法防治肝脏疾病, 尤其是病毒性肝炎和肝肿瘤提供了理论基础.

■名词解释

α -半乳糖基神经酰胺(α -GalCer): 是从海洋海绵中提取的一种由亲水性的碳酸化物部分与疏水性的酰基鞘氨醇部分通过 α 连接形成的具有通过CD1d特异性的活化NKT细胞功能的糖脂。

从而正向或负向调节炎性应答反应。由于肝内固有的Th1型CD1d反应性T细胞的监视,被病毒感染的肝细胞能有效处理CD1d递呈的抗原,这一功能有助于急性期病毒的清除,但在慢性感染时则会产生肝脏损害。

6.3 肝硬化和肝肿瘤 乙肝或丙肝病毒感染机体后,主要的病理表现特征是肝内散在的炎症坏死并伴有纤维瘢痕形成,进一步可发展为肝硬化和肝癌。de Lalla *et al*^[46]研究发现,在肝纤维化进一步发展为肝硬化的特征是NKT细胞高表达2型促纤维化细胞因子IL-4和IL-13,并高表达CD1d。并且在体外通过CD1d限制性的活化健康自愿者NKT细胞能够诱导出IL-4和IL-13,进一步证实NKT细胞可以通过诱导2型细胞因子的产生加重肝纤维化转变为肝硬化。在肿瘤免疫中NKT细胞也发挥重要的作用,在抗肿瘤免疫的过程中活化的NKT细胞通过分泌各种细胞因子和肝脏内其他免疫细胞相互联系可以达到共同抗肿瘤的目的。在原发性肝细胞癌(hepatic cell carcinoma, HCC)的患鼠肝内的NKT细胞增加,同时CD8⁺/CD4⁺淋巴细胞比率也升高,这与NKT细胞和CD8⁺/CD4⁺淋巴细胞是通过分泌IFN- γ 发挥抗肿瘤作用有关^[47]。Tatsumi *et al*^[48]研究发现,与p53脉冲树突状细胞相比,向鼠类CMS4肝肿瘤模型肝内注射 α -GalCer脉冲树突状细胞能够完全的排除肿瘤并建立长期存活的动物模型。其主要机制是通过 α -GalCer激活肝内NKT细胞,迅速产生大量IFN- γ ,然后进一步活化肝内NK细胞产生抗肿瘤作用。

6.4 肝移植及肝细胞再生 肝移植是各类肝脏疾病发展到终末期的一种有效的治疗手段,具有双重免疫调节功能的NKT细胞在移植免疫中的作用日益引起人们的重视,越来越多的实验表明NKT细胞与同种异体移植耐受之间存在密切关系。

Kiyomoto *et al*^[49]证实,大鼠原位肝移植耐受组(BN鼠为供体,LEW鼠为受体)与移植排斥组(DA鼠为供体,LEW鼠为受体)相比,移植术后7 d供肝来源的NKT细胞前者较后者显著增多。去除供肝中的NKT细胞后,NKT细胞缺乏组出现急性排斥反应的时间比正常组明显提前。耐受组中NKT细胞产生的细胞因子以IL-10与TGF- β 为主,IL-4的产生减少,而排斥组IFN- γ 明显升高。表明NKT细胞与IL-10在大鼠原位肝移植免疫耐受的形成的形成中有重要作用。

无论是慢性肝损伤还是肝移植后,肝细胞

再生是对受损肝脏的一种修复机制,其在肝病病理生理中具有重要作用。Nakashima *et al*^[50]证实活化的NKT能促进部分肝切除的肝脏再生。他们在70%肝切除术后36 h,给大鼠注射 α -GalCer 8 h后,肝细胞的有丝分裂比对照组要显著增强,老年大鼠组比青年大鼠组增殖要快,并且肝脏内NKT细胞的TNF受体1及Fas配体(FasL)的表达都增强。在部分肝切除术3 d前或肝切除术后立即注射抗-NK1.1抗体能够明显抑制 α -GalCer的促有丝分裂和肝再生作用。而且在注射 α -GalCer 1 h前用TNF1抗体或FasL抗体处理大鼠,肝细胞的增殖基本被抵消。这说明NKT细胞加速肝细胞有丝分裂及肝脏的再生,主要通过TNF和Fas/FasL途径实现的。然而Dong *et al*^[51]的报道却截然相反,HBV转基因小鼠部分肝切除术后,肝脏内聚集大量高表达IFN- γ 和CD69的NKT细胞削弱肝脏的再生能力。进一步研究证实阻断CD1d-NKT相互作用能够明显减轻因NKT细胞活化产生的抑制肝细胞再生作用,中和IFN- γ 能够减轻细胞周期停滞。并且将HBV转基因小鼠的NKT细胞过继性转输给受体小鼠能够明显抑制受体小鼠的肝细胞再生,进一步证明活化肝NKT细胞能够抑制HBV转基因小鼠部分肝切除术后肝细胞的再生。

7 结论

人体肝脏内富含NKT细胞,表达恒定的TCR可变区和NK细胞受体;限制性识别CD1d-糖脂类抗原;激活后可迅速分泌大量Th1和Th2型的细胞因子。这些特点使NKT细胞以双刃剑的方式调节着免疫系统,越来越引起人们的关注,随着分子免疫学和分子生物学技术的不断进展以及对NKT细胞认识的逐步深入,NKT细胞疗法将不断完善并应用于临床,必将为病毒性肝炎、肝硬化、肝癌的预防和治疗开辟一条新的途径。

8 参考文献

- 1 Fowlkes BJ, Kruisbeek AM, Ton-That H, Weston MA, Coligan JE, Schwartz RH, Pardoll DM. A novel population of T-cell receptor alpha beta-bearing thymocytes which predominantly expresses a single V beta gene family. *Nature* 1987; 329: 251-254
- 2 Bendelac A, Lantz O, Quimby ME, Yewdell JW, Bennink JR, Brutkiewicz RR. CD1 recognition by mouse NK1+ T lymphocytes. *Science* 1995; 268: 863-865
- 3 Godfrey DI, MacDonald HR, Kronenberg M, Smyth MJ, Van Kaer L. NKT cells: what's in a name? *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 231-237
- 4 MacDonald HR, Mycko MP. Development and

- selection of Valpha14i NKT cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 314: 195-212
- 5 Kronenberg M, Engel I. On the road: progress in finding the unique pathway of invariant NKT cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 186-193
- 6 Benlagha K, Kyin T, Beavis A, Teyton L, Bendelac A. A thymic precursor to the NK T cell lineage. *Science* 2002; 296: 553-555
- 7 Gadue P, Stein PL. NK T cell precursors exhibit differential cytokine regulation and require Itk for efficient maturation. *J Immunol* 2002; 169: 2397-2406
- 8 Kunisaki Y, Tanaka Y, Sanui T, Inayoshi A, Noda M, Nakayama T, Harada M, Taniguchi M, Sasazuki T, Fukui Y. DOCK2 is required in T cell precursors for development of Valpha14 NK T cells. *J Immunol* 2006; 176: 4640-4645
- 9 Felices M, Berg LJ. The Tec kinases Itk and Rlk regulate NKT cell maturation, cytokine production, and survival. *J Immunol* 2008; 180: 3007-3018
- 10 Ranson T, Vosshehrich CA, Corcuff E, Richard O, Laloux V, Lehuen A, Di Santo JP. IL-15 availability conditions homeostasis of peripheral natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 2663-2668
- 11 Pellicci DG, Hammond KJ, Uldrich AP, Baxter AG, Smyth MJ, Godfrey DI. A natural killer T (NKT) cell developmental pathway involving a thymus-dependent NK1.1(-)CD4(+) CD1d-dependent precursor stage. *J Exp Med* 2002; 195: 835-844
- 12 Stanic AK, Bezbradica JS, Park JJ, Van Kaer L, Boothby MR, Joyce S. Cutting edge: the ontogeny and function of Valpha14Ja18 natural T lymphocytes require signal processing by protein kinase C theta and NF-kappa B. *J Immunol* 2004; 172: 4667-4671
- 13 Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 5207-5212
- 14 Zimmer MI, Colmone A, Felio K, Xu H, Ma A, Wang CR. A cell-type specific CD1d expression program modulates invariant NKT cell development and function. *J Immunol* 2006; 176: 1421-1430
- 15 Chung Y, Nurieva R, Esashi E, Wang YH, Zhou D, Gapin L, Dong C. A critical role of costimulation during intrathymic development of invariant NK T cells. *J Immunol* 2008; 180: 2276-2283
- 16 Kim PJ, Pai SY, Brigl M, Besra GS, Gumperz J, Ho IC. GATA-3 regulates the development and function of invariant NKT cells. *J Immunol* 2006; 177: 6650-6659
- 17 MacDonald HR. Immunology. T before NK. *Science* 2002; 296: 481-482
- 18 Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 557-568
- 19 Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 535-562
- 20 Kim CH, Johnston B, Butcher EC. Trafficking machinery of NKT cells: shared and differential chemokine receptor expression among V alpha 24(+)V beta 11(+) NKT cell subsets with distinct cytokine-producing capacity. *Blood* 2002; 100: 11-16
- 21 Kronenberg M, Naidenko O, Koning F. Right on target: novel approaches for the direct visualization of CD1-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2950-2952
- 22 Godfrey DI, Hammond KJ, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol Today* 2000; 21: 573-583
- 23 Brossay L, Burdin N, Tangri S, Kronenberg M. Antigen-presenting function of mouse CD1: one molecule with two different kinds of antigenic ligands. *Immunol Rev* 1998; 163: 139-150
- 24 Gadola SD, Dulphy N, Salio M, Cerundolo V. Valpha24-JalphaQ-independent, CD1d-restricted recognition of alpha-galactosylceramide by human CD4(+) and CD8alphabeta(+) T lymphocytes. *J Immunol* 2002; 168: 5514-5520
- 25 Matsuda JL, Naidenko OV, Gapin L, Nakayama T, Taniguchi M, Wang CR, Koezuka Y, Kronenberg M. Tracking the response of natural killer T cells to a glycolipid antigen using CD1d tetramers. *J Exp Med* 2000; 192: 741-754
- 26 Behar SM, Podrebarac TA, Roy CJ, Wang CR, Brenner MB. Diverse TCRs recognize murine CD1. *J Immunol* 1999; 162: 161-167
- 27 Park SH, Weiss A, Benlagha K, Kyin T, Teyton L, Bendelac A. The mouse CD1d-restricted repertoire is dominated by a few autoreactive T cell receptor families. *J Exp Med* 2001; 193: 893-904
- 28 Huber S, Sartini D, Exley M. Role of CD1d in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *J Immunol* 2003; 170: 3147-3153
- 29 Sidobre S, Kronenberg M. CD1 tetramers: a powerful tool for the analysis of glycolipid-reactive T cells. *J Immunol Methods* 2002; 268: 107-121
- 30 Calabi F, Milstein C. The molecular biology of CD1. *Semin Immunol* 2000; 12: 503-509
- 31 Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Motoki K, Ueno H, Nakagawa R, Sato H, Kondo E, Koseki H, Taniguchi M. CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 1997; 278: 1626-1629
- 32 Chiu YH, Jayawardena J, Weiss A, Lee D, Park SH, Dautry-Varsat A, Bendelac A. Distinct subsets of CD1d-restricted T cells recognize self-antigens loaded in different cellular compartments. *J Exp Med* 1999; 189: 103-110
- 33 Joyce S, Woods AS, Yewdell JW, Bennink JR, De Silva AD, Boesteanu A, Balk SP, Cotter RJ, Brutkiewicz RR. Natural ligand of mouse CD1d1: cellular glycosylphosphatidylinositol. *Science* 1998; 279: 1541-1544
- 34 Van Kaer L. alpha-Galactosylceramide therapy for autoimmune diseases: prospects and obstacles. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 31-42
- 35 Kamada N, Iijima H, Kimura K, Harada M, Shimizu E, Motohashi Si, Kawano T, Shinkai H, Nakayama T, Sakai T, Brossay L, Kronenberg M, Taniguchi M. Crucial amino acid residues of mouse CD1d for glycolipid ligand presentation to V(alpha)14 NKT cells. *Int Immunol* 2001; 13: 853-861
- 36 Stanic AK, De Silva AD, Park JJ, Sriram V, Ichikawa S, Hirabayashi Y, Hayakawa K, Van Kaer L, Brutkiewicz RR, Joyce S. Defective presentation of the CD1d1-restricted natural Valpha14Ja18 NKT lymphocyte antigen caused by beta-D-glucosylceramide synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1849-1854
- 37 Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Van Kaer L, Saiki I, Okumura K. Differential regulation of Th1 and Th2 functions of NKT cells by CD28 and CD40 costimulatory pathways. *J Immunol* 2001; 166: 6012-6018
- 38 Bessoles S, Fouret F, Dudal S, Besra GS, Sanchez F, Lafont V. IL-2 triggers specific signaling pathways

■同行评价

本文内容新颖, 系统全面, 对肝病基础与临床工作具有指导意义。

- in human NKT cells leading to the production of pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 224-233
- 39 Gourdy P, Araujo LM, Zhu R, Garmy-Susini B, Diem S, Laurell H, Leite-de-Moraes M, Dy M, Arnal JF, Bayard F, Herbelin A. Relevance of sexual dimorphism to regulatory T cells: estradiol promotes IFN-gamma production by invariant natural killer T cells. *Blood* 2005; 105: 2415-2420
- 40 Uchida T, Kinoshita M, Fukasawa M, Habu Y, Shinomiya N, Seki S. IL-18 time-dependently modulates Th1/Th2 cytokine production by ligand-activated NKT cells. *Eur J Immunol* 2007; 37: 966-977
- 41 Pál E, Tabira T, Kawano T, Taniguchi M, Miyake S, Yamamura T. Costimulation-dependent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by ligand stimulation of V alpha 14 NK T cells. *J Immunol* 2001; 166: 662-668
- 42 Hayakawa Y, Berzins SP, Crowe NY, Godfrey DI, Smyth MJ. Antigen-induced tolerance by intrathymic modulation of self-recognizing inhibitory receptors. *Nat Immunol* 2004; 5: 590-596
- 43 Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, Chisari FV. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Exp Med* 2000; 192: 921-930
- 44 Agrati C, Nisii C, Oliva A, D'Offizi G, Montesano C, Pucillo LP, Poccia F. Lymphocyte distribution and intrahepatic compartmentalization during HCV infection: a main role for MHC-unrestricted T cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2002; 50: 307-316
- 45 Durante-Mangoni E, Wang R, Shaulov A, He Q, Nasser I, Afdhal N, Koziel MJ, Exley MA. Hepatic CD1d expression in hepatitis C virus infection and recognition by resident proinflammatory CD1d-reactive T cells. *J Immunol* 2004; 173: 2159-2166
- 46 de Lalla C, Galli G, Aldrighetti L, Romeo R, Mariani M, Monno A, Nuti S, Colombo M, Callea F, Porcelli SA, Panina-Bordignon P, Abrignani S, Casorati G, Dellabona P. Production of profibrotic cytokines by invariant NKT cells characterizes cirrhosis progression in chronic viral hepatitis. *J Immunol* 2004; 173: 1417-1425
- 47 Cui J, Shin T, Kawano T, Sato H, Kondo E, Taura I, Kaneko Y, Koseki H, Kanno M, Taniguchi M. Requirement for Valpha14 NKT cells in IL-12-mediated rejection of tumors. *Science* 1997; 278: 1623-1626
- 48 Tatsumi T, Takehara T, Yamaguchi S, Sasakawa A, Sakamori R, Ohkawa K, Kohga K, Uemura A, Hayashi N. Intrahepatic delivery of alpha-galactosylceramide-pulsed dendritic cells suppresses liver tumor. *Hepatology* 2007; 45: 22-30
- 49 Kiyomoto T, Ito T, Uchikoshi F, Ohkawa A, Akamaru Y, Miao G, Komoda H, Nishida T, Matsuda H. The potent role of graft-derived NKR-P1+TCRalpha/beta+ T (NKT) cells in the spontaneous acceptance of rat liver allografts. *Transplantation* 2005; 80: 1749-1755
- 50 Nakashima H, Inui T, Habu Y, Kinoshita M, Nagao S, Kawaguchi A, Miura S, Shinomiya N, Yagita H, Seki S. Activation of mouse natural killer T cells accelerates liver regeneration after partial hepatectomy. *Gastroenterology* 2006; 131: 1573-1583
- 51 Dong Z, Zhang J, Sun R, Wei H, Tian Z. Impairment of liver regeneration correlates with activated hepatic NKT cells in HBV transgenic mice. *Hepatology* 2007; 45: 1400-1412

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者贡献及同行评议公开政策

本刊讯 本刊实行作者贡献及同行评议公开政策, 具体格式如: (1)作者贡献分布: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川, 庞丽娟, 陈玲, 杨兰, 张金芳, 齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲, 杨兰, 张金芳, 蒋金芳, 杨磊, 李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川, 杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川, 庞丽娟及李洪安完成. (2)同行评议者: 房静远教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所; 韩新巍教授, 郑州大学第一附属医院放射科; 匡安仁教授, 四川大学华西医院核医学科. (常务副总编辑: 张海宁 2008-09-08)