

黏膜相关恒定T细胞在感染性疾病中的作用

郭文璟 郑以州 冯四洲*

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)、北京协和医学院, 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

摘要 黏膜相关恒定T细胞(mucosal-associated invariant T cells, MAIT cells)是一种人体内广泛存在的固有类淋巴细胞, 具有半恒定的T细胞受体(T cell receptor, TCR) $\alpha\beta$ 链。MAIT细胞可被微生物合成核黄素过程中的中间产物(如5-OE-RU和5-OP-RU)激活, 也可被细胞因子、超抗原(superantigen, SAg)激活, 产生Th1及Th17型细胞因子、细胞毒性分子等, 在多种疾病中均发挥作用, MAIT细胞缺失容易导致机体免疫防御功能受损。该文主要阐述了MAIT细胞的基本特点、激活方式及其在一般感染性疾病及重症感染中的作用, 以期为严重感染性疾病提供预测指标及治疗靶点。

关键词 黏膜相关恒定T细胞; 感染; 脓毒症; 肺炎; 金黄色葡萄球菌; 新型冠状病毒肺炎

The Role of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Infectious Diseases

GUO Wenjing, ZHENG Yizhou, FENG Sizhou*

(State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China)

Abstract Mucosal-associated invariant T cells are innate-like lymphocytes and abundant in humans, expressing a semi-invariant T cell receptor repertoire. MAIT cells can be activated either by intermediates in the synthesis pathway of riboflavin by microorganisms, such as 5-OE-RU and 5-OP-RU, or by cytokines or superantigens. Once activated, MAIT cells can execute effector functions by producing type 1 and type 17 cytokines and cytotoxic molecules. MAIT cells affect many diseases and the absence of MAIT cells may lead to impaired immune function. Herein, this review describes the basic characteristics of MAIT cells, their activation pathways and their role in infectious diseases, to provide predictive indicators and therapeutic targets for severe infectious diseases.

Keywords mucosal-associated invariant T cells; infection; sepsis, pneumonia; *Staphylococcus aureus*; coronavirus disease 2019

黏膜相关恒定T细胞(mucosal-associated invariant T cells, MAIT cells)是一种主要存在于肝脏、肺、外周血、胃肠道黏膜固有层上的进化保守的固有类淋巴细胞, 兼有固有免疫和适应性免疫特点^[1]。MAIT细胞的主要特点是高表达CD161和具有半恒

定的T细胞受体(TCR) $\alpha\beta$ 链。抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APC)中的Ib型主要组织相容性复合相关因子(major histocompatibility complex class I-related molecule, MR1)将核黄素(即维生素B2)合成过程中的中间产物提呈给TCR, 从而激活MAIT细胞^[1],

收稿日期: 2022-05-12 接受日期: 2022-06-15

天津市科技计划项目(批准号: 21JCZDJC01170)和中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(批准号: 2021-I2M-C&T-B-080, 2021-I2M-1-017)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909162, E-mail: szfeng@ihcams.ac.cn

Received: May 12, 2022 Accepted: June 15, 2022

This work was supported by the Tianjin Science and Technology Planning Project (Grant No.21JCZDJC01170), and the Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (Grant No.2021-I2M-C&T-B-080, 2021-I2M-1-017)

*Corresponding author. Tel: +86-22-23909162, E-mail: szfeng@ihcams.ac.cn

产生Th1型细胞因子(TNF α 、IFN- γ 、IL-2)、Th17型细胞因子(IL-17A、IL-22)^[2]、细胞毒性分子(颗粒酶B、穿孔素)^[3]、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)^[4]等,在感染、自身免疫性疾病、癌症、代谢性疾病中均发挥作用,MAIT细胞缺失容易导致机体免疫防御功能受损^[5]。本文主要阐述了MAIT细胞的基本特点、激活方式及其在一般感染性疾病及重症感染中的作用,以期对严重感染性疾病提供预测指标及治疗靶点。

1 MAIT细胞的基本特点

MAIT细胞是一种兼具固有免疫及适应性免疫特点的固有类淋巴细胞,与 $\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞共同属于非传统T细胞,其最典型的特点是高表达CD161和具有半恒定的TCR $\alpha\beta$ 链,在人类中由V α 7.2-J α 33/12/20(TRAV1-2-TRAJ33/12/20)与有限的V β 2/13(TRBV20/6)组成^[6],小鼠MAIT细胞TCR由V α 19-J α 33(TRAV1-TRAJ33)与V β 6/8(TRBV19/13)组成^[7]。根据MAIT细胞的主要特点,研究人员通常按照TCR V α 7.2⁺CD161^{high}来定义人类外周血或组织中的MAIT细胞^[8]。近年来研发的MR1与激活性配体5-OP-RU组成的四聚体进一步提高了MAIT细胞检测的准确性^[6]。

根据细胞表达CD4/CD8情况,MAIT细胞可分为CD4⁺CD8⁺(70%~90%)、CD4⁺CD8⁻(10%~20%)、CD4⁺CD8⁻(少量)^[8-9]。MAIT细胞还表达多种细胞因子受体IL-7R、IL-12R、IL-15R、IL-18R α 、IL-23R^[10]和趋化因子受体CCR5、CCR6、CCR9、CXCR6等^[11-13],这些特点与MAIT细胞能够对细胞因子作出应答、向炎症部位趋化的能力一致。除此之外,MAIT细胞还表达与Th1型细胞因子产生相关的T-盒子家族转录因子(T-box expressed in T cell, T-bet)、与Th17型细胞因子产生相关的视黄酸受体相关孤儿受体 γ t(retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t)等转录因子^[10],对MAIT细胞的功能至关重要。

胎儿组织中即可检测到MAIT细胞的分化和成熟^[14],出生后MAIT细胞含量逐渐增多,而60岁后逐渐减少^[15]。MAIT细胞占成年人外周血T细胞的1%~10%,在肝脏中可高达50%,在胃肠道、肺、皮肤等处也含量丰富,淋巴组织中含量较少^[1]。小鼠MAIT细胞含量很少,约占外周血T细胞0.5%左右^[8,16],

导致在小鼠中进行的MAIT细胞相关研究代表性较差。

MAIT细胞在胸腺内以MR1依赖的方式经造血细胞选择,未暴露于外源性抗原即可获得效应功能^[17]。脐血与胸腺中的MAIT细胞数量较少,呈naïve表型(CD45RA⁺CCR7⁺CD62L^{low})^[17],但具有效应功能,初次接触抗原即可作出应答。MAIT细胞进入外周接触抗原后成为记忆效应型细胞(CCR7⁻CD45RA⁻CD45RO⁺CD95^{high}CD62L^{low})^[18]对外来抗原作出更强的应答。MAIT细胞的这一特点能够衔接固有免疫和适应性免疫,在固有免疫不足以抵抗而适应性免疫尚未起效的时间窗内有效防御病原体入侵。

综上所述,MAIT细胞能够对病原体快速作出反应、具有强大抗感染能力的原因如下:(1) MAIT细胞在黏膜、肠道、血液中含量丰富,而这些部位同时也是感染的好发部位,因此可以在第一时间防御病原体入侵;(2) 高表达各种趋化因子,MAIT细胞被激活后可以迅速迁移到感染部位;(3) 可在原位大量增殖^[19];(4) 呈现出记忆效应表型,初次接触抗原时即可迅速应答;(5) MAIT细胞产生的Th1型细胞因子(TNF α 、IFN- γ 、IL-2)能抑制病毒在胞内复制,激活巨噬细胞和细胞毒性T细胞,促进抗原提呈,IFN- γ 还能增强中性粒细胞的杀菌活性^[20];Th17型细胞因子(IL-17A、IL-22)^[2]能募集中性粒细胞到感染部位,保护黏膜屏障;细胞毒性分子(颗粒酶B、穿孔素)能直接杀死靶细胞^[3,21];GM-CSF可诱导炎症单核细胞分化,促进传统CD4⁺T细胞的活化和向感染部位迁移^[22];可见MAIT细胞能够直接杀伤受感染的细胞或促进固有、适应性免疫细胞的激活和成熟来促进宿主防御。

2 MAIT细胞的激活

2.1 MR1依赖的方式

不同于高度多态的经典主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC),MR1是一种寡态的非经典MHC^[23],在哺乳动物中高度保守^[24],通常存在于内质网中^[25],能够识别大多数细菌、真菌在核黄素合成过程中的代谢产物(如5-OE-RU和5-OP-RU等)^[26]。机体被这些微生物感染后,胞内外的5-OE-RU和5-OP-RU等配体进入APC的内质网中,与MR1通过共价键结合形成MR1-配体复合物,该复合物转移到细胞膜上,与MAIT细胞表面TCR

V α 的Tyr-95形成氢键^[27], 激活MAIT细胞^[28-29], 产生细胞因子。MAIT细胞TCR和MR1的高度保守性为外源性药物或疫苗精准靶向调控MAIT细胞提供了分子基础。

2.2 MR1非依赖的方式

2.2.1 细胞因子途径 USSHER等^[30]首次证实IL-12+IL-18能以非TCR-MR1依赖的方式激活MAIT细胞, 这一发现与MAIT细胞表面高表达多种细胞因子受体一致。除此之外, IL-7、IL-15、IFN等^[8]也可以起到协同激活作用。这一途径的发现, 极大拓宽了我们对于MAIT细胞的认知, 缺乏核黄素合成途径的细菌(如粪肠球菌)、病毒、非感染性疾病(如自身免疫性疾病、癌症)等均有可能通过刺激APC产生IL-12、IL-18等细胞因子来激活MAIT细胞, 从而发挥致病或保护作用。但经细胞因子途径激活的MAIT细胞主要表达IFN- γ , 较少或几乎不表达IL-17A^[30-31]。

2.2.2 MHCII-TCR V β 途径 化脓性链球菌不能自身合成核黄素^[29,32-33], 因此大家普遍认为化脓性链球菌无法激活MAIT细胞, 然而EMGÅRD等^[33]和SHALER等^[34]研究发现, 化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌产生的超抗原(superantigen, SAg)(如肠毒素、致热外毒素)可以通过MHCII-TCR V β 的方式激活MAIT细胞。

SAg无MHC限制性, 无需经APC加工即可直接交联APC的MHCII类分子非多态区外侧和MAIT细胞的TCR V β , 迅速、高效激活高达20%的T细胞^[33], 导致炎症因子风暴、高炎状态、器官衰竭等。MAIT细胞作为一类特殊的T细胞, 具有稳定、寡克隆的TCR V β ^[35], 金黄色葡萄球菌中毒性休克毒素-1、化脓性链球菌SpeC、SpeJ可以靶向结合TCR V β 2, 金黄色葡萄球菌肠毒素B(staphylococcal enterotoxin B, SEB)靶向结合TCR V β 13.2^[33,36], 从而可以通过MHCII-TCR V β 的方式迅速激活MAIT细胞。

虽然上述激活方式均能有效激活MAIT细胞, 但TCR-MR1介导的激活迅速且能产生各种细胞因子, 细胞因子途径介导的激活较慢且产生的细胞因子种类较少^[37]。在实际感染过程中, 受MAIT细胞的组织分布、不同的病原体、激活的时间进程、激活TCR的能力、APC的性质等因素影响, 上述激活方式常协同产生激活作用^[8]。例如大肠杆菌感染早期(5 h)仅通过MR1依赖的方式激活MAIT细胞, 后期(20 h)可以通过MR1、IL-12+IL-18共同激活^[30]。肺炎链

球菌诱导的TCR信号很弱, 因此其对MAIT细胞的激活高度依赖于巨噬细胞产生的细胞因子^[30,38]。其中, 哪种激活方式占主导作用、激活方式与时间进程相关的具体机制、不同激活方式造成细胞因子谱差异的原因等问题还需进一步深入研究。

3 MAIT细胞在感染性疾病中的作用

3.1 MAIT细胞在一般感染性疾病中的作用

MAIT细胞在肺、黏膜等病原体常见入侵部位富集, 有助于早期识别并控制感染, 在免疫屏障、清除感染和疾病转归方面具有重要意义。MRI^{-/-}(即缺乏MAIT细胞)小鼠感染模型的细菌负荷(肺炎克雷伯杆菌、长滩军团菌)和死亡率均增加^[20,39-40]。社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)患者外周血MAIT细胞计数显著减少, 大量MAIT细胞富集在痰液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中, 这一现象与MAIT细胞凋亡、由外周血迁移到炎症部位、肺部MAIT细胞原位增殖有关^[19]。另外, 外周血MAIT细胞计数与死亡率呈相反关系^[40-42]。HARTMANN等^[43]发现, 由于MAIT细胞配体是可分泌的可溶性小分子, 因此当肺炎链球菌胞外附着于大气道上皮细胞时, 也可以通过形成MR1-配体复合物, 激活MAIT细胞。CHUA等^[44]给MRI^{-/-}小鼠接种卡介苗后, 发现T细胞反应在早期(10天)减弱, 肺内细菌负荷高, 晚期(30天)与MRI^{+/+}小鼠无明显差别。这表明MAIT细胞能在早期迅速识别病原体并控制感染, 有助于填补适应性免疫未完全启动前的时间空白。

MAIT细胞在多种肺部感染性疾病中主要起保护作用, 但目前关于IL-17A在其中的作用尚无一致结论。既往研究表明, 缺乏IFN- γ 、穿孔素的小鼠在感染肺炎链球菌后细菌扩散能力、肺部炎症程度和死亡率均增加^[45]。HANNAWAY等^[42]发现, CAP患者痰中MAIT细胞数量与疾病严重程度、住院时长成反比, 与痰中IFN的表达水平、中性粒细胞数成正比。WANG等^[20]对长滩军团菌(胞内菌)肺部感染性的研究发现, MAIT细胞起保护作用依赖于IFN- γ 、GM-CSF, 而非IL-17A、TNF- α 、穿孔素等。LU等^[46]进一步研究发现, 与外周血MAIT细胞相比, 儿童CAP患者的BALF MAIT细胞产生IL-17A的能力增强, IL-17A水平与CAP严重程度有关, 原因可能是IL-17A会激活巨噬细胞释放TNF- α 、IL-1 β 、IL-8等促炎性

因子,加重肺部损伤^[47]。MAIT细胞在甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)引起的肺炎中起保护作用,但IL-17A部分介导了IAV感染引起的有害的炎症性宿主反应^[48]。然而, HASSANE等^[48]发现, IL-7能促进MAIT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞等非传统T细胞产生IL-17A,引起中性粒细胞募集,在小鼠感染肺炎性链球菌前预防性使用IL-7能使肺内富含IL-17A,增强宿主的早期抗菌能力,显著降低肺部细菌负荷和细菌播散能力。总之,感染类型、感染持续时间、抗原提呈细胞、病原体产生激活性配体的能力等因素对MAIT细胞产生的免疫反应有一定影响, IL-17A的具体作用也随之改变,因此在临床研究中应根据不同情况来判断加强或中和IL-17A作用以起到治疗效果。

HINKS等^[49]发现, MAIT细胞还具有组织修复能力,在小鼠长滩军团菌急性感染期间, MAIT细胞与组织修复相关的基因(如*TNF*、*CSF2*、*HIF1A*、*VEGFB*、*PTGES2*、*PDGFB*、*TGFBI*)等表达水平增加。人和小鼠MAIT细胞被激活后显著表达IL-6家族细胞因子白血病抑制因子,可保护肺上皮细胞免受损伤,促进组织再生和修复所需的保护性基因表达,增加黏膜屏障的完整性^[50],但MAIT细胞的Th1和Th17细胞因子功能、细胞毒性作用、组织修复作用在感染过程中的时间顺序、作用大小等尚无研究报道。

MAIT细胞除具有抗感染免疫、组织修复作用外,还具有一定的致病潜力。SAKAI等^[51]发现在结核分枝杆菌感染早期, MAIT细胞通过转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)阻碍CD4⁺T细胞的启动,而感染后期通过外源性配体刺激MAIT细胞TCR使其产生IL-17A,显著降低细菌负荷。另外, MAIT细胞能促进幽门螺杆菌相关性胃炎的进展,募集中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞等加速胃黏膜萎缩^[52]。

综上所述, MAIT在肺炎链球菌、肺炎克雷伯杆菌、IAV等引起的CAP中具有保护作用,能够早期识别细菌并产生细胞因子控制感染,检测血液、痰液、肺泡灌洗液等部位的MAIT细胞计数及细胞因子水平对疾病有一定的预测指导意义。但MAIT细胞的组织修复作用及其产生的促炎性细胞因子的作用机制错综复杂,还需更深入的研究来阐明引起MAIT细胞不同免疫反应的具体原因。

3.2 MAIT细胞在重症感染中的作用

3.2.1 MAIT细胞与金黄色葡萄球菌菌血症 金

黄色葡萄球菌致病成分复杂,与MAIT细胞有多种作用方式。感染金黄色葡萄球菌的APC能使MAIT细胞表面激活标志物(CD69)表达上调>100倍^[26]。SHALER等^[34]通过人源化小鼠实验发现与传统T细胞、iNKT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞相比,人和鼠MAIT细胞对SAg高度敏感,以SEB为著。JOHANSSON等^[53]通过对比肠毒素阴性和阳性的金黄色葡萄球菌菌株无细胞上清液(cell-free supernatant, CFS)对MAIT细胞的激活情况,证明金黄色葡萄球菌激活MAIT细胞需要SAg的参与。

金黄色葡萄球菌有多种激活MAIT细胞的可能方式。如前所述, SAg可以通过MHCII-TCR V β 的方式激活一部分具有特定TCR V β 的MAIT细胞。中和IL-12后,肠毒素阳性的金黄色葡萄球菌CFS或SEA激活的MAIT细胞产生IFN- γ 减少^[53],而对细胞毒性因子和脱颗粒无明显影响^[54],提示IL-12在金黄色葡萄球菌激活MAIT细胞中起到一定作用。SHALER等^[34]进一步研究发现, SAg通过MHCII-TCR V β 迅速活化APC、传统T细胞和一部分MAIT细胞,产生炎症因子风暴,其中大量IL-12+IL-18再激活全部MAIT细胞,加剧全身炎症反应。即SAg通过IL-12+IL-18(主导作用)和MHCII-TCR V β 的方式共同激活MAIT细胞。EMGÅRD等^[33]关于化脓性链球菌来源的SAg激活MAIT细胞的研究也证实了这一激活方式。然而COOPER等^[55]研究发现,金黄色葡萄球菌在早期(12 h)通过TCR-MR1途径激活MAIT细胞,IFN- γ 和颗粒酶B表达水平增加,随后被IL-12激活途径部分取代。即金黄色葡萄球菌激活MAIT细胞主要依赖于TCR-MR1,后期由IL-12进一步增强。值得注意的是, COOPER等^[55]阻断TCR比阻断MR1产生的抑制效果更彻底,因此猜测不仅MR1参与了MAIT细胞的激活, MHCII-TCR V β 也有可能在其中起到一定作用。

MAIT细胞被过度活化后常伴随免疫抑制状态,与T细胞耗竭相关的抑制性受体(LAG-3、TIM-3)上调,出现对大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌等无反应的失能现象,阻断LAG-3可以恢复MAIT细胞对细菌的反应能力。在人源化小鼠体内注射SEB也能检测到MAIT细胞表面抑制性受体的表达上调,出现失能现象^[34]。除此之外, MAIT细胞对金黄色葡萄球菌产生的外毒素Leukocidin ED高度敏感,在感染早期被Leukocidin ED迅速裂解,因此金黄色葡萄球菌在

感染早期有了免疫逃逸的机会^[56]。这些结果表明, MAIT细胞过度活化后失能、被Leukocidin ED裂解, 都使MAIT细胞无法继续发挥作用, 虽然可以减轻炎症因子风暴, 但这种免疫抑制状态也干扰了宿主的抗感染免疫能力, 导致金黄色葡萄球菌持续感染、继发感染等问题。

综上所述, MAIT细胞在金黄色葡萄球菌引起的严重感染中的具体作用尚不明确。MAIT细胞被SAg及其产生的炎症因子风暴强烈激活, 迅速产生大量IFN- γ 、TNF- α ^[34,53], 但几乎不产生IL-17A^[36], 这些细胞因子在控制金黄色葡萄球菌感染的同时造成广泛的组织和重要脏器损害, 引起严重的并发症。另外, MAIT细胞产生的颗粒酶B、穿孔素通过细胞毒性作用直接杀伤胞内金黄色葡萄球菌^[34,53,55], 抑制金黄色葡萄球菌随血流播散, 一定程度上控制了感染的进展。被外毒素裂解以及与过度活化相伴随的失能也同样兼具致病和保护作用。在后续研究中, 金黄色葡萄球菌激活MAIT细胞的具体方式、MAIT细胞产生大量细胞因子和炎症因子风暴的因果关系、MAIT细胞失能的比例和持续时间等问题仍有待进一步阐明。

3.2.2 MAIT细胞与重型新型冠状病毒肺炎 重型新型冠状病毒肺炎患者以下呼吸道的高度炎症为显著特点, 可致急性呼吸窘迫综合征、多器官功能障碍等^[57], MAIT细胞在其中具有不可小觑的细胞毒性作用。新型冠状病毒激活MAIT细胞与IL-18有关^[58]。与CAP患者一致, 新冠肺炎患者无论病情轻重, 外周血MAIT细胞在发病早期即出现显著减少, 呼吸道内(气管吸出物、支气管肺泡灌洗液) MAIT细胞计数显著增加^[57-58]。且外周血MAIT细胞趋化因子CXCR3表达水平较低, 而肺中趋化因子高表达, 再次证明了外周血MAIT细胞减少与趋化有关^[58]。与金黄色葡萄球菌过度激活MAIT细胞引起的炎症因子风暴加剧和免疫抑制相似, MAIT细胞被过度激活导致强烈的炎症反应, 甚至超过新冠病毒本身引起的致病作用。进一步研究与新冠不良结局相关的因素发现, 疾病早期MAIT细胞高度活化(CD69^[57]、HLA-DR^[59]高表达)以及产生大量颗粒酶B^[58], 这与疾病严重程度相关, 而MAIT细胞虽然也是新冠患者呼吸道中IL-17A的重要来源^[57], 但IL-17A水平与疾病严重程度无明显关系^[60]。除此之外, CHENG等^[61]研究也显示, 新冠病毒刺突蛋白具有与SAg高度相

似的基序, 能与TCR V β 高亲和力结合, 这一特性可能与重型新冠肺炎患者的炎症因子风暴相关, 但新冠病毒是否能通过SAg类似的方式来激活MAIT细胞还需进一步研究。

3.2.3 MAIT细胞与脓毒症 脓毒症患者免疫调节紊乱, 病程早期即出现高度的抗炎和促炎反应, 且其适应性免疫细胞激活能力及分泌细胞因子能力下降^[62], 因此固有免疫和固有类免疫细胞对于脓毒症患者的宿主免疫有重要意义。其中, MAIT细胞与炎症反应和持久的免疫抑制均有密切联系。

MRI^{-/-}的脓毒症小鼠细菌负荷和死亡率均增加, 细胞因子表达减少^[7]。与非感染的休克患者、健康对照相比, 严重脓毒症和脓毒性休克患者外周血MAIT细胞计数早期(第1天)明显下降, 而其他非传统T细胞计数如 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞在两组患者中无明显差别, 且MAIT细胞持续减少(1周内)的患者更易继发感染^[63]。可见, MAIT细胞参与脓毒症的抗感染过程, 能够减少细菌负荷及继发感染风险, 降低死亡率。

脓毒症患者急性期MAIT细胞呈现高度活化、功能障碍的特点。TRIVEDI等^[7]开展的关于因肺炎、尿路感染、软组织感染、腹腔感染等原因引起的脓毒症患者(33人)的前瞻性研究发现, 患者起病第1天外周血MAIT细胞数量及产生IFN- γ 能力明显下降, 激活标志物(CD69、CD38、CD137)显著上调, TIM-3、LAG-3也上调, 而恢复期(第90天)均恢复至正常对照水平。为与患者进展为脓毒症前的基础免疫情况对比, COAKLEY等^[64]分析了老年脓毒症患者(42人), 感染非脓毒症患者(30人), 健康对照组(30人)的MAIT细胞及其细胞因子、转录因子表达情况, 发现感染和脓毒症患者的淋巴细胞激活情况不同。虽然二者MAIT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞等非传统T细胞均被激活且数量显著减少, 但感染患者MAIT细胞主要表达Th1型细胞因子(T-bet高表达), 而脓毒症患者MAIT细胞T-bet上调障碍、ROR γ t显著下调。可见, 脓毒症患者外周血MAIT细胞数量减少, 剩余MAIT细胞高度活化、细胞因子产生受阻。

综上所述, 菌血症、重症肺炎、脓毒症等重症感染中的MAIT细胞被强烈激活, 激活及耗竭标志物均明显上调, 功能异常。在金黄色葡萄球菌菌血症和重型新型冠状病毒肺炎中, MAIT细胞虽然通过介导炎症反应和免疫应答起到了清除病原体、免疫活

化、组织修复等作用,但其被过度激活也导致严重的炎症反应,引发炎症因子风暴。在脓毒症中MAIT细胞起到一定的保护作用,但由于脓毒症导致MAIT细胞功能障碍,细胞因子产生减少,导致募集中性粒细胞、巨噬细胞能力下降,单核细胞向树突状细胞分化受阻^[65],因此MAIT细胞也促进了脓毒症的免疫抑制,但目前关于MAIT细胞与脓毒症的研究较少,MAIT细胞是否促进脓毒症的全身炎症状态、导致免疫抑制的具体机制等问题仍需深入探究。总之,外周血MAIT细胞计数、表达的细胞因子种类、转录因子表达情况都有可能成为预测感染发展情况、评估继发感染风险的指标。

4 结语

一般感染性疾病中,MAIT细胞迅速募集到感染部位并产生细胞因子发挥局部免疫反应,可能通过清除病原体来发挥保护作用,也可能产生潜在致病作用。脓毒症中,MAIT细胞起到一定的保护作用,但由于功能障碍和严重的免疫抑制使其不能完全发挥保护作用,增强MAIT细胞功能有可能使患者受益。在金黄色葡萄球菌和新型冠状病毒引起的重症感染中,机体免疫应答失调,MAIT细胞被过度活化,并产生大量细胞因子参与局部及全身免疫反应,因此MAIT细胞过度活化可能是疾病恶化的标志之一,外周血及体液MAIT细胞计数、细胞因子水平、MAIT细胞表面分子等有望成为诊断或预后的一种生物标记物,阻断MAIT细胞的过度活化可能是避免疾病进展的有效手段。综上所述,识别并预测MAIT细胞的活化程度及免疫反应情况,采用相应的促进或抑制策略有利于疾病的控制,但目前关于MAIT细胞的研究不够充分,系列临床研究及实验动物的疾病模型研究不够完善,仍需进一步探索严重感染性疾病中MAIT细胞的免疫应答情况,阐明MAIT细胞失能与疾病进展的关系,为临床上感染性疾病的预防、诊治及预后提供更加可靠的科学依据。

参考文献 (References)

- [1] LEGOUX F, SALOU M, LANTZ O. MAIT cell development and functions: the microbial connection [J]. *Immunity*, 2020, 53(4): 710-23.
- [2] PISARSKA M M, DUNNE M R, O'SHEA D, et al. Interleukin-17 producing mucosal associated invariant T cells-emerging players in chronic inflammatory diseases [J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(8): 1098-108.
- [3] KURIOKA A, USSHER J E, COSGROVE C, et al. MAIT cells are licensed through granzyme exchange to kill bacterially sensitized targets [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(2): 429-40.
- [4] PROVIN N M, KLENERMAN P. MAIT cells in health and disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 203-28.
- [5] HOWSON L J, AWAD W, VON BORSTEL A, et al. Absence of mucosal-associated invariant T cells in a person with a homozygous point mutation in MR1 [J]. *Sci Immunol*, 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abc9492.
- [6] REANTRAGOON R, CORBETT A J, SAKALA I G, et al. Antigen-loaded MR1 tetramers define T cell receptor heterogeneity in mucosal-associated invariant T cells [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(11): 2305-20.
- [7] TRIVEDI S, LABUZ D, ANDERSON C P, et al. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells mediate protective host responses in sepsis [J]. *eLife*, 2020, doi: 10.7554/eLife.55615.
- [8] WEN X, ZHANG X, NIAN S, et al. Title of article: mucosal-associated invariant T cells in lung diseases [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107485.
- [9] GAO M G, HONG Y, ZHAO X Y, et al. The potential roles of mucosa-associated invariant T cells in the pathogenesis of gut graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720354.
- [10] GODFREY D I, KOAY H F, MCCLUSKEY J, et al. The biology and functional importance of MAIT cells [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1110-28.
- [11] PARROT T, HEALY K, BOULOUIS C, et al. Expansion of donor-unrestricted MAIT cells with enhanced cytolytic function suitable for TCR redirection [J]. *JCI Insight*, 2021, doi: 10.1172/jci.insight.140074.
- [12] DUSSEAU M, MARTIN E, SERRIARI N, et al. Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells [J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1250-9.
- [13] WALKER L J, KANG Y H, SMITH M O, et al. Human MAIT and CD8 $\alpha\alpha$ cells develop from a pool of type-17 precommitted CD8 $^{+}$ T cells [J]. *Blood*, 2012, 119(2): 422-33.
- [14] LEEANSYAH E, LOH L, NIXON D F, et al. Acquisition of innate-like microbial reactivity in mucosal tissues during human fetal MAIT-cell development [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3143.
- [15] CHEN P, DENG W, LI D, et al. Circulating mucosal-associated invariant t cells in a large cohort of healthy chinese individuals from newborn to elderly [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 260.
- [16] TOUBAL A, NEL I, LOTERSZTAJN S, et al. Mucosal-associated invariant T cells and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 643-57.
- [17] GOLD M C, EID T, SMYK-PEARSON S, et al. Human thymic MR1-restricted MAIT cells are innate pathogen-reactive effectors that adapt following thymic egress [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(1): 35-44.
- [18] DE LIMA MOREIRA M, SOUTER M N T, CHEN Z, et al. Hypersensitivities following allergen antigen recognition by unconventional T cells [J]. *Allergy*, 2020, 75(10): 2477-90.
- [19] YU H, YANG A, LIU L, et al. CXCL16 stimulates antigen-induced MAIT cell accumulation but trafficking during lung infection is CXCR6-independent [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1773.
- [20] WANG H, D'SOUZA C, LIM X Y, et al. MAIT cells protect

- against pulmonary legionella longbeachae infection [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3350.
- [21] NEL I, BERTRAND L, TOUBAL A, et al. MAIT cells, guardians of skin and mucosa [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(4): 803-14.
- [22] SALOU M, FRANCISZKIEWICZ K, LANTZ O. MAIT cells in infectious diseases [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, doi: 10.1016/j.coi.2017.07.009.
- [23] YAO Y, ZHANG T, RU X, et al. Constitutively expressed MHC class II molecules regulate macrophage M2 polarization and sepsis severity in irradiated mice [J]. *J Leukocyte Biol*, 2020, 107(3): 445-53.
- [24] TREINER E, DUBAN L, BAHAM S, et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1 [J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 164-9.
- [25] MCWILLIAM H E G, ECKLE S B G, THEODOSSIS A, et al. The intracellular pathway for the presentation of vitamin B-related antigens by the antigen-presenting molecule MR1 [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(5): 531-7.
- [26] LE BOURHIS L, MARTIN E, PÉGUILLÉ I, et al. Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 701-8.
- [27] ECKLE S B G, CORBETT A J, KELLER A N, et al. Recognition of vitamin B precursors and byproducts by mucosal-associated invariant T cells [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(51): 30204-11.
- [28] CORBETT A J, ECKLE S B G, BIRKINSHAW R W, et al. T-cell activation by transitory neo-antigens derived from distinct microbial pathways [J]. *Nature*, 2014, 509(7500): 361-5.
- [29] KJER-NIELSEN L, PATEL O, CORBETT A J, et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells [J]. *Nature*, 2012, 491(7426): 717-23.
- [30] USSHER J E, BILTON M, ATTWOOD E, et al. CD161⁺ CD8⁺ T cells, including the MAIT cell subset, are specifically activated by IL-12+IL-18 in a TCR-independent manner [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1): 195-203.
- [31] DIAS J, LEEANSYAH E, SANDBERG J K. Multiple layers of heterogeneity and subset diversity in human MAIT cell responses to distinct microorganisms and to innate cytokines [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(27): E5434-43.
- [32] MEERMEIER E W, LAUGEL B F, SEWELL A K, et al. Human TRAV1-2-negative MR1-restricted T cells detect. Pyogenes and alternatives to MAIT riboflavin-based antigens [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12506.
- [33] EMGÅRD J, BERGSTEN H, MCCORMICK J K, et al. MAIT cells are major contributors to the cytokine response in group A streptococcal toxic shock syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(51): 25923-31.
- [34] SHALER C R, CHOI J, RUDAK P T, et al. MAIT cells launch a rapid, robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression [J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(6): e2001930.
- [35] LEPORE M, KALINICHENKO A, KALINICHENKO A, et al. Parallel T-cell cloning and deep sequencing of human MAIT cells reveal stable oligoclonal TCR β repertoire [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3866.
- [36] SANDBERG J K, NORRBY-TEGLUND A, LEEANSYAH E. Bacterial deception of MAIT cells in a cloud of superantigen and cytokines [J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(7): e2003167.
- [37] LAMICHHANE R, SCHNEIDER M, DE LA HARPE S M, et al. TCR- or cytokine-activated CD8 mucosal-associated invariant T cells are rapid polyfunctional effectors that can coordinate immune responses [J]. *Cell Rep*, 2019, doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.054.
- [38] KURIOKA A, VAN WILGENBURG B, JAVAN R R, et al. Diverse streptococcus pneumoniae strains drive a mucosal-associated invariant T-cell response through major histocompatibility complex class I-related molecule-dependent and cytokine-driven pathways [J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(6): 988-99.
- [39] GEORGE P, RADOSAVLJEVIC M, MACQUIN C, et al. The non-conventional MHC class I MR1 molecule controls infection by klebsiella pneumoniae in mice [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(5): 769-75.
- [40] VAN WILGENBURG B, LOH L, CHEN Z, et al. MAIT cells contribute to protection against lethal influenza infection *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4706.
- [41] OUYANG L, WU M, SHEN Z, et al. Activation and functional alteration of mucosal-associated invariant T cells in adult patients with community-acquired pneumonia [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788406.
- [42] HANNAWAY R F, WANG X, SCHNEIDER M, et al. Mucosal-associated invariant T cells and $\gamma\delta$ T cells in community-acquired pneumonia: Association of abundance in sputum with clinical severity and outcome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 199(2): 201-15.
- [43] HARTMANN N, MCMURTREY C, SORESENSEN M L, et al. Riboflavin metabolism variation among clinical isolates of streptococcus pneumoniae results in differential activation of mucosal-associated invariant T cells [J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2018, 58(6): 767-76.
- [44] CHUA W J, TRUSCOTT S M, EICKHOFF C S, et al. Polyclonal mucosa-associated invariant T cells have unique innate functions in bacterial infection [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(9): 3256-67.
- [45] WEBER S E, TIAN H, PIROFSKI L A. CD8⁺ cells enhance resistance to pulmonary serotype 3 streptococcus pneumoniae infection in mice [J]. *J Immunol*, 2011, 186(1): 432-42.
- [46] LU B, LIU M, WANG J, et al. IL-17 production by tissue-resident MAIT cells is locally induced in children with pneumonia [J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(5): 824-35.
- [47] KIM T O, PARK K J, CHO Y N, et al. Altered distribution, activation and increased IL-17 production of mucosal-associated invariant T cells in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Thorax*, 2022, doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217724.
- [48] HASSANE M, JOUAN Y, CREUSAT F, et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17a-producing innate T-cell response [J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(1): 128-39.
- [49] HINKS T S C, MARCHI E, JABEEN M, et al. Activation and *in vivo* evolution of the MAIT cell transcriptome in mice and humans reveals tissue repair functionality [J]. *Cell Rep*, 2019, doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.039.
- [50] SALOU M, LANTZ O. A TCR-dependent tissue repair potential of MAIT cells [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(11): 975-7.
- [51] SAKAI S, KAUFFMAN K D, OH S, et al. MAIT cell-directed therapy of mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Mucosal*

- Immunol, 2021, 14(1): 199-208.
- [52] D'SOUZA C, PEDIONGCO T, WANG H, et al. Mucosal-associated invariant T cells augment immunopathology and gastritis in chronic infection [J]. *J Immunol*, 2018, 200(5): 1901-16.
- [53] JOHANSSON M A, BJÖRKANDER S, MATA FORSBERG M, et al. Probiotic lactobacilli modulate staphylococcus aureus-induced activation of conventional and unconventional T cells and NK cells [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 273.
- [54] MATA FORSBERG M, ARASA C, VAN ZWOL W, et al. Activation of human $\gamma\delta$ T cells and nk cells by staphylococcal enterotoxins requires both monocytes and conventional T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(3): 597-609.
- [55] COOPER A J R, CLEGG J, CASSIDY F C, et al. Human MAIT cells respond to with enhanced anti-bacterial activity [J]. *Microorganisms*, 2022, doi: 10.3390/microorganisms10010148.
- [56] BOULOUIS C, LEEANSYAH E, MAIRPADY SHAMBAT S, et al. Mucosa-associated invariant T cell hypersensitivity to leukocidin ed and its modulation by activation [J]. *J Immunol*, 2022, 208(5): 1170-9.
- [57] PARROT T, GORIN J B, PONZETTA A, et al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity [J]. *Sci Immunol*, 2020, doi: 10.1126/sciimmunol.abe1670.
- [58] FLAMENT H, ROULAND M, BEAUDOIN L, et al. Outcome of SARS-COV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(3): 322-35.
- [59] DESCHLER S, KAGER J, ERBER J, et al. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are highly activated and functionally impaired in COVID-19 patients [J]. *Viruses*, 2021, doi: 10.3390/v13020241.
- [60] ORUMAA K, DUNNE M R. The role of unconventional T cells in COVID-19 [J]. *Irish J Med Sci*, 2022, 191(2): 519-28.
- [61] CHENG M H, ZHANG S, PORRITT R A, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-COV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(41): 25254-62.
- [62] COAKLEY J D, BREEN E P, MORENO-OLIVERA A, et al. Dysregulated T helper type 1 (Th1) and Th17 responses in elderly hospitalised patients with infection and sepsis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0224276.
- [63] GRIMALDI D, LE BOURHIS L, SAUNEUF B, et al. Specific MAIT cell behaviour among innate-like T lymphocytes in critically ill patients with severe infections [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(2): 192-201.
- [64] COAKLEY J D, BREEN E P, MORENO-OLIVERA A, et al. Innate lymphocyte Th1 and Th17 responses in elderly hospitalised patients with infection and sepsis [J]. *Vaccines-Basel*, 2020, doi: 10.3390/vaccines8020311.
- [65] MEIEROVICS A I, COWLEY S C. MAIT cells promote inflammatory monocyte differentiation into dendritic cells during pulmonary intracellular infection [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(12): 2793-809.