

# iNKT 细胞的抗肿瘤作用

裴世敏<sup>1,2</sup>, 张迪<sup>1</sup>, 林德贵<sup>1\*</sup>

(中国农业大学动物医学院, 北京海淀 100193)

<sup>1</sup> 中国农业大学动物医学院, <sup>2</sup> 美国佛罗里达大学

作者简介: 裴世敏 (1987.02-), 中农大动物医学系临床外科学博士研究生, 目前在美国佛罗里达大学访学交流。

Email: [peishimin198767@163.com](mailto:peishimin198767@163.com), 电话: 17701029860。

通讯作者: 林德贵 (1961.05-), 职称: 教授, Email: [csama@sina.com](mailto:csama@sina.com)。

**摘要:** 自然杀伤 T 细胞首次被提出是在 20 世纪 80 年代, 此后, 大量研究围绕着其生成和功能展开。尤为强调的是, 有别于传统的其他效应淋巴细胞如 T 细胞和 NK 细胞, NKT 细胞的激活需要特殊条件, 并且具有独特的功能性反映。现已经证实, NKT 细胞在许多疾病中发挥多种重要作用, 这些疾病包括过敏、自身免疫疾病、移植物排斥反映等。而此篇综述, 着眼于一类特殊的 NKT 细胞 (iNKT) 在抗肿瘤中的作用。主要包括 iNKT 细胞影响并调节其他免疫细胞直接或间接抗肿瘤生长的机制。

**关键字:** 自然杀伤 T 细胞, iNKT 细胞, 抗肿瘤

## 前言

自然杀伤 T 细胞类似于先天免疫淋巴细胞, 同时表达自然杀伤细胞和 T 细胞的受体。另外 NKT 细胞还会表达 T 细胞相关的激活或者抑制性受体和配体, 这些蛋白的表达取决于细胞的激活状态。NKT 细胞表达的 T 细胞受体 (TCR) 识别分子 CD1d。CD1d 为保守非多型性 MHC 样分子。不同于 MCH, CD1d 主要表达于骨髓来源的细胞, 包括抗原呈递细胞、树凸状细胞、巨嗜细胞和 B 细胞。另外, CD1d 分子特异性地递呈脂质抗原而非蛋白质多肽抗原。根据表达的受体和所接受的抗原的不同, NKT 细胞可分为两类—不可变 NKT (iNKT) 和可变 NKT (vNKT)。目前研究较多的是 iNKT 细胞, 虽然被称为不可变, 但是在表达的受体上和功能上还是多种多样的。现已证实, 虽然犬不存在 CD1d 分子来呈递脂类抗原, 但是犬确实存在 iNKT 细胞, 负责呈递抗原的是 CD1 家族的其他蛋白, CD1a。

## iNKT 细胞的抗肿瘤免疫机制

有些研究表明 iNKT 细胞在保护机体免受癌症侵袭的过程中发挥重要作用。首先, 一些独立研究表明患有不同癌症的患者在外周血中的 iNKT 细胞数量有所下降, 甚至是仅在在癌前病变时 iNKT 也会减少。另外, 这些患者 iNKT 细胞持续表



现为增殖减少、功能降低。有趣的是,如果外周血液中的 iNKT 细胞增加,患者对于治疗有更好的反映。这些发现证明 iNKT 细胞的数量和或功能与恶性肿瘤发展之间相关性。p53 基因缺失小鼠好发肿瘤,同时缺少 iNKT 细胞的小鼠肿瘤形成更早,发生率更高,存活期也较短。反之,给予 iNKT 细胞的受体激活剂或者直接给予 iNKT 细胞,肿瘤的生长和转移都得到了控制。根据前人的研究 iNKT 细胞在抗肿瘤中有这核心作用。

### 1 细胞因子间接调控肿瘤

CD1d/糖脂抗原复合物与iNKT细胞受体结合从而激活iNKT细胞,接着迅速产生大量的细胞因子和化学因子,包括并不局限于以下这些分子: IL-2, IL-4, IL-10, IL-13 IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , GM-CSF, RANTES, eotaxin, MIP-1 $\alpha$ , and MIP-1 $\beta$ 。不同类型的糖脂抗原导致产生不同的细胞因子和产生的数量。

iNKT 细胞在接受抗原呈递细胞呈递的抗原之后,不仅可以产生细胞因子,膜蛋白 CD154 的表达也会上调。CD154 和配体 CD40 的结合对于树突状细胞的成熟和功能的激活以及后续 CD80 和 CD86 表达的上调、IFN $\gamma$  产生的增加都至关重要。激活的 iNKT 细胞持续释放 IFN $\gamma$ , 导致 NK 细胞的激活和增殖,同时促进 NK 细胞释放 IFN $\gamma$ 。iNKT 细胞激活后不同细胞因子的组合导致诱导死亡的配体 (CD178 或者 CD253) 增加,这些死亡配体表达在 NK 细胞或者 CD8 阳性的 T 细胞上。所以, iNKT 不仅将先天性免疫和获得性免疫连接起来,而且间接增加了其细胞毒性的效应淋巴细胞的抗肿瘤活性。

### 2 通过改变肿瘤微环境间接控制肿瘤

肿瘤的建立和生长受到大量信号分子错综复杂的调控,这些分子来自肿瘤微环境 (TME)。肿瘤微环境包含肿瘤细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞和间质细胞,三者之间的相互作用是动态的、双向的。除了间接调控其他效应淋巴细胞的数量, iNKT 细胞也会通过作用于肿瘤微环境来控制肿瘤。有研究表明当静脉给予 iNKT 细胞后,在头颈部肿瘤患者的肿瘤浸润性淋巴细胞中 iNKT 细胞占大部分。与较高的肿瘤浸润性 iNKT 细胞对应的是较长的整体存活期和无病存活期。

试验表明同时接受人类的单核细胞与 iNKT 细胞比单独接受单核细胞更能抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长。另外, iNKT 细胞可以靶向肿瘤支持细胞,如肿瘤相关巨噬细胞 (TAM)。作为炎性细胞中单核细胞衍生的亚群,肿瘤相关巨噬细胞具有免疫抑制作用,促进肿瘤的增殖和基质的转化。其他潜在的 iNKT 细胞针对的肿瘤微环境靶标还包括髓源性抑制细胞 (MDSC),这些细胞在肿瘤患者或者肿瘤试验动物的血液、淋巴结、骨髓以及肿瘤位点中积聚,同时抑制先天性免疫和获得性免疫。感染流感病毒的小鼠,缺少 iNKT 细胞之后 MDSC 增加,病毒感染度增加,死亡率也增加。iNKT 细胞可以摧毁 MDSC 的抑制活性,针对病毒的特异性免疫反映得以恢复,病毒感染度降低,小鼠的存活率增加。所以,一定数量的 iNKT 细胞可能通过对肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞的作用改变肿瘤微环境,来创建一个肿瘤抑制性或免疫促进性的环境。

### 3 通过细胞毒性直接抗肿瘤

除了间接调控肿瘤的生长, iNKT 也可调控对肿瘤的直接杀伤作用。体外试验表明, iNKT 细胞单独或联合 NK 细胞可以杀死多数肿瘤。这种杀伤机制有赖于具有激活特性的糖脂和 CD1d, iNKT 的细胞毒性也可以通过应激配体 NKG2D 激活。

除了细胞毒性, iNKT 细胞还释放穿孔素和颗粒酶,以及 CD178。没有脂质抗原的呈递、受体信号遭到破坏或者没有穿孔素的表达都会严重影响 iNKT 细胞的杀伤作用。iNKT 细胞依靠穿孔素和调节蛋白 SAP 就可以单独抑制 T 淋巴细胞瘤在体内的生长。SAP 协助 iNKT 细胞与肿瘤细胞稳固结合。大部分研究表明 iNKT 细胞具有抗肿瘤作用,但是也有少数研究证明 iNKT 细胞抑制抗肿瘤作用,这一差异可能是由于肿瘤组织的 CD1d 表达量不同。也有可能是试验选用的小鼠种类不同,机体环境有差异导致的。iNKT 细胞的抗肿瘤活性会被调节 T 细胞抑制,可能是接触性抑制或者是白细胞介素 10 介导的。所以短期抑制调节 T 细胞的活性可以增加 iNKT 细胞的抗肿瘤活性。



## 小结

作为先天免疫效应淋巴细胞，iNKT细胞具有直接细胞毒性、加速其他效应淋巴细胞抗肿瘤活性以及改变肿瘤微环境的细胞和血管组成等功能。因此，想要建立有效的iNKT为基础的免疫治疗方法，就要有效利用这些抗肿瘤机制。[1]

## 参考文献：

1. Altman JB, Benavides AD, Das R, Bassiri H. Antitumor Responses of Invariant Natural Killer T Cells. *J Immunol Res* 2015, 2015, 652875.

# 角膜接触镜在小动物临床的应用

吴磊，范开\*

中国农业大学

北京市海淀区圆明园西路2号 邮编：100193

**摘要：**角膜接触镜在小动物眼科疾病治疗中使用越来越广泛，其治疗效果由于传统的治疗方法，避免了高昂的手术费用，也提高了常规滴眼治疗的效果。角膜接触镜能够在角膜上建立起一层保护屏障，通过减少损坏的角膜与眼睑之间的接触，使角膜能够自身修复，提高患病动物的舒适度。本文介绍了几种使用角膜接触镜治疗小动物眼病的应用情况。

**关键字：**角膜接触镜；宠物临床；角膜疾病

角膜接触镜，英文名称为 Contact Lenses，它的另外一个翻译，即我们熟知的隐形眼镜。一直以来，因为翻译造成的问题，大多数人误以为角膜接触镜只能用来矫正屈光不正，其实，各种角膜接触镜现在被越来越多地应用到眼科临床中，来治疗各种眼科疾病<sup>[1]</sup>。现代意义的角膜接触镜，诞生于1948年，用于宠物的角膜接触镜最早见于上个世纪八十年代。国内使用角膜接触镜治疗宠物眼科疾病，也在最近几年逐渐开展起来。

## 1. 角膜接触镜简介

在现代角膜接触镜的发展历史当中，镜片可以分为硬性镜片和软性镜片。硬性镜片即为硬性高透氧角膜接触镜(Rigid Gas Permeable Contact Lens, RGP)，软性镜片即为亲水性软性接触镜(Soft Contact Lens, SCL)。

软性角膜接触镜主要成分是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)与泊洛沙姆(POLOXAMIN)，PVP有锁水保湿成分，保持镜片水润，有效防止因镜片丢失水分而造成的眼睛干燥症状；POLOXAMIN清洁、保湿，有效去除油脂和尘垢，并使镜片附着水分，与PVP形成双层保湿效果。与软性角膜接触镜相比，硬性角膜接触镜所含有的硅、氟等聚合物，能够大大增加氧气的通过量，并且又保证材料的牢固性，还具有良好的湿润性和抗沉淀性<sup>[2]</sup>。

佩戴软性角膜接触镜后，其暂时覆盖于病变角膜，减轻炎症刺激，减少流泪，降低了泪液稀释滴眼液的机会，而且在接触镜覆盖下，避免瞬目对角膜上皮修复的干扰，有利于上皮组织的快速再生与修复<sup>[3]</sup>。硬性角膜接触镜在人医上用于光学矫正，对一些高度近视和散光的患者，矫正效果更好，对于各种原因造成的角膜不规则散光，如圆锥角膜等，是唯一能有效