

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250526

组织驻留记忆T细胞在慢性肝病中的调控机制与治疗靶点

林 金, 曾 煜, 田展飞, 凡小丽

四川大学华西医院消化系统肿瘤与肝病研究室, 成都 610000

通信作者: 凡小丽, fanxiaoli@scu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8434-2969)

摘要: 组织驻留记忆T细胞(T_{RM} 细胞)是一类存在于组织中,具有组织特异性且不参与循环的记忆T细胞亚群。当潜在的危险攻击肝脏,如病原体(细菌或病毒等)侵袭或自身免疫反应过强时, T_{RM} 细胞作为第一道免疫防线,在病毒性肝炎、自身免疫性肝病、代谢相关脂肪性肝病、肝硬化和肝移植中都发挥着重要作用。本文阐述了肝脏 T_{RM} 细胞的免疫表型,包括其表面标志物和转录谱,旨在进一步研究肝脏 T_{RM} 细胞在慢性肝病中的作用,并探索其作为免疫治疗靶点的潜在功能。

关键词: 组织驻留记忆T细胞; 肝疾病; 免疫疗法

基金项目: 国家自然科学基金(82100552); 四川大学-达州校市合作专项资金(2022CDDZ-18)

The regulatory role of tissue-resident memory T cells in chronic liver diseases and associated therapeutic targets

LIN Jin, ZENG Yu, TIAN Zhanfei, FAN Xiaoli

Laboratory of Gastrointestinal Cancer and Liver Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Corresponding author: FAN Xiaoli, fanxiaoli@scu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8434-2969)

Abstract: Tissue-resident memory T cells (T_{RM} cells) are a subset of memory T cells that reside in tissues, exhibit tissue specificity, and do not recirculate. When potential hazards threaten the liver, such as pathogen invasion (bacteria, viruses, etc.) and excessive autoimmune responses, T_{RM} cells are essential as the first line of immune defense, playing an important role in viral hepatitis, autoimmune liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, liver cirrhosis, and liver transplantation. Here, we present the immunophenotypes of T_{RM} cells in the liver and their surface markers and transcriptional profiles, aiming to clarify the role of T_{RM} cells in chronic liver diseases and explore their potential function as therapeutic targets in immunotherapy.

Key words: Tissue-resident Memory T Cells; Liver Diseases; Immunotherapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82100552); Sichuan University-Dazhou Cooperation Foundation (2022CDDZ-18)

记忆T细胞可以介导快速有效的免疫反应,提供长期的免疫保护。根据其在体内的特殊功能和分布,记忆T细胞可以简单地分为两大类:循环记忆T细胞和组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory, T_{RM})。循环记忆T细胞包括中枢记忆T细胞(T_{CM})和效应记忆T细胞(T_{EM}),它们通过淋巴和血液调节机体^[1]。而 T_{RM} 细胞仅限于外周组织,最近被认为是外周器官中重要的保护性介质^[2]。

结合转录和表型分析发现, T_{RM} 细胞的典型特征为高表达组织驻留相关分子,如CD69,以及下调组织输出

的相关基因,包括鞘氨醇1磷酸受体1(sphingosine 1 phosphate receptor 1, S1PR1)和C-C趋化因子受体7(C-C chemokine receptor 7, CCR7)^[3]。受到刺激后, T_{RM} 细胞迅速释放效应分子,启动免疫防御,并诱导募集其他免疫细胞,如调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、中性粒细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞。 T_{RM} 细胞广泛存在于肝脏、肺、肠和皮肤等器官中^[4]。根据细胞表面共受体, T_{RM} 细胞在不同的组织部位分为CD8⁺和CD4⁺亚群。在这些器官中,肝脏是维持体内平衡的关键,也是许多

代谢和免疫过程的核心,常面临病原体侵袭和食物源性抗原的双重挑战。在暴露于抗原时,肝脏 T_{RM} 细胞参与到适应性细胞防御,与其他细胞共同发挥作用消除病原体。本文总结了 T_{RM} 细胞在慢性肝病中的表型和它们在这些疾病中的潜在治疗靶点,以期有助于慢性肝病的诊断和治疗。

1 T_{RM} 细胞

T_{RM} 细胞驻留在组织内,具有不同的代谢特征和转录机制(表1)。 T_{RM} 细胞通常以其定位和效应功能为特征,而定位和效应功能由表面标志物及转录特征决定。研究发现,尽管 T_{RM} 细胞具有组织特异性,但它们也存在统一的特征,能够表达一些黏附分子,如 CD69、CD103 和 CD49a,并关闭一些可以促进细胞离开组织的基因,如 Krüppel 样因子 2(Krüppel-like factor 2, KLF-2) 和 S1P 受体,以及能上调调控 T 细胞驻留的组织特异性分子^[5]。

凝集素 CD69 是调控细胞在组织驻留的关键,在大多数不同的 T_{RM} 细胞亚群中组成性表达。当暴露于抗原或促炎介质时,由于 KLF-12 的下调,CD69 的表达显著上调^[6]。同时,CD69 作为 S1P1 的拮抗剂,通过介导 S1P1 的内化和降解促进肝脏 T_{RM} 细胞的驻留,并下调 S1P1 介导的组织输出。因此,CD69 的主要作用可能是限制 T_{RM} 细胞从肝脏排出到血管和淋巴结^[7]。

CD103 是整合素 $\alpha E\beta 7$ 的 α 组分,在转化生长因子 β (TGF- β) 的作用下表达水平显著升高^[8]。钙黏蛋白 E 是一种连接上皮细胞的黏附蛋白。作为钙黏蛋白 E 的受体, T_{RM} 细胞上的 CD103 可与钙黏蛋白 E 结合,这对 T_{RM} 细胞的定位、黏附和保留至关重要^[9]。此外,CD49a 作

为 T_{RM} 细胞的另一个表面标志物,是整合素 $\alpha 1\beta 1$ 的 α 链,其与整合素 $\beta 1$ 结合形成的异二聚体 VLA-1,可以促进整合素 $\beta 1$ 与 IV 型胶原结合,导致驻留细胞在上皮的维持。T 细胞活化后,CD49a 水平上调。据报道,CD49a 的阻断和缺失会导致 T_{RM} 细胞的减少^[10]。

在 T_{RM} 细胞的形成和维持过程中,许多转录因子发挥了调控作用,包括 B 细胞诱导成熟蛋白 1(B lymphocyte-induced maturation protein 1, BLIMP1)、T 细胞中 BLIMP1 的同源物(homolog of BLIMP1 in T cell, HOBIT)、RUNT 相关转录因子 3(runt-related transcription factor 3, RUNX3)、E 类基本螺旋环螺旋蛋白 40(basic helix-loop-helix family, member e40, BHLHE40) 和 T 盒转录因子 21(T-box transcription factor 21 gene, TBX21/T-bet)。 T_{RM} 细胞的转录谱是其拥有独特特征的基础。受到抗原刺激时, HOBIT 与 BLIMP1 表达上调,在外周组织中介导 T_{RM} 细胞的发育。同时, HOBIT 和 BLIMP1 的共表达可抑制 T_{RM} 细胞中 CCR7、KLF-2 及 S1PR1 的表达,而 CCR7 有助于细胞向外周淋巴组织迁移, S1PR1 和 KLF-12 对淋巴细胞的组织抑制至关重要,因此, HOBIT 与 BLIMP1 结合可抑制与组织排出相关的基因和标志物的表达,从而保留 T_{RM} 细胞。RUNX3 可以下调与循环 T 细胞发育有关的基因,上调包括 CD103 在内的驻留相关分子。BHLHE40 可诱导应激反应蛋白的表达,以促进 T_{RM} 细胞在应激状态下的效应功能。T-bet 有助于提高 IL-15 受体和 CD18 的水平,使 T_{RM} 细胞能够长期存活。所有这些因子都被证明对 T_{RM} 细胞的分化和维持具有不可或缺的影响。

除了表面标志物和转录因子外,趋化因子和趋化因子受体已被报道对外周组织中 T_{RM} 细胞的驻留及效应功能至关重要^[11]。尽管它们在不同组织的 T_{RM} 细胞上的表达具有高度的特异性,但据报道, T_{RM} 细胞的维

表 1 T_{RM} 细胞的一般特征
Table 1 General features of T_{RM} cells

项目	效应分子	功能
表面标志物	CD69	促进肝脏 T_{RM} 细胞的驻留状态并抑制 S1PR1 介导的细胞离开组织的过程
	CD103	与钙黏蛋白 E 的结合可能对 T_{RM} 细胞的定位、黏附和保留至关重要
	CD49a	通过与整合素 $\beta 1$ 结合形成异二聚体 VLA-1,促进整合素 $\beta 1$ 与胶原蛋白 IV 结合,导致驻留细胞保留在上皮细胞
转录谱	BLIMP1、HOBIT	HOBIT 和 BLIMP1 的共表达下调 T_{RM} 细胞中 CCR7、KLF-2 及 S1PR1 的表达,促进细胞驻留在组织中
	RUNX3	下调与循环 T 细胞发育相关的基因,并上调细胞驻留相关分子
	BHLHE40	诱导应激反应蛋白的表达,以促进应激下 T_{RM} 细胞的效应功能
	TBX21(T-bet)	有助于 IL-15 受体的表达,以实现 T_{RM} 细胞的长期存在
趋化因子		T_{RM} 细胞的维持和效应功能已被证明需要持续的趋化因子刺激
趋化因子受体	CXCR3、CXCR6	通过结合单核细胞、肝窦内皮细胞和成纤维细胞分泌的多种趋化因子(如 CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CXCL16),影响对 T_{RM} 细胞的保留和维持

注:BLIMP1, B 细胞诱导成熟蛋白 1; HOBIT, T 细胞中 BLIMP1 的同源物; RUNX3, RUNT 相关转录因子 3; BHLHE40, E 类基本螺旋环螺旋蛋白 40; TBX21(T-bet), T 盒转录因子 21; CXCR, CXC 趋化因子受体; CXCL, 趋化因子 CXC 配体。

持及其效应功能的发挥,依赖于持续性趋化因子信号转导的调控。CXCR3与CXCR6广泛表达于不同组织来源的 T_{RM} 细胞表面。研究证实,这些受体通过识别单核细胞、肝窦内皮细胞及成纤维细胞分泌的CXCL9、CXCL10、CXCL11与CXCL16等配体,协同调控 T_{RM} 细胞的驻留与维持。

2 肝脏中的 T_{RM} 细胞

尽管不同组织中的 T_{RM} 细胞具有某些共同特征,但其表型特征、组织驻留机制及效应功能仍表现出显著的异质性。肝脏中的 T_{RM} 细胞通过独特的免疫调节机制,在病原体清除和自身抗原介导的免疫反应中发挥关键作用^[12]。

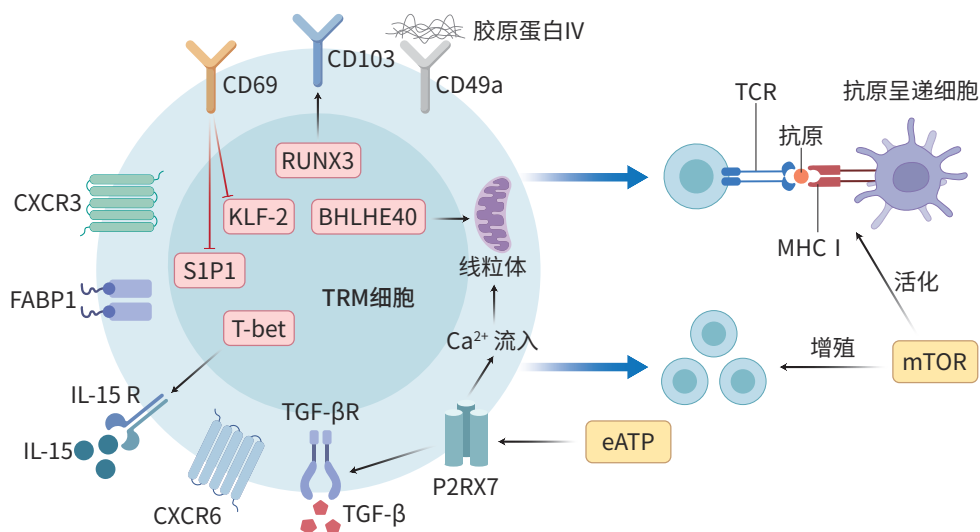
据报道,肝脏 T_{RM} 细胞的生成和维持基础在于其表型特征,包括表面标志物和转录谱(图1)。与其他器官内的 T_{RM} 细胞类似,肝脏 T_{RM} 细胞上调黏附分子和趋化因子受体,包括CD69、CD103、CD49a、CXCR3和CXCR6,并下调组织排出的基因水平,如KLF-2和S1P1。凝集素CD69通过下调KLF-2和S1P1的水平,影响肝脏 T_{RM} 细胞的保留。此外,在人类肝脏中,根据CD103的表达与否,存在两种功能不同的 T_{RM} 细胞亚群,其中 $CD69^+CD103^+$ 亚群作为特异于抗原的细胞毒性T细胞,较 $CD69^+CD103^-$ 亚群显示出更强的效应功能^[13]。人与小鼠肝脏 T_{RM} 细胞中CD103的表达也存在一些差异。其他肝脏特异性归巢标志物,包括CD11a和淋巴细胞功能相关抗原1(lymphocyte function associated antigen 1, LFA-1),可能是导致小鼠肝脏 T_{RM} 细

胞驻留的原因。已有研究发现,LFA-1与细胞间黏附分子1结合后,可介导CD103细胞在微血管中移动^[14]。

T_{RM} 细胞的代谢谱系具有明显的组织特异性。肝脏 T_{RM} 细胞的分化与稳态维持呈现出独特的能量代谢特征,氧化磷酸化和线粒体功能被证实是其发育成熟及长期驻留的关键调控因素。一般来说,高度活跃的细胞主要通过糖酵解途径提供能量,而静止细胞则通过氧化磷酸化和脂肪酸氧化途径提供能量。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)在调节T细胞增殖和活化方面具有重要作用,其诱导葡萄糖消耗的功能可以支持 T_{RM} 细胞的生成^[15]。脂肪酸 β -氧化已被证明是 $CD8^+T_{RM}$ 细胞发育和成熟的关键调控因子。细胞内分子脂肪酸结合蛋白(intracellular molecules fatty acid binding proteins, FABP)对脂肪酸代谢至关重要,研究表明,肝脏 T_{RM} 细胞上调FABP1而不表达FABP5,当FABP1缺失时,肝脏 T_{RM} 细胞功能受损,而FABP1的重新表达可使其功能恢复^[16]。P2X嘌呤受体7(rurinergeric receptor P2X ligand-gated ion channel 7, P2RX7)是一种胞外核苷酸受体,在细胞外三磷酸腺苷(extracellular adenosine triphosphate, eATP)的刺激下可促进线粒体止血并维持T细胞代谢;P2RX7还可通过钙调磷酸酶信号传导上调TGF- β 受体,支持 T_{RM} 细胞的产生和维持。

3 肝脏 T_{RM} 细胞在慢性肝病中的作用

3.1 病毒性肝炎 病毒性肝炎是由多种嗜肝病毒引起的传染性疾病,包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病



注:IL-15R,白细胞介素15受体;IL-15,白细胞介素15;TGF- β R,转化生长因子 β 受体;TCR,T细胞抗原受体;MHC I,主要组织相容性复合体I类分子。

图1 肝脏 $CD8^+T_{RM}$ 细胞的表型和代谢特征

Figure 1 Phenotype and metabolic profiles of liver $CD8^+T_{RM}$ cells

毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)等,可导致肝细胞损伤,甚至肝功能衰竭。肝脏 T_{RM} 细胞参与肝脏慢性病毒感染的抗病毒免疫反应。

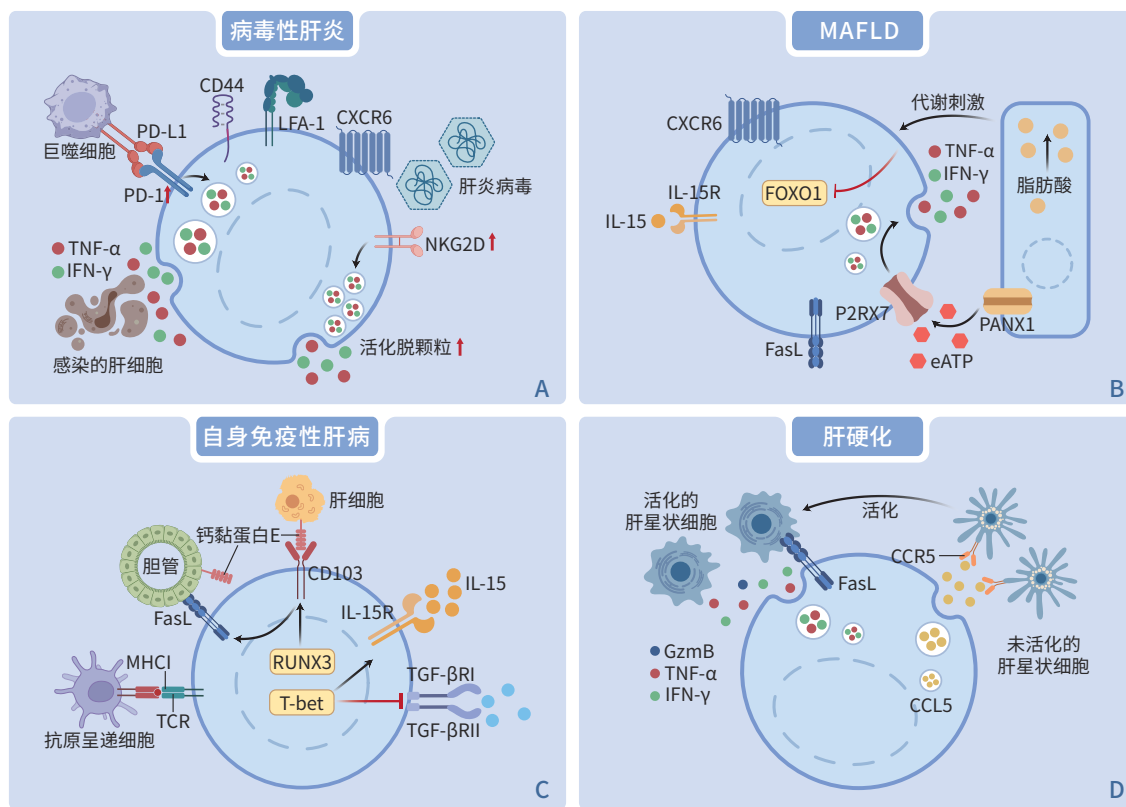
Pallett等^[8]首次发现,在HBV感染后的肝脏炎症过程中,经过T细胞抗原受体(TCR)和细胞因子介导的连续刺激,肝内记忆T细胞更有可能获得 T_{RM} 表型。 $CD8^+T_{RM}$ 细胞可在肝脏中存在数年之久,在康复的HBV患者中仍能检测到,这表明 $CD8^+T_{RM}$ 细胞具有长期效应功能^[17]。此外,慢性HBV感染者的肝脏中存在大量 $CD69^+CD4^+T_{RM}$ 细胞,这与炎症的进展有关。在乙型肝炎进展过程中,肝内其他细胞的程序性死亡-配体1(PD-L1)表达上调,与 T_{RM} 细胞上的程序性死亡受体1(PD1)结合诱导促炎症 T_{RM} 细胞反应。同时 T_{RM} 细胞强烈表达肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和IL-2,以消除感染的肝细胞。Wu等^[18]研究表明,干扰素 γ (IFN- γ) I^+Th1 细胞通过驱动M1巨噬细胞的功能极化,激活肝内 T_{RM} 细胞,促进乙型肝炎表面抗原(HBsAg)消失。此外, $CD8^+T_{RM}$ 细胞的数量与HBV病毒载量呈负相关,这表明肝脏 T_{RM} 细胞具有调控感染细胞中病毒复制的功能。同时,表达CD44和LFA-1的Asialo GM1

(AGM1)阳性 $CD8^+T_{RM}$ 细胞已被证实对HBV的免疫清除至关重要^[19]。因此,增加肝脏 T_{RM} 细胞数量可能是慢性HBV感染的潜在治疗方法(图2a)。

慢性HCV感染时,人体内出现大量的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T_{RM} 细胞^[20];同样地,在HCV感染后恢复的动物模型中, $CD69^+CD8^+T$ 细胞大量增加^[21]。这些结果表明 T_{RM} 细胞在控制HCV感染中起重要作用。

此外,HDV感染引起的炎症和疾病发展与 $CD8^+T_{RM}$ 细胞的抗原非特异性激活密切相关。HDV通常会逃避 $CD8^+T$ 细胞的识别,从而导致不良的预后。 $CD8^+T_{RM}$ 细胞会上调先天样活化受体自然杀伤细胞家族2成员D(natural killer cell group 2D, NKG2D)的表达,从而诱导免疫介导的病毒控制^[22](图2a)。总之,肝脏 T_{RM} 细胞对清除慢性病毒感染和改善疾病预后至关重要。

3.2 代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 当机体有代谢综合征、高血压和2型糖尿病时,肝脏表现为MAFLD。在MAFLD中, $CD8^+T_{RM}$ 细胞已被证明在肝纤维化过程中发挥双重影响,它既是肝纤维化的驱动因素,也是消退因素。这些肝脏



注:a,病毒性肝炎中的肝脏 T_{RM} 细胞;b,MAFLD中的肝脏 T_{RM} 细胞;c,自身免疫性肝病中的肝脏 T_{RM} 细胞;d,肝硬化中的肝脏 T_{RM} 细胞。PANX1,泛连接蛋白1;CCL5,CC类趋化因子配体5;GzmB,颗粒酶B。

图2 不同慢性肝病中的肝脏 T_{RM} 细胞

Figure 2 Hepatic T_{RM} cells in different chronic liver diseases create with biorender

CD8⁺T_{RM}细胞的特点是叉头框蛋白O1(FOXO1)转录因子活性低,CXCR6表达上调,这使得它们容易受到代谢活动的刺激并引发自身免疫性反应^[23]。此外,肝脏CD8⁺T_{RM}细胞还可以通过产生促炎细胞因子,促进T_{RM}细胞的生成(图2b)。一项研究表明,T_{RM}通过免疫受体NKG2D激活和分泌IL-17A,使肝细胞产生趋化因子,将促炎细胞招募到肝脏,最终导致非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)和肝纤维化^[24]。然而也有报道称肝脏CD8⁺T_{RM}细胞参与了NASH患者肝纤维化的缓解^[25],研究表明,这些CD8⁺T_{RM}细胞能够以CCR5依赖的方式吸引肝星状细胞,并引起FasL-Fas介导的活化肝星状细胞的凋亡^[25]。

3.3 自身免疫性肝病 自身免疫性肝病是一组以自身免疫异常为特征的疾病,包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis,PBC)和重叠综合征(overlap syndrome,OS)^[26]。

AIH是一种由过度活跃的T细胞介导的慢性炎症性肝病。多项研究揭示了CD8⁺T_{RM}细胞在AIH进展中的重要作用。在AIH患者的肝脏中,CD69⁺CD103⁺CD8⁺T_{RM}细胞增加,这与血清丙氨酸转氨酶、免疫球蛋白G水平、肝脏炎症和纤维化阶段呈正相关,而糖皮质激素能直接抑制T_{RM}细胞的扩增^[9]。此外,AIH患者的肝脏T_{RM}细胞表达更高水平的IL-15和TGF-β来诱导T_{RM}细胞的产生。同时,AIH患者的肝细胞可通过上调CD103的配体钙黏蛋白E的水平来促进CD8⁺T_{RM}细胞的驻留。钙黏蛋白E在胆管细胞中也被广泛表达,Zimmer等^[27]研究证实,CD8⁺T_{RM}细胞比CD103⁺T_{RM}细胞更接近胆管上皮细胞,这表明CD8⁺T_{RM}细胞可能是胆管损伤发病机制的一部分。有报道称,PD-1高表达的CD8⁺T_{RM}细胞可介导PBC中胆管上皮细胞的细胞毒性^[28]。Poch等^[20]研究显示PSC患者的胆管炎症中存在CD4⁺T_{RM}细胞(图2c)。此外,最近Li等^[29]研究发现,衣康酸能影响DNA去甲基化以影响T_{RM}相关基因表达,进而通过抑制CD103⁺T_{RM}细胞,减轻PSC患者的肝脏和胆管损伤。

3.4 肝硬化 肝硬化是多种因素持续或反复作用下形成的肝脏弥漫性损伤,表现为广泛的肝细胞变性、坏死和纤维组织弥漫性增生。在致病因子作用下受损的肝细胞通过释放大量炎症因子,招募免疫细胞表达细胞因子,进而激活肝星状细胞,最终增加了细胞外基质的数量^[25]。肝星状细胞是肝纤维化的主要效应细胞,它们能转分化为产生胶原的肌成纤维细胞。多项研究表明,

T_{RM}细胞对肝硬化有着不可忽视的影响。在肝硬化患者中,肝脏CD69⁺CD103⁺CD8⁺T_{RM}亚群被活化,并表现出对缺氧诱导因子2α(hypoxia-inducible factor-2α,HIF-2α)依赖性的细胞因子合成增强^[13]。此外,Koda等^[25]研究表明,CD8⁺T_{RM}细胞可通过CCR5依赖性趋化吸引机制吸引造血干细胞,进而通过FasL/Fas依赖性凋亡直接对造血干细胞产生细胞毒性作用(图2d)。随着CD8⁺T细胞的减少,肝硬化和肝内炎症的消退停止,这表明CD8⁺T细胞通过增强造血干细胞的自噬作用来抑制肝硬化^[25]。

3.5 肝移植 肝移植是治疗终末期肝病的最后和唯一有效的手段。供体来源的T_{RM}细胞已被证明在同种异体肝移植中持续存在,它们的丰度可能是不良事件发生率升高和器官存活率降低的原因^[30]。然而,还需要进一步研究肝脏供体来源的T_{RM}细胞与不良事件发生率之间的联系。研究显示,2%~6%的CD8⁺T细胞在移植11年后出现供体来源的T_{RM}表型^[17],同时在肝脏和血液中可检测到T_{RM}表型受体的T细胞数量较少。此外,供体来源的T_{RM}细胞可通过下调某些T_{RM}细胞的标志物,迁移到外周淋巴结^[17]。最近Li等^[31]研究发现CD8⁺T_{RM}细胞与肝移植的急性反应及排斥水平密切相关,在同基因移植小鼠耐受模型中,CD8⁺T_{RM}细胞在急性期显著上调,而在耐受期则下调,这揭示了T_{RM}细胞在肝移植术后介导排斥反应的新机制。在未来,研究应更多地关注T_{RM}细胞的特定靶点和信号传导位点,以改善移植的临床排斥反应。

4 肝脏T_{RM}细胞的潜在治疗靶点

4.1 核苷酸二磷酸X水解酶1(nucleoside diphosphate X hydrolase 1,NUDT1) 研究表明,持续的抗原刺激会限制T细胞线粒体的氧化能力^[32]。然而,线粒体活性的增加是各种组织中T_{RM}细胞长久存在的必要条件,与此同时线粒体活性的增加可能导致产生过量的活性氧,进而造成DNA的氧化损伤^[33]。Huang等^[34]研究发现,肝脏CD103⁺T_{RM}细胞会上调NUDT1的表达。作为一种核苷酸降解酶,NUDT1不仅可增强对氧化应激的耐受性,还可以通过抑制多聚ADP核糖聚合酶1(PARP1)的过度激活来增强TGF-β-Smad信号通路^[35](图3)。Dudek等^[23]研究显示,高表达NUDT1的CD103⁺T_{RM}细胞更靠近受损的小叶间胆管,同时表达更多的细胞因子。在PBC小鼠模型中,敲除或阻断NUDT1可减少CD103⁺T_{RM}细胞,可以减轻门静脉的炎症^[34]。尽管尚未有明确证据表明NUDT1的活性与T细胞驱动的自身免疫中活性氧的生成有关,但NUDT1可能是调控T_{RM}细胞的潜在靶点之一。

4.2 P2RX7 eATP是真核生物用于检测细胞损伤的信号之一。炎症和损伤期间释放的eATP可通过嘌呤能受体P2RX7激活先天性免疫^[36]。研究发现,P2RX7可促进线粒体稳态和新陈代谢功能,有助于维持和生成CD8⁺T_{RM}细胞^[37]。此外,CD8⁺T_{RM}细胞会上调P2RX7的表达以增强对eATP的识别,进而导致肝细胞凋亡^[23](图3)。P2RX7已被认为是可用于慢性疼痛治疗的药理学靶点,也是未来免疫疗法的潜在靶点。

4.3 糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR) GR由核受体亚家族3C组成员1(NR3C1)基因编码,是核受体超家族的一员。它能与细胞质中的糖皮质激素结合,转移到细胞核中,并与DNA或其他蛋白质相互作用,发挥多种生物学功能^[38]。研究表明,糖皮质激素可以通过抑制CD8⁺T_{RM}细胞的增殖来缓解AIH^[9]。NR3C1可与含PR域蛋白1(PR domain containing 1, PRDM1)的启动子结合,而PRDM1可编码BLIMP1,BLIMP1在CD8⁺T_{RM}细胞的分化和维持中起主要作用^[39]。GR可以下调PRDM1的表达,从而抑制CD8⁺T_{RM}细胞^[9](图3)。这些研究表明,未来可通过GR作用于CD8⁺T_{RM}细胞,进而治疗慢性肝病。

4.4 CCR5 趋化因子及趋化因子受体已被证明对组织内T_{RM}细胞的维持和效应功能至关重要。在肝硬化过程中,造血干细胞的CCR5表达逐渐减弱,然后在肝硬化缓解时逐渐恢复。研究证明,CD8⁺T细胞通过依赖CCR5的趋化作用对造血干细胞产生细胞毒性作用^[40],从而缓解肝硬化(图3)。此外,CCR5还能吸引CD69^{HI}CD4⁺T_{RM}细胞到达门静脉区发挥免疫效应^[41]。因此,靶向CCR5可能对肝硬化有治疗作用。

4.5 RUNX3 RUNX3是T_{RM}细胞分化和维持稳态不可替代的调节因子^[39],它不仅驱动CD8⁺T细胞在组织中驻留

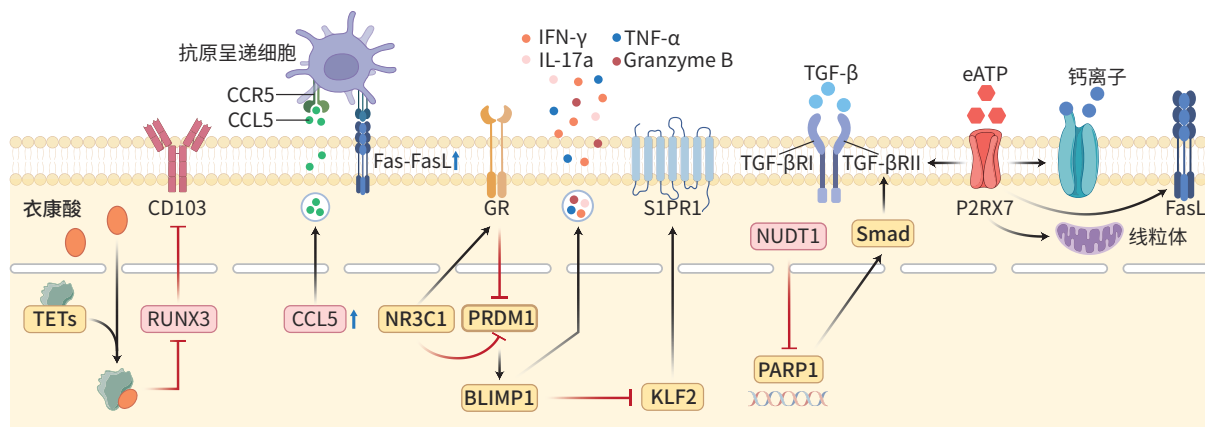
的程序^[42],还与其他因子协同促进细胞毒性基因的表达。有报道称,衣康酸可通过干扰CD8⁺T细胞中的RUNX3基因启动子区的去甲基化,显著降低致病性CD103⁺T_{RM}细胞的诱导和效应功能,缓解PBC的症状^[28]。此外,RUNX3可以影响细胞中CCR3和CCR5的表达,间接发挥其免疫作用^[42](图3)。因此,在未来RUNX3有望成为改善肝损伤的治疗靶点。

4.6 磷酸化蛋白53(P53) JAK/STAT信号通路对于T细胞的阴性选择和维持外周T细胞的正常表型及功能具有重要的调节作用^[43]。信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)的过度激活与免疫抑制和转化有关,可通过一系列信号转导过程调控Th17细胞的分化^[44]。P53是一种转录因子,在调节细胞周期、细胞凋亡和基因组稳定性方面起着关键作用。在最近发表的一项研究中,Zhou等^[45]发现,P53作为JAK3/STAT3通路的下游分子,受免疫反应基因1(IRG1)/衣康酸的调控,诱导CD8⁺T_{RM}细胞凋亡,从而缓解刀豆蛋白A诱导的AIH。因此,P53是治疗自身免疫性肝病的潜在关键靶点,有可能减轻自身免疫性肝病造成的肝损伤。

5 小结与展望

T_{RM}细胞在肝脏中的维持及其效应功能揭示了其在慢性肝病中的潜在作用。目前的研究已经在考虑利用T_{RM}细胞对肿瘤进行免疫治疗,利用T_{RM}细胞参与的信号通路治疗疾病,以及开发T_{RM}细胞相关疫苗。然而,肝脏T_{RM}细胞的免疫学和慢性肝病的免疫疗法仍有待研究。

多项研究表明,缺乏活性TGF-β时,抗原特异性T_{RM}细胞优于非特异性T_{RM}细胞,两者间的竞争在肝病治疗中至关重要。而Treg细胞可通过提升TGF-β的生物利



注:PRDM1,含PR域蛋白1;NR3C1,核受体亚家族3C组成员1;GR,糖皮质激素受体;TETs,10-11易位家族。

图3 肝脏T_{RM}细胞作为免疫疗法的潜在靶点

Figure 3 Potential targets of hepatic TRM cells as immunotherapy

用度,影响 T_{RM} 细胞生成。对肺纤维化的研究显示,牛黄脱氧胆酸可抑制 T_{RM} 样Treg细胞增殖,促进肺组织 T_{EM} 细胞扩张^[46]。同样地,Rakhra等^[47]利用白蛋白转运疫苗以诱导黏膜 T_{RM} 细胞,这依赖于交叉呈递的树突状细胞的激活。未来研究应结合其他免疫细胞与肝脏 T_{RM} 细胞的相互作用,探索新药的开发。

随着对慢性肝病发病机制的深入研究,肝脏 T_{RM} 细胞的潜力将被逐步挖掘。由于新陈代谢和转录机制的不同,肝脏中的 T_{RM} 细胞与其他组织中的 T_{RM} 细胞之间的区别以及在慢性肝病中的复杂作用逐渐显现。肝脏 T_{RM} 细胞的相关通路可作为各种慢性肝病的免疫治疗靶点,让患者获得更准确、更持久的治疗。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 林金、曾煜撰写和修改论文,二者对本文贡献相同;田展飞绘制图表;凡小丽指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] SALLUSTO F, LENIG D, FÖRSTER R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401(6754): 708-712. DOI: 10.1038/44385.
- [2] GEBHARDT T, WAKIM LM, EIDSMO L, et al. Memory T cells in non-lymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(5): 524-530. DOI: 10.1038/ni.1718.
- [3] MACKAY LK, RAHIMPOUR A, MA JZ, et al. The developmental pathway for CD103⁺CD8⁺ tissue-resident memory T cells of skin [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1294-1301. DOI: 10.1038/ni.2744.
- [4] WANG N, WANG YH, JIANG FL, et al. Research progress on differentiation and regulation of memory T cell subsets [J]. *Chin J Immunol*, 2023, 39(6): 1326-1330, 1336. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.06.044.
王宁, 王一晗, 姜凤良, 等. 记忆性T细胞亚群及其分化调控研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(6): 1326-1330, 1336. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.06.044.
- [5] KUMAR BV, MA WJ, MIRON M, et al. Human tissue-resident memory T cells are defined by core transcriptional and functional signatures in lymphoid and mucosal sites [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(12): 2921-2934. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.08.078.
- [6] WIJEYESINGHE S, BEURA LK, PIERSON MJ, et al. Expansive residence decentralizes immune homeostasis [J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 457-462. DOI: 10.1038/s41586-021-03351-3.
- [7] SKON CN, LEE JY, ANDERSON KG, et al. Transcriptional downregulation of S1pr1 is required for the establishment of resident memory CD8⁺ T cells [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1285-1293. DOI: 10.1038/ni.2745.
- [8] PALLETT LJ, DAVIES J, COLBECK EJ, et al. IL-2^{high} tissue-resident T cells in the human liver: Sentinels for hepatotropic infection [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(6): 1567-1580. DOI: 10.1084/jem.20162115.
- [9] YOU ZR, LI Y, WANG QX, et al. The clinical significance of hepatic CD69⁺CD103⁺CD8⁺ resident-memory T cells in autoimmune hepatitis [J]. *Hepatology*, 2021, 74(2): 847-863. DOI: 10.1002/hep.31739.
- [10] RAY SJ, FRANKI SN, PIERCE RH, et al. The collagen binding α 1beta1 integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection [J]. *Immunity*, 2004, 20(2): 167-179. DOI: 10.1016/s1074-7613(04)00021-4.
- [11] GRIFFITH JW, SOKOL CL, LUSTER AD. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659-702. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
- [12] FERNANDEZ-RUIZ D, NG WY, HOLZ LE, et al. Liver-resident memory CD8⁺ T cells form a front-line defense against malaria liver-stage infection [J]. *Immunity*, 2019, 51(4): 780. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.09.019.
- [13] KIM JH, HAN JW, CHOI YJ, et al. Functions of human liver CD69⁺CD103⁺CD8⁺ T cells depend on HIF-2 α activity in healthy and pathologic livers [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(6): 1170-1181. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.010.
- [14] BUQUICCHIO FA, FONSECA R, YAN PK, et al. Distinct epigenomic landscapes underlie tissue-specific memory T cell differentiation [J]. *Immunity*, 2024, 57(9): 2202-2215. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.06.014.
- [15] SOWELL RT, MARZO AL. Resident-memory CD8 T cells and mTOR: Generation, protection, and clinical importance [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 38. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00038.
- [16] FRIZZELL H, FONSECA R, CHRISTO SN, et al. Organ-specific isoform selection of fatty acid-binding proteins in tissue-resident lymphocytes [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(46): eaay9283. DOI: 10.1126/sciimmunol.aay9283.
- [17] PALLETT LJ, BURTON AR, AMIN OE, et al. Longevity and replenishment of human liver-resident memory T cells and mononuclear phagocytes [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): e20200050. DOI: 10.1084/jem.20200050.
- [18] WU LL, DENG H, FENG X, et al. Interferon- γ ⁺ Th1 activates intrahepatic resident memory T cells to promote HBsAg loss by inducing M1 macrophage polarization [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(5): e29627. DOI: 10.1002/jmv.29627.
- [19] SUNG CC, HORNG JH, SIAO SH, et al. Asialo GM1-positive liver-resident CD8 T cells that express CD44 and LFA-1 are essential for immune clearance of hepatitis B virus [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(7): 1772-1782. DOI: 10.1038/s41423-020-0376-0.
- [20] POCH T, KRAUSE J, CASAR C, et al. Single-cell atlas of hepatic T cells reveals expansion of liver-resident naive-like CD4⁺ T cells in primary sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(2): 414-423. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.03.016.
- [21] TONNERRE P, WOLSKI D, SUBUDHI S, et al. Differentiation of exhausted CD8⁺ T cells after termination of chronic antigen stimulation stops short of achieving functional T cell memory [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(8): 1030-1041. DOI: 10.1038/s41590-021-00982-6.
- [22] KEFALAKES H, HORGAN XJ, JUNG MK, et al. Liver-resident bystander CD8⁺ T cells contribute to liver disease pathogenesis in chronic hepatitis D virus infection [J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1567-1583. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.07.027.
- [23] DUDEK M, PFISTER D, DONAKONDA S, et al. Auto-aggressive CXCR6⁺ CD8 T cells cause liver immune pathology in NASH [J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 444-449. DOI: 10.1038/s41586-021-03233-8.
- [24] MARINOVIĆ S, LENARTIĆ M, MLADENIĆ K, et al. NKG2D-mediated detection of metabolically stressed hepatocytes by innate-like T cells is essential for initiation of NASH and fibrosis [J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(87): eadd1599. DOI: 10.1126/sciimmunol.add1599.
- [25] KODA Y, TERATANI T, CHU PS, et al. CD8⁺ tissue-resident memory T cells promote liver fibrosis resolution by inducing apoptosis of hepatic stellate cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 4474. DOI: 10.1038/s41467-021-24734-0.
- [26] TRIVEDI PJ, HIRSCHFIELD GM. Recent advances in clinical practice: Epidemiology of autoimmune liver diseases [J]. *Gut*, 2021, 70(10): 1989-2003. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322362.
- [27] ZIMMER CL, VON SETH E, BUGGERT M, et al. A biliary immune

- landscape map of primary sclerosing cholangitis reveals a dominant network of neutrophils and tissue-resident T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): eabb3107. DOI: 10.1126/scitransmed.abb3107.
- [28] ZHU HX, YANG SH, GAO CY, et al. Targeting pathogenic CD8⁺ tissue-resident T cells with chimeric antigen receptor therapy in murine autoimmune cholangitis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 2936. DOI: 10.1038/s41467-024-46654-5.
- [29] LI YK, LI B, XIAO X, et al. Itaconate inhibits CD103⁺ T_{RM} cells and alleviates hepatobiliary injury in mouse models of primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2024, 79(1): 25-38. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000549.
- [30] FU JN, SYKES M. Emerging concepts of tissue-resident memory T cells in transplantation[J]. *Transplantation*, 2022, 106(6): 1132-1142. DOI: 10.1097/TP.0000000000004000.
- [31] LI XQ, LI SP, WANG Y, et al. Single cell RNA-sequencing delineates CD8⁺ tissue resident memory T cells maintaining rejection in liver transplantation[J]. *Theranostics*, 2024, 14(12): 4844-4860. DOI: 10.7150/thno.96928.
- [32] SCHARPING NE, RIVADENEIRA DB, MENK AV, et al. Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion[J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(2): 205-215. DOI: 10.1038/s41590-020-00834-9.
- [33] PAN YD, TIAN T, PARK CO, et al. Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism[J]. *Nature*, 2017, 543(7644): 252-256. DOI: 10.1038/nature21379.
- [34] HUANG BY, LYU ZW, QIAN QW, et al. NUDT1 promotes the accumulation and longevity of CD103⁺ T_{RM} cells in primary biliary cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(5): 1311-1324. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.014.
- [35] TSUZUKI T, NAKATSU Y, NAKABEPPU Y. Significance of error-avoiding mechanisms for oxidative DNA damage in carcinogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(4): 465-470. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00409.x.
- [36] MARIATHASAN S, WEISS DS, NEWTON K, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP[J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 228-232. DOI: 10.1038/nature04515.
- [37] BORGES DA SILVA H, BEURA LK, WANG HG, et al. The purinergic receptor P2RX7 directs metabolic fitness of long-lived memory CD8⁺ T cells[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 264-268. DOI: 10.1038/s41586-018-0282-0.
- [38] CAIN DW, CIDLOWSKI JA. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233-247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.
- [39] MILNER JJ, TOMA C, YU B, et al. Runx3 programs CD8⁺ T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 253-257. DOI: 10.1038/nature24993.
- [40] SWADLING L, PALLETT LJ, DINIZ MO, et al. Human liver memory CD8⁺ T cells use autophagy for tissue residence[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(3): 687-698. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.050.
- [41] WIGGINS BG, PALLETT LJ, LI XY, et al. The human liver microenvironment shapes the homing and function of CD4⁺ T-cell populations[J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1399-1411. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323771.
- [42] FONSECA R, BURN TN, GANDOLFO LC, et al. Runx3 drives a CD8⁺ T cell tissue residency program that is absent in CD4⁺ T cells[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(8): 1236-1245. DOI: 10.1038/s41590-022-01273-4.
- [43] CHEN CJ, YIN Y, SHI GN, et al. A highly selective JAK3 inhibitor is developed for treating rheumatoid arthritis by suppressing γ c cytokine-related JAK-STAT signal[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(33): eabo4363. DOI: 10.1126/sciadv.abo4363.
- [44] MERAVIGLIA-CRIVELLI D, VILLANUEVA H, ZHELEVA A, et al. IL-6/STAT3 signaling in tumor cells restricts the expression of frameshift-derived neoantigens by SMG1 induction[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21: 211. DOI: 10.1186/s12943-022-01679-6.
- [45] ZHOU P, TAO K, ZENG L, et al. IRG1/Itaconate inhibits proliferation and promotes apoptosis of CD69⁺CD103⁺CD8⁺ tissue-resident memory T cells in autoimmune hepatitis by regulating the JAK3/STAT3/P53 signalling pathway[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9-10): 1738-1756. DOI: 10.1007/s10495-024-01970-5.
- [46] LI C, HE YY, ZHANG YT, et al. Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) disparate pharmacological effects to lung tissue-resident memory T cells contribute to alleviated silicosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113173. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113173.
- [47] RAKHRA K, ABRAHAM W, WANG CS, et al. Exploiting albumin as a mucosal vaccine chaperone for robust generation of lung-resident memory T cells[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(57): eabd8003. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd8003.

收稿日期: 2024-09-18; 录用日期: 2024-10-22

本文编辑: 朱晶

引证本文: LIN J, ZENG Y, TIAN ZF, et al. The regulatory role of tissue-resident memory T cells in chronic liver diseases and associated therapeutic targets[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(5): 975-982.

林金, 曾煜, 田展飞, 等. 组织驻留记忆T细胞在慢性肝病中的调控机制与治疗靶点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(5): 975-982.