

MAIT细胞在肝炎发生发展中的作用研究进展

赵桂华, 夏雯雯, 龚业莉*

(江汉大学 医学部, 湖北 武汉 430056)

摘要: 黏膜相关恒定T(MAIT)细胞是一种非传统的固有免疫样T细胞,其激活方式不同于传统T细胞,其TCR主要识别主要组织相容性复合物相关蛋白1(MR1)提呈的抗原,其激活也可通过识别腺病毒载体及IL-12、IL-18等细胞因子完成。活化后的MAIT细胞可释放多种细胞因子,直接或间接参与机体免疫应答。MAIT细胞主要分布于黏膜组织和肝脏中,在肝脏中占T细胞的比例可高达50%。MAIT细胞在治疗肝脏疾病过程中发挥着重要作用。肝炎是许多肝脏疾病的早期诱导因素,早期的肝炎得不到及时治疗就会发展为慢性肝炎甚至肝癌。就MAIT细胞应对肝炎所发挥的免疫作用展开综述。

关键词: 黏膜相关恒定T淋巴细胞;肝炎;疾病发展;免疫效应

中图分类号: R575.103 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-0143(2023)03-0068-07

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2023.03.007

Research Progress of MAIT Cells Effects on the Occurrence and Development of Hepatitis

ZHAO Guihua, XIA Wenwen, GONG Yeli*

(School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China)

Abstract: Mucosal-associated invariant T cell (MAIT) is a non-traditional innate immune-like T cell. Its activation method is different from traditional T cells. Its TCR mainly recognizes the antigen presented by the major histocompatibility complex-related protein1 (MR1) and is also activated by recognizing adenovirus vector, IL-12, IL-18, and other cytokines. The activated MAIT cells can release a variety of cytokines, directly or indirectly involved in the body's immune response. MAIT cells are mainly distributed in mucosal tissues and the liver, and they can account for up to 50% of T cells in the liver. MAIT cells play a very important role in treating liver diseases. Hepatitis is an early inducing factor of many liver diseases. If early hepatitis is not treated in time, it will develop into chronic hepatitis and even liver cancer. This review summarized the immune function of

收稿日期: 2022-04-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81302528);江汉大学校级自然科学基金项目(2021yb135)

作者简介: 赵桂华(1997-),女,硕士生,研究方向:直接胆红素对MAIT细胞的影响机制。

*通信作者: 龚业莉(1985-),女,副教授,博士,研究方向:自身免疫性疾病及炎症性疾病。E-mail: lilygreen66@163.com

MAIT cells in the occurrence and development of hepatitis.

Key words: mucosal-associated invariant T cell (MAIT); hepatitis; disease development; immune effects

肝炎是肝脏炎症的统称。肝炎的发病因素很多,主要致病因素有病毒、细菌、酒精、药物等。在肝炎的发生发展过程中,机体的免疫系统会被激活,其中包括T、B淋巴细胞发挥的细胞免疫和体液免疫作用。黏膜相关恒定T(MAIT)细胞是一类非常规T细胞,具有抗病毒、抗菌、组织修复等功能,主要存在于黏膜组织及肝脏中,肝组织中比例很高。由于在肝脏具有富集分布,故而引起越来越多研究者的关注。诸多文献报道了MAIT细胞在肝脏疾病中的频率及表型变化,并探究该细胞在肝脏疾病中的免疫学作用。本文围绕MAIT细胞在肝炎中发挥的免疫作用展开综述。

1 MAIT细胞的发现

MAIT细胞由Porcelli等^[1]首次发现于肠道的黏膜淋巴组织中。由于其主要存在于黏膜组织,并且进化高度保守,故被命名为黏膜相关恒定T(MAIT)细胞。传统T细胞识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex class, MHC)提呈的抗原,而MAIT细胞主要识别主要组织相容性复合体相关蛋白1(major histocompatibility complex class I-related protein, MR1)提呈的抗原。MAIT细胞的阳性选择在胸腺中进行,且需要在细胞膜上表达MR1分子,MAIT细胞的发育和功能也依赖于MR1及生物机体内的微生物群作用^[2],MR1缺陷的小鼠体内则缺乏MAIT细胞。

2 MAIT细胞的特征

MAIT细胞数量在人的外周血中大约占T细胞的1%~8%,在肝脏中可高达50%^[3-4]。MAIT细胞具有独特的半恒定模式的TCR,其TCR由恒定的 α 链和可变的 β 链组成,恒定的 α 链在人体中主要为V α 7.2-J α 33,小鼠中为V α 19-J α 33^[2],可变的 β 链在人体中主要为V β 2或V β 13,小鼠中为V β 6和V β 8^[5]。这种独特的TCR可特异性识别通过细菌核黄素途径产生的维生素B类代谢产物。细菌产生的抗原分子可被抗原提呈细胞表面的MR1提呈给MAIT细胞从而激活MAIT细胞。可在细胞膜上表达MR1分子的免疫细胞主要有单核细胞、树突状细胞和B细胞等^[4]。通常在没有配体存在的条件下,绝大多数的MR1分子以未折叠的形式存在于内质网中^[6],当配体存在时,内质网中的MR1分子则会移到细胞膜上参与抗原的提呈,在发挥其抗原提呈作用后又重新定位于内质网中^[7]。MAIT细胞高表达CD161,其表型可表述为CD3⁺V α 7.2⁺CD161^{hi}。大多数的MAIT细胞为CD8⁺CD4⁻,外周血中的MAIT细胞中只有约14%是双阴性的。此外,小部分MAIT细胞为CD4⁺CD8⁻或CD4⁺CD8⁺^[8]。

3 MAIT细胞的活化和免疫学效应

目前文献报道较多的MAIT细胞活化途径主要有两种:一种是通过TCR途径激活,一种是通过炎性细胞因子的非TCR途径激活。MAIT细胞活化的TCR途径主要是通过识别MR1提呈的细菌核黄素途径的维生素B类代谢产物激活MAIT细胞。而非TCR途径是指除了细菌外,MAIT细胞也可对非细菌感染引起的致病分子或其他微生物产生效应,如病毒、肿瘤等,这些致

病元素本身不能产生可由 MR1 提呈的抗原,但其引发的炎性细胞因子可通过细胞因子途径激活 MAIT 细胞,并且 MAIT 细胞对炎性细胞因子具有很强的敏感性。MAIT 细胞活化的非 TCR 途径主要为细胞因子 IL-12 和 IL-18 的激活,MAIT 细胞表达 IL-12 受体、IL-18 受体^[9-10],两种细胞因子可协同刺激 MAIT 细胞产生免疫效应分子。此外,近期研究^[11]表明,由于 IL-23 与 IL-12 共用一条 IL-12R β 1 链,故而也具有激活 MAIT 细胞的功能。

最近有文献报道了能激活 MAIT 细胞的其他方式,即腺病毒载体也能激活 MAIT 细胞。关于腺病毒载体激活方式,Provine 等^[12]研究表明,在体外用腺病毒载体 ChAdOx1 刺激人外周血单核细胞(PBMCs),ChAdOx1 载体能以剂量依赖的方式诱导 MAIT 细胞的 CD69、GzmB 和 IFN- γ 表达上调,从而激活 MAIT 细胞。MAIT 细胞的这一激活方式可以增强腺病毒载体的免疫原性,为疫苗设计提供策略。将 ChAdOx1 载体或基于 ChAdOx1 载体的脑膜炎疫苗肌肉注射至小鼠体内,均能诱导淋巴结和肝脏中的 MAIT 细胞 CD69 和 GzmB 明显上调,而 Ad5 载体对 MAIT 细胞的激活仍然很弱。这一新发现补充了 MAIT 细胞的激活方式,为后续研究提供了一定的基础。

活化后的 MAIT 细胞分泌细胞毒性分子(颗粒酶 B、穿孔素、颗粒溶素)和 IFN- γ 、TFN- α 、IL-17 等细胞因子。MAIT 细胞发挥的功能主要有抗菌、抗病毒、组织修复、维持黏膜屏障的完整性等。关于 MAIT 细胞的抗菌功能,在 Dey 等^[13]关于结核病的研究中,核黄素生物合成途径的关键基因过表达会增强 MAIT 细胞的活化,并导致体内结核分枝杆菌毒力减弱。这一研究结果为临床治疗感染疾病提供了新思路。Valestrand 等^[14]关于原发性硬化性胆管炎(PSC)的研究发现,胆管细胞可以吸收胆道抗原并将其呈递给 MAIT 细胞。这些发现表明 PSC 中存在连接免疫系统和微生物的病理生理途径,揭示了 MAIT 细胞在体内与微生物的联系。关于 MAIT 细胞的抗病毒功能,在 Rudak 等^[15]关于麻疹病毒(MeV)的研究中,MeV 能有效感染 MAIT 细胞,并致其快速凋亡。这些发现可以部分解释 MeV 感染期间和之后机体对无关病原体的免疫力受损。关于 MAIT 细胞的组织修复、维持黏膜屏障的完整性功能,在 Leng 等^[16]研究中发现,MAIT 细胞在 TCR 和炎性细胞因子的共同作用下不仅可以发挥抗菌作用,同时还可以发挥组织修复的功能,这种组织修复的功能在 TCR 或细胞因子的激活途径中均能有效发挥。

总之,MAIT 细胞激活是多途径的,且其功能多效,寻找有效的 MAIT 细胞激活剂、抑制剂成为临床研究的热点。目前,激活 MAIT 细胞抗原物质的确切性质尚不明确,新近一些 MAIT 细胞激活剂、抑制剂陆续被发现。研究^[17]表明可激活 MAIT 细胞的物质主要有 5-OP-RU、5-OE-RU 等,其中 5-OP-RU 是激活 MAIT 细胞效应最强的配体。

4 MAIT 细胞和肝炎

肝炎是我国常见疾病,常见的肝炎致病因素主要是病毒,病毒性肝炎可分为甲、乙、丙、丁、戊型,此外还有一些其他致病因素引起的肝炎,比如代谢、药物、遗传等。MAIT 细胞可通过释放 IFN- γ 、TNF- α 等发挥抗病毒作用。MAIT 细胞在肝炎的发生发展中发挥着不可忽略的作用。

4.1 病毒性肝炎

最常见的病毒性肝炎是乙肝。van Wilgenburg 等^[3]证明了 MAIT 细胞在人体病毒感染过程中被激活,同时对 I 型干扰素(IFN- α 和 IFN- β)产生反应。将 PBMC 与 IFN- α 和 IFN- β 共孵育 24 h 后检测 MAIT 细胞的 IFN- γ 表达,发现在 IFN- α 和 IFN- β 的刺激作用下 MAIT 细胞的 IFN- γ 表达增加。此外还发现这种作用与 IL-12 和 IL-18 有关,MAIT 细胞的激活不依赖于 TCR 而依赖于 IL-12、IL-18、IL-15、IFN- α 或 IFN- β 。研究^[18]表明 HBV 患者的外周血

及肝脏组织的MAIT细胞比例均下降,且外周血中MAIT细胞的活化、凋亡及耗竭表型比例显著高于健康对照,表明乙肝患者的MAIT细胞处于激活状态并且由激活引发了MAIT细胞的耗竭。在另一项研究^[19]中发现HBV患者体内产生GZMB和IFN- γ 的T细胞和MAIT细胞的比例显著降低。与健康对照相比,在来自HBV患者的MAIT细胞中,GZMB和IFN- γ 的胞内表达显著降低。最近一项关于乙肝的研究^[20]表明,乙肝患者的MAIT细胞功能与直接胆红素(DBIL)的水平相关。在该研究中发现随着DBIL水平的升高,MAIT细胞的增殖受到抑制,而其活化和凋亡增加。这一研究结果也提供了一些临床治疗乙肝的免疫学参考。关于DBIL如何影响MAIT细胞的具体机制仍需探索。同时,在新的一项研究^[21]中表明,免疫调节药物可通过上调抗原提呈增强CD8⁺T细胞的激活并促进CD8⁺T细胞对感染HBV的肝细胞识别。MAIT细胞大多数为CD8⁺T细胞,免疫调节药物是否影响MAIT细胞对HBV感染细胞的识别值得研究人员的探究。

Dias等^[22]的研究表明在丁肝患者外周血中的MAIT细胞严重耗竭并处于高度激活状态,与活化第二信号相关的共刺激分子CD28和CD127在MAIT细胞上的表达显著低于健康对照,而Ki-67的表达与健康对照相比没有显著差异。病毒感染者的MAIT细胞表型发生改变,且TCR依赖激活的MAIT细胞在功能上也存在一定的缺陷,在酒精性肝炎(AH)和甲肝研究中,也有类似改变,在甲肝患者中,MAIT细胞可能促进了肝损伤。在肝损伤发生时,MAIT细胞表现出活化表型,而肝细胞上的NKG2D的配体表达增加导致肝细胞的进一步损伤^[23-24]。Bolte等^[25]在关于丙肝(HCV)患者的MAIT细胞研究中发现丙肝患者肝内MAIT细胞发生耗竭现象,其活化和细胞毒性水平均高于循环MAIT细胞。Spaan等^[26]在丙肝和人类免疫缺陷病毒(HIV)研究中发现慢性丙肝、HIV和HCV/HIV合并感染者中循环MAIT细胞的频率降低,并且在治疗期间不能恢复。在使用IFN- α 治疗慢性丙肝时,使得产生IFN- γ 的MAIT细胞频率降低,在成功治疗24周后MAIT细胞的功能并不能恢复。Hofmann等^[27]和Hengst等^[28]在文献中也报道直接作用抗病毒剂(DAA)治疗HCV后,MAIT细胞的频率和功能并没有得到恢复。这一现象与DAA治疗后的NK细胞和CD8⁺T细胞功能的快速恢复形成对比,表明在慢性病毒性肝炎治疗中不同免疫细胞亚群的不同预后。而在最新的一项关于HCV的研究^[29]中,研究者研究了3个主要非传统T细胞(UTC)群体的表型和再生能力,即MAIT细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、CD4和CD8双阴性 $\alpha\beta$ T细胞(DNT细胞),UTC在急性HCV感染中表现出活化表型,使用DAA治疗急性HCV,病毒感染消失后UTC激活正常化而MAIT细胞持续功能障碍,并且表明急性HCV患者UTC激活与肝脏炎症和炎性细胞因子相关。

4.2 细菌性肝炎和酒精性肝炎

与病毒性肝炎相比,细菌引起的肝炎较少见。Riva等^[23]研究发现,当伴有严重细菌感染的AH时,MAIT细胞显著减少,并且认为这种现象和粪便菌群相关。不仅如此,Bottcher等^[30]发现自身免疫性肝病患者外周血和肝脏组织的MAIT细胞都被耗竭,该研究表明MAIT细胞的下降与长期暴露于细菌抗原和细胞因子有关,这些细胞因子使转录因子T-bet和EOMEs降低,导致了细胞的衰竭,而短期戒酒不能改善AH患者肝内MAIT细胞的减少。Hegde等^[31]证明肝内MAIT细胞会在纤维化隔膜中发生积聚,并能刺激肝肌纤维母细胞和巨噬细胞的促有丝分裂和促炎特性,从而促进纤维化过程,体内和体外实验也证实了MAIT细胞的促纤维化特性。Riva等^[23]研究发现AH患者肝门静脉周围区域MAIT细胞的募集及肝细胞MR1表达增加,表明MAIT细胞可以通过杀死细菌感染的MR1⁺细胞来介导肝损伤。活化的MAIT细胞促进肝肌纤维母细胞向促炎表型转化,其特征是增加IL-8和IL-6的产生。

4.3 非酒精性脂肪肝炎

非酒精性脂肪肝炎(NASH)是一种慢性炎症,与高脂肪饮食和肠道微生物体内平衡失衡有

关。此外,NASH通常与代谢性疾病相关,大多数患者存在胰岛素抵抗以及脂质代谢紊乱现象。在Li等^[32]对NASH的研究中,MAIT细胞可通过调节巨噬细胞极化改善NASH,NASH患者的循环MAIT细胞频率降低,而肝脏中的MAIT细胞频率增加,且在NASH活动评分较高的患者中该数量甚至更大,在循环MAIT细胞中观察到CXCR6的高表达,而先前的报告表明CXCR6参与了淋巴细胞向肝脏的募集^[33],在减少的循环MAIT细胞中,这一结果也验证了循环MAIT细胞向肝脏募集。NASH患者的MAIT细胞的功能也发生了改变,如IL-4的上调及IFN- γ 和TNF- α 的下调。活化的MAIT细胞在体外诱导单核/巨噬细胞分化为M2表型,M2巨噬细胞在对寄生虫、组织重塑、血管生成和过敏性疾病的反应中起着核心作用。该研究发现非酒精性脂肪肝患者肝脏MAIT细胞增多及枯否细胞MR1表达增加。该研究通过动物实验验证了缺乏MAIT细胞将使NASH的进展加快并触发促炎因子的产生。MAIT这一系列改变也显示了其在NASH中发挥的免疫效应。

4.4 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)是由自身免疫反应介导的慢性进行性肝脏炎症性疾病,AIH的病理表现为淋巴细胞、浆细胞浸润,严重病例可能快速病变为肝硬化和肝衰竭。Renand等^[34]关于AIH的研究表明,在AIH患者外周血中有四群淋巴细胞频率降低,分别为MAIT细胞、Th1/Th17型辅助T细胞、CD4⁺T细胞和自然杀伤T细胞,其中MAIT细胞中分泌颗粒酶B(GrB)的比例增加且CD8⁺CD161⁺GrB⁺细胞增加的趋势也被观察到。体外的MAIT细胞分泌GrB的增加程度与纤维化程度成正相关,表明了MAIT细胞与肝纤维化相关。上述细胞群体的改变在患者接受了免疫抑制治疗后并没有发生逆转。免疫抑制治疗时,CD4⁺T细胞和MAIT细胞没有得到完全清除并在门静脉中道被发现。提示在免疫抑制治疗中,缺乏血液免疫稳态恢复和肝脏中持续存在CD4⁺T细胞浸润可能构成AIH高复发风险的基础。在Lett等^[35]的研究中,研究结果揭示了先前未被认识到的肝细胞在肝窦环境中引发MAIT细胞的激活作用,并提出了肝内肝细胞的抗原提呈可能是组织内稳态和肝脏疾病发展中的重要步骤。

5 结语

肝脏作为人体最大的内脏器官参与机体代谢,其功能状态与许多疾病息息相关。MAIT细胞因其富集于肝脏,故而不可忽略它在肝脏疾病中发挥的免疫学作用。在炎症疾病的发生发展过程中,MAIT细胞处于被活化和耗竭的状态,外周血和炎症部位的MAIT细胞减少可能是炎症持续存在的原因之一,至于循环与炎症部位的MAIT细胞是否同处于一个减少的状态也有不同的研究结果。肝炎的诱发因素很多,关于MAIT细胞在肝炎中的变化还需从病因、个体差异等角度去分析。总之,有效治疗肝炎则可避免进展为肝硬化、肝癌等,而有效控制肝炎中MAIT细胞激活是一个值得探究的方向。

参考文献(References)

- [1] PORCELLI S, YOCKEY C E, BRENNER M B, et al. Analysis of T cell antigen receptor (TCR) expression by human peripheral blood CD4-8- α/β T cells demonstrates preferential use of several V beta genes and an invariant TCR alpha chain [J]. J Exp Med, 1993,178(1):1-16.
- [2] TREINER E, DUBAN L, BAHRAM S, et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1 [J]. Nature, 2003,422(6928):164-169.
- [3] VAN WILGENBURG B, SCHERWITZL I, HUTCHINSON E C, et al. MAIT cells are activated during human viral infections [J]. Nat Commun, 2016,7:11653.

- [4] LUKASIK Z, ELEWAUT D, VENKEN K. MAIT cells come to the rescue in cancer immunotherapy? [J]. *Cancers (Basel)*, 2020,12(2):413.
- [5] 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):1098–1108.
- [6] MCWILLIAM H E, ECKLE S B, 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):531–537.
- [7] MCWILLIAM H, VILLADANGOS J A. How MR1 presents a pathogen metabolic signature to mucosal-associated invariant T (MAIT) cells [J]. *Trends Immunol*, 2017,38(9):679–689.
- [8] GHERARDIN N A, KELLER A N, WOOLLEY R E, et al. Diversity of T cells restricted by the MHC class I-related molecule MR1 facilitates differential antigen recognition [J]. *Immunity*, 2016,44(1):32–45.
- [9] BILLERBECK E, KANG Y H, WALKER L, et al. Analysis of CD161 expression on human CD8⁺ T cells defines a distinct functional subset with tissue-homing properties [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(7):3006–3011.
- [10] TURTLE C J, SWANSON H M, FUJII N, et al. A distinct subset of self-renewing human memory CD8⁺ T cells survives cytotoxic chemotherapy [J]. *Immunity*, 2009,31(5):834–844.
- [11] MARTINEZ-BARRICARTE R, MARKLE J G, MA C S, et al. Human IFN- γ immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23 [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30):eaau6759. DOI:10.1126/sciimmunol.aau6759.
- [12] PROVINE N M, AMINI A, GARNER L C, et al. MAIT cell activation augments adenovirus vector vaccine immunogenicity [J]. *Science*, 2021,371(6528):521–526.
- [13] DEY R J, DEY B, HARRIFF M, et al. Augmentation of the riboflavin-biosynthetic pathway enhances mucosa-associated invariant T (MAIT) cell activation and diminishes mycobacterium tuberculosis virulence [J]. *mBio*, 2021,13(1):eo386521.
- [14] VALESTRAND L, ZHENG F, HANSEN S H, et al. Bile from patients with primary sclerosing cholangitis contains mucosal-associated invariant T-cell antigens [J]. *Am J Pathol*, 2022,192(4):629–641.
- [15] RUDAK P T, YAO T, RICHARDSON C D, et al. Measles virus infects and programs MAIT cells for apoptosis [J]. *J Infect Dis*, 2021,223(4):667–672.
- [16] LENG L T, AKTHEK H D, HACKSTEN C P, et al. TCR and inflammatory signals tune human MAIT cells to exert specific tissue repair and effector functions [J]. *Cell Reports*, 2019,28(12):3077–3091.
- [17] VEERAPEN N, HOBATH J, BESRA A K, et al. Chemical insights into the search for MAIT cells activators [J]. *Mol Immunol*, 2021,129:114–120.
- [18] 刘宇,朱鹏,谭晓晨,等.慢性乙型肝炎患者MAIT细胞比例、表型及功能变化[C]//中国免疫学会第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编,上海,2018.
- [19] YONG Y K, TAN H Y, SAEIDI A, et al. Decrease of CD69 levels on TCR Valpha7.2⁺CD4⁺ innate-like lymphocytes is associated with impaired cytotoxic functions in chronic hepatitis B virus-infected patients [J]. *Innate Immun*, 2017,23(5):459–467.
- [20] LIU Y, ZHU P, WANG W, et al. Mucosal-associated invariant T cell dysregulation correlates with conjugated bilirubin level in chronic HBV infection [J]. *Hepatology*, 2021,73(5):1671–1687.
- [21] KUIPERY A, SANCHEZ V J, MEHROTRA A, et al. Immunomodulation and RNA interference alter hepatitis B virus-specific CD8 T-cell recognition of infected HepG2-NTCP [J]. *Hepatology*, 2022, 75(6):1539–1550.
- [22] DIAS J, HENGST J H, PARROT T, et al. Chronic hepatitis delta virus infection leads to functional impairment and severe loss of MAIT cells [J]. *Journal of Hepatology*, 2019,71(2):301–302.

- [23] RIVA A, PATEL V, KURIOKA A, et al. Mucosa-associated invariant T cells link intestinal immunity with antibacterial immune defects in alcoholic liver disease [J]. *Gut*, 2018, 67(5):918–930.
- [24] RHA M S, HAN J W, KIM J H, et al. Human liver CD8(+) MAIT cells exert TCR/MR1-independent innate-like cytotoxicity in response to IL-15 [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3):640–650.
- [25] BOLTE F J, O'KEEFE A C, WEBB L M, et al. Intra-hepatic depletion of mucosal-associated invariant T cells in hepatitis C virus-induced liver inflammation [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5):1392–1403.
- [26] SPAAN M, HULLEGIE S J, BEUDEKER B J, et al. Frequencies of circulating MAIT cells are diminished in chronic HCV, HIV and HCV/HIV co-infection and do not recover during therapy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e159243.
- [27] HOFMANN M, THIMME R. MAIT be different-persisting dysfunction after DAA-mediated clearance of chronic hepatitis C virus infection [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(9):2099–2102.
- [28] HENGST J, STRUNZ B, DETERDING K, et al. Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(9):2204–2210.
- [29] DU Y, KHERA T, STRUNZ B, et al. Imprint of unconventional T-cell response in acute hepatitis C persists despite successful early antiviral treatment [J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(3):472–483.
- [30] BOTTCHEK K, ROMBOUITS K, SAFFIOTI F, et al. MAIT cells are chronically activated in patients with autoimmune liver disease and promote profibrogenic hepatic stellate cell activation [J]. *Hepatology*, 2018, 68(1):172–186.
- [31] HEGDE P, WEISS E, PARADIS V, et al. Mucosal-associated invariant T cells are a profibrogenic immune cell population in the liver [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2146.
- [32] LI Y, HUANG B, JIANG X, et al. Mucosal-associated invariant T cells improve nonalcoholic fatty liver disease through regulating macrophage polarization [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1994.
- [33] WEHR A, BAECK C, HEYMANN F, et al. Chemokine receptor CXCR6-dependent hepatic NK T Cell accumulation promotes inflammation and liver fibrosis [J]. *J Immunol*, 2013, 190(10):5226–5236.
- [34] RENAND A, HABES S, MOSNIER J F, et al. Immune alterations in patients with type 1 autoimmune hepatitis persist upon standard immunosuppressive treatment [J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(8):968–981.
- [35] LETT M J, MEHTA H, KEOGH A, et al. Stimulatory MAIT cell antigens reach the circulation and are efficiently metabolised and presented by human liver cells [J]. *Gut*, 2022, 71(12):2526–2538.

(责任编辑:范建凤)