

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.15.008  
文章编号: 1005-8982 (2024) 15-0052-06

综述

## iNKT细胞与缺血性脑卒中后免疫抑制关系的研究进展\*

王美璿<sup>1</sup>, 钱昊<sup>2</sup>, 李娜<sup>3</sup>, 徐尤年<sup>1</sup>

[1.华中科技大学同济医学院附属协和医院 麻醉科,湖北 武汉,430022; 2.麻醉复苏教育部重点实验室(华中科技大学),湖北 武汉,430022; 3.华中科技大学同济医学院附属协和医院 麻醉与危重病研究所,湖北 武汉,430022]

**摘要:** 缺血性脑卒中即各种脑血管病变导致的脑组织供血供氧障碍从而出现的神经系统损伤。卒中后免疫抑制诱发的严重感染是影响患者生存预后的重要因素。抗生素治疗受到药物耐药性增加的限制,因此,免疫调节治疗受到广泛的关注。卒中后,不变的自然杀伤T细胞(iNKT)在免疫抑制中发挥重要作用,其作为上游调节免疫系统中的CD4<sup>+</sup>T和CD8<sup>+</sup>T细胞,促使免疫系统Th1向Th2改变,从而导致卒中后免疫抑制。用 $\alpha$ -半乳糖神经酰胺( $\alpha$ -GalCer)直接调节iNKT细胞或通过阻断去甲肾上腺素能神经递质有助于减少卒中后的感染率。但iNKT细胞如何被远距离激活,如何在卒中后推动免疫系统改变的机制尚不明确。该文就iNKT细胞的生物学特征、功能及如何影响卒中后免疫抑制做一综述。

**关键词:** 卒中; 自然杀伤T细胞; 免疫调节; 炎症

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

## Research progress on the relationship between iNKT cells and immunosuppression after ischemic stroke\*

Wang Mei-ying<sup>1</sup>, Qian Hao<sup>2</sup>, Li Na<sup>3</sup>, Xu You-nian<sup>1</sup>

[1. Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China; 2. Key Laboratory of Anesthesiology and Resuscitation (Huazhong University of Science and Technology), Wuhan, Hubei 430022, China; 3. Institute of Anesthesia and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China]

**Abstract:** Ischemic stroke refers to the neurological damage caused by various cerebral vascular diseases. Severe infection induced by immunosuppression after stroke is an important factor affecting the survival and prognosis of patients. Although antibiotic therapy is effective to a certain extent, immunomodulatory therapy has received a lot of attention as drug resistance has increased. Invariant Natural Killer T-cells (iNKT) play an important role in post-stroke immunosuppression, acting as upstream modulators of CD4<sup>+</sup>T and CD8<sup>+</sup>T Cells in the immune system to induce the changes from Th1 to Th2. Which leads to post-stroke immunosuppression. Regulating iNKT cells directly with alpha-galactoceramide (alpha-GalCer) or by blocking norepinephrinic neurotransmitters is known to help reduce infection rates after stroke. But the mechanism of how iNKT cells are activated at a distance and how they drive changes in the immune system after stroke has been unclear. This article reviews the biological

收稿日期: 2024-01-24

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(No: 82172143); 湖北省自然科学基金项目(No: 2021CFB441)

[通信作者] 徐尤年, E-mail: xyn0103@hust.edu.cn; Tel: 13657263415

characteristics, functions and effects of iNKT cells on post-stroke immunosuppression.

**Keywords:** stroke; natural killer T-cells; immunoregulation; inflammation

缺血性脑卒中是一种由于大脑动脉血流量减少引起的医疗紧急情况。卒中的体征和症状包括突然发作的肢体麻木或无力、说话困难、理解言语困难、意识模糊、平衡或协调障碍及视力丧失等<sup>[1]</sup>。全球每年缺血性脑卒中的发病人数大约为 760 万<sup>[2]</sup>。中风后,机体通过自主神经系统的过度激活引发全身免疫抑制使患者容易受到感染,导致卒中患者的不良预后,增加了病死率<sup>[3]</sup>。抗生素有一定的疗效,但随着耐药性的增加,疗效受到影响,因此,免疫调节治疗受到广泛关注。

不变的自然杀伤 T 细胞 (invariant natural killer T-cells, iNKT) 是近年来受到广泛关注的独特 T 细胞亚群,主要分为 iNKT1、iNKT2 和 iNKT17 3 个亚群,其中, iNKT1 是最重要的细胞亚群<sup>[4]</sup>。无论是在适应性免疫还是先天性免疫中, iNKT 细胞都扮演着至关重要的角色,当前的研究热点主要集中在采用 iNKT 细胞治疗肿瘤性疾病,探索风湿免疫性疾病及代谢性疾病的发病机制等<sup>[5-7]</sup>。iNKT 细胞作为上游,通过调节下游的多种免疫细胞在免疫过程发挥作用。卒中后免疫抑制中的免疫系统出现 Th2 细胞因子偏倚与 iNKT 细胞有关。因此,卒中后采用 iNKT 细胞在免疫抑制中进行免疫调节成为新的研究方向,为预防、治疗卒中后免疫抑制提供新的靶点。

## 1 iNKT 细胞的分类、成熟和定位的简要分子机制

iNKT 也称为经典或 I 型 NKT 细胞,通常在没有与抗原接触之前便产生效应,类似于成熟的外周 CD4<sup>+</sup>T 辅助细胞,其特殊的成熟过程使其成为独特的 T 细胞亚群<sup>[8]</sup>,在适应性免疫和先天性免疫中发挥桥梁作用<sup>[9]</sup>。曾经学术界认为 iNKT 只存在组织驻留型,但近期又研究发现了一组循环的 iNKT 细胞<sup>[10]</sup>。iNKT 的 T 细胞抗原受体 (T-cell antigen receptor, TCR) 包括保守的 TCR V<sub>α</sub> 链 (人 V<sub>α</sub>24-J<sub>α</sub>18; 小鼠 V<sub>α</sub>14-J<sub>α</sub>18) 和变异有限的 TCR V<sub>β</sub> 链 (人 V<sub>β</sub>11; 小鼠 V<sub>β</sub>82、V<sub>β</sub>7 或 V<sub>β</sub>2)<sup>[11]</sup>。iNKT 的 3 个亚群, iNKT1 细胞产生  $\gamma$  干扰素 (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )<sup>[12]</sup>, iNKT2 细胞主要产生白细胞介素-4

(Interleukin-4, IL-4)<sup>[13]</sup>, 而 iNKT 17 细胞主要产生 IL-17<sup>[14]</sup>。在胸腺的发育过程中, iNKT 经过 0 期 (CD24<sup>-</sup>)、1 期 (CD24<sup>+</sup>CD44<sup>-</sup>NK1.1<sup>-</sup>)、2 期 (CD44NK1.1<sup>+</sup>) 和 3 期 (CD44NK1.1) 4 个阶段<sup>[15]</sup>。但是 iNKT 细胞具体的发育机制和过程及生长发育所需要的细胞因子仍不清楚。研究发现, Foxo1 基因在分化的早期阶段促进 iNKT1 和 iNKT2 细胞的存活,但对 iNKT17 细胞发育的影响是可有可无的<sup>[16]</sup>。YOU 等<sup>[8]</sup>的实验证明甲基转移酶 METTL3 以 anm6A 依赖的方式内在调节 iNKT 的发育和功能。也有研究表明,细胞因子受体 IL-2R $\beta$  在 iNKT 的发育和分化中起到重要作用<sup>[17]</sup>;一种新的转录因子 Cbf $\beta$  能够作为 iNKT 细胞早期的关键调节因子<sup>[18]</sup>。

iNKT1 是 iNKT 细胞中数量最多、功能最重要的亚群。成熟后的 iNKT 只有一小部分通过淋巴结运输 (0.2% ~ 1.0%), 最大的 iNKT 细胞群定位于肝脏 (12% ~ 30%), 且 iNKT1 占优势,此外 iNKT 细胞在肺部约占 5% ~ 10%, 脾脏占 1% ~ 3%<sup>[15]</sup>。但 iNKT 定位的分子机制和发挥功能的具体过程仍然不清楚。MicroRNA-155 作为重要的表观遗传调控因子,可以协调多种信号通路和转录过程,达到精确调节 iNKT 细胞功能谱系的作用<sup>[19]</sup>。同时线粒体代谢在 NKT 细胞的功能中也起着关键作用,其调节了 T 细胞受体/IL-15 信号传导和促进了活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 的活性<sup>[20]</sup>。iNKT 特殊的发育路径和归巢机制是其具有特殊功能的基础,完善相关研究有助于临床更好地运用 iNKT 细胞进行疾病的诊治。

## 2 iNKT 细胞的功能

iNKT 细胞在适应性免疫和先天性免疫中都扮演重要角色,发挥作用多需要与其他细胞相互联系,例如 B 细胞、DC 内皮细胞等<sup>[21]</sup>。iNKT 细胞可以被基于脂质的抗原激活,有实验应用外源配体  $\alpha$ -半乳糖神经酰胺 ( $\alpha$ -GalCer) 进行基础研究<sup>[22]</sup>,被激活的 iNKT 细胞能迅速产生多种细胞因子,如: IFN- $\gamma$ 、IL-4、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、IL-17 和 IL-10 等<sup>[23]</sup>。

肿瘤中 iNKT 细胞的 TCR 能够识别肿瘤细胞上 CD1d 分子呈递的糖脂类抗原,限制肿瘤微环境中的抑制性髓系群来积极参与肿瘤免疫监视,同时调节免疫耐受,恢复免疫系统功能<sup>[24]</sup>,为肿瘤性疾病的治疗提供可能。驻留在脂肪细胞中的 iNKT 细胞与脂肪组织的代谢免疫有重大关系<sup>[25]</sup>。研究发现缺乏 iNKT 细胞的小鼠经过高脂肪饮食喂养,肥胖细胞死亡数量明显少于野生型肥胖小鼠<sup>[26]</sup>。同时,iNKT 细胞主要通过两种途径抑制炎症的产生,途径一是 iNKT 释放抑制性的炎症因子,如 IL-10、IL-13 等;途径二是通过细胞溶解即 iNKT 促进抗原呈递细胞的溶解达到抑制炎症的目的<sup>[27]</sup>。

### 3 脑卒中后 iNKT 细胞及其他免疫细胞的变化

脑卒中后,机体为了对抗炎症反应会产生多种反应。主要包括 iNKT 细胞数量、表型、活动方式的变化,IFN- $\gamma$ 、IL-10 水平的变化,以及淋巴细胞计数的改变、Th 细胞功能和单核细胞的表型变化等。

研究表明,脑卒中会改变 iNKT 细胞的表型,卒中后外周血中的 iNKT 细胞数量不会减少,相反 CD69 表达升高,表明 iNKT 细胞活性增加<sup>[28]</sup>。但也有研究表明,iNKT 细胞数量的减少与卒中的严重程度和远期恢复相关<sup>[29]</sup>。此外,肝脏 iNKT 细胞在脑缺血急性期的运动方式不会改变,但在缺血后 4、8、12 h iNKT 细胞的运动受到明显抑制,iNKT 细胞表现出特异性的“旋转”和“扫描”运动方式<sup>[30]</sup>。

卒中后,T 细胞和淋巴细胞数量均会减少,但与卒中后免疫抑制无相关性<sup>[31]</sup>。相比之下,单核细胞数量却会增加,并且经过研究表明,卒中后单核细胞活性却显著降低,这可能与皮质醇和 IFN- $\gamma$  水平升高有关。值得注意的是,卒中后,单核细胞表现出显著的 HLA-DR 低表达和 TLR2 高表达,而 HLA-DR 表达降低与 90 d 内不良结局之间有相关性<sup>[32]</sup>。CD8<sup>+</sup>、CD122<sup>+</sup>T 细胞与 iNKT 细胞类似,不需要抗原呈递便能产生 IL-10,在卒中后免疫抑制的调节中也起到重要作用<sup>[33]</sup>。同时有研究发现,B 细胞的数量与脑梗死的面积呈负相关,有一定的预测卒中预后的价值<sup>[34]</sup>。边缘区 B 细胞的

损失也与卒中后免疫抑制密切相关,由抑制蛋白 2 (ARRB 2) 基因介导<sup>[35]</sup>。而在多种细胞因子中,IL-10 水平升高被认为与早期临床病程有关,曾一度被认为是卒中后免疫抑制的根本原因,但现在研究发现卒中后 IL-6 低表达与卒中不良结果发生率呈正比<sup>[36]</sup>,因此 IL-6 可以作为观察卒中预后的一个新指标。也有研究表明卒中后 TNF- $\alpha$  分泌减少是免疫抑制的结果,也可以成为卒中预后的观测指标<sup>[37-38]</sup>。了解脑卒中后免疫抑制过程中其他细胞、细胞因子的改变,有助于揭示 iNKT 细胞作为上游参与卒中后免疫抑制的过程。

### 4 iNKT 细胞在卒中后免疫抑制中的神经调节

缺血性脑卒中已经逐渐成为全球第二大死因,也是导致患者长期残疾的主要原因<sup>[39]</sup>。卒中引起的免疫抑制导致全身性感染,尤其是卒中相关性肺炎 (stroke-associated pneumonia, SAP),其是影响患者生存预后的重要原因<sup>[40]</sup>。脑卒中后,大脑神经元损伤的细胞机制主要包括兴奋性毒性、能量衰竭、梗死周围细胞去极化、氧化应激等<sup>[41]</sup>。缺血的神经元细胞释放热休克蛋白、腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP)、尿苷三磷酸 (uridine triphosphate, UTP) 和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB 1) 等损伤相关的分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs),刺激血管内皮细胞、脑小胶质细胞产生炎症级联反应释放 IL-1 $\beta$ 、IL-17、TNF- $\alpha$ 、穿孔素、颗粒酶、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等促使炎症的产生<sup>[42]</sup>。从缺血开始到之后的几小时内炎症是损伤大脑神经元的主要机制,并可持续数天<sup>[43]</sup>。

据研究,卒中后免疫细胞的数量、组成、表型等的改变不仅仅存在于脑中,更存在外周各系统中<sup>[44]</sup>。其中,脑包括小胶质细胞、星形胶质细胞等的行为改变<sup>[45-47]</sup>,外周主要出现特异性淋巴细胞减少症、iNKT 细胞的稳健活化等<sup>[31]</sup>。脑卒中后出现的 T 辅助细胞 Th1 向 Th2 细胞因子的转变是导致卒中后免疫抑制的重要原因<sup>[48]</sup>。iNKT1 大量存在于肝脏中,其能在脑卒中后快速反应主要是通过释放 Th2 型的细胞因子例如 IL-10 使免疫系统

失衡从而产生免疫抑制的效应。有研究证实 Th2/Th1 细胞因子比率与 iNKT 细胞活化呈正相关<sup>[49]</sup>。iNKT 激活的程度与中风的严重程度也呈正相关<sup>[51]</sup>。同时 iNKT 细胞作为免疫系统的上游, 在卒中后免疫抑制中起主要调节作用<sup>[30]</sup>。所以可以推测 iNKT 细胞的活化程度能预测卒中患者的预后, 并为卒中后感染治疗提供新靶点。但是 iNKT 细胞在卒中后免疫抑制发挥作用的调节过程、机制, 以及涉及到的细胞因子仍然不清楚。

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 和交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 的激活导致肾上腺类固醇激素和儿茶酚胺的全身释放, 在应激反应中发挥重要作用<sup>[50]</sup>。脑卒中是严重的应激刺激, 机体为抵抗爆发性的脑炎, 激活 HPA 的同时也产生严重的免疫抑制, 导致卒中后感染<sup>[51]</sup>。这是体液调节的主要过程。

有实验通过 6-羟多巴胺 (6-OHDA) 预处理大脑动脉栓塞模型小鼠, 发现消耗模型小鼠交感神经末梢的儿茶酚胺可以降低小鼠血液和肺中的细菌负荷, 证明交感神经的激活是卒中后发生严重感染的重要一环<sup>[48]</sup>。在运用 6-OHDA 等外周神经末梢特异性化学消耗剂后, iNKT 细胞表型的变化被抑制, 同时卒中模型小鼠血液中的细菌负荷量也减少, 但是这种作用在后续应用中无法被观察到, 说明 6-OHDA 和普萘洛尔只有在早期起作用, 一旦免疫系统出现紊乱, 这种效应无法被逆转<sup>[48]</sup>。同时在缺乏 iNKT 细胞的模型小鼠中 (CD1d<sup>-/-</sup>), 6-OHDA 和普萘洛尔失去了其减轻感染的作用<sup>[30]</sup>, 进一步证实 iNKT 细胞通过与神经调节相互作用, 产生卒中后免疫抑制。有研究证实卒中后 IFN- $\alpha$  的分泌缺陷, 也是通过交感神经系统而非 HPA 发挥免疫抑制的作用<sup>[52]</sup>。由此可见, iNKT 发挥作用的过程即卒中后产生的儿茶酚胺激活交感神经系统, 通过交感神经系统调节 iNKT 细胞的功能, 再继续作用于其下游的 CD4CD8T 等细胞, 使 IFN- $\alpha$  等细胞因子减少和 IL-10、INF- $\gamma$  等细胞因子增多, 免疫系统失衡出现 Th1 $\rightarrow$ Th2 的转变导致免疫抑制。副交感神经系统的激活也促使 SAP 的发生, 主要通过激活  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7nAChR$ ) 抑制免疫系统, 促

使卒中后的肺损伤增加和病死率升高<sup>[53]</sup>。但抑制交感系统或给予抗生素抗感染治疗都无法改变脑梗死的面积。

## 5 结论与展望

众多研究证实了 iNKT 细胞在卒中后免疫抑制中扮演的关键角色。目前研究主要集中在概述性的机制以及大致的作用路径上, 但 iNKT 细胞的具体作用形式, 例如关键的细胞因子, 与其他细胞的互动, 以及 iNKT 细胞自身的表型变化, 仍需深入探究。特别是在交感神经激活 iNKT 细胞后, 其对 IFN- $\alpha$  分泌减少以及 IFN- $\gamma$  和 IL-10 增加的影响, 进而促使免疫系统从 Th1 向 Th2 转变, 是免疫抑制的核心过程。iNKT 细胞的调节不应仅限于神经调节或体液调节, 更需考虑两者间的相互协调及交互影响, 以及结合多种细胞和多种细胞因子探索免疫抑制的机制。卒中后感染对免疫系统的影响是主要研究焦点, 但也不应忽略神经系统在此过程中的重要作用。尽管当前研究表明抗感染治疗不能改变脑梗死的面积, 但现已证实神经调节在免疫抑制中起关键作用, 因此, 探索免疫系统的调节也是一个潜在的研究方向, 以期了解其对减小脑梗死面积及缺血后再灌注损伤的可能影响。同时, 广泛探索 iNKT 细胞在其他疾病中的作用, 尤其在各种炎症性疾病中的作用, 能够有助于进一步揭示 iNKT 细胞在卒中后免疫抑制中所担任的重要角色。

## 参 考 文 献 :

- [1] WALTER K. What is acute ischemic stroke?[J]. JAMA, 2022, 327(9): 885.
- [2] FEIGIN V L, BRAININ M, NORRVING B, et al. World stroke organization (WSO): global stroke fact sheet 2022[J]. Int J Stroke, 2022, 17(1): 18-29.
- [3] WESTENDORP W F, DAMES C, NEDERKOORN P J, et al. Immunodepression, infections, and functional outcome in ischemic stroke[J]. Stroke, 2022, 53(5): 1438-1448.
- [4] QIN Y Y, BAO X Y, ZHENG M Z. CD8<sup>+</sup> T-cell immunity orchestrated by iNKT cells[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1109347.
- [5] LOOK A, BURNS D, TEWS I, et al. Towards a better understanding of human iNKT cell subpopulations for improved clinical outcomes[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1176724.
- [6] AGUIAR C F, CORRÊA-da-SILVA F, GONZATTI M B, et al. Tissue-specific metabolic profile drives iNKT cell function during

- obesity and liver injury[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 112035.
- [7] HÄGGLÖF T, VANZ C, KUMAGAI A, et al. T-bet<sup>+</sup> B cells accumulate in adipose tissue and exacerbate metabolic disorder during obesity[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1121-1136.e6.
- [8] YOU M H, LIU J J, LI J, et al. Mettl3-m<sup>6</sup>A-Creb1 forms an intrinsic regulatory axis in maintaining iNKT cell pool and functional differentiation[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(6): 112584.
- [9] FU S C, ZHU S S, TIAN C X, et al. Immunometabolism regulates TCR recycling and iNKT cell functions[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaau1788.
- [10] CUI G W, SHIMBA A, JIN J S, et al. A circulating subset of iNKT cells mediates antitumor and antiviral immunity[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(76): eabj8760.
- [11] LANTZ O, BENDELAC A. An invariant T cell receptor alpha chain is used by a unique subset of major histocompatibility complex class I-specific CD4<sup>+</sup> and CD48<sup>+</sup> T cells in mice and humans[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(3): 1097-1106.
- [12] BARANEK T, DE AMAT HERBOZO C, MALLEVAEY T, et al. Deconstructing iNKT cell development at single-cell resolution[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(7): 503-512.
- [13] CONSTANTINIDES M G, BENDELAC A. Transcriptional regulation of the NKT cell lineage[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 161-167.
- [14] HOUSTON S. iNKT cells circulate[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(12): 1653.
- [15] WANG J, LOVELESS I, ADRIANTO I, et al. Single-cell analysis reveals differences among iNKT cells colonizing peripheral organs and identifies Klf2 as a key gene for iNKT emigration[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 75.
- [16] ZHANG H M, ZHANG Y W, PAN J, et al. iNKT subsets differ in their developmental and functional requirements on *FOXO1*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(46): e2105950118.
- [17] WATANABE M, CELLI S, ALKHALEEL F A, et al. Antigen-presenting T cells provide critical B7 co-stimulation for thymic iNKT cell development via CD28-dependent trogocytosis[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(9): 111731.
- [18] WANG J, ADRIANTO I, SUBEDI K, et al. Integrative scATAC-seq and scRNA-seq analyses map thymic iNKT cell development and identify Cbfb for its commitment[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 61.
- [19] WANG J, LI K, ZHANG X L, et al. MicroRNA-155 controls iNKT cell development and lineage differentiation by coordinating multiple regulating pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 619220.
- [20] WENG X F, KUMAR A, CAO L, et al. Mitochondrial metabolism is essential for invariant natural killer T cell development and function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(13): e2021385118.
- [21] VOMHOF-DEKREY E E, YATES J, HÄGGLÖF T, et al. Cognate interaction with iNKT cells expands IL-10-producing B regulatory cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(40): 12474-12479.
- [22] HUNG J T, HUANG J R, YU A L. Tailored design of NKT-stimulatory glycolipids for polarization of immune responses[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 22.
- [23] CROSBY C M, KRONENBERG M. Tissue-specific functions of invariant natural killer T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 559-574.
- [24] DELFANTI G, CORTESI F, PERINI A, et al. TCR-engineered iNKT cells induce robust antitumor response by dual targeting cancer and suppressive myeloid cells[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(74): eabn6563.
- [25] RAKHSHANDEHROO M, KALKHOVEN E, BOES M. Invariant natural killer T cells in adipose tissue: novel regulators of immune-mediated metabolic disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(24): 4711-4727.
- [26] PARK J, HUH J Y, OH J, et al. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity[J]. *Genes Dev*, 2019, 33(23/24): 1657-1672.
- [27] BHARADWAJ N S, GUMPERZ J E. Harnessing invariant natural killer T cells to control pathological inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 998378.
- [28] OYA H, KAWAMURA T, SHIMIZU T, et al. The differential effect of stress on natural killer T (NKT) and NK cell function[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121(2): 384-390.
- [29] ZHOU C, RAO W, ZHOU X H, et al. Alteration of circulating unconventional T cells in cerebral ischemia: an observational study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10078.
- [30] ROSAS-BALLINA M, OLOFSSON P S, OCHANI M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 98-101.
- [31] WONG C H Y, JENNE C N, TAM P P, et al. Prolonged activation of invariant natural killer T cells and T<sub>H</sub>2-skewed immunity in stroke patients[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 6.
- [32] URRÁ X, CERVERA A, OBACH V, et al. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1262-1268.
- [33] DAI Z, ZHANG S, XIE Q, et al. Natural CD8<sup>+</sup>CD122<sup>+</sup> T cells are more potent in suppression of allograft rejection than CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(1): 39-48.
- [34] HUG A, DALPKE A, WIECZOREK N, et al. Infarct volume is a major determiner of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection[J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3226-3232.
- [35] WANG H, DENG Q W, PENG A N, et al.  $\beta$ -arrestin2 functions as a key regulator in the sympathetic-triggered immunodepression after stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 102.
- [36] VILA N, CASTILLO J, DÁVALOS A, et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(3): 671-675.

- [37] WOICIECHOWSKY C, ASADULLAH K, NESTLER D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury[J]. *Nat Med*, 1998, 4(7): 808-813.
- [38] ASADULLAH K, WOICIECHOWSKY C, DÖCKE W D, et al. Immunodepression following neurosurgical procedures[J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(12): 1976-1983.
- [39] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [40] LANGHORNE P, STOTT D J, ROBERTSON L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study[J]. *Stroke*, 2000, 31(6): 1223-1229.
- [41] IADECOLA C, BUCKWALTER M S, ANRATHER J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 2777-2788.
- [42] STANZIONE R, FORTE M, COTUGNO M, et al. Role of DAMPs and of leukocytes infiltration in ischemic stroke: insights from animal models and translation to the human disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(3): 545-556.
- [43] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399-415.
- [44] PU B, ZHU H, WEI L, et al. The involvement of immune cells between ischemic stroke and gut microbiota[J]. *Transl Stroke Res*, 2023. DOI: 10.1007/s12975-023-01151-7. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01151-7>.
- [45] PLANAS A M. Role of immune cells migrating to the ischemic brain[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2261-2267.
- [46] WANG C, BÖRGER V, SARDARI M, et al. Mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles induce ischemic neuroprotection by modulating leukocytes and specifically neutrophils[J]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1825-1834.
- [47] 郭爽, 肖伟, 罗艺. IL-33/ST2 信号通路在缺血性脑卒中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(12): 43-47.
- [48] PRASS K, MEISEL C, HÖFLICH C, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(5): 725-736.
- [49] SCOTT B N V, KRAMER A H, NGUYEN R, et al. Exploratory evaluation of the relationship between iNKT cells and systemic cytokine profiles of critically ill patients with neurological injury[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(3): 617-630.
- [50] QIAO H D, XU Q, XU Y F, et al. Molecular chaperones in stroke-induced immunosuppression[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(12): 2638-2644.
- [51] URRÁ X, OBACH V, CHAMORRO A. Stroke induced immunodepression syndrome: from bench to bedside[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(2): 195-202.
- [52] YAN F L, ZHANG J H. Role of the sympathetic nervous system and spleen in experimental stroke-induced immunodepression[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2489-2496.
- [53] LAFARGUE M, XU L J, CARLÈS M, et al. Stroke-induced activation of the  $\alpha 7$  nicotinic receptor increases *Pseudomonas aeruginosa* lung injury[J]. *FASEB J*, 2012, 26(7): 2919-2929.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 王美璿, 钱昊, 李娜, 等. iNKT 细胞与缺血性脑卒中后免疫抑制关系的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(15): 52-57.

**Cite this article as:** WANG M Y, QIAN H, LI N, et al. Research progress on the relationship between iNKT cells and immunosuppression after ischemic stroke[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(15): 52-57.