

· 综述

[文章编号] 1007-385X(2007)04-0393-04

Bcl-2/Bax 比率与细胞“命运”**Bcl-2/Bax ratio and the “life or death fate” of cells**

王卫东* 综述; 陈正堂 审阅(第三军医大学新桥医院肿瘤科, 重庆 400037)

[摘要] 凋亡过程的启动直接决定了细胞的“命运”。在细胞凋亡的两个进化保守的信号转导途径中, Bcl-2 家族成员的构成比例是凋亡调控的关键因素, 尤其是 Bcl-2/Bax 比率是启动细胞凋亡的“分子开关”。Bax 和 Bcl-2 通过形成同源或异源二聚体来调节细胞凋亡: 当 Bax 形成同源二聚体时诱导细胞凋亡; Bax 与 bcl-2 形成异源二聚体时则抑制细胞凋亡。当某细胞系的所有细胞内异源二聚体(Bcl-XL/Bax 和 Bcl2/Bax)的含量 $\geq 50\%$ 时, 细胞耐受凋亡; 而当细胞内 Bax 同源二聚体 $> 80\%$ 时, 且在适当信号诱导下则细胞出现凋亡。细胞凋亡的数学模型认为, Bcl-2 家族之促凋亡和抑凋亡成员的比率直接决定了线粒体外膜各种通道的开放程度, 形成细胞凋亡调控的枢纽; 故有学者认为 Bcl-2/Bax 比率是调控细胞死亡的“可变电阻器”(rheostat), 在外界因素刺激下, 细胞的生死最终取决于 Bcl-2 和 Bax 两种调控因子的平衡结果。目前关于前列腺癌、直肠癌、白血病、宫颈癌等的临床研究均支持这一理论。

[关键词] Bcl-2; Bax; 比率; 细胞凋亡**[中图分类号]** R734 **[文献标志码]** A

在许多生理和病理过程中, 在外界应激刺激下, 细胞往往面临着“命运抉择”——凋亡与否。目前已明确, 细胞凋亡的调控依赖于两个进化保守的信号转导途径: 死亡受体通路及线粒体通路。自从 1984 年 Bcl-2 基因在 B 细胞淋巴瘤克隆以来, 已有 20 多个家族成员相继被发现, 分成促凋亡和抑凋亡两大类; 近年来研究表明, Bcl-2 家族成员的构成比例是上述两种凋亡通路的核心机制之一, 尤其是 Bcl-2/Bax 比率直接决定了细胞的存亡, 并可能将为肿瘤诊治提供新的作用靶点。本文就这一研究的相关进展作如下简要综述。

1 细胞凋亡的两个信号转导途径

细胞凋亡是一个受严格调控的能量依赖性的自杀程序, 这就是为何细胞内发生一系列信号级联式放大导致细胞死亡却不启动炎症反应。凋亡是通过两个进化保守的信号转导途径实现的: 内在途径和外在途径。

外在途径是通过死亡受体(death receptor, DR)通路, 它是一类通过与相应配体结合, 传递细胞凋亡信号的细胞膜蛋白, 包括 TNFR、Fas、DR3、DR4、DR5 等。死亡受体 Fas 或 TNFR 与配体(CD95L 或 TNF)结合后, 可以通过一种叫 FADD(Fas-associated death domain)的接头蛋白(adaptor)使 Procaspase 8 聚集, 这种聚集是通过死亡效应结构域(death effector domain, DED)的疏水作用来实现的, 在 Procaspase 8 和 FADD 中均含有这种结构域。Procaspase 8 本身具有成熟的 Caspase 8 酶的 1% ~ 2% 的活性, 聚集后的 Procaspase 8 已经足够通过自身或相互之间的切割产生成熟的 Caspase 8。激活的 Caspase 8 又可激活下游的效应 Caspase, 并最终使细胞凋亡^[1-3]。

内在途径是通过线粒体实现的。细胞在应激或受到细胞毒物、化疗药物(凋亡诱导信号)作用时, 会导致线粒体的破坏, 使线粒体内外膜之间通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, MPT)开放, 造成线粒体膜的通透性增加、线粒体肿胀、线粒体内膜的跨膜电位(ΔY_m)下降。受损的线粒体将细胞凋亡的启动因子——细胞色素 C 释放到胞质中。在 ATP 的参与下, 胞质内细胞色素 C(cytochrome c, cyto-c)与 Apaf-1 结合并使之活化。后者经其 CARD(caspase recruitment domain)结构域与 Caspase-9 前体的原结构域结合, 导致 Caspase-9 的自身剪切和活化。细胞色素 C、Apaf-1 和 Caspase-9 前体组成的全酶(holoenzyme)复合物称为“凋亡体”(apoptosome)。活化的 Caspase-9 使 Caspase-3 活化。除了细胞色素 C 外, 线粒体也释放其他凋亡诱导分子, 如: 凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)也能直接使 Caspase-3 活化。MPT 包含了两大部分: 一是在线粒体内膜与 adenine nucleotide translocator (ANT)相关之蛋白质; 另一是在外膜的蛋白[包括了外膜蛋白, 电压依赖性阴离子通道(VDAC)]^[4-6]。

2 Bcl-2 家族成员构成比例决定细胞存亡1984 年 Tsujimoto 等^[7]从 B 细胞淋巴瘤染色体易**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30300097)。Supported by National Science Foundation of China (No. 30300097)**[作者简介]** 王卫东(1969-)男, 河南省沈丘县人, 汉族, 医学博士, 副教授, 主要从事肺癌诊治及放射肿瘤学方面的研究

* Corresponding author. E-mail: lirongwd@sohu.com

位 t(14;18)(q32;q21)断裂点处发现 Bcl-2(B cell lymphoma/leukemia2),当染色体转位时可以激活一种基因即 Bcl-2 基因;在这一转位过程中, Bcl-2 基因从正常的染色体位置(18q21)转移到免疫球蛋白重链(IgH)位点(14q32)旁,与一个很强的启动子序列为邻,因而转位的 Bcl-2 基因发生失调效应,导致在淋巴瘤细胞中该基因转录的激活以及一个相对分子质量为 26 000 Bcl-2 蛋白的过度表达。随后又发现了许多同源类似物,成为一类重要的凋亡调节家族。

20 多个 Bcl-2 家族成员按其对于细胞凋亡的作用及同源结构分为 3 个亚家族:(1)具有 BH1-4 保守结构区域,对细胞凋亡起抑制作用,如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Bfl-1、Brag-1、Mcl-1 和 A1 等。(2)具有 BH1-3 结构区域,对细胞凋亡起促进作用,如 Bax、Bak、Bok、Bcl-xS、Bad、Bid、Bik、Blk 和 Hrk 等。(3)只有 BH3 结构区域,通过调节上述两类蛋白,对细胞凋亡起促进作用,如 Bid、Bik、Bad、Bim、Noxa、PUMA 以及最近发现的 Spike^[8]。Bcl-2 家族的 4 个结构域功能各异,不仅能介导这些蛋白成员之间或其自身相互作用,形成异源或同源二聚体,还能介导与其他非 Bcl-2 家族蛋白之间相互作用。Bcl-2 和 Bax 是两类典型的抑凋亡和促凋亡蛋白。对 Bcl-2 蛋白质三维结构的研究发现,其膜结合区保守的 BH1、BH2、BH3 结构域组成一个疏水沟,Bax 等蛋白的 BH3 结构域形成 α 螺旋插入沟内,与其形成异二聚体,从而抑制 Bcl-2 蛋白的作用。可见,BH3 是通过介导凋亡促进蛋白或凋亡抑制蛋白形成异二聚体而发挥促凋亡活性的重要结构,Bik、Bid 和 Bim 只具有 BH3 区域,却是有效的凋亡促进蛋白。Bcl-2 家族蛋白中的部分成员在其 C 端具有疏水性氨基酸序列,人们一直认为这种 C 端疏水性区域是这些蛋白与膜结构黏附所必需,具有 C 端疏水性区域的蛋白成员位于膜上,而缺失此区域的蛋白成员位于胞质^[9]。其实这并不是普遍规律。免疫组织化学显色及电镜观察可见 Bcl-2 蛋白主要分布于核膜、内质网膜和线粒体膜上;相反,Bax 和 Bcl-xL 尽管也具有 C 端疏水性区域,却主要位于胞质中。发生凋亡时,Bcl-2 家族蛋白通过成员间的异二聚化、磷酸化、蛋白水解等方式,最终定位于线粒体膜引起膜通透性的改变。Bcl-2 蛋白定位于线粒体外膜、内质网膜和核周膜;Bax 正常情况位于胞质,在凋亡信号诱导后很快迁移到线粒体,呈现高分散的亚细胞定位。这种移位是否需要 C 端疏水性区域尚不清楚,其机制可能与蛋白的低聚化有关。实验表明,全长的 Bax 比切除 C 端疏水性区域的 Bax 在诱导线粒体释放细胞色素 C 方面更有效,因此,C 端疏水性区域可能有利于蛋白定位于线粒体膜。Bcl-2 家族影响细胞凋亡的途径比较复杂,但是不管信号通路如何,

Bcl-2 家族蛋白最终可能通过作用于细胞生物膜特别是线粒体膜,调节线粒体膜的通透性,传导细胞的生死信号,其机制可能包括:Bcl-2 家族蛋白自身在线粒体膜上形成孔道;Bcl-2 家族蛋白通过改变线粒体膜上原有的孔道或通道;通过改变线粒体膜脂质的成分或分布,影响线粒体膜的通透性及线粒体膜对其他影响因素的反应性。

细胞凋亡的发生取决于促凋亡成员和抑凋亡成员的相对浓度,因而,Bcl-2 家族成员的构成比例形成了细胞凋亡的“分子开关”。Bcl-2 基因位于 18q21,含有 3 个外显子和 2 个内含子。按剪切方式不同,翻译成 26 000 的 Bcl-2 α 和 21 000 的 Bcl-2 β 两种蛋白。发挥凋亡抑制作用的是 Bcl-2 α ^[10]。Bax 基因定位于染色体 19q13.3-19q13.4,含有 6 个外显子 5 个内含子。Bax 和 Bcl-2 通过形成同源或异源二聚体来调节细胞凋亡。当 Bax 形成同源二聚体时诱导细胞凋亡;Bax 与 Bcl-2 形成异源二聚体时则实现了 Bcl-2 抑制细胞凋亡的功能^[11]。Bcl-X 也是与 Bcl-2 同源的蛋白,Bcl-X 基因通过 mRNA 的不同剪切形成 Bcl-xs 和 Bcl-xl 两种蛋白,Bcl-xl 与 Bcl-2 同源可不依赖 Bcl-2 而抑制细胞凋亡,Bcl-xs 则相反,能诱导细胞凋亡。Bcl2 与 Bax 蛋白量的比率决定异二聚体(Bcl2/Bax)与同二聚体(Bax/Bax)的比值,这对决定细胞凋亡的易感性起关键作用。一般而言,Bcl2 的过度表达与 Bax 形成异二聚体而阻抑凋亡。然而,Bcl2 与 Bax 的比值依细胞系的发育阶段而异,Bcl2/Bax 比值的高低是判断恶性肿瘤耐药、复发的有用指标。Bad 是 Bcl2/Bax、Bcl-xl/Bax 异二聚体的负调节基因^[12-13],以浓度依赖性方式替换 Bcl-xl/Bax、Bcl2/Bax 异二聚体中的 Bax,使 Bax 游离而促进细胞凋亡。当一细胞系的所有细胞内异二聚体(Bcl-xl/Bax 和 Bcl2/Bax)的含量 $\geq 50\%$ 时,则细胞耐受凋亡;而当细胞内 Bax 同二聚体 $> 80\%$ 时且在适当信号诱导下则细胞出现凋亡。客观上,尚未明确调控细胞死亡的是 Bax 同二聚体还是异二聚体(Bcl-xl/Bax 和 Bcl2/Bax)。也许上述两种二聚体均被激活,其比值才是启动凋亡的关键环节。

3 Bcl-2/Bax 比率:从凋亡数学模型到肿瘤预后标志物

近年来,围绕细胞凋亡的外在途径及内在途径,人们建立了多种数学模型^[14-17]。这些模型均强调了线粒体不仅是一个能量细胞器,也是一个细胞凋亡调控的枢纽;在各种因素作用下,线粒体外膜渗透转换器及通透性的改变,释放凋亡促进因子如细胞色素 C,以全或无(all or no)的方式活化 Caspase 家族,后者通过级联放大及正反馈的方式引起细胞命运不可逆的凋亡改变。在这些模型里,存在于线粒体外膜的 Bcl-2 家族扮

演着极为重要的角色,其中抑制凋亡和促进凋亡成员的比率(Bcl-2/Bax)直接决定了线粒体外膜的各种通道的通透性,从而决定了细胞是否生存。

早在1993年Korsmeyer^[18]就提出Bcl-2/Bax比率是调控细胞死亡的“可变电阻器”(rheostat),在外界因素刺激下,细胞的生死最终取决于Bcl-2和Bax两种调控因子的平衡结果。这一假说为后来的多个关于Bcl-2/Bax比率作为肿瘤临床预后标志物的研究所证实。首先是Mackey等^[19]回顾性分析了41例前列腺癌患者肿瘤组织Bcl-2和Bax表达水平及其比率与放射治疗疗效的关系,结果提示,Bcl-2/Bax比率升高是前列腺癌放疗失败的独立危险预后因素。Scopa等^[20]在一项35个直肠癌患者的研究中,得出了相似的结果,Bcl-2/Bax比率升高是直肠癌患者不良预后的重要分子标志。Matsumoto等^[21]观察了62例接受新辅助放化疗的膀胱癌患者的Bax、Bcl-2表达状况,并与化疗效果作了对比性分析,结果为Bax/Bcl-2比率与肿瘤缓解率明显相关,提示Bax/Bcl-2比率可作为预测肿瘤治疗临床疗效的标志物。Poeta等^[22-23]用流式细胞仪检测了225例急性髓型白血病(AML)患者Bax、Bcl-2表达水平,并统计了所有患者的完全缓解率以及无病生存期,发现Bax/Bcl-2比率高的患者完全缓解率明显升高,同时其无病生存期也明显延长;Bax/Bcl-2比率高低可以精确预测临床疗效,提示Bax和Bcl-2可以作为AML的敏感预后指标及重要的治疗靶标。近来,Oshikawa和Adhya等^[24-25]分别在口腔癌和宫颈癌的临床研究中得到类似的研究结果。

4 结 语

细胞的生死命运往往涉及许多生理和病理过程起决定性的环节,最终是什么机制在这一高度复杂、精确调控的关键过程起核心作用呢?从以上综述可以看出,无论从凋亡信号转导途径,还是从数学模型、临床研究,都提示Bcl-2家族成员间的动态平衡可能是决定细胞命运的核心机制之一,尤其这一家族的两个代表性成员Bcl-2和Bax,分别是凋亡抑制和促进因子,它们的比率决定着细胞的存亡。相信随着研究的深入,Bcl-2/Bax比率将在疾病的诊断和治疗中发挥越来越重要的作用。

[参 考 文 献]

[1] Harper N, Hughes M, MacFarlane M, *et al.* Fas-associated death domain protein and caspase-8 are not recruited to the tumor necrosis factor receptor 1 signaling complex during tumor necrosis factor-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(28): 25534-25541.

[2] Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points[J].

Cell, 2004, 116(2): 205-219.

- [3] Werner MH, Wu C, Walsh CM. Emerging roles for the death adaptor FADD in death receptor avidity and cell cycle regulation[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(20): 2332-2338.
- [4] Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria [J]. *Nature*, 2001, 412(6842): 95-99.
- [5] Sola S, Aranha MM, Steer CJ, *et al.* Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2007, 9(2): 123-138.
- [6] Riedl SJ, Salvesen GS. The apoptosome: signalling platform of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(5): 405-413.
- [7] Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, *et al.* Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B-cell with the t(14; 18) chromosome translocation[J]. *Science*, 1984, 226(4678): 1097-1099.
- [8] Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1324-1337.
- [9] Opferman JT, Letai A, Beard C, *et al.* Development and maintenance of B and T lymphocytes requires antiapoptotic MCL-1[J]. *Nature*, 2003, 426(6967): 671-676.
- [10] Roset R, Ortet L, Gil-Gomez G. Role of Bcl-2 family members on apoptosis: what we have learned from knock-out mice[J]. *Front Biosci*, 2007, 12(20): 4722-4730.
- [11] Lalier L, Cartron PF, Juin P, *et al.* Bax activation and mitochondrial insertion during apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2007, 12(5): 887-896.
- [12] Schwarz M, Andrade-Navarro MA, Gross A. Mitochondrial carriers and pores: key regulators of the mitochondrial apoptotic program [J]? *Apoptosis*, 2007, 12(5): 869-876.
- [13] Shroff EH, Snyder C, Chandel NS. Role of Bcl-2 family members in anoxia induced cell death[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(7): 807-809.
- [14] Bagci EZ, Vodovotz Y, Billiar TR, *et al.* Bistability in apoptosis: roles of Bax, Bcl-2, and mitochondrial permeability transition pores [J]. *Biophysical Journal*, 2006, 90(10): 1546-1559.
- [15] Legewie S, Bluthgen N, Herzel H. Mathematical modeling identifies inhibitors of apoptosis as mediators of positive feedback and bistability[J]. *PLoS Comput Biol*, 2006, 2(9): e120.
- [16] Huang Q, Bu S, Yu Y, *et al.* Diazoxide prevents diabetes through inhibiting pancreatic beta-cells from apoptosis via Bcl-2/Bax rate and p38-beta mitogen-activated protein kinase[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 81-91.
- [17] Tsukahara S, Yamamoto S, Tin-Tin-Win-Shwe, *et al.* Inhalation of low-level formaldehyde increases the Bcl-2/Bax expression ratio in the hippocampus of immunologically sensitized mice[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2006, 13(2): 63-68.
- [18] Korsmeyer SJ, Shutter JR, Veis DJ, *et al.* Bcl-2/Bax: a rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death[J]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4(6): 327-332.
- [19] Mackey TJ, Borkowski A, Amin P, *et al.* Bcl-2/Bax ratio as a predictive marker for therapeutic response to radiotherapy in patients with prostate cancer[J]. *Urology*, 1998, 52(6): 1085-1090.
- [20] Scopa CD, Vagianos C, Kardamakis D, *et al.* Bcl-2/Bax ratio as a

- predictive marker for therapeutic response to radiotherapy in patients with rectal cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2001, 9(4): 329-334.
- [21] Matsumoto H, Wada T, Fukunaga K, *et al.* Bax to Bcl-2 ratio and Ki-67 index are useful predictors of neoadjuvant chemoradiation therapy in bladder cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(3): 124-130.
- [22] Del Poeta G, Venditti A, Del Principe MI, *et al.* Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2003, 101(6): 2125-2131.
- [23] Narayan S, Chandra J, Sharma M, *et al.* Expression of apoptosis regulators Bcl-2 and Bax in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2007, 12(1): 39-43.
- [24] Oshikawa T, Okamoto M, Ahmed SU, *et al.* The relationship between gene expression of Bcl-2 and Bax and the therapeutic effect in oral cancer patients[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006, 33(12): 1723-1725.
- [25] Adhya AK, Srinivasan R, Patel FD, *et al.* Radiation therapy induced changes in apoptosis and its major regulatory proteins, Bcl-2, Bcl-XL, and Bax, in locally advanced invasive squamous cell carcinoma of the cervix[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2006, 25(3): 281-287.
- [收稿日期] 2007-03-20 [修回日期] 2007-07-31
[本文编辑] 韩丹

· 科技动态 ·

Ito 细胞:定居在肝脏的抗原提呈细胞

以往研究表明,肝脏内多种细胞(包括 Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞、肝细胞等)都具有抗原提呈功能,但都以诱导 T 细胞耐受为主。在 2007 年 1 月 *Immunity* 杂志上发表的一篇论著中,作者证明 Ito 细胞(也称肝脏星型细胞)具有专职抗原提呈细胞的一切特征,该细胞能在体内行使抗原提呈功能并能活化 T 细胞反应。

肝脏中约 50% 的淋巴细胞为自然杀伤性 T 淋巴细胞(NKT),这种细胞通过其表达的恒定 T 细胞受体识别 CD1 分子提呈的脂类抗原。作者试图解释为何肝脏是 NKT 细胞的理想生存环境,他们将注意力集中到占肝脏总细胞数 8% 的 Ito 细胞上。Ito 细胞位于 Disse 间隙中,储存体内 80% 的维生素 A。以往研究表明,Ito 细胞参与肝脏纤维化和肝硬化,在所有肝脏细胞中,Ito 细胞特征性表达神经外胚层标志物胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)。

作者首先从人类和小鼠肝脏中分离出 Ito 细胞进行体外培养。其表面标志为 GFAP 阳性,CD11c 和 F4/80 阴性。体外培养 3 d 后 Ito 细胞纯度达 98.5% ,并且没有混入 Kupffer 细胞和树突状细胞。流式细胞分析表明 Ito 细胞表达 CD1d 分子、MHC I 类分子、MHC II 类分子以及共刺激分子。小鼠和人类的 Ito 细胞用 NKT 细胞抗原 α -半乳糖酰基鞘氨醇(α -Galcer)刺激后能分别活化小鼠 NKT 细胞和人类 NKT 细胞系,其活化作用可被 CD1d 特异性抗体阻断。

随后作者研究了体内情况下 Ito 细胞向 NKT 细胞提呈抗原的能力。作者分别从野生型小鼠和 Cd1d1^{-/-} 小鼠中分离 Ito 细胞,荷载 α -Galcer 后过继转移到 CD1 缺陷的受者小鼠中,同时输入 CFSE 标记的 NKT 细胞。3 d 后取受者小鼠肝脏 NKT 细胞,分析其增殖情况。作者发现,野生型小鼠的 Ito 细胞促进抗原特异性 NKT 细胞的增殖,而 Cd1d1^{-/-} 小鼠的 Ito 细胞不能促进 NKT 细胞增殖。

作者检测了白细胞介素 15 在 NKT 细胞自稳性增殖中的作用。在 Ito 细胞和 NKT 细胞体外共培养体系中加入 IL-15 特异性封闭抗体后,NKT 细胞的抗原特异性增殖不受影响,但却抑制了 NKT 细胞对未荷载抗原的 Ito 细胞的自发性识别反应。作者进一步设计了相应的体内实验加以证明。体内外实验结果表明 IL-15 在 Ito 细胞促进 NKT 细胞自稳性增殖过程中起到重要作用。PCR 实验结果表明小鼠和人类的 Ito 细胞在静息状态下均表达 IL-15 mRNA。

进一步的实验表明,Ito 细胞还能通过表面 MHC I 和 II 类分子进行经典的抗原提呈。荷载了 OVA 的 Ito 细胞能促进 T 细胞受体转基因小鼠的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖,并能诱导 CD8⁺ T 细胞分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)。体内实验进一步证实了上述结论。作者还通过李斯特菌细胞内感染的小鼠体内模型证明 Ito 细胞能在体内向 CD8⁺ T 细胞提呈抗原并介导抗体内菌感染的保护作用。此外,转基因小鼠的 Ito 细胞还能向抗原特异性的 CD8⁺ T 细胞提呈新生抗原。

作者认为,在生理和病理状况下,T 淋巴细胞可能穿过肝窦内皮细胞间的空隙进入 Disse 间隙。这样,Ito 细胞就能向 T 或 NKT 细胞提呈抗原,实现对肝实质细胞的监视和保护。

[姚雨石 摘译,郭振红 审阅. Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, *et al.* *Immunity*, 2007, 26(1): 117-129]