

氨积累太多,效应性T细胞死得快?

● 本报记者 张思玮

近日,《自然-细胞生物学》发表了华中科技大学教授黄波团队有关T细胞死亡的研究成果。研究发现,CD8⁺T细胞激活的过程中细胞内氨逐渐积累最终导致T细胞死亡。据悉,这一独特死亡方式的分子机制,为异己抗原清除后效应性T细胞快速死亡这一基本免疫学现象提供了全新解释。

CD8⁺初始T细胞在受到抗原刺激后分化为效应性T细胞,95%以上效应性T细胞在抗原被清除后快速死亡,这一过程称为T细胞收缩。效应性T细胞死亡对维持免疫稳态、避免自身免疫反应意义重大。

然而,效应性T细胞的具体死亡方式和机制一直是免疫学领域未解之谜。黄波课题组长期专注于T细胞代谢调控的研究,前期研究发现,酮体-糖异生-糖原代谢通路能够启动磷酸戊糖途径来清除细胞内ROS,从而实现CD8⁺T细胞记忆的形成与维持,并通过活跃的尿素循环降低细胞内氨的浓度以促进记忆性T细胞的长久存活。

黄波告诉记者,氨是氨基酸脱氨而产生,人体主要利用肝脏的肝实质细

胞将自身产生以及血液来源的氨转变为尿素,从而对氨进行解毒。当肝脏功能衰竭时,氨不能够被有效清除,血氨进入神经细胞,并导致肝性脑病。尽管氨对细胞有毒性现已清楚,但氨如何诱导细胞损伤的机制并未阐明。

研究团队发现,随着CD8⁺效应性T细胞激活时间的延长,细胞内氨逐渐累积。外来抗原被清除后,效应性T细胞内氨迅速增加,导致细胞快速死亡。与记忆性T细胞不同,效应性T细胞低表达尿素循环关键限速酶氨基甲酰磷酸合成酶-1(CPS1),无法通过尿素循环将氨转化为尿素排出细胞。而过表达CPS1或使用氨清除剂能够显著减少效应性T细胞死亡,提示氨的累积可能是触发CD8⁺效应性T细胞死亡的重要因素。

事实上,CD8⁺效应性T细胞在激活过程中需要利用谷氨酰胺代谢为细胞的生长和增殖提供前体物质。在效应性T细胞增殖活跃的早期阶段,效应性T细胞利用谷氨酰胺代谢产生的氨,快速进入合成代谢途径,避免了细胞内氨的浓度升高。

nature cell biology

Article

<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01503-x>

Ammonia-induced lysosomal and mitochondrial damage causes cell death of effector CD8⁺T cells

Received: 7 January 2024

Accepted: 15 August 2024

Published online: 11 September 2024

Huafeng Zhang^{1,2,3*}, Jincheng Liu^{4,5*}, Wu Yuan⁶, Qian Zhang^{1,2}, Xiao Luo^{1,2}, Yonggang Li⁶, Yue'e Peng⁷, Jingyu Feng⁸, Xiaoyu Liu^{1,2}, Jie Chen⁹, Yabo Zhou¹⁰, Jiadi Lv⁶, Nannan Zhou⁷, Jingwei Ma⁷, Ke Tang¹¹ & Bo Huang¹²✉

论文截图

然而,在效应性T细胞的晚期阶段,细胞增殖逐渐停滞,此时谷氨酰胺代谢产生的氨,在细胞内累积。

据黄波介绍,氨是一种弱碱性分子,其生成在线粒体内完成。新生的氨离开线粒体偏好性地进入一种酸性细胞器即溶酶体内,与氢离子H⁺结合生成铵根离子NH₄⁺,导致溶酶体pH值升高及其功能受损。之后,胞浆中的氨不再流向溶酶体,而是返流回线粒体,导致线粒体损伤。受损的线粒体可通过自噬途径进行自我清除,但溶酶体pH值的升高,抑制了自噬溶酶体的酶解,阻碍了对损伤线粒体的清除,最终导致效应性T细胞的死亡。

此外,在T细胞过继治疗的研究中,研究团队还发现肿瘤微环境中过继

的CD8⁺效应性T细胞内氨逐渐积累。通过抑制谷氨酰胺代谢或过表达CPS1降低T细胞内氨水平,可以显著提高T细胞在肿瘤微环境中的存活,并增强其抗肿瘤效应。

“这些发现不仅从代谢角度深入揭示了效应性T细胞死亡的机制,还为T细胞抗肿瘤治疗提供了新的思路和潜在的临床应用价值。”黄波说,未来团队将针对氨这一以往未被重视的细胞内源性毒性分子开展更加深入的探究,以期揭示一些难以解释的疾病症状和现象,并为合理饮食提供科学解释。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41556-024-01503-x>

研究设计全新指数可精准预测脓毒性休克患者预后

本报讯 近日,记者从北京协和医院获悉,该院教授杜斌、周翔带领团队运用数据分析与机器学习技术,创新设计出一种血管张力反应性指数,不仅能实时、无创、快速监测脓毒性休克患者对血管活性药物的反应,还能够精准预测患者预后。这标志着我国重症医学领域在血管张力评估技术上取得了又一突破,其无创性与操作的简便性,有助于提升临床应用的安全性及患者体验,临床应用价值显著。相关研究成果发表于《柳叶刀》子刊EBioMedicine。

脓毒症是重症患者死亡的主要原因之一,由感染引发的全身炎症反应可导致外周血管阻力明显下降,诱发低血压并严重减少组织灌注。血管活性药物被广泛应用于脓毒性休克患者的治疗。

但现有的指标,如平均动脉压、血管活性-肌力(VIS)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分、急性生理学(APS)评分等,均不能敏感地反馈休克患者经血管活性药物治疗后的效果,也就难以动态指导临床诊疗。

该研究共纳入了2139例北京协和医院重症医学科、9455例重症医学数据库(MIMIC)、4202例eICU协作研究数据库(eICU-CRD)的成年脓毒症患者数据。所有患者接受过至少一种血管活性药物的治疗。

研究团队设计出一种剂量效应指数——血压反应指数(BPRI),通过将患者的平均动脉压除以对应时刻的VIS评分计算得出,以期展示脓毒症患者对血管活性药物的反应性,为医生提供更精准的治疗依据。

研究发现,BPRI与院内死亡风险之间的关联呈L形。在协和队列中,当BPRI小于7.1时,随着BPRI值的降低,院内死亡风险迅速增加。当BPRI大于7.1时,随着BPRI值的增加,院内死亡风险缓慢下降。

研究团队用三个大型数据库证明,BPRI可以精准预测脓毒症患者的院内死亡率。在脓毒症诊断后的一周内,BPRI在不同时间跨度内均保持受试者操作特征曲线下面积(AUROC)在0.7以上,表明其在脓毒症早期风险评估方面具有较高的准确性和稳定性。作为单一标志物,BPRI对院内死亡率的预测能力与计算过程复杂的SOFA和APS评分几乎相同。在预测血管状况较差的老年人群(>70岁)预后方面,BPRI对院内死亡率的预测能力更佳。

此外,BPRI计算简便,可实现床旁快速评分,便于临床推广。

此外,研究团队还开发了一种机器学习模型,用于识别影响患者BPRI的因素。团队发现,“是否使用呼吸支持”和“12小时液体平衡量(平衡量=入量-出量)”这两项临床干预与BPRI的变化相关。

研究发现,需要呼吸支持的患者通常病情较重,BPRI值也较低,临床预后差,12小时液体平衡量较大的患者亦如此。“因此,对患者进行适当液体平衡可能对提高BPRI有益,为后续探究改善患者血管活性药物反应性提供方向,以期改善预后。”杜斌说。

(张思玮 干玎竹)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105257>