

# 调节性T细胞在肝脏免疫及疾病中的作用

杨俊涛, 张令强, 贺福初

杨俊涛, 张令强, 贺福初, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所 北京市 100850

国家863课题, No. 2002AA223051

国家自然科学基金资助项目, No. 30270659, 30321003, 30400398

通讯作者: 张令强, 100850, 北京市, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所. zhanglq@hupo.org.cn

电话: 010-66931216

收稿日期: 2006-03-15 接受日期: 2006-05-08

## 摘要

免疫抑制是控制免疫系统稳定的一种重要机制. 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)控制着免疫系统对自身抗原的免疫耐受, 具有强大的抑制免疫反应能力, 广泛参与了各种免疫抑制现象. 随着对Tregs研究的不断深入, 人们发现Tregs参与调节了肝脏免疫耐受、肝移植、慢性肝炎和肝癌等各种肝脏病理生理现象. Tregs的功能异常也会影响肝脏多种疾病的进程. 我们总结了调节性T细胞的相关进展及其在肝脏免疫及疾病中的作用.

**关键词:** 调节性T细胞; 肝脏疾病; 免疫抑制

杨俊涛, 张令强, 贺福初. 调节性T细胞在肝脏免疫及疾病中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(23):2319-2323

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2319.asp>

## 0 引言

免疫系统的稳态控制对机体至关重要. 免疫系统既要有能够识别外来抗原或病原体并将其清除的能力, 也要具有识别自身抗原并诱导自我免疫耐受的机制. 免疫系统即为识别“自我”与“异我”并产生相应反应的系统<sup>[1]</sup>. 早在1970年代, 人们就发现了一种具有免疫抑制性质的T细胞<sup>[2]</sup>, 伴随着曲折的研究, 调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)这种控制着自身免疫耐受的重要细胞逐渐为人们所认识并得到了深入研究. Tregs能够抑制免疫反应, 防止自身免疫的发生, 诱导免疫耐受. 而肝脏作为人体重要的器官, 在生理和某些病理情况下经常处于免疫豁免或免疫低下状态. 因此, Tregs在肝脏正常生理状态下的作用机制, 以及Tregs在病毒性肝炎、肝癌、肝移植等肝脏病理过程中的功能作用就

引起了人们极大的兴趣. 我们就Tregs的研究进展及Tregs在肝脏免疫及疾病中的作用进行综述.

## 1 调节性T细胞的来源

调节性T细胞是指既可天然产生又可以经诱导而产生的具有免疫抑制功能的细胞亚群. 天然产生的调节性T细胞是指经由胸腺分化, 并且在机体正常情况下持续表达IL-2受体 $\alpha$ 链(CD25<sup>+</sup>)的CD4<sup>+</sup>T细胞<sup>[3]</sup>, 又称为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs. 目前, 胸腺来源天然CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的功能研究较为清楚. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在胸腺发育的晚期产生, 如果对这时的幼鼠进行胸腺切除后, 由于CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的生成障碍, 就可以导致小鼠产生多种自身免疫疾病<sup>[4]</sup>. 如果清除成年小鼠体内的CD25<sup>+</sup>的细胞, 也会导致小鼠自身免疫病的发生. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs能够与自身抗原结合, 通过转基因小鼠的实验证明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的TCR受体与胸腺细胞表面MHC II-自身抗原复合体的高亲和力结合是其发育和功能获得的关键因素<sup>[5-6]</sup>. 这种与自身抗原结合的能力使其在逃脱了胸腺的克隆清除后形成了强大而广泛的免疫抑制能力. 还有一小部分调节性T细胞是在皮肤或黏膜等外周器官经过抗原刺激而产生, 这部分细胞称之为抗原诱导型及抗原特异性的调节性T细胞, 根据分泌细胞因子的种类分为高水平生成IL-10的Tr1细胞<sup>[7]</sup>, 特异性分泌IL-4的Th2细胞和大量分泌TGF- $\beta$ 的Th3细胞<sup>[8]</sup>等, 其免疫抑制能力具有抗原特异性, 其成熟需要CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的参与<sup>[9]</sup>.

## 2 调节性T细胞的特征

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs表面表达一些活化标志, 如糖皮质激素诱导的TNFR超家族(glucocorticoid-induced TNFR superfamily, GITR)相关蛋白<sup>[10]</sup>, OX40 (CD134)<sup>[11]</sup>, L-selectin (CD62L)<sup>[12]</sup>, and CTLA-4 (CD152)<sup>[13]</sup>等特殊分子, 但最重要的标志是其高表达转录因子Foxp3 (forkhead family transcription factor, forkhead Box p3). 通过

## ■背景资料

调节性T细胞参与了免疫系统的稳态控制, 影响机体对“自我”和“异我”的识别. 肝脏在免疫系统中的地位十分特殊, 在面对大量外来食物抗原及病原体的情况下能够产生免疫抑制表型, 在病理情况下肝脏疾病又易于慢性化. 深入理解调节性T细胞在肝脏中的功能有助于对肝脏疾病的治疗.

## ■研发前沿

在对调节性T细胞的研究中,影响其功能的因素无疑是一大热点.如果能够人为的对其功能进行控制,那么自身免疫病、慢性炎症乃至癌症的免疫治疗就大有可能.

分析“knock in”表达Foxp3-EGFP融合蛋白基因的小鼠表明,只有CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs才能高表达Foxp3,而CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T细胞以及CD8<sup>+</sup>T细胞的Foxp3的表达量均极低. Foxp3不仅能作为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的标志分子,还是决定CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs功能的关键基因. 未经刺激的原始T细胞在转染了Foxp3基因后,会产生类似于CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的免疫抑制表型<sup>[14]</sup>. Foxp3在人、小鼠、大鼠中的同源性极高,显示了其功能的保守性. Foxp3缺陷的小鼠易发自身免疫病,回输正常小鼠的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs则可以阻止疾病发生<sup>[15]</sup>. 相应的,人类的Foxp3基因突变会导致X染色体连锁的先天免疫缺陷综合征(IPEX)<sup>[6]</sup>. 这表明了Foxp3的表达及其下游靶基因的转录是CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs实现免疫抑制功能的决定因素. 对于抗原诱导型的Tr1, Th2, Th3细胞,细胞表面的特征分子没有明显差别,其各自不同的细胞因子分泌情况决定了其不同特征和功能<sup>[17]</sup>.

## 3 调节性T细胞的功能

Tregs控制着机体对“自我”与“异我”之间耐受与反应的平衡. 在外周血中大约有5%-10%的CD4<sup>+</sup>细胞为CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs,他们调节自身耐受和自主免疫. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在体内发挥抑制免疫反应能力时虽然可以通过分泌IL-10和TGF- $\beta$ 等免疫抑制因子来抑制效应T细胞的活性,但其主要还是通过表面的CTLA-4分子与抗原提呈细胞(APC)及效应T细胞表面上的CD80或CD86分子相互作用来发挥其免疫抑制功能<sup>[18]</sup>,通过其表面不同的趋化因子受体分布到全身<sup>[19-20]</sup>,进而调节机体自身免疫耐受. 回输CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs能有效的治疗胸腺切除小鼠所患的自身免疫性疾病. 但人们在多种感染性疾病的治疗实验过程中发现,如果向感染小鼠体内回输病原体抗原特异性的CD8<sup>+</sup>T细胞,CD8<sup>+</sup>T细胞却不能有效的分泌细胞因子并发挥杀伤活性,只有通过CD25抗体清除掉被感染小鼠体内的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs之后,病原体抗原特异性的CD8<sup>+</sup>T细胞才能有效清除病原微生物<sup>[21]</sup>. 抗原诱导型的Tregs是在包括CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs等多种细胞的参与下,通过外来抗原提呈-细胞活化-再识别这3步成熟<sup>[17]</sup>,进而拥有了抑制针对特定抗原免疫反应的能力,这很可能与感染的慢性化相关. 正是由于调节性T细胞具有强大的抑制免疫

反应能力,其在体内的功能呈现出一种正负两面效应. 调节性T细胞既可以防止免疫系统对自身抗原的反应,防止自身免疫性疾病的发生,又可以诱导机体对移植物、病原体乃至肿瘤产生免疫耐受<sup>[22]</sup>,这是导致病毒慢性感染及肿瘤逃避免疫系统监视的重要原因<sup>[23]</sup>,也为相应的治疗提供了细胞生物学基础<sup>[24]</sup>.

## 4 调节性T细胞在肝脏疾病中的作用

4.1 调节性T细胞在肝脏中的作用机制 近年来随着研究的不断深入,肝脏在各种病理生理状态下其特殊的免疫表型与Tregs的关系正逐渐被揭开. 肝脏能够通过由肝窦内皮细胞(LSECs)作为抗原提呈细胞诱导CD4<sup>+</sup>T细胞转变为免疫抑制状态的细胞表型<sup>[25]</sup>,从而使肝脏在正常生理条件下往往处于免疫豁免状态,在面对大量外来食物抗原时维持一种低的免疫应答. 在病理状态下, Tregs强大的免疫抑制能力可以控制肝脏的炎症反应,例如爆发性或自身免疫性肝炎,减少肝脏损伤,也可以调节肝脏移植时产生免疫耐受. 但是, Tregs抑制免疫反应的能力同时也会导致病毒性肝炎的慢性化,同时还可能保护肿瘤抵抗免疫系统的杀伤作用而迅速生长.

4.2 自身免疫性肝炎与肝移植 自身免疫性肝炎体现为免疫紊乱,循环中出现大量抗自身抗体,造成肝脏损伤. 人们早已关注Tregs在自身免疫性肝炎中的作用<sup>[26-27]</sup>. 有研究发现,患者的自身免疫性肝炎的严重程度越高,其体内Tregs的数量就越少,同时与健康人相比,从自身免疫性肝炎患者体内分离得到的Tregs活性明显降低,而且易于发生凋亡,人为的升高患者体内Tregs的量可能是治疗自身免疫性肝炎的新方法<sup>[28-29]</sup>. 肝脏移植是治疗晚期肝癌有效手段, Tapirdamaz *et al*<sup>[30]</sup>在研究调节Tregs功能的重要分子CTLA-4的单核苷酸多态性时发现,当肝脏移植受体者的CTLA-4基因存在着+49A/+6230G这种风险等位时,肝脏移植后患者发生急性排斥的机率远高于正常患者,表明Tregs正常功能的发挥关系到宿主对移植肝脏的耐受能力<sup>[31]</sup>. Demirkiran *et al*<sup>[32]</sup>及Jiang *et al*<sup>[33]</sup>研究都表明,在肝移植后发生急性排斥反应的患者,其体内循环中Tregs的量较未发生排斥的患者要低很多,这意味着提高受供者循环中Tregs的量有利于移植肝脏的存活<sup>[34]</sup>. 动物体内试验已经证明,通过免疫抑制剂二羟维生素D3 (1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3)及

## ■相关报道

调节性T细胞在肝脏中的功能研究这几年才刚刚开始,目前普遍认为其功能具有两面效应,即在抑制了危及肝脏的急性免疫反应之后,却保护了病原体或癌细胞,对肝脏形成了长期的慢性危害.

霉酚酸酯(mycophenolate mofetil)作用于小鼠, 诱导其体内的Tregs数量增高, 使小鼠对移植物的耐受明显增强, 而且将这种Tregs转移至未经治疗小鼠体内, 受体小鼠也产生了移植耐受现象<sup>[35]</sup>。这为通过应用免疫抑制剂人为增加Tregs的数量, 进而治疗自身免疫性肝炎和降低肝脏移植排斥开辟了新的领域和方向<sup>[36]</sup>。

**4.3 病毒性肝炎** 病毒性肝炎一直是威胁人类健康的主要疾病, 其感染易于慢性化, 极大地增加了病毒性肝炎的危害。Roh *et al*<sup>[37]</sup>通过基因疫苗对HBV的转基因小鼠进行治疗时发现在二月龄转基因小鼠中, 其体内的Tregs细胞起到了免疫抑制的作用, 使基因疫苗不能有效的引发免疫反应。Furuichi *et al*<sup>[38]</sup>发现在活体内, 如果预先清除小鼠体内的CD25<sup>+</sup>细胞, 通过基因治疗后的小鼠体内针对HBV特异性的效应CD8<sup>+</sup>T细胞和记忆性CD8<sup>+</sup>T细胞的数量均显著升高。Franzese *et al*<sup>[39]</sup>发现在急性及慢性感染HBV个体中, 从其体内分离得到的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs均可以有效抑制细胞毒CD8<sup>+</sup>T细胞的活性。Xu *et al*<sup>[40]</sup>最近优秀的研究证实了在严重慢性HBV肝炎患者中, 外周循环的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs数量明显升高, 而普通的HBV慢性肝炎患者其循环中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs量与其病毒载量正相关, 急性HBV肝炎患者循环中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的量在急性期降低, 随着患者的恢复而逐渐升高。而且分离得到的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs具有诱导形成HBV抗原特异性Tregs的能力, HBV抗原特异性Tregs则加强了HBV感染的慢性化。以上的研究表明, 不论在体内还是在体外, Tregs都能下调抗病毒免疫反应而导致HBV感染的慢性化, 这为通过免疫手段抑制Tregs从而治疗HBV的慢性感染提供了理论基础。

Bolacchi *et al*<sup>[41]</sup>和Cabrera *et al*<sup>[42]</sup>的研究表明, 持续性HCV感染升高了循环中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的数量, 并直接抑制了HCV特异性细胞CD8<sup>+</sup>T的活性<sup>[43]</sup>。Tajimi *et al*<sup>[44]</sup>则进一步证实了在HCV慢性患者中, 出现了针对HCV核心抗原及NS3抗原的抗原特异性Tregs, 这种抗原特异性Tregs的诱导生成无疑加重了HCV的感染。令人感兴趣的是Boyer *et al*<sup>[45]</sup>的研究。在慢性感染HCV的患者中, 30%-50%的患者会并发冷球蛋白血管炎(mixed cryoglobulinemia vasculitis, MC)这种自身免疫性疾病, 而且10%-15%的患者会发展成系统性重度自身免疫

病变, 所以人们又称之为病毒相关的自身免疫病。Boyer发现, 与未发病的HCV患者相比, 严重并发MC的HCV患者, 其CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在外周循环数量会明显下降, 甚至会低于正常健康人群。这可能是由于CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs过分离于炎症区域, 在努力抑制炎症反应的同时却导致了外周循环的Tregs数量下降, 从而减弱了其抑制自身免疫的能力, 进而导致了HCV患者并发MC。这从一个方面解释了为什么病毒感染会导致自身免疫病的原因, 也揭示了CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs在免疫上微妙的调节作用。

**4.4 肝癌** 肿瘤之所以能够快速生长并转移的一个重要原因就是机体的免疫系统对肿瘤组织呈现出一种耐受性, 肿瘤细胞不能被淋巴细胞有效杀伤<sup>[46]</sup>。Tregs在HCC患者中发挥了重要的作用。Ormandy *et al*<sup>[47]</sup>的研究首次表明, HCC患者外周循环中的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs数量增加, Foxp3表达上调而且肿瘤组织中有CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs浸润。而Unitt *et al*<sup>[48]</sup>进一步研究了HCC患者肿瘤组织浸润的淋巴细胞, 发现只有少量的CD8<sup>+</sup>T细胞具有杀伤能力, 同时肝癌组织中浸润有CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞, 与健康人相比, HCC患者外周的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞表达TGF- $\beta$ 的量远远高于健康人, 抑制免疫反应的能力明显升高。Yang *et al*<sup>[49]</sup>细致分析了25位HCC患者的肝组织, 发现癌旁组织的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞比例高于癌远端组织, 而CD8<sup>+</sup>T细胞的比例恰好相反。而且在癌旁组织分离得到的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs能够抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖。Tregs可能错误的认为肿瘤为“自体”组织而抑制了免疫系统的效应, 防止“自身”免疫反应的发生, 却错误的保护了肿瘤。所以目前有观点认为<sup>[50]</sup>: 以肿瘤组织内的Tregs为治疗靶点, 通过药物消除其抑制免疫的能力, 就能够“唤醒”机体的免疫系统对肿瘤的识别, 进而消除肿瘤, 这为肿瘤的免疫治疗提供了新的思路<sup>[51]</sup>。

目前, 关于Tregs如何逃脱胸腺的克隆清除; Foxp3具体调控的基因以及Tregs抑制免疫反应的具体分子机制还不清楚。但随着研究的深入, 人们不仅会详细了解其控制免疫反应的分子机制, 同时Tregs在肝脏生理病理各个阶段中的作用也会被逐步揭开。彻底阐明Tregs的功能和作用机制, 不仅有利于我们进一步了解肝脏在生理条件下的免疫机制, 而且还为人们有针对性的治疗自身免疫性肝炎、病毒性肝炎、爆发性

#### ■创新盘点

本文详细介绍了调节性T细胞特点及其功能, 全面的总结了肝脏在生理及病理条件下调节性T细胞所发挥的作用。

# 应用要点

应用分子和细胞的手段影响调节性T细胞的功能,能够通过免疫手段,大大加强和改善对肝移植、自身免疫性、病毒性肝炎甚至是肝癌患者的临床治疗效果,更好的服务人类健康事业。

肝炎、肝移植乃至肝癌等肝脏疾病开辟一个新的方向,为治疗性药物的研发提供新的思路。

## 参考文献

- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216
- Gershon RK, Kondo K. Infectious immunological tolerance. *Immunology* 1971; 21: 903-914
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164
- Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 531-562
- Jordan MS, Boesteanu A, Reed AJ, Petrone AL, Hohenbeck AE, Lerman MA, Naji A, Caton AJ. Thymic selection of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells induced by an agonist self-peptide. *Nat Immunol* 2001; 2: 301-306
- Walker LS, Chodos A, Eggena M, Dooms H, Abbas AK. Antigen-dependent proliferation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells *in vivo*. *J Exp Med* 2003; 198: 249-258
- Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, Roncarolo MG. A CD4<sup>+</sup> T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737-742
- Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, Stassen M, Knop J, Enk AH. Infectious tolerance: human CD25<sup>+</sup> regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4<sup>+</sup> T helper cells. *J Exp Med* 2002; 196: 255-260
- Walsh PT, Taylor DK, Turka LA. Tregs and transplantation tolerance. *J Clin Invest* 2004; 114: 1398-1403
- Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y, Sakaguchi S. Stimulation of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol* 2002; 3: 135-142
- McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, Young DA, Shevach EM, Collins M, Byrne MC. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16: 311-323
- Lepault F, Gagnerault MC. Characterization of peripheral regulatory CD4<sup>+</sup> T cells that prevent diabetes onset in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 2000; 164: 240-247
- Read S, Malmstrom V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000; 192: 295-302
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061
- Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet* 2001; 27: 68-73
- Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, Kelly TE, Saulsbury FT, Chance PF, Ochs HD. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20-21
- Vigouroux S, Yvon E, Biagi E, Brenner MK. Antigen-induced regulatory T cells. *Blood* 2004; 104: 26-33
- Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10398-10403
- Wei S, Kryczek I, Zou W. Regulatory T-cell compartmentalization and trafficking. *Blood* 2006; 108: 426-431
- Eksteen B, Miles A, Curbishley SM, Tselepis C, Grant AJ, Walker LS, Adams DH. Epithelial inflammation is associated with CCL28 production and the recruitment of regulatory T cells expressing CCR10. *J Immunol* 2006; 177: 593-603
- Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353-360
- Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nat Immunol* 2005; 6: 327-330
- Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-352
- Taams LS, Palmer DB, Akbar AN, Robinson DS, Brown Z, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology* 2006; 118: 1-9
- Knolle PA, Schmitt E, Jin S, Germann T, Duchmann R, Hegenbarth S, Gerken G, Lohse AW. Induction of cytokine production in naive CD4<sup>+</sup> T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells. *Gastroenterology* 1999; 116: 1428-1440
- Nouri-Aria KT, Hegarty JE, Alexander GJ, Eddleston AL, Williams R. Effect of corticosteroids on suppressor-cell activity in "autoimmune" and viral chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1301-1304
- Recher M, Lang KS. Innate (over)immunity and adaptive autoimmune disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 305: 89-104
- Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004; 41: 31-37
- Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Effect of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T-cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 25: 63-71
- Tapirdamaz O, Pravica V, Metselaar HJ, Hansen B, Moons L, van Meurs JB, Hutchinson IV, Shaw J, Agarwal K, Adams DH, Day CP, Kwekkeboom J. Polymorphisms in the T cell regulatory gene cytotoxic T lymphocyte antigen 4 influence the rate of acute rejection after liver transplantation. *Gut* 2006; 55: 863-868

- 31 Yoshizawa A, Ito A, Li Y, Koshiba T, Sakaguchi S, Wood KJ, Tanaka K. The roles of CD25+CD4+ regulatory T cells in operational tolerance after living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 37-39
- 32 Demirkiran A, Kok A, Kwekkeboom J, Kusters JG, Metselaar HJ, Tilanus HW, van der Laan LJ. Low circulating regulatory T-cell levels after acute rejection in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 277-284
- 33 Jiang X, Morita M, Sugioka A, Harada M, Kojo S, Wakao H, Watarai H, Ohkohchi N, Taniguchi M, Seino K. The importance of CD25+ CD4+ regulatory T cells in mouse hepatic allograft tolerance. *Liver Transpl* 2006; 12: 1112-1118
- 34 Demirkiran A, Kok A, Kwekkeboom J, Metselaar HJ, Tilanus HW, van der Laan LJ. Decrease of CD4+CD25+ T cells in peripheral blood after liver transplantation: association with immunosuppression. *Transplant Proc* 2005; 37: 1194-1196
- 35 Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiriglio S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167: 1945-1953
- 36 Adeegbe D, Bayer AL, Levy RB, Malek TR. Cutting edge: allogeneic CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells suppress autoimmunity while establishing transplantation tolerance. *J Immunol* 2006; 176: 7149-7153
- 37 Roh S, Kim K. Overcoming tolerance in hepatitis B virus transgenic mice: a possible involvement of regulatory T cells. *Microbiol Immunol* 2003; 47: 453-460
- 38 Furuichi Y, Tokuyama H, Ueha S, Kurachi M, Moriyasu F, Kakimi K. Depletion of CD25+CD4+T cells (Tregs) enhances the HBV-specific CD8+ T cell response primed by DNA immunization. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3772-3777
- 39 Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertolotti A. Modulation of the CD8+-T-cell response by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 3322-3328
- 40 Xu D, Fu J, Jin L, Zhang H, Zhou C, Zou Z, Zhao JM, Zhang B, Shi M, Ding X, Tang Z, Fu YX, Wang FS. Circulating and liver resident CD4+CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunol* 2006; 177: 739-747
- 41 Bolacchi F, Sinistro A, Ciaprini C, Demin F, Capozzi M, Carducci FC, Drapeau CM, Rocchi G, Bergamini A. Increased hepatitis C virus (HCV)-specific CD4+CD25+ regulatory T lymphocytes and reduced HCV-specific CD4+ T cell response in HCV-infected patients with normal versus abnormal alanine aminotransferase levels. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 188-196
- 42 Cabrera R, Tu Z, Xu Y, Firpi RJ, Rosen HR, Liu C, Nelson DR. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 1062-1071
- 43 Boettler T, Spangenberg HC, Neumann-Haefelin C, Panther E, Urbani S, Ferrari C, Blum HE, von Weizsacker F, Thimme R. T cells with a CD4+CD25+ regulatory phenotype suppress *in vitro* proliferation of virus-specific CD8+ T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J Virol* 2005; 79: 7860-7867
- 44 Tajimi M, Ugajin T, Ota M, Hiroishi K, Nakamura I, Imawari M. Immune responses of liver-infiltrating lymphocytes and peripheral blood mononuclear cells to hepatitis C virus core and NS3 antigens. *Hepatol Res* 2006
- 45 Boyer O, Saadoun D, Abriol J, Dodille M, Piette JC, Cacoub P, Klatzmann D. CD4+CD25+ regulatory T-cell deficiency in patients with hepatitis C-mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Blood* 2004; 103: 3428-3430
- 46 Gallimore A, Sakaguchi S. Regulation of tumour immunity by CD25+ T cells. *Immunology* 2002; 107: 5-9
- 47 Ormandy LA, Hilleman T, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Korangy F. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2457-2464
- 48 Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A, Davies S, Gibbs P, Morris LS, Coleman N, Alexander GJ. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: the role of T-regulatory cells. *Hepatology* 2005; 41: 722-730
- 49 Yang XH, Yamagiwa S, Ichida T, Matsuda Y, Sugahara S, Watanabe H, Sato Y, Abo T, Horwitz DA, Aoyagi Y. Increase of CD4(+)CD25(+) regulatory T-cells in the liver of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 254-262
- 50 Dranoff G. The therapeutic implications of intratumoral regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8226-8229
- 51 Wang RF. Regulatory T cells and toll-like receptors in cancer therapy. *Cancer Res* 2006; 66: 4987-4990

## ■同行评价

本文内容新颖, 问题阐述清楚, 语句通畅, 具有可读性。

电编 张敏 编辑 王晓瑜