

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与炎症性肠病研究进展

孙可歆, 李永哲

孙可歆, 李永哲, 中国医学科学院中国协和医科大学, 北京协和医院检验科, 北京市100730
国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项基金资助项目, No. 2002AARZ2011
通讯作者: 李永哲, 100730, 中国医学科学院中国协和医科大学, 北京协和医院检验科. liyongzhepumch@yahoo.com.cn
电话: 010-65295416 传真: 010-65295416
收稿日期: 2006-01-11 接受日期: 2006-02-09

摘要

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞是维持机体自身免疫耐受的调节性T细胞亚群, 主要来源于胸腺, 与自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。炎症性肠病(IBD)是一种病因未明侵犯胃肠道的自身免疫性疾病, 免疫耐受异常是导致其发病主要因素之一。CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的异常表达可能与IBD的发病有关。

关键词: 炎症性肠病; CD4⁺CD25⁺调节性T细胞; 自身免疫

孙可歆, 李永哲. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与炎症性肠病研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(6):547-549
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/547.asp>

0 引言

调节性T细胞(Treg)是不同于Th1和Th2的具有调节功能的T细胞群体, 在多种免疫性疾病中起重要调节作用。根据其表面标记、分泌的细胞因子及作用机制不同, Treg可分为CD4⁺CD25⁺Tr细胞、Tr1和Tr3等多种亚型^[1]。CD4⁺CD25⁺ Treg是调节性T细胞亚群之一, 是一群表型和功能特异的T细胞, 他由胸腺产生后输出至外周, 并通过主动调节的方式抑制存在于正常机体内潜在的自身反应性T细胞的活化与增殖, 并识别自身抗原肽和分泌抑制性细胞因子^[2]。大量的研究提示, CD4⁺CD25⁺Treg细胞的数量减少或功能异常均可能导致自身免疫性疾病的发生^[3]。炎症性肠病(IBD)是一组病因未明侵犯胃肠道的自身免疫性疾病, CD4⁺CD25⁺Treg异常表达可能与IBD的发病有关。本文主要就CD4⁺CD25⁺Treg的来源、特性、免疫调节机制及其与疾病的关系作一综述。

1 CD4⁺CD25⁺Treg的来源

根据CD4⁺CD25⁺Treg的来源不同将其分为固有性CD4⁺CD25⁺Treg和适应性CD4⁺CD25⁺Treg^[4]。固有CD4⁺CD25⁺Treg主要是指那些在胸腺发育成熟后进入外周淋巴组织的Treg, 在预防病理性自身免疫反应方面起作用, T细胞在胸腺分化过程中选择到的特殊细胞亚群逃避了克隆清除, 发生了胸腺逃逸。适应性CD4⁺CD25⁺Treg是由成熟T细胞在外周淋巴组织中接触特异性抗原或免疫抑制因子的作用下活化而形成的。

2 CD4⁺CD25⁺Treg的特性及免疫调节机制

2.1 CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞的特性 CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞具有两大特性: 即免疫无能性和免疫抑制性^[5]。其免疫无能性对高浓度IL-2的单独刺激, 固相包被或可溶性抗CD3单抗, 以及抗CD3单抗、抗CD28单抗的联合作用呈无应答状态, 也不分泌IL-2。当经T细胞受体(TCR)介导信号刺激并有高浓度外源IL-2存在的情况下, CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞可活化并增殖, 但其增殖程度较CD4⁺CD25⁻T淋巴细胞弱。CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞的免疫抑制功能表现在经TCR的信号刺激活化以后能够抑制CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的活化和增殖, 并且这种抑制作用为非抗原特异性, 不具有组织相容性抗原(MHC)限制性。

2.2 CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞免疫调节作用机制 CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞免疫调节作用机制目前可能为: (1)转录因子: Foxp3是新近发现的转录因子, 属于foxhead家族成员, 组成性表达于机体的CD4⁺CD25⁺T调节细胞, 介导Treg细胞在胸腺的发育, 外周表达及功能维持^[6]。Morgan *et al*^[7]应用RT-PCR和蛋白电泳检测发现胸腺或外周组织的CD4⁺CD25⁺Treg均高表达Foxp3mRNA, 而CD4⁺CD25⁻、CD4⁺CD8⁺及其他免疫细胞微量表达, CD4⁺CD25⁺Treg细胞Foxp3的表达量较CD4⁺CD25⁻T细胞高100倍左右^[2]。研究发现Foxp3敲除小鼠诱生的自身免疫病, 其病程较清除CD4⁺CD25⁺T细胞诱生的自身免疫病严重, 可能的原因是Foxp3不仅表达在CD4⁺CD25⁺T细

■背景资料

炎症性肠病(IBD)是一种自身免疫性疾病, 其机制未明。免疫耐受异常是其发病的主要因素。CD4⁺CD25⁺调节性T细胞是维持机体自身免疫耐受的调节性T细胞亚群, CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的数量减少或功能异常均可能导致自身免疫性疾病的发生。本文主要就CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的来源、特性、免疫调节机制及其与IBD的关系进行了探讨。

■ 研发前沿

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞作为调节机体免疫反应的T细胞亚群,近年来越来越成为研究热点,尤其与自身免疫性疾病关系的研究越来越被广泛认识。

细胞,还可能具有诱导小鼠体内静止CD4⁺CD25⁻T细胞向Treg转化的功能;由于缺乏Foxp3的诱导作用,体内自身高亲和力T细胞克隆没有发育成为CD4⁺CD25⁺T细胞,而成为自身反应性T细胞。有学者认为,成熟树突状细胞(DC)能够诱导自体CD4⁺CD25⁻T细胞向CD4⁺CD25⁺Treg细胞转化,其作用依赖于Foxp3^[8]。(2)细胞因子:TGF-β和IL-10参与CD4⁺CD25⁺Treg的免疫调节作用,二者是具有免疫作用的细胞因子,其抑制效应广泛^[9-10]。特异性抗TGF-β抗体能阻断CD4⁺CD25⁺Treg的抑制效应,因而若抑制TGF-β的活性则可阻断CD4⁺CD25⁺Treg的诱导呈免疫无应答状态,表明TGF-β参与了CD4⁺CD25⁺Treg的抑制作用。其可能的机制:抑制免疫效应细胞的增殖、分化和活性;抑制细胞因子的产生及其免疫调节作用。(3)辅助因子:细胞毒性T细胞受体4(CTLA-4)是一种抑制性调节分子,固有性和适应性CD4⁺CD25⁺Treg与CTLA-4有关。人类及小鼠CD4⁺CD25⁺Treg均表达CTLA-4,阻断CTLA-4的同时也阻断了适应性CD4⁺CD25⁺Treg的调节作用^[11]。Takahashi *et al*^[12]报道CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞和CD4⁺CD25⁻T淋巴细胞共同培养体系中加入抗CTLA-4单抗可以明显减轻前者对后者的抑制作用,而给予正常小鼠注射抗CTLA-4单抗或(和)抗CD25单抗则会出现一些免疫相关性疾病。这些均提示,经CTLA-4刺激对于诱导CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞的抑制功能是必要的。

3 CD4⁺CD25⁺Treg与炎症性肠病

免疫反应异常是IBD主要发病机制之一。在正常个体体内生理性CD4⁺CD25⁺Treg细胞约占CD4⁺T细胞的5%-10%,其数量及活性足以抑制自身免疫性疾病的发生。CD4⁺CD25⁺Treg细胞的免疫抑制作用主要是抑制自身反应性T细胞以维持自身免疫平衡。在炎症反应组织中,提呈自身抗原的抗原提呈细胞(APC)活化后,具有有效的自身反应性及抗原敏感性的CD4⁺CD25⁺Treg细胞迅速转移至炎症反应部位,与APC结合后活化,并抑制转移至该组织的自身反应性CD4⁺CD25⁻T细胞和CD8⁺T细胞的功能^[13]。目前的研究认为,Foxp3是特异性表达在CD4⁺CD25⁺Treg细胞,可有效地预防IBD的发生。Maul *et al*^[14]采用流式细胞术和实时定量PCR分析CD4⁺CD25⁺Treg、Foxp3表达水平,结果表明IBD患者外周血中CD4⁺CD25⁺Treg保持了他们的抑制活性,疾病活动期CD4⁺CD25⁺和

Foxp3下降,但疾病缓解期和对对照组比率上升,CD4⁺CD25⁺Treg可能参与IBD的发病机制。体内动物实验表明CD4⁺CD25⁺Treg细胞是通过分泌某些抑制性细胞因子而发挥其调节作用。在IBD的模型中对该病的发生起重要抑制作用的是CD4⁺CD25⁺Treg分泌的IL-10和TGF-β,而不是IL-4。这种高浓度的抗TGF-β抗体可以消除CD4⁺CD25⁺Treg的抑制作用^[15]。CD4⁺CD25⁺Treg调节细胞在感染后限制免疫应答引起的过度免疫病理应答,CD4⁺CD25⁺Treg缺陷的IBD小鼠,一旦输入全T细胞后可避免发生自身免疫性疾病,缺少CD4⁺CD25⁺Treg的小鼠对肠道共生菌群产生高反应性,引起严重的自身免疫性肠炎。在无菌环境下,给小鼠回输缺少CD4⁺CD25⁺Treg细胞不会引起IBD的发生,由此可见CD4⁺CD25⁺Treg细胞主要抑制过度抗病原体免疫,从而抑制对宿主过度的免疫病理损伤^[16]。CD4⁺CD25⁺Treg细胞通过调节作用,有效维持机体内环境稳定。研究发现在SCID或RAG-/-鼠模型中,同时输注致病性CD4⁺CD45RB^{high}T细胞,大约持续4 wk,再注入CD4⁺CD25⁺Treg细胞,10 wk后,结肠黏膜恢复正常,相比较CD4⁺CD25⁻T细胞,不具有此作用^[17]。其机制可能为:CD4⁺CD25⁺Treg细胞主要直接与靶细胞接触而发挥作用,下调细胞IL-2Ra链的表达,以致靶细胞增殖;可通过分泌抑制性细胞因子来减轻炎症反应;TCR介导自身反应性T细胞对自身肽段的识别,如内环境稳定与免疫调节具有相关性,表明Treg可能与致病T细胞共同竞争抗原提呈细胞而被活化。

4 CD4⁺CD25⁺Treg与其他自身免疫性疾病

T细胞介导的自身免疫性反应也参与系统性红斑狼疮(SLE)发病过程。Muphy *et al*^[18]研究表明其亚群CD4⁺CD25⁺Treg细胞在控制自身免疫反应及维持免疫耐受方面起着关键作用,可以控制机体损伤后的免疫反应。CD4⁺CD25⁺Treg可以通过抑制单核细胞和巨噬细胞产生细胞因子来减轻机体的炎症反应和组织损伤,在各系统炎症损伤的活动期SLE患者外周血CD4⁺CD25⁺Treg显著低于稳定期的患者^[19]。结果表明CD4⁺CD25⁺Treg的变化可能是导致SLE发生和病情发展的主要因素之一。I型糖尿病是T细胞介导的,与自身抗原免疫耐受缺乏有关,在I型糖尿病患者体内Treg数量减少或者其抑制活性降低,其他介导胰岛β细胞破坏的

免疫活性因此而增强^[20]. Van *et al*^[21]应用流式细胞仪检测类风湿关节炎(RA)患者滑膜液(SF)和外周血(PB)CD4⁺CD25⁺Treg的表达水平, 探讨其在RA中的作用, 结果表明: RA活动期SF中的CD4⁺CD25⁺Treg数量显著高于PB, 因此, Treg在体外能抑制自身T细胞的增殖, 与慢性炎症的发生、发展、转归有关.

总之, CD4⁺CD25⁺Treg是一种重要的免疫调节T细胞亚群之一. 探讨CD4⁺CD25⁺Treg在IBD发病机制中的可能作用, 寻找相对特异和敏感的指标, 可辅助临床对IBD的诊断, 为进一步提示IBD发生发展的机制提供有价值的线索. 迄今为止, 尚不清楚CD4⁺CD25⁺Treg的T淋巴细胞受体所识别相应的生理配体的性质是什么, 这对阐明在体内的抑制作用及如何在体内或体外扩增这些细胞用于临床治疗免疫性疾病至关重要. 随着研究的不断深入, 将有可能在治疗此类疾病方面取得新的突破, 以为患者减轻痛苦.

5 参考文献

- 1 Roncarolo MG, Levings MK. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 676-683
- 2 Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061
- 3 Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, Thornton AM. Control of T-cell activation by CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 58-67
- 4 Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 253-257
- 5 Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005; 204: 195-207
- 6 Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6: 331-337
- 7 Morgan ME, van Bilsen JH, Bakker AM, Heemskerk B, Schilham MW, Hartgers FC, Elferink BG, van der Zanden L, de Vries RR, Huizinga TW, Ottenhoff TH, Toes RE. Expression of FOXP3 mRNA is not confined to CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells in humans. *Hum Immunol* 2005; 66: 13-20
- 8 Verhasselt V, Vosters O, Beuneu C, Nicaise C, Stordeur P, Goldman M. Induction of FOXP3-expressing regulatory CD4⁺ T cells by human mature autologous dendritic cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 762-772
- 9 Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4⁺CD25⁺ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 197: 111-119
- 10 Zheng SG, Wang JH, Gray JD, Soucier H, Horwitz DA. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁺ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10. *J Immunol* 2004; 172: 5213-5221
- 11 Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, Wood KJ. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4 and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J Immunol* 2002; 168: 1080-1086
- 12 Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, Mak TW, Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000; 192: 303-310
- 13 Wood KJ, Sakaguchi S. Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 199-210
- 14 Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, Zeitz M, Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1868-1878
- 15 Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 132-141
- 16 Singh B, Read S, Asseman C, Malmstrom V, Mottet C, Stephens LA, Stepankova R, Tlaskalova H, Powrie F. Control of intestinal inflammation by regulatory T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 190-200
- 17 Mottet C, Uhlig HH, Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol* 2003; 170: 3939-3943
- 18 Khvilivitskaia MI, Taniukhina EI. On professional rehabilitation of persons who have sustained a myocardial infarct. *Kardiologiia* 1968; 8: 67-71
- 19 Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, Jacobs KM, de Jong EC, Akbar AN, Bijlsma JW, Lafeber FP. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Hum Immunol* 2005; 66: 222-230
- 20 Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TI. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 92-99
- 21 van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2775-2785

■同行评价

本文详细综述了CD4⁺CD25⁺Treg的来源、CD4⁺CD25⁺Treg的特性和免疫调节机制、CD4⁺CD25⁺Treg与炎症性肠病的关系以及CD4⁺CD25⁺Treg与其他自身免疫性疾病的关系, 综述较为全面, 阐述较为详细, 引文较新, 有意见.

电编 李琪 编辑 张海宁