

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染的研究进展

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红

■背景资料

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(Tregs)是近年来发现的一群具有免疫抑制功能的细胞亚群, 其独特的作用方式及功能特征使其在自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤免疫和感染免疫中发挥着重要作用。

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红, 遵义医学院第一附属医院感染科 贵州省遵义市 563000

庄勤建, 在读硕士, 主要从事肝脏疾病方面的研究。

教育部新世纪人才基金资助项目, No. NCET-10-0095

贵州省社会发展公共基金资助项目, No. 黔科合SY[2010]3049

作者贡献分布: 本综述由庄勤建完成; 邱隆敏与姚新生负责审校; 陈宇与吕红协助发表。

通讯作者: 邱隆敏, 主任医师, 563000, 贵州省遵义市大连路145号, 遵义医学院附属医院感染科. qiuml@163.com

电话: 0852-8508502

收稿日期: 2012-05-14 修回日期: 2012-06-27

接受日期: 2012-08-01 在线出版日期: 2012-08-28

CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and hepatitis B virus infection

Qin-Jian Zhuang, Long-Min Qiu, Xin-Sheng Yao, Yu Chen, Hong Lv

Qin-Jian Zhuang, Long-Min Qiu, Xin-Sheng Yao, Yu Chen, Hong Lv, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical School, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Supported by: the Program for New Century Excellent Talents in University No. NCET-10-0095; and the Social Development Foundation of Guizhou Province, No. Qiankehe SY[2010]3049

Correspondence to: Long-Min Qiu, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Zunyi Medical School, 145 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou Province, China. qiuml@163.com

Received: 2012-05-14 Revised: 2012-06-27

Accepted: 2012-08-01 Published online: 2012-08-28

Abstract

CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells are a recently discovered subset of CD4⁺ T cell populations that mediate immune suppression. Their unique mode of action and characteristics make them play an important role in autoimmune diseases, transplantation immunology, tumor immunity and anti-infection immunity. Recent studies suggest that regulatory T cells are closely associated with the pathogenesis and outcome of hepatitis B. Here we review recent advances in understanding the relationship between CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and hepatitis B virus infection.

Key Words: Hepatitis B virus; Infection; Regulatory T cells; Cellular immunity

Zhuang QJ, Qiu LM, Yao XS, Chen Y, Lv H. CD4⁺ CD25⁺

regulatory T cells and hepatitis B virus infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(24): 2248-2253

摘要

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)是近年来发现的一群具有免疫抑制功能的细胞亚群, 其独特的作用方式及功能特征使其在自身免疫性疾病、移植免疫、肿瘤免疫和感染免疫中发挥着重要作用。近年的研究表明, Tregs细胞与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后耐受、发病和转归相关。

关键词: 乙型肝炎病毒; 感染; 调节性T细胞; 细胞免疫

庄勤建, 邱隆敏, 姚新生, 陈宇, 吕红. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(24): 2248-2253

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2248.asp>

0 引言

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)在感染、自身免疫性疾病^[1,2]、移植免疫^[3]、肿瘤免疫^[4]发生发展过程中均起着重要作用。在感染免疫方面, 机体感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)后耐受、发病及转归与Tregs细胞密切相关^[5]。Sakaguchi等^[6]在1995年首先报道将去除了CD4⁺CD25⁺Tregs的T细胞转移到小鼠体内, 会引发多种自身免疫性疾病, 而输入CD4⁺CD25⁺Tregs细胞则可抑制该疾病的发生, 同时体外研究也发现CD4⁺CD25⁺Tregs细胞具有免疫抑制功能。近年来, 大量研究提示在维持对自身和外来抗原的免疫耐受中Tregs起重要作用^[7-9], 表明了Tregs在调节机体免疫功能方面发挥着重要作用, 参与了病毒性感染慢性化的过程。CD4⁺CD25⁺Tregs是具有免疫调节功能的细胞, 他所介导的免疫抑制作用是一种重要的主动机制^[10-12], 其免疫抑制作用主要表现为经T细胞抗原受体(T cell-independent antigen receptors, TCR)介导的信号刺激活化后, 能通过接触抑制的方式抑制CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的活化和增殖,

■同行评议者

金瑞, 教授, 首都医科大学附属北京佑安医院消化科

从而抑制自身反应性T淋巴细胞, 以维持自身免疫平衡^[13]. CD4⁺CD25⁺Tregs的表面标志主要特征是高表达CD25(IL-2受体 α 链), 其他标志主要还有Foxp3(forkhead family transcription factor, forkhead Box p3)^[14]、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)^[15]、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocytes related antigen 4, CTLA-4)^[16,17]、L-selectin(CD62L)、IL-2 β R(CD122)、OX40(CD134)等特殊分子标记物. Foxp3是目前公认的Tregs较特异的免疫标志, 对Tregs的产生、发育和功能起着重要的作用^[18-22].

1 CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染

1.1 慢性乙型肝炎患者外周血中CD4⁺CD25⁺Tregs的相关研究 CD4⁺CD25⁺Tregs在抑制自身反应性T细胞增殖、稳定免疫反应方面起着关键作用, 国内外已有大量研究证实自身免疫性疾病的发生与CD4⁺CD25⁺Tregs数量减少及抑制功能受损有关; 但是在CHB患者体内, CD4⁺CD25⁺Tregs数量的增高可能会抑制细胞免疫导致机体HBV持续存在. Stoop等^[23]对50例CHB患者、23例健康人和9例乙型肝炎治愈者的外周血CD4⁺CD25⁺Tregs比例和频率进行了测定, 发现CHB患者外周血CD4⁺CD25⁺Tregs的比例及Foxp3的表达水平平均比健康对照组和治愈组显著升高, 且与病毒载量呈正相关关系. 近年来研究也显示CHB患者HBV DNA载量与CD4⁺CD25^{high}Tregs、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs呈正相关, 且HBV DNA高水平表达的患者进一步发展成严重肝脏疾病的风险性更高.

巫翠萍等^[24]采用流式细胞术检测50例CHB患者和20例健康对照组外周血中CD4⁺CD25^{high}、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs的表达, 同时采用荧光定量PCR法检测血清HBV DNA含量, 结果显示CHB患者外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs明显高于健康对照组, 且随着血清HBV DNA载量增加, 患者外周血中CD4⁺CD25^{high}Tregs的水平也逐渐升高, CHB患者外周血中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs也相应增高, 且与CD4⁺CD25^{high}Tregs的变化成正相关. Stoop及巫翠萍的研究中均表明: 病毒复制越活跃的患者体内Tregs的比例越高, 说明机体可能通过Tregs的免疫抑制效应促进了病毒的复制, 提示Tregs在CHB的免疫耐受中起一定的作用; 同时Yang等^[25]近年研究结果也显示CHB患者及慢性

无症状携带者外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs频率明显高于健康对照组. Franzese等^[26]对CHB患者外周血循环中CD4⁺CD25⁺Tregs对CD8⁺T淋巴细胞的影响做了体外实验, 结果提示CHB患者外周血的CD4⁺CD25⁺Tregs可抑制HBV特异性CD8⁺T淋巴细胞的功能, 其机制可能为CD4⁺CD25⁺Tregs经TCR介导的信号刺激活化后, 其膜表面表达传递抑制信号CTLA4分子, 能通过接触抑制的方式抑制CD8⁺T淋巴细胞的活化和增殖^[27], 从而抑制HBV特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)增殖反应和功能, Suvas等^[28]也得出相识结论. Tregs抑制HBV特异性CTL细胞增殖和IFN γ 分泌, 而细胞增殖和分泌干扰素等抗病毒细胞因子是机体免疫系统清除病毒等病原体感染的重要途径, 这可能为机体HBV持续存在的原因, 即该类细胞在免疫应答中通过抑制HBV特异性CTL的增殖与反应行使免疫负调节作用, 进一步的机制目前仍在探索.

以上研究均表明无论是CHB患者还是无症状携带者外周血CD4⁺CD25⁺Tregs频数均比健康人及乙肝治愈者高; 且CHB患者HBV DNA载量与其外周血CD4⁺CD25^{high}Tregs、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs具有正相关性, 提示了CD4⁺CD25⁺Tregs在CHB的免疫耐受中起一定的作用, 推测机体可能通过CD4⁺CD25⁺Tregs的免疫抑制作用促进了病毒的复制. 在乙型肝炎感染的免疫调节中, CD4⁺CD25⁺Tregs的存在可能使机体的效应细胞和HBV之间维持一种稳态, 不仅维持机体的保护性免疫, 避免激发过度的免疫反应而造成肝脏组织损害, 但也会造成病毒在机体的持续存在, 具体免疫机制有待进一步研究.

1.2 慢性乙型肝炎患者肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs的表达 日本学者周惠娟等^[29]研究结果显示CHB患者ALT水平升高组Foxp3⁺Tregs表达频率高于ALT水平较低组, 证明了Foxp3⁺Tregs在CHB患者的发病机制中起着重要作用, 推测Tregs细胞可能通过抑制HBV特异免疫反应参与了肝细胞的免疫损伤. CHB患者肝组织内Foxp3⁺Tregs的研究也显示, 肝脏组织内Tregs数量增加与肝组织炎症程度具有显著相关性, 同时与血清转氨酶的水平呈正相关, 从而推测Foxp3⁺Tregs参与了CHB患者肝损害的发生与发展过程.

裴豪等^[30]采用流式细胞分析技术和流式细胞术细胞因子测定法检测157例HBV感染者

■研发前沿
近年的研究表明, Tregs细胞与乙型肝炎病毒(HBV)感染后耐受、发病、转归相关.

■相关报道

国内外大量研究提示HBV在患者体内持续存在和复制的原因主要与机体的特异性细胞免疫功能受损有关,表明CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV感染机体免疫反应中发挥了重要作用,CD4⁺CD25⁺Tregs数量的增高可能会抑制细胞免疫,导致机体HBV持续存在。

(包括急性乙型肝炎20例、CHB115例、乙型肝炎肝硬化22例)和20例健康对照组肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs和HBV特异性CTL的表达。结果表明急性乙型肝炎、CHB轻、中、重度患者肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs和HBV特异性CTL的表达均高于外周血,并随着炎症活动度的加重逐渐升高;研究资料显示,CHB患者肝组织内CD4⁺CD25⁺Tregs明显高于外周血,该结果可能与B细胞和专业的抗原呈递细胞(antigen to present the cells, APC)的激活可以引起趋化因子的表达,而四氯甲烷是CD4⁺CD25⁺Tregs最有效的趋化性细胞因子,四氯甲烷趋化性细胞因子使大量CD4⁺CD25⁺Tregs转移至肝组织中有关^[31];并且HBV慢性感染患者特异性CTL的表达与外周血和肝组织中CD4⁺CD25⁺Tregs的数量存在负相关。乙肝感染中特异性CTL发挥着关键性作用,在机体的防御体系中,CTL是清除细胞内病原体的主要因素,HBV持续感染均伴有特异性CTL的缺乏;病毒感染的控制与特异性CTL的数量和活力成正相关^[32]并且直接过继免疫输入特异性CTL可以清除感染病毒^[33]。HBV感染中特异性CTL发挥的关键性作用与CD4⁺CD25⁺Tregs存在的负相关性目前已经被证实。CD4⁺CD25⁺Tregs在肝脏与特异性CTL的研究结果与外周血相似,CD4⁺CD25⁺Tregs通过细胞与细胞间直接接触的方式抑制CD8⁺T淋巴细胞的IL-2转录和表达,从而抑制了HBV特异性CTL增殖反应及功能。但HBV感染中特异性CTL与CD4⁺CD25⁺Tregs这两者之间存在的免疫机制尚有争议,两者之间免疫机制为单一的细胞与细胞直接接触的方式还是同时存在细胞间直接接触和细胞因子机制?目前国内外学者偏向于以细胞间直接接触机制为主要,但可能同时存在细胞因子机制。

在急性HBV感染的发病初期,相对较低的Tregs数量有利于特异性CTL细胞发挥清除病毒的作用,而在恢复期随着HBV的减少和清除,表位特异性CTL的数量明显减少同时清除病毒的能力明显下降,恢复期Tregs数量的增加有利于抑制过强的炎症反应对感染组织的损伤。提示Tregs具有双向免疫调节的作用,这可能也是造成机体对HBV免疫耐受的主要因素之一。CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV慢性感染者肝组织内的高表达及其与特异性CTL的表达呈负相关性,也证实了CD4⁺CD25⁺Tregs在CHB发病机制中发挥的双向免疫调节作用。CD4⁺CD25⁺Tregs的高表

达分布及其在CHB发病机制中发挥的重要作用,在国内外研究中已得到明确,但是HBV感染后患者机体CD4⁺CD25⁺Tregs增多是HBV抗原刺激引起CD4⁺T细胞活化而造成CD25的高表达引起的,还是那部分体内业已存在的来源于胸腺的Tregs确实增多?这种结论尚有争议。

1.3 CD4⁺CD25⁺Tregs与慢性乙肝抗病毒疗效 HBV感染后慢性化主要受病毒因素、机体免疫因素和宿主遗传因素的调控,其中抗病毒免疫因素在HBV感染中发挥关键的作用。他发挥着双重效应,既能够控制病毒的复制和清除、促进临床恢复和使机体产生保护性的免疫应答,但也会导致肝脏慢性炎症和坏死、甚至发生肝硬化等一系列病变。目前认为抗病毒免疫因素中HBV特异性T淋巴细胞功能低下是HBV感染后慢性化的主要原因,但其具体机制尚未完全清楚^[34]。目前乙型肝炎治疗主要分为2大类:一类为抗病毒治疗;另一类为免疫治疗。抗病毒治疗主要有α干扰素和核苷类药物,核苷类药物停药后易反跳且可能导致变异株的产生^[35],但其作用较明显,可迅速抑制病毒复制,两种药物治疗均使病毒进入低复制状态,疗效不甚满意。因此,免疫治疗成为慢性乙肝治疗的新的研究热点^[36],通过对CD4⁺CD25⁺Tregs与HBV感染者抗病毒治疗疗效之间的研究可以从新的角度探索CHB的治疗策略。

Pan等^[37]选取给予替比夫定抗病毒治疗的CHB患者36例,在治疗前及治疗后3、6和9 mo时,分别以流式细胞仪检测外周血Tregs比例(以CD4⁺CD25^{high}T细胞作为Tregs标记,荧光定量PCR检测血清HBV DNA水平,酶联免疫吸附法检测HBV标志物,全自动生化分析仪检测ALT水平;并选取年龄和性别与治疗组相匹配的20名健康志愿者作为Tregs水平测定的对照组。研究表明替比夫定治疗前,CHB患者外周血Tregs比例明显高于对照组($P<0.01$)。替比夫定抗病毒治疗过程中,CHB患者外周血Tregs比例逐步下降,治疗6、9 mo时基本恢复正常水平;治疗3、6和9 mo时,HBeAg阴转率分别为11.1%、19.4%、25.0%,其中7例(19.4%)发生HBeAg血清学转换者在治疗3、6 mo时Tregs比例均已降至正常人水平。替比夫定是人工合成的胸腺嘧啶脱氧核苷类抗HBV DNA多聚酶药物,具有较高HBeAg血清转换率;Pan等研究结果表明替比夫定抗HBV治疗过程中能降低CHB患者外周血中Tregs比例,可能通过解除Tregs对HBV特异性

T淋巴细胞功能的抑制作用,从而改善了机体特异性抗HBV免疫应答,这可能与替比夫定具有较高HBeAg血清转换率有关。

恩替卡韦是一种强效选择性鸟嘌呤核苷类似物,具有显著的抗HBV活性。宋春辉等^[38]在对恩替卡韦治疗与CHB外周血调节性T细胞的变化研究中发现:应用恩替卡韦治疗后,所有患者血清中的HBV DNA在第4周明显下降,在第12周时已接近检测低限值,至36 wk时已达到检测低限值(<100 IU/mL);在血清学转换方面,所有患者在治疗前均为HBeAg阳性,在第12周时有5例患者出现HBeAg消失,其中1例出现抗-HBe转换,在第48周8例患者出现HBeAg消失,其中4例出现抗-HBe转换;CHB外周血单个核细胞中Foxp3⁺T细胞频数在第12周时与基线点相比,出现明显下降,其后逐渐升高,在48 wk时接近健康对照水平,低于基线水平。肝细胞损伤的主要原因可能为CHB患者机体特异性细胞免疫对感染的肝细胞进行杀伤,而其体内的Tregs可以抑制HBV特异性的细胞免疫反应^[23,27],从而减轻了对肝脏的损伤。该研究表明Tregs在CHB患者恩替卡韦抗病毒过程中的关键作用,且Tregs与血清学转换率呈负相关,与HBV DNA载量呈正相关;但恩替卡韦在抗病毒过程中是通过影响患者体内的免疫状态从而影响Tregs的频率,还是本身就具有抑制Tregs的能力,目前尚未清楚。

替比夫定、恩替卡韦都是具有一定程度HBeAg血清转换率及降低HBV DNA水平的抗病毒药物,HBV DNA水平、HBeAg血清学转换是评价目前抗病毒治疗终点的重要指标,以上研究结果均表明在HBV感染者抗病毒治疗过程后CD4⁺CD25⁺Tregs频数比抗病毒前有所降低,说明了Tregs在替比夫定和恩替卡韦抗病毒治疗过程中发挥了一定作用。但是,在CHB患者抗病毒治疗与CD4⁺CD25⁺Tregs的研究中,抗病毒药物(如拉米夫定、恩替卡韦等)与Tregs的相关性是否仅仅为机体的免疫反应起作用,还是有其他影响因素(如药物本身对Tregs的抑制或促进作用),目前研究尚未明确。Tregs是否可成为预测替比夫定及恩替卡韦等抗病毒药物疗效的指标,是否可通过降低HBV感染者机体CD4⁺CD25⁺Tregs的频数从而达到HBeAg的血清学转换及HBV DNA水平的降低?目前在CD4⁺CD25⁺Tregs与CHB患者抗病毒疗效的相关研究目前仍有争议,这方面研究仍处于初级阶段,其作用的免疫机制仍需进一步阐明。

2 对CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染关系的展望

CD4⁺CD25⁺Tregs可通过下调机体的免疫应答维持对自身和非自身抗原的免疫耐受,可抑制自身免疫病的发生,参与肿瘤免疫的调节,在细菌、病毒、寄生虫及真菌等微生物的感染中也发挥着重要作用^[39-41]。在乙肝与CD4⁺CD25⁺Tregs相关研究方面,乙肝慢性化的机制是乙肝研究的热点,机体对病毒的免疫耐受的机制可能与T细胞的无能或耗竭、树突状细胞的成熟和提呈抗原障碍、特异性淋巴细胞克隆剔除等有关,而造成机体对病毒的免疫耐受^[42,43]。目前国内外已有较多实验研究证实CHB患者PBMC及肝组织中的T淋巴细胞均存在不同程度的克隆增生。鉴于大量研究实验^[44,45]表明TCR CDR3(互补决定区3)在总T淋巴细胞中的关键作用及TCR CDR3漂移免疫扫描谱型分析技术的建立与成熟,有助于CHB等T淋巴细胞应答相关疾病的诊断及治疗^[46]。目前对CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系的特征尚不清楚,国外学者Fujishima等^[47]、Hsieh等^[48]以及Wang等^[49]对人外周血CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3的研究提示了T细胞TCR CDR3谱系的多样性及在机体免疫方面的重要作用。随着CD4⁺CD25⁺Tregs研究的不断深入,尤其在HBV感染机制方面的研究,通过监测CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系漂移情况,并对特征性的谱系漂移家族进行基因测序鉴定其分子特征,以CDR3分子为靶标,探讨增强CD4⁺CD25⁺Tregs免疫功能(诱导免疫耐受)或抑制CD4⁺CD25⁺Tregs免疫功能(诱导正向免疫应答),对于未来CHB的免疫治疗策略有着重要意义。

3 结论

大量研究已提示,导致HBV在患者体内持续存在和复制的原因主要可能与机体的特异性细胞免疫功能受损有关^[50-52],且目前研究也表明CD4⁺CD25⁺Tregs在HBV感染机体免疫反应中发挥了重要作用,CD4⁺CD25⁺Tregs可能在机体免疫应答中通过抑制CD4⁺CD8⁺T淋巴细胞的活化与增殖行使免疫负调节作用,这也是造成机体对HBV免疫耐受的主要因素之一;同时Tregs也通过抑制过强的炎症反应,对机体起到一定的保护作用。但目前仍有很多问题有待于进一步的研究和解决:(1)在HBV感染过程中Tregs发挥免疫抑制作用的详细机制;(2)临床上是否可用体内输注Tregs来抑制机体过强的免疫反应;

■创新盘点

本文对CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染相关研究进行了总结,并探讨了通过监测HBV感染者CD4⁺CD25⁺Tregs TCR CDR3谱系漂移情况指导未来CHB免疫治疗策略的可行性。

■名词解释

T细胞受体(TCR): T细胞特异性识别抗原的受体,也是所有T细胞的特征性表面标志,不仅在成熟T细胞识别抗原活化中起重要的作用,同时其相关的受体在T细胞发育中同样起着重要作用。

(3)Tregs是否可成为预测CHB患者抗病毒治疗疗效的指标,是否可通过降低HBV感染者机体CD4⁺CD25⁺Tregs的频数从而达到HBeAg的血清学转换及HBV DNA水平的降低。进一步研究可为CHB的发病机制和个体化治疗提供新的策略。

4 参考文献

- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182: 18-32
- Jiang S, Lechler RI. CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell therapy for allergy, autoimmune disease and transplant rejection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5: 239-242
- Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4⁺(+)CD25⁺(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. *Blood* 2002; 99: 3493-3499
- Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol* 1999; 163: 5211-5218
- Li JC, Tan DM, Liu HB, Li KC. [The roles of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells and Foxp3 mRNA expression in the subjects with and without responses to hepatitis B virus vaccination]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 726-730
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995. *J Immunol* 2011; 186: 3808-3821
- Kullberg MC, Jankovic D, Gorelick PL, Caspar P, Letterio JJ, Cheever AW, Sher A. Bacteria-triggered CD4⁺(+) T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticus-induced colitis. *J Exp Med* 2002; 196: 505-515
- Raghavan S, Fredriksson M, Svennerholm AM, Holmgren J, Suri-Payer E. Absence of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is associated with a loss of regulation leading to increased pathology in Helicobacter pylori-infected mice. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 393-400
- Joshi A, Vahlenkamp TW, Garg H, Tompkins WA, Tompkins MB. Preferential replication of FIV in activated CD4⁺(+)CD25⁺(+)T cells independent of cellular proliferation. *Virology* 2004; 321: 307-322
- 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
- Montagnoli C, Bacci A, Bozza S, Gaziano R, Mosci P, Sharpe AH, Romani L. B7/CD28-dependent CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells are essential components of the memory-protective immunity to Candida albicans. *J Immunol* 2002; 169: 6298-6308
- Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity. *Nature* 2002; 420: 502-507
- 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
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336
- Ko K, Yamazaki S, Nakamura K, Nishioka T, Hirota K, Yamaguchi T, Shimizu J, Nomura T, Chiba T, Sakaguchi S. Treatment of advanced tumors with agonistic anti-GITR mAb and its effects on tumor-infiltrating Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *J Exp Med* 2005; 202: 885-891
- Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S, Nollen RJ. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. *J Immunol* 2005; 174: 1783-1786
- Green EA, Gorelick L, McGregor CM, Tran EH, Flavell RA. CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells control anti-islet CD8⁺ T cells through TGF- β -TGF- β receptor interactions in type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10878-10883
- Campbell DJ, Ziegler SF. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 305-310
- Haiqi H, Yong Z, Yi L. Transcriptional regulation of Foxp3 in regulatory T cells. *Immunobiology* 2011; 216: 678-685
- Beres A, Komorowski R, Mihara M, Drobyski WR. Instability of Foxp3 expression limits the ability of induced regulatory T cells to mitigate graft versus host disease. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 3969-3983
- Belghith M, Bluestone JA, Barriot S, Mégret J, Bach JF, Chatenoud L. TGF- β -dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat Med* 2003; 9: 1202-1208
- Fehérvari Z, Sakaguchi S. Development and function of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 2004; 16: 203-208
- Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, van der Laan LJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Janssen HL. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 771-778
- 巫翠萍, 覃西, 王华民, 巫翠云, 李文广, 林丹, 朱洪, 李一. 慢性乙型肝炎患者外周血CD4⁺CD25⁺Treg与CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞亚群的相关研究. *中国免疫学杂志* 2010; 26: 273-277
- Yang GL, Xu LM, Yao HY, Wang HS, Jiang XL, Li W, Wang M, Zhou BP. [Association between CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and serum transforming growth factor beta 1 in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2009; 17: 831-834
- Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertoletti 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
- Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺(+)CD4⁺(+) regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000; 192: 295-302
- Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, Lee S, Rouse BT.

- CD4⁺CD25⁺ T cells regulate virus-specific primary and memory CD8⁺ T cell responses. *J Exp Med* 2003; 198: 889-901
- 29 周惠娟, 宫明寿光, 中尾一彦, 谢青. 慢性乙型肝炎患者肝组织内CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性细胞的作用. *中华传染病杂志* 2008; 26: 354-357
- 30 裴豪, 陆忠华, 钱金娟, 杨小娟, 蒋祥虎, 曹立森. 慢性乙型肝炎患者外周血及肝组织中CD4⁺CD25⁺调节性T细胞和乙型肝炎病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞的表达及意义. *中华传染病杂志* 2009; 27: 431-434
- 31 Bystry RS, Aluvihare V, Welch KA, Kallikourdis M, Betz AG. B cells and professional APCs recruit regulatory T cells via CCL4. *Nat Immunol* 2001; 2: 1126-1132
- 32 Webster G, Bertoletti A. Quantity and quality of virus-specific CD8 cell response: relevance to the design of a therapeutic vaccine for chronic HBV infection. *Mol Immunol* 2001; 38: 467-473
- 33 Sette AD, Oseroff C, Sidney J, Alexander J, Chesnut RW, Kakimi K, Guidotti LG, Chisari FV. Overcoming T cell tolerance to the hepatitis B virus surface antigen in hepatitis B virus-transgenic mice. *J Immunol* 2001; 166: 1389-1397
- 34 Bertoletti A, Gehring AJ. The immune response during hepatitis B virus infection. *J Gen Virol* 2006; 87: 1439-1449
- 35 Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 347-356
- 36 Cohen J. Vaccines get a new twist. *Science* 1994; 264: 503-505
- 37 Pan XC, Yang F, Chen M. [The effect of telbivudine on peripheral blood CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and its significance in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 885-888
- 38 宋春辉, 杨斌, 陈黎明, 张纪元. 恩替卡韦治疗与慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞的变化. *肝脏* 2011; 16: 52-54
- 39 Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004; 199: 971-979
- 40 Aandahl EM, Michaëlsson J, Moretto WJ, Hecht FM, Nixon DF. Human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virol* 2004; 78: 2454-2459
- 41 Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, Alter HJ, Chang KM. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003; 38: 1437-1448
- 42 Bertoletti A, Maini MK. Protection or damage: a dual role for the virus-specific cytotoxic T lymphocyte response in hepatitis B and C infection? *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 403-408
- 43 Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 115-124
- 44 张光文, 姚新生, 马世武, 杨创国, 于乐成, 侯金林. 慢性乙型肝炎患者外周血T淋巴细胞受体谱系分析及互补决定区3序列测定. *中华肝脏病杂志* 2006; 14: 23-28
- 45 伍绍强, 姚新生, 邱隆敏, 马锐, 毕晓英, 陈宇. 慢性乙型肝炎患者外周血及肝组织中T淋巴细胞受体β链互补决定区3谱系分析. *中华传染病杂志* 2010; 28: 348-353
- 46 姚新生, 马骊, 温茜, 邹红云, 阮光萍, 王小宁. 监测TCR CDR3漂移的免疫扫描谱型分析技术的建立与鉴定. *中华微生物和免疫学杂志* 2006; 26: 571-573
- 47 Fujishima M, Hirokawa M, Fujishima N, Sawada K. TCRα repertoire diversity of human naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Immunol Lett* 2005; 99: 193-197
- 48 Hsieh CS, Liang Y, Tyznik AJ, Self SG, Liggitt D, Rudensky AY. Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25⁺ CD4⁺ T cell receptors. *Immunity* 2004; 21: 267-277
- 49 Wang C, Sanders CM, Yang Q, Schroeder HW, Wang E, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Myers RM, Hudson JR, Davis RW, Han J. High throughput sequencing reveals a complex pattern of dynamic interrelationships among human T cell subsets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1518-1523
- 50 Moskopidhis D, Lechner F, Pircher H, Zinkernagel RM. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. *Nature* 1993; 362: 758-761
- 51 Ando K, Guidotti LG, Cerny A, Ishikawa T, Chisari FV. CTL access to tissue antigen is restricted in vivo. *J Immunol* 1994; 153: 482-488
- 52 Barnaba V, Franco A, Alberti A, Benvenuto R, Balsano F. Selective killing of hepatitis B envelope antigen-specific B cells by class I-restricted, exogenous antigen-specific T lymphocytes. *Nature* 1990; 345: 258-260

■同行评价

本文讨论了CD4⁺CD25⁺Tregs与乙型肝炎病毒感染的进展,具有一定新意,条理清晰,有较好的临床指导意义。

编辑 张姗姗 电编 闫晋利