

# CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与不同HBV感染状态的研究进展

吕红, 潘宗琴, 胡世芸, 邱隆敏

吕红, 潘宗琴, 胡世芸, 邱隆敏, 遵义医学院附属医院感染科  
贵州省遵义市 563000

吕红, 在读研究生, 主要从事慢性乙型肝炎免疫学发病机制的研究。  
贵州省优秀科技教育人才省长专项基金资助项目, No. 黔省  
专合字(2008)111号

贵州省社会发展公共基金资助项目, No. 黔科合SY[2010]3049  
号

作者贡献分布: 本综述由吕红完成; 邱隆敏负责审校; 潘宗琴与  
胡世芸共同协助发表。

通讯作者: 邱隆敏, 教授, 563000, 贵州省遵义市大连路145号,  
遵义医学院附属医院感染科。 qiuilm128@163.com

电话: 0852-8609805

收稿日期: 2013-12-30 修回日期: 2014-01-30

接受日期: 2014-02-18 在线出版日期: 2014-04-08

## CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and different states of HBV infection

Hong Lv, Zong-Qin Pan, Shi-Yun Hu, Long-Min Qiu

Hong Lv, Zong-Qin Pan, Shi-Yun Hu, Long-Min Qiu,  
Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of  
Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province,  
China

Supported by: the Program for New Century Excellent  
Talents in University, No. (2008)111; the Social Development  
Foundation of Guizhou Province, No. SY[2010]3049

Correspondence to: Long-Min Qiu, Professor, Department  
of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Zunyi  
Medical College, 145 Dalian Road, Zunyi 563000, Guizhou  
Province, China. qiuilm128@163.com

Received: 2013-12-30 Revised: 2014-01-30

Accepted: 2014-02-18 Published online: 2014-04-08

## Abstract

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells are a recently discovered subset of CD4<sup>+</sup> T cell population that mediates immune suppression. Recent studies suggested that regulatory T cells are closely associated with the prognosis of different states of HBV infection. Here we review the types, mechanisms of action and immunophenotypes of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells, as well as their relationship with different states of HBV infection.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; T-lymphocytes; Regulatory; Immune tolerance

Lv H, Pan ZQ, Hu SY, Qiu LM. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and different states of HBV infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(10): 1373-1377 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1373>

## 摘要

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞是近年来发现的一类具有免疫负向调节功能的CD4<sup>+</sup>T细胞亚群。近年来研究表明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与不同乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染状态的发生及发展密切相关。本文就CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞的分类、作用机制、免疫表型及其与不同HBV感染状态的研究进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; T淋巴细胞; 调节性; 免疫耐受

**核心提示:** 近年来研究表明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞(T regulatory cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs)与不同乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染状态的发生及发展密切相关。目前相关研究主要集中在CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率与不同HBV感染状态的关系: 在HBV携带者中较高水平的Tregs维持机体对HBV的免疫耐受; 在慢性乙型肝炎患者中高水平的Tregs抑制HBV特异性T细胞的活化与增殖参与HBV感染的慢性化病程; 在急性乙型肝炎中Tregs通过双向调节作用在病程不同时期发挥保护作用。

吕红, 潘宗琴, 胡世芸, 邱隆敏. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与不同HBV感染状态的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(10): 1373-1377 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1373.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i10.1373>

## 0 引言

人体感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)后预后及转归不同, 影响其预后及转归的因素复杂多样, 其中宿主免疫功能为影响病程发生发展的重要因素<sup>[1,2]</sup>. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞(T regulatory cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs)是近年来

## ■背景资料

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞是近年来发现的一类具有免疫负向调节功能的T细胞亚群。近年来研究表明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与不同乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染状态的发生及发展密切相关。

## ■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

## ■ 研发前沿

近年来研究表明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与乙型肝炎病毒感染后免疫耐受、发病及转归密切相关。

发现的一类通过抑制自身反应性T细胞的功能发挥免疫负向调节功能(维持自身免疫耐受及抑制自身免疫反应)的特殊T细胞亚群<sup>[3,4]</sup>。目前研究证实Treg细胞与感染<sup>[5,6]</sup>、肿瘤免疫<sup>[7,8]</sup>、移植免疫<sup>[9,10]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[11,12]</sup>等疾病发生与发展密切相关。在感染方面, Treg细胞可抑制多种病原体感染引起的过度或慢性免疫激活<sup>[13]</sup>。越来越多的证据表明: 在HBV感染的急性及慢性阶段, Treg细胞在抑制抗病毒T细胞的反应中均起到重要作用<sup>[14,15]</sup>。病毒特异性诱导Treg细胞生成可引起两种截然不同的结果: 一方面, 他在抑制过度免疫病理损伤中起重要作用; 另一方面, 他可抑制抗病毒细胞免疫导致机体内HBV持续存在<sup>[16-18]</sup>。本文就CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs及其与不同HBV感染状态关系的研究进行综述。

## 1 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞概述

**1.1 Tregs分类及作用机制** 1995年, Sakaguchi<sup>[19]</sup>首次描述了一种细胞表面高表达IL-2 $\alpha$ 链(CD25)的CD4<sup>+</sup>T细胞亚群, 在小鼠模型中他的缺失可导致自身免疫性疾病并增强机体对外来抗原的应答。随后在人体内相似的细胞也被识别<sup>[20]</sup>。根据来源、特异性及效应机制不同, 可将其分为在天然调节性T细胞(nTreg)和适应性调节T细胞(aTreg或iTreg)两类<sup>[21]</sup>。天然调节性T细胞是在胸腺内经自然选择分化生成的, 除CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs外, 还包括来自固有免疫系统的细胞, 如自然杀伤T细胞<sup>[22]</sup>; 而获得性Tregs可能来源于成熟的典型T细胞或在适当条件下[转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )与持续暴露于低剂量的抗原等]由自然产生的Treg细胞在胸腺外诱导产生的, 主要包括诱导CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs、Tr1(产生IL-10的CD4<sup>+</sup>T细胞)、Th3(产生TGF- $\beta$ 的CD4<sup>+</sup>T细胞)、CD8<sup>+</sup>Tregs、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>(双阴性T细胞)/ $\gamma\delta$ T细胞等多种亚型<sup>[23]</sup>。

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs既可以在胸腺内分化生成, 也可适当条件下在胸腺外诱导产生, 他主要以一种“主动”方式<sup>[24,25]</sup>经T细胞抗原受体(T cell-independent antigen receptors, TCR)介导的信号刺激活化后通过与细胞直接接触而抑制CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的活性与增殖<sup>[26,27]</sup>, 发挥免疫自稳作用, 保持免疫耐受与免疫反应的平衡<sup>[28]</sup>。

**1.2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞免疫标志** 尽管CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的功能在小鼠中已得到较好了解, 但在人类中由于缺乏一种特异性识别这些细胞的

标记其识别及功能尚存在争议。在大部分研究中, Tregs通过其表面标记CD25被识别, CD25在未受抗原刺激的天然调节性T细胞中能较稳定地高表达, 但在适应性调节T细胞及其他T细胞中他的表达却不稳定。事实上, 在人类中CD25并非一种独特的细胞标志, 他也可表达于在受抗原激活的效应性T细胞表面。其他天然调节性T细胞的表面标志还有细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)<sup>[29,30]</sup>、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)<sup>[31]</sup>等。

叉头翼螺旋转录因子(Foxp3)被认为是典型天然调节性T细胞最理想的细胞标志<sup>[32,33]</sup>。在小鼠中这种胞内标记仅表达于具有调节功能的T细胞中, 然而在人类中Foxp3不仅表达于T细胞亚群, 他还表达于非T细胞(如肿瘤细胞<sup>[34]</sup>)中。近来研究发现, 无论在天然性调节性T细胞还是在适应性调节T细胞中CD127(IL-7受体 $\alpha$ 链)的表达水平均较低, 将其与Foxp3结合能更准确地识别及分离CD4<sup>+</sup>Treg细胞<sup>[35,36]</sup>。

## 2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与不同HBV感染状态关系

**2.1 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与HBV携带者** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs通过抑制自身反应性T细胞的功能来维持免疫耐受及免疫平衡。HBV携带状态与感染HBV后机体对病毒持续的免疫耐受有关<sup>[37]</sup>。目前有关CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与HBV携带者的研究主要为HBV携带者中其频率的变化。Yang等<sup>[38]</sup>通过检测CHB患者、HBV携带者及正常对照外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregs频率及Foxp3 mRNA表达量, 并测定血清HBV DNA载量, 结果显示HBV携带者及CHB患者外周血中Tregs频率及Foxp3 mRNA表达量均高于正常对照, 且与HBV DNA载量呈正相关。潘宗琴等<sup>[39]</sup>通过对符合纳入标准的24篇有关CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率与HBV携带者相关研究进行Meta分析, 结果显示HBV携带者外周血Tregs频率显著高于正常对照。由上述可见人体感染HBV后高水平的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs参与维持机体对病毒的免疫耐受, 并且Tregs频率随着病毒复制活跃程度增加而升高。因此下调体内CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs水平在激活HBV特异性细胞免疫应答, 打破HBV免疫耐受、清除HBV DNA中将具有重要意义。

**2.2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与慢性乙型肝炎** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs具有免疫抑制功能, 在HBV感染中其数

量增高可能参与病程慢性化. Franzese等<sup>[40]</sup>一项关于CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs对HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞影响的体外实验证明CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs通过接触抑制或细胞因子途径, 抑制HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的功能与增殖, 导致机体清除HBV的免疫功能低下而导致病毒持续感染. HBV感染时的年龄与慢性化相关, 在围产期和婴幼儿时期感染HBV者中容易发展成慢性感染<sup>[41]</sup>. Shrivastava等<sup>[18]</sup>最近一项关于新生儿的研究也证实了CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs通过抑制HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞功能, 导致HBV感染慢性化.

目前相关研究主要涉及CHB患者中Tregs频率的变化及其与HBV DNA载量及临床指标等相关性的研究. Stoop等<sup>[42]</sup>对50例CHB患者、9例恢复期患者及23例正常人外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率进行检测, 结果显示CHB患者外周血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的频率显著高于健康对照及恢复期患者, 且与HBV DNA载量成正相关. Yang等<sup>[43]</sup>采用流式细胞术测定44例CHB患者、21例HBV携带者、14例HBV感染治愈者及16例健康对照者外周血及肝组织中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>频率及并用荧光定量PCR技术检测Foxp3<sup>+</sup>表达量, 结果显示无论在外周血还是在肝组织中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>频率及Foxp3<sup>+</sup>表达量在CHB患者及HBV携带者中均高于HBV感染治愈者及健康对照, 且在CHB患者中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>频率与HBV DNA载量呈正相关. 同时Aalaei-Andabili等<sup>[44]</sup>对近年来12篇CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与HBV感染相关国内外研究进行Meta分析, 结果显示: CHB患者中Tregs频率高于AHB患者及健康对照; HBV DNA>10<sup>7</sup>拷贝/mL的CHB患者Tregs频率高于较低者; Tregs频率增高将减弱抗病毒治疗效果; 其结论认为Treg细胞为影响HBV感染预后的重要因素. 以上研究均显示CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs细胞频率在CHB患者中显著升高且与HBV DNA载量呈正相关, 其机制可能为机体感染HBV后通过上调Tregs抑制病毒特异性T细胞反应, 减轻肝细胞免疫损害, 且HBV DNA载量越高上调Tregs幅度越大, 经反复的病毒活跃及清除, Tregs水平被上调至较高水平.

**2.3 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与急性乙型肝炎** 急性乙型肝炎患者免疫状态完全不同于慢性HBV感染者. HBV特异性CD8<sup>+</sup>T细胞免疫反应在病毒清除及肝脏病理过程中起到最基础的作用<sup>[45,46]</sup>. 在急性乙型肝炎患者中其表现为强烈的、多克隆的、针对HBV多个表位的可最终清除病毒的CTL应

答; 而在慢性HBV感染者中则表现为HBV特异性CTL的缺乏<sup>[47,48]</sup>. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs可通过接触抑制的方式抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的活性与增殖, 在急性自限性乙型肝炎中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs的双向调节可能发挥重要作用.

Qin等<sup>[49]</sup>将急性自限性乙型肝炎的病程分为急性期、恢复期、治愈期3个阶段, 利用荧光定量PCR技术检测3个阶段下通过免疫磁珠分选相应外周血中CD4<sup>+</sup>T细胞中Foxp3 mRNA表达量, 其结论认为急性乙型肝炎患者急性期外周血Tregs频率及免疫抑制功能较低, 在恢复期升高, 而治愈期又降至正常. 福军亮等<sup>[50]</sup>对8例急性乙型肝炎患者恢复期及急性期Tregs频率进行测定, 结果显示Tregs频率在恢复期明显高于急性期. 我们推测在急性乙型肝炎急性期机体下调Treg数量有利于病毒特异性T细胞清除病毒, 而在恢复期由于清除病毒过程中对肝细胞造成的免疫病理损, 机体上调Treg数量以抑制炎症反应而起到保护作用, 提示Tregs具有双向调节作用.

### 3 结论

大量研究表明: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg调节性T细胞在维持免疫耐受及介导免疫炎症损失中具有重要作用. 机体感染HBV后其预后及转归不同: 在HBV携带者中较高水平的Tregs维持机体对HBV的免疫耐受; 在慢性乙型肝炎患者中高水平的Tregs抑制HBV特异性T细胞的活化与增殖参与HBV感染的慢性化病程; 在急性乙型肝炎中Tregs通过双向调节作用在病程不同时期发挥保护作用. 尽管目前相关研究取得较大进步, 但目前该领域研究尚存在许多值得深思的问题: (1) 目前研究主要集中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs相关的基础研究, 能否通过动态检测不同HBV状态下CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs频率变化来判断临床转归和预后以及早提供临床干预? 可否CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg作为乙肝免疫治疗的靶点? (2) 目前研究对Treg细胞免疫表型未统一, 应用流式细胞术检测Treg细胞时由于(以CD127<sup>low</sup>、CD25<sup>high</sup>、Foxp3<sup>+</sup>标记等)不一致等因素造成研究结论有差异, 以致不能为临床应用提供可靠依据.

### 4 参考文献

- 1 Larrubia JR, Lokhande MU, García-Garzón S, Miquel J, Subirá D, Sanz-de-Villalobos E. Role of T cell death in maintaining immune tolerance during persistent viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1877-1889 [PMID: 23569333 DOI: 10.3748/wjg.v19.i12.1877]

#### ■相关报道

Aalaei-Andabili等对近年来12篇CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与HBV感染相关国内外研究进行Meta分析, 其结论认为Treg细胞为影响HBV感染预后的重要因素.



## ■创新盘点

本文对CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs与不同HBV感染状态相关研究进行了总结,并指出目前相关研究存在的不足及其尚不能为临床应用提供可靠的依据。

- 2 Hui CK, Lau GK. Immune system and hepatitis B virus infection. *J Clin Virol* 2005; 34 Suppl 1: S44-S48 [PMID: 16461223]
- 3 Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345-352 [PMID: 15785760 DOI: 10.1038/ni1178]
- 4 Daniele N, Scerpa MC, Landi F, Caniglia M, Miele MJ, Locatelli F, Isacchi G, Zinno F. T(reg) cells: collection, processing, storage and clinical use. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 209-215 [PMID: 21397410 DOI: 10.1016/j.prp.2011.02.003]
- 5 Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol* 2005; 6: 353-360 [PMID: 15785761 DOI: 10.1038/ni1181]
- 6 Kühlhorn F, Rath M, Schmoekel K, Cziupka K, Nguyen HH, Hildebrandt P, Hünig T, Sparwasser T, Huehn J, Pötschke C, Bröker BM. Foxp3+ regulatory T cells are required for recovery from severe sepsis. *PLoS One* 2013; 8: e65109 [PMID: 23724126 DOI: 10.1371/journal.pone.0065109]
- 7 Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 67-72 [PMID: 24213679 DOI: 10.1007/s00262-013-1490-y]
- 8 Adeegbe DO, Nishikawa H. Natural and induced T regulatory cells in cancer. *Front Immunol* 2013; 4: 190 [PMID: 23874336 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00190]
- 9 Burrell BE, Nakayama Y, Xu J, Brinkman CC, Bromberg JS. Regulatory T cell induction, migration, and function in transplantation. *J Immunol* 2012; 189: 4705-4711 [PMID: 23125426 DOI: 10.4049/jimmunol.1202027]
- 10 Spoerl S, Li XC. Regulatory T cells and the quest for transplant tolerance. *Discov Med* 2011; 11: 25-34 [PMID: 21276408]
- 11 Oo YH, Adams DH. Regulatory T cells and autoimmune hepatitis: defective cells or a hostile environment? *J Hepatol* 2012; 57: 6-8 [PMID: 22522382 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.005]
- 12 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 [PMID: 17168794 DOI: 10.2174/187152806779010981]
- 13 Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 875-888 [PMID: 17948021 DOI: 10.1038/nri2189]
- 14 Xue-Song L, Cheng-Zhong L, Ying Z, Mo-Bin W. Changes of Treg and Th17 cells balance in the development of acute and chronic hepatitis B virus infection. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 43 [PMID: 22548790 DOI: 10.1186/1471-230X-12-43]
- 15 Nan XP, Zhang Y, Yu HT, Sun RL, Peng MJ, Li Y, Su WJ, Lian JQ, Wang JP, Bai XF. Inhibition of viral replication downregulates CD4(+)CD25(high) regulatory T cells and programmed death-ligand 1 in chronic hepatitis B. *Viral Immunol* 2012; 25: 21-28 [PMID: 22233255 DOI: 10.1089/vim.2011.0049]
- 16 Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 841-855 [PMID: 15516964 DOI: 10.1038/nri1485]
- 17 Veiga-Parga T, Sehrawat S, Rouse BT. Role of regulatory T cells during virus infection. *Immunol Rev* 2013; 255: 182-196 [PMID: 23947355 DOI: 10.1111/imr.12085]
- 18 Shrivastava S, TrehanPati N, Patra S, Kottitil S, Pande C, Trivedi SS, Sarin SK. Increased regulatory T cells and impaired functions of circulating CD8 T lymphocytes is associated with viral persistence in Hepatitis B virus-positive newborns. *J Viral Hepat* 2013; 20: 582-591 [PMID: 23808997 DOI: 10.1111/jvh.12078]
- 19 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Pillars article: 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: 3808-3821 [PMID: 21422251]
- 20 Baecher-Allan C, Viglietta V, Hafler DA. Human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Semin Immunol* 2004; 16: 89-98 [PMID: 15036232]
- 21 Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity* 2013; 38: 414-423 [PMID: 23521883 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.03.002]
- 22 Nowak M, Stein-Streilein J. Invariant NKT cells and tolerance. *Int Rev Immunol* 2007; 26: 95-119 [PMID: 17454266 DOI: 10.1080/08830180601070195]
- 23 Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity* 2006; 25: 195-201 [PMID: 16920638 DOI: 10.1016/j.immuni.2006.08.003]
- 24 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 [PMID: 12515818 DOI: 10.1084/jem.20021345]
- 25 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 [PMID: 12466842 DOI: 10.1038/nature01152]
- 26 Ohkura N, Sakaguchi S. Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 95-106 [PMID: 20179931 DOI: 10.1007/s00281-010-0200-5]
- 27 Martínez-Sosa P, Mendoza L. The regulatory network that controls the differentiation of T lymphocytes. *Biosystems* 2013; 113: 96-103 [PMID: 23743337 DOI: 10.1016/j.biosystems]
- 28 Papantoniou M. Regulatory T cells: Keeping the numbers steady. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 618-619 [PMID: 23887242 DOI: 10.1038/nri3514]
- 29 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 [PMID: 10899917 DOI: 10.1084/jem.192.2.303]
- 30 Barnes MJ, Griseri T, Johnson AM, Young W, Powrie F, Izcue A. CTLA-4 promotes Foxp3 induction and regulatory T cell accumulation in the intestinal lamina propria. *Mucosal Immunol* 2013; 6: 324-334 [PMID: 22910217 DOI: 10.1038/mi.2012.75]
- 31 McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, Young DA, Shevach EM, Collins M, Byrne MC. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16: 311-323 [PMID: 11869690 DOI: 10.1016/

- S1074-7613(02)00280-7]
- 32 Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336 [PMID: 12612578 DOI: 10.1038/ni904]
- 33 Campbell DJ, Ziegler SF. FOXP3 modifies the phenotypic and functional properties of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 305-310 [PMID: 17380159 DOI: 10.1038/nri2061]
- 34 Ebert LM, Tan BS, Browning J, Svobodova S, Russell SE, Kirkpatrick N, Gedye C, Moss D, Ng SP, MacGregor D, Davis ID, Cebon J, Chen W. The regulatory T cell-associated transcription factor FoxP3 is expressed by tumor cells. *Cancer Res* 2008; 68: 3001-3009 [PMID: 18413770 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5664]
- 35 Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4<sup>+</sup> regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J Immunol Methods* 2007; 319: 41-52 [PMID: 17173927]
- 36 Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, Szot GL, Lee MR, Zhu S, Gottlieb PA, Kapranov P, Gingeras TR, Fazekas de St Groth B, Clayberger C, Soper DM, Ziegler SF, Bluestone JA. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4<sup>+</sup> T reg cells. *J Exp Med* 2006; 203: 1701-1711 [PMID: 16818678 DOI: 10.1084/jem.20060772]
- 37 Vildózola Gonzales H, Salinas JL. [Natural history of chronic hepatitis B virus infection]. *Rev Gastroenterol Peru* 2009; 29: 147-157 [PMID: 19609330]
- 38 Yang GL, Xu LM, Yao HY, Wang HS, Jiang XL, Li W, Wang M, Zhou BP. [Association between CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and serum transforming growth factor beta 1 in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2009; 17: 831-834 [PMID: 19958642]
- 39 潘宗琴, 吕红, 胡世芸, 陈宇, 庄勤建, 徐林, 姚新生, 肖政, 邱隆敏. 外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞与HBV携带者的相关性的Meta分析. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3124-3131
- 40 Franzese O, Kennedy PT, Gehring AJ, Gotto J, Williams R, Maini MK, Bertolotti A. Modulation of the CD8<sup>+</sup>-T-cell response by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in patients with hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 3322-3328 [PMID: 15731226 DOI: 10.1128/JVI.79.6.3322-3328.2005]
- 41 Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094 [PMID: 14697813 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15108-2]
- 42 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 [PMID: 15791617 DOI: 10.1002/hep.20649]
- 43 Yang G, Liu A, Xie Q, Guo TB, Wan B, Zhou B, Zhang JZ. Association of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells with chronic activity and viral clearance in patients with hepatitis B. *Int Immunol* 2007; 19: 133-140 [PMID: 17182968 DOI: 10.1093/intimm/dxl130]
- 44 Aalaei-Andabili SH, Alavian SM. Regulatory T cells are the most important determinant factor of hepatitis B infection prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2012; 30: 5595-5602 [PMID: 22781305 DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.063]
- 45 Carotenuto P, Artsen A, Osterhaus AD, Pontesilli O. Reciprocal changes of naïve and effector/memory CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in chronic hepatitis B virus infection. *Viral Immunol* 2011; 24: 27-33 [PMID: 21319976 DOI: 10.1089/vim.2010.0067]
- 46 Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghraieb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003; 77: 68-76 [PMID: 12477811 DOI: 10.1128/JVI.77.1.68-76.2003]
- 47 Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 23-61 [PMID: 18039107 DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100230]
- 48 Yousfi N, Hattaf K, Tridane A. Modeling the adaptive immune response in HBV infection. *J Math Biol* 2011; 63: 933-957 [PMID: 21234570 DOI: 10.1007/s00285-010-0397-x]
- 49 Qin CX, Gao HW, Zhang Y, Gao L, Jia F, Zou YH, Yang XQ, Cuo XQ. [The frequency and function of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cell in patients with acute hepatitis B]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2009; 25: 1029-1031 [PMID: 20104679]
- 50 福军亮, 徐东平, 赵平, 陈黎明, 张晖, 周春保, 姚金霞, 荣义辉, 王福生. 急性慢性乙型肝炎患者外周血调节性T细胞鉴定与临床意义分析. *中华医学杂志* 2006; 86: 1522-1525

#### 同行评价

本文总结了近年来有关CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tregs与不同HBV感染状态关系研究进展, 并指出目前相关研究存在一定缺陷, 条理清楚, 有一定的应用价值。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

