

• 综述 •

调节性 T 细胞与慢性感染性疾病

张莹 综述 姚咏明 审校

近年来,随着细胞及分子免疫学等相关学科的飞速发展,对 T 细胞及其亚群功能与作用机制的研究也日渐深入。近年来,调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的效应和意义受到了高度关注,它作为一个具有调节功能的成熟 T 细胞亚群,参与了自身免疫性疾病、移植耐受、肿瘤免疫、微生物感染等发病过程^[1],本文拟重点介绍 Treg 在慢性感染性疾病中的作用及其机制的研究进展。

1 调节性 T 细胞生物学特性

Treg 的分类标准不一,目前多依据其发育、特异性及作用机制分为天然 Treg 与获得性 Treg。获得性 Treg 是由成熟 T 细胞在外周淋巴组织中接触特异性抗原或在免疫抑制因子作用下活化而诱导产生的,如 Tr1、TH3。CD4⁺、CD25⁺ Treg 是目前研究较为深入的天然 Treg,当未成熟淋巴细胞在胸腺中经历阳性选择和阴性选择时,对自身主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子/抗原肽具有高亲和力 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)的 CD4⁺ T 细胞被“部分活化”后,表达 CD25 分子进而发育而成^[2]。在正常人和小鼠外周血和脾组织的 T 细胞中占 5%~10%^[3]。Treg 具有免疫无反应性和免疫抑制性两大特性。免疫无反应性表现在对高浓度白细胞介素(interleukin, 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;免疫抑制性则主要指介导对 CD4⁺/CD8⁺ 淋巴细胞的非特异性抑制效应。

近年来,许多具有免疫调节作用的淋巴细胞也都被称作“Treg 细胞”,如小鼠皮肤上皮的 $\gamma\delta$ 细胞、

CD8⁺ T 细胞和自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)等。但它们只通过分泌细胞因子发挥免疫调节作用,类似于辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)的功能亚群,而非独立的调节性细胞系。

在感染性疾病中,Treg 的抑制活性主要通过膜表面分子如 T 淋巴细胞毒性相关抗原-4 等诱导的细胞接触抑制反应^[4]、抑制性细胞因子如 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)介导的细胞因子分泌等多种方式实现^[5]。其中叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3)基因及蛋白产物的表达状况直接影响着 Treg 表型及功能活性的发挥^[6],目前关于 Foxp3 确切调节机制尚未阐明。

影响 Treg 发育、存活及功能发挥的因素很多,除基因异常所决定的机体对外界因素易感及耐受性之外,环境因素包括化疗药物、电离辐射、微生物感染等也起着重要的作用。其可能机制涉及胸腺选择的影响、抗原因素及树突状细胞的诱导、细胞因子微环境及共刺激分子作用等多个方面。许多证据表明,天然 Treg 除对自身抗原反应之外,对外来微生物抗原亦发生反应,而多数情况下天然 Treg 参与慢性炎症过程^[7],其作用效果还受到不同炎症阶段、不同病原体量、宿主基因型及免疫状态以及合并症或伴随感染等多种因素的影响。因此,如何准确地把握 Treg 的调节特性,充分利用其有益的方面实现对免疫功能的调节是值得关注的重要问题。

2 Treg 在慢性感染性疾病中的作用

感染性疾病的发生、进展及结局不仅取决于病原体的种类、数量、毒力,宿主的免疫功能状态即抗感染能力是另一决定性因素。在慢性感染性疾病中,如何实现抗感染免疫与免疫病理损伤之间的平衡是一个复杂的调节过程。在长期的进化过程中,慢性感染的病原体之所以能在宿主体内长期存在,说明其与它们的宿主已经互相适应。因此,慢性感染不能简单认为是机体未能产生足够的免疫反应,其实是病原体与宿主间相互“妥协”、相互适应的结果。研究提示,Treg 的关键作用在于调控病原体诱

收稿日期:2006-04-24

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973 项目,2005CB522602);
国家杰出青年基金项目(30125020)作者单位:100037 北京市,解放军总医院第一附属医院(原解放军第
304 医院)烧伤研究所基础部作者简介:张莹,女,1973 年 9 月生,河北省涿州市人,医学硕士,主治医师,
通讯作者:姚咏明,E-mail: c_ff@sina.com

导的有效 T 细胞应答与导致严重炎症及组织破坏的过度 T 细胞反应之间的平衡,即调节抗感染免疫与免疫病理损害间的平衡,其作用概括为以下两方面。

2.1 维持对病原体的伴随免疫 伴随免疫是一些微生物感染性疾病的特点,其常见临床免疫状态是非消除性免疫,即感染诱导的免疫力不能完全或完全不能清除已经建立寄生的病原体。正因为相应微生物在宿主体内的长期存在,才使得机体对这些微生物再次感染具有免疫力。现有资料表明,Treg 和效应 T 细胞之间的平衡使微生物得以在慢性感染部位长期存在,移除或减少 CD4⁺CD25⁺Treg 可以增强对多种病原体(如细菌、病毒、真菌和胞内寄生虫等)的抗感染免疫^[8],说明自然存在的 CD4⁺CD25⁺Treg 抑制了机体对入侵病原体的有效保护性免疫应答。在对大肠杆菌感染者的研究中发现,记忆性 CD4⁺T 细胞对大肠杆菌反应性低下,使感染通常维持终身并引起消化性溃疡,这些都与 CD4⁺CD25⁺Treg 的抑制作用有关。

2.2 限制免疫应答引起的过度病理损伤 Treg 既能促使病原体持续存在,也可对宿主有益,能抑制过度抗病原体的免疫应答引起的病理损害,这主要取决于 Treg 介导的 Th 的 Th1/Th2 极化状态。Th1 细胞主要释放干扰素- γ 、IL-2 和肿瘤坏死因子- β ,诱导 I 型应答,用于激活巨噬细胞、中性粒细胞等发挥细胞毒及吞噬效应,介导细胞免疫;Th2 主要释放 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等,介导 II 型应答,促进 B 细胞释放 IgG、IgA、IgE,产生体液免疫。正常状态下,肠道通过多种免疫耐受机制包括 Treg 的主动抑制效应及 IL-10、TGF- β 介导的抑制反应纠正 Th1/Th2 之间的偏离^[9],阻止炎症肠病的发生,并可逆转已形成的肠道炎症。研究发现,在 Th1 或 Th2 细胞增强的黏膜炎症中,Treg 的数量及分泌细胞因子明显减少,而缺少 CD4⁺CD25⁺Treg 的小鼠对肠道共生菌群产生高反应性,引起严重的自身反应性肠炎。由此可见,CD4⁺CD25⁺Treg 主要降低过度抗病原体免疫,从而抑制对宿主异常的免疫病理损伤。许多慢性感染性疾病中都存在这些变化,例如眼部小剂量单纯疱疹病毒感染后,CD4⁺CD25⁺Treg 增加抑制 CD4⁺T 细胞,继而保护器官免于病理损害。

在慢性感染中,抑制性细胞因子尤其是 IL-10 和 TGF- β 的产生可能与免疫反应的调节有关,推测这些细胞因子能下调过强的免疫应答和病理损伤^[10]。多项研究证实,在感染性疾病中 TGF- β 产

生较多,是维持感染局部 Treg 存活及增殖的重要细胞因子,许多病原体甚至可以通过其感染的靶细胞直接引发 TGF- β 生成。目前关于 IL-10 在感染免疫中的作用机制及应用研究引起了许多学者的关注,主要由于其在 Treg 调节过度免疫病理损害过程中所起的关键作用。

3 Treg 与病原体感染

近年来,Treg 在不同动物感染模型和人类感染性疾病中的作用报道日渐增加,这些观察主要集中在对病毒、细菌、真菌及寄生虫等方面^[11]。

3.1 Treg 与细菌感染 事实上,天然 Treg 的主要功能是介导对免疫损伤相关信号的反应,进而减轻组织损伤,其典型例证是 Treg 参与胃肠道内环境稳态的维持。机体通过多种免疫机制使肠腔中存在的 400 余种肠道共生菌及病毒等抗原性成分处于免疫耐受状态。当机体免疫功能失调时,肠道共生菌包括霉菌及病毒都可能引发炎症性肠病。此类报道目前较多,结果表明天然 Treg 在炎症损伤方面发挥着关键调节作用,其缺乏将导致严重炎症损伤,而过继转移 Treg 将可以阻止疾病的发展。

Treg 调节内环境稳定方面的作用不仅限于肠道,还表现在肺、肝、皮肤及眼等部位。在多种外源性细菌感染中,通过该机制也可以实现对宿主的有益作用,以维持对再感染的免疫力及防止过度炎症损伤。从百日咳杆菌感染鼠的肺组织中分离得到 Treg,它可分泌 IL-10、IL-5(在某些情况下分泌 TGF- β),但不产生干扰素- γ 、IL-2 和 IL-4,在体内限制保护性 Th1 细胞反应。据报道,未成熟树突状细胞活化的 T 细胞优先分化为 Treg 细胞,这一机制也有利于百日咳杆菌抑制 Th1 反应^[12]。而从慢性幽门螺杆菌感染患者中分离的 CD4⁺CD25⁺Treg 可抑制幽门螺杆菌抗原特异性 T 细胞反应^[13]。

3.2 Treg 与原虫感染 有人用硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)感染小鼠,发现感染后 CD4⁺CD25⁺Treg 迅速聚集到感染的真皮组织,抑制机体有效清除病原体的免疫反应。同时观察到,CD4⁺CD25⁺Treg 通过限制对感染部位免疫应答的敏感性来下调过度的免疫应答,导致病原体长期存在。在日本血吸虫感染及结核病中发现也存在伴随免疫现象,这些现象的出现均与 CD4⁺CD25⁺Treg 维持部分或伴随的免疫力相关。当移除 CD4⁺CD25⁺Treg 后可明显增强免疫效应,能彻底清除感染的硕大利什曼原虫,但是这种完全清除效应将导致伴随

免疫的丧失,即可导致对同一种病原体的再感染。

慢性感染性疾病中,严重联合免疫缺陷病小鼠硕大利什曼原虫感染是 Th1/Th2 分化的典型模型^[14]。表现为在不同的疾病背景下,Treg 细胞能够通过影响 Th1/Th2 极化进而调节免疫反应向有利或有害的方向发展。另外有研究表明,在血吸虫感染免疫应答自然转归过程中,感染急性期呈 Th1 优势应答;而随着感染的慢性化,出现 Th2 优势应答。虽然其中也存在 Th1 向 Th2 漂移现象^[15],但这种漂移现象与 Treg 的关联程度还有待进一步阐明。

3.3 Treg 与病毒感染 许多病毒感染,尤其是持续性感染,都可以抑制免疫反应的一种或几种功能,诱导宿主耐受的机制包括克隆清除、无反应、忽视或抑制等。有资料证实,Treg 在病毒感染诱导的免疫抑制中起重要作用,不仅是在慢性持续性感染,而且在急性感染中也是如此。

在鼠的急性单纯疱疹病毒感染模型中,发现感染之前去除 CD4⁺CD25⁺Treg,病毒特异性 CD8⁺和 CD4⁺T 细胞反应增强 2~3 倍。在反应的急性期和记忆阶段,Treg 均可影响 CD8⁺T 细胞反应的程度^[16]。有研究认为,丙型肝炎病毒感染病人外周循环中 CD4⁺CD25⁺Treg 数目较正常增多,与病毒特异性 CD8⁺T 细胞功能受损及丙型肝炎病毒的持续性感染有关^[17]。体内实验中清除 Treg 将增强抗原特异性 CD8⁺T 细胞反应。另据报道,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的病程进展以及病毒复制的活化与 CD4⁺Treg 细胞数量增加有关^[18],清除外周血单个核细胞 Treg 亚群可以增强抗-HIV CD4⁺T 细胞反应。此外,体外实验显示对绝大多数 HIV 感染者,天然 Treg 对 HIV 特异性 CD4/CD8⁺T 细胞反应的抑制效应依赖于细胞间接触而不依赖于细胞因子作用^[19]。

3.4 Treg 与真菌感染 真菌感染多发生于机体免疫功能低下的情况下,如器官移植长期使用免疫抑制剂或肠道菌群失调致二重感染时,因此恢复或增强免疫反应仍然是抗真菌治疗的基本原则。目前关于 Treg 在真菌感染中的作用机制研究较多地集中在肠道真菌感染所致炎性肠病及造血干细胞移植的病人。

真菌感染的机制与细菌感染颇为相似:通过树突状细胞表面的受体识别不同类型真菌感染信息,影响细胞因子产生及共刺激分子表达,激活 Treg 继而活化 Th1/Th2 反应,从而影响感染的结局。而在血液系统恶性肿瘤或行造血干细胞移植患者中,一旦发生真菌感染其预后通常很差。

4 Treg 在慢性感染性疾病中的应用前景

Treg 参与了机体对几乎所有感染性病原体的免疫反应,是感染“活化”了 Treg^[7]。在人与小鼠的多种慢性感染性疾病中,减少 Treg 将有利于病原体的清除,增强对病原体的防御能力;但伴随着组织损伤及对再感染免疫力的丧失,同时造成对持续存在的其他病原体无效清除,随之可能带来更严重的甚至是致命性免疫病理反应。Treg 增加伴随着清除病原体功能的下调,抑制有效的免疫反应导致疾病发生及蔓延甚至致命。

总之,移除天然 Treg 或作用于与 Treg 活性相关的分子包括 T 淋巴细胞毒性相关抗原-4、TGF- β 、IL-10 及糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体都将有效地调控慢性炎症反应过程^[20]。当发生过度病理损害时,诱导或活化天然 Treg 不乏为一种有效的治疗策略^[21]。虽然 Treg 在临床疾病的防治研究上如疫苗的制备等方面已经取得了一定进展,但如何达到维持伴随免疫与避免病理损害之间的平衡,最大限度地发挥并利用其有益作用正是目前面临的最大挑战。深入了解 Treg 与慢性感染性疾病的关系及机制将为临床防治慢性感染性疾病提供新思路。

参考文献

- [1] Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116:949-959.
- [2] Jonuleit H, Schmitt E. The regulatory T cell family, distinct subsets and their interrelations. *J Immunol*, 2003, 171:6323-6327.
- [3] Shevach EM. CD4⁺CD25⁺ suppressive T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2: 389-400.
- [4] Stassen M, Schmitt E, Jonuleit H. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and infectious tolerance. *Transplantation*, 2004, 77:S23-S25.
- [5] Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, et al. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells prevent graft rejection; CTLA-4 and IL-10-dependent immuno-regulation of alloresponses. *J Immunol*, 2002, 168:1080-1086.
- [6] Yagi H, Nomura T, Nakamura K, et al. Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Int Immunol*, 2004, 16:1643-1656.
- [7] Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol*, 2005, 6:353-360.
- [8] Belkaid Y. The role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells

- in Leishmania infection. *Exp Opin Biol Ther*, 2003, 3,875-885.
- [9] Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cell. *Nat Immunol*, 2005, 6,338-344.
- [10] McGuirk P, Higgins SC, Mills KH. Regulatory cells and the control of respiratory infection. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2005, 5;51-55.
- [11] Mills KH. Regulatory T cells; friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol*, 2004, 4; 841-855.
- [12] McGuirk P, McCann C, Mills KH, et al. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells; a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by bordetella pertussis. *J Exp Med*, 2002, 195; 221-231.
- [13] Raghavan S, Holmgren J. CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells regulate pathogen induced inflammation and disease. *Immunol Med Microbiol*, 2005, 44;121-127.
- [14] Capron A, Dombrowicz D, Capron M. Helminth infections and allergic diseases; from the Th2 paradigm to regulatory networks. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2004, 26;25-34.
- [15] Wilson MS, Maizels RM. Regulatory T cells induced by parasites and the modulation of allergic responses. *Chem Immunol Allergy*, 2006, 90;176-195.
- [16] Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, et al. CD4⁺CD25⁺ T cell regulate virus-specific primary and memory CD8⁺ T cells response. *J Exp Med*, 2003, 198;889-901.
- [17] Mondelli MU, Barnaba V. Viral and host immune regulatory mechanisms in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 118;327-331.
- [18] Aandahl EM, Michaelsson J, Moretto WJ, et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell control T cell response to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virus*, 2004, 78;2454-2459.
- [19] Weiss L, Donkova-Petregini V, Caccavelli L, et al. Human immunodeficiency virus-driven expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells which suppress HIV-specific CD4⁺ T cell responses in HIV-infected patients. *Blood*, 2004, 104;3249-3256.
- [20] Stephens GL, McHugh RS, Whitters MJ, et al. Engagement of glucocorticoid- induced TNFR family-related receptor on effector T cells by its ligand mediates resistance to suppression by CD4⁺CD25⁺ T cell. *J Immunol*, 2004, 173;5008-5020.
- [21] Maizels RM. Infections and allergy-helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17;656-661.

(上接第 361 页)

- [9] Kay E, Humair B, Denervaud V, et al. Two GacA-dependent small RNAs modulate the quorum-sensing response in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2006, 188;6026-6033.
- [10] Xavier KB, Bassler BL, Lux S. Quorum sensing more than just a numbers game. *Curr Opin Microbiol*, 2003, 6;191-197.
- [11] Vuong C, Gerke C, Somerville GA, et al. Quorum-sensing control of biofilm factor in *staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis*, 2003, 188;706-718.
- [12] Taga ME, Bassler BL. Communication among bacteria. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2003, 100 (Suppl 2); 1549-1554.
- [13] Ben Jacob E, Becker I, Shapira Y, et al. Bacterial linguistic communication and social intelligence. *Trends Microbiol*, 2004, 12; 366-372.
- [14] Strurme MHJ, Kleebezem M, Nalayama J, et al. Cell to cell communication by autoinducing peptides in grampositive bacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2002, 81; 233-243.
- [15] Camilli A, Bassler BL. Bacterial small-molecule signaling pathways. *Science*, 2006, 311; 1113-1116.
- [16] Xavier KB, Bssler BL. Interference with AI-2-mediated bacterial cell-cell communication. *Nature*, 2005, 437; 750-753.
- [17] Rassa RB, Lannuzzo JR, Levine DR, et al. Bacterial communication ("quorum sensing") via ligands and receptors; a novel pharmacologic target for the design of antibiotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312; 417-423.