

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞与肿瘤及器官移植研究进展^{*}

姜南阳 综述,宋述安,王剑冰,荆琰优,姜 涛,朴大勋[△]审校(哈尔滨医科大学附属第一医院
结直肠外科 150001)

【关键词】 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞; 肿瘤; 器官移植; 程序性细胞死亡受体 1; 免疫

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)09-1312-02

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞是新近发现的一种抑制机体疾病的一种调节性 T 细胞。CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞可以调节机体 T 细胞稳态,抑制机体免疫耐受、肿瘤增殖和转移、控制感染及移植免疫耐受等作用,是肿瘤进展和转移的重要标志。转录因子叉头(Foxp3⁺)的表达在 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的发育、成熟及发挥抑制功能过程中起重要作用,是其重要的标志物。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞在各种肿瘤及免疫耐受和器官移植排斥反应中都有不同程度的表达,所以近年来对该类型 T 细胞的研究不断增加。本文根据近年来对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞研究进行总结,进一步了解其对肿瘤和器官移植的影响,为肿瘤的诊断和治疗及器官移植提供更有力的理论支持。

1 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞来源及功能

Sakaguchi 等^[1]于 1995 年首先在动物小鼠试验中注入 CD4⁺CD25⁺T 细胞,可以抑制注入的 CD4⁺CD25⁻T 细胞所引起的自身免疫性疾病,从而确定了 CD4⁺CD25⁺T 细胞具有免疫抑制功能,可以防止自身免疫性疾病发生。后来,大量研究发现,CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞包括胸腺衍生的 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞和外周诱导 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞,均分泌抗炎细胞因子如转化生长因子(TGF)、干扰素(IFN)和白细胞介素-10(IL-10)来抑制自身免疫反应对机体的损害作用^[2]。所以在稳定的内环境中起维持自身免疫耐受的机制中,除 Th1、Th2、Th17 及其他一些调节性 T 细胞外,CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞是不可或缺的主要部分。

随着 Foxp3 作为控制调节性 T 淋巴细胞关键的特异性转录因子发现,研究者们才开始真正对调节性 T 淋巴细胞进行研究。多种转录调节蛋白(如共抑制因子、转录因子、共激活因子、染色质重建因子及组蛋白等)通过与 Foxp3 形成复合体来特异性调节调节 T 淋巴细胞的转录及功能,同时也是 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的关键标志物^[3]。目前 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺的 T 淋巴细胞被视为主要的调节性 T 细胞^[4-5]。从而 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞就特征性与活化的 CD4⁺T 淋巴细胞区分开来^[6]。此外,调节性 T 淋巴细胞 Foxp3 在 B 淋巴细胞和 Th 细胞中也有发现,并对其有很大帮助,从而增加了抗体产生,增强了机体的免疫机制^[7-8]。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞在一定程度上可以引起肿瘤免疫逃逸、增强机体的免疫抑制作用,减弱机体的自身免疫性疾病、增加器官移植的成功率。

2 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞与肿瘤的关系

肿瘤免疫系统的监视功能在局部微环境内不断下降而引

起大多数肿瘤及癌症发生、发展和浸润性变化,在此过程中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞和浸润性 T 淋巴细胞减少及免疫无能起关键性作用^[9]。抑制其他肿瘤免疫细胞,包括自然杀伤(NK)细胞、NK T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞(DC)等^[10]。大量研究表明,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞活性的抑制和肿瘤特异性 T 淋巴细胞死亡的增加受肿瘤表面程序性凋亡分子受体 PD-L1(PD-L1)的影响。在肿瘤细胞发挥诱导凋亡和免疫逃逸中,具有缺陷的幼稚 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞在 PD-L1 的影响下转化为具有功能的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞,从而使肿瘤细胞对 T 细胞抑制功能的抵抗作用增加^[11]。在肿瘤的恶性积液,同样具有功能的 CD4⁺CD25⁺CD45RA⁺Foxp3⁺T 细胞是在 PD-L1 作用下由缺陷的幼稚 CD4⁺CD25⁻CD45RA⁻Foxp3⁻T 细胞转化而来的,发挥肿瘤的免疫逃逸反应^[12]。

大量研究表明,在众多的小鼠肿瘤模型中,CD4⁺CD25⁺调节性 T 淋巴细胞数量增加是肿瘤细胞发展和发生转移的重要标志,同时,抗肿瘤免疫反应是因为这些淋巴细胞减少或缺失而产生的^[13]。同样,在癌症患者体内 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞数量也增多,并有助于抑制免疫反应。如在胃癌患者机体中,肿瘤衍生的转化生长因子 β 1(TGF- β 1)对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞起重要调节作用,与正常组织相比,胃癌组织中 TGF- β 1 水平相对较高,在胃癌患者周围血清中 TGF- β 1 水平相对也较高^[14-15]。TGF- β 1 水平及其对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞的作用,与胃癌的进展和转移也有重要作用。在结直肠癌中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞的功能和数量受 IL-2 和 IL-10 及 TGF- β 1 的影响,同时局部微环境的免疫耐受也受 IL-2、IL-10 和 TGF- β 1 的影响。在此过程中,Foxp3⁺也可以与其相作用来调节 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的数量,所以在结直肠癌中 IL-2 和 IL-10 对调节性 T 淋巴细胞起重要抑制作用,可以抑制 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞过度表达,从而在一定程度上可以抑制肿瘤的发展和转移^[16]。同样,在霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌和胰腺癌中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞也有不同的表达及功能。

3 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞与器官移植的关系

在器官移植中,机体对移植植物产生移植抗宿主病(GVHD),分为急性期、超急性期和慢性期。在此过程中,有多种免疫细胞参与,主要包括 DCs、B 淋巴细胞、抗原呈递细胞、CD4T 淋巴细胞及 CD8T 淋巴细胞等。但在同型异体排斥反应中主要是 CD4T 淋巴细胞和 CD8T 淋巴细胞参与^[17]。在实

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金重点项目(ZD201317)。

[△] 通讯作者,E-mail:piaodaxun@sina.com。

体器官移植中,同样存在着免疫耐受机制,试验表明,在外周免疫耐受过程中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞作为重要组成部分,可以抑制同种反应性 T 淋巴细胞及自身反应性 T 淋巴细胞的功能,是机体对自身和同种异体抗原产生免疫耐受的重要机制。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞数量增加可以表达 CD125 和分泌白细胞介素及 TGF-β1 等抑制排斥反应因子,从而增强机体免疫耐受^[18]。有研究表明,在肝脏移植中,通过门静脉反复、多次给予输注供体血液,可以明显减轻宿主的免疫排斥反应,促使外周 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞数量增加,诱导肝脏和移植植物形成大的嵌合体,增强机体的免疫耐受,维持移植植物在机体内的稳定^[19]。Zhang 等^[20]通过大鼠器官移植试验也表明,GVHD 的急性期排斥反应与宿主体内 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的数量减少有关。在同种异型造血干细胞移植中,通过窄频中波紫外线光疗可以增加 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的数量,从而治疗移植植物抗肿瘤免疫反应和 GVHD^[21]。由此可见,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞在器官移植中,无论是机体的排斥反应还是在增强机体的免疫耐受过程中都起相当重要的作用。同时,可以在一定程度上治疗 GVHD,延长移植物的存活时间。在自身免疫性疾病及炎症疾病中,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞也发挥相当重要的作用。大量研究表明,在自身免疫性肝病和自身免疫性 1 型糖尿病等,通过调节 IL-2 通道来改变 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的数量,从而影响自身免疫性疾病^[22-23]。Monteiro 等^[24]的试验表明,Foxp3 的表达影响不变的 NK T 淋巴细胞(iNKT),从而影响自身免疫性脑脊髓炎。Moreira-Teixeira 等^[25]进一步证实了 Foxp3 影响 iNKT 或通过诱导 TGF-β 来影响自身免疫性疾病。

综上所述,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞是 CD4T 淋巴细胞的组成部分,是机体免疫系统的重要组成部分。特别是在疾病患者的体内占有相当的比例。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞无论是在肿瘤及癌症患者体内,还是在患有自身免疫性疾病或炎症患者体内还是在已有器官组织移植患者体内都起重要免疫作用。在临床上,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞同样具有相当重要的作用,在肿瘤患者中,为肿瘤的免疫治疗,抑制肿瘤免疫逃逸提供了重要参考价值;在器官移植中,为抑制 GVHD,使移植植物能够较长时间存活提供了相应的治疗措施;在自身免疫性疾病中,为一些长期困扰在疾患中的患者提供了希望之路。所以,通过对 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的研究,对其进一步认识,为以后研究者们对一些疾病的研究提供了更好的理论依据,同时对以后肿瘤及癌症的诊断、免疫治疗和器官移植成功及自身免疫性疾病的治疗提供了更广、更宽的思路和方法。

参考文献

- [1] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. 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]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [2] Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30(6): 531-564.
- [3] Li B, Greene MI. Special regulatory T-cell review: FOXP3

biochemistry in regulatory T cells-how diverse signals regulate suppression[J]. Immunology, 2008, 123(1): 17-19.

- [4] Josefowicz SZ, Rudensky A. Control of regulatory T cell lineage commitment and maintenance [J]. Immunity, 2009, 30(5): 616-625.
- [5] Shevach EM. Mechanisms of Foxp3⁺ T regulatory cell-mediated suppression[J]. Immunity, 2009, 30(5): 636-645.
- [6] Samstein RM, Josefowicz SZ, Arvey A, et al. Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict[J]. Cell, 2012, 150(1): 29-38.
- [7] Linterman MA, Pierson W, Lee SK, et al. Foxp3(+) follicular regulatory T cells control the germinal center response[J]. Nat Med, 2011, 17(8): 975-982.
- [8] Hirota K, Turner JE, Villa M, et al. Plasticity of T(H)17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses[J]. Nat Immunol, 2013, 14(4): 372-379.
- [9] Jayshree RS, Sreenivas A, Tessy M, et al. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis[J]. Indian J Med Res, 2009, 130(3): 286-295.
- [10] Saksguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. Cell, 2008, 133(5): 775-787.
- [11] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [12] Zhao X, Ye F, Chen L, et al. Human epithelial ovarian carcinoma cell-derived cytokines cooperatively induce activated CD4⁺CD25⁻CD45RA⁺ naive T cells to express forkhead box protein 3 and exhibit suppressive ability in vitro [J]. Cancer Sci, 2009, 100(11): 2143-2151.
- [13] Tan W, Zhang W, Strasner A, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling[J]. Nature, 2011, 470(7335): 548-553.
- [14] Hawinkels LJ, Verspaget HW, van Duijn W, et al. Tissue level, activation and cellular localisation of TGF-beta1 and association with survival in gastric cancer patients[J]. Br J Cancer, 2007, 97(3): 398-404.
- [15] Hong S, Lee HJ, Kim SJ, et al. Connection between inflammation and carcinogenesis in gastrointestinal tract: Focus on TGF-beta signaling[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(17): 2080-2093.
- [16] Beyer M, Classen S, Endl E, et al. Comparative approach to define increased regulatory T cells in different cancer subtypes by combined assessment of CD127 and FOXP3 [J]. Clin Dev Immunol, 2011, 8(28): 734036.
- [17] Sagoo P, Lombardi G, Lechler RI. Relevance of regulatory T cell promotion of donor-specific tolerance(下转第 1334 页)

适当延长升减压时间至 25 min,加强宣教,指导正确的中耳调压方法,入舱前可使用呋嘛滴鼻剂,增加通畅性^[3-4]。减压病,减压速度过快,幅度过大,导致气体溶解度降低,形成气泡,造成血管气栓,一般很少在高压氧治疗中出现,只要加强重视即可。

2 结 果

本组患者治疗结果见表 1。痊愈患者 52 例(68.42%),好转患者 15 例(19.74%),无效患者 9 例(11.84%),总有效率为 88.16%。

表 1 本组患者治疗结果

疾病种类	n	痊愈(n)	好转(n)	无效(n)	有效率(%)
急性中毒	3	2	1	0	100.00
重型颅脑损伤	40	18	13	9	77.50
自缢	1	0	1	0	100.00
煤气中毒	32	32	0	0	10.00
合计	76	52	15	9	88.16

3 讨 论

高压氧治疗作为主要治疗方法,临床已普遍采用并广泛应用于急性中毒、溺水、烟熏、自缢性窒息、颅脑外伤、伤后脑功能障碍、有害气体中毒及急性脑水肿所致颅压升高等疾病治疗,效果显著。高压氧治疗作为综合治疗措施,可明显提高缺血缺氧性脑病、心肺复苏后脑功能障碍、药物中毒及骨折愈合不良等疾病的疗效。研究表明,高压氧治疗的功效包括促进气体弥散、改善缺氧、降低呼吸阻力、迅速解痉平喘。在保健功能方面,可以消除疲劳、提高工作效率;提高机体抵抗力、祛病防病;有助于美容养颜,减少皱纹;预防老年病发生;改善男子性功能;改善亚健康状态^[5-6]。

高压氧治疗的护理主要围绕高压氧舱的安全操作、带管患者入舱护理、输液护理、呼吸道护理、健康教育护理、心理护理、

不良反应护理等,采用连贯治疗。安全是高压氧治疗的基本原则,入舱前的安全检查、不良情况的预防、健康教育知识的指导都十分重要。患者的疗效与治疗时机、疗程也有关。危重症患者因为病情危重,预后不佳,医护人员承担着缓解和疏导家属心理的责任。要做好高压氧治疗护理工作,需要有高度的责任心、扎实的护理基础及熟练的高压氧舱操作技术,要把护理学和心理学结合使用,才能让患者得到满意的治疗效果。

参考文献

[1] Xie K, Yu Y, Huang Y, et al. Molecular hydrogen ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through reducing inflammation and apoptosis[J]. Shock, 2012, 37(5):548-555.

[2] 程海波. 高压氧对颅脑外伤患者术后认知功能障碍的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(6):140-141.

[3] Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, et al. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study[J]. Med Gas Res, 2012, 2(1):27-36.

[4] 方琴, 施丽琴, 汪瑞忠. 高压氧治疗脑出血术后患者疗效观察[J]. 中国现代医生, 2014, 52(1):150-152.

[5] Aunhachoke K, Bussaratid V, Chirachanakul P, et al. Measuring herpes zoster zoster-associated pain post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of life and healthcare utilization and costs in thailand[J]. Int J Dermatol, 2011, 50(4):428-435.

[6] 李亚鹏. 高压氧治疗小儿重症病毒性脑炎的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(6):722-723.

(收稿日期:2014-11-01 修回日期:2015-01-25)

(上接第 1313 页)

in solid organ transplantation[J]. Front Immunol, 2012, 3(2):184-189.

[18] Wing K, Yamaguchi T, Sakaguchi S. Cell-autonomous and-non-autonomous roles of CTLA-4 in immune regulation[J]. Trends Immunol, 2011, 32(9):428-433.

[19] Sayo Y, Chikako T, Oya H, et al. Regulatory T-cell activation among patients who displayed operational tolerance following intra-portal administration of Donor-Specific antigens in living donor liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2012, 44(2):560-564.

[20] Zhang Y, Zhao H, Bo L, et al. Total body irradiation of donors can alter the course of tolerance and induce acute rejection in a spontaneous tolerance rat liver transplantation model[J]. Sci China Life Sci, 2012, 55(9):774-781.

[21] Iyama S, Muease K, Sato T, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy ameliorates acute graft-versus-host disease by a mechanism involving in vivo expansion of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. Int J Hematol,

2014, 99(4):471-476.

[22] Xu HT, Xing TJ, Li H, et al. Association of T regulatory cells with natural course and response to treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B infection[J]. Chin Med J, 2012, 125(8):1465-1468.

[23] Garg G, Jennifer RT, Jennie HY, et al. Type 1 diabetes-associated IL2RA variation lowers IL-2 signaling and contributes to diminished CD4⁺ CD25⁺ regulatory t-cell function[J]. J Immunol, 2012, 188(9):4644-4653.

[24] Monteiro M, Almeida CF, Caridade M, et al. Identification of regulatory Foxp3⁺ invariant NKT cells induced by TGF-beta[J]. J Immunol, 2010, 185(4):2157-2163.

[25] Moreira-Teixeira L, Resende M, Devergne OA, et al. Rapamycin combined with TGF-beta converts human invariant NKT cells into suppressive Foxp3⁺ regulatory cells[J]. J Immunol, 2012, 188(2):624-631.

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-01-26)