

调节性 T 细胞在动脉粥样硬化发生机制中作用的研究进展

谭强, 郑国学, 郑江华

(川北医学院附属医院血管外科, 四川省南充市 637000)

[关键词] 调节性 T 细胞; 动脉粥样硬化; 发病机制; 免疫调节; 治疗策略

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是动脉血管壁的一种慢性炎症性病变,相关免疫机制参与其发生、发展过程。调节性 T 细胞(Treg)是一种具有独特免疫调节功能的 T 淋巴细胞亚群,大量证据表明,Treg 的数量变化和功能障碍与 As 的发病机制密切相关。文章简要阐述 Treg 在 As 发展中的作用机制,并介绍了 Treg 作为一种新型药物治疗靶点在预防和治疗 As 中的最新研究进展,以期对动脉粥样硬化性疾病的发生与防治提供新思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of regulatory T cells in the pathogenesis of atherosclerosis

TAN Qiang, ZHENG Guoxue, ZHENG Jianghua

(Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] regulatory T cells; atherosclerosis; pathogenesis; immunoregulation; therapeutic strategy

[ABSTRACT] Chronic inflammation plays an important role in the development of atherosclerosis (As). Immune response related mechanisms are involved in the process of arterial inflammatory disease. Regulatory T cell (T regulatory cells, Treg) is a T lymphocyte subset with unique immunomodulatory function. A great deal of evidence shows that the quantitative changes and dysfunction of Treg are closely related to the pathogenesis of As. This paper briefly describes and summarizes the mechanism of Treg in the development of As, and introduces the latest research progress of Treg as a new drug therapeutic target in the prevention and treatment of As, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of atherosclerotic diseases.

近年来,随着人们生活水平的提高,动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生率不断上升。研究发现,As 是大中型动脉内膜中膜以炎症细胞活化、脂质异常沉积和斑块形成为特征的慢性炎症性病变,可导致冠心病、外周动脉疾病和脑血管病,其常见的并发症为心肌梗死和中风,是全世界最常见的死亡原因。越来越多的证据表明,先天和适应性免疫反应的激活与 As 的发生和进展密切相关^[1]。研究证实,辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)、自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)、调节性 T 细胞(T regulatory cells, Treg)和 CD8⁺T 细胞都参与了 As 的发生发展^[2]。目前,Treg 介导的免疫反应正成为研究的热点,本文主要阐述 Treg 在 As 发生机制中作用的研究进展,并对近年来有关 Treg 治疗动脉粥样硬化性疾病的研究进行综述,以期帮助了解 As

的发生机制,并为未来开发出理想的以 Treg 为治疗靶点的临床药物提供新思路。

1 调节性 T 细胞概述

Treg 是 Th 细胞的一个特殊亚型,能够通过抑制免疫反应起到维持免疫平衡的作用。已经证实,Treg 与 As、肿瘤、自身免疫等相关。根据其发育来源的不同,Treg 可分为两大类:胸腺 Treg(tTreg)和外周诱导 Treg(pTreg/iTreg),而 tTreg 也经常被称为自然调节性 T 细胞(nTreg)^[3]。研究发现,Treg 能分泌白细胞介素 10(interleukin 10, IL-10)、IL-35 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)等抑制性细胞因子。此外,Treg 还表达一些与其功能相关的特征分子,包括叉头样/翼状螺旋转录

[收稿日期] 2019-10-07

[修回日期] 2020-02-06

[基金项目] 四川省卫生厅基金项目(10035);川北医学院附属医院院内基金项目(2020ZD012)

[作者简介] 谭强,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床研究,E-mail 为 1099383901@qq.com。通信作者郑江华,博士,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床研究,E-mail 为 zhengjianghua@126.com。

因子 (forkhead/winged helix transcription factor 3, Foxp3)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA4/CD152)、诱导型共刺激因子 (ICOS)、淋巴细胞活化基因 3 (the lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、CD80/CD86 和 CD25。目前为止,多种类型的调节性 T 细胞已被报道,其主要类型包括 $CD4^+CD25^+$ Treg、1 型调节性 T 细胞 (Tr1)、3 型辅助性 T 细胞 (Th3)、 $CD4^+LAP^+$ Treg、 $CD8^+$ Treg、 $T\gamma\delta$ Treg 等多种 Treg 亚群^[4]。最典型的 Treg 是 $CD4^+CD25^+$ Treg,它在免疫应答调节中起关键作用。

1.1 $CD4^+CD25^+$ Treg

$CD4^+CD25^+$ Treg 是由 Sakaguchi 等^[5]人首次报道,它是指高表达 CD25 分子 (IL-2 受体的 α 链) 的 $CD4^+$ T 细胞,其胞质中能特异性表达 Foxp3,是 Treg 发挥功能作用必不可少的调控因子。通常所说的 $CD4^+CD25^+$ Foxp3 Treg 主要是指 tTreg,除 Foxp3 外, Treg 还高表达 Helios、CTLA4、神经纤毛蛋白 1 (neuropilin-1)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)、半乳糖凝集素 1 (galectin-1)、IL-10 和颗粒酶 B。tTreg 以抗原特异性的方式激活,并以非抗原特异性的方式发挥抑制活性作用,它能够通过细胞因子依赖性机制分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- β 等多种抑制性细胞因子下调免疫应答;而且, tTreg 还通过潜伏期相关肽 (latency-associated peptide, LAP)、CD39 (外切核苷三磷酸二磷酸水解酶 1, ENTPD1) 和 CD73 (胞外 5'-核苷酸酶) 和胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 表现出细胞-细胞接触依赖性抑制,抑制自身反应性 T 细胞的增殖以及向 Th1、Th2 和 Th17 细胞的分化^[6];除此之外,研究表明, tTreg 细胞能通过多种途径诱导效应 T 细胞凋亡,例如,颗粒酶 B 能破坏效应 T 细胞膜的完整性^[7], Galectin-1 能直接诱导 T 细胞凋亡等^[8]。以上研究均显示, tTreg 细胞可以通过多种复杂的机制在细胞免疫中发挥抑制作用,目前关于 $CD4^+CD25^+$ Treg 的研究较多,但具体机制还有待进一步研究。

1.2 Tr1 与 Th3

iTreg 可以进一步分裂为两种不同的亚型,即产生 IL-10 的 Tr1 和产生 TGF- β 的 Th3,它们统称为 Foxp3-Treg。Tr1 细胞由 Groux 等人首次发现,当 Tr1 细胞被 IL-10 激活,能通过分泌高水平的 IL-10、中等水平的 TGF- β 来减轻载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠的免疫和炎症反应,从而减少斑块的

大小;此外,还可促进巨噬细胞 M1 表型向 M2 表型转化;在研究口服免疫耐受机制的过程中发现,口服低剂量抗原可诱导机体产生 TGF- β 、IL-4、IL-10 等细胞因子,进而诱导 $CD4^+$ Th 前体细胞分化为 Th3 细胞。当 Th3 细胞被激活时,会以抗原特异性的方式产生大量的 TGF- β 抑制 Th1 和 Th2 细胞的生长发育^[6]。

1.3 $CD4^+LAP^+$ Treg

Oida 等^[9]人首次发现潜伏相关肽 (latency-associated peptide, LAP) 表达于 $CD4^+$ T 细胞表面,并命名为 $CD4^+LAP^+$ T 细胞。LAP 是一种与 TGF- β 氨基末端非共价结合的前肽,两者结合后形成潜伏的非活性的复合体,在一定条件下, TGF- β 与 LAP 分离,变成具有活性的 TGF- β 并发挥生物效应。这表明 LAP 是决定 TGF- β 活性和表达的“开关分子”。随后, Gandhi 等^[10]人从外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 中分离出了 $CD4^+LAP^+$ Treg,发现该细胞与 Foxp3⁺Treg 特性不同,表明 $CD4^+LAP^+$ Treg 是一种新型的 Treg 细胞。一些研究表明,口服或鼻腔注射抗 CD3 抗体可诱导 $CD4^+LAP^+$ Treg 产生,从而以 TGF- β 依赖的方式抑制效应 T 细胞反应。此外,它还能使树突状细胞 (dendritic cell, DC) 诱导 Tr1 细胞分泌 IL-10,从而增强抗炎反应。当这些 Treg 亚群缺乏或出现功能障碍时,可能会损害外周耐受性,导致局部炎症,并促进 As 的促炎反应^[11]。

1.4 $CD8^+$ Treg

1970 年, Gershon 和 Kondo 发现了 $CD8^+$ Treg,通过体外诱导可以产生两个 $CD8^+$ Treg 亚组,即 $CD8^+CD28^+$ Treg 和 $CD8^+CD28^-$ Treg。人类的 $CD8^+$ Treg 主要是 $CD8^+CD28^-$ Treg。当前,大多数研究主要集中于此,并鉴定出三类 $CD8^+CD28^-$ Treg。其中, I 型细胞与树突状细胞直接接触,通过下调抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面共刺激分子 CD80 和 CD86 表达,从而影响 $CD4^+$ T 细胞的免疫应答; II 型细胞未观察到与 APC 的直接接触,而是通过分泌 IFN- γ 、IL-6 等细胞因子来发挥免疫抑制功能; III 型细胞通过分泌 IL-10 抑制效应 T 细胞功能^[12]。综上所述, $CD8^+$ Treg 在免疫学中起重要作用,对它的进一步研究可能为人类炎症性疾病、肿瘤、移植耐受和自身免疫性疾病提供新的治疗策略。

1.5 $T\gamma\delta$ Treg

$T\gamma\delta$ Treg 的功能与 Tr1 相似,可抑制幼稚 T 细胞的增殖和促炎细胞因子的分泌,从而抑制动脉粥样

硬化性疾病的发生发展^[13]。此外,这些细胞还在肿瘤免疫和自身免疫的调节方面发挥作用。

2 Treg 与动脉粥样硬化的关系

许多临床和动物实验表明,所有的 Treg 类型都介导免疫调节并能对 As 起到保护作用,而 Treg 数量的减少会加重 As 的发展。2006 年,Ait-Oufella 等^[14]人的实验发现,CD4⁺CD25⁺Treg 缺陷小鼠中 As 病变大小显著增加,首次证明了内源性 CD4⁺CD25⁺Treg 在 As 形成中具有保护作用。Mor 等^[15]人在 2007 年的研究提供了进一步的证据,将野生型(WT) Treg 转移到 ApoE^{-/-}小鼠体内,与对照组相比,主动脉粥样斑块明显减少。2013 年,Klingenberg 等^[16]人的实验结果显示 Foxp3⁺Treg 缺失导致小鼠斑块大小增加 2.1 倍。此外,Treg 的失衡也有助于 As 的发展。例如,Liu 等^[17]人研究发现,Th17/Treg 的失衡会增加斑块的不稳定性和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)的发生。总的来说,以上结果均表明 Treg 的数量及免疫调节功能与 As 的发展密切相关。那么,Treg 在 As 中发挥保护作用的具体机制可能有哪些呢?

3 Treg 抗动脉粥样硬化的作用机制

3.1 抑制效应 T 细胞功能

近几年,Treg 抗 As 作用的机制被广泛研究,其抑制效应 T 细胞功能的机制如下:①大多数致 As 的 T 细胞包括 Th1 和 Th17,Treg 能抑制 T 细胞分化为 Th1 和 Th17 亚型。②Treg 还通过细胞因子依赖性机制分泌 IL-10、IL-35 和 TGF- β 等抑制性细胞因子,抑制 As 的细胞免疫应答。IL-10 对 Th1 细胞、巨噬细胞、树突状细胞等具有免疫抑制作用;TGF- β 能抑制 As 斑块内炎症细胞的募集和激活,以及促进平滑肌细胞的增殖和存活、胶原的生物合成来增加斑块的稳定性,减轻 As 的发展^[18];IL-35 抑制 T 细胞的增殖、调节幼稚 T 细胞的活化、抑制促炎细胞因子的产生,从而防止 As 的发展^[19]。③IL-2 是第一个被分子克隆的细胞因子,是 T 细胞增殖以及效应 T 细胞和记忆细胞产生所必需的 T 细胞生长因子,Treg 能通过细胞间接触发挥免疫调节作用,降低 IL-2 水平,导致 CD4⁺CD25⁻效应 T 细胞增殖受阻,来达到预防 As 的效果。④Treg 通过细胞-细胞接触依赖性机制抑制自身反应性 T 细胞的增殖以及向 Th1、Th2 和 Th17 细胞分化,另外,其细胞表面表达的颗

粒酶还能破坏效应 T 细胞膜的完整性而影响其功能^[7]。

3.2 调节树突状细胞功能

树突状细胞是介导抗原特异性免疫耐受,促进 T 细胞活化的特异性免疫细胞,在某种程度上是 As 发展的关键因素。大量证据表明,As 血管壁中的树突状细胞含量显著增加,导致 As 病变内的炎症反应加重、斑块不稳定性增加^[20]。研究表明,在 As 病变中,树突状细胞和 Treg 之间存在负相关关系。Treg 除了通过产生 IL-10 和 TGF- β 等抑制树突状细胞的功能和成熟外,所表达的 CTLA4 和 LAG-3 等细胞表面分子也影响树突状细胞的功能。T 细胞上的 CTLA4 可以通过一种反式内吞作用从树突状细胞中攫取配体 CD80/CD86,从而下调共刺激分子 CD80/CD86 在人和小鼠树突状细胞的表达,阻断树突状细胞活化幼稚 T 细胞的能力^[21];此外,Forteza 等^[22]人的研究表明,CTLA4 与 CD80/CD86 连接可诱导树突状细胞表达一种叫吡哆胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)的免疫抑制分子,从而抑制 T 细胞的活化。LAG-3 是一种 CD4 同源基因,与主要组织相容性复合体(MHC) II 类分子高度亲合。LAG-3 与 MHC II 类分子结合后,可诱导免疫受体酪氨酸激活基序(ITAM)介导的抑制性信号通路,抑制树突状细胞成熟^[23]。然而,LAG-3 在树突状细胞及 Treg 上的作用仍有待进一步研究。综上所述,Treg 可通过分泌细胞因子、细胞表面分子及其配体抑制树突状细胞功能,来发挥抗 As 作用。

3.3 对巨噬细胞表型转化的作用

在 As 的发展过程中,巨噬细胞能根据微环境的变化而改变表型。研究发现,M1 型巨噬细胞具有致炎特性,表达 IFN- γ 和 IL-1 β 等促炎细胞因子,并产生蛋白水解酶,通过放大炎症反应增强斑块的不稳定性,从而导致 As 的发生。而 M2 型巨噬细胞具有抗炎特性,能分泌 TGF- β 和 IL-10 抑制 As 发展^[24]。Treg 能释放 IL-10 促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化,起到防止 As 发生的作用^[25]。典型的易损斑块是由大的坏死的脂质核心、薄的纤维帽、大量淋巴细胞和巨噬细胞以及少量的平滑肌细胞组成,巨噬细胞吞噬低密度脂蛋白转化为泡沫细胞增加 As 脂质核心,加重 As 病变,而活化的 M2 型巨噬细胞可促进胶原合成和平滑肌细胞(SMC)增殖增强斑块稳定性^[26]。Meng 等^[27]人的研究证明,在 ApoE^{-/-}小鼠易损的颈动脉斑块模型中,经 Treg 治疗后,ApoE^{-/-}小鼠 As 斑块中巨噬细胞和脂质的相对含量显著降低,而平滑肌细胞和胶原的含

量显著增加,斑块易损性指数下降近 50%。总之,Treg 能通过诱导产生 M2 型巨噬细胞来增强斑块的稳定性,从而降低斑块破裂的风险。

3.4 对胆固醇代谢的调节及泡沫细胞形成的作用

慢性高血脂会激活血管免疫反应,促进单核细胞向巨噬细胞分化并吞噬脂质,最终促进巨噬细胞源性泡沫细胞和 As 斑块的形成。氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)也可以被巨噬细胞吞噬后作为一种抗原肽提呈给 T 细胞,最终导致适应性免疫反应系统的激活和细胞毒性 Th1 免疫反应的启动。因此,调控巨噬细胞中胆固醇的流入和流出对 As 的预防具有重要意义^[28]。Klingenberg 等^[16]认为,Treg 通过高表达 IL-10 使 LDLR^{-/-}小鼠血清中极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)水平降低,间接抑制 As 发展。Lin 等^[25]研究证实,将 Treg 和巨噬细胞共培养后,可以通过下调 A 类清道夫受体(scavenger receptor class A,SR-A)和 CD36 表达抑制巨噬细胞内脂质蓄积,从而阻止巨噬细胞转化为泡沫细胞。单核细胞趋化因子 1(monocyte chemoattractant protein 1,MCP-1)能介导骨髓单个核细胞向外周血迁移。Subramanian 等^[29]人发现,Treg 可能通过抑制 MCP-1 的表达而阻止单核细胞迁移到病变处,这也对防止巨噬细胞源性泡沫细胞的形成和聚集有积极作用。综上所述,Treg 增加可以通过直接和间接作用显著降低胆固醇,从而减缓 As 的发生及发展。

4 靶向 Treg 在动脉粥样硬化防治中的策略

近年来,他汀类降脂药物是治疗 As 相关疾病最常用的药物。虽然这些药物在预防和治疗 As 疾病有效,但它们仍有一些不良影响,已证明长期服用他汀类药物会引起他汀类药物的不良反应,包括肌病(定义为肌肉疼痛或虚弱并伴有血肌酸激酶浓度大幅升高)、新发糖尿病,甚至可能还有出血性中风的风险^[30]。为此,我们迫切需要更安全、更有效的综合治疗策略。既然 As 不稳定性斑块的发展过程中效应 T 细胞和 Treg 之间的不平衡起了关键的作用,从而引发了一连串的炎症反应。因此,通过扩增 Treg 的数量和调节其免疫抑制特性,来靶向治疗 As 便成了一种潜在的治疗策略。

4.1 Treg 的过继转移和诱导扩展

综上所述,通过恢复或增加 Treg 的抑制能力,可以减缓 As 的发展。Treg 可以被体外刺激、扩增,

然后过继转移给患者。研究发现^[31],Treg 的过继转移或扩增可有效预防心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)在动物模型中的发生。例如,使用 IL-2、IL-2 的单克隆抗体来提高 Treg 的数量和功能,能减少初始 As 病变的形成,降低血脂水平,提高病变的稳定性;间充质干细胞(mesenchyma stem cell,MSC)是一种多能前体细胞,具有分化为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞的潜能。除了它们的再生特性外,MSC 还具有显著的免疫抑制潜力。MSC 能通过抑制树突状细胞的成熟和抗原提呈功能,降低自然杀伤细胞的增殖和细胞毒性,从而抑制先天免疫反应。此外,Kadle 等^[32]人实验发现,在缺氧或炎症条件下,MSC 增殖能力增强,且有更多典型 MSC 细胞表面标志物的表达。在 CD4⁺/异基因内皮细胞(EC)共培养中加入自体 MSC 可增加 Treg 的增殖,当 MSC 处于缺氧或炎症状态时,这种增殖作用进一步增强。

As 在一定程度上被认为是 ox-LDL、载脂蛋白 B(ApoB)、热休克蛋白 60(HSP60)等自身抗原所致的自身免疫性疾病^[33]。因此,应用 ox-LDL、HSP60 和 ApoB100 等 As 相关抗原,诱导抗原特异性 Treg 和耐受性树突状细胞的增殖,对小鼠 As 具有保护作用^[33]。研究证实^[34],在高胆固醇血症小鼠中,以 ox-LDL 或 HSP60 诱导的免疫耐受通过增加 TGF- β 、IL-10 和 Treg 的数量,能减轻小鼠 As;此外,连续皮下注射无佐剂的 ApoB100 肽可诱导小鼠产生特异性的 Treg 反应,从而预防 As 的进展。相关研究表明^[35],ApoB100 或 ApoB100 相关抗原(如 p210)以及 HSP60 相关的自身抗原已被定义为治疗性疫苗,并已用于高胆固醇血症小鼠的治疗评价中。以上数据均表明调节 Treg 数量的增殖是治疗 CVD 的一种有效治疗方法。而且,As 相关疫苗诱导 Treg 的增殖,为 As 的治疗开辟了一条新途径。

4.2 Treg 的药理学调节策略

近年来研究表明,多种调节 Treg 的药物对 As 的治疗在动物模型中取得了显著效果。Zeng 等^[36]人发现,霉酚酸酯(mycophenolate mofetil,MMF)可以有效影响树突状细胞的功能,降低其 CD40、CD80 和 CD86 等免疫共刺激分子的表达,并抑制 IL-12 的产生。他克莫司(FK506)和 MMF 的联合应用能显著增加 Treg 的数量,并促进 IL-10 和 TGF- β 的分泌,这提示 MMF 在治疗动脉粥样硬化性疾病中起积极作用;Charbonnier 等^[37]人的研究发现,哺乳动物的雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号转导调节 Treg 的分化和功能,雷帕霉素作为 mTOR 的抑制剂,具有免疫抑制活性,能诱导 Treg 增殖并耗竭效应 T 细

胞,提示其可作为一种新的免疫治疗方法应用于 CVD。此外,Zhou 等^[38]人实验表明,口服维生素 D3 能通过下调 Th17 细胞同时增加 Treg 细胞数量显著延迟关节炎的发作并降低其严重程度,这同样提示其可用于治疗 CVD。FTY720 (fingolimod) 是一种用于治疗多发性硬化症和多器官移植的新型免疫抑制剂,研究表明^[39],FTY720 通过抑制单核巨噬细胞向 As 病变的迁移来减轻 As 的发展,口服 FTY720 能增加 Treg 数量并抑制效应 T 细胞反应,在抑制 As 的早期发展方面显示出很大的益处。综上所述,Treg 的数量和免疫抑制活性的药理学调节可能为动脉粥样硬化性疾病的治疗提供有价值的选择。

4.3 应用抗体和细胞因子调节 Treg 的数量

IL-2 在 Treg 的发育、增殖和功能方面发挥重要的作用,补充 IL-2 能显著增加 Treg 数量,并显著抑制易患 As 小鼠的炎症发展^[40]。Klatzmann 等^[41]人证明,低剂量 IL-2 能通过选择性增殖 Treg 的数量抗 As,该方法已应用于系统性红斑狼疮的临床治疗;T 细胞通过 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别抗原,而这种受体与 CD3 分子密切相关,它们所形成的 CD3/TCR 复合物存在于所有 T 细胞的表面,参与抗原识别和信号转导。Ilan 等^[42]人研究表明,口服抗 CD3 单克隆抗体能通过诱导 CD4⁺LAP⁺Treg 增殖,抑制效应 T 细胞反应和 INF- γ 、IL-17 的产生,并增加 TGF- β 的数量以抑制 As 斑块的形成;糖蛋白 A 为主重复序列 (glycoprotein A repetitions predominant, GARP) 在某些 Treg 亚群的表面高度表达,而 TGF- β 的激活需要 GARP,在 TCR 刺激下,GARP 在 Treg 细胞膜表面,与 L-TGF- β 通过二硫键与非共价键结合形成复合体,促进 TGF- β 的活化和分泌,而整合素 α V β 8 能作用于 Treg 的 L-TGF- β /GARP 复合体调控 TGF- β 的释放^[43]。因此,促进 GARP 或整合素 α V β 8 的表达可以增强人 Treg 的免疫抑制功能,这是未来治疗 As 疾病的一个新方向。

4.4 Treg 在 As 治疗中的局限性

尽管有大量证据表明,Treg 在治疗动物免疫疾病方面有很好的效果,但在人体心血管疾病的效果和安全性方面仍存在一些局限性^[26]。第一,Treg 的转移受到体外增殖和纯化产率低的限制。第二,过继转移 Treg 的作用持续时间尚不具备充分的证据;诱导的 Treg 在输注后存活时间较短,Treg 在体外操作和输注后容易丧失表型,这将影响长期的治疗效果。第三,持续输注 Treg 可能会增加患癌和感染的风险。第四,在动物实验中取得的治疗效果是否适用于人类仍有待进一步研究证实。

综上所述,Treg 有较明确的抗炎及抗 As 作用,但在 As 发生发展过程中的具体作用机制仍有待进一步研究。可以明确的是,它在 As 的治疗中蕴含巨大的潜力。今后,应该更多地关注 Treg 细胞亚群在 As 疾病中的作用机制,以及对其具体分子机制进行研究,从而有针对性地开发出理想的治疗 As 疾病的药物。总之,基于增加 Treg 数量、增强 Treg 功能的实验性治疗方法,将成为应用于临床的新型抗 As 治疗方法,这为抗 As 的治疗提供新思路。

[参考文献]

- [1] Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4⁺ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B [J]. *Circulation*, 2018, 138(11): 1130-1143.
- [2] Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Somovilla-Crespo B, et al. Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5293.
- [3] Albany CJ, Trevelin SC, Giganti G, et al. Getting to the heart of the matter: the role of regulatory T-cells (Tregs) in cardiovascular disease (CVD) and atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2795.
- [4] Bocian K, Kiernozek E, Domagała-Kulawik J, et al. Expanding diversity and common goal of regulatory T and B cells. I: origin, phenotype, mechanisms [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2017, 65(6): 501-520.
- [5] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. 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]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [6] Chien CH, Chiang BL. Regulatory T cells induced by B cells: a novel subpopulation of regulatory T cells [J]. *Biomed Sci*, 2017, 24(1): 86.
- [7] Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism [J]. *J Immunol*, 2005, 174(4): 1783-1786.
- [8] Garín MI, Chu CC, Golshayan D, et al. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4⁺CD25⁺ T cells [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 2058-2065.
- [9] Oida T, Zhang X, Goto M, et al. CD4⁺CD25⁻ T cells that express latency-associated peptide on the surface suppress CD4⁺CD45RB^{high}-induced colitis by a TGF- β -dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2003, 170(5): 2516-2522.
- [10] Gandhi R, Fareh MF, Wang Y, et al. Cutting edge: human latency-associated peptide⁺ T cells: a novel regulatory T cell subset [J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 4620-4624.
- [11] Spitz C, Winkels H, Bürger C, et al. Regulatory T cells in atherosclerosis: critical immune regulatory function and therapeutic potential [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(5): 901-922.
- [12] Yu Y, Ma X, Gong R, et al. Recent advances in CD8⁺ regulatory T cell research [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8187-8194.
- [13] Kosten IJ, Rustemeyer T. Generation, subsets and functions of inducible regulatory T cells [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2015, 13(3): 139-153.

- [14] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice [J]. *Nat Med*, 2006, 12(2): 178-180.
- [15] Mor A, Planer D, Luboshits G, et al. Role of naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in experimental atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 893-900.
- [16] Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, et al. Depletion of FOXP3⁺ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis [J]. *Clin Invest*, 2013, 123(3): 1323-1334.
- [17] Liu ZD, Wang L, Lu FH, et al. Increased Th17 cell frequency concomitant with decreased Foxp3⁺ Treg cell frequency in the peripheral circulation of patients with carotid artery plaques [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(10): 1155-1165.
- [18] Frutkin AD, Otsuka G, Stempien-Otero A, et al. TGF- β 1 limits plaque growth, stabilizes plaque structure, and prevents aortic dilation in apolipoprotein E-null mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(9): 1251-1257.
- [19] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function [J]. *Nature*, 2007, 450(7169): 566-569.
- [20] Haddad Y, Lahoute C, Clément M, et al. The dendritic cell receptor DNGR-1 promotes the development of atherosclerosis in mice [J]. *Circ Res*, 2017, 121(3): 234-243.
- [21] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4 [J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-603.
- [22] Forteza MJ, Polyzos KA, Baumgartner R, et al. Activation of the regulatory T-cell/indoleamine 2,3-dioxygenase axis reduces vascular inflammation and atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 950.
- [23] Graydon CG, Balasko AL, Fowke KR. Roles, function and relevance of LAG3 in HIV infection [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(1): e1007429.
- [24] Peled M, Fisher EA. Dynamic aspects of macrophage polarization during atherosclerosis progression and regression [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 579.
- [25] Lin J, Li M, Wang Z, et al. The role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(5): 1208.
- [26] Ou HX, Guo BB, Liu Q, et al. Regulatory T cells as a new therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(8): 1249-1258.
- [27] Meng X, Li W, Yang J, et al. Regulatory T cells prevent plaque disruption in apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2684-2692.
- [28] Zhang M, Wu JF, Chen WJ, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54-64.
- [29] Subramanian M, Thorp E, Hansson GK, et al. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 179-188.
- [30] Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy [J]. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532-2561.
- [31] Abbas AK, Trotta E, Simeonov DR, et al. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(25): eaat1482.
- [32] Kadle RL, Abdou SA, Villarreal-Ponce AP, et al. Microenvironmental cues enhance mesenchymal stem cell-mediated immunomodulation and regulatory T-cell expansion? [J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0193178.
- [33] Bullenkamp J, Dinkla S, Kaski JC, et al. Targeting T cells to treat atherosclerosis: odyssey from bench to bedside [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(3): 194-199.
- [34] Grönberg C, Nilsson J, Wigren M. Recent advances on CD4⁺ T cells in atherosclerosis and its implications for therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 58-66.
- [35] Nilsson J, Lichtman A, Tedgui A. Atheroprotective immunity and cardiovascular disease: therapeutic opportunities and challenges [J]. *J Intern Med*, 2015, 278(5): 507-519.
- [36] Zeng Q, Yuan XY, Li W, et al. Effects of tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil (MMF) on regulatory T cells and co-inhibitory receptors in the peripheral blood of human liver allograft patients [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(3): 380-385.
- [37] Charbonnier LM, Cui Y, Stephen-Victor E, et al. Functional reprogramming of regulatory T cells in the absence of Foxp3 [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1208-1219.
- [38] Zhou L, Wang J, Li J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th17 cells through miR-124 mediated inhibition of IL-6 signaling [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 178.
- [39] Sun RZ, Fan Y, Liang X, et al. Rapamycin and FTY720 alleviate atherosclerosis by cross talk of macrophage polarization and autophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1010248.
- [40] Zhao TX, Kostapanos M, Griffiths C, et al. Low-dose interleukin-2 in patients with stable ischaemic heart disease and acute coronary syndromes (LILACS): protocol and study rationale for a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I/II clinical trial [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e022452.
- [41] Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(5): 283-294.
- [42] Ilan Y, Shailubhai K, Sanyal A. Immunotherapy with oral administration of humanized anti-CD3 monoclonal antibody: a novel gut-immune system-based therapy for metaflammation and NASH [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(3): 275-283.
- [43] Stockis J, Liénart S, Colau D, et al. Blocking immunosuppression by human Tregs in vivo with antibodies targeting integrin α V β 8 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(47): E10161-E10168.

(此文编辑 许雪梅)