

文章编号: 1001-6325(2022)12-1939-06

短篇综述

CD8⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在疾病中的研究进展

文李娜, 陈丽, 段瑞, 李芳*

(山西医科大学第二临床医学院 风湿免疫科, 山西 太原 030000)

摘要: CD8⁺ CD25⁺ Treg 具有抑制免疫反应和诱导免疫耐受作用。本文综述了 CD8⁺ CD25⁺ Treg 在恶性肿瘤、自身免疫性疾病及其他常见病如哮喘、过敏性疾病、2型糖尿病、子痫前期中的变化及相应的作用机制, CD8⁺ CD25⁺ Treg 在不同疾病中的变化不一致, 在恶性疾病中升高, 而在自身免疫性疾病中降低。进一步加深对 CD8⁺ CD25⁺ Treg 的认识将为疾病的防治及预后提供依据。

关键词: CD8⁺ CD25⁺ Treg; CD8⁺ Treg; 调节性 T 细胞; 自身免疫性疾病; 肿瘤

中图分类号: R59 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.12.1939

Progress of CD8⁺CD25⁺ regulatory T cells in diseases

WEN Li-na, CHEN Li, DUAN Rui, LI Fang*

(Department of Rheumatology and Immunology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: CD8⁺ CD25⁺ Treg can inhibit immune response and induce immune tolerance. This article reviews the changes and underlying mechanisms of CD8⁺ CD25⁺ Treg in pathogenesis of malignant tumors, autoimmune diseases and other common diseases such as asthma, allergic diseases, type 2 diabetes, and pre-eclampsia. The changes of CD8⁺ CD25⁺ Treg in different diseases are inconsistent, cell counting increased in malignant diseases but decreased in autoimmune diseases. Further understanding of CD8⁺ CD25⁺ Treg would support a basis for the prevention, treatment and improving prognosis of these diseases.

Key words: CD8⁺CD25⁺Treg; CD8⁺ Treg; regulatory T cells; autoimmune diseases; tumors

1 CD8⁺CD25⁺Treg 分型和作用机制

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)在外周免疫耐受性的产生和维持中起着重要作用^[1]。Tregs 数量和/或功能的缺陷可能是人类自身免疫性疾病潜在原因, 而 Tregs 的过度丰富又会阻碍对癌或病原体的免疫力。CD8⁺CD25⁺调节性 T 细胞作为 Treg 亚群之一, 与 CD4⁺CD25⁺Treg 一样, 在维持

机体免疫耐受和调节免疫反应中起着重要作用, 虽然在外周血中 CD8⁺CD25⁺Treg 的比例甚少, 但它的调节作用远远超过了 CD4⁺CD25⁺Treg^[2]。

从其产生的方式来说, CD8⁺CD25⁺Treg 可分为天然型和诱导型。天然型 CD8⁺CD25⁺Treg 存在于人的胸腺中, 与 CD4⁺CD25⁺人胸腺细胞有着相似的定位、表型、功能及作用机制^[2]。在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II

收稿日期: 2021-07-01 修回日期: 2021-12-08

基金项目: 山西省留学人员科技活动择优资助项目(晋财社[2018]123号); 山西省回国留学人员科研资助项目(2016-117)

*通信作者 (corresponding author): sunshine5670@hotmail.com

类基因缺陷的小鼠中也发现了具有调节特性 CD8⁺CD25⁺T 细胞, 它们经活化后不产生细胞因子, 但多表达表面 CTLA-4、GITR 和 Foxp3, 通过细胞接触机制来表达抑制活性。诱导型的 CD8⁺CD25⁺Treg 可通过抗原刺激诱导产生, 除了一些普通抗原外, IL-6、TGF-β、IL-33 也可诱导 CD8⁺CD25⁺Treg 细胞的产生, 通过 CTLA-4 介导的细胞间接触、诱导抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 产生耐受表型、产生细胞因子如 TGF-β 和 IL-10 等多种机制发挥免疫抑制作用。对 CD8⁺CD25⁺Treg 进行研究将有助于深入探索不同疾病的免疫抑制机制, 为疾病的免疫生物治疗提供依据。

2 CD8⁺CD25⁺Treg 在疾病的变化及作用机制

2.1 CD8⁺CD25⁺Treg 与恶性肿瘤

在肿瘤免疫中, Treg 细胞除了免疫调节外, 还参与了肿瘤的免疫逃逸导致肿瘤发生和复发^[3]。2.1.1 大肠癌 (colorectal cancer, CRC): Treg 细胞在 CRC 发展过程中有肿瘤促进作用, 去除 Treg 细胞可以引起抗肿瘤反应。CRC 患者血液及组织中 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg (CTLA-4⁺, GITR⁺) 水平升高, 继而产生 TGF-β1, 促进肿瘤进展。TGF-β1 在 CRC 的作用已有报道: 在 CRC 晚期, TGF-β1 通过控制转录因子 (如 ZEB1、ZEB2、Snail、Slug 和 Twist 等) 从而促进上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程; 另外, TGF-β1 还能刺激肿瘤细胞产生金属蛋白酶和 ECM 成分, 进一步促进肿瘤细胞的侵袭性和侵袭后肿瘤微环境的重建^[4]。这与 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 导致肿瘤分期和微侵袭状态进展的结论相一致。然而关于 Treg 细胞在结直肠癌发展过程中的动力学目前尚有争议, 认为疾病早期与晚期 Treg 细胞变化不一致。在结肠炎相关结肠癌 (colitis associated cancer, CAC) 小鼠模型中, CAC 早期血液和脾脏中 Treg 细胞显著减少, 而在肠系膜淋巴结 (mesenteric lymph nodes, MLNs) 的晚期检测到 Treg 细胞百分比增加, 且疾病早期 Treg 细胞的减少与预后相关^[5]。但关于 CD8⁺CD25⁺Treg 在疾病不同时期的变化目前尚没有相关报道。

2.1.2 恶性胸腔积液: TGF-β1 和 (或) IL-6 可诱导

CD8⁺CD25⁺Treg 的产生, 而在恶性胸腔积液中存在大量的 IL-6 和 TGF-β1, 因此这种环境有利于 CD8⁺CD25⁺Treg 的分化。有研究^[6]证实了 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 在肺癌外周血及其胸腔积液中表达上调, 且为影响预后的独立因素。提示在肺癌合并胸腔积液的患者中, TGF-β1 和 IL-6 通过诱导 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 的形成而进一步影响了疾病的进展。

2.1.3 肝癌 (hepatic cellular cancer, HCC): 既往已证实 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 在 HCC 中发挥着关键作用。而最近的一项研究^[7]显示, 在 HCC 患者外周血中 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺T 细胞与 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 细胞的比例均升高, 且与更差的预后标志物如甲胎蛋白、肝脏局灶病变更数正相关。提示 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺T 细胞与 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 一样均可作为 HCC 进展的生物标志物, 虽然具体的作用机制尚未明确, 但针对外周扩增的 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 的靶向治疗为肝癌的治疗提供了新思路。

2.1.4 前列腺癌: 在前列腺癌患者的肿瘤组织中也发现了具有很强抑制功能的 CD8⁺CD25⁺Treg, 通过细胞接触依赖和可溶性因子依赖机制发挥免疫抑制作用。值得注意的是, CD8⁺CD25⁺Treg 的免疫抑制能力可被 TLR8 信号逆转, 因此在前列腺癌的免疫治疗方面, Toll 样受体 8 (Toll-like receptors 8, TLR8) 配体可能是一个很好的选择, 通过 TLR8 配体操控 Treg 细胞功能可能有助于提高针对前列腺癌和其他恶性肿瘤疫苗的效力。

2.1.5 卵巢癌: 与良性卵巢肿瘤患者和健康对照组相比, 卵巢癌患者中有更高比例的 CD8⁺Treg 细胞。免疫抑制性 T 细胞标志物 CD25、CTLA-4 和 Foxp3 在这些细胞中表达上调, 且 Foxp3 水平与肿瘤分期呈正相关, 这表明 CD8⁺FoxP3⁺Treg 细胞有助于卵巢癌的进展, 突出了 CD8⁺FoxP3⁺Treg 细胞作为卵巢癌患者临床预后预测因子的作用^[8-9]。

2.2 CD8⁺CD25⁺Treg 与自身免疫性疾病

2.2.1 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA): 抗 CD3 mAb 能够持续改善胶原诱导性关节炎 (collagen induced arthritis, CIA) 小鼠的关节炎, 这是由于抗 CD3mAb 诱导了一群 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 以及增加了天然存在的 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 的比例, 且

诱导的 CD8⁺Treg 细胞可抑制 IL-17 和 IFN-γ 的产生^[10];这在随后的对 RA 患者研究中也得到了相同的结论,抗 CD3mAb 可诱导 RA 患者外周血中 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 形成,且通过接触依赖的方式抑制 Th17 的表达进一步限制炎性反应。与此一致的是,肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) II 激动剂 EHD 2-sc-MTNFR2 可以提高 CIA 小鼠体内 CD4⁺CD25⁺Treg 和 CD8⁺CD25⁺Treg 的数量,并且血液中 IL-10 水平升高,从而诱导抗炎反应,缓解关节炎^[11]。以上表明,CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 可以通过不同机制诱导抗炎性反应,针对 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 及细胞因子的治疗策略可能成为治疗各种自身免疫性疾病的新的有效方法。

2.2.2 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE): SLE 的发病可能与 CD8⁺CD25⁺Treg 的减少有关。在 SLE 患者外周血检测到 CD8⁺CD25⁺Treg 较健康人明显降低,且与肾损伤相关,并随着病情进展其比例降低愈加明显,但具体机制未进一步研究。在对儿童狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 伴重度蛋白尿患者静脉注射甲基强的松龙 (intravenous methylprednisolone, IVMP) 脉冲治疗中发现,IVMP 治疗恢复了 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ 和 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 细胞数量,以及外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 CD8⁺FoxP3⁺Treg 细胞内 IL-10 和颗粒酶 B 的更高表达,直接抑制 CD4⁺T 增殖并诱导 CD4⁺CD45RO⁺凋亡,降低了 PBMC 对核小体主要肽自身表位的 IFN-γ 反应。CD8⁺FoxP3⁺Treg 细胞在 IVMP 治疗后恢复,并发挥至关重要的免疫调节作用来控制 LN 的自身免疫反应^[12]。在降植烷诱导的狼疮自身免疫模型中发现,CD8⁺Treg 数量及功能降低。在 SLE 患者中也发现,与健康人相比,SLE 患者 CD8⁺Treg 细胞中的 Helios 表达显著降低,表明 CD8⁺Treg 功能下降。提示 CD8⁺Treg 数量及功能均影响着 SLE 疾病的发展^[13]。

2.2.3 银屑病关节炎: 银屑病关节炎是一种与银屑病相关的炎性关节病变。目前对银屑病关节炎与 CD8⁺CD25⁺Treg 细胞之间相关性的研究甚少,发现银屑病患者外周血中 CD8⁺CD25⁺Treg 细胞的比例显著下降,认为可能是抑制了 IFN-γ 和 IL-17 的分泌而促进了银屑病进展,这为进一步研究银屑病关

节炎的免疫发病机制及其与 CD8⁺CD25⁺Treg 细胞之间的关系提供了线索。

2.2.4 1 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1DM): T1DM 是一种常见的人类自身免疫性疾病。在新发 T1DM 患者中发现抗 CD3 mAb 短期治疗可使胰岛 β 细胞功能保留至少 18 个月。在用人源化、改良的抗 CD3 mAb 治疗 T1DM 的过程中也发现患者的胰岛功能逐渐恢复,进一步的研究显示这种变化主要与抗 CD3 单抗诱导的一群 CD8⁺CD25⁺Tregs (CTLA-4⁺ 和 FoxP3⁺) 有关。在人源化非肥胖糖尿病 (non-obese diabetes, NOD) 小鼠体内检测到脾脏 CD8⁺CD25⁺T 细胞高表达 Foxp3、CTLA-4、CD103, 高分泌细胞因子 IL-17A 和 INF-γ, 且具有明显的抑制能力, 猜测 CD8⁺CD25⁺Treg 可能通过 CTLA-4、CD103、IL-17 和 INF-γ 等途径抑制了 T1DM 的免疫进程, 表明 CD8⁺CD25⁺Treg 不仅在外周同时在胰腺局部也发挥着免疫抑制作用^[14]。在 H6F (一种变构肽配体) 处理的 NODβ2mnull HDD 小鼠中分离出高表达 Foxp3、CTLA-4、CD62L 和 CD103 的 CD8⁺CD25⁺Tregs, 并且其抑制免疫系统的能力明显高于从同样小鼠中分离的 CD4⁺CD25⁺Tregs, 需要肽特异性再刺激来发挥其免疫抑制活性, 再次说明了 CD8⁺Treg 抑制能力强于 CD4⁺Treg^[15]。这些都提示 CD8⁺CD25⁺Tregs 在 T1DM 中发挥重要作用, 参与 T1DM 的免疫耐受进程。

2.2.5 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS): CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 在 MS 免疫耐受的维持中发挥作用。随后在急性加重期 MS 患者的外周血和脑脊液中也发现了较低水平的 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, 该细胞能够抑制 CD4⁺T 细胞增殖及 INF-γ、IL-17 的分泌, 且经过干预 RNA 消除 Foxp3 后可消除上述抑制作用, 提示 Foxp3 起主要抑制作用^[16]。

2.3 CD8⁺CD25⁺+Treg 与其他疾病

2.3.1 哮喘: TLR2 激动剂可通过调节免疫反应来预防过敏和哮喘, 其通过与 CD8⁺T 细胞结合可诱导 CD25 的持续表达, 增强 CD8⁺CD25⁺Treg 功能并调节 Th2 细胞因子 (降低 IL-4、增加 IL-10) 来抑制过敏性免疫反应。在哮喘患者的临床研究中发现, 与健康人相比, 哮喘患者外周血中 CD8⁺CD25⁺Foxp3brightTreg 的相对计数降低, 与肺功能参数 (FEV1、FEV1% 预计值、PEF) 呈正相关, 决定疾病的

严重程度,对哮喘的诊断有着相对高的特异性和敏感性。在 IL-2 治疗哮喘患者的试验中发现,IL-2 可增加 CD8⁺CD25⁺Treg 高水平 pSTAT-5 表达细胞的比例,同时降低低水平 pSTAT-5 表达细胞的比例,表明个体循环 CD8⁺CD25⁺Tregs 内 IL-2 介导的 STAT-5 磷酸化改变可能与哮喘和疾病严重程度相关^[17]。这些数据表明,除肺功能外,CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 可作为一种新的生物学标志物监测哮喘,通过调控 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 可以预防哮喘发作及改善肺功能。

2.3.2 过敏性疾病:Pam3CSK4(一种合成的 TLR2 配体)可刺激 CD8⁺CD25⁺CD137⁺Tregs 诱导 IL-10 和 TGF-β,并主要通过细胞接触抑制抑制 CD4⁺CD25⁺T 细胞增殖,降低鼻腔 NO 水平,抑制过敏性炎性反应^[18]。与 CD4⁺CD25⁺Treg 相似,CD8⁺CD25⁺Treg 在过敏性鼻炎患者外周血中百分比降低,但其培养物 IL-10 和 TGF-β 及其 mRNA 增加;检测到 CD4⁺CD25⁺Treg 和 CD8⁺CD25⁺Treg 处理后的培养物中 IL-4 和 IL-5 含量均降低,且没有差异,表明 CD8⁺Tregs 与 CD4⁺Tregs 一样均可减轻轻度过敏性鼻炎的炎性反应^[19]。

2.3.3 子痫前期(preeclampsia,PE):目前对 PE 的发病机制尚未有统一论。PE 患者外周血内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMPs)水平较正常孕妇明显升高,且与 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 细胞及 Foxp3mRNA 表达水平呈负相关,TGF-β、IL-6、IL-17 水平均升高,推测可能是 EMPs 通过降低 Foxp3 的表达而降低 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 比例,从而参与 PE 的发病机制^[20]。TGF-β 能诱使 CD8⁺T 细胞向 CD8⁺Treg 细胞分化,但在 IL-6 和 TGF-β 同时存在时则可分化为 Tc17。这就解释了 PE 患者在 TGF-β 大量存在的情况下 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 比例仍降低、而 IL-17 水平升高的原因。另外,PE 患者 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 比例与血清 IL-33 正相关,且 IL-33 可诱导体外 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 的增殖,但在体内是否有相同的效应还需进一步的研究。以上表明 CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 在 PE 的发病机制中起一定作用,为临床诊疗提供了新思路。

2.3.4 2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM):T2DM 是一种以胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损为特

征的慢性代谢性疾病。动物实验表明,Tregs 数量减少或某些功能缺陷可加速糖尿病进程,而将 Tregs 移植到小鼠体内可逆转小鼠的糖代谢异常。在 T2DM 患者的外周血中也发现 CD8⁺CD25⁺Treg 比例降低,胰岛素抵抗指数增加,同时细胞因子 TNF-α 和 IL-8 浓度升高^[21]。CD8⁺CD25⁺Treg 减少对单核细胞或巨噬细胞免疫抑制作用减弱,分泌更多的细胞因子如 TNF-α 和 IL-8 等引起炎性反应,进一步导致糖尿病及其并发症的发生。因此,通过扩大 T2DM 患者外周血 CD8⁺Treg 比例可能延缓糖尿病及其并发症的发生发展。

3 问题与展望

与 CD4⁺Treg 相比,CD8⁺Treg 在抑制 CD4⁺CD25⁻T 细胞增殖和 Th1 细胞因子产生方面能力更强,且 CD8⁺CD25⁺Treg 的抑制能力也明显强于传统的 CD8⁺CD25⁺Treg。到目前为止,在恶性疾病、自身免疫性疾病及其他常见病的发病机制中都发现 CD8⁺CD25⁺Treg 细胞具有免疫抑制作用,CD8⁺CD25⁺Treg 在自身免疫性疾病中数量减少或功能受损,但在恶性肿瘤晚期比例升高,并且通过不同的机制来发挥免疫抑制作用。在 RA 中,CD8⁺CD25⁺Treg 通过细胞接触依赖、分泌细胞因子、抑制 IL-17 及 INF-γ 的产生发挥抑制效应;在银屑病及多发性硬化症中通过抑制 IL-17 及 INF-γ 的分泌来控制疾病进展;在 T1DM 中通过 CTLA-4、CD103、IL-17、INF-γ 等途径及肽特异性刺激抑制了 T1DM 的免疫进程;而在大肠癌及肺癌合并恶性胸腔积液中 CD8⁺CD25⁺Treg 通过分泌 TGF-β 抑制免疫反应,在前列腺癌中通过细胞接触及可溶性因子依赖发挥抑制作用。通过分析 CD8⁺CD25⁺Treg 在不同疾病中的发病机制,对理解不同疾病的免疫抑制及相应的治疗策略有重要意义。因此针对 CD8⁺CD25⁺Treg 的开发及研究成为近几年的热点。

CD8⁺CD25⁺Treg 具有强大的免疫抑制作用,它的增高对自身免疫性疾病有益,却会因为增高过度抑制免疫而增加肿瘤发生的风险。这使人们不得不考虑以下几个方面:一方面,监测和/或检测 CD8⁺CD25⁺Treg 变得越来越重要。虽然已经鉴定了许多与 Treg 细胞相关的标志物,包括 CD25、

GITR、CTLA-4、CD122 和 CD103 等,但到目前为止,尚无明确的特异性表面标志物能够区分 CD8⁺ 调节性 T 和非调节性 CD8⁺ T 细胞。目前普遍认为,Foxp3 是其较为特异的标志物之一,沉默 Foxp3 可消除 CD8⁺ Treg 抑制抗 DNA 抗体的能力,但 Foxp3 在 CD4⁺Treg 中也表达,这使得 CD4⁺Treg 与 CD8⁺Treg 不好区分;也有研究表明,除了 Foxp3 表达之外,FoxP3⁺Tregs 上缺乏 IL-7 受体(CD127)的表达是定量 Tregs 的方法;在抑制 B 细胞增殖和免疫球蛋白产生方面,CD183⁺CD25^{high}CD278⁺CD8⁺Treg 比 CD183⁺CD197⁺CD45RA⁻CD8 Treg 更强大,因此也可能作为 CD8⁺Treg 的首选标志物^[22],但单一的特异性标志物目前仍在研究当中;另一

方面,CD8⁺Treg 在外周血中的比例少之又少,CD8⁺Treg 分别约占健康人和小鼠外周血 T 细胞的 0.4% 和 0.1%。与 CD4⁺Treg 占外周 CD4⁺T 细胞 5%~10% 相比,CD8⁺调节性 T 细胞数量不及 CD4⁺ 调节性 T 细胞的 1/10,这使得研究该细胞更加困难^[23];最后,由于其强大的免疫抑制特性,CD8⁺CD25⁺Treg 作为靶向免疫治疗的重要性和实用性也变得越来越突出。目前,许多研究正在探索在不同疾病环境下过继性 Treg 疗法的潜力,人类 Treg 基因组编辑方案也在逐步研究出来^[24],因此针对 Treg 细胞发育和存活的药物、通过分离并扩增 Treg 的方法以及控制其调节特性的分子可能成为新的治疗途径。

参考文献:

- [1] Li A, Herbst RH, Canner D, et al. IL-33 Signaling alters regulatory T Cell diversity in support of tumor development [J]. Cell Rep, 2019, 29: 2998-3008.
- [2] Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, et al. Human CD8⁺CD25⁺ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4⁺CD25⁺ regulatory thymocytes [J]. Blood, 2003, 102: 4107-4114.
- [3] 周文超,蔡祥胜,熊小敏,等. CD4[~]+CD25[~]+CD127[~](Low) 调节性 T 细胞在原发性肝癌患者外周血的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41: 403-405+409.
- [4] Troncone E, Monteleone G. Smad7 and colorectal carcinogenesis: a double-edged sword [J]. Cancers (Basel), 2019, 11:612. doi: 10.3390/cancers11050612.
- [5] Olgún JE, Medina-Andrade I, Molina E, et al. Early and partial reduction in CD4(+)Foxp3(+) Regulatory T Cells during colitis-associated colon cancer induces CD4(+) and CD8(+) T Cell activation inhibiting tumorigenesis [J]. J Cancer, 2018, 9: 239-249.
- [6] 陈书平,巫艳彬,吴聰. CD8[~]+CD25[~]+FOXP3[~]+调节性 T 淋巴细胞在恶性胸腔积液中的表达及其临床意义 [J]. 中国癌症防治杂志, 2010, 2: 296-300.
- [7] Zahran AM, Nafady-Hego H, Mansor SG, et al. Increased frequency and FOXP3 expression of human CD8(+)CD25(High⁺) T lymphocytes and its relation to CD4 reg-
- ulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hum Immunol, 2019, 80: 510-516.
- [8] Zhang S, Wu M, Wang F. Immune regulation by CD8⁺ Treg cells: novel possibilities for anticancer immunotherapy [J]. Cell Mol Immunol, 2018 Sep;15:805-807.
- [9] 卢永红. 卵巢癌患者组织及外周血 CD8[~]+T 细胞中调节性 T 细胞相关分子标志物的表达及意义 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34:1271-1274.
- [10] Notley CA, Mccann FE, Inglis JJ, et al. ANTI-CD3 therapy expands the numbers of CD4⁺ and CD8⁺ Treg cells and induces sustained amelioration of collagen-induced arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 171-178.
- [11] Fischer R, Proske M, Duffey M, et al. Selective activation of tumor necrosis factor receptor II induces antiinflammatory responses and alleviates experimental arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70: 722-735.
- [12] Tsai YG, Lee CY, Lin TY, et al. CD8⁺ Treg cells associated with decreasing disease activity after intravenous methylprednisolone pulse therapy in lupus nephritis with heavy proteinuria [J]. PLoS One, 2014, 9:e81344. doi: 10.1371/journal.pone.0081344.
- [13] Mishra S, Liao W, Liu Y, et al. TGF-β and Eomes control the homeostasis of CD8⁺ regulatory T cells [J]. J Exp Med, 2021, 218: e20200030. doi: 10.1084/jem.20200030.

- [14] 买文丽, 韩清娟, 曹文轩, 等. 人源化 NOD 小鼠中 CD8[~]+CD25[~]+Tregs 的频率和功能研究 [J]. 免疫学杂志, 2016, 32: 7-12.
- [15] Zhang M, Wang S, Guo B, et al. An altered CD8(+) T cell epitope of insulin prevents type 1 diabetes in humanized NOD mice [J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16: 590-601.
- [16] Correale J, Villa A. Role of CD8⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T cells in multiple sclerosis [J]. Ann Neurol, 2010, 67: 625-638.
- [17] Eusebio M, Kraszula L, Kupczyk M, et al. Interleukin-2-mediated stat-5 expression levels in CD8⁺ CD25⁺ regulatory T cells: the relevance for asthma [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33: 1747-1754.
- [18] Tsai YG, Yang KD, Wen YS, et al. Allergen-specific immunotherapy enhances CD8⁺ CD25⁺ CD137⁺ regulatory T cells and decreases nasal nitric oxide [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2019, 30: 531-539.
- [19] Lin L, Dai F, Wei J, et al. Influences of CD8⁺ Tregs on peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitis patients [J]. Laryngoscope, 2021, 131: E316-E323.
- [20] 毛亚静, 陆勤, 奚杰, 等. 内皮细胞微粒与 CD8[~]+CD25[~]+FoxP3[~]+调节 T 细胞对子痫前期发生发展的作用探究 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11: 57-60.
- [21] 朱静和, 蒋凤, 刘青员, 等. CD8[~]+CD25[~]+FoxP3[~]+调节 T 细胞在新诊断 2 型糖尿病患者外周血中的变化及其临床意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28: 202-206.
- [22] Gupta S, Su H, Agrawal S. CD8 Treg cells inhibit B-cell proliferation and immunoglobulin production [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181: 947-955.
- [23] Churlaud G, Pitoiset F, Jebbawi F, et al. Human and mouse CD8(+)CD25(+)FOXP3(+) Regulatory T Cells at steady state and during Interleukin-2 Therapy [J]. Front Immunol, 2015, 6: 171. doi: 10.3389/fimmu.2015.00171.
- [24] Van ZL, Arroyo HR, Côte-Real BF, et al. Fast and efficient genome editing of human FoxP3⁺ Regulatory T Cells [J]. Front Immunol, 2021, 12: 655122. doi: 10.3389/fimmu.2021.655122.