

## 调节性 T 细胞过继治疗在自身免疫性疾病中的研究进展

陈慧灵, 李萌, 姚鹏浩, 杨淑钧, 曹霞

昆明医科大学第二附属医院中心实验室, 云南昆明 650101

**摘要:** 相比传统糖皮质激素联合氨甲蝶呤、硫唑嘌呤等改善自身免疫疾病方案治疗周期长、不良反应程度重的特点, 近年来研究显示恢复或逆转调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 相关的免疫失衡能有效治疗自身免疫性疾病, 在自身免疫性疾病的临床应用方面具有巨大的潜力。本文就近年来 Treg 细胞过继治疗在常见自身免疫性疾病中的研究进展进行概述。

**关键词:** 过继细胞治疗; 调节性 T 细胞; 自身免疫性疾病; 系统性红斑狼疮; 1 型糖尿病; 移植物抗宿主病

**中图分类号:** R392.9

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2023)06-0708-06

**DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.06.021

**引用本文:** 陈慧灵, 李萌, 姚鹏浩, 等. 调节性 T 细胞过继治疗在自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (6): 708-713, 封三.

### Research advances in Treg cell adoptive therapy in autoimmune diseases

CHEN Huiling, LI Meng, YAO Penghao, YANG Shujun, CAO Xia

Central Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Corresponding author: CAO Xia. Email: 1244815508@qq.com

**Abstract:** The long treatment period and severe side effects are the disadvantages of traditional glucocorticoids combined with methotrexate, azathioprine and other methods for the treatment of autoimmune diseases. In recent years, studies have shown that restoring or reversing Treg-related immune imbalance can effectively treat autoimmune diseases, which has great potential for clinical application in autoimmune diseases. This review summarizes the research progress of adoptive therapy of Treg cells in the treatment of common autoimmune diseases in recent years.

**Keywords:** cell adoptive therapy; regulatory T cells; autoimmune diseases; systemic lupus erythematosus; type 1 diabetes mellitus; graft-versus-host disease

**Cited as:** Chen HL, Li M, Yao PH, et al. Research advances in Treg cell adoptive therapy in autoimmune diseases [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (6): 708-713, inside back cover.

自身免疫性疾病 (autoimmune diseases, AID) 指由一系列遗传、环境、激素、代谢等因素相互作用导致的自身免疫系统自稳功能异常, 包括系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GvHD)、1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1D) 等多种疾病<sup>[1]</sup>。调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 在预防自身免疫和维持免疫稳态中起关键作用, 是诱导强大的抗肿瘤免疫反应的主要细胞群。人类和动物发生 AID 和炎症性疾病的主要原因是 Treg 细胞发

育或功能障碍以及 T 细胞亚群失衡<sup>[2]</sup>。Treg 细胞表面表达分子细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、肿瘤坏死因子受体家族基因、程序性死亡-1 等, 其特征是高水平表达 IL-2 受体  $\alpha$ -链 (CD25) 和特异性转录因子叉头盒蛋白 3 (transcription factor forkhead box protein 3, Foxp3), Foxp3 是 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞分化发育和功能稳定的关键转录因子<sup>[3-4]</sup>。当这些关键分子出现异常时, 个体就更容易发生 AID, 研究发现人类和小鼠的免疫调节失调、多内分泌腺病、肠病、X-连锁 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked, IPEX) 综合征均为 Foxp3 基因突变引发的严重 AID<sup>[5]</sup>。因此, 维持 Treg 细胞比例平衡或修复其功能障碍意味着可能能够有效治疗 AID。过继细胞疗法 (adoptive cell therapy, ACT) 是一种通过获取患者或健康人体内的免疫细胞, 采用体外培养、扩增、抗原刺激等方法, 将目标免疫细胞输入到患

收稿日期: 2022-07-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060306); 云南省领军人才培养计划 (L-2017014); 云南省生物医药重大专项 (202102AA100007-4)

作者简介: 陈慧灵, 女, 硕士。研究方向: 自闭症。Email: 1195352573@qq.com

通信作者: 曹霞, 女, 教授, 博士生导师, 科技教育处处长兼中心实验室负责人。Email: 1244815508@qq.com

者体内的细胞疗法。目前 ACT 研究常用的细胞包括树突状细胞 (dendritic cell, DC)、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞等<sup>[6]</sup>。本文将总结近年来 Treg 细胞过继疗法在 AID 中的研究进展, 为未来的临床治疗提供新的帮助。

### 1 调节性 T 细胞在结缔组织自身免疫性疾病中的研究

**1.1 系统性红斑狼疮** SLE 是一种免疫系统攻击全身健康细胞和组织的疾病, 特点是体内异常产生自身抗体, 这些自身抗体主要针对凋亡细胞表面可识别的核酸成分和 RNA 结合蛋白, 形成免疫复合物沉积于循环系统, 因无法被清除进而损伤组织和器官<sup>[7]</sup>。

在一项临床试验中, 1 例患有活动性皮肤病的 SLE 患者静脉输注了  $1 \times 10^8$  个自身多克隆 Treg 细胞, 气追踪显示外周血中 Treg 细胞短暂存在, 活化的 Treg 细胞在病变组织中积累, 1 型辅助性 T 细胞 (type I helper T cells, Th1) 产生的干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 减少, 而白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 增加, 最终患者的皮肤炎症得到了缓解和改善, 临床病情并未恶化<sup>[8]</sup>。但该研究的局限性在于纳入的受试者样本量严重不足, 可重复性未知。自体 Treg 过继细胞治疗如图 1 所示。

**1.2 类风湿关节炎** RA 的特征是滑膜炎和增生、自身抗体的产生、软骨和骨破坏, 以对称性多发性关节炎为重要临床表现, 亦可导致血管、代谢、骨骼等领域的进行性破坏和共病<sup>[9]</sup>。Treg/Th17 细胞平衡失调是 RA 发病的重要原因, 大多数研究认为 RA 患者关节液中 Treg 细胞数量显著增多, 而功能受损, 以至于不能抑制效应 T 细胞 (effector

T cells, Teff) 的增殖和细胞因子的分泌<sup>[10]</sup>。胶原诱发的关节炎 (collagen induced arthritis, CIA) 模型与人类风湿病关节炎具有相似的免疫学和病理学特征, 以慢性、多发性末端关节炎、关节损伤等表现为主, 由 II 型胶原蛋白 (type II collagen, CII) 诱发, 是研究 RA 的高质量动物模型<sup>[11]</sup>。目前未见报道 Treg 细胞过继治疗 RA 的临床试验, 可从动物研究中体现最新进展, 一种是异体多克隆 Treg 细胞过继治疗, 另一种是生成抗原特异性 Treg 细胞过继治疗, 分别如图 2、图 3 所示。

从野生型雄性 DBA/1J 小鼠脾细胞分离纯化出  $CD4^+ CD25^-$  T 细胞, 与成熟耐受性 DC 一起培养, 生成  $CD4^+ CD25^+$  Treg 细胞, 然后经尾静脉向 CIA 小鼠注射  $1 \times 10^6$  个 Treg 细胞, 结果显示, 小鼠体内肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-17 和 IL-6 水平降低, IFN- $\gamma$ 、IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 水平升高, CIA 的严重程度降低, 病情进展延缓。TNF- $\alpha$  与 CIA 发病有关, IFN- $\gamma$  可抑制单核巨噬细胞向破骨细胞分化, 抑制 Th17 的发育和功能<sup>[12]</sup>。研究发现, 人外周血单个核细胞分离出的  $CD8^+$  Treg 细胞显示出 Foxp3 和 CD103 的高表达, 具有强抑制能力, 并在炎症微环境中稳定存在。当 CIA 小鼠经尾静脉注射  $4 \times 10^6$  个人  $CD8^+$  Treg 细胞后, 小鼠的临床评分、抗抗原 IgG 抗体水平和软骨破坏降低, CIA 严重程度减轻<sup>[13]</sup>。

在最新研究中, Sun 等<sup>[14]</sup>分离 CIA 小鼠的脾和淋巴结  $CD4^+$  T 细胞, 并诱导培养成 CII 抗原特异性 Treg 细胞, 经尾静脉向 CIA 小鼠注射  $3 \times 10^6$  个该细胞, 观察到关键的炎症因子 TNF- $\alpha$  被抑

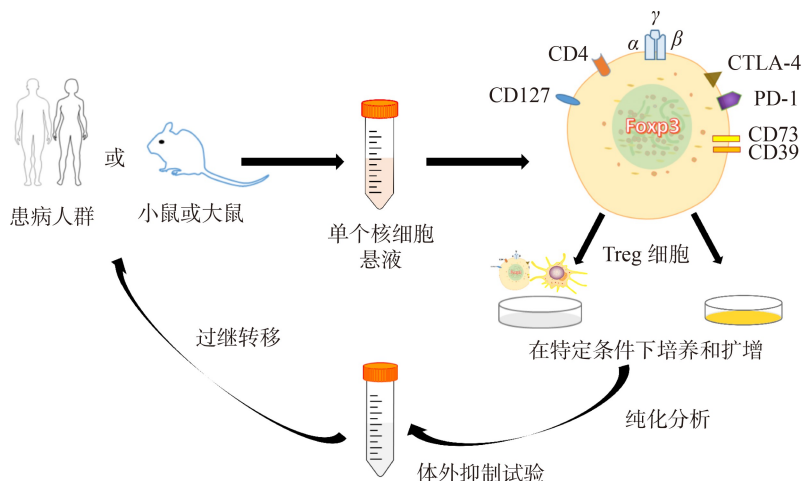


图 1 自体 Treg 过继细胞治疗  
Fig.1 autologous Treg adoptive cell therapy

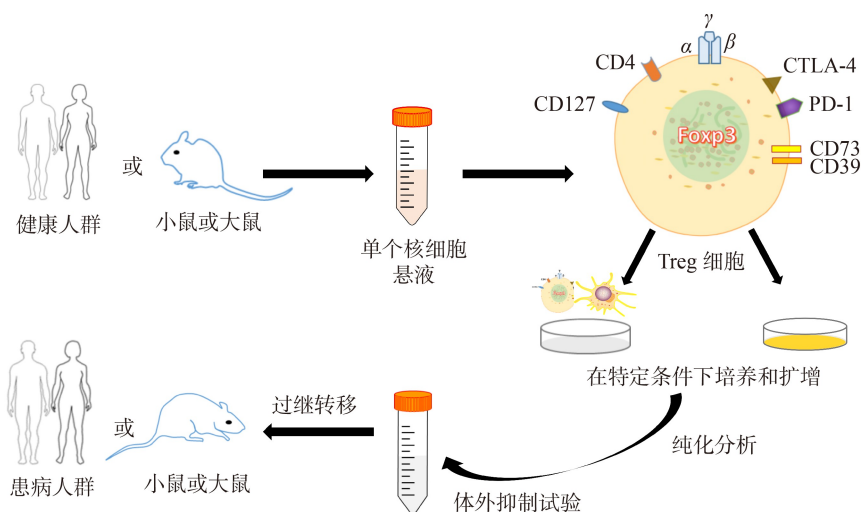


图 2 异体 Treg 过继细胞治疗

Fig.2 allogeneic Treg adoptive cell therapy

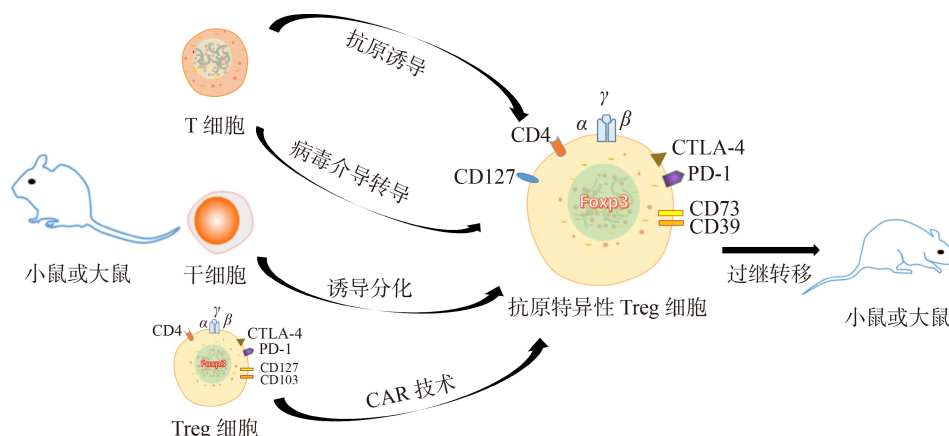


图 3 抗原特异性 Treg 过继细胞治疗

Fig.3 antigen specific Treg adoptive cell therapy

制, CIA 病情得到逆转, 转移的 Treg 细胞频率在治疗后 8 周没有明显变化, 在外周血的含量也是相对稳定的。

## 2 调节性 T 细胞在神经肌肉自身免疫性疾病中的研究

### 2.1 多发性硬化 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞介导的中枢神经系统 AID, 其特征是脱髓鞘以及神经元损伤和轴突丧失<sup>[15]</sup>。MS 患者静息的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup> Treg 细胞减少, 活化的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> CD45RA<sup>-</sup> FOXP3<sup>hi</sup> Treg 细胞增加<sup>[16]</sup>。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠可以很好地模拟 MS 的发展, 从 C57/B6 小鼠淋巴结和脾中分离出 Treg 细胞, 分别进行 3 组治疗, 结果显示: (1) $0.5 \times 10^6$ 个 Treg 细胞减少了面部异位痛, 降低 EAE 小鼠星形胶质细胞的免疫反应性, 并增加三叉神经

通路中的髓鞘化, 但不影响病程的进展; (2) 腹腔注射  $2 \times 10^6$  个 Treg 细胞可抑制 EAE 的进展和疼痛行为; (3) 在 EAE 诱导前 1 d 腹腔注射激活的 Treg 细胞, 可长期抑制疾病进展<sup>[17]</sup>。目前的研究确定了 CCR8<sup>+</sup> Treg 细胞在免疫抑制中发挥关键作用, 在 EAE 小鼠发病过程中给予 CCL1-Ig 可增强 CCR8<sup>+</sup> Treg 细胞的体内增殖, 同时诱导 CD39、颗粒酶 B 和 IL-10 的表达, 从而有效抑制 EAE<sup>[18]</sup>。这为未来 MS 的研究提供了新思路, 我们推测 CCR8<sup>+</sup> Treg 细胞过继治疗或许能够有效改善 MS。

### 2.2 重症肌无力 重症肌无力是由针对乙酰胆碱受体 (acetylcholine receptor, AChR)、肌肉特异性激酶或突触后肌膜中其他 AChR 相关蛋白的抗体引起的获得性 AID, 表现为受累肌肉无力和易疲劳, 劳累后加重且休息后减轻, 病情稳定但病程反复<sup>[19]</sup>。研究发现, 过继转移健康大鼠的 Treg 细胞能够缓解实验性自身免疫性重症肌无力 (experi-

mental autoimmune myasthenia gravis, EAMG) 大鼠的症状, 而尾静脉注射 EAMG 大鼠自身的 Treg 细胞并不能抑制疾病的发展, 甚至会导致病情恶化<sup>[20]</sup>, 表明 EAMG 大鼠的 Treg 细胞存在功能缺陷。而最近的研究显示, 将 EAMG 大鼠的 CD4<sup>+</sup> 细胞与体外生成的骨髓来源的 DC 一起培养诱导生成 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞, 即 DC-EAMG-Treg 细胞, 向患病 3 周的 EAMG 大鼠尾静脉注射  $1 \times 10^6$  个 DC-EAMG-Treg 细胞后, EAMG 大鼠的临床评分和体液 AChR 特异性反应降低, 病情得到改善, 这显示过继转移 DC-EAMG-Treg 细胞有抑制 EAMG 病情发展的作用<sup>[21]</sup>。

### 3 调节性 T 细胞在内分泌自身免疫性疾病中的研究

**3.1 1 型糖尿病** T1D 是一种慢性疾病, 表现为  $\beta$  细胞丢失或破坏引发胰岛素分泌缺乏, 由胰岛浸润自身反应性 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞引起<sup>[22]</sup>。以下将从动物研究和临床试验两个方面进行阐述。

研究报道, 小鼠多能干细胞能诱导 T1D 小鼠的细胞生成抗原特异性 Treg 细胞, 该 Treg 细胞具有抑制自身免疫的能力。经尾静脉向 T1D 小鼠注射  $3 \times 10^6$  个该抗原特异性 Treg 细胞后, 观察到血糖水平降低, IL-10 和 TGF- $\beta$  分泌增加, 致病性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的迁移和活性被抑制, CD8<sup>+</sup> 与 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例降低。IL-10 可降低黏附分子-1 的表达, 抑制致病性免疫细胞在受损胰岛中的积累, 避免额外的损伤<sup>[23]</sup>。

同种异体胰岛移植的 T1D 患者需要终身服用免疫抑制药物以防止移植排斥, 但这会引起不良反应并增加感染和恶性肿瘤的易感性。一项临床试验首次纳入 5 例接受门静脉同种异体胰岛移植的 T1D 患者, 在标准免疫抑制方案下输注  $(0.14 \sim 1.27) \times 10^6/\text{kg}$  多克隆自体 Treg 细胞, 该剂量范围内未观察到相关的不良反应, 这表明 ACT 在同种异体胰岛移植中是安全可行的<sup>[24]</sup>。

IL-2 是免疫稳态维持的关键分子, 低剂量 IL-2 治疗 T1D 的临床试验已取得一定的成果, 但最近的临床试验显示低剂量 IL-2 与多克隆自体 Treg 细胞联合过继治疗并没有改善患者的胰岛代谢功能和 C 肽水平, 不仅如此, 患者体内的 C 肽水平甚至持续下降, 所以该试验在第二疗程终止。不过这项联合治疗引起了内源性 Treg 细胞数量的增加, 一些患者的穿孔素和颗粒酶 B 激活的 CD8<sup>+</sup> T 细胞、黏膜相关的不变性 T 细胞和 NK 细胞的扩增, 以及活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞亚群的克隆扩增<sup>[25]</sup>。

除以上研究, 也有一些改良的 Treg 细胞具有潜在的疗效, 如抗原提呈细胞诱导脐带血来源的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞生成的胰岛素原特异性 Treg 细胞可以为 AID 治疗提供低风险、HLA 完全匹配的自体细胞<sup>[26]</sup>。

**3.2 卵巢早衰** 卵巢早衰 (premature ovarian insufficiency, POI) 是指 40 岁以下女性卵巢生发和激素功能的停止, 典型特征是闭经、高促性腺激素性腺功能减退症和不孕症, 以激素替代治疗为主<sup>[27]</sup>。POI 患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> Treg 细胞比例和 FOXP3 mRNA 表达水平低于健康人群, IFN- $\gamma$  和肾上腺皮质自身抗体水平升高, TGF- $\beta$ 1 水平降低, CD4<sup>+</sup> CD69<sup>+</sup> 活化 T 细胞增加, 这提示 POI 是一种 AID<sup>[28-29]</sup>。研究表明, 透明带糖蛋白 3 肽诱导 Balb/c 小鼠生成 POF 动物模型小鼠, 从正常 Balb/c 小鼠的脾中分离、纯化和培养 Treg 细胞后, 腹腔注射  $5 \times 10^5$  个 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞至 POI 小鼠可能具有保护作用。虽然 ACT 组小鼠卵巢重量和卵泡数量并未明显改善, 但与未经治疗的 POI 组相比有一定的效果, 可以观察到 ACT 组小鼠血清促卵泡生成素、促黄体生成素和抗透明带抗体浓度显著降低, 而雌二醇和抗穆勒氏激素浓度显著升高<sup>[30]</sup>。

### 4 调节性 T 细胞在消化系统自身免疫性疾病中的研究

**4.1 自身免疫性肝炎** 自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 是以 T 淋巴细胞为主介导的自身免疫反应的慢性进行性肝炎症性疾病, 其特点有血清谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平升高, 血清自身抗体阳性<sup>[31]</sup>。异体肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 以细胞-细胞接触的方式增强 TCR 接触诱导的 Treg 细胞增殖, 增强体外 Treg 细胞的抑制活性, 抑制 T<sub>H</sub>17 的增殖。从 C57BL/6 小鼠中分离出脾 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg, 再与原代和二代 HSC 细胞共同培养 72 h, 当每只小鼠经尾静脉注射  $1 \times 10^6$  个 HSC-Treg 细胞后, 观察到由刀豆蛋白 A 诱导的小鼠 AIH 的严重程度减轻, 血清 AST 和 ALT 水平显著降低, Treg 细胞和 Th17 细胞反应的平衡得到调节<sup>[32]</sup>。

一项临床试验发现 4 例 AIH 患者接受静脉输注自体多克隆 GMP 级 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> Treg 细胞后, 22%~44% Treg 细胞在 AIH 患者肝中保留长达 72 h, 安全性较好, 无重度不良反应, 最大剂量为  $8.6 \times 10^7$  个细胞。输注的 Treg 细胞抑制了组织损伤 T<sub>H</sub>17,

表达 CXCR3、CD39、CTLA-4 和 Foxp3, CXCR3 是一种参与炎症肝招募的趋化因子受体<sup>[33]</sup>。尽管该临床试验纳入的受试者数量不足,但这表明过继转移的 Treg 细胞能够较好地归巢到 AIH 患者的肝中, Treg 细胞过继疗法可能是治疗早期 AIH 的有效方式,这为后续的临床试验提供了研究基础。

**4.2 炎症性结肠炎** 炎症性结肠炎包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病。UC 是一种病因不明的慢性炎症性肠病,影响结肠和直肠,UC 的炎症通常局限于黏膜层,导致肠壁的浅表损伤,肠道 Teff 细胞过多,黏膜 Treg 细胞增殖不足<sup>[34]</sup>。

Wang 等<sup>[35]</sup>分离纯化出 BALB/c 雄性小鼠 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞,以每只小鼠  $1 \times 10^6$  个细胞过继转移至肠炎模型小鼠,结果显示 ACT 组疾病活动指数评分低于其余组,且杯状细胞和炎性细胞数量减少,与肠炎组相比,ACT 组的 IL-1、TNF- $\alpha$ 、NO 和 PGE2 水平明显降低,该研究表明,过继转移小鼠的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞可以缓解小鼠肠炎。

一项临床试验纳入了 1 例患有难治性 UC 和相关原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 的患者,该患者接受单次输注  $1 \times 10^6$ /kg 体外扩增的自体多克隆 Treg 细胞后,在第 12 周显示出临床、生化、内镜和组织学反应迹象,PSC 明显改善,肝酶降低,这种明显的效果持续了 4 周,然后数值再次开始增加<sup>[36]</sup>。这些发现表明, Treg 细胞过继疗法可能对难治性 UC 有效,并可能是 PSC 的潜在治疗途径。

## 5 调节性 T 细胞在其他自身免疫性疾病中的研究

**5.1 移植物抗宿主病** GvHD 由供体来源 T 细胞引起,这些 T 细胞在来自主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 不相关供体的异体造血干细胞移植后攻击受体组织<sup>[37]</sup>。

辐射后的小鼠接受同种异体骨髓移植 (allogeneic bone marrow transplant, BMT) 后发生急性 GvHD,经尾静脉注射供体来源的  $5 \times 10^5$  个调节性 T 细胞 (T regulatory 1 cells, Tr1),治疗后 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞数量增加,部分过继转移的 Tr1 分化为 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞,Th2/Th1 和 Treg/Th17 增加,小鼠的生存时间延长,临床 GvHD 评分下降,临床表现改善<sup>[38]</sup>。在另一研究中,辐射后的小鼠在接受 BMT 的第 11 天经尾静脉注射  $5 \times 10^6$  个供体来源的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> CD62L<sup>+</sup> Treg 细胞,

显示急性 GvHD 的临床和组织学征象得到改善,生存率提高,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> CD62L<sup>+</sup> Treg 细胞迁移到淋巴结和急性 GvHD 的靶器官(主要是胃肠道),抑制常规 T 细胞的增殖,成功治疗了胃肠道和淋巴组织的组织损伤,促进胃肠道的组织再生<sup>[39]</sup>。

在临床试验中,3 例难治性 GvHD 儿童经静脉输注  $3 \times 10^6$ /kg 多克隆扩增的供体 Treg 细胞,其中 2 例患者表现出持续 1 年临床改善,GvHD 活性显著降低,无直接相关的不良反应<sup>[40]</sup>。该研究局限在于受试者数量不足,且需要进一步的对照研究来证实这些令人鼓舞的效果,并最终为 Treg 细胞过继治疗难治性 GvHD 奠定基础。

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR)-Treg 细胞治疗可以将 Treg 细胞靶向到组织破坏部位或移植组织去发挥更好的效应,主要优点是能够识别目标组织中表达的完整蛋白质,而不是仅限于 MHC-I 类或 II 类抗原<sup>[41]</sup>。在 GvHD 的动物实验中 CAR-T 技术已取得初步成果,CD19-CAR-Treg 细胞过继后抑制了免疫缺陷小鼠的抗体产生,降低了小鼠发生 GvHD 的风险,安全性较好<sup>[42]</sup>。

Treg 细胞过继治疗难治性 GvHD 不是完全安全的,此前报道过患者接受 ACT 后发生皮肤恶性肿瘤而死亡,这表明治疗的机会与风险并存,而且 GvHD 患者被感染的机会高于其他 AID 患者,需要注意非血液疾病系统肿瘤的发生。

**5.2 免疫调节失调、多内分泌病、肠病、X-连锁综合征** IPEX 为 X 连锁隐性遗传模式,仅男性发病,患者通常会出现肠病、AID、皮炎、嗜酸性粒细胞增多和血清 IgE 升高<sup>[43]</sup>。慢病毒 Foxp3 基因转导 (lentiviral transfer of Foxp3, LV-Foxp3) 可以将 CD4<sup>+</sup> Teff 细胞转化为 Treg 样细胞,即 CD4<sup>LVFoxp3</sup> 细胞,同时保留了 Teff 细胞相似的 TCR 库。当 Foxp3 基因缺陷的 IPEX 样人源化小鼠接受过继转移  $2 \times 10^6$  个 CD4<sup>LVFoxp3</sup> 细胞后,小鼠 CD4<sup>+</sup> 记忆 T 细胞的过度增殖被抑制,且与不注射 CD4<sup>LVFoxp3</sup> 细胞的对照组小鼠相比存活时间更长,小鼠体内抗原启动 T 细胞的体内扩增或肿瘤清除也未受到影响<sup>[44]</sup>。

## 6 结语

近年来, Treg 细胞过继治疗方法在 AID、肿瘤等疾病中迅速发展,也衍生出多种细胞疗法,但很多研究存在的问题是过继后的 Treg 细胞数量和治疗效果无法很好维持,有些甚至会回到基线值,因此需要更多的动物实验和高质量临床试验来验证 Treg 细胞过继治疗 AID 运用于临床实践中

的可靠性。目前国内外对此仍在探索, Treg 细胞数量和功能缺陷的情况在每种 AID 中各不相同, 而 Treg 细胞过继治疗可以根据特定患者进行靶向性和高度个性化治疗, 相较于常规治疗的免疫抑制力更强, 是一种前景广阔的治疗方式。

**作者贡献** 陈慧灵: 文章构思和撰写, 制图; 李萌、曹霞: 指导修改文章; 姚鹏皓、杨淑钧: 查阅文献, 文献解读。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突。

#### 参考文献

- Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18 (2): 105-120.
- Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 421-453.
- Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3 + regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer [J]. *Immunity*, 2019, 50 (2): 302-316.
- Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 541-566.
- Zemmour D, Charbonnier LM, Leon J, et al. Single-cell analysis of FOXP3 deficiencies in humans and mice unmasks intrinsic and extrinsic CD4 + T cell perturbations [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (5): 607-619.
- 彭黎明. 过继细胞疗法联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及安全性 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- Kiriakidou M, Ching CL. Systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172 (11): ITC81-ITC96.
- Dall'Era M, Pauli ML, Remedios K, et al. Adoptive treg cell therapy in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71 (3): 431-440.
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10086): 2328-2337.
- Jiang Q, Yang GC, Liu Q, et al. Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626193.
- Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40 (3): 193-200.
- Yang J, Liu LD, Yang YM, et al. Adoptive cell therapy of induced regulatory T cells expanded by tolerogenic dendritic cells on murine autoimmune arthritis [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2017/7573154>.
- Sun J, Yang YM, Huo XN, et al. Efficient therapeutic function and mechanisms of human polyclonal CD8 + CD103 + Foxp3 + regulatory T cells on collagen-induced arthritis in mice [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2019/8575407>.
- Sun GZ, Hou YF, Gong W, et al. Adoptive induced antigen-specific treg cells reverse inflammation in collagen-induced arthritis mouse model [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (2): 485-495.
- Yamout BI, Alroughani R. Multiple sclerosis [J]. *Semin Neurol*, 2018, 38 (2): 212-225.
- Verma ND, Lam AD, Chiu C, et al. Multiple sclerosis patients have reduced resting and increased activated CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 10476.
- Duffy SS, Keating BA, Perera CJ, et al. Regulatory T cells and their derived cytokine, interleukin-35, reduce pain in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (12): 2326-2346.
- Barsheshet Y, Wildbaum G, Levy E, et al. CCR8 + FOXP3 + Treg cells as master drivers of immune regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (23): 6086-6091.
- Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 30.
- Aricha R, Feferman T, Fuchs S, et al. Ex vivo generated regulatory T cells modulate experimental autoimmune myasthenia gravis [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (4): 2132-2139.
- Aricha R, Reuveni D, Fuchs S, et al. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by autologous T regulatory cells [J]. *J Autoimmun*, 2016, 67: 57-64.
- Barnett R. Type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10117): 195.
- Haque M, Lei FY, Xiong XF, et al. Stem cell-derived tissue-associated regulatory T cells suppress the activity of pathogenic cells in autoimmune diabetes [J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (7): e126471.
- Bergström M, Yao M, Müller M, et al. Autologous regulatory T cells in clinical intraportal allogenic pancreatic islet transplantation [J]. *Transpl Int*, 2021, 34 (12): 2816-2823.
- Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, et al. The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (18): e147474.
- Paul M, Dayal D, Bhansali A, et al. In vitro assessment of cord blood-derived proinsulin-specific regulatory T cells for cellular therapy in type 1 diabetes [J]. *Cytotherapy*, 2018, 20 (11): 1355-1370.
- Jankowska K. Premature ovarian failure [J]. *Menopause Rev*, 2017, 16 (2): 51-56.
- Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4 + T cells in premature ovarian insufficiency [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81 (6): e13125.
- Xiong J, Tan R, Wang W, et al. Evaluation of CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency [J]. *Climacteric*, 2020, 23 (3): 267-272.
- Liu D, Tu XJ, Huang C, et al. Adoptive transfers of CD4 + CD25 + Tregs partially alleviate mouse premature ovarian insufficiency [J]. *Mol Reprod Dev*, 2020, 87 (8): 887-898.
- Webb GJ, Hirschfeld GM, Krawitt EL, et al. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune hepatitis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 247-292.
- Huang H, Deng Z. Adoptive transfer of regulatory T cells stimulated by Allogeneic Hepatic Stellate Cells mitigates liver injury in mice with concanavalin A-induced autoimmune hepatitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512 (1): 14-21.
- Oo YH, Ackrill S, Cole R, et al. Liver homing of clinical grade Tregs after therapeutic infusion in patients with autoimmune hepatitis [J]. *JHEP Rep*, 2019, 1 (4): 286-296.
- Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1): 74.
- Wang K, Zhu TJ, Wang HJ, et al. Adoptive transfers of CD4 + CD25 + tregs raise Foxp3 expression and alleviate mouse enteritis [J/OL]. <https://doi.org/10.1155/2018/9064073>.