

Current Research in CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells and Autoimmune Diseases

Chenxi Luo¹, Changqiang Tan^{1,2*}

¹College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering of Nanjing Tech University, Nanjing Jiangsu

²Nanjing Drum Tower Hospital & The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing Jiangsu

Email: xixiluo.hi@163.com, * ccf2006@live.cn

Received: Jun. 10th, 2015; accepted: Jun. 27th, 2015; published: Jun. 30th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

CD4⁺CD25⁺ Regulatory T cells are involved in immune response and immune response in the body's cells, and have the function of immune adjustment or immunosuppression. Accumulated experiments have proved that CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells play an important role in the maintenance of peripheral immune tolerance, and the decrease or the dysfunction of them has a correlation with the occurrence of autoimmune disease. It can actively suppress the activation of T cells in autoimmunity by cell contact dependent mechanism and inhibitory cytokines, maintain the immune tolerance, and prevent the occurrence of autoimmune disease.

Keywords

CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells, Autoimmune Diseases, Immune Reaction

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞与自身免疫性疾病研究进展

罗晨曦¹, 谭长强^{1,2*}

¹南京工业大学生物与制药工程学院, 江苏 南京

²南京大学医学院附属南京鼓楼医院, 江苏 南京

*通讯作者。

Email: xixiluo.hi@163.com, * ccf2006@live.cn

收稿日期: 2015年6月10日; 录用日期: 2015年6月27日; 发布日期: 2015年6月30日

摘要

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞是一类参与体内免疫反应和自身免疫反应的细胞亚群, 具有免疫调节或免疫抑制功能。越来越多的实验研究表明, CD4⁺CD25⁺调节性T细胞具有维持外周免疫耐受的重要作用, 这种T细胞的数量减少或功能缺失与自身免疫性疾病的发生具有相关性。它可以通过细胞接触依赖机制和抑制性细胞因子依赖机制主动抑制自身免疫中的T细胞活化, 维持自身免疫耐受, 防止自身免疫病的发生。

关键词

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞, 自身免疫病, 免疫反应

1. 引言

自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)是机体对自身细胞或自身成分发生免疫应答而导致的疾病状态, 机体的免疫耐受性减弱。对自身抗原产生免疫耐受是防止自身免疫病发生的关键。自身免疫性疾病的发病机制现在尚不明确, 涉及到病原微生物感染、树突状细胞、CD4⁺CD25⁺调节性T细胞、Th17细胞及相关细胞因子以及Fas/FasL诱导的细胞凋亡等众多因素。现在医学均在这几个方面进行深入研究自身免疫性疾病。这些研究有可能让自身免疫性疾病的治疗告别传统的糖皮质激素和免疫抑制剂治疗时代。本综述在CD4⁺CD25⁺调节性T细胞对自身免疫性疾病方面进行概述。

1970年Gershon等[1]提出了抑制性T细胞概念。从此调节性T细胞出现在大家视野。1995年由Sakaguchi [2]等在对小鼠自身免疫性疾病的研究中首次发现CD4⁺CD25⁺调节性T细胞。此后, 调节性T细胞成为自身免疫、肿瘤等疾病方向的研究热点。CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, Treg)是一种表达白细胞介素2(IL-2)受体 α 链(CD25)的CD4⁺T细胞。其具有抑制其他细胞对自身和异体抗原的免疫反应, 即免疫耐受的作用。其数量减少或功能缺失可导致自身免疫性疾病的发生。近年来, CD4⁺CD25⁺ Treg在自身免疫病、肿瘤免疫、移植免疫等领域备受瞩目。

2. CD4⁺CD25⁺ Treg 调节性 T 细胞分类、分子标志与细胞特性

以CD4⁺CD25⁺ Treg起源的不同, CD4⁺CD25⁺ Treg分为天然性CD4⁺CD25⁺ Treg和获得性CD4⁺CD25⁺ Treg。天然性CD4⁺CD25⁺ Treg起源于胸腺, 占人和小鼠外周CD4⁺T细胞5%~10%; 获得性CD4⁺CD25⁺ Treg在外周由自身的抗原刺激产生。

Foxp3是目前公认的CD4⁺CD25⁺ Treg的特异性标志, Foxp3是转录因子fox head家族的一员, Foxp3不仅是识别CD4⁺CD25⁺ Treg的标志, 还是其发育与功能表达所必不可少的重要分子。Foxp3基因缺陷小鼠体内缺乏CD4⁺CD25⁺ Treg, 而在Foxp3过度表达的小鼠体内其CD4⁺CD25⁻T细胞和CD4⁻CD8⁺T细胞也显示出免疫抑制功能[3]。人体内Foxp3基因的突变可能会导致自身免疫疾病的发生。除外, CD4⁺CD25⁺ Treg还有CD25分子, 细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4)、抑制性共刺激分子CTLA24、PD-1 (programmed death 1)、糖皮质激素、诱导的肿瘤坏死因子受体家族相关蛋白(GITR)、淋巴细胞活化基因3 (LAG3)、淋巴细胞抗原复合体6 (Ly6)等非特异性标志。

CD4⁺CD25⁺ Treg具有免疫无能性和免疫抑制性两大特性。免疫无能性表现在CD4⁺CD25⁺ Treg对高浓度IL-2的单独刺激、固相包被或可溶性抗CD3单抗、以及抗CD3单抗和抗CD28单抗的联合作用呈无应答状态,并且不分泌IL-2 [4]。

其免疫抑制性表现在CD4⁺CD25⁺ Treg的激活需要经过T细胞受体(TCR)和辅助信号刺激,具有抗原特异性,但是一旦被激活,其抑制活性是非特异性的,可通过细胞之间直接接触,也可通过分泌白介素-10(IL-10)和转化生长因子 β (TGF- β)而对局部免疫反应产生抑制,而且这种免疫抑制不具有主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性,能够抑制同种同型或同种异型T细胞的增殖 [5]。

3. CD4⁺CD25⁺ Treg 的作用机制

通过大量实验研究,现在普遍认为,CD4⁺CD25⁺ Treg的效应机制主要有细胞接触依赖机制和抑制性细胞因子依赖机制:细胞接触依赖机制与其细胞表面分子有关,抑制性细胞因子依赖机制与分泌的抑制性细胞因子有关。

3.1. 细胞接触依赖机制

Akahashi等[6]发现,当用半透膜将CD4⁺CD25⁺ Treg与反应性CD4⁺ T细胞隔开,CD4⁺CD25⁺ Treg对反应性CD4⁺ T细胞增殖的抑制作用将消失。从而得知CD4⁺CD25⁺ Treg与反应性CD4⁺ T细胞只有直接接触才能发挥抑制作用。

CTLA-4是参与CD4⁺CD25⁺ Treg接触抑制的一个重要表面分子。CD4⁺CD25⁺ Treg活化后CTLA-4的表达会有所增加,并连续表达。用抗CTLA-4单抗可阻断调节性T细胞的抑制作用[7]。

糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)是肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体超家族成员之一,抗GITR单抗能阻断CD4⁺CD25⁺ Treg的抑制功能[7]。用抗GITR单克隆抗体中和GITR,可以阻断CD4⁺CD25⁺ Treg的抑制作用;而去除GITR表达细胞或给予抗GITR单抗可使正常小鼠发生特定的自身免疫病[8]。用抗GITR单抗处理过的小鼠与抗CD25单抗处理过的小鼠比较,其Foxp3的mRNA表达水平分别减少到1/30和1/10,用抗GITR单抗处理的小鼠比抗CD25单抗处理的小鼠产生更严重的自身免疫疾病反应[9]。

3.2. 抑制性细胞因子抑制机制

除了通过直接细胞接触来发挥免疫抑制作用,CD4⁺CD25⁺ Treg还能分泌抑制性细胞因子来间接发挥免疫抑制作用。

IL-2是一种对CD4⁺CD25⁺ Treg有重要作用的细胞因子。实验证明,CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ Treg在IL-2的作用下可明显增强其抵抗实验性变态反应性脑脊髓炎的活性[10]。在小鼠和人的CD4⁺CD25⁺ Treg中,IL-2的JAK-STAT5 (Janus Kinase-Signal transducers and activators of transcription 5)信号和CD4⁺CD25⁺ Treg上Foxp3表达的维持密切相关[11]。在体外,IL-2选择性地上调纯化CD4⁺CD25⁺ Treg上Foxp3的表达,这种调节是通过连接STAT3蛋白和SATA5蛋白到位于Foxp3基因第一个内含子上的高度保守的STAT连接区来实现的[12] [13]。

IL-10是CD4⁺CD25⁺ Treg分泌的抑制性细胞因子之一,IL-10主要可以抑制T细胞的增殖和抑制T细胞产生细胞因子:IL-10可以抑制Th1和Th2细胞合成IL-2等细胞因子,还可以抑制MHC II类分子在巨噬细胞和树突状细胞上的表达,同时阻断CD28/B7途径对T细胞增殖和活化的刺激作用,从而起到免疫抑制的功能[14]。

另外,在CD4⁺CD25⁺ Treg表面可以检测到转化生长因子- β (TGF- β)及其前体,给予抗TGF- β 单克隆抗

体封闭能够消除Treg的抑制效应[15]。

4. CD4⁺CD25⁺ Treg 与自身免疫性疾病的相关性

4.1. CD4⁺CD25⁺ Treg 与 I 型糖尿病

I型糖尿病是由于免疫系统发育不良或免疫应激引发的糖尿病，又名胰岛素依赖型糖尿病(Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)或青少年糖尿病，是一种器官特异性自身免疫性疾病。易出现糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)。大量糖尿病的动物模型和I型糖尿病患者的研究中均发现CD4⁺CD25⁺ Treg数量或者功能存在异常。Tim Raine [16]等研究发现，环磷酰胺诱导NOD鼠I型糖尿病模型中的CD4⁺CD25⁺ Treg体外抑制功能减弱，并且数量大幅度减少。吴忆[17]等的研究发现，IFN- γ 水平在注射链脲佐菌素(streptozocin, STZ)第2周和4周明显增高；IL-10水平明显降低；CD4⁺CD25⁺ Treg数量在注射STZ第2周4周明显降低。实验表明CD4⁺CD25⁺ Treg通过分泌抑制Th1型细胞因子(IFN- γ)，和分泌IL-10等细胞因子，防止糖尿病的发生。但是CD4⁺CD25⁺ Treg减少的真正机制还有待去研究。另外，张小娇[18]等研究也证明Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ Treg可能参与了I型糖尿病的发生和发展。Petzold [19]通过在小鼠I型糖尿病模型实验研究得知，CD4⁺CD25⁺ Treg所表达的Foxp3通过调解炎症反应阻止病原体入侵和防止破坏自身免疫性，在维持自身免疫稳定性扮演重要的角色。A. Zóka [20]研究表明在糖尿病患者中异常平衡的CD25⁺/CD25⁻调节性T细胞可能降低晚期外周调节性T细胞的活化。通过以上研究，可以得出CD4⁺CD25⁺ Treg的数量和功能缺陷可能与I型糖尿病发生有关，但是CD4⁺CD25⁺ Treg具体减少的原因还有待研究，为更好地治疗I型糖尿病找到有效方法。

4.2. CD4⁺CD25⁺ Treg 与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种临床表现为多系统损害的自身免疫介导的自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)，CD4⁺CD25⁺ Treg在SLE发病机制中的作用受到众多学者关注。Liu等[21]报道，SLE患者外周血的CD4⁺CD25⁺ Treg及CD4⁺CD25^{high} T细胞(高表达CD25的CD4⁺调节性T细胞)跟正常人比较显著降低，表明可能与SLE免疫抑制功能异常相关。唐蓉等[22]分别收集SLE患者(组)及健康人(对照组)外周抗凝静脉血，分离纯化T淋巴细胞，发现SLE组外周血CD4⁺T、CD4⁺CD25⁺ Treg百分率及T细胞Foxp3mRNA水平均低于对照组，并且CD4⁺CD25⁺ Treg百分率与Foxp3mRNA水平呈依赖关系。进一步证明CD4⁺CD25⁺ Treg数量减少和Foxp3mRNA表达下调可能与SLE的免疫学发病机制有关。卫红刚等[23]通过检测SLE患者外周血中CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺调节性T细胞和T细胞亚群上GITR的表达，发现SLE患者外周血中CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺调节性T细胞表达降低。赵宏丽[24]等人发现SLE患者外周血中Treg细胞数量减少，分泌的IL-10增加、TGF- β 减少，可能导致细胞免疫抑制功能减弱，自身免疫耐受平衡被打破。实验在研究CD4⁺CD25⁺ Treg在SLE患者外周血中的数量和功能的变化的机制还有待进一步深入，研究将为阐明SLE的发病机制、以及从免疫调节的角度治疗SLE提供新的思路。孙保东[25] SLE患者血清TGF β 1和外周血CD4⁺CD25⁺ Treg表达减少，提示两者可能参与SLE发病，并对判断疾病活动度有一定的临床意义。郭露露[26]发现SLE患者外周血中CD4⁺CD25^{high} Treg中Foxp3⁺的表达水平明显降低，且与疾病活动性相关，而LN患者代偿增高的无Foxp3⁺表达的CD4⁺CD25⁺ Treg可能与其发病机制有关。以上所有研究都证明了CD4⁺CD25⁺ Treg的数量异常可能跟SLE的发病机制有关，但是具体如何调节，什么机制导致数量异常，还有待进一步研究。

4.3. CD4⁺CD25⁺ Treg 与再生障碍性贫血

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一组由多种病因所致的骨髓功能障碍，以全血细胞减少为主

要表现的综合征。Solomou等[27]研究证实再障患者CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg细胞显著低于正常人群，也说明Treg细胞缺乏与再障发病有关。王雪野[28]等通过分析AA患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中CD4⁺ T细胞、CD4⁺ CD25⁺/CD4⁺、CD4⁺ CD25^{high}/CD4⁺T细胞百分比及其绝对计数。证明CD4⁺CD25⁺ Treg减低可能与AA的发病有关。王西阁[29]等分别检测21例慢性再障(chronic aplastic anemia, CAA)、9例急性再障(Acute aplastic anemia, AAA)和15例健康儿童(对照组)外周血Treg细胞的比例变化，实验结果表明再障患儿外周血Treg细胞和Foxp3 mRNA表达减低，可能在再障的发病过程中有重要作用。徐金格[30]等通过检测AA患者治疗前后及健康成人外周血CD4⁺ T细胞中CD4⁺CD25⁺ Treg、Treg比例和Foxp3⁺在CD4⁺CD25⁺ Treg表达百分比，进一步明确了非重型再障(Non Severe Aplastic Anemia, NSAA)患者体内存在CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺调节性T细胞水平低下，其可能在发病机制中起重要作用。但是具体作用机制，还有待以后的研究得知。

4.4. CD4⁺CD25⁺ Treg 与类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因未明的慢性、以炎性滑膜炎为主的系统性自身免疫性疾病。其特征是手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎，经常伴有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性，可以导致关节畸形及功能丧失。Michael R.Ehrenstein [31]等用抗肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)治疗27例RA患者，治疗前后的CD4⁺CD25⁺ Treg与对照组相比百分比无显著性差异。受试者单核细胞、CD4⁺ T细胞与CD4⁺CD25⁺ Treg共同培养，检测TNF- α 和IFN- γ 的含量，在对照组和抗TNF- α 治疗RA患者中明显受到抑制，而在RA患者中无变化。在对照组和抗TNF- α 治疗的RA患者的外周血中去除CD4⁺CD25⁺ Treg后，发现TNF- α 含量增加，IL-10含量减少，说明正常的CD4⁺CD25⁺ Treg有抑制TNF- α 增殖、刺激IL-10分泌增加的功能。在RA患者的外周血中，去除CD4⁺CD25⁺ Treg前后的TNF- α 和IL-10的含量无变化，说明RA患者CD4⁺CD25⁺ Treg抑制效应T细胞增殖及细胞因子分泌的功能有缺陷，这与RA的发病有关。Jocca M.R [32]等实验研究发现研究发现RA患者滑液和外周血中CD4⁺CD25⁺ Treg都增加，并且滑液中的调节性T细胞具有较高的数量和较强的抑制活性。RA中CD4⁺CD25⁺ Treg的增多，抑制活性的增强，可能是由于活化的反应性T细胞对调节性T细胞的敏感性降低导致的。因此，增加RA患者滑膜局部的CD4⁺ CD25⁺ Tregs可能有效缓解关节炎。焦志军[33]等选取活动期及稳定期RA患者分别达在蛋白质和mRNA水平上检测Foxp3表，并与正常人进行比较。RA患者CD4和CD25双阳性细胞所占比例与对照组没有明显差异，而活动期患者外周血CD4⁺ CD25^{high}和CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺细胞明显低于稳定期和对照组。Foxp3mRNA表达水平与蛋白质表达水平变化相一致。类风湿性关节炎活动期时CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺调节性T细胞明显减少，这群调节性T细胞可能参与了类风湿性关节炎的病理进程。Nouran Abaza [34]研究发现在RA患者中CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺和CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁻数量同时增加，FoxP3⁺细胞抑制FoxP3⁻细胞的功能表达，增强Foxp3⁺的表达，对于RA是一个比较好的潜在治疗方法。

4.5. CD4⁺CD25⁺ Treg 与多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫病。张晓燕[35]等在探讨多发性硬化患者外周血调节性T细胞的变化及其转录因子Foxp3的表达中，发现患者外周血中Treg细胞数量较正常人无明显变化，但其功能明显受损，是导致自身免疫性疾病发生的原因之一。在髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 35-55免疫C57BL/6小鼠诱导出的实验性变态反应性脑脊髓炎模型(该模型亦是多发性硬化的动物模型)中可观察到脾脏CD4⁺CD25⁺ Treg数量和免疫抑制活性的下降[36]，髓鞘蛋白脂质(proteolipidprotein, PLP)139-151多肽诱导的SJL小鼠复发缓解型实验性自身免疫性脑脊髓炎(relapse remitting experimental autoimmune encephalomyelitis, RR-EAE)模

型中,恢复期SJL小鼠的血、淋巴结和脾脏中表达Foxp3的CD4⁺CD25⁺ Treg增多,这些细胞是低反应性的,并且能够抑制PLP139-151或抗CD3抗体刺激下的CD4⁺CD25⁺ Treg的增殖;去除恢复期的CD4⁺CD25⁺ Treg,则使疾病加重[37]。以上研究证明了在功能受损能导致自身免疫性疾病发生,但是受损的本质是哪些因素导致,还有待去验证,为将来更好治疗多发性硬化找到更好地治疗途径。

5. 展望

综上所述,CD4⁺CD25⁺ Treg在调节自身免疫中的作用已经得到研究的初步证实,CD4⁺CD25⁺ Treg机体维持外周耐受自自然机制起到重要的作用。作用于效应细胞而发挥调节作用的机制,导致患者体内的CD4⁺CD25⁺ Treg数量或功能缺陷的本质是什么还有待深入研究,这将在自身免疫性疾病的发生机制方面发挥重要作用,为治疗自身免疫性疾病提供一个新途径。

基金项目

国家自然科学基金资助(项目批准号: 81070789)。

参考文献 (References)

- [1] Gershon, R.K. and Kondo, K. (1971) Infectious immunological tolerance. *Immunology*, **21**, 903-914.
- [2] Sakaguchi, S. (2000) Regulatory T cells: Key controllers of immunologic self tolerance. *Cell*, **101**, 455-458.
- [3] Khattri, R., Cox, T., Yasayko, S.A., et al. (2003) An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *Nature Immunology*, **4**, 337-342.
- [4] 郎涛, 吴广胜 (2008) CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞与自身免疫性疾病. *医学综述*, **19**, 2887-2890.
- [5] 陶盛能 (2010) CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞和再生障碍性贫血之间的关系. 安徽医科大学, 安徽.
- [6] Takahashi, T., Kuniyasu, Y., Toda, M., et al. (1998) Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells: Induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *International Immunology*, **10**, 196919-196980.
- [7] Mchugh, R.S., Whitters, M.J., Piccirillo, C.A., et al. (2002) CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells: Gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity*, **16**, 311-323.
- [8] Shimizu, J., Yamazaki, S., Takahashi, T., et al. (2002) Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nature Immunology*, **3**, 135-142.
- [9] Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., et al. (2006) Control of autoimmune myocarditis and multiorgan inflammation by glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (high), Foxp3-expressing CD25⁺ and CD25-regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, **176**, 4748-4756.
- [10] Chen, X., Oppenheim, J.J., Winkler-Pickett, R.T., Ortaldo, J.R. and Howard, O.M. (2006) Glucocorticoid amplifies IL-2-dependent expansion of functional FoxP3⁺CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells *in vivo* and enhances their capacity to suppress EAE. *European Journal of Immunology*, **36**, 2139-2149.
- [11] Murawski, M.R., Litherland, S.A., Clare-Salzler, M.J. and Davoodi-Semiromi, A. (2006) Upregulation of Foxp3 expression in mouse and human Treg is IL-2/STAT5 dependent: Implications for the NOD STAT5B mutation in diabetes pathogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1079**, 198-204.
- [12] Zorn, E., Nelson, E.A., Mohseni, M., Porcheray, F., Kim, H., Litsa, D., et al. (2006) IL-2 regulates FOXP3 expression in human CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells through a STAT-dependent mechanism and induces the expansion of these cells *in vivo*. *Blood*, **108**, 1571-1579.
- [13] 孟荔, 欧阳建 (2007) CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞与自身免疫病. *中国组织工程研究与临床康复*, **33**, 6676-6680.
- [14] Taylor, A., Verhagen, J., Blaser, K., Akdis, M. and Akdis, C.A. (2006) Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: The role of T regulatory cells. *Immunology*, **117**, 433-442.
- [15] Nakamura, K., Kitani, A. and Strober, W. (2001) Cell contact-dependent immune suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *The Journal of Experimental Medicine*, **194**, 629-644.
- [16] Brode, S., Raine, T., Zaccane, P. and Cooke, A. (2006) Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells. *The Journal of Immunology*, **177**, 6603-6612.

- [17] 吴忆, 姜智慧, 刘松岩 (2011) CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在糖尿病发病中作用的研究. *辽宁中医药大学学报*, **6**, 71-72.
- [18] 张小娇, 孔璐璐 (2012) 糖尿病患者外周血 Foxp3⁺调节性 T 细胞的检测及其临床意义. *南京医科大学学报*, **4**, 509-513.
- [19] Petzold, C., Riewaldt, J., Watts, D., Sparwasser, T., Schallenberg, S. and Kretschmer, K. (2013) Foxp3⁺ regulatory T cells in mouse models of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 940710.
- [20] Zóka, A., Barna, G., Somogyi, A., Múzes, G., Oláh, Á., Al-Aissa, Z., et al. (2014) Extension of the CD4⁺Foxp3⁺CD25^{-low} regulatory T-cell subpopulation in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*, **19**, 1-9.
- [21] Liu, M.F., Wang, C.R., Fang, L.I. and Wu, C.R. (2004) Decreased CD4⁺CD25⁺ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Immunology*, **59**, 198-202.
- [22] 唐蓉, 唐德, 伍昌林 (2006) SLE 患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及 Foxp3 基因表达的研究. *广东医学院学报*, **6**, 346-348.
- [23] 卫红刚, 蔡蓓, 王兰兰 (2007) SLE 患者外周血中 Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的分析. *细胞与分子免疫学杂志*, **5**, 432-435.
- [24] 赵宏丽, 赵俊芳 (2012) 系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及其细胞因子的改变. *中国皮肤性病学杂志*, **7**, 581-583.
- [25] 孙保东, 蔡文虹, 洪小平, 刘冬舟, 黄勤, 谭艳红 (2013) TGFβ1 和 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达在系统性红斑狼疮发病中的意义. *中国当代医药*, **21**, 4-6.
- [26] 郭露露, 张缪佳, 季晓辉, 谈文峰 (2012) 系统性红斑狼疮患者外周血 CD4⁺调节性 T 细胞 CD25⁺和 FoxP3⁺的表达及意义. *江苏医药*, **22**, 1307-1310.
- [27] Solomou, E.E., Rezvani, K., Mielke, S., Malide, D., Keyvanfar, K., Visconte, V., et al. (2007) Deficient CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺ T regulatory cells in acquired aplastic anemia. *Blood*, **110**, 1603-1606.
- [28] 王雪野, 韩梅 (2009) 再生障碍性贫血患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及 Foxp3 的变化及临床意义. *中国免疫学杂志*, **3**, 271-274.
- [29] 王西阁, 王晓格 (2010) 调节性 T 细胞及 Foxp3 基因在再生障碍性贫血患儿外周血中的变化及意义. *中国当代儿科杂志*, **4**, 241-243.
- [30] 徐金格, 陈令松 (2013) 非重型再生障碍性贫血患者外周血 CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺调节性 T 细胞检测及临床意义. *中华临床医师杂志*, **8**, 3609-3611.
- [31] Ehrenstein, M.R., Evans, J.G., Singh, A., Moore, S., Warnes, G., Isenberg, D.A. and Mauri, C. (2004) Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFα therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, **200**, 277-285.
- [32] Van Amelsfort, J.M., Jacobs, K.M., Bijlsma, J.W., Lafeber, F.P. and Taams, L.S. (2004) CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: Differences in the presence, phenotype and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheumatology*, **50**, 2775-2785.
- [33] 焦志军, 尤海燕 (2007) 类风湿性关节炎患者 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺调节性 T 细胞检测及意义. *中国免疫学杂志*, **10**, 936-943.
- [34] Abaza, N., EL-Kabarity, R.H. and Abo-Shady, R.A. (2013) Deficient or abundant but unable to fight? Estimation of circulating FoxP3⁺ T regulatory cells and their counteracting FoxP3⁻ in rheumatoid arthritis and correlation with disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*, **35**, 185-192.
- [35] 张晓燕, 张琦 (2013) 多发性硬化患者外周血调节性 T 细胞功能受损. *西北国防医学杂志*, **4**, 334-335.
- [36] Chen, X., Winkler-Pickett, R.T., Carbonetti, N.H., Ortaldo, J.R., Oppenheim, J.J. and Howard, O.M. (2006) Pertussis toxin as an adjuvant suppresses the number and function of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *European Journal of Immunology*, **36**, 671-680.
- [37] Zhang, X., Reddy, J., Ochi, H., Frenkel, D., Kuchroo, V.K. and Weiner, H.L. (2006) Recovery from experimental allergic encephalomyelitis is TGF-beta dependent and associated with increases in CD4⁺LAP⁺ and CD4⁺CD25⁺ T cells. *International Immunology*, **18**, 495-503.