

· 综 述 ·

CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在严重烧伤等应激状态下对免疫系统的影响陈 鑫 综述,张红艳[△] 审校
(南昌大学第一附属医院烧伤科 330006)

关键词:T 淋巴细胞,调节;应激;烧伤;免疫系统

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.032

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1647-03

严重烧伤后可诱发脓毒症及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),是目前大面积烧伤患者的主要死亡原因,而严重烧伤后免疫功能的紊乱则对脓毒症和 MODS 的发生和发展具有重要作用^[1]。CD4⁺CD25⁺调节性 T(regulatory T, Treg)细胞,是免疫系统具有抑制活性的 T 细胞亚群,它在肿瘤免疫、感染免疫及移植耐受等自身免疫性疾病中发挥着重要作用^[2-4]。在感染免疫中,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞最主要的作用就是调节抗炎和致炎 T 细胞之间的平衡,它的免疫活性决定着炎症的方向和转归^[5]。有研究显示严重烧伤可使 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞成熟及表达,而其表达的增加则导致了免疫抑制^[6]。

1 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的起源及产生机制

Treg 细胞最初是由 Sakaguchi 等^[7]发现的,他们研究发现新生小鼠在进行胸腺切除术后全部发生自身免疫性疾病,而在回输入 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞 10 d 后自身免疫性疾病可以得到控制。随后许多研究发现 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞也存在于人外周血及淋巴组织中^[8]。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞是由胸腺 T 细胞发育而来的,它占人体 CD4⁺T 细胞的 2%~3%,而在大鼠中占 5%~10%。有学者认为天然 Treg 细胞可能通过 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)与皮质上皮细胞的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 分子递呈的自身抗原接触。Treg 细胞与自身抗原具有高亲和力并获得免疫无能性,同时产生具有抗凋亡活性的分子逃避阴性选择,进入外周淋巴组织^[8]。活化的巨噬细胞可通过分泌 IL-10 来影响 Th0 细胞向 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的极化,在高水平 IL-10 的作用下,抗原反复刺激下可诱导 Th0 细胞向 Treg 细胞分化,因此,巨噬细胞在促进 Th0 细胞向 Treg 细胞分化的过程中起着极其关键的作用^[9]。

2 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的主要标志

天然 Treg 细胞又通常被称为 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T 细胞。因为其既表达 CD25(IL-2 受体的 α 链),也在细胞内表达 FOXP3,它们与 Treg 细胞的产生和功能密切相关。(1)CD25:作为 IL-2 受体的 α 链表达于大部分的 Treg 细胞,但一些活化 T 细胞也可少量表达,IL-2 对于维持 FOXP3 的表达及保持 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的平衡起着一定作用^[10]。(2)FOXP3:FOX 是一个具有多种功能的转录因子大家族,其家族成员多数有一个叉头样结构域,可与 DNA 结合。FOXP3 是叉头样转录因子家族中的成员。研究发现,它的表达及功能与 Treg 细胞密切相关,在 FOXP3 缺陷型小鼠,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞并不表现出免疫抑制性及无能性。FOXP3 在 CD4⁺T 细胞中的表达明显高于 CD8⁺T 细胞。FOXP3 被认为是目前检测调节性 T 细胞的最敏感的标志^[3,11]。(3)CD127:最近有研究显示,

CD127(IL-7 受体)在外周血 CD4⁺T 的 CD4⁺CD25⁺T 细胞中会下调表达,即其一般表达于 CD4⁺CD25⁻T 细胞,而不表达于 CD4⁺CD25⁺T 细胞^[12],因此,目前 CD4⁺CD25⁺CD127⁻FOXP3⁺被认为是 Treg 细胞的特异性标志。

3 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的功能特点

免疫无能性及免疫抑制性是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的两大主要功能特点。免疫无能性是指在高浓度 IL-2、抗 CD3 单抗等刺激原的作用下 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表现无能状态,但当经 TCR 介导信号刺激并有高浓度外源 IL-2 存在时,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞可活化增殖;免疫抑制性是指在经 TCR 介导信号活化后,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞可抑制 CD4⁺及 CD8⁺T 细胞的活化和增殖,并且表现为非特异性^[13]。

4 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的作用机制

目前 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的免疫调节机制主要包括细胞接触依赖性机制和细胞因子依赖性机制^[11]。①细胞接触依赖性机制是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞依靠穿孔素或是颗粒酶途径直接杀死活化的 T 细胞,另外通过细胞溶解性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxicity T lymphocyte-related antigen 4, CTLA-4)与活化 T 细胞表面 B7 分子(CD80 和 CD86)之间的交联作用转导反向信号来产生抑制效应。②细胞因子依赖性机制是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞可产生转化生长因子 β(transforming growth factor beta, TGF-β)和 IL-10 等活化分子,TGF-β 可抑制 B 细胞、细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞的增殖和功能,抑制淋巴细胞合成细胞因子以及拮抗肿瘤坏死因子的生物学作用;IL-10 作为免疫调节因子可抑制 T 细胞的复制、细胞因子的产生以及阻碍巨噬细胞表达 MHC-II 类分子从而产生对巨噬细胞的抑制作用^[14-15]。

5 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞在严重烧伤等应激状态下对免疫系统的作用

严重烧伤等应激状态下导致的免疫系统功能紊乱是感染并发症及多器官功能衰竭的主要原因之一,尤其是当全身高代谢反应及皮肤覆盖延迟等不利因素影响的情况下,对免疫系统更是沉重打击^[16]。严重烧伤后会触发机体过度的炎症反应及免疫系统抑制进而引起控制感染的能力下降,有研究显示严重烧伤后免疫系统内 Th1 细胞和 Th2 细胞失衡,而免疫反应则在过度炎症反应和免疫防御过于低下之间寻求平衡^[17]。过度亢进的炎症可造成组织损伤甚至全身炎症反应综合征,引起各种并发症,而免疫防御力降低则会出现抗感染功能明显下降,最终出现脏器功能障碍和感染等。近年,许多免疫细胞和免疫分子成为烧伤后免疫系统紊乱的研究热点,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞作为免疫系统内的重要调节性细胞对烧伤免疫的影响更是不可忽视的。

△ 通讯作者, E-mail:zhycn2008@163.com.

在严重烧伤后 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对机体的影响首先表现在有效对抗病原体的细胞免疫和过度炎症反应导致组织损害之间的平衡。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞抑制效应增强可使机体倾向于 Th2 型反应,而 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞抑制能力减弱则会导致机体倾向于 Th1 型反应,因此,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞活性某种程度上决定着炎症反应的转归。有研究认为烧伤后免疫力低下是 T 细胞由 Th1 型转向 Th2 型,以致产生大量抑制活性的细胞因子^[17-19]。

Ni 等^[16]通过建立烧伤大鼠模型,观察发现大鼠烫伤 7 d 内淋巴结 Treg 细胞的活性明显增加,而且 Treg 细胞活性的增强是通过 TGF- β 介导的细胞接触机制来实现的,同时 Th1 型免疫反应受到明显抑制,而下调 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的表达后 Th1 型反应则恢复正常。而 Huang 等^[20]通过流式细胞仪检测严重烧伤患者外周血发现 Treg 细胞表达增加,Treg 细胞表达的 CTLA-4、FOXP3 也均明显高于正常对照组。他们同时对 Treg 细胞分泌的两种具有抑制效应的细胞因子 TGF- β 和 IL-10 进行分析时发现它们也明显高于对照组,且这些标记与患者的烧伤面积呈正相关。Murphy 等^[21]的研究也发现严重烧伤患者 Treg 细胞的表面标识表达升高及其产生的细胞因子增多。而正是由于 Treg 细胞表达的增加,致使 T 细胞免疫受抑制,出现机体倾向于 Th2 型反应。

另外严重烧伤后引起的脓毒症一个很重要的原因可能为免疫麻痹,它主要表现为淋巴细胞增殖能力下降、大量淋巴细胞凋亡,并且对病原体的刺激表现为无反应性或清除能力下降。而这种免疫麻痹很大程度是由 Treg 细胞引起的,这与创伤后导致免疫抑制的理论是一致的。Venet 等^[22]对严重创伤患者进行分析,患者伤后外周血 CD4⁺T 细胞持续降低,而 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的表达与健康组比较绝对值也是降低的,但 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞所占百分比则明显增高。事实上,这是缘于 CD4⁺T 细胞的下降幅度比 Treg 细胞更大。由此可见,严重烧伤患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的表达可以抑制 T 淋巴细胞的增殖。

6 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对严重烧伤治疗的意义

许多资料已经证实,严重烧伤后可引起 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞活性的明显增强,导致机体免疫系统功能的抑制及清除病原体能力下降,进而出现脓毒症及 MODS。因此,利用 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞凋亡,下调其活性,为严重烧伤后脓毒症的防治提供新的靶点成为了关注的焦点,但目前,关于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对严重烧伤后免疫系统的调节仅局限于动物模型^[23],对严重烧伤后免疫功能的评价尚缺乏客观准确的标准,因此,关于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞在严重烧伤后保持 Th1 细胞和 Th2 细胞平衡,以及烧伤后脓毒症的防治等方面的研究还有待深入探讨。

参考文献:

- [1] 杨宗城. 烧伤治疗学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2006:119-140.
- [2] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(4):759-767.
- [3] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7):490-500.
- [4] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Pillars article: 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*, 2011, 186(7):3808-3821.
- [5] Vernal R, Garcia-Sanz JA. Th17 and Treg cells, two new lymphocyte subpopulations with a key role in the immune response against infection[J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2008, 8(4):207-220.
- [6] Huang LF, Yao YM, Dong N, et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1):R3.
- [7] Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells: a brief history and perspective[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(Suppl 1):S116-123.
- [8] Sakaguchi S. Regulatory T cells: history and perspective[J]. *Methods Mol Biol*, 2011, 707(8):3-17.
- [9] Mendoza L, Pardo F. A robust model to describe the differentiation of T-helper cells[J]. *Theory Biosci*, 2010, 129(4):283-293.
- [10] Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, et al. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1142-1151.
- [11] Ohkura N, Hamaguchi M, Sakaguchi S. FOXP3(+) regulatory T cells: control of FOXP3 expression by pharmacological agents[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(3):158-166.
- [12] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1701-1711.
- [13] Sakaguchi S. Regulatory T cells[J]. *Springer Semin Immunopathol*, 2006, 28(1):1-2.
- [14] Pyzik M, Piccirillo CA. TGF- β 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4⁺T cell subsets[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(2):335-346.
- [15] 卢彩宝, 赵洪雯, 李敛, 等. 外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞比例与移植肾长期存活关系的研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(8):803-804, 807.
- [16] Ni CN, MacConmara M, Zang Y, et al. Enhanced regulatory T cell activity is an element of the host response to injury[J]. *J Immunol*, 2006, 176(1):225-236.
- [17] MacConmara MP, Maung AA, Fujimi S, et al. Increased CD4⁺CD25⁺T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(4):514-523.
- [18] Guo Z, Kavanagh E, Zang Y, et al. Burn injury promotes antigen-driven Th2-type responses in vivo[J]. *J Immunol*, 2003, 171(8):3983-3990.
- [19] Mack VE, McCarter MD, Naama HA, et al. Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury[J]. *Arch Surg*, 1996, 131(12):1303-1309.
- [20] Huang LF, Yao YM, Dong N, et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of se-

verely burned patients: a prospective, observational study [J]. Crit Care, 2010, 14(1): R3.

[21] Murphy TJ, Ni CN, Zang Y, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury [J]. J Immunol, 2005, 174(5): 2957-2963.

[22] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4 (+) CD25 (+) CD127 (-))

contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4): 678-686.

[23] Kessel A, Bamberger E, Masalha M, et al. The role of T regulatory cells in human sepsis [J]. J Autoimmun, 2009, 32(3-4): 211-215.

(收稿日期: 2011-10-21 修回日期: 2011-12-19)

· 综 述 ·

帕金森病患者的注意功能缺陷

冯文雅¹, 石雅琪²综述, 李俊发², 罗艳琳²审校

(1. 首都医科大学 07 级七年临床儿科专业, 北京 100069; 2. 首都医科大学神经生物研究所, 北京 100069)

关键词: 帕金森病; 注意力; 认知障碍; 注意抑制

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1649-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的缓慢进展的中枢神经系统变性疾病, 主要表现为静止性震颤、肌僵直和运动迟缓, 部分患者伴有抑郁、记忆功能障碍及痴呆^[1]。其发病与脑部黑质-纹状体多巴胺通路神经元病变、多巴胺能递质的传输减少等因素相关^[2]。PD 不仅引起躯体功能障碍, 还引起注意、记忆等认知功能障碍。目前针对 PD 患者的记忆功能已展开了大量研究, 而对 PD 患者注意功能的关注还远远不够。注意是认知功能的起点, 是心理活动或意识对一定对象的指向与聚焦, 其基本功能是对信息进行选择^[3]。研究证实丘脑多巴胺活性减退会造成注意转换障碍, 导致注意聚焦功能的下降^[4]。同时, 注意功能障碍会直接影响学习能力、运动能力和执行能力, 对 PD 患者的注意功能进行深入研究将有助于临床 PD 的治疗和认知诊断。

1 PD 患者的视觉选择性注意

个体在同时呈现的两种或两种以上刺激中选择一种进行注意的过程即为选择性注意。选择性注意可分为外显注意与内隐注意。

1.1 视觉性外显注意 外显注意是指与眼睛注视或头的朝向等可观察到的外在行为相一致的注意搜索^[5]。研究发现 PD 患者的注意聚焦能力下降^[6]。Filoteo 等^[7]利用单特征与双特征视觉搜索任务在选择性注意功能研究中发现, PD 患者与正常被试者相比在单特征搜索条件下反应时延长, 双特征搜索任务中没有表现出明显差异。这表明 PD 患者的注意问题主要表现为注意聚焦缺陷, 而非特征整合能力缺陷。此外其他研究还显示存在分心物时, PD 患者的注意聚焦功能异常更明显。Sonia 等^[8]发现, 随着屏幕上同时呈现的靶字母和分心字母之间距离增加, 干扰程度下降, 所有被试者对目标的反应加快。存在干扰(有分心物)和空间距离较近(分心物与靶的距离)的条件下, PD 患者反应慢, 正确率下降。这些研究表明 PD 患者对物体的多个物理属性的整合能力无缺陷, 但对物体单个物理属性的注意聚焦能力异常, 且与目标无关的干扰能够放大 PD 患者的选择性注意缺陷。

此外, PD 患者在“Reach-eat”任务中会表现出注意聚焦于目标食物时间的延长, 尤其在获取食物前及获取食物后两个阶段^[9], 说明 PD 患者在进行食物获取动作时, 视觉控制较正常人增强。但 PD 患者无法适时终止注意聚焦的行为而表现出注意脱离困难。通过实验证实, 这种注意脱离缺陷可以通过药物治疗和配合播放其熟悉的音乐等疗法有所改善, 但对动作缓

慢没有帮助^[10]。

1.2 视觉性内隐注意 内隐注意是相对于外显注意而言的, 是指将注意选择性地分配到特定目标时没有明显的外在行为。研究显示内隐注意的功能缺陷程度与 PD 患者的病程相关。Marit 等^[11]发现在提示任务中, 无效提示与中性提示相比, 健康对照者和早期 PD 患者反应时均延长, 晚期 PD 患者没有表现出类似差异。在中央提示(内源性实验)和外周提示(外源性实验)中, 晚期 PD 患者比另两类被试者反应时明显延长。同时, 在大视野范围内, 中央提示与外周提示相比, 晚期 PD 患者的反应时比另两类被试者延长更明显。这说明 PD 患者的内隐注意缺陷表现在内源性、外源性两个方面, 且注意功能缺陷与 PD 病程有关。Yamada 等^[12]根据疾病严重程度将患者分为 P1(等级为 I~II)与 P2 组(等级为 II~IV), 结果发现, 健康对照者和 P1 组在“有效提示”实验中的反应时比在“交叉提示”无效提示实验中的反应时短, 差异明显; 而 P2 组未显示类似差异, 即晚期 PD 患者在不同方向的注意转换功能异常。健康对照者在“有效提示”和“朝向中心”或者“远离中心”无效提示之间反应时存在明显差异, PD 组未显示差异, 即早期与晚期 PD 患者对同一方向的注意转换存在异常。这些结果表明 PD 患者存在外显注意、内隐注意以及注意转换功能缺陷, 且注意缺陷与 PD 病程相关, 表现为疾病初期以外显注意缺陷为主, 疾病后期出现外显注意与内隐注意缺陷。

有研究证实有效提示时, 内隐注意可以提高正常被试者对于目标位置的相对灵敏度, 损害了无效提示位置或无提示位置的相对灵敏度^[11]。PD 患者的内隐注意异常不仅表现为反应时延长, 还表现为内隐注意转换缺陷或反射性眼动加快。2001 年 Briand 等要求自发性 PD 患者对目标进行快速扫视, 在扫视过程中会出现无预示作用的外部提示, 提示后的随机时间与位置出现目标刺激。结果发现, PD 患者在视觉聚焦任务中反射性眼运动加快; 且疾病的严重程度与注意行为表现相关, 病程较长的 PD 患者相比正常被试者表现出了更强的回返抑制。内隐注意任务中 PD 患者眼动加快的结论也被 Kingstone 的研究证实。内隐注意转换的缺陷或反射性眼运动加快都可能使 PD 患者忽略注意提示的存在, 从而表现出空间感知能力的下降。这在外周视野表现更为明显, 因为周边视野需要更强的内隐注意。

内隐认知加工和外显认知加工被认为是各自独立的系统^[13], 有着不同的加工机制。内隐加工为有机体本身固有, 无