

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.038

调节性 T 细胞在中枢神经系统损伤中的作用*

张珂综述,曹霞[△]审校

(昆明医科大学第二附属医院中心实验室,昆明 650011)

[关键词] CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞;中枢神经系统;免疫调节

[中图分类号] R392.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)30-4283-03

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是一类能调控自身免疫反应的 T 细胞亚群,通过直接接触依赖机制或分泌抑制性细胞因子等机制,抑制自身免疫性 T 细胞的增殖与活化,是维持机体免疫耐受的重要细胞。中枢神经系统(central nervous system, CNS)作为免疫豁免器官,生理状态下除了其固有的小胶质细胞外,没有其他外周来源的免疫细胞。传统观点认为 CNS 损伤后转移浸润至 CNS 的炎性细胞、免疫细胞是有害的,活化的自身免疫性 T 细胞通过分泌细胞毒性分子、破坏血脑屏障,对神经细胞产生毒性等作用,导致轴突脱髓鞘,抑制神经再生及功能的恢复。但是近年来的研究认为,免疫炎症反应是 CNS 损伤修复必不可少的过程,通过增加损伤区单核细胞来源的巨噬细胞浸润、缓解细胞兴奋性毒性、分泌神经营养因子等发挥神经保护作用^[1]。Shechter 等^[2]研究也表明, CNS 特异性的自身免疫反应有助于受损组织的恢复,至少在一定程度上促进了损伤区单核细胞来源的巨噬细胞的聚集。面对两种截然不同的观点,只有深入理解 CNS 损伤诱导的免疫进程以及 Treg 在其中的调控作用,才能鉴别阻碍 CNS 损伤修复的关键因素,为免疫调节治疗提供新的思路。

1 Treg 的生物学特性

目前已发现的 Treg 亚群有多种,主要包括 CD4⁺CD25⁺Treg、CD8⁺CD28⁺Treg、CD8⁺Treg、Th3、NK Treg 等。其中 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量最多,功能最强大,是近年来研究较为深入的亚群。由 Sakaguchi 等在 1995 年将其定义为通过维持自身免疫耐受而预防自身免疫性疾病的发生,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞主要表达白细胞介素(IL)-2 受体的 α 链(CD25)和叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3)^[3]。在许多文献中所涉及的 Treg 细胞即默认为 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞。

Treg 表型主要有 CD25、Foxp3、细胞毒 T 淋巴细胞相关分子-4(CTLA-4)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体家族相关基因(GITR)等。这些分子标志物虽然不是 Treg 的特异性表型,但却是 Treg 发挥免疫抑制作用的基础。Treg 可通过分泌 IL-10、TGF-β、IL-35 等抑制性细胞因子或者通过其表型(CD25、Foxp3、CTLA-4 等)与相应受体结合发挥接触性免疫抑制作用, Treg 的免疫抑制作用主要表现在抑制效应性 CD4⁺T、CD8⁺T 的活化、增殖,抑制 NK 和 NKT 细胞的细胞毒作用,阻碍 APC 的抗原递呈作用和直接介导靶细胞死亡等,以维持机体免疫稳态,预防过度的自身免疫反应^[4]。效应性 T 细胞(effector T cell, Teff)和 Treg 均可表达 CD25(IL-2 受体 α),

而 IL-2 主要由 Teff 所分泌,亦是 Teff 活化、增殖的关键细胞因子。Treg 通过直接消耗 IL-2 抑制 Teff 的增殖、活化^[5]。CTLA-4 是 Treg 发挥接触性抑制作用的分子基础, Treg 表达的 CTLA-4 可通过与树突状细胞(dendritic cells, DC)表达的 CD80、CD86 的相互作用,进而促使 DC 分泌吲哚胺 2,3 双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)上调,抑制效应性 T 细胞抑制效应性 T 细胞的活性^[6]。Bopp 等^[7]的研究表明 Treg 可通过其表面表达的 CD39 和 CD73,将 ATP 或 ADP 分解为 cAMP,抑制 Teff 的功能和 DC 的成熟。

2 CNS 损伤后的免疫反应

创伤性 CNS 损伤包括创伤性脑损伤和脊髓损伤,是临床上创伤性致死和致残的主要原因,多发于青年男性^[8]。创伤诱导 CNS 反应性 T 细胞的活化, Zajarias-Fainsod 等^[9]在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者发现血清中的 T 细胞与髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)反应增强,且 SCI 患者血清中自身抗体的表达水平增高,表明创伤诱发了自身反应性 T 细胞、B 细胞的活化,即创伤诱导了自身免疫反应(trauma-induced autoimmunity, TIA)。TIA 所引起的病理反应不甚清楚,且存在争议。最近的研究倾向于, CNS 损伤后的自身免疫识别反应具有基于组织需要的调节免疫反应的生理作用, TIA 通过调节自身免疫性淋巴细胞分泌神经营养因子(BDNF)、抗炎因子(IL-10、TGF-β)促进组织修复,但其具体的细胞亚型目前不清楚^[10]。不能单纯地说 CNS 损伤后的自身免疫反应对组织的损伤修复是促进还是抑制;对自身免疫反应的调控,成为 CNS 损伤后促进神经元再生、神经功能恢复的关键。

2.1 CNS 损伤后的固有免疫 CNS 损伤后参与固有免疫反应的主要有 CNS 固有的小胶质细胞、单核细胞来源的巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞、DC 细胞等。CNS 损伤后小胶质细胞、巨噬细胞的形态、功能学发生改变,在 CNS 损伤后的组织修复发挥着重要的作用。小胶质细胞由骨髓的单核细胞发育而来,在小鼠胚胎 9.5~10.0 d 定植于中枢神经系统^[11]。Parkhurst 等^[12]研究表明, CNS 小胶质细胞表达 CX3CR1 而趋化因子 CX3CL1 则表达于健康的神经元细胞,小胶质细胞通过该趋化机制参与神经再生。破坏小胶质细胞或下调其 CX3CR1 表达水平,则可抑制神经元的再生、破坏海马通路。

CNS 损伤后,损伤区的巨噬细胞主要来源于 CNS 固有的小胶质细胞和外周单核细胞浸润至损伤区转化而成,根据其表型和功效的不同分为两个亚型:经典活化促炎(M1)型和选择

* 基金项目:云南省教育厅重点课题基金资助项目(2014Z062);云南省学术技术带头人后备人才基金资助项目(2015H8041)。作者简介:张珂(1991-),在读硕士,主要从事临床免疫学的研究。△ 通信作者, E-mail:1409842020@qq.com。

活化抗炎(M2)型巨噬细胞^[13]。巨噬细胞发挥促进神经再生或神经毒性作用主要取决于其在损伤区的表型,M2型巨噬细胞分泌IL-10、TGF- β 等抗炎因子、精氨酸酶-1(Arginase-1)。Arginase-1与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)竞争底物精氨酸,促进受损神经元细胞增殖、组织重塑,增加局部损伤微环境中M2型巨噬细胞的数量和存活时间可能是治疗SCI损伤的关键^[14]。

2.2 CNS损伤后的适应性免疫 外周血中的T淋巴细胞通过破坏的血脑屏障、血脑脊液屏障进入CNS损伤区,T细胞识别MBP等自身抗原后一方面通过调控损伤区小胶质细胞、巨噬细胞的激活状态和释放神经营养因子等发挥促神经细胞的存活、神经功能恢复的作用;另一方面自身抗原诱导产生的自身免疫性T细胞及自身抗体则是诱发自身免疫性疾病的致病因素^[15]。CNS具有选择性引流免疫细胞的权利,使其能够最大限度地获得好处,而避免导致自身免疫疾病^[16]。Schwartz等^[17]对从脊髓损伤小鼠分离出来的MBP自身反应性T细胞过继转移至健康小鼠中发现,伤后1周的自身免疫性T细胞可诱导健康小鼠出现实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)的症状,而在1周后分离出的自身免疫性T细胞并不会诱导健康小鼠出现EAE的症状。这表明,CNS损伤后机体存在其他免疫调节机制,避免自身反应的过度活化而导致自身免疫性疾病。

3 调节性T细胞与CNS损伤修复

CNS损伤后可激活自身免疫细胞(Treg、Teff等)和炎性细胞(小胶质细胞、巨噬细胞等)的活化,这些活化的细胞一方面参与CNS损伤后启动保护性自身免疫反应,另一方面也是引起机体神经系统疾病、自身免疫性疾病的致病因素。CNS损伤后的修复机制和其他组织的损伤修复机制类似,白细胞首先被招募过来,随后单核细胞、淋巴细胞逐步进入损伤区,参与CNS损伤后的免疫炎症反应^[18]。但是CNS损伤后诱发的自身免疫反应强度不足以发挥促受损神经再生的作用^[19]。作为机体主要免疫抑制性细胞,Treg已被证实急性脑损伤、神经退行性疾病等损伤修复机制中起重要的免疫调节作用。通过直接接触抑制、分泌免疫调节因子(IL-10、TGF- β 、IL-35)、神经营养因子,促进M2型小胶质细胞/巨噬细胞的转化等方式,发挥促进受损组织修复的作用^[20]。CNS通过Treg的适度控制,可以很好地发挥自身免疫反应的保护作用,CNS损伤后,适度减弱Treg的对自身免疫反应抑制作用,发挥神经保护作用,这种反应与抗肿瘤反应类似,机体允许受控制的自身免疫反应的发生。对组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibition,HDACi)在实验性脑卒中模型中发挥的抑制免疫炎症反应减轻组织损伤的研究中表明,HDACi主要通过增加体内Treg的数量,增强免疫抑制能力和IL-10的分泌,减少脑梗死体积、减轻行为障碍、发挥神经保护作用^[21]。

Raposo等对CNS损伤后Treg、Teff数量及功能的研究,提出了在CNS损伤修复早期阶段通过控制性的去除Treg从而打破CNS损伤诱导的TIA,增强外周Teff[以1型辅助性T细胞(Th1)的形式存在]的含量,招募M2型巨噬细胞至损伤区,发挥促进组织修复的作用,但是在亚急性期去除Treg,则干扰组织的重建^[22]。Treg在CNS损伤修复的不同阶段起不同甚至相反的作用。Magrone等^[23]的研究表明,虽然TIA是促进CNS损伤后神经元存活、神经功能恢复的必须过程,但在

去除Treg、增强Teff的同时却加速神经元的损害,过继外源性Treg似乎也抑制神经元的存活。以上研究表明,CNS损伤后单独的增强机体的Treg或Teff并不足以担负CNS损伤修复的职能,促进CNS损伤修复需要的是一个多免疫细胞参与的、连续性动态调节网络,其中包括Treg、Teff和单核细胞来源的M2型巨噬细胞等的参与,Treg起着不可或缺的调控作用。接种疫苗尤其是诱导Treg的疫苗在治疗神经系统疾病方面可能是一个可行的方法,通过增强适应性免疫反应的修复机制发挥作用,且已进入了临床试验阶段,成为治疗CNS损伤修复的新方向^[24]。

4 结论与展望

综上所述,Treg通过调节Teff维持机体免疫系统的稳态、分泌神经营养因子、介导M2型巨噬细胞的转化而有助于CNS损伤急性期神经元的存活及神经功能的恢复。CNS损伤后临床上除了常规使用规范化治疗外,没有其他有效的治疗方法,目前已将目光转向免疫治疗,通过衰减免疫介导的炎症反应、调控免疫稳态来达到促进受损神经元的存活及神经功能的恢复,例如饮食中的欧米伽-3脂肪酸(omega-3 fatty acids)、多酚都可以通过调节肠道菌群,促使肠道免疫细胞分泌IL-10等增强Treg的免疫调节作用,可对CNS损伤后期组织的恢复起促进作用^[25]。因此,探讨CNS损伤后的免疫调节机制及Treg在促进损伤修复中发挥的免疫调控作用,将为CNS损伤后的治疗方法提供重要的思路。

参考文献

- [1] Tian X,Guo R,Zhang Y,et al. Effects of the sympathetic nervous system on regulatory T cell and T helper 1 chemokine expression in patients with acute coronary syndrome[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(3): 168-178.
- [2] Shechter R,London A,Varol C,et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(7): e1000113.
- [3] Sakaguchi S,Sakaguchi N,Asano M,et al. 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*, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [4] Curotto DM,Lafaille JJ. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells; more of the same or a division of labor? [J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 626-635.
- [5] Setoguchi R,Hori S,Takahashi T,et al. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization[J]. *J Exp Med*, 2005, 201(5): 723-735.
- [6] 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(629): 600-603.
- [7] Bopp T,Becker C,Klein M,et al. Cyclic adenosine mono-

- phosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(6):1303-1310.
- [8] National Spinal Cord Injury Statistical Center. Spinal cord injury facts and figures at a glance[J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 37(3):355-356.
- [9] Zajarias-Fainsod D, Carrillo-Ruiz J, Mestre H, et al. Auto-reactivity against myelin basic protein in patients with chronic paraplegia[J]. *Eur Spine J*, 2012, 21(5):964-970.
- [10] Savarin C, Bergmann CC, Hinton DR, et al. Differential Regulation of Self-reactive CD4⁺ T Cells in Cervical Lymph Nodes and Central Nervous System during Viral Encephalomyelitis[J]. *Front Immunol*, 2016(7):370.
- [11] Katsumoto A, Lu H, Miranda AS, Ransohoff RM. Ontogeny and functions of central nervous system macrophages[J]. *J Immunol*, 2014, 193(6):2615-2621.
- [12] Parkhurst CN, Yang G, Ninan I, et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor[J]. *Cell*, 2013, 155(7):1596-1609.
- [13] London A, Cohen M, Schwartz M. Microglia and monocyte-derived macrophages: functionally distinct populations that act in concert in CNS plasticity and repair[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7(34):206.
- [14] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(43):13435-13444.
- [15] Vaughn CN, Iafrate JL, Henley JB, et al. Cellular neuroinflammation in a lateral forceps compression model of spinal cord injury[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2013, 296(8):1229-1246.
- [16] Raposo C, Graubardt N, Cohen M, et al. CNS repair requires both effector and regulatory T cells with distinct temporal and spatial profiles[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(31):10141-10155.
- [17] Schwartz M, Raposo C. Protective autoimmunity: a unifying model for the immune network involved in CNS repair[J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(4):343-358.
- [18] David S, Kroner A. Repertoire of microglial and macrophage responses after spinal cord injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(7):388-399.
- [19] Shechter R, Schwartz M. CNS sterile injury: just another wound healing? [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(3):135-143.
- [20] Schmetterer KG, Neunkirchner A, Pickl WF. Naturally occurring regulatory T cells: markers, mechanisms, and manipulation[J]. *FASEB J*, 2012, 26(6):2253-2276.
- [21] Liesz A, Zhou W, Na SY, et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(44):17350-17362.
- [22] Kipnis J, Mizrahi T, Hauben E, et al. Neuroprotective autoimmunity: naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells suppress the ability to withstand injury to the central nervous system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24):15620-15625.
- [23] Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Role of immune cells in the course of central nervous system injury: modulation with natural products[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(6):701-708.
- [24] Jones T B. Lymphocytes and autoimmunity after spinal cord injury[J]. *Experimental Neurology*, 2014, 258(Suppl 1):78-90.
- [25] Magrone T, Jirillo E. The interplay between the gut immune system and microbiota in health and disease: nutritional intervention for restoring intestinal homeostasis [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(7):1329-1342.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-16)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.30.039

IABP 与 ECMO 在严重冠状动脉病变中的应用进展

陈国柱,傅彪综述,黄岚[△]审校

(第三军医大学新桥医院心血管内科/全军心血管病研究所,重庆 400037)

[关键词] 主动脉内球囊反搏;体外膜肺氧合;经皮冠状动脉介入治疗;心脏辅助装置;进展

[中图法分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)30-4285-04

中国心血管病患病率处于持续上升阶段,冠心病的病死率呈上升的趋势^[1]。针对冠心病、缺血性心脏病,经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病患者明确诊断和血运重建的重要手段^[2]。中国大陆 PCI 病例数稳定增长,2014 年达到 500 946 例^[1]。严重冠状动脉病变患者,临床特点主要包括:高龄、既往心肌梗死病史、低射血分数

值、充血性心力衰竭、近期曾发生过血流动力学不稳、肾功能不全、合并有外周血管疾病等;而冠状动脉造影的影像学特点为:左主干病变、严重的多支病变、介入术前冠状动脉血流减慢、血栓性病变更复杂病变如钙化、迂曲、分叉病变等。上述的临床及影像学特点,提示 PCI 术风险高、手术成功率低、容易出现并发症。对于 PCI 术高危患者,近年的研究可以通过人工心脏辅助