

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞与炎症性肠病

柳 堤 郑 萍[△]

(上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海 200080)

摘要 :CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg)是一种有免疫抑制功能的 T 淋巴细胞 ,其在炎症性肠病(IBD)中的功能机制已成为近年免疫学和临床研究的热点。目前 ,Treg 细胞新的表型和作用机制逐渐被大量的实验和研究证实。本文就 Treg 在 IBD 发病过程中的作用机理及益生菌对 Treg 功能的影响做一综述。

关键词 :炎症性肠病 ;调节性 T 细胞 ;免疫 ;益生菌

中图分类号 :R574.5 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)04-726-03

CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells and Inflammatory Bowel Disease

LIU Di, ZHENG Ping[△]

(Department of Gastroenterology, The First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, 200080, Shanghai, China)

ABSTRACT: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (Treg) are a T cell lineage capable of suppressing immune response. Its mechanism has become a hotspot in recent immunological and clinical researches. Nowadays, new cell phenotypes and mechanisms has been confirmed through massive experiments and researches. This review focused on the mechanism of Treg in the progress of IBD and the influence of probiotics have on the function of Treg.

Key words: Inflammatory bowel disease; Regulatory T cells; Immunological; Probiotics

Chinese Library Classification(CLC): R574.5 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)04-726-03

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因不明的、累及胃肠道的慢性、非特异性炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Chron's disease, CD)。大量研究表明,自身免疫系统的紊乱,尤其是 CD4⁺T 细胞在 IBD 发病中起重要的作用。近年来,CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)作为 CD4⁺T 细胞的一个重要亚型,其与 IBD 发病之间的联系以及其临床治疗作用,是 IBD 免疫机制研究和临床研究的热点。

1 Treg 细胞概述

1995 年 Sakaguchi 等^[1]在小鼠 CD4⁺T 细胞中分离出一群高表达 CD25 的 T 细胞亚群,同时这类细胞可以下调小鼠免疫应答水平,被称为 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, Treg)。同时 Sakaguchi 等证实了在正常人和小鼠的外周血和脾脏中 Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞总数的 5%-10%。根据其发育和分化途径的不同, Treg 细胞可分为天然型 Treg(natural Treg, nTreg)和诱导型 Treg(induced Treg, iTreg)^[2]。

nTreg 在胸腺中发育成熟,一部分未成熟 CD4⁺T 通过 TCR-MHC II 与自身抗原肽高亲和力结合而被活化,表达 CD25 而发育成 CD4⁺CD25⁺ 的 nTreg 细胞。iTreg 则是在机体感染或肿瘤的炎症反应过程中产生的,可弥补仅由胸腺产生的 nTreg 数量以及对抗炎症反应免疫应答的不足。在功能方面, nTreg 主要在于抑制自身免疫性疾病的发生并提高机体免疫应答的阈值,而 iTreg 则在维持组织的非炎症状态,削弱炎症反应

的中起更主要的作用。nTreg 和 iTreg 共同协作维持机体免疫的稳定性^[3]。

2 Treg 细胞的特性

CD4⁺CD25⁺Treg 细胞具有 2 种特性:免疫无能性(anergic)和免疫抑制性(suppressive)^[4]。免疫无能性指在一定浓度的 IL-2 的单独刺激下, Treg 对特异性抗原和抗原递呈细胞(APC)的刺激呈无反应状态,同时也不分泌 IL-2。免疫抑制性是 Treg 细胞最主要的特性,经 T 细胞受体介导的信号刺激活化后, Treg 细胞通过与效应细胞竞争结合 IL-2,使效应细胞得不到生长信号而无法增殖^[5],因而 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞能抑制 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的活化及增殖,并且这种抑制作用为非抗原特异性,也无组织相容性抗原(MHC)限制性。

3 Treg 细胞的表型

1995 年 Sakaguchi 等发现利用 CD25 (IL-2 受体 α 链)可以对 CD4⁺T 细胞进行鉴定^[1], Treg 细胞因此也第一次被命名为 CD4⁺CD25⁺T 细胞。虽然 CD25 是 nTreg 可靠的分子标志,但同时也是 T 细胞活化的标志,这样就失去了对于其功能研究的特异性。随着研究的深入,学者们陆续发现 Treg 细胞表面可高表达 CTLA-4(细胞毒性 T 细胞相关抗原 4)、GITR(糖皮质激素诱导的 TNFR 家族相关基因)、OX40 (CD134)^[6]、CD45RO^[7]、CD39、Neuropilin-1(Nrp-1)、LAG-3(CD233)等多种免疫表型。这些基因或分子表型的发现以及对其功能的研究,均对于 Treg 细胞的研究有重要的影响。

2001 年 Brunkow 等^[8]在 Scurfy 小鼠首次发现叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3)基因, Foxp3 基因突变使 CD4⁺T 细胞活化及扩增异常,造成 CD4⁺CD25⁺T 细胞免疫调节功能的低下。进

作者简介 柳堤(1981-)男,硕士研究生,主要研究方向:炎症性肠病的发病机制和进展.E-mail:luddy8891@sina.com

△通讯作者 郑萍, E-mail: zhengpingdoctor@126.com

(收稿日期:2011-06-26 接受日期:2011-07-20)

一步的研究表明 Foxp3 直接参与了 CD4⁺T 细胞向 Treg 细胞的分化。2003 年 Fontenot 等^[9]在 mRNA 和蛋白质水平对于 Foxp3 基因的分析研究显示高表达 Foxp3 的转基因小鼠 Treg 细胞数量明显增加,同时 Foxp3 基因敲除小鼠体内活化 CD4⁺T 细胞数量增多,但缺乏 CD4⁺CD25⁺T 细胞,同时导致小鼠自身免疫性疾病的发生。因此, Foxp3 被认为是 Treg 细胞发育和功能完善的最主要调节基因,也是 Treg 细胞的特异性标志^[10]。

CD127 是白介素 7(IL-7)受体 α 链(IL-7R α)。在 T 细胞分化成熟的过程中,胸腺细胞的分化依赖于 IL-7 的表达。Peffault 等^[11]研究发现若缺乏 CD127 信号刺激,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量减少,但功能未受明显影响。Seddiki 等^[12]研究证实通过 CD4⁺CD127lo 纯化出的 Treg 细胞数量上远远超过用 CD4⁺CD25⁺ 纯化出的细胞。Hartigan-O'Connor 等^[13]通过 CD4⁺CD127lo 纯化出的细胞与 Treg 细胞数量相似,并且能表达 Foxp3 和 CTLA-4,也能后抑制其他 T 细胞的增殖。因此, CD127 也被认为是一个很好的 Treg 细胞表面标志。

半乳糖凝集素 10(galectin-10)属于半乳糖凝集素家属,具有保守的氨基酸序列,与含 β -半乳糖苷残基的糖结合物有高亲和力,是炎症反应的调节物质。Kubach 等^[14]通过实验在 mRNA 及蛋白质水平证明了 galectin-10 在人 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞内高表达,而在其他 CD4⁺T 细胞几乎无表达。同时加入 galectin-10 的特异性阻断物可使 CD25⁺Treg 细胞恢复增殖活性,并能终止 galectin-10 对于 Treg 细胞的抑制作用。故 Kubach 等认为 galectin-10 是 Treg 细胞一种新的表型,也对其功能产生重要的影响。

肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)是肿瘤坏死因子受体(TNFR)的一种,在炎症和免疫反应的初始化以及进展过程中,此类细胞因子均可参与其中。2002 年就有学者^[15]报道了在人胸腺 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面有肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)的表达。Chen 等^[16]在 C57BL/6 小鼠的实验中发现 TNFR2 可在 Treg 细胞中标记出最有生物抑制作用的亚型:CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,而 CD4⁺CD25⁺TNRA2- T 细胞则显示出极弱的抑制活性。进一步的研究中,Chen 等学者^[17]再次证明了在人外周血中,有 TNRA2 表达的 Treg 细胞数量是单用 CD25^{high} 表达的 5 倍,并且,其对反应性 T 细胞有较强的抑制活性,此类细胞亚群同时也能够表达 Foxp3 以及 CTLA-4,故证实 TNRA2 可作为 Treg 细胞的一类新的表型,对于研究 Treg 细胞的功能有极大的作用。

4 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的抑制性免疫调节机制与 IBD

炎症组织中,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞经由树突状细胞(DC)分泌的 CCL17 趋化因子引导,迁移至炎症反应部位,与抗原提呈细胞(APC)结合后活化,抑制转移至该组织的自身反应性 CD4⁺CD25⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的功能。Treg 细胞数量的减少、表面分子表达的缺陷、抑制功能的受损,都与 IBD 的发展有关。

Treg 细胞免疫抑制效应的具体发挥机制仍处于研究之中,部分体内及体外实验得出了有争议的结论。目前认为,Treg 细胞通过以下 3 种方式^[18]发挥其抑制性调节作用:1. 细胞-细胞间接触 2. 局部分泌抑制性细胞因子 3. 介导效应性 T 细胞凋亡。

4.1 细胞-细胞间接触机制

由于 Treg 细胞膜表面表达多种细胞因子(如 TGF- β)、溶细胞分子(如 Fas 以及粒酶 B)、淋巴细胞活化基因 3(LAG3)和细胞毒性 T 淋巴细胞 4(CTLA-4)等多种因子,作为受体或配体,Treg 细胞发挥其抑制作用最基本的方式是细胞间接触机制。

CTLA-4 属于 CD28-B7 免疫球蛋白超家族,T 细胞表面的 CTLA-4/CD28 与与抗原呈递细胞(APC)的 B7 分子结合后,可产生共刺激信号,同时互相拮抗,起免疫调节的功能^[19]。CTLA-4 与 B7 结合,减少 Th1 细胞的生成,导致 Th2 细胞相对增多,诱导 Th1/Th2 分化偏移,使 IL-4、IL10 等多种抑制性细胞因子分泌增多。高水平的 CTLA-4 与树突状细胞(DC)的 B7 结合,诱导色氨酸裂解酶-吡啶胺 2,3-二加氧酶(IDO)的活化,从而使 DC 这个功能最强的抗原呈递细胞停留在不成熟阶段,诱导特异性的免疫耐受^[20]。

环磷腺苷(cAMP)很早就被发现具有抑制 T 细胞生长和分化的作用。在淋巴细胞中,cAMP 的升高可以提高选择性抑制细胞因子(如 IL-2 以及 INF- γ)基因的表达。近期有实验证据表明,Treg 细胞可以提升靶细胞内 cAMP 的含量。Bopp 等^[21]在 2007 年的研究中,通过给予 cAMP 拮抗剂和细胞间连接抑制剂的方法,使 Treg 细胞丧失了免疫抑制作用,佐证了 Treg 细胞间接触的作用机制。

4.2 分泌抑制性细胞因子

多项试验表明,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞活化后可分泌大量 IL-10^[22]、TGF β ^[23]等抑制性细胞因子。IL-10 通过抑制分泌 TNF- α 和 INF- γ 等细胞因子及升高 IL-1Ra/IL-1 β 等作用^[24],起到抑制免疫与抑制炎症反应的功能。TGF- β 通过调节 Foxp3 的表达来影响 Treg 的功能,TGF- β 对小鼠外周 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量、功能及 Foxp3 基因表达有重要的作用^[25]。TGF- β 和 IL-2 可共同维持 Treg 细胞分化后的生存期和其功能的延续^[26]。

2007 年,Collison 等^[27]发现 Treg 细胞可分泌细胞因子白介素 35(IL-35),并阐明 IL-35 在 Treg 调控的免疫反应过程中发挥着重要的抑制性调控作用。IL-35 是 IL-12 家族成员,由 EB 病毒诱导基因 3(EBI3)和 IL12 的 p35 亚基组成的二聚体。体外实验^[28]表明:当给予固定化抗 CD3 抗体与抗 CD28 抗体时,IL-35 既能使 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞增殖、提高 IL-10 的分泌水平、也能抑制 CD4⁺CD25⁺ 效应 T 细胞增殖以及抑制 Th17 细胞的分化。

4.3 诱导效应细胞凋亡

与体外实验不同,IL-10、TGF- β 等细胞因子活体实验中并不发挥抑制性作用,故 Treg 细胞在活体内必然有不同的作用机制。Pandiyani 等^[29]在溃疡性结肠炎小鼠活体实验中发现,通过 transwell 穿透小室,将 Treg 细胞和效应性 T 细胞隔开,Treg 细胞能够通过竞争某些生长因素的方式诱导 CD4⁺ 效应 T 细胞的凋亡。这种由于细胞因子被剥夺而导致效应性 T 细胞凋亡的新的作用机制也挑战了 Treg 必须依靠细胞接触(cell-cell contact)才能发挥作用的旧作用机制理论。Pandiyani 等学者分别把野生型小鼠和 Bcl-2 基因敲除小鼠的 CD4⁺T 细胞注射给(Rag1^{-/-})小鼠,并用 Treg 治疗后,Bcl-2 基因敲除小鼠肠系膜淋巴结中的效应性 T 细胞没有凋亡,但是肠炎的症状已经得到缓

解。进而证实了前凋亡蛋白 Bim 作为 Bcl-2 凋亡家族中一员,在效应性 T 细胞的凋亡中发挥了重要作用。实验证明:Treg 细胞在活体内介导的致炎性 CD4⁺T 细胞凋亡的途径,是一种重要的能抑制 IBD 病情发展的新机制。

5 益生菌与 Treg 细胞

胃肠道内存在大量微生物(包括细菌、真菌、病毒等),对维持胃肠道正常功能以及免疫系统功能的形成起着重要的作用。近年来 IBD 的发病与胃肠道菌群失调的关系日益成为研究的热点。Mazmanian 等^[30]认为肠道生态失调造成免疫系统失衡,是诱发 IBD 等多种炎症性疾病的原因。肠道细菌的鞭毛蛋白(Flagellin)被认为是一种能产生和维持肠道炎症的抗原蛋白, Strauch 等^[31]分别给普通小鼠及无菌小鼠转移 CD4⁺ 效应性 T 细胞以比较 Treg 细胞的免疫抑制能力,结果显示无菌小鼠产生的 Treg 细胞无抑制能力。实验证明胃肠道细菌抗原对于 Treg 细胞的产生和扩增起关键的作用,对于维持免疫平衡也发挥重要的作用。也有报道无菌小鼠 Treg 细胞表达 Foxp3 转录因子明显减弱,导致其免疫抑制功能的低下^[32]。从不同方面证实了肠道菌群与 Treg 细胞的密切关系。关于胃肠道微生物影响 Treg 细胞功能的研究, Mazmanian 为首的研究小组第一次报道了的拟梭菌(Bacteroides fragilis)产生的多聚糖 A 可通过抑制肠免疫细胞产生 IL-17 从而防止实验性肠炎的发生^[30]。研究小组又后续报道了肠道中 CD4⁺FOXP3⁺Treg 细胞产生的 IL-10 是 Treg 细胞发挥作用的原因之一。胃肠道内多种共生菌都与肠道的免疫功能密切相关,新发现的共生菌:分段丝状细菌(segmented filamentous bacteria, SFB)可诱导 Th17 细胞产生 IL-17,影响 Th17 细胞与 Treg 细胞之间平衡。SFB 也被认为是维持肠道的免疫功能共生菌的代表,在研究共生菌与 IBD 关系中,发挥重要的作用^[33]。

胃肠道益生菌通过调节共生菌的比例,Treg 细胞的数量和功能。益生菌治疗 IBD 日益成为 IBD 治疗方案的一线选择。Ho-Keun Kwon 等学者以双歧杆菌等 5 类菌株证实了益生菌通过调节性树突状细胞(rDCs)的介导作用,高表达 IL-10、TGF- β 、COX-2 等细胞调节因子,在下调 Th1、Th2 和 Th17 等细胞因子的同时,上调 CD4⁺Foxp3⁺Tregs 的表达^[34],提高其免疫抑制的功能^[35]。

6 总结

Treg 细胞是一种具有免疫抑制调节功能的 T 细胞亚群,研究其发生、信号传导途径及与其他免疫因子的作用关系有助于深入阐明人体免疫学调节机制。IBD 作为一种自身免疫系统疾病,免疫功能的紊乱是其发病的主要机制。目前,补充 Treg 细胞的治疗方案逐渐应用与临床治疗 IBD。而益生菌的使用以及其影响 Treg 细胞功能的研究也将给 IBD 临床治疗与科研方面提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asanoe 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]. Immunology, 1995, 155(3): 1151-1164
- [2] Bluestong J, Abbas A. Natural versus adaptive regulatory T cells [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(3): 253-257
- [3] Workman C, Szymczak-Workman A, Collison L, et al. The development and function of regulatory T cells. [J]. Cellular and Molecular Life Sciences. 2009, 66 (16): 2603-2622
- [4] Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease. [J] Immunological Review, 2005; 204(1): 195-207
- [5] Harald von Boehmer. Mechanisms of suppression by suppressor T cells [J]. Nature Immunology, 2005, 6: 338-344
- [6] Kitamura N, Murata S, Ueki T, et al. OX40 costimulation can abrogate Foxp3⁺ regulatory T cell-mediated suppression of antitumor immunity [J]. International Journal of Cancer, 2009, 125(3): 630-638
- [7] Baecher-Allan C, Brown J, Freeman G, et al. CD4⁺CD25⁺ Regulatory Cells from Human Peripheral Blood Express Very High Levels of CD25 Ex Vivo [M]. Generation and Effector Functions of Regulatory Lymphocytes, 2008, 10, 7
- [8] Brunkow M, Jeffery E, Hjerrild K, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse [J]. Nature Genetics, 2001, 27: 68-73
- [9] Fontenot J, Gavin M, Rudensky A. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Nature immunology, 2003, 4: 330-336
- [10] Williams L, Rudensky A. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3 [J]. Nature Immunology, 2007, 8: 277-284
- [11] de Lator R, Dujardin H, Mishellany F, et al. Ontogeny, function, and peripheral homeostasis of regulatory T cells in the absence of interleukin-7 [A]. Blood, 2006, 108: 2300-2306
- [12] Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells [J]. J Exp Med, 2006, 203(7): 1693-1700
- [13] Hartigan-O'Connor D, Poon Chungkee, Sinclair E, et al. Human CD4⁺ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells [J]. Journal of Immunological Methods, 2007, 319(1-2): 41-52
- [14] Kubach J, Lutter P, Bopp T, et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function [A]. Blood, 2007, 110(5): 1550-1558
- [15] Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al. Phenotype, Localization, and Mechanism of Suppression of CD4⁺CD25⁺ Human Thymocytes [J]. Exp. Med, 2002, 196(3): 379-387
- [16] Chen X, Subleski J, Kopf H, et al. Cutting Edge: Expression of TNFR2 Defines a Maximally Suppressive Subset of Mouse CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ T Regulatory Cells: Applicability to Tumor-Infiltrating T Regulatory Cells [J]. Immunology, 2008, 180: 6467-6471
- [17] Chen X, Subleski J, Hamano R, et al. Co-expression of TNFR2 and CD25 identifies more of the functional CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human peripheral blood [J]. European Journal of Immunology, 2010, 40(4): 1099-1106
- [18] Scheffold A, Murphy K, Höfe T. Competition for cytokines: Treg cells take all [J]. Nature Immunology, 2007, 8: 1285-1287
- [19] Greenwald R, Freeman G, Sharpe A. The B7 family revisited [J]. Annual Review of Immunology, 2005, 23: 515-548 (下转第 706 页)

痛的目的^[2]。

本研究中,局部组织组的临床疗效明显优于药物治疗组,具有有效率高,不良反应少,起效时间与疼痛缓解时间短,患者满意度高等特点,且操作方便,患者易于接受,对于肾绞痛来说,相对药物治疗是一种非常有效的方法,值得在临床上推广。至于能否说明其比使用 M 受体拮抗剂解痉的药物治疗更加有利于排石,还得做进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] Williamson A, Hogga-B. Pain a review of three commonly used pain rating scales[J]. J Clin Nurs 2005, 14(7): 798-804
- [2] Heid F, Jage J. The treatment of pain in urology [J]. BJU Int, 2002, 90(5):481-488
- [3] Khalifa MS, Sharkawi MA. Treatment of pain owing to acute ureteral obstruction th pro-staglandin-synthetase inhibitor a prospective randomized study[J]. J Urol, 1986, 136(2): 393
- [4] 孙西钊, 叶章群. 肾绞痛诊断和治疗新概念[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(5): 321-327
Sun Xi-zhao, Ye Zhang-qun. New Concepts of Diagnosis and treatment of renal colic[J]. Journal of Clinical Urology, 2007, 22(5): 321-327
- [5] Gutman M, Braf Z, Kaver I et al. The role of the radionuclide renal study in the management of renal colic[J]. Br J Urol, 1993, 71: 503
- [6] Sarcletti M, Petter A, Romani N et al. Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction[J]. Clin Nephrol, 2000, 54: 261
- [7] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学 [M]. 山东科学技术出版社, 1995: 442-449
Jieping Wu. Jieping Urology. [M]. Shandong Science and Technology Press, 1995: 442-449
- [8] Wolf J S Jr. Treatment selection and outcomes ureteral calculi [J]. Urol Clin North Am 2007, 34: 421-430
- [9] Honeck P, Hacker A, Alken P et al. Shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: a prospective study [J]. Urol Res 2006, 34: 190-192
- [10] El-Assmy A, El-Nahas A R, Mohsen T, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of upper urinary tract calculi in patients with cystectomy and urinary diversion[J]. Urology, 2005, 66: 510-513
- [11] Anagnostou T, Tolley D. Management of ureteric stones [J]. Eur Urol 2004, 45: 714-721
- [12] Holdgate A, Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial [J]. J Urol, 2005, 174(2): 572-575
- [13] Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Albright GA [J]. Anesthesiology, 1979, 51(4): 285-287
- [14] S. J. Brull: Lipid Emulsion for the Treatment of Local Anesthetic Toxicity: Patient Safety Implications Anesth [J]. Analg, 2008, 106(5): 1337-1339
- [15] G. L. Weinberg: Lipid Infusion Therapy: Translation to Clinical Practice Anesth [J]. Analg, 2008, 106(5): 1340-1342
- [20] Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. [J]. Nature Immunology, 2003, 4(12): 1206-1212
- [21] Bopp T, Becker C, Klein M, et al. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression [J]. Exp Med, 2007, 11, 204(6): 1303-1310
- [22] Vignali D, Collison L, Workman C, et al. How regulatory T cells work [J]. Nature Reviews Immunology, 2008, 8(7): 523-532
- [23] Tang Q, Bluestone J. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation [J]. Nature Immunology, 2008, 9(3): 239-244
- [24] Ishizuka K, Sugimura K, Homma T, et al. Influence of Interleukin-10 on the Interleukin-1 Receptor Antagonist/Interleukin-1 β Ratio in the Colonic Mucosa of Ulcerative Colitis [J]. Digestion, 2001, 63: 22-27
- [25] Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of Peripheral CD4⁺CD25⁻ Naive T Cells to CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells by TGF- β Induction of Transcription Factor Foxp3 [J]. Exp Med, 2003, 198(12): 1875-1886
- [26] Burchill M, Yang J, Vang K, et al. Linked T cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T cell repertoire. [J]. Immunity, 2008, 28(1): 112-121
- [27] Collison L, Workman C, Kuo T, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. [J]. Nature, 2007, 450: 566-569
- [28] Niedbala W, Wei X, Cai B, et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells [J]. European Journal of Immunology, 2007, 37(11): 3021-3029
- [29] Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4⁺ T cells. [J]. Nat Immunol 2007; 8(12): 1353-1362
- [30] Mazmanian S, Round J, Kasper D, et al. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. [J]. Nature 2008, 453: 620-625
- [31] Strauch U, Obermeier F, Grunward N, et al. Influence of intestinal bacteria on induction of regulatory T cells: lessons from a transfer model of colitis. [J]. Gut, 2005, 54(11): 1546-1552
- [32] Östman S, Rask C, et al. Impaired regulatory T cell function in germ-free mice. [J]. European journal of immunology, 2006, 36(9): 2336-2346
- [33] Ivanov I, Littman D. Segmented filamentous bacteria take the stage [J]. Mucosal Immunology, 2010, 3(3): 209-212
- [34] Kwon H, Lee C, So J, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4⁺Foxp3⁺ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders [J]. National Acad Sciences, 2010, 107(5): 2159-2164
- [35] Hacini-Rachinel F, Nancey S, Boschetti G, et al. CD4⁺ T Cells and Lactobacillus casei control Relapsing Colitis Mediated by CD8⁺ T Cells [J]. Immunology, 2009, 183(9): 5477-5486

(上接第 728 页)