

## 调节性 T 细胞的研究进展

蔡永君<sup>1,2</sup> 综述,孙文佳<sup>1</sup> 审校

(1. 浙江大学医学院 免疫研究所,浙江 杭州 310031;

2. 济南市第四人民医院输血科,山东 济南 250031)

**[摘要]** 调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)是维持机体免疫平衡的功能成熟的 T 细胞。在体内外 Treg 通过抗原非特异性或特异性扩增,下调效应性免疫细胞的功能并削弱其增殖能力,来抑制或控制机体免疫应答的程度。Treg 为临床疾病的免疫治疗提供了新的途径。

**[关键词]** T 淋巴细胞/免疫学;免疫耐受;免疫系统疾病/免疫学

**[中图分类号]** R 392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2006)05-0568-05

### Progress in regulatory T cells research

CAI Yong-jun<sup>1,2</sup>,SUN Wen-ji<sup>1</sup> (1. *Institute of Immunology,College of Medicine,Zhejiang University, Hangzhou 310031,China*; 2. *Department of Transfusion,The Fourth People's Hospital of Jinan,Jinan 250031,China*)

**[Abstract]** Regulatory T cells (Treg) are functionally mature T cell subpopulations which are key players of maintaining the balance of immunological defense system. Treg can proliferate in vivo or in vitro by antigen specific way or non-antigen specific way,and actively control the properties of other immune cells by suppressing their functional activity and their proliferation as well.

**[Key words]** T-Lymphocytes/immunol;Immune tolerance;Immune system diseases /immunol

[ J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2006,35(5) 568-572. ]

调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)不同于克隆忽略、克隆失能、耐受分离、抗独特型网络和活化诱导的细胞凋亡(activation induced cell death,AICD)等被动耐受机制,其主要以主动方式诱导和维持机体外周免疫耐受,调节机体免疫平衡。调节性 T 细胞根据来源、细胞特性和作用机制大致分为两类,一类是来源于胸腺的固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞;另一类是外周诱导产生的具有抑制免疫应答作用的 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,包括外周经诱导生成的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞、Type I reg-

ulatory T cells (Tr1)、T helper 3 (T<sub>H</sub>3) 及 CD8<sup>+</sup>抑制性 T 细胞(CD8<sup>+</sup> suppressor T cells,Ts)等。近年研究发现,调节性 T 细胞可用于治疗某些自身免疫病、移植排斥反应,并在介导肿瘤逃逸机体免疫监视上发挥着重要的作用。因此,调节性 T 细胞为临床疾病的免疫治疗提供了新

收稿日期:2005-06-20 修回日期:2006-06-12

作者简介 蔡永君(1978-),女,硕士生。

通讯作者 孙文佳(1967-),女,副教授,硕士生导师,主要从事移植免疫研究;E-mail:sun\_wenji@yahoo.com

的途径。到目前为止,人们对不同调节性 T 细胞亚群的特性和作用机制的认识已有较大进展,但还有很多问题没有解决,比如通过什么方法激活调节性 T 细胞的体内外扩增以达到临床治疗的目的。为更深入的认识机体的调节性 T 细胞群,本文以固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞为主,对几种调节性 T 细胞的特性及作用机制作一综述。

## 1 调节性 T 细胞的特性

**1.1 固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞** 固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 主要在胸腺内发育成熟,该细胞表面高表达 CD25 (IL-2 受体  $\alpha$  链),占正常人类及小鼠胸腺细胞的 10% 及外周初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 5% ~ 10%。固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在胸腺的发育需主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC II)向 T 细胞受体(TCR)提呈自身抗原肽,以及共刺激信号 B7-CD28、CD40-CD40L 或/和细胞因子 IL-2 的共同参与。固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的 TCR 具有特异性,基于不同 TCR 的基因表达,固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 可识别不同的自身抗原<sup>[1]</sup>。在 TCR 转基因小鼠的双转基因模型中人们发现,胸腺淋巴细胞成熟早期抗原特异性 Treg 的胸腺选择依赖于胸腺基质细胞对高亲和力自身抗原的识别;CD28 和 B7 等提供的共刺激信号也是固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 胸腺内发育、自我更新及外周存活的必要条件<sup>[2-3]</sup>。

固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 表达多种表面分子,主要包括抑制性共刺激分子 CTLA-4、PD-1,肿瘤坏死因子受体超家族(TNFRSF)成员 GITR、OX40、4-1BB、TNFR II,趋化因子受体 CCR4, Toll 样受体 TLR4, 淋巴细胞抗原复合体 6 (Ly6), Neuropilin-1 及归巢受体 CD103 等。这些表面分子对固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的发育及功能活化起着重要的调控作用。叉头状转录因子 Foxp3 是固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 特异的标志物之一,胸腺和外周 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 都高表达 Foxp3。对 Foxp3 的基因研究发现,该基因的突变可阻碍 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的发育,导致 scurfy 小鼠致命性淋巴细胞增殖性疾病及相应并发症的发生;人类同源基因 Foxp3 的突变可

引起 X 染色体连锁的淋巴细胞增生性自身免疫和炎症综合征 (immune dysregulation, polyendocrinopathy enteropathy, X-linked syndrome, IPEX)。Foxp3 的异位表达实验以逆转录病毒为载体将 Foxp3 转导给初始 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞则可使之转化为具有调节活性的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞<sup>[4]</sup>。该作用可能与 Foxp3 上调 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 表面分子如 CD25、CTLA-4、Neuropilin-1 等的表达及抑制某些细胞因子 IL-2 的分泌相关。在对 Foxp3 表达影响因素的研究中发现, Foxp3 对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞内 HO-1 (血红素加氧酶-1) 的表达有诱导作用, HO-1 可增强 Treg 的抑制功能<sup>[5]</sup>; TGF- $\beta$  可维持 Foxp3 在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的表达,并诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞表达 Foxp3 并具有抑制活性<sup>[6-7]</sup>。实验证明,在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的发育及免疫耐受的诱导中 Foxp3 起着关键作用。

**1.2 其他调节性 T 细胞** 外周除了固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 外,还存在其他诱导产生的 Treg,包括诱导产生的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg、Tr1 细胞、T<sub>H</sub>3 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,是初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞在某些因素(如未成熟 DC、成熟 DC、IL-10、TGF- $\beta$ 、非删除性抗 CD4 或抗 CD8 单抗、IFN- $\gamma$  及维生素 D3 等)刺激下产生的。Levings 等<sup>[8]</sup>在实验中用未成熟 DC 和 IL-10 刺激初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Tr1 样细胞,并发现该诱导过程无需 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 参与。外周 CD8<sup>+</sup>Ts 细胞是一类 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 细胞。有实验证明,CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>FOXP3<sup>+</sup>Ts 的分化依赖于某些致耐受性内皮细胞表面共刺激分子和黏附分子表达的下调,以及抑制性受体 ILT3 和 ILT4 的表达<sup>[9]</sup>。

## 2 调节性 T 细胞的作用机制

新分离的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 呈静息或无能状态,不显示抑制活性,但它对抗原刺激呈高敏感性,特异性自身或非自身抗原刺激 TCR 使之活化,活化后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的抑制作用呈抗原非特异性,可同时抑制效应性 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的免疫应答。目前认为,固有 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的作用机制有以下 3 种:第一,体外通过细胞间接接触依赖机制发挥作用。

固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 可通过 CTLA-4、TGF- $\beta$ 1R、GITR 等与靶细胞上的相应受体或配体结合,增强该群细胞的抑制活性,并抑制靶细胞上 IL-2R $\alpha$  链的表达,降低靶细胞对 IL-2 的反应性,从而抑制效应 T 细胞的增殖。CTLA-4 可促进 TGF- $\beta$  的生成,干扰细胞的生长周期,抑制靶细胞的发育<sup>[10]</sup>。第二,固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 在体内的调节作用还受到某些抑制性细胞因子,如 IL-10、TGF- $\beta$  的影响。受机体免疫应答强度大小、调节位点(如细胞因子环境)不同等因素的影响,固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 表面分子的表达及抑制性细胞因子的分泌在不同的疾病中呈现出不同的特性,作用机制更为复杂。第三,固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 还可通过与抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC),尤其是树突状细胞(dendritic cells, DC)的作用来调节机体免疫。近期有报道称,活化后的固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 可表达颗粒酶 A,在细胞直接接触基础上,通过穿孔素依赖的细胞毒作用杀伤多种自体靶细胞,包括  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 细胞、 $CD14^+$  单核细胞及 DC,识别方式与 NK 细胞的靶向识别相似,无需 MHC/TCR 的作用<sup>[11]</sup>。外周诱导产生的  $CD4^+ CD25^+$  Treg 与固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 作用机制相似。而其他 Treg(如  $T_h3$ 、Tr1)在体内外则主要以细胞因子依赖机制发挥作用。 $T_h3$  以分泌 TGF- $\beta$  为主,Tr1 以分泌 IL-10 为主。 $T_s$  在移植耐受中可诱导内皮细胞产生耐受性,上调抑制性受体-免疫球蛋白样转录物(immunoglobulin-like transcripts, ILT)包括 ILT3 和 ILT4 的表达,并影响 CD40 通路的信号传导,抑制 APC 对辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)的激活。

在动物及人类的自身免疫病、肿瘤免疫、移植免疫及感染免疫研究中,Treg 可诱导针对自身或非自身抗原的免疫耐受,其免疫特性及作用与表面分子及细胞因子(IL-4、IL-10、TGF- $\beta$  等)密切相关。在自身免疫病中,Treg 与自身反应性 T 细胞有不同的 TCR 组分,Treg 通过阻止自身反应性 T 细胞与自身抗原或病原体抗原结合而抑制自身反应性 T 细胞的活化。去除 Treg 或 Treg 功能的丧失都可导致无法控制的多器官自身免疫病。某些自身免疫病模型

(如多发性硬化症、I 型糖尿病、风湿性关节炎等)中,Treg 都有一定程度的功能缺陷。Treg 诱导的移植耐受大致分为传染性耐受、连锁抑制及旁观者抑制 3 种方式。传染性耐受是指同种抗原特异性 Treg 将其调节活性“传染”给其它细胞,如外周成熟的  $CD4^+ CD25^-$  T 细胞;连锁抑制方式是指将产生耐受的小鼠的 Treg 转入初始小鼠体内,不仅抑制初始小鼠体内相同抗原所致的免疫应答,并抑制同一 APC 提呈的不同抗原导致的免疫应答; $CD4^+ CD25^+$  T 细胞介导旁观者抑制是指  $CD4^+ CD25^+$  T 细胞能识别自身抗原肽的 TCR,也能识别自身 MHC 提呈的供者移植物多肽,因此在这种旁观者抑制机制中供者单个同种抗原足以诱导受者对移植物全部抗原的特异性无应答。相反,去除 Treg 可促进机体的抗肿瘤免疫应答。在小鼠的肿瘤模型中,肿瘤引流区淋巴结及脾脏固有  $CD4^+ CD25^+$  Treg 数量增加,这可能是肿瘤逃逸机体免疫监视的原因之一<sup>[12]</sup>。Golgher 等人<sup>[13]</sup>证明,剔除  $CD4^+ CD25^+$  Treg 可增强肿瘤特异抗原的免疫原性并增强机体抗肿瘤的能力,这为人们研制肿瘤疫苗提供了帮助。Treg 对机体的抗感染免疫也有一定影响,Suvas 等人<sup>[14]</sup>证实单纯疱疹病毒的急性感染期,去除 Treg 能增加抗原决定簇反应性并促进记忆性  $CD8^+$  T 细胞的扩增。因此 Treg 对评价目前临床自身免疫病、移植排斥反应、感染及肿瘤的治疗,以及开发新型细胞疫苗都具有重要意义。

### 3 调节性 T 细胞的应用前景

Treg 在静息状态下是无活性的,而且在体外的增殖能力很低,为此,人们已寻求各种方法来有效地扩增 Treg。目前,Treg 在体内外的扩增大致分为 2 种方式,抗原非特异性扩增和抗原特异性扩增。抗原非特异性  $CD4^+ CD25^+$  Treg 为多克隆 Treg,可通过多种方式获得。CD3 和 CD28 的特异性抗体包被磁珠构建的人工 APC,在大剂量 IL-2 存在的条件下对人类  $CD4^+ CD25^+$  Treg 反复刺激可获得多克隆 Treg<sup>[15]</sup>。多克隆 Treg 在 2~3 周内扩增可达几百至上千倍,并保持某些细胞标志物 CD25、CD62L、CTLA-4、GITR 及 FOXP3 等的表达。此

外,Horwitz 等<sup>[16]</sup>提到细胞因子 TGF- $\beta$  可将 T 细胞转化为接触依赖性产生细胞因子的 Treg。抗原非特异性扩增获得的多克隆 Treg 的作用已在多种自身免疫、移植耐受、肿瘤模型中得到证实。许多肿瘤和血液病患者体内淋巴细胞减少,在进行同种骨髓移植治疗时,多克隆 Treg 可弥补患者 Treg 数量的不足,并降低造血干细胞移植引起的 GVHD<sup>[17]</sup>。在小鼠的骨髓移植模型中,将体外扩增的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 输入小鼠体内,既不会影响移植的造血干细胞对贫血状况的改善,又能有效降低小鼠 GVHD 的发生率。某些系统性自身免疫病(如 SLE)患者在疾病活动期体内 Treg 数量较正常减少,用体外扩增的自体多克隆 Treg 回输患者体内,通过纠正 Treg 的数量用于自身免疫病的治疗及症状的改善<sup>[18]</sup>。在感染性疾病如 AIDS 并发感染时,将多克隆 Treg 转入患者体内可建立一个相对稳定的免疫微环境,减少全身性 T 细胞活化,减轻 HIV 疾病给患者造成的负担。但多克隆 Treg 在体内以抗原非特异性发挥作用,有引起全身性免疫抑制而导致肿瘤发生或削弱机体对感染的抵抗危险。

Treg 还可进行抗原特异性扩增,所获得的调节性 T 细胞具有抗原特异性,主要用于淋巴细胞数量正常的患者。抗原特异性 Treg 的扩增至少有 3 种方法。第一,用自身抗原和同种抗原直接对固有 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 进行刺激,使其分化为自身或同种抗原特异性 Treg。在 I 型糖尿病的 NOD 小鼠模型中,用抗 CD3 和抗 CD28 特异性抗体扩增 TCR 转基因小鼠的胰腺特异性 Treg,该 Treg 仅局限于胰腺淋巴结,发挥局部特异性抑制作用<sup>[19]</sup>。第二,多肽或抗原冲击的 APC(常为 DC)用于抗原特异性 Treg 的扩增。Tarbell 等<sup>[20]</sup>在体外实验中用 NOD 小鼠自身抗原冲击 DC 来扩增胰腺抗原特异性 TCR 转基因小鼠的抗原特异性 Treg,该 Treg 能有效地阻止致糖尿病性 T 细胞的免疫应答。Fisson 等<sup>[21]</sup>发现脾脏表型为 CD11c<sup>high</sup> CD8<sup>+</sup> CD11b<sup>-</sup> 的 DC 也可诱导多克隆 Treg 以抗原特异性方式扩增。第三,人工 APC 用于抗原特异性 Treg 的体外扩增。多克隆 Treg 在转导了基因编码的 TCR $\alpha$  和  $\beta$  链或基因编码的抗原-MHC-CD3 $\zeta$  分

子嵌合体后,可使多克隆 Treg 以抗原特异性方式扩增<sup>[22]</sup>。抗原特异性扩增不仅能提高 Treg 特异性和功能,还可减少 Treg 治疗用量,在避免不必要的免疫应答同时传递有效负荷到相应 TCR 介导的活化部位。因此,相对于多克隆 Treg 来说,抗原特异性 Treg 更有利于诱导特异性免疫耐受。

从理论上讲,Treg 可作为新型免疫治疗方法用于维持机体免疫系统的稳定,有着很好的应用前景。但现阶段该领域还有许多问题需要解决。例如,多种自身免疫病会引起 Treg 数量的减少和功能的缺陷,需要人工诱导足量的 Treg 用于治疗。但现有 Treg 扩增技术难度大且存在不同程度的局限性,某些方法如以转基因动物模型的抗原特异性扩增方式来诱导患者具个体差异性的 Treg 可能会遇到不少难以预料的问题。因此如何有效地控制 Treg 的数量及作用范围,是 Treg 应用于临床的关键问题。此外,由于不同 Treg 的作用机制不同,受到机体影响的因素也各异,因此,如何促进各调节性 T 细胞群的协同作用来提高治疗效果也是该领域研究的热点之一。为此,我们需进一步研究各 Treg 亚群的细胞特性、调节机制及诱导技术,或通过细胞标记、引入细胞自杀基因等方式来控制 Treg 体外扩增及体内诱导,从而使 Treg 用于人类疾病的治疗变为现实。

## References :

- [1] SHEVACH E M. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> suppressor T cells : more questions than answers [J]. *Nat Rev Immunol*,2002,2 (6) :389-400.
- [2] TAI X,COWAN M,FEIGENBAUM L,et al. CD28 costimulation of developing thymocytes induces Foxp3 expression and regulatory T cell differentiation independently of interleukin 2 [J]. *Nat Immunol*,2005,6 (2) :152-162.
- [3] TANG Q,HENRIKSEN K J,BODEN E K,et al. Cutting edge :CD28 controls peripheral homeostasis of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells [J]. *J Immunol*,2003,171 (7) :348-352.
- [4] HORI S,NOMURA T,SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. *Science*,2003,299 (5609) :1057-1061.

- [5] CHOI B M, PAE H O, JEONG Y R, et al. Critical role of heme oxygenase-1 in Foxp3-mediated immune suppression [J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 2005, 327 (4) : 1 066-1 071.
- [6] MARIE J C, LETTERIO J J, GAVIN M, et al. TGF-beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells [J]. **J Exp Med**, 2005, 201 (7) : 1 061-1 067.
- [7] ZHENG S G, WANG J H, GRAY J D. Natural and induced CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> cells educate CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10 [J]. **J Immunol**, 2004, 172 (9) : 5 213-5 221.
- [8] LEVINGS M K, GREGORI S, TRESOLDI E, et al. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Tr cells [J]. **Blood**, 2005, 105 (3) : 1 162-1 169.
- [9] MANAVALAN J S, KIM-Schulze S, SCOTTO L, et al. Alloantigen specific CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> FOXP3<sup>+</sup> T suppressor cells induce ILT3<sup>+</sup> ILT4<sup>+</sup> tolerogenic endothelial cells, inhibiting alloreactivity [J]. **Int Immunol**, 2004, 16 (8) : 1 055-1 068.
- [10] CAMAARA N O, SEBILLE F, LECHLER R. Human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory cells have marked and sustained effects on CD8<sup>+</sup> T cell activation [J]. **Eur J Immunol**, 2003, 33 (12) : 3 473-3 483.
- [11] GROSSMAN W J, VERBSKY J W, BARCHET W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death [J]. **Immunity**, 2004, 21 (4) : 589-601.
- [12] HONTSU S, YONEYAMA H, UEHA S, et al. Visualization of naturally occurring Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in normal and tumor-bearing mice [J]. **Int Immunopharmacol**, 2004, 4 (14) : 1 785-1 793.
- [13] GOLGHER D, JONES E, POWRIE F, et al. Depletion of CD25<sup>+</sup> regulatory cells uncovers immune responses to shared murine tumor rejection antigens [J]. **Eur J Immunol**, 2002, 32 (11) : 3 267-3 275.
- [14] SUVAS S, KUMARAGURU U, PACK C D, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells regulate virus-specific primary and memory CD8<sup>+</sup> T cell responses [J]. **J Exp Med**, 2003, 198 (6) : 889-901.
- [15] HOFFMANN P, EDER R, KUNZ-Schughart L A, et al. Large-scale in vitro expansion of polyclonal human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> regulatory T cells [J]. **Blood**, 2004, 104 (3) : 895-903.
- [16] HORWITZ D A, ZHENG S G, GRAY J D, et al. Regulatory T cells generated ex vivo as an approach for the therapy of autoimmune disease [J]. **Semin Immunol**, 2004, 16 (2) : 135-143.
- [17] HANASH A M, LEVY R B. Donor CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells promote engraftment and tolerance following MHC-mismatched hematopoietic cell transplantation [J]. **Blood**, 2005, 105 (4) : 1 828-1 836.
- [18] CRISPIN J C, MARTINEZ A, ALCOCER-VARELA J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus [J]. **J Autoimmun**, 2003, 21 (3) : 273-276.
- [19] TANG Q, HENRIKSEN K J, BI M, et al. In vitro-expanded antigen-specific regulatory T cells suppress autoimmune diabetes [J]. **J Exp Med**, 2004, 199 (11) : 1 455-1 465.
- [20] TARBELL K V, YAMAZAKI S, OLSON K, et al. CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T cells, expanded with dendritic cells presenting a single autoantigenic peptide, suppress autoimmune diabetes [J]. **J Exp Med**, 2004, 199 (11) : 1 467-1 477.
- [21] FISSON S, DJELTI F, TRENADO A, et al. Therapeutic potential of self-antigen-specific CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells selected in vitro from a polyclonal repertoire [J]. **Eur J Immunol**, 2006, 36 (4) : 817-827.
- [22] MEKALA D J, GEIGER T L. Immunotherapy of autoimmune encephalomyelitis with redirected CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T lymphocytes [J]. **Blood**, 2005, 105 (5) : 2 090-2 092.

[责任编辑 黄晓花]