【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.024

综　述

调节性 T 细胞的免疫治疗研究进展

樊慧明,焦沃尔综述　陈始明审校

基金项目：国家自然科学基金项目(82371116,82301274)
作者单位：430060　武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科
通信作者：陈始明,E-mail:shimingchen0468@ 163.com

【摘　要】 人体免疫系统时刻维持动态平衡,当免疫系统发生紊乱时,可导致急/慢性炎性疾病、自身免疫性疾病及移植物抗宿主病(GVHD)等多种免疫相关疾病的发生。调节性 T 细胞(Treg)是 $CD4^+$辅助 T 细胞的一类亚群,对于维持免疫稳态和预防自身免疫性疾病至关重要。文章对 Treg 细胞的生理作用机制、免疫治疗方法及其靶向治疗价值进行综述,旨在为后续 Treg 细胞的免疫治疗策略提供有益借鉴。

【关键词】 调节性 T 细胞;免疫治疗
【中图分类号】 R453　　【文献标识码】 A

Advances in immunotherapy of regulatory T cells

Fan Huiming, Jiao Woer, Chen Shiming. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, *China*
Funding program: National Natural Science Foundation of China(82371116,82301274)
*Corresponding author: Chen Shiming, E-mail: shimingchen*0468@ 163.*com*

【**Abstract**】 The human immune system maintains dynamic balance at all times. When the immune system is disordered, it can lead to acute and chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, graft versus host disease (GVHD) and other immune-related diseases. Regulatory T cells (Treg) are a subset of CD4+ helper T cells, which play an important role in maintaining immune homeostasis and preventing autoimmune diseases. In view of this, the article reviews the physiological mechanism, immunotherapy methods and the value of targeted therapy of Treg cells, aiming to provide useful reference for the subsequent immunotherapy strategies of Treg cells.

【**Key words**】 Regulatory T cells; Immunotherapy

人体免疫系统是识别并清除外来病原体和内源性突变衰老细胞的重要防线,其通过免疫器官、免疫细胞和免疫活性物质的协同作用,以先天性免疫和适应性免疫 2 种方式维持机体的稳态平衡,保护机体免受相关疾病危害。当机体因异常或过度免疫反应而发生紊乱时,可进展为急/慢性炎性疾病、自身免疫性疾病及移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)等免疫相关疾病[1]。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是 $CD4^+$辅助 T 细胞中一类具有免疫抑制功能的亚群,主要维持机体自身免疫耐受,同时抑制体外抗原引起的过度免疫反应[2]。Treg 细胞在治疗免疫相关疾病方面具有巨大的潜力,尤其在自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性硬化症、白塞病及其他免疫相关性疾病如 1 型糖尿病、GVHD 等领域已展现出积极的治疗效果。因此,文章对 Treg 细胞的生理作用机制、免疫治疗方法及其靶向治疗价值进行综述,旨在为后续 Treg 细胞的免疫治疗策略提供借鉴。

1　调节性 T 细胞及其免疫抑制机制

1995 年,Sakaguchi 等[3]首次发现某种高表达 CD25 的 $CD4^+$T 细胞具有维持自身免疫耐受的功能,并将其命名为 Treg 细胞。Treg 细胞的第一个生物标志物是 CD25(IL-2 受体 α 链),其可促进 Treg 细胞的免疫抑制功能。但是,CD25 也能在其余 $CD4^+$T 细胞上瞬时表达,因此缺乏特异性[4]。后来研究发现,叉头框蛋白 3 (Foxp3) 作为 Treg 细胞转录分化的主调控因子,更能代表 Treg 细胞的特异性功能。人体缺失 Foxp3 可导致以全身自身免疫为特征的 IPEX 综合征;小鼠体内 Foxp3 基因突变则会引起多器官损伤而致其死亡[5]。Treg 细胞可分为胸腺初始性 Treg 细胞(nTreg)和外周诱导性 Treg 细胞(iTreg)。其中,nTreg 由自身抗原刺激产生,主要维持自身免疫耐受;而 iTreg 由外来刺激产生,主要调控对食物、共生微生物等无害抗原的耐受[6]。

Treg 细胞通过各种直接或间接途径发挥免疫抑制作用。如其可通过 CTLA-4 和 PD1 等共抑制分子直接抑制抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)和效应 T 细胞(effector T cell, Teff)的激活;可高表达 CD25 竞争性结合 IL-2 或高表达 CD39/73 介导 ATP 转化为腺苷,从而间接下调 Teff 细胞的活性。此外,Treg 细胞还可分泌免疫抑制性细胞因子 IL-10、IL-35 和 TGF-β,并且产生穿孔素和颗粒酶来损伤 Teff 细胞及 NK 细

中国知网　https://www.cnki.net

胞[7-8]。目前大量基础和临床研究均表明,通过促进 Treg 细胞在体内外的扩增并加以功能修饰,可以有效治疗各类免疫相关疾病[9]。

2　调节性 T 细胞的免疫治疗方法

2.1　Treg 细胞体内诱导扩增

2.1.1　低剂量 IL-2 疗法:IL-2 主要由 $CD4^+$T 细胞产生,可诱导 Treg 细胞、Teff 细胞及 NK 细胞的增殖活化。其中 Treg 细胞表面高表达 IL-2 受体 CD25,因而可优先结合游离的 IL-2[10]。研究发现,给予机体低剂量的外源性 IL-2 可以选择性扩增 Treg 细胞,而不影响其他免疫细胞亚群的数量和功能,在治疗自身免疫性疾病和 GVHD 方面展现出显著潜力。目前已有大量临床试验表明该方法的可行性[11-19],见表 1。如 Wang 等[11]对 41 例类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者开展了低剂量 IL-2 疗法,在连续 5 d 每天皮下注射 0.5×10^6 IU/m^2 的 IL-2 后,患者体内 $CD4^+$Treg 细胞数量显著增加,临床症状得到缓解且没有出现不良反应。在另一项 1 型糖尿病的Ⅱ期临床试验中,Rosenzwajg 等[12]发现患儿体内 Treg 细胞可被低剂量 IL-2 有效扩增,且部分患儿在 1 年后 C 肽水平明显改善。此外,在同种异体心脏移植的小鼠模型中,研究人员发现低剂量 IL-2 疗法可延缓小鼠体内发生的慢性排斥反应,并诱导移植物浸润 Treg 细胞,从而促进其移植耐受[20]。

虽然低剂量 IL-2 疗法可在体内优先扩增 Treg 细胞,但由于 CD25 并非 Treg 细胞特异性表达,其潜在的脱靶作用以及 IL-2 较短的血清半衰期都影响了该方法的疗效。因此,VanDyke 等[21]结合人源性 IL-2 与抗人 IL-2 抗体 F5111,设计了一种 hIL-2/F5111 新型融合蛋白,其可以特异性高效激活 Treg 细胞,并在后续的结肠炎和糖尿病小鼠模型中取得显著疗效。De Picciotto 等[22]利用 mRNA 技术编码了一种特殊的 IL-2 突变蛋白 HAS-IL2m。这种突变蛋白相比原始的 IL-2,对 CD25 的亲和力更高,且其半衰期更长。在 GVHD 模型和实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中,皮下注射脂质封装的 HAS-IL2m mRNA 后,小鼠体内 Treg 细胞选择性扩增,GVHD 和 EAE 疾病进展得到了有效缓解。此外,也有研究设计了一种载有 IL-2 的 TCR 响应性纳米颗粒,该纳米颗粒能够特异性地识别并结合到 TCR,从而实现在 Treg 细胞浸润部位的靶向递送。在同种异体移植小鼠模型中,使用载有 IL-2 的 TCR 响应性纳米颗粒后,能够显著减少异体排斥反应的发生[23]。

2.1.2　Foxp3 转导:Foxp3 是诱导 Treg 细胞功能表达的关键转录因子,其表达下调可促使 Treg 细胞可塑性分化为辅助性 T 细胞(Th)样的 Treg 细胞,而当 Foxp3 表达上调后,其他类型的 Th 细胞又能可塑性转变为 Treg 细胞[24-25]。因此,通过慢病毒载体转导增加 Foxp3 的表达是一种有效的策略,可以促使 Treg 细胞的扩增并可能在免疫相关疾病的治疗中发挥重要作用。Masiuk 等[26]通过使用携带 Foxp3 基因表达的慢病毒载体,对同种异体造血干细胞进行基因修饰,并将其移植到 Scurfy 免疫缺陷型小鼠中,成功恢复了小鼠体内 Foxp3 的表达,并促进了 Treg 细胞的增殖,从而显著抑制了自身免疫反应。Loser 等[27]利用编码 Foxp3 的逆转录病毒转导 $CD4^+$初始 T 细胞,发现该细胞可定向分化为 Treg 细胞表型,将其应用于过敏小鼠及自身免疫型小鼠模型中能有效抑制炎性反应和自身免疫反应。

2.1.3　其他:除了低剂量 IL-2 疗法和 Foxp3 诱导 Treg 细胞体内扩增外,多种激动性小分子、自制融合蛋白及激动性抗体也可以促进 Treg 细胞体内增殖。姜黄素(curcuma)是一种古老的多年生草本植物,其衍生的纳米姜黄素(nanocurcumin)具有多种生物学特性,如抗炎、抗氧化、抗血管生成以及促进伤口愈合等[28]。Mehdi Yousefi 团队在多个Ⅱ期临床试验中证明口服纳米姜黄素可显著提升患者体内 Treg 细胞占比,同时上调 IL-10、TGF-β 等免疫抑制性细胞因子,从而延缓强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)及白塞病(Behcet's disease, BD)的疾病进展[29-31]。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及其受体 TNFR2 在慢性炎性疾病中发挥重要作用,研究表明 TNFR2 为 Treg 细胞上的高表达受体,

表 1　低剂量 IL-2 疗法相关临床试验情况

作者	年份	分期	例数	疾病	剂　量	结　论
Wang 等[11]	2016-未知	NA	41	RA	0.5×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 可提升 RA 患者体内 Treg 细胞,促进疾病缓解且无不良反应
Rosenzwajg 等[12]	2013-2017	Ⅱ	24	T1D	(0.125, 0.250, 0.500) × 10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 可有效扩增患儿体内 Treg 细胞,并改善部分患儿 C 肽水平
Humrich 等[13]	2017-2019	Ⅱ	100	SLE	1.5×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 对活动期 SLE 患者安全有效
Rosenzwajg 等[14]	2014-2021	Ⅱ	81	RA, AS, SLE 等	1×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 对 RA、AS、SLE 等多种疾病均具有良好耐受性,所有患者均有特异性 Treg 细胞扩增和激活
Whangbo 等[15]	2013-2024	Ⅰ	25	cGVHD	1×10^6 IU/m^2	输注健康供体 Treg 细胞并用低剂量 IL-2 体内扩增对类固醇难治性 cGVHD 患者安全且耐受性良好
Belizaire 等[16]	2015-2024	Ⅱ	25	cGVHD	1×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 联合体外光分离置换疗法对类固醇难治性 cGVHD 患者安全有效
Whangbo 等[17]	2015-2020	Ⅰ	21	cGVHD	儿童:(0.33~1)×10^6 IU/m^2;成人:(0.67~2)×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 对类固醇难治性 cGVHD 患儿安全有效,而在 cGVHD 成人中高于 IL-2 最大耐受剂量并不能改善其症状
Lim 等[18]	2017-2019	Ⅳ	6	肝移植	(0.5~2)×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 可选择性扩增肝移植受者体内 Treg 细胞,但并不能促进其肝移植耐受
Zhang 等[19]	2015-2017	Ⅱ	47	RA	1×10^6 IU/m^2	低剂量 IL-2 联合甲氨蝶呤对活动期 RA 患者安全有效

注: RA.类风湿性关节炎;T1D.1 型糖尿病;SLE.系统性红斑狼疮;AS.强直性脊柱炎;cGVHD.慢性移植物抗宿主病。

中国知网　https://www.cnki.net

其激活后可促进 Treg 细胞的扩增并抑制 Teff 细胞活性[32]。Vargas 等[33]设计了一种 TNFR2 激动融合蛋白 NewSTAR2，可扩增小鼠体内的 Treg 细胞数量并上调活性标志物，从而保护同种异体造血干细胞移植后的小鼠免受 GVHD 损伤。此外，某些激动性抗体也能有效诱导 Treg 细胞增殖，如抗 CD52 单抗在 EAE 模型中可促进 Treg 细胞扩增，并抑制 Teff 细胞的中枢神经系统浸润[34]。

2.2　Treg 细胞体外扩增和过继转移

2.2.1　多克隆调节性 T 细胞：体内诱导扩增 Treg 细胞的方法因扩增效率低、药物潜在不良反应多及血清半衰期短等原因，治疗效果欠佳。因此近年来多数研究将 Treg 细胞的扩增方法由体内转向体外，其中临床应用最广泛的是多克隆调节性 T 细胞（polyclonal Treg cells）[35]。研究人员首先收集患者自体外周血，利用磁或荧光活化细胞分选技术（magnetic or fluorescence activated cell sorting, MASC or FASC）获得高度纯化的 Treg 细胞，然后利用抗 CD3/CD28 微球及高剂量 IL-2 对 Treg 细胞进行进一步刺激扩增，最终得到多克隆 Treg 细胞并回输进患者体内，从而治疗各种免疫相关疾病[36]。关于多克隆 Treg 的临床试验，目前已有较多的研究正在进行或已完成[37-42]，见表 2。在一项关于 1 型糖尿病的Ⅰ期临床试验中，Bluestone 等[37]对 15 例患者的自体 Treg 细胞进行体外多克隆扩增，然后过继回输至体内，结果发现所有患者体内 Treg 细胞显著增加并维持免疫抑制表型，且部分患者体内 C 肽水平的提升可维持 2 年以上。在另一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验中，研究人员从 9 例肝移植患者血液中分离 Treg 细胞，在良好生产规范（good manufacturing practice, GMP）条件下扩增并回输，结果发现患者体内循环 Treg 细胞显著上升，移植后发生的免疫排斥反应明显减少，整个过程安全且患者耐受性良好[38]。此外，体外多克隆调节性 T 细胞疗法可用于治疗某些疑难疾病，Voskens 等[39]报道 1 例同时患有难治性溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）和原发性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis, PSC）的患者，该患者在过继回输自体 Treg 细胞 12 周后，肠道内炎性反应明显减轻，同时肝功能得到显著改善。

目前，多克隆 Treg 疗法仍处于发展探索阶段，后续需要进一步提高其临床疗效和安全性。为了获取足够数量的临床级 Treg 细胞，Reading 等[43]利用多能成体祖细胞（multipotent adult progenitor cells, MAPC®）与 Treg 细胞体外共培养，发现其可成倍扩增 Treg 细胞数量并缩短 30%的扩增时间。此外，Marín Morales 等[44]构建了全封闭自动化的 CliniMACS Prodigy®扩增系统，该系统可减少 Treg 细胞的体外污染风险、人工操作时间以及人为干预造成的产品质量下降，保证后续临床及工程化 Treg 细胞的生产效率和质量。

2.2.2　抗原特异性调节性 T 细胞：虽然多克隆调节性 T 细胞疗法可高效扩增 Treg 细胞，但在面对某些特定的器官特异性自身免疫性疾病时，单纯的多克隆 Treg 疗法可能不足以实现精确的靶向治疗效果[45]。因此，提高 Treg 细胞的靶向性成为了当前研究的重要方向。Dedovic 等[46]从非肥胖性糖尿病（non obese diabetes, NOD）小鼠模型中分离出负载胰岛素 B 链肽段的树突状细胞（dendritic cell, DC），并将其与 $CD4^+$初始 T 细胞、TCR 激动剂、TGF-β 及 IL-2 共培养，从而产生胰岛素特异性 Treg 细胞，这一研究为 1 型糖尿病的免疫治疗提供了新的策略和方向。此外，Park 等[47]通过 DC 细胞负载 α 突触核蛋白并刺激产生特异性 Treg 细胞，成功在帕金森病（Parkinson's disease, PD）小鼠模型中验证了这些细胞的定向迁移能力、抑制促炎小胶质细胞的能力及神经保护活性。由于 A 型血友病（hemophilia A）替代治疗后，部分患者体内会产生严重的抗 FⅧ自身免疫反应，于是有研究利用 FⅧ特异性 Treg 细胞进行过继转移，发现其可显著抑制抗 FⅧ免疫反应[48]。然而迄今为止，抗原特异性 Treg 细胞大多数由 APC 刺激产生，获取效率低下，其在实际临床应用中仍面临诸多挑战。

2.2.3　工程化调节性 T 细胞：为了解决多克隆调节性 T 细胞的靶向性问题，以及抗原特异性调节性 T 细胞的获取效率问题，近年来研究人员设计出工程化调节性 T 细胞（engineered regulatory T cells, EngTregs），其成功结合了上述 2 种细胞的优点。该细胞主要分为 TCR-Treg 和 CAR-Treg 两类。

TCR-Treg 结合了体外人工多克隆和基因工程编辑技术，是一类表达抗原特异性 TCR 的多克隆调节性 T 细胞。其细胞表面的人工 TCR 为二硫键异二聚体，由一对糖基化的 α 链和 β 链组成，其中每条链包含一个可变的免疫球蛋白样功能结构域、一个恒定结构域、一个跨膜结构域以及一个细胞质区域，能够

表 2　多克隆调节性 T 细胞疗法相关临床试验情况

作者	年份	分期	例数	疾病	剂量	结论
Bluestone 等[37]	2010-2017	Ⅰ	16	T1D	$(0.05\sim26)\times10^8$ 个	自体回输多克隆 Treg 细胞可促进 T1D 患者体内的 Treg 细胞抑制活性，并提升其 C 肽水平
Sánchez-Fueyo 等[38]	2014-2018	Ⅰ/Ⅱ	9	肝移植	$(0.5\sim1)\times10^6$ 和$(3\sim4.5)\times10^6$ 个/kg	自体回输多克隆 Treg 细胞可提升肝移植受者体内 Treg 细胞循环水平，并减少移植后的免疫排斥反应
Voskens 等[39]	2021-2023	Ⅰ	11	UC、PSC	1×10^6 个/kg	自体回输多克隆 Treg 细胞可减轻 UC 合并 PSC 患者肠道内的炎性反应并改善其肝功能
Tang 等[40]	2016-2019	Ⅰ/Ⅱ	15	肝移植	1×10^8 个	10 例肝移植患者中仅有 5 例成功扩增自体 Treg 细胞并输注，且仅有 2 例成功达到移植耐受
Thonhoff 等[41]	2019-2022	Ⅱ	12	ALS	$(1\sim3)\times10^6$ 个/kg	自体回输多克隆 Treg 细胞联合低剂量 IL-2 对 ALS 患者安全有效
Chwojnicki 等[42]	2014-未知	Ⅰ/Ⅱ	14	MS	静注：40×10^6 个/kg；鞘注：1×10^6 个	鞘内注射自体多克隆 Treg 细胞对 MS 患者安全有效，且比静脉内注射疗效更好

注：T1D.1 型糖尿病；ALS.肌萎缩侧索硬化；UC.溃疡性结肠炎；PSC.原发性硬化性胆管炎；MS.多发性硬化症。

中国知网　https://www.cnki.net

识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)并诱导后续免疫反应[49]。通过多克隆技术制备的 TCR-Treg 具有高效、精准、特异性强等优点,能够在复杂的免疫环境中发挥免疫抑制作用。目前 TCR-Treg 已经成功应用于多项临床前研究中,并展现出了良好的治疗效果和安全性。Yang 等[50]通过慢病毒工程化编辑和 Foxp3 同源性定向修复技术,成功在体外产生了具有持久免疫抑制功能的胰岛抗原特异性 Treg 细胞。将这些胰岛抗原特异性 Treg 细胞过继转移到 T1D 小鼠体内后,能够有效阻断 Teff 细胞对胰岛抗原的识别,从而改善或延缓 T1D 的疾病进展。Malviya 等[51]通过逆转录病毒工程化编辑技术成功改造了 Treg 细胞,使其能够特异性地识别并抑制针对中枢神经系统自身抗原(MOG 和 NF-M)的免疫反应,过继转移该工程化 Treg 细胞后可有效治疗 EAE 小鼠。此外,Yeapuri 等[52]利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,成功设计了 β 淀粉样蛋白特异性 Treg 细胞,将这些细胞过继转移到阿茨海默病(Alzheimer's disease, AD)小鼠模型中,可显著减少 β 淀粉样蛋白沉积,并改善 AD 小鼠的学习和记忆能力。

CAR-Treg 即细胞表面表达嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor)的工程化 Treg 细胞。CAR 主要由胞外结构域、间隔区及铰链、跨膜结构域和胞质信号结构域 4 个部分构成,其中胞质结构域可结合各种共刺激分子如 CD28、4-1BB、ICOS 等,产生 Treg 细胞活化、增殖和功能所需的下游信号[53]。CAR-Treg 比 TCR-Treg 的识别谱更广,能结合靶组织上表达的整个蛋白,而 TCR-Treg 只能识别 MHC 类分子呈递的抗原肽[54]。在临床中,供体和受体的 MHC 不匹配是异体移植排斥反应的主要触发因素,因此特异性针对供体 MHC 的 CAR-Treg 可有效抑制移植排斥反应[55]。如鉴于 25%的移植双方具有供体 HLA-A2 阳性而受体 HLA-A2 阴性的特点,Wagner 等[56]将 HLA-A2 特异性 CAR-Treg 输注给异位心脏移植小鼠,最终成功延长了其存活时间。

由于肠源性细菌的鞭毛蛋白(flagellin)是炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗的常见靶向抗原,Boardman 等[57]通过开发特异性鞭毛蛋白 CAR-Treg,成功实现了对结肠炎性反应部位的靶向治疗,并通过促进结肠源性上皮细胞的产生来有效缓解炎性反应。此外,也有研究表明髓磷脂特异性 CAR-Treg 在体外扩增后可长期表达免疫抑制表型,并在体内抑制 EAE 小鼠模型的疾病进展[58]。

3　小结与展望

由于 Treg 细胞独特的免疫抑制作用,可以通过体内诱导扩增及体外过继转移的方式来增加循环或病灶中的 Treg 细胞数量,从而有效治疗各种免疫相关性疾病。目前,低剂量 IL-2 疗法已有较多临床试验证实其安全有效,而多克隆 Treg 细胞过继转移疗法则进一步兼顾了安全性和获取效率。未来关于 Treg 细胞的免疫治疗策略将着重考虑其靶点特异性从而针对特定的疾病开发工程化 Treg 细胞,继而让相关患者受益。

参考文献

[1] Nicholson LB.The immune system[J]. Essays Biochem, 2016, 60(3):275-301.DOI:10.1042/EBC20160017.

[2] Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al.Regulatory T cells and human disease[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38(1): 541-566. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.

[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] Brown CY, Sadlon T, Hope CM, et al. Molecular insights into regulatory T-Cell adaptation to self, environment, and host tissues: Plasticity or loss of function in autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1269. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01269.

[5] Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T cells: The many faces of Foxp3[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(7): 623-640. DOI: 10.1007/s10875-019-00684-7.

[6] Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M.Treg cells in autoimmunity: From identification to Treg-based therapies[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 301-314. DOI: 10.1007/s00281-019-00741-8.

[7] Esensten JH, Muller YD, Bluestone JA, et al. Regulatory T-cell therapy for autoimmune and autoinflammatory diseases: The next frontier[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(6): 1710-1718. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.015.

[8] Rana J, Biswas M. Regulatory T cell therapy: Current and future design perspectives[J]. Cell Immunol, 2020, 356: 104193. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104193.

[9] Palomares O, Elewaut D, Irving PM, et al.Regulatory T cells and immunoglobulin E: A new therapeutic link for autoimmunity[J]. Allergy, 2022, 77(11): 3293-3308. DOI: 10.1111/all.15449.

[10] Zhou P.Emerging mechanisms and applications of low-dose IL-2 therapy in autoimmunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 67: 80-88. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.06.003.

[11] Wang J, Zhang SX, Chang JS, et al.Low-dose IL-2 improved clinical symptoms by restoring reduced regulatory T cells in patients with refractory rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial[J]. Front Immunol, 2022, 13: 947341. DOI: 10.3389/fimmu.2022.947341.

[12] Rosenzwajg M, Salet R, Lorenzon R, et al.Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: A Phase I/II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study[J]. Diabetologia, 2020, 63(9): 1808-1821. DOI: 10.1007/s00125-020-05200-w.

[13] Humrich JY, Cacoub P, Rosenzwajg M, et al.Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): A multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(12): 1685-1694. DOI: 10.1136/ard-2022-222501.

[14] Rosenzwajg M, Lorenzon R, Cacoub P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(2): 209-217. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214229.

[15] Whangbo JS, Nikiforow S, Kim HT, et al. A phase 1 study of donor regulatory T-cell infusion plus low-dose interleukin-2 for steroid-refractory chronic graft-vs-host disease[J]. Blood Adv, 2022, 6(21):

中国知网　https://www.cnki.net

5786-5796. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006625.

[16] Belizaire R, Kim HT, Poryanda SJ, et al. Efficacy and immunologic effects of extracorporeal photopheresis plus interleukin-2 in chronic graft-versus-host disease[J]. Blood Adv, 2019, 3(7): 969-979. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018029124.

[17] Whangbo JS, Kim HT, Mirkovic N, et al. Dose-escalated interleukin-2 therapy for refractory chronic graft-versus-host disease in adults and children[J]. Blood Adv, 2019, 3(17): 2550-2561. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000631.

[18] Lim TY, Perpiná E, Londono MC, et al. Low dose interleukin-2 selectively expands circulating regulatory T cells but fails to promote liver allograft tolerance in humans[J]. J Hepatol, 2023, 78(1): 153-164. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.035.

[19] Zhang X, Miao M, Zhang R, et al. Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 67. DOI: 10.1038/s41392-022-00887-2.

[20] Ravichandran R, Itabashi Y, Fleming T, et al. Low-dose IL-2 prevents murine chronic cardiac allograft rejection: Role for IL-2-induced T regulatory cells and exosomes with PD-L1 and CD73[J]. Am J Transplant, 2022, 22(9): 2180-2194. DOI: 10.1111/ajt.17101.

[21] VanDyke D, Iglesias M, Tomala J, et al. Engineered human cytokine/antibody fusion proteins expand regulatory T cells and confer autoimmune disease protection[J]. Cell Rep, 2022, 41(3): 111478. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111478.

[22] De Picciotto S, Devita N, Hsiao CJ, et al. Selective activation and expansion of regulatory T cells using lipid encapsulated mRNA encoding a long-acting IL-2 mutein[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3866. DOI: 10.1038/s41467-022-31130-9.

[23] Eskandari SK, Sulkaj I, Melo MB, et al. Regulatory T cells engineered with TCR signaling-responsive IL-2 nanogels suppress alloimmunity in sites of antigen encounter[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(569): eaaw4744. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw4744.

[24] Colamatteo A, Carbone F, Bruzzaniti S, et al. Molecular mechanisms controlling Foxp3 expression in health and autoimmunity: From epigenetic to post-translational regulation[J]. Front Immunol, 2020, 10: 3136. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03136.

[25] Qiu R, Zhou L, Ma Y, et al. Regulatory T Cell plasticity and stability and autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 58(1): 52-70. DOI: 10.1007/s12016-018-8721-0.

[26] Masiuk KE, Laborada J, Roncarolo MG, et al. Lentiviral gene therapy in hscs restores lineage-specific Foxp3 expression and suppresses autoimmunity in a mouse model of IPEX syndrome[J]. Cell Stem Cell, 2019, 24(2): 309-317.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2018.12.003.

[27] Loser K, Hansen W, Apelt J, et al. In vitro-generated regulatory T cells induced by Foxp3-retrovirus infection control murine contact allergy and systemic autoimmunity[J]. Gene Ther, 2005, 12(17): 1294-1304. DOI: 10.1038/sj.gt.3302567.

[28] Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A promising candidate for therapeutic applications[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 487. DOI: 10.3389/fphar.2020.00487.

[29] Ahmadi M, Hajialilo M, Dolati S, et al. The effects of nanocurcumin on Treg cell responses and treatment of ankylosing spondylitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Cell Biochem, 2019, 121(1): 103-110. DOI: 10.1002/jcb.28901.

[30] Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2019, 327: 15-21. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.007.

[31] Abbasian S, Soltani-Zangbar MS, Khabbazi A, et al. Nanocurcumin supplementation ameliorates Behcet's disease by modulating regulatory T cells: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101: 108237. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108237.

[32] Medler J, Wajant H. Tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR2): An overview of an emerging drug target[J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(4): 295-307. DOI: 10.1080/14728222.2019.1586886.

[33] Vargas JG, Wagner J, Shaikh H, et al. A TNFR2-Specific TNF fusion protein with improved in vivo activity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 888274. DOI: 10.3389/fimmu.2022.888274.

[34] Kiapour N, Wu B, Wang Y, et al. Therapeutic effect of Anti-CD52 monoclonal antibody in multiple sclerosis and its animal models is mediated via T regulatory cells[J]. J Immunol, 2022, 209(1): 49-56. DOI: 10.4049/jimmunol.2100176.

[35] Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: Challenges and perspectives[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 20(3): 158-172. DOI: 10.1038/s41577-019-0232-6.

[36] Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, et al. Next-generation regulatory T cell therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(10): 749-769. DOI: 10.1038/s41573-019-0041-4.

[37] Bluestone JA, Buckner JH, Fitch M, et al. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(315): 315ra189. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad4134.

[38] Sánchez-Fueyo A, Whitehouse G, Grageda N, et al. Applicability, safety, and biological activity of regulatory T cell therapy in liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2020, 20(4): 1125-1136. DOI: 10.1111/ajt.15700.

[39] Voskens C, Stoica D, Rosenberg M, et al. Autologous regulatory T-cell transfer in refractory ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis[J]. Gut, 2023, 72(1): 49-53. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327075.

[40] Tang Q, Leung J, Peng Y, et al. Selective decrease of donor-reactive T (regs) after liver transplantation limits T(reg) therapy for promoting allograft tolerance in humans[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(669): eabo2628. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo2628.

[41] Thonhoff JR, Berry JD, Macklin EA, et al. Combined regulatory T-lymphocyte and IL-2 treatment is safe, tolerable, and biologically active for 1 year in persons with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022, 9(6): e200019. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200019.

[42] Chwojnicki K, Iwaszkiewicz-Grzes D, Jankowska A, et al. Administration of $CD4^+$ CD25highCD127-$FoxP3^+$ regulatory T cells for relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 1 study[J]. BioDrugs, 2021, 35(1): 47-60. DOI: 10.1007/s40259-020-00462-7.

中国知网 https://www.cnki.net

[43] Reading JL, Roobrouck VD, Hull CM, et al. Augmented expansion of treg cells from healthy and autoimmune subjects via adult progenitor cell co-culture[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716606. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716606.

[44] Marín Morales JM, Münch N, Peter K, et al. Automated clinical grade expansion of regulatory T cells in a fully closed system[J]. Front Immunol, 2019, 10: 38. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00038.

[45] Serr I, Drost F, Schubert B, et al. Antigen-specific treg therapy in Type 1 diabetes-challenges and opportunities[J]. Front Immunol, 2021, 12: 712870. DOI: 10.3389/fimmu.2021.712870.

[46] Dedovic N, Paunovic V, Stojanovic I. Isolation and enrichment of mouse insulin-specific CD4$^+$ T regulatory cells[J]. J Immunol Methods, 2019, 470: 46-54. DOI: 10.1016/j.jim.2019.04.011.

[47] Park SY, Yang H, Kim S, et al. Alpha-synuclein-specific regulatory T cells ameliorate Parkinson's disease progression in mice[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15237. DOI: 10.3390/ijms242015237.

[48] Smith BM, Lyle MJ, Chen AC, et al. Antigen-specific in vitro expansion of factor VIII-specific regulatory T cells induces tolerance in hemophilia A mice[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(2): 328-340. DOI: 10.1111/jth.14659.

[49] Qu G, Chen J, Li Y, et al. Current status and perspectives of regulatory T cell-based therapy[J]. J Genet Genomics, 2022, 49(7): 599-611. DOI: 10.1016/j.jgg.2022.05.005.

[50] Yang SJ, Singh AK, Drow T, et al. Pancreatic islet-specific engineered Tregs exhibit robust antigen-specific and bystander immune suppression in type 1 diabetes models[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(665): eabn1716. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn1716.

[51] Malviya M, Saoudi A, Bauer J, et al. Treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis with engineered bi-specific Foxp3$^+$ regulatory CD4$^+$ T cells[J]. J Autoimmun, 2020, 108: 102401. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102401.

[52] Yeapuri P, Machhi J, Lu Y, et al. Amyloid-β specific regulatory T cells attenuate Alzheimer's disease pathobiology in APP/PS1 mice[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 97. DOI: 10.1186/s13024-023-00692-7.

[53] Esmaeilzadeh A, Tahmasebi S, Athari SS. Chimeric antigen receptor -T cell therapy: Applications and challenges in treatment of allergy and asthma[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109685. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109685.

[54] Bellinghausen I, Khatri R, Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 912529. DOI: 10.3389/fimmu.2022.912529.

[55] Socie G, Michonneau D. Milestones in acute GVHD pathophysiology[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1079708. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1079708.

[56] Wagner JC, Ronin E, Ho P, et al. Anti-HLA-A2-CAR Tregs prolong vascularized mouse heterotopic heart allograft survival[J]. Am J Transplant, 2022, 22(9): 2237-2245. DOI: 10.1111/ajt.17063.

[57] Boardman DA, Wong MQ, Rees WD, et al. Flagellin-specific human CAR Tregs for immune regulation in IBD[J]. J Autoimmun, 2023, 134: 102961. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102961.

[58] De Paula Pohl A, Schmidt A, Zhang AH, et al. Engineered regulatory T cells expressing myelin-specific chimeric antigen receptors suppress EAE progression[J]. Cell Immunol, 2020, 358: 104222. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104222.

(收稿日期:2024-06-03)

(上接 1402 页)

[28] Loewith R, Hall MN. Target of rapamycin (TOR) in nutrient signaling and growth control[J]. Genetics: A Periodical Record of Investigations Bearing on Heredity and Variation, 2011, 189(4): 1177-1201. DOI: 10.1534/genetics.111.133363.

[29] Carneiro BA, Bhavana K, Costa RB, et al. Nivolumab in metastatic adrenocortical carcinoma: Results of a phase 2 trial[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019, 104(12): 6193-6200. DOI: 10.1210/jc.2019-00600.

[30] Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: Phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2018, 6(1): 111. DOI: 10.1186/s40425-018-0424-9.

[31] Habra MA, Stephen B, Campbell M, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab efficacy and safety in advanced adrenocortical carcinoma[J]. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2019(1): 253. DOI: 10.1186/S40425-019-0722-X.

[32] 王雅杰. 肿瘤分子靶向治疗进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2006, 21(3): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2006.03.005.

[33] 王江帅, 王丽娜, 张黎明, 等. 恶性肿瘤胰岛素样生长因子结合蛋白 2 研究进展[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(14): 758-762. DOI: 10.19790/j.cnki.JCM.2023.14.10.

[34] 李芳. 胰岛素样生长因子结合蛋白 2 与恶性肿瘤研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(14): 151-152. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3296.2011.14.140.

[35] Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: A double-blind, randomised, phase 3 study[J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(4): 426-35. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)70081-1.

[36] Naing A, Lorusso P, Fu S, et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma[J]. The British Journal of Cancer, 2013, 108(4): 826-830. DOI: 10.1038/bjc.2013.46.

[37] Doghman M, Lalli E. Efficacy of the novel dual PI3-kinase/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 in a preclinical model of adrenocortical carcinoma[J]. Molecular & Cellular Endocrinology, 2012, 364(1-2): 101-104. DOI: 10.1016/j.mce.2012.08.014.

[38] Jiao Q, Bi L, Ren Y, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance[J]. Molecular Cancer, 2018, 17(1): 36. DOI: 10.1186/s12943-018-0801-5.

[39] Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020)[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 143. DOI: 10.1186/s13045-020-00977-0.

(收稿日期:2024-06-11)

中国知网 https://www.cnki.net