

Treg 细胞在移植物抗宿主病防治中的应用进展

李云清

第四军医大学基础医学院, 中国·陕西 西安 710032

【摘要】患者接受异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 后出现的移植物抗宿主病 (GVHD) 有较大的风险性, 极易造成无复发死亡。现阶段, 临床针对 GVHD 所采取的防治措施仍处于研究阶段, 并不完善, 但认为通过调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 可取得可靠的效益。Treg 通过对供者效应性 T 淋巴细胞 (Teff) 的有效强化, 可增加患者的组织免疫耐受, 降低自身免疫反应, 以此避免过度排斥移植物, 预防患者出现 GVHD, 不过同时也存在引发其他问题的风险。本次为进一步探讨 GVHD 防治过程中 Treg 的应用价值, 结合既往研究资料展开综述, 旨在可以为相关人员提供有价值的参考。

【关键词】移植物抗宿主病; 调节性 T 淋巴细胞; 防治机制; 问题与对策

【Abstract】 Patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) have a greater risk of graft-versus-host disease (GVHD), which can easily cause death without recurrence. At this stage, the clinical prevention and treatment measures for GVHD are still in the research stage and are not perfect, but it is believed that reliable benefits can be obtained through regulatory T lymphocytes (Treg). Treg can increase the immune tolerance of the patient's tissues and reduce the autoimmune response through effective enhancement of the donor's effector T lymphocytes, thereby avoiding excessive rejection of the graft and preventing the patient from developing GVHD. However, there are also other causes the risk of the problem. In order to further explore the application value of Treg in the process of GVDH prevention and treatment, this review is carried out in combination with previous research data, aiming to provide valuable reference for relevant personnel.

【Keywords】graft-versus-host disease; regulatory T lymphocytes; prevention and treatment mechanisms; problems and counter-measures

调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 属于 T 淋巴细胞亚群, 是初始 T 淋巴细胞基于细胞因子、刺激分子的协同作用分化产生的, 得到有效活化后, 可对供者 Teff 的活化、增殖产生抑制作用, 确保 Teff 有较好的患者阻滞免疫耐受性, 从而降低患者的 GVDH 程度^[1]。近些年, 医学界在 Treg 防治 GVDH 研究中投入了大量的精力, 并不断拓展研究深度, 以期早期明确 Treg 防治 GVDH 的临床效益。现本文结合既往研究资料, 对 Treg 防治 GVDH 的机制与研究进展进行如下总结:

1 Treg 调控 GVDH 的机制

外周血 T 淋巴细胞中 Treg 的占比在 5% 至 10% 间, 主要功能是确保机体不会因自身免疫反应过度而产生损害。临床认为 GVDH 主要有三个阶段的病理生理血, 即患者组织与细胞、供者 T 淋巴细胞因预处理而受损、活化; 相关细胞因子、炎症因子分泌; GVDH 靶器官受到相关细胞因子、炎症因子的袭击。一般情况下, 在第二阶段 Treg 实现对 GVDH 的有效调控。GVDH 第二阶段供者 Teff 会向患者的次级淋巴器官 (淋巴结与脾等) 迁移, 并结合患者 APC; 供者 T 细胞受体 (TCR) 会对患者 APC、供者 APC 在同一时间进行有效识别, 以此作为第一信号, 活化供者 Teff。随后外周血重初始 T 淋巴细胞基于相关细胞因子、炎症因子的协同影响, 会向靶器官迁移, 同时分化出 Treg; 患者 Treg、供者 Teff 会竞争性结合患者 APC 抗原, 同时 Treg 通过对 IL-10、TGF- β 的分泌抑制作用, 对供者 APC 抗原产生抑制作用, 以此实现对自身免疫情况、GVHR 的有效抑制作用, 避免患者出现 GVDH^[2]。Teff 完整活化过程还需要第二信号, 即细胞膜表面共刺激分子结合 APC 共刺激分子配体。现阶段 Teff 表面共刺激分子常见四种表达, 即 CD28、CTLA-4、ICOS、PD-1 受体。而 Treg 也是共刺激分子 CTLA-4 的表达, 其与 APC 表达的 B7 配体彼此影响, 会对 Teff 活化、介导免疫反应产生抑制作用。但 CTLA-4

并不会抑制 NK 细胞, 所以无法通过增强其表达水平实现对 allo-HSCT 后 GVDH 的有效治疗, 而是通过 Treg 实现对 allo-HSCT 后 GVDH 防治^[3]。

2 Treg 防治 GVDH 的研究

人体内的 nTreg 相对来说稳定性较强, 因此也是 GVDH 防治中的首选细胞疗法, 但 nTreg 获取难度相对较大, 也因此导致临床无法将其投入到 GVDH 防治中, 所以临床研究期间, 多通过体外诱导所得的 iTreg 防治 GVDH。在既往研究资料中, 有学者以 2 例 allo-HSCT 后 GVDH 患者为研究对象, 通过选择性输注体外诱导所得 CD4+CD25+CD127-iTreg 展开治疗, 结果发现, 其中一例患者 (女性) 因 MDS 接受亲缘 HLA 全相合 allo-HSCT, 移植 137d 后有慢性 GVDH 表现, 症状累及包含皮肤、肺部、肝脏等。经 CD4+CD25+CD127-iTreg 治疗后, 单次细胞输注量为 1×10^5 kg, 共计 4 次, 随后肺功能得到了明显优化, 外周血红蛋白水平达到正常值, 同时不存在骨骼、肌肉疼痛症状, 体重也逐渐正常。另一例 (男性) 患者因 CML 接受亲缘 HLA 全相合 allo-HSCT, 移植 22d 后产生 II 级急性 GVDH 表现, 并在短时间内发展成 IV 级 aGVHD; 治疗期间, 分别在移植 75d、82d 以及 93d 进行细胞输注, 总量为 3×10^6 kg, 结果发信啊患者的临床症状、实验室指标均有好转, 不过因 Treg 有限, 治疗终止, 随后患者病情开始恶化并在移植 112d 后因多器官功能衰竭而亡^[4]。

随后有学者以第三方脐血 Treg 为研究方案, 以血液系统恶性肿瘤病经脐血移植 (UCBT) 治疗的 23 例患者为研究对象, 展开 GVDH 防治试验, 以分析第三方脐血 Treg 在 GVDH 防治中的可行性、安全性, 结果显示, 取 0.1×10^5 至 30.0×10^5 kg 的第三方脐血 Treg 对患者进行输注治疗, 23 例患者均不存在治疗相关的风险事件; 以 108 例 UCBT 治疗后未接受 Treg 治疗的患者进行对比分析, 发现, 通过第三方脐血 Treg 进行治疗, 患者罹患 II ~ IV 度

aGVHD的概率大幅度下降,即未接受Treg治疗者发生率为61%,而接受Treg治疗者发生率为43%,组间可见统计学性差异($P < 0.05$);但两组患者在复发率、感染率以及早期死亡率方面的数据趋同,即组间不可见统计学性差异($P > 0.05$)^[5]。另有学者以43例高风险急性白血病且allo-HSCT治疗后I期GVDH患者为研究对象,分别以供者Treg、常规T淋巴细胞(Tcon)进行治疗,结果发现,无论是Treg疗法,还是Tcon疗法,在GVDH防治过程中均不会对GVL效应产生影响。近期有学者以5例cGVHD患者为研究对象,行过继转移Treg治疗,在该研究中,同时对allo-HSCT治疗后出现cGVHD的患者行供者Treg、小剂量IL-2联合输注治疗,研究发现,该疗法在几大程度上提高了Treg、Teff活性,其中有3例患者症状得到了较好程度的好转,另2例患者经过2年随访,其症状也始终处于平稳状态,未见恶化^[6]。由此可见,联合使用Treg与小剂量IL-2,其中的小剂量IL-2可以进一步优化Treg功能,以此抵消其在Teff扩增方面的能效,进而实现对GVDH的有效治疗。

现阶段,基于体外诱导获取iTreg的研究中,很多学者发现,基于CD3抗体、CD28抗体等多重抗体的协同刺激影响,可对CD4+T淋巴细胞产生诱导作用,表达为Foxp3,进而向iTreg转化^[7];不过虽然多项研究证实体外诱导所得iTreg在GVDH防治中有一定的应用价值,但临床使用的标准剂量目前尚未得到明确,仍需相关学者进一步研究,以保证该疗法临床应用的有效性、安全性。

3 Treg 防治 GVDH 的问题与对策

现阶段GVDH防治研究中Treg的应用有非常显著的疗效,不过在临床实践中,仍存在较大的弊端,即Treg Foxp3表达存在较大的波动,导致Treg免疫抑制功能不稳定。有研究发现,以蕴含沉默RAN慢病毒转染Treg,或是通过诱导促使其实现BACH2表达,可促使Foxp3表维持较好的平稳状态,以此确保Treg有良好的稳定性;除此之外,TGF- β 8协同全反式维甲酸也能提高Treg稳定性与临床应用功能。而排除Treg免疫抑制功能问题,其在GVDH防治中也存在以下几方面问题:其一,临床尚未明确Treg在GVDH防治中的使用方案、输注方式以及剂量等。其二,Treg细胞最佳来源尚未得到明确。因受限于患者状态、Treg物流成本等,无法总是从患者自身、供体中获取Treg,而脐血Treg是否可

以作为可靠来源,目前仍有待进一步探究。^③临床亟待优化Treg储存技术,以保证储存后不会影响Treg功能。^④Treg是否可以与其活化剂共同使用,例如全反式维甲酸、IL-2、雷帕霉素、糖皮质激素、维生素F以及胸腺细胞免疫球蛋白等^[8]。

4 结束语

现阶段临床就GVDH防治所产生的研究已经取得显著进展,但该病仍是allo-HSCT会后患者出现非复发性死亡的关键,而且使用一线治疗方案(糖皮质激素)患者近期、远期均有较大的风险性,所以越来越多的学者就Treg在GVDH防治中的应用效益展开研究,并证实CD4+iTreg有利于GVDH患者病症的纠正,但同时也存在GVL抑制的问题;CD8+iTreg虽然在GVDH防治中的应用能效相对较差,但GVL效益较好,而临床是否可以联合二者共同实现对GVDH的防治,仍需有关学者通过大样本研究进一步探索。

参考文献:

- [1]宋玲玲,兰克涛,王玲.Th17/Treg比值变化在异基因造血干细胞移植后急性GVHD发生中的意义[J].中国实验血液学杂志,2017,25(001):198-202.
- [2]陈晓梅,杜欣,翁建宇,等.青蒿琥酯调控Th17/Treg平衡抑制慢性移植植物抗宿主病的实验研究[J].中华血液学杂志,2019,040(001):63-68.
- [3]郭智,舒榕,王强.CD4⁺CD25⁺调节性T细胞在造血干细胞移植后诱导免疫耐受的作用[J].生命的化学,2020,40(01):79-83.
- [4]姜华,赖克方,南岩东,等.卡介菌-多糖核酸对哮喘小鼠淋巴细胞CD4CD25+调节性T细胞的影响[J].国际呼吸杂志,2019,039(012):881-887.
- [5]颀孙永勋[1],张炜[2],杜雨末[1],等.间充质干细胞对去除CD4+CD25+调节性T细胞哮喘小鼠气道炎症的影响[J].中国组织工程研究,2017,38(005):P. 742-747.
- [6]王玉连,吴穗晶,杜欣,等.C5aR在慢性移植植物抗宿主病中的表达及其作用机制[J].中国病理生理杂志,2017,33(005):925-929,934.
- [7]丁非凡,曾仲.在肝移植术中应用调节性T细胞的研究进展[J].当代医药论丛,2018,16(020):27-29.
- [8]于吉峰.调节性T细胞在移植植物抗宿主病免疫治疗中的研究进展[J].郑州大学学报·医学版,2019,054(005):685-688.

作者简介:

李云清(2000.07—),女,汉,北京,本科,第四军医大学基础医学院,研究方向:临床医学。