

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞与冠状动脉粥样硬化病变的研究进展 *殷令妮 蔡文玮[△]

(上海交通大学医学院 上海交通大学医学院附属第九人民医院 上海 200011)

摘要 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞是一个具有独特免疫调节功能的 T 细胞亚群,人体主要通过 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞以免疫负向调节的方式来抑制自身反应性 T 细胞的作用,减少免疫性疾病的发生,从而维持机体内环境的稳定,维持免疫耐受。CD4⁺CD25⁺Treg 已被证实其与肿瘤、感染、自身免疫病、移植免疫等多种疾病的发生、发展及转归均相关。随着社会的进步和人民生活水平的提高冠状动脉粥样硬化性病作为一种慢性病变,其发病率越来越高,已经成为严重危害人类健康的常见病,近年来越来越多的证据表明炎症及免疫反应机制在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展及预后过程中具有重要的作用。而 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞在冠状动脉粥样硬化性病中所起的作用也受到越来越多的关注。本文就 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞与冠状动脉粥样硬化病变之间的关联做一综述。

关键词 CD4⁺CD25⁺Treg 冠状动脉粥样硬化病变 急性冠脉综合征

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)19-3748-03

CD4⁺CD25⁺Regulatory T cells and Coronary heart disease *YIN Ling-ni, CAI Wen-wei[△]

(The Ninth People's Hospital Affiliated Shanghai Jiaotong University Medical School, 200011, Shanghai, China)

ABSTRACT: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is a unique immune regulatory function of T cell subsets, in human beings to inhibit the function of autoimmune T cells by negatively regulating the autoreactive T cells in order to maintain a stable environment for the body, and maintain immune tolerance. CD4⁺CD25⁺ Treg has been confirmed with the development and outcome of tumor, infection, autoimmune disease, transplantation and other immune diseases. Along with social progress and people's living standards improve coronary atherosclerosis as a chronic degenerative disease, and its increasing incidence, has become a serious common disease hazard to human health. In recent years more and more evidence prove that the mechanisms of inflammation and immune response to the coronary atherosclerotic heart disease, development and prognosis of the process has an important role. The role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells played in coronary atherosclerotic lesions has been pay more and more attention. In this paper, we give a review of association between CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells and coronary atherosclerosis.

Key words: CD4⁺CD25⁺Treg; Coronary atherosclerosis; Acute coronary Syndrome

Chinese Library Classification:R541.4 **Document:** A

Article ID:1673-6273(2012)19-3748-03

CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (CD4⁺CD25⁺Regulatory T cell, CD4⁺CD25⁺Treg) 是由日本学者 Sakaguchi 在 1995 年首次报道,是指一部分高表达 IL-2 受体的 α 链(CD25)分子的 CD4⁺T 细胞^[1]。CD4⁺CD25⁺Treg 已被证实其与肿瘤、感染、自身免疫病、移植免疫等多种疾病的发生、发展及转归均相关^[2-3]。目前认为,心血管领域中多种疾病与免疫反应、炎症反应等也密切相关,比如动脉粥样硬化、冠心病、病毒性心肌炎、慢性心力衰竭和心脏移植等^[4-5]。CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞与冠状动脉粥样硬化性心脏病的联系也是探讨的热点,本文就 CD4⁺CD25⁺Treg 与冠状动脉粥样硬化性病变中的关系做一综述。

1 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的特点

CD4⁺T 细胞通常分为调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞(Th),Th 细胞通过激活其他免疫细胞来抵抗病原体及肿瘤

对机体的损伤即参与机体的适应性免疫,调节性 T 细胞被定义为抑制 Th 细胞潜在的有害活性和功能的 CD4⁺T 细胞,即一组具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群^[6]。而 CD4⁺CD25⁺Treg 是调节性 T 细胞家族中最主要的一群,天然 CD4⁺CD25⁺Treg 来源于胸腺中的幼稚 T 细胞,未成熟的 T 细胞在胸腺内完成分化后进入外周,某些自身或外来抗原和 / 或 MHC 与 TCR 结合,协同 CD28 及其他一些细胞因子,激活转录因子 Foxp3,使 CD4⁺T 细胞向 CD4⁺CD25⁺Treg 分化。CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞表面高表达 CD25 分子、细胞毒性 T 淋巴细胞相关性抗原-4(CTLA-4)、CD28 分子等,它占正常人外周血 CD4⁺T 细胞的 5%-10%,具有免疫负调节作用,它在维持自身免疫耐受中有着不可替代的作用,此外 CD4⁺CD25⁺Treg 还具有维持机体内环境稳定、抑制机体对同种异体移植物的排斥反应、影响其他 T 细胞的功能等作用^[7]。

* 基金项目:上海市卫生局课题(2008088)

作者简介:殷令妮(1987-),女,硕士研究生,电话:13585929404,E-mail: yinlingni@126.com

[△]通讯作者:蔡文玮,电话:13564084838,E-mail: alonhuc@hotmail.com

(收稿日期:2011-11-09 接受日期:2011-12-02)

CD4⁺CD25⁺Treg 具有免疫无能性和免疫抑制性两大功能。其免疫无能性表现为不同于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对高浓度的 IL-2 的单独刺激,固相包被或可溶性抗 CD3 单抗,以及抗 CD3 单抗、抗 CD28 单抗的联合作用均可以出现增殖,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对刺激表现为无应答状态,也不分泌 IL-2,在经 T 细胞受体介导信号刺激并有高浓度外源性 IL-2 存在的情况下,CD4⁺CD25⁺Treg 可活化并增殖,但其增殖程度较 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞弱得多。CD4⁺CD25⁺Treg 的免疫抑制性表现在经 T 细胞受体介导的信号刺激活化以后能够抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的活化和增殖。目前已经发现 CD4⁺CD25⁺Treg 在维持免疫负调节时有多种细胞因子参与,如 TGF- β 、IL-2、IL-10 等,当 CD4⁺CD25⁺Treg 功能受到过度抑制时,可以使免疫反应过强,造成组织过度损伤,而当其功能过度增强时,则会使免疫反应过度抑制。而且 Treg 细胞激活后其效应作用是非特异性的,它对靶细胞的抑制作用不需要组织相容性^[8]。

2 冠状动脉粥样硬化性心脏病中的免疫学机制

冠状动脉粥样硬化性心脏病发病机制有多种学说,如脂质沉积学说、损伤反应学说及免疫学说。近年来免疫学说备受重视,越来越多的证据表明免疫反应在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展及预后过程中具有重要的作用。在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的外周血中 CRP、IL-18 等水平明显升高,在病变部位单核/巨噬细胞、热休克蛋白等因子的表达增加。另外,在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的血液及受损的组织中可检出炎症递质或免疫物质;在患者体内可检出自身抗体;在受累组织中亦可见参与免疫反应的特异细胞,因此免疫学机制已成为冠状动脉粥样硬化性心脏病研究的热点之一。

Ant-Oufella 等在建立小鼠的动脉硬化模型时运用四个试验联合发现天然的 CD4⁺CD25⁺Treg 在动脉粥样硬化的发生、发展中起了主要作用,可以显著抑制动脉粥样硬化斑块的形成、病变的大小、斑块内的炎症程度,证实天然的 CD4⁺CD25⁺Treg 可以明显的抑制动脉粥样硬化的形成^[9]。van 等人通过动物实验证实上调 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 可以抵消低密度脂蛋白诱导活化细胞的作用,进而起到改善动脉粥样硬化的作用^[10]。在临床中,通过冠状动脉内旋切术对稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛和心肌梗死患者的冠脉斑块做免疫学检查,发现随着斑块不稳定性的增加,CD25⁺T 细胞的比率逐渐增加^[11]。Olsson 等通过随机、双盲实验发现稳定型心绞痛患者较健康者外周血中 CD4⁺CD25⁺Treg 水平显著升高,从而推测慢性心绞痛病人仍有免疫系统的持续激活^[12]。

金炜等通过对 Treg 细胞表面的 CD127(IL-7 受体)的定量检测发现心肌梗死后不同时间段调节性 T 细胞数量发生变化,即在心肌梗死后 12、48、72 小时调节性 T 细胞的数量以梗后 12 小时内减少最为明显,随着心肌梗死后时间的延长调节性 T 细胞数量逐渐上升,表明急性心肌梗死时免疫调节功能受到明显的抑制或破坏,且越接近急性期抑制越明显^[13]。陈珂等通过对 97 例冠心病患者的外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 水平的研究发现急性冠脉综合征患者外周血中具有免疫负调节作用的 CD4⁺CD25⁺Treg 的水平显著减低^[14]。丁艳萍等研究发现在心肌梗死患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 的百分率及 IL-2 水平均明显

低于正常人,提示心肌梗死患者体内维持自身免疫耐受稳态的调节性 T 细胞明显减少,推测可能由于调节性 T 细胞的明显减少导致了抑制自身免疫的功能下降,打破了自身免疫耐受,使 CD4⁺细胞更易分化为 Th2 细胞,参与了动脉粥样硬化斑块的发生发展,进而引起冠状动脉官腔严重狭窄、冠状动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成,最终引起心肌梗死^[15]。Methe 等也发现在急性冠脉综合征患者中 Th1 细胞显著激活,打破了 Th1/Th2 之间的平衡,导致了冠脉粥样硬化斑块的不稳定性增加,并且产生了大量的 IL-2,促进 Th1 细胞和细胞毒性 T 细胞的增殖,放大了免疫效应,进而导致里心肌梗死的发生^[16]。

3 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在冠状动脉粥样硬化斑块中的机制

CD4⁺CD25⁺Treg 对于冠状动脉粥样硬化的发生、发展及预后的保护作用,即其对病变部位的免疫抑制是由多种机制实现的,目前研究认为其作用机制包括以下几个方面:

(1)CD4⁺CD25⁺Treg 通过多种细胞因子参与免疫调节,其中较为重要的有转化生长因子(TGF- β)、白介素-10(IL-190)等^[17]。其中 IL-10 是多潜能细胞因子,对巨噬细胞、树突状细胞(DC)和辅助性 T 细胞(Th1)等发挥免疫抑制作用,可以抑制前炎症细胞因子和趋化因子的产生,增加其自然拮抗剂的产生,抑制 MHC-II 类分子和协同刺激分子的表达^[18],进而影响动脉粥样硬化的发生、发展。

(2)CD4⁺CD25⁺Treg 通过与效应 T 细胞的直接接触发挥抑制作用,它们的接触导致 CD4⁺效应 T 细胞表面的 CD80、CD86 与 CD4⁺CD25⁺Treg 上的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 相结合,引起细胞内信号转导途径的活化,改变了效应 T 细胞的状态,也可能通过膜型 TGF- β 发挥作用^[19]。Ait-Oufella H 等使用 CD25 特异性抗体对 Apoc^{-/-}小鼠及 Apoe^{-/-}Cd4-dnTGF- β RII 小鼠进行处理,通过病理证实调节性 T 细胞发挥对动脉粥样硬化的保护作用需要有 TGF- β 信号的参与^[9]。

(3)CD4⁺CD25⁺Treg 可以通过调节抗原提呈细胞(树突状细胞 DC)的成熟程度、改变其功能而导致抗原提呈细胞无法活化效应 T 细胞^[20]。目前的研究显示单核细胞、髓样树突状细胞很有可能是导致动脉粥样硬化斑块不稳定的关键免疫细胞,髓样树突状细胞在急性心肌梗死患者中处于功能增强的状态。有研究显示急性冠脉综合征患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 的减少可能与此时树突状细胞的高度成熟有关。

(4)CD4⁺CD25⁺Treg 可以通过直接杀伤效应性 T 细胞而发挥作用,该效应可能通过颗粒酶途径和穿孔素途径。CD4⁺CD25⁺Treg 可以在 CD3、CD46 抗体的协同作用下表达颗粒酶 A,杀伤活化的 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞^[21]。CD4⁺CD25⁺Treg 究竟通过哪种或者哪几种途径参与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展及转归,目前还在进一步的研究当中。

4 CD4⁺CD25⁺Treg 在冠状动脉粥样硬化性心脏病预防与治疗中的作用研究

目前冠心病已经成为严重危害人类健康的常见病,在发达国家,死于冠心病的人数约占人口死亡总数的 1/2 左右,占心脏病死亡总数的 50%-70%。在我国,随着社会的进步和人民生

活水平的提高,冠心病的发病率也越来越高。干预 CD4⁺CD25⁺Treg 有可能成为今后药物或者其他治疗的主要方向。(1)他汀类药物 此类药物可能是 CD4⁺CD25⁺Treg 作用的主要靶点, Link 等在研究瑞舒伐他汀治疗急性冠脉综合征患者时做了免疫学检查,发现瑞舒伐他汀可以快速的抑制急性冠脉综合征患者 T 淋巴细胞的激活,使 TNF- α 、IFN- γ 的水平在 72 小时内显著降低^[22]。有学者在研究阿托伐他汀治疗心肌梗死患者时也得到类似的结论,认为阿托伐他汀可以调节 Th1/Th2 的平衡^[23]。Olsson 等的实验也表明在慢性心绞痛患者中存在连续发生的免疫系统的激活,主要是 CD4⁺ 的调节性 T 细胞,而他汀类药物治疗似乎可以降低这种炎症反应^[12]。(2)抗 CD25 单抗 抗 CD25 单抗是一种新型的 IL-2 受体阻滞剂,可以阻断 IL-2 与 IL-2 受体的结合,从而发挥免疫抑制作用。目前 FAD 已经批准抗 CD25 单抗用于肾脏移植的急性排斥反应。有研究显示在大鼠的心脏移植实验中抗 CD25 单抗可以延长移植心脏的存活时间,其原因可能是激活 CD4⁺CD25⁺Treg 的活性并改变细胞因子的 mRNA 的表达^[24,25]。目前虽然没有见到使用抗 CD25 单抗进行冠心病的免疫治疗的报道,但是从免疫机制上看,抗 CD25 单抗或者其类似物可能是将来治疗冠心病的有效方法之一。(3)免疫抑制剂 如糖皮质激素,环孢霉素 A,雷帕霉素等。Arefeva 等通过对稳定型冠心病和冠状动脉造影证实狭窄行支架植入的患者免疫细胞参数的检测得出经雷帕霉素预处理的支架植入后循环中 CD4⁺CD25⁺ 的调节性 T 细胞水平显著增加^[26],因此免疫抑制剂有可能成为今后冠心病预防及治疗中的有效药物。

5 总结与展望

综上所述,CD4⁺CD25⁺Treg 是一组具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群,它在冠状动脉粥样硬化性病变的发生、发展中的作用及其机制尚未完全明确,如何在以后的临床中充分利用 CD4⁺CD25⁺Treg,抑制有害的过度免疫反应,这将是今后研究的重点。此外,是否能通过调节性 T 细胞来干预冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生和发展?他汀类药物、甾体、非甾体抗炎药物在冠状动脉粥样硬化性心脏病的免疫治疗中是否有意义?这些问题都有待就一步探讨,相信随着我们的不断努力,这些问题都会迎刃而解。

参考文献(References)

- [1] Shimon Sakaguchi, Noriko Sakaguchi, Masanao Asano, 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
- [2] Cretney E, Xin A, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells[J]. Nat Immunol,2011,12(4):304-311
- [3] Li JM, Giver CR, Lu Y, et al. Separating graft-versus-leukemia from graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Immunotherapy,2009,1(4):599-621
- [4] 周厚成,蔡志雄,王晓青,等.冠心病与炎症和免疫系统关系的临床研究[J].中国医师进修杂志,2006,29(7):17-21

- Zhou Hou-cheng, Cai Zhi-xiong, Wang Xiao-qing, et al. Inflammation, immune system activation and coronary heart disease [J]. Chin J Potgrad Med, 2006,29(7A):17-21
- [5] Al-Ahmad RS, Mahafzah AM, Al-Mousa EN. Immunological changes in acute myocardial infarction [J]. Saudi Med J,2004,25(7):923-928
- [6] Corthay A.. How do regulatory T cells work? [J]. Scand J Immunol, 2009,70(4):326-336
- [7] 奚桂林.CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞研究进展 [J].国外医学免疫学分册,2004,27(3):141-145
- Xi Gui-lin. Research of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. Foreign Medical Sciences,Section of Immunology,2004,27(3):141-145
- [8] Paust S, Lu L, McCarty N, Cantor H. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory t cells prevents autoimmune disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101(28):10398-10403
- [9] Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice [J]. Nat Med. 2006,12(2):178-180
- [10] Van Puijvelde GH, Hauer AD, de Vos P, et al. Induction of oral tolerance to oxidized low-density lipoprotein ameliorates atherosclerosis [J]. Circulation,2006,114(18):1968-1976
- [11] Hosono M, de Boer OJ, van der Wal AC, et al. Increased expression of T cell activation markers (CD25, CD26, CD40L and CD69) in atherectomy specimens of patients with unstable angina and acute myocardial infarction [J]. Atherosclerosis, 2003,168(1):73-80
- [12] Olsson AG, Schwartz GG, Jonasson L, et al. Are early clinical effects of cholesterol lowering mediated through effects on inflammation [J]. Acta Physiol Scand, 2002,176(2):147-150
- [13] 凌佳,朱彦琪,金炜,等.急性冠状动脉综合征患者血清调节性 T 细胞的变化及其临床意义 [J]. 中国心血管杂志,2008,4(13):258-261
- Ling Jia, Zhu Yan-qi, Jin Wei, et al. Clinical significance of regulatory T cells in peripheral blood of patients with acute coronary syndrome [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine,2008,4(13):258-261
- [14] 陈珂,马礼坤,李庆,等.冠心病患者外周血 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞、高敏 C 反应蛋白、白细胞计数的变化及意义 [J].实用医学杂志,2009,25(24):4166-4168
- Chen Ke, Ma Li-kun, Li Qing, et al. Changes and significance of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, High-sensitivity C-reactive protein, the number of white blood cell in coronary heart disease patients [J]. Practical Journal of Medicine,2009,25(24):4166-4168
- [15] 丁艳萍,苏冠华,钟禹成.急性心肌梗死患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性 [J]. 华中科技大学学报,2010,39(5):605-609
- Ding Yan-ping, Su Guan-hua, Zhong Yu-cheng, et al. Correlation between CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with Acute Myocardial Infarction and Carotid Intima-media Thickness [J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong,2010,39(5):605-609
- [16] Methe H, Brunner S, Wiegand D, et al. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol,2005,45(12):1939-1945

(下转第 3740 页)

关,但是自噬是否真正参与了2型糖尿病的发病还不清楚,有待进一步的研究。Masini^[23]报道抗糖尿病药物二甲双胍可以使LAMP-2 转录标准化,减少被空泡吞食的死亡 β 细胞数量。进一步研究有待证明自噬是否可以精确调节而减轻糖尿病的临床表现,或者延缓糖尿病的进程。因此,自噬可能会成为预防和治疗糖尿病新的药物靶点。

参考文献(References)

- [1] Lockshin RA, Zakeri Z. Apoptosis, autophagy, and more [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2004,36(12):2405-2419
- [2] Levine B,Kroemer G.Autophagy in the pathogenesis of disease [J]. *Cell*,2008,132(1):27-42
- [3] Mizushima N. Autophagy: process and function [J]. *Genes Dev* 2007, 21:2861-2873
- [4] Münz C. Enhancing immunity through autophagy [J]. *Annu Rev Immunol*,2009,27:423-449
- [5] Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions[J]. *J Cell Sci*, 2005,118:7-18
- [6] Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy [J]. *Dev Cell*, 2004,6:463-477
- [7] Yl-Anttila P., Vihinen H., Jokitalo E., et al. Monitoring autophagy by electron microscopy in Mammalian cells [J]. *Methods Enzymol*, 2009,452:143-164
- [8] Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes[J]. *Autophagy*,2008,4(2):151-175
- [9] Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions[J]. *J Cell Sci*,2005,118:7-18
- [10] Kaniuk, N.A. Kiraly M, Bates H. et al. Ubiquitinated-protein aggregates form in pancreatic beta-cells during diabetes-induced oxidative stress and are regulated by autophagy[J]. *Diabetes*,2007,56:930-939
- [11] Ichimura Y, Kumanomidou T, Sou YS, et al. Structural basis for sorting mechanism of p62 in selective autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2008,283:22847-22857
- [12] Nakai, A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress[J]. *Nat Med*,2007,13:619-624
- [13] Jung, HS, Chung KW, Kim JW, et al. Loss of autophagy diminishes pancreatic Beta cell mass and function with resultant hyperglycemia [J]. *Cell Metab*,2008,8:318-324
- [14] Bernales S, Schuck S, Walter P. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum[J]. *Autophagy*,2007,3:285-287
- [15] Halban PA. Structural domains and molecular lifestyles of insulin and its precursors in the pancreatic beta cell[J]. *Diabetologia*,1991,34: 767-778
- [16] Marsh BJ, Soden C, Alarcón C, et al. Regulated autophagy controls hormone content in secretory-deficient pancreatic endocrine β -cells [J]. *Mol Endocrinol*,2007,21:2255-2269
- [17] Eskelinen EL. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy[J]. *Mol Aspects Med*,2006,27:495-502
- [18] Maedler K, Spinas GA, Dytar D, et al. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on β -cell turnover and function[J]. *Diabetes*,2001,50:69-76
- [19] Choi SE, Lee SM, Lee YJ, et al. Protective role of autophagy in palmitate-induced INS-1 β -cell death [J]. *Endocrinology*,2009,150: 126-134
- [20] Özcan U, Yilmaz E, Özcan L, et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Science*,2006,313:1137-1140
- [21] Zhou, L, Zhang JJ, Fang QC., et al. Autophagy-mediated insulin receptor down-regulation contributes to endoplasmic reticulum stress-induced insulin resistance[J]. *Mol.Pharmacol*,2009,76:596-603
- [22] Liu HY, Cao SY, Hong T, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin [J]. *J Biol Chem*,2009,284:31484-31492
- [23] Masini M, Bugliani M, Lupi R, et al. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells[J]. *Diabetologia*,2009,52:1083

(上接第 3750 页)

- [17] Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance [J]. *Nat Immunol*,2005,6(4):327-330
- [18] Gross JT, Benton HP. The roles of interleukin-6 and interleukin-10 in B cell hyperactivity in systemic lupus erythematosus [J]. *Inflamm Res*,1999,48(5):255-261
- [19] Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cell [J]. *Nat Immunol*,2005,6(4):338-344
- [20] Lourenço EV, La Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity[J]. *Autoimmunity*,2011,44(1):33-42
- [21] Nishikawa H, Jäger E, Ritter G, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control the induction of antigen-specific CD4⁺ helper T cell responses in cancer patients [J]. *Blood*,2005,106(3):1008-1011
- [22] Link A, Ayadhi T, Böhm M, et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2006,27(24):2945-2955
- [23] Cheng X, Liao YH, Zhang J, et al. Effects of Atorvastatin on Th polarization in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur J Heart Fail*,2005,7(7):1099-1104
- [24] Xia J, Jiang X, Huang Y, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody modulates cytokine expression and prolongs allografts survival in rats cardiac transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*,2003,116(3):432-435
- [25] 李敬来,萧明第. CD25mAb 及联合供体脾细胞诱导心脏移植免疫低反应性 [J]. *罕见疾病杂志* 2008,15(3) 3-6
Li Jing-lai, Xiao Ming-di. The Induction of Hyporesponse to Heart Allografts by Vein Injecting of CD25mAb or Associated with Donor Splenocytes [J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*,2008,15(3): 3-6
- [26] Arefeva TI, Provatorov SI, Potekhina AV, et al. The influence of coronary stenting with rapamycin-eluting stents on the number of circulating CD4⁺CD25^{high}+regulatory T-cells [J]. *Ter Arkh*,2009,81 (9):33-37