

# 调节性T细胞在哮喘病程中的作用机制的研究进展

丁加俊 蔡春玉 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

**【摘要】** 本综述系统阐述了调节性T细胞 (Treg) 在支气管哮喘免疫病理机制中的核心作用。Treg通过转录因子Foxp3以及其介导的细胞接触依赖机制 (如CTLA-4) 和细胞因子依赖机制 (如IL-10、TGF- $\beta$ ) 维持气道免疫耐受。在哮喘发生发展过程中, Treg功能动态变化: 于致敏初始阶段发挥“防波堤”作用; 在急性发作期, Treg数量及功能受损导致炎症失控; 于慢性持续期, Treg参与免疫重塑与组织修复。在现有治疗中, 吸入性糖皮质激素可一定程度增强Treg功能但难以重建持久的免疫耐受; 变应原特异性免疫治疗通过诱导抗原特异性Treg显示出根治哮喘的潜力; 新兴的低剂量IL-2疗法旨在选择性扩增Treg。未来展望方面, 研究焦点在于Treg靶向新疗法的临床转化, 以及基于免疫分型的个体化精准干预, 为实现哮喘的长期缓解提供新的思路。

**【关键词】** 哮喘; 调节性T细胞; 免疫耐受; Foxp3; AIT; IL-2疗法

Research Progress on the Mechanisms of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Asthma

Ding Jiajun Cai Chunyu (Corresponding Author)

(Yanbian University Hospital, Jilin, Yanbian 133000)

**[Abstract]** This review systematically elucidates the pivotal role of regulatory T cells (Tregs) in the immunopathological mechanisms of bronchial asthma. Tregs maintain airway immune tolerance through the transcription factor Foxp3 and its mediated contact-dependent mechanisms (e.g., CTLA-4) and cytokine-dependent mechanisms (e.g., IL-10, TGF- $\beta$ ). During the development of asthma, Treg function dynamically evolves: serving as a "breakwater" in the initial sensitization phase; experiencing impaired quantity and function leading to uncontrolled inflammation during acute exacerbations; and participating in immune remodeling and tissue repair in the chronic persistent phase. Among existing treatments, inhaled glucocorticoids can partially enhance Treg function but struggle to restore sustained immune tolerance; allergen-specific immunotherapy demonstrates potential for curing asthma by inducing antigen-specific Tregs; and emerging low-dose IL-2 therapy aims to selectively expand Tregs. Future prospects focus on the clinical translation of novel Treg-targeted therapies and personalized precision interventions based on immune phenotyping, offering new approaches to achieving long-term asthma remission.

**[Key words]** asthma; regulatory T cells; immune tolerance; Foxp3; AIT; IL-2 therapy

## 引言:

支气管哮喘是一种发病机制复杂的慢性气道炎症性疾病, 对全球公共卫生系统构成了重大负担。据统计, 哮喘影响了全球约 2.62 亿人, 每年约有数十万人死于该病相关并发症<sup>[1-2]</sup>。我国 20 岁以上人群患病率约为 4.2%<sup>[3,4]</sup> (相当于约 4, 750 万患者), 西方国家中儿童和成人的患病率分别约为 8.6%和 7.4%; 哮喘患者数量仍呈逐年上升趋势。哮喘的免疫病理特征主要表现为由 Th2 型炎症反应主导的气道高反应性、嗜酸性粒细胞浸润及 IgE 介导的过敏性炎症。随着对 Treg 研究的不断深入, 其在哮喘免疫治疗中的应用潜力有望得到进一步发掘。

## 1.哮喘的免疫机制概述

### 1.1Th2 型炎症反应

哮喘的典型免疫病理特征是以 Th2 细胞介导的 II 型炎症反应为主导。机体暴露于外界变应原后, 气道上皮细胞会释放胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP)、IL-25、IL-33 等

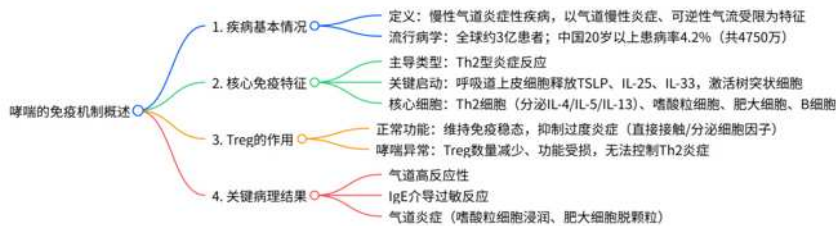
上皮源促炎介质, 激活树突状细胞并诱导抗原特异性 Th2 细胞分化。活化 Th2 细胞进一步分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子, 导致嗜酸性粒细胞浸润、肥大细胞脱颗粒和 B 细胞产生 IgE, 从而引发气道高反应性、炎症水肿和黏液高分泌等一系列哮喘典型病理生理变化<sup>[5]</sup>。上述以 Th2 为主导的免疫反应在过敏性哮喘中占主导地位, 被称为“Th2 高型”炎症。而在少部分“Th2 低型”(中性粒细胞型)哮喘中, Th1 细胞、Th17 细胞及中性粒细胞等发挥更重要作用, 也会产生相应的细胞因子网络。总体而言, Th2 介导的过度炎症反应是绝大多数哮喘患者气道炎症和可逆性气流受限的主要原因。

### 1.2 免疫耐受缺失与 Treg 功能缺陷

在哮喘慢性炎症状态下, 效应性 T 细胞与调节性免疫细胞 (如 Treg) 之间的动态平衡被打破。正常情况下, Treg 通过多种途径维持呼吸道对抗原的免疫耐受, 防止发生过度的炎症反应。然而在哮喘患者体内, 该由 Treg 介导的免疫耐受机制受到抑制。研究显示, 无论在急性发作期还是临床缓解期, 哮喘患者外周血和气道中的 Foxp3<sup>+</sup>Treg 比例常低于健康人群, 且其对效应 T 细胞的抑制功能也明显减弱。Treg 在外周总数中占比本就不高, 但在炎症局部常富集于高

浓度的炎症因子环境中，因此较之 Treg 的绝对数量，其功能活性对维持免疫稳态、更有效地控制过度免疫反应更加关键。当机体失去充分的免疫耐受机制且免疫反应呈现过度激活时，气道对外来抗原的反应性显著增强，最终导致哮喘的

发生。一旦 Treg 的抑制作用未能纠正 Th2/Th17 驱动的炎症失衡，气道慢性持续性炎症便会难以避免。由此可见，Treg 功能障碍与免疫耐受缺失在哮喘发病中发挥了重要作用，也是后续治疗干预的关键着眼点之一。



## 2. Treg 概述

### 2.1 Treg 的分类

人体免疫系统功能强大,有维持机体平衡、防御病原体、识别清除异常细胞等功能。然而,其排异能力有时过于敏感,故该系统拥有相应机制使之维持内稳态。调节性 T 细胞是一种在免疫系统的运行过程中起到维持自身耐受、防止针对自身的过度免疫的功能的 T 细胞亚群。依来源分类, Treg 可分为天然调节性 T 细胞 (NaturalregulatoryTcells, nTreg), 因其于胸腺中发育亦可称之为胸腺来源性调节性 T 细胞 (Thymus-derivednaturalregulatoryTcells, tTreg), 和外周诱导的 Treg (peripherallyderivedTregs, pTregs), 二者构成了 Treg 的动态的自身免疫耐受维持功能。nTreg 在胸腺中形成和发育, 在胸腺本身发育的过程中不断接触人体的固有抗原, 形成对自身抗体的免疫耐受, 进而通过直接接触的方式控制免疫系统的过度免疫反应。与之相对应的 pTreg 则是在外周淋巴系统产生, 为适应多变的外部环境以及肠道、呼吸道等可能接触外部致敏原的组织的免疫耐受需求, 由外周初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞 (naiveTcells) 在抗原刺激下结合转化生长因子 β (TGF-β)、视黄酸等免疫调节因子分化产生, 在外

周组织介导对外来抗原的耐受<sup>[6]</sup>。例如在肺部, 吸入呼吸道的的外源性致敏原与肺巨噬细胞分泌的 TGF-β 与视黄酸等因素共同作用, 促进 naiveCD<sup>+</sup>T 细胞分化为 pTreg, 从而在消化道黏膜表面维持对吸入性抗原的可控免疫耐受。该类细胞亚群以表达转录因子叉头盒 P3 (Foxp3) 为特征, 该基因的表达是调节性 T 细胞的标志性特征, 缺失该基因会引起细胞因子风暴、难以抑制的过度炎症反应等免疫过度症状。

### 2.2 Treg 的生物学标志

转录因子叉头盒 P3 (Foxp3) 是 Treg 的特异性表达转录因子, 其经典表型是 CD4、CD25 和 Foxp3、低表达 IL-7 受体链 CD127。其中, 转录因子叉头盒 P3 的先天缺陷将导致致死性的自身免疫综合征 (IPEX 综合征)。且因为其在 Treg 中的高表达, 该方向研究中常以 Foxp3 的高表达、稳定表达结合 CD25 的高表达和 CD127 低表达来准确界定 Treg 群体<sup>[7]</sup>。此外, Treg 细胞亦可分泌免疫抑制性细胞因子 IL-10、TGF-β、IL-35; 表面高表达 CTLA-4、糖萼 CD39/CD73、LAG-3、TIGIT; 颗粒酶 A/B 和穿孔素等效应分子作为功能性分子标志物。在上述诸要素中。Foxp3 基因的 TSDR (Treg 特异性去甲基化区) 甲基化是衡量 Treg 稳定性的关键指标: 功能稳定的 Treg 细胞该区高度呈去甲基化。



### 2.3 细胞代谢

Treg 更倾向于通过脂肪酸氧化与氧化磷酸化这两种途径来获取能量, 这样的代谢方式使之可以在低葡萄糖、高乳酸的炎症反应或缺氧导致的高糖酵解代谢倾向条件下更好的生存与增殖, 以发挥维持自身耐受、防止针对自身的过度免疫的免疫功能<sup>[8]</sup>; 但与之相对的, 这样的代谢环境会削弱 Treg 的免疫抑制作用与 Foxp3 的稳定表达能力, 进而使炎症反应在可控范围内进行。在对免疫系统过度免疫的抑制方

面, Treg 对白细胞素 2 (Interleukin-2, IL-2) 的摄取亦起到了作用, Treg 通过捕获外环境中的 IL-2 竞争性的减少了效应 T 细胞获得的 IL-2, 由于效应 T 细胞增殖也依赖 IL-2 信号, Treg 对 IL-2 的摄取在一定程度上使效应 T 细胞因细胞因子饥饿而凋亡或失活, 可以起到抑制其功能的作用。通过上述两种代谢方式, Treg 既能在炎症、缺氧环境下发挥功能, 用能维持炎症烈度的负反馈以抑制过度免疫。在炎症反应状态下 Foxp3 的不稳定表达也提示了, 提升该基因稳定性可作为

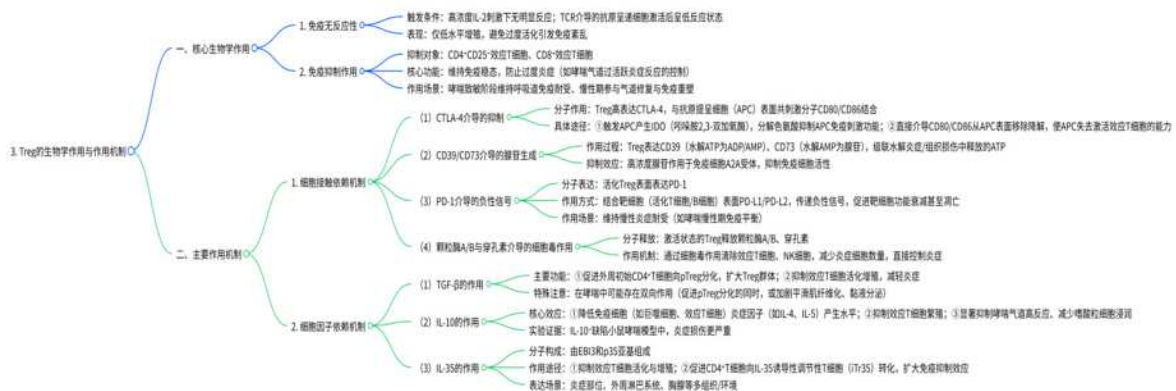
治疗哮喘发作的可能方向。

### 3. Treg 在哮喘中的作用机制

#### 3.1 Treg 的生物学作用与作用机制

Treg 的两个主要生物学特征是免疫无反应性和抑制作用。其免疫无反应性表现为在高浓度 IL-2 刺激下缺乏反应，或在 T 细胞受体 (TCR) 介导的抗原呈递细胞激活后处于低反应状态时才会出现低水平增殖。Treg 的抑制作用是指活化的 Treg 可以抑制 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化与增殖。Treg 的抑制作用主要通过细胞间接触和分泌抑制性细胞因子实现。

#### 3.2 细胞接触依赖机制



### 参考文献:

[1]Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015 Sep; 5 Suppl 1: S2–6. doi: 10.1002/alr.21609. PMID: 26335832.

[2]Mendy A, Mersha TB. Comorbidities in childhood-onset and adult-onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 Sep; 129(3): 327–334. doi: 10.1016/j.anaai.2022.05.005. Epub 2022 May 18. PMID: 35595004; PMID: PMC10265950.

[3]中华医学会呼吸病学分会. 支气管哮喘防治指南 (2024 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2025, 48(3): 208–248. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20241013-00601

[4]屈媛媛, 曹森, 王静, 等. 1990—2019 年中国哮喘患病、疾病负担趋势及其危险因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2024, 27(13): 1594–1600.

[5]Tang W, Li M, Teng F, Cui J, Dong J and Wang W (2022) Single-cell RNA sequencing in asthma research. *Front. Immunol.* 13: 988573. doi: 10.3389/fimmu.2022.988573

[6]Thomas, R.; Qiao, S.; Yang, X. Th17/Treg Imbalance: Implications in Lung Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4865. <https://doi.org/10.3390/ijms24054865>

[7]Zhang J, Zou Y, Chen L, Xu Q, Wang Y, Xie M, Liu X, Zhao J and Wang C-Y (2022) Regulatory T Cells, a Viable Target Against Airway Allergic Inflammatory Responses in Asthma. *Front. Immunol.* 13: 902318. doi: 10.3389/fimmu.2022.902318

[8]Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity.* 2019 Feb 19; 50(2): 302–316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020. PMID: 30784578.

通讯作者简介: 蔡春玉, 女, 出生年份: 1972, 朝鲜族, 籍贯: 吉林延边, 邮箱, 2827047588@qq.com, 学历: 博士, 学位: 博士, 任职: 副主任医师, 职称: 主任医师, 单位级别: 三级甲等综合医院, 研究方向: 肺癌。