

# CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的生物学特性及功能

陈巧英 李大金 (复旦大学附属妇产科研究所生殖免疫室, 上海 200011)

中国图书分类号 R392 文献标识码 A 文章编号 1000-484X(2007)01-0089-04

对自身抗原产生免疫耐受是防止发生自身免疫病的关键。自 1995 年日本学者 Sakaguchi 等首次报道 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T(Treg)细胞以来,越来越多的研究证明这群 T 细胞在自身耐受的维持中发挥着重要的作用。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞具有以下特点: 自身免疫防御作用; 自然条件下是处于无能(Anergy)状态; 抑制其他 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的生物活性; 抑制活性是抗原非特异性的; 抑制方法可能通过细胞与细胞间直接接触, 或经分泌抑制性细胞因子发挥免疫抑制效应; 抑制作用与细胞表面 CTLA-4 和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子家族相关基因(Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related gene GITR)的表达密切相关<sup>[1,2]</sup>。然而 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的产生、分化发育以及其作用的确切机制还在进一步发掘之中。

## 1 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的发育机制和特性

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的分子标志近年来已逐渐被识别。与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞相比, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 组成性表达 L-2 R(CD25)、L-2 R(CD122)、CTLA4(CD152)、GITR 及高水平的 CD44 和中/低水平的 CD45RB, 50% 表达 HLA-DR、80% 表达 CD45, 经 TCR 激活后 CTLA-4 表达增加<sup>[3]</sup>。正常外周血中, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 占总 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 5%~10%。CD25 既是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的特征性标志, 又是 T 细胞激活的标志, 因此, 不能仅借助 CD25 将两者鉴别开来。

**1.1 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的发育机制** CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞发育的确切机制尚不清楚, Rafal 等<sup>[4]</sup>研究表明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 起源于胸腺, 在 CD4<sup>+</sup>T 细胞胸腺的自然选择过程中产生, 其分化不依赖于阳性选择, 而是由 TCR 与低密度 MHC- 类肽复合物或胸腺上皮细胞递呈的外周自身肽间高亲

和力反应所介导。Moldigilin 等<sup>[5]</sup>认为, 胸腺细胞接触胸腺上皮细胞递呈的自身抗原后分化为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg。然而, Seddon 等<sup>[6]</sup>认为接触自身抗原是维持而非选择 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 所必需。尽管上述观点存在一定的分歧, 但他们都支持 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 作为一个独立的调节性细胞亚群是在胸腺内分化发育的。至于 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在胸腺内如何成熟以及多种自身肽 MHC- 类肽复合物在其分化过程中确切的作用目前尚未明确。最近的研究表明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的分化发育受转录因子 Foxp3 调控, 用携带 Foxp3 逆转病毒载体向 naive CD4<sup>+</sup>T 细胞导入 Foxp3 则可实现后者向 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 转化, 说明 Foxp3 可能是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 发育和功能维持的重要调控基因<sup>[7]</sup>。

**1.2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的特性** 胸腺选择使 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞具有免疫无能性和免疫抑制性两大功能特征。其免疫无能性表现为对 L-2 特异性抗原及抗原提呈细胞(APC)的刺激呈低反应状态, 但是在高浓度 L-2 存在下通过 TCR 刺激, 可使 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞活化并增殖(但反应强度远不及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T 细胞)。这种独特的无反应特性将它和那些通过缺乏受刺激的抗原性刺激获得抑制活性无反应性或调节性 T 细胞加以区分。后者一旦无能状态被消除后永远无法自发恢复无反应状态。

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的免疫抑制性表现在 TCR 介导的信号刺激活化后能够抑制 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化和增殖。经 TCR 介导的信号刺激可以用抗 CD3 单抗产生的多克隆的刺激; 也可以是抗原特异性刺激, 一旦被活化, 这种作用即为非抗原特异性, 并且这种免疫抑制性并不呈现 MHC 限制性, 能够抑制同种同型或同种异型 T 细胞的增殖<sup>[8]</sup>。

## 2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的免疫调节作用

近来研究证实, 出生后第 3 天切除胸腺的小鼠缺乏 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞, 而其它 T 细胞则不受影响; 从胸腺细胞和成熟个体的脾细胞中分离纯化, 并用抗 CD25 抗体去除 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞后则易患自身免疫病; 裸鼠过继转移去除 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞

作者简介: 陈巧英(1972年-), 女, 主治医师, 硕士研究生;  
通讯作者及指导教师: 李大金(1957年-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事生殖免疫学研究, E-mail: djli@shmu.edu.cn

的 CD4<sup>+</sup> T细胞后所发生的自身免疫病,能被过继转移 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞所治疗。这些研究证据表明 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞是免疫调节性 T细胞。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞最重要的属性是抑制 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T细胞的扩增,必须直接接触 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> 效应 T细胞才能起抑制作用,而不通过抗原提呈细胞发挥抑制活性。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞通过 T-T直接作用抑制 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T细胞的 L-12 转录与表达,抑制 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T细胞的应答;也可能通过抑制 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T细胞对 L-2 的反应性,干扰 CD4<sup>+</sup> Th 对 CD8<sup>+</sup> T细胞的辅助作用。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞表面表达一种重要的膜分子——细胞毒性 T淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4, CD152),它作为一种共刺激信号分子参与免疫应答的负调控。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞活化后 CTLA-4 表达增加,并持续表达。体内研究发现 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞需要一个经 CTLA-4 介导的共刺激信号激活<sup>[9-11]</sup>。然而,另有研究发现抗 CTLA-4 抗体不能逆转 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞的无能状态,提示 CTLA-4 可能并非该细胞发挥免疫功能所必需。

### 3 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病(如 TD)的发生是由于对自己或非己识别的控制机制出现了问题<sup>[12]</sup>。导致对自身抗原产生耐受的最初机制是胸腺对自身反应性 T细胞的克隆清除<sup>[13]</sup>。然而,一些自身反应性 T细胞能够逃避克隆清除,识别外周组织抗原并且引起自身免疫反应<sup>[14]</sup>。正常情况下,自身反应性 T细胞出现在所有个体,但是自身免疫病仅发生在 5% 的人身上,这一点说明了一定存在能够控制那些潜在病原体的外周自身耐受的 T细胞。因此,自身免疫性疾病的一个主要特点是免疫调节紊乱,并且为免疫抑制机制提供了证据。在免疫抑制机制中,Treg 能够抑制那些逃避免人工诱导的耐受机制的自身反应性 T细胞的活性和功能<sup>[13-15]</sup>。

Sakaguchi 等<sup>[16]</sup>于 1995 年发现,小鼠外周 naive CD4<sup>+</sup> T细胞约 10% 表达 CD25 膜分子(L-2 受体链)。将除去了 CD25<sup>+</sup> 细胞的 CD4 单阳性 T细胞过继转移给 T细胞缺陷小鼠,能导致宿主的各种器官特异性自身免疫病;而将 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞和 CD4 单阳性 T细胞共同过继转移,则能防止自身免疫病的发生<sup>[17]</sup>。这一现象提示 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞是维持自身免疫耐受的主要因素。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞在不同种属呈进化保守性,人与小鼠及大鼠的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞不仅有类似的表型和分布,且

均具有在体外抑制 T细胞增殖和/或维持自身免疫耐受的作用<sup>[18,19]</sup>。

出生 3 天切除胸腺的小鼠因外周 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞明显减少可发生器官特异性自身免疫病。Suri-Payer 等通过该方法产生自身免疫性胃炎的 BALB/c 小鼠动物模型,该小鼠存在针对胃壁细胞 H/K ATP 酶特异性的 CD4<sup>+</sup> T细胞,输注 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞可缓解由活化的 Th1/Th2 细胞诱发的自身免疫性胃炎。

因此,如果能利用 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞的强大免疫抑制作用,去抑制自身反应性 T细胞的活化,便可找到自身免疫疾病新的治疗方法。如果能弄清 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞抑制作用的分子机制,把握抑制相关分子,则将有助于自身免疫疾病的治疗。

### 4 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞与移植耐受

CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞在移植耐受中也起重要作用<sup>[13]</sup>。CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞对移植排斥有保护作用,随着异体破坏性 T细胞数量增加,其保护性作用减弱。例如,从正常小鼠体内除去 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞可以加强排斥,并降低移植物的存活;相反的,给予缺乏 T细胞的移植术后小鼠接种同系 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T和处女 T细胞,移植物存活时间明显延长<sup>[16]</sup>。在体外 MLR 中,异源刺激下,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞可以有效地抑制 CD4<sup>+</sup> T细胞和 CD8<sup>+</sup> T细胞的增殖性反应。另外,运用异源性刺激细胞以及高剂量的 L-2,在体外可以扩增异体抗原特异性 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞<sup>[19]</sup>。Cobbold 等提出 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞是诱发移植耐受的主要细胞;CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T细胞也有一定的抑制作用,但其抑制作用较 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞弱 10 倍。已有体外实验克隆出针对人类移植抗原的 CD4<sup>+</sup> T细胞亚群,结果表明,与 Th1 或 Th2 克隆引起耐受相反,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞通过过继性转移(Adoptive transfer)诱导耐受<sup>[20]</sup>。在未受外来抗原致敏的 Naive 小鼠本身体内天然存在抑制移植排斥的能力,只是在移植耐受鼠该能力有所增强。

因此,与调节自身反应性 T细胞类似,CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞可以调控异源的反应性 T细胞。而且,加强 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T细胞介导的免疫调节可以建立异体移植耐受。在移植时,调节性 T细胞的触发可作为其补充或甚至是替代方法阻止移植排斥反应。如果在移植前或在移植早期阶段能够产生足够的调节性 T细胞,将可以降低非特异性免疫抑制药物的用量,甚至可以像移植研究领域梦寐以求的那

样完全不用免疫抑制性药物。

## 5 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞与移植物抗宿主病 (GVHD)

GVHD 是异基因造血干细胞移植后在受者体内植活的供者淋巴细胞对宿主器官发生的免疫性损伤为主要特征的免疫性疾病,是目前异基因造血干细胞移植最严重的并发症之一。随着对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的认识,人们开始对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞在 GVHD 中的作用也进行了研究。Taylor 等<sup>[21]</sup>发现去除供者淋巴细胞中的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞或在移植前对宿主鼠进行 CD25<sup>+</sup>细胞去除都可增加 GVHD 发病;而应用新鲜分离纯化的供鼠 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞进行转输可明显减轻 GVHD,为临床预防 GVHD 提供了新的方法,因 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞的比例较低,临床应用 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞受到限制。但是在体外扩增培养可获得数量较多的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞,在同样条件下培养扩增的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的转输也可明显减少致死性 GVHD 的发生,该方法有希望用于临床。

## 6 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞与肿瘤免疫

肿瘤的免疫逃逸机制主要有免疫系统不能识别抗原和免疫抑制造成的肿瘤特异性 T 细胞数量减少和功能缺陷。目前肿瘤免疫治疗的研究重点集中在打破免疫耐受和提高宿主 T 细胞反应。许多肿瘤抗原为自身抗原,因为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞有利于自身抗原耐受,通过去除组织特异性 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞使抗肿瘤作用得到增强,但体内应用 CD25 单抗去除 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的同时也去除了活化的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞,从而减弱了抗肿瘤效应,更为有效的方法是体外去除过继性输注细胞中的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞,可使肿瘤活性提高 2~3 倍<sup>[22]</sup>。同时也发现体内剔除 CD25<sup>+</sup>细胞不足以治疗已经发生的肿瘤;该方法必须与其他抗肿瘤方法相结合。体内给予 CTLA-4 抗体能增强肿瘤免疫,这种效应可能通过阻碍 CTLA-4 分子转导抑制信号所介导的 T 细胞激活;也可能阻断了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞表面 CTLA-4 分子表达,随后影响 T 细胞介导的免疫调节<sup>[22]</sup>。

因此,给予抗 CTLA-4 抗体和抗 CD25 抗体可减少 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞数目,导致肿瘤免疫的增强。

## 7 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞与母胎免疫耐受

作为半同种移植物的胚胎在母体内存活直至分

娩,是同种异体免疫排斥现象的唯一例外。母胎免疫调节机制的本质是母体免疫系统对胚胎抗原的免疫耐受。已有研究显示孕期母体的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞亚群发生了系统性扩增,在母胎免疫排斥的抑制过程中,这群 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞发挥着重要的作用,能够抑制母体针对胎儿产生的具有破坏性的同种免疫排斥反应;相反 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的缺乏则导致母体对胎儿发生免疫排斥,继而造成妊娠失败<sup>[23]</sup>。我们在以往研究中发现,与自然流产模型孕鼠相比,孕早期干预 B7-1/B7-2 协同刺激信号的耐受诱导模型及正常妊娠模型外周 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞亚群的比例显著增加。提示 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞在干预协同刺激信号所诱导的母胎免疫耐受中,通过细胞的免疫调节作用和抑制性细胞因子的分泌促进耐受的形成与维持,从而抑制孕鼠对胚胎的免疫排斥反应,显著改善了自然流产模型的妊娠预后。最近有学者报道在早孕正常蜕膜组织中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>Treg 的含量极其丰富,并且高表达 CTLA-4,而自然流产的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>Treg 则呈现下降趋势<sup>[24]</sup>。同时另一学者研究显示,正常早孕人外周 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞增加,至中孕时达到高峰,产后逐渐下降<sup>[25]</sup>。以上结果提示正常妊娠与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞数量增加有关,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞可能在维持母胎耐受中起重要作用。

## 8 展望

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞是一群表型和功能特异的 T 细胞亚群,在体内、外均能诱导免疫耐受,其免疫调控机理及其在免疫抑制剂诱导的免疫耐受中的作用有待进一步研究。越来越多的证据表明,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞在人类体内对诱导和维持免疫耐受起着重要作用。随着对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞生物学特性及其功能认识的深入,可以帮助我们阐述耐受形成机制,并有利于进行有效的免疫调控,在自身免疫性疾病、移植耐受、GVHD、肿瘤免疫治疗及人类自然流产的防治等方面均具有重要的学术意义及实际应用价值。

## 9 参考文献

- 1 Shevach E M. Certified professionals: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> suppressor T cells [J]. J Exp Med, 2001; 193(11): F41-F46.
- 2 Shinizu J, Yamazaki S, Takahashi T *et al*. Stimulation of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance [J]. Nat Immunol, 2002; 3(2): 135-142.
- 3 Detlef D, Hedi P, Susanne B *et al*. Ex vivo isolation and character

- ization of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with regulatory properties from human blood [J]. *J Exp Med*, 2001; 193(11): 1303-1310.
- 4 Rafal P, Piofr K, Leszek I. Peptide specificity of thymic selection of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cell [J]. *J Immunol*, 2002; 168(2): 613-620.
  - 5 Modigilin Y, Coutinho A, Pereira P *et al*. Establishment of tissue-specific tolerance is driven by regulatory T cells selected by thymic epithelium [J]. *Eur J Immunol*, 1996; 26(8): 1807-1815.
  - 6 Seddon B, Mason D. Peripheral autoantigen induces regulatory T cells that prevent autoimmunity [J]. *J Exp Med*, 1999; 189(5): 877-882.
  - 7 Pai S Y, Truitt M L, Ting C N *et al*. Critical roles for transcription factor GATA-3 in thymocyte development [J]. *Immunity*, 2003; 19(6): 863-875.
  - 8 Piccirillo C A, Shevach E M. Cutting edge: control of CD8<sup>+</sup> T cell activation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory cells [J]. *J Immunol*, 2001; 167(3): 1137-1140.
  - 9 Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S. Ex vivo isolation and characterization of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with regulatory properties from human blood [J]. *J Exp Med*, 2001; 193(11): 1303-1310.
  - 10 Kingsley C I, Karim M, Bushell A R *et al*. CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and L-10-dependent immunoregulation of alloreponses [J]. *J Immunol*, 2002; 168(3): 1080-1086.
  - 11 Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S *et al*. Immunologic self-tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [J]. *J Exp Med*, 2000; 192(2): 303-310.
  - 12 Bach J F, Chatenoud L. Tolerance to islet autoantigens in type diabetes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001; 19: 131-161.
  - 13 Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance [J]. *Cell*, 2000; 101(5): 455-458.
  - 14 Shevach E. Regulatory T cells in autoimmunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2000; 18: 423-449.
  - 15 Maby K J, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology [J]. *Nat Immunol*, 2001; 2(9): 816-822.
  - 16 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M *et al*. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing L-2 receptor  $\alpha$ -chains(CD25). Breakdown of single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases [J]. *J Immunol*, 1995; 155(3): 1151-1164.
  - 17 Asano M, Toda M, Sakaguchi N *et al*. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation [J]. *J Exp Med*, 1996; 184(2): 387-396.
  - 18 Shevach E M, McHugh R S, Piccirillo C A *et al*. Control of T cell activation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> suppressor T cells [J]. *Immunol Rev*, 2001; 182: 58-67.
  - 19 Sakaguchi S, Kaguchi N, Shimizu J *et al*. Immunologic tolerance maintained by CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2001; 182(8): 18-32.
  - 20 Zelenika D, Adams E, Humm S *et al*. The role of CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in determining transplantation rejection or tolerance [J]. *Immunol Rev*, 2001; 182(8): 164-179.
  - 21 Taylor P A, Lees C J, Blazar B R. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality [J]. *Blood*, 2002; 99(10): 3493-3499.
  - 22 Summuller R P, Van Duivenvoorde L M, Van Elsas A *et al*. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte response [J]. *J Exp Med*, 2001; 194(6): 823-832.
  - 23 Aluvihare V R, Kallikourdis M, Betz A G *et al*. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus [J]. *Nat Immunol*, 2004; 5(3): 266-271.
  - 24 Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S *et al*. Decidual and peripheral blood CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases [J]. *Mol Hum Reprod*, 2004; 10(5): 347-353.
  - 25 Somerset D A, zheng Y, Kilby M D *et al*. Non-maternal pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell subset [J]. *Immunology*, 2004; 112(1): 38-43.

[收稿 2005-12-26 修回 2006-03-23]

(编辑 徐杰)

## · 消息 ·

## 关于征订 2007年《医学动物防制》杂志的通知

《医学动物防制》是预防医学卫生学核心期刊,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,是以反映全国各地疾病预防控制和有害生物为主要内容的综合性学术期刊。主要栏目:研究论著、实验研究、PCO论坛、调查报告、人畜共患疾病、消毒、疾病防治、寄生虫、动植物检疫、医学再教育、卫生城市建设等。供卫生防疫部门、爱卫会、医院、海关检疫、铁路部队防疫系统、有关大专院校及科研部门工作人员新闻记者参考。

本杂志为大 16开 80页。每月 25日出版,全年出版 12册,每册定价 7元。全年 84元(含邮寄费)。从现在开始征订 2007年全年《医学动物防制》杂志。订者请向河北省石家庄市桥东区大街街 9号楼 3-401室杂志社订阅。通过邮局和银行直接汇款。

开户行:石家庄市商业银行石岗大街支行

帐号: 61120105024973

电话: 0311-87226188, 0311-86992439

传真: 0311-86992439

投稿 E-mail: yxdwzf888@163.com

通信 E-mail: yanlijian45@yahoo.com.cn

也可以通过全国各地邮局直接订阅。邮发代号: 18 - 335