

IFNAR 表达异常对红斑狼疮患者调节性 T 细胞功能的影响*

何燕¹, 彭云², 谭淳予², 刘艺², 严冰^{2△}

1. 厦门大学附属第一医院 风湿免疫科(厦门 361000); 2. 四川大学华西医院 风湿免疫科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨确定 I 型干扰素(IFN α)直接影响系统性红斑狼疮(SLE)患者调节性 T 细胞(Treg)功能的作用机制。**方法** 流式细胞术检测 20 例初发活动性 SLE 患者和 20 例正常对照的外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞表面 I 型干扰素受体(IFNAR)的表达。免疫磁珠细胞分选法(MACS)分选出外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞,检测外源性 IFN α (500 U/mL)对 Treg 细胞体外抑制功能的影响。流式细胞术分析外源性 IFN α (500 U/mL)对 SLE 患者 Treg 细胞体外凋亡、功能相关的重要分子标志(FOXP3、CTLA-4)和胞内 AKT 磷酸化表达水平的影响。**结果** 与正常对照相比,SLE 患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞明显高表达 IFNAR1($P=0.0006$),且与疾病活动指数评分(SLEDAI)呈正相关。外源性 IFN α 降低了 SLE 患者 Treg 细胞体外抑制功能。IFN α 直接作用不影响 SLE 患者 Treg 细胞的凋亡和胞内 FOXP3、CTLA-4 的表达水平;但是明显上调 Treg 胞内 AKT 磷酸化水平。**结论** SLE 患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞表面 IFNAR 表达异常可能是 IFN α 降低其免疫抑制功能的分子基础,而上调 Treg 胞内 pAKT 水平可能是其中的作用机制。

【关键词】 调节性 T 细胞 干扰素 系统性红斑狼疮 免疫耐受

Effects of Altered IFNAR Expression on CD4⁺CD25⁺ Treg Cell Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus HE Yan¹, PENG Yun², TAN Chun-yu², LIU Yi², YAN Bing^{2△}. 1. Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361000, China; 2. Department of Rheumatology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yb420@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the role of type I interferon (IFN α) on the function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T (Treg) cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Twenty patients with newly-onset active SLE and 20 healthy controls were recruited in this study. The expressions of type I interferon α receptor (IFNAR) on Treg cells were analyzed using flow cytometry. CD4⁺CD25⁺ Treg cells were purified by magnetic-activated cell sorter (MACS). The function of these cells was assessed *in vitro* with or without IFN α (500 U/mL). The effect of exogenous IFN α on the apoptosis of Treg cells and the expression level of FOXP3, CTLA-4, and pAKT in Treg cells were analyzed using flow cytometry. **Results** The expression levels of IFNAR1 on CD4⁺CD25⁺ Treg cells were significantly higher in the SLE patients than in the healthy controls ($P=0.0006$). There was a positive correlation between the expression levels of IFNAR on Treg cells and the SLEDAI scores in the SLE patients. Exogenous IFN α impaired the suppressive capacity of Treg cells in the SLE patients. However, neither the apoptosis of Treg cells nor the expression levels of FOXP3 and CTLA-4 on Treg cells were influenced by IFN α stimulation. IFN α enhanced AKT phosphorylation in Treg cells in the SLE patients. **Conclusion** Altered IFNAR expression may contribute to Treg cell dysfunction in SLE patients through enhancing AKT phosphorylation in Treg cells.

【Key words】 Regulatory T cells Interferon Systemic lupus erythematosus Immune tolerance

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是自身免疫性疾病的原型,存在多种免疫学异常,其中外周免疫耐受机制破坏是重要特征之一。CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg),能主动下调/抑制自身反应性 T 细胞的活化、增殖,是维持外周免疫耐受

的重要成员。目前认为 Treg 细胞的紊乱参与了 SLE 疾病的发生、发展^[1]。I 型干扰素(interferon α , IFN α)在 SLE 的发病机制中处于“中枢地位”^[2]。SLE 患者体内存在干扰素源性的免疫复合物(自身抗体,如:anti-dsDNA、anti-RO、anti-RNP 等,与含有内源性 DNA/RNA 的自身抗原形成免疫复合物),作为内源性的 IFN 诱导因子,刺激浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, pDC)不断地产生 IFN α ^[3, 4]。已有研究证明 IFN α 可以通

* 国家自然科学基金(No. 30801028)资助

△ 通讯作者, E-mail: yb420@163.com

过直接作用 DC 细胞、自身反应性 T 和 B 淋巴细胞参与 SLE 发病^[5],但是目前对 SLE 患者体内高表达 IFN α 的炎性环境是否直接影响 Treg 细胞的免疫抑制功能还尚无定论。

我们在前期研究中已证实^[6]:SLE 患者外周血来源的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞并不存在原发性免疫抑制功能缺陷,抗原递呈细胞可以削弱 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的免疫抑制功能,其中机制包括了 IFN α 的协同作用。在本研究中,我们拟进一步探讨 IFN α 对 SLE 患者的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞功能有无直接影响以及可能的作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本实验的研究对象分为两组:SLE 患者组和正常对照组。SLE 组患者 20 例,均为女性,年龄 22~50 岁。所有患者均符合美国风湿病学会(ACR)1982 年修订的 SLE 诊断标准,且为初发、未接受过药物治疗。以疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分,评估其病情严重程度。正常对照组 20 例,均为女性健康志愿者,年龄 18~52 岁,无自身免疫性疾病和近期病毒感染史。本研究已取得受试对象的知情同意,且获得研究者单位医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 Treg 细胞表面 I 型 IFN 受体(IFNAR)表达检测 实验中使用的流式抗体:anti-CD4⁺ PerCP (BD), anti-CD25⁺ FITC (Immunotech), Human IFN-alpha R1 MAb-PE (Clone 85228)和 Human IFN-alpha R2 MAb-PE (Clone MMHAR-2, R&D)。收集两组研究对象外周血(肝素抗凝),通过 Ficoll 密度梯度分离出单个核细胞(PBMC),用 FACS 洗液洗 2 次。各取 1×10^6 PBMC 分别进行细胞表面分子 CD4、CD25 和 IFNAR(IFNAR1 或 IFNAR2)染色(常温、避光,30 min),FACS 液洗 1 次后上流式细胞仪(Beckman,FC500 system)检测。相应的同型对照抗体被使用。流式数据分析采用 CXP software。

1.2.2 血浆中 IFN α 水平检测 将新鲜采集外周血(肝素抗凝)分离血浆,保存于 -80°C ,最后统一用 human IFN α ELISA kit(R&D Systems)检测血浆中细胞因子 IFN α 水平。

1.2.3 Treg 细胞体外功能试验 Ficoll 密度梯度分离出外周血 PBMC,用 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细

胞分选试剂盒(Miltenyi Biotec,German),按厂商提供的 protocol 分选出 CD4⁺CD25⁺T 细胞(Treg)和 CD4⁺CD25⁻T 细胞(T responder cell, Tresp)。10 $\mu\text{mol/L}$ CFSE(Invitrogen)标记 Tresp 细胞备用。在 96 孔 U 型板中,将两组研究对象的细胞各分为 4 组,每组 3 复孔:①Tresp 组(5×10^4 /孔),②Tresp + Treg 组(Tresp : Treg 为 1 : 1,各为 5×10^4 /孔),③Tresp(5×10^4 /孔) + IFN α (500 U/mL)组,④Tresp + Treg + IFN α (500 U/mL)组(Tresp 和 Treg 细胞的数量、比例同②组)。用 Dynalbeads Human T-Activator CD3/CD28 刺激活化细胞(beads : Tresp 为 1 : 2), 37°C 、50 mL/L CO₂ 培养 72 h,然后流式检测 CFSE 标记的 Tresp 细胞增殖状态。按以下公式计算 Treg 对 Tresp 细胞增殖的抑制百分率来代表 Treg 的抑制功能:(Tresp 细胞增殖百分率 - Tresp/Treg 共培养状态下 Tresp 细胞的增殖百分率)/Tresp 细胞增殖百分率 $\times 100\%$ 。观察外源性 IFN α 作用下 Treg 细胞体外抑制功能的变化。

1.2.4 流式检测外源性 IFN α 对细胞凋亡的影响 将 MACS 分选得到的 SLE 患者 Treg 和 Tresp 细胞分别分成 2 组:①细胞/培养液,②细胞/培养液 + IFN α (500 U/mL), 37°C 、50 mL/L CO₂ 培养 48 h,然后标记 Annexin V 和 PI,流式检测细胞体外早期凋亡和晚期凋亡百分率。

1.2.5 SLE 患者 Treg 细胞中 FOXP3、CTLA-4 分子表达水平检测 Ficoll 密度梯度分离出 SLE 患者外周血 PBMC,用 CD4⁺T 细胞阴选试剂盒(Miltenyi Biotec,German)按厂商提供的 protocol 分选出 CD4⁺T 细胞。在 24 孔板中,将细胞分为 2 组,每组 2 复孔:①CD4⁺T 细胞/培养液(5×10^5 /孔),②CD4⁺T 细胞组/培养液(5×10^5 /孔) + IFN α (500 U/mL)。 37°C 、50 mL/L CO₂ 培养 48 h 后富集细胞,表面标记 CD4、CD25 后,再分别进行胞内分子 FOXP3 或 CTLA-4 染色。用 APC Anti-Human Foxp3 Staining Set (eBioscience),进行 FOXP3 分子胞内染色,具体流程参见文献^[7]。CTLA-4 分子的胞内染色:细胞表面分子染色后,加入 $1 \times \text{Fix/Perm Buffer}$ (eBioscience) 1 mL, 4°C 、避光,固定和破膜 60 min,再用穿透液(Permeabilization buffer,eBioscience)洗 2 次后,用 anti-CTLA-4-PE (BD)进行 CTLA-4 分子胞内染色。采用流式细胞仪检测 Treg 细胞(即 CD4⁺CD25^{high}细胞)中 FOXP3、CTLA-4 分子表达水平。

1.2.6 Treg 胞内 AKT 磷酸化检测 外周血 CD4⁺ T 细胞分选同 1.2.5,分选得到的细胞分为 2 组:① CD4⁺ T 细胞 (2×10⁶/mL) + 无血清的 RPMI-1640,② CD4⁺ T 细胞 (2×10⁶/mL) + 无血清的 RPMI-1640 + IFN α (500 U/mL)。37 ℃、50 mL/L CO₂ 孵育 2 h 后分别进行以下流程:冷 PBS 再重悬细胞 (2×10⁶/100 μ L),加入可溶性 α CD3/ α CD28 (5 μ g/mL, eBioscience) 冰上孵育 20 min。冷 PBS 洗 1 次后再重悬细胞 2×10⁶/100 μ L,加入 anti-mouse IgG (20 μ g/mL, CST) 于冰上再孵育 20 min,冷 PBS 洗 1 次后离心。37 ℃预热的 PBS 重悬细胞 2×10⁶/100 μ L,37 ℃、50 mL/L CO₂ 孵育 5 min 后,立即加入 Fix/Perm buffer 1 mL,4 ℃、60 min 后按 protocol 开始进行 anti-human FOXP3-PE (eBioscience) 和 anti-pAKT-FITC (BD) 的胞内染色。最后上流式细胞仪检测 Treg 细胞 (即 CD4⁺ FOXP3^{high} 细胞) 胞内 AKT 磷酸化水平,评估 IFN α 刺激对 Treg 胞内 AKT 磷酸化水平的影响。

1.2.7 统计学方法 统计学分析和作图用 Prism 4.0 (Graph-Pad) 软件。SLE 组和正常对照组之间的两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验进行分析。IFNAR 表达水平和 SLEDAI 评分的相关分析采用非参数 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SLE 患者 Treg 细胞表面 IFNAR1 的表达

流式细胞仪检测 (图 1) 发现:无论是 SLE 组还是正常对照组,Treg 细胞表面均表达 IFNAR (IFNAR1 和 IFNAR2);IFNAR 在 Treg 细胞上的表达量高于 Tresp T 细胞。

与正常对照组相比,SLE 组的 Treg 细胞上 IFNAR1 表达更高 (图 1A)。SLE 患者 Treg 细胞表面 IFNAR1、IFNAR2 的表达量与其 SLEDAI 呈正相关 (图 1B)。检测 SLE 患者外周血中的 IFN α 浓度,但是并没有发现 SLE 患者 Treg 细胞表面 IFNAR1、IFNAR2 的表达量与血清 IFN α 浓度之间的相关性。

2.2 IFN α 对 Treg 细胞体外抑制功能的影响

由图 2A 可见,在没有外源性 IFN α 的作用下,SLE 组 Treg 细胞对自身 Tresp 细胞体外增殖的抑制百分率为 (58.47 $\pm$ 5.79) %,正常对照组为 (68.44 $\pm$ 4.97) %,两组之间差异无统计学意义

($P=0.315$)。

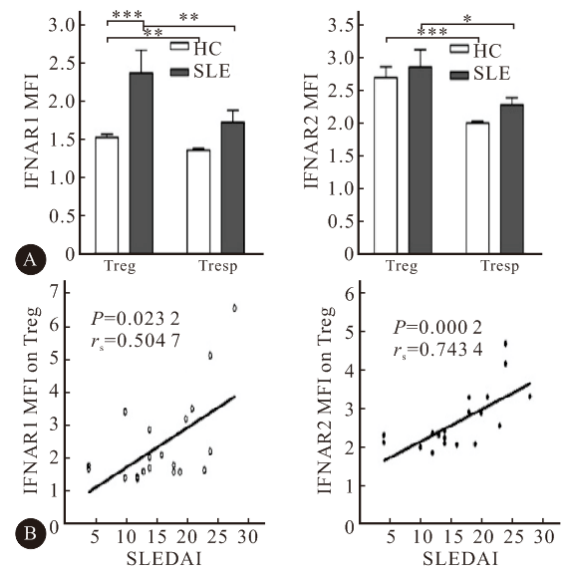


图 1 IFNAR 在 Treg 和 Tresp 细胞表面的表达

Fig 1 The expression of IFNAR on Treg and Tresp cells

A: The levels of IFNAR1 and IFNAR2 expression on Treg cells and Tresp cells. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; B: The correlation between the expression levels of IFNAR and the SLEDAI scores in SLE patients

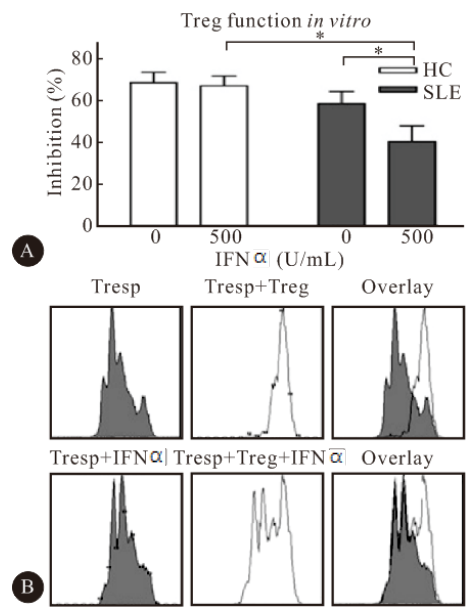


图 2 IFN α 对 SLE 患者 Treg 细胞体外抑制功能的影响

Fig 2 The impact of exogenous IFN α on the suppressive function of Treg cells in SLE patients

A: Impaired suppressive function of Treg cells in SLE patients in the presence of exogenous IFN α (* $P<0.05$); B: The representative histograms show decreased suppressive function of Treg cells in SLE patients in the presence of exogenous IFN α

在 IFN α (500 U/mL) 作用下,SLE 组 Treg 细胞的体外抑制功能明显降低,且低于正常对照组

[SLE 组: $(40.28 \pm 7.54)\%$, 正常对照组: $(66.92 \pm 4.79)\%$, $P=0.025$]。IFN α 对正常人 Treg 细胞的体外抑制功能无明显影响。图 2B 显示: CFSE 标记的 SLE 患者 Tresp 细胞, 给以 anti-CD3/anti-CD28 刺激下的增殖状态。在外源性 IFN α 作用下, SLE 患者 Treg 细胞对 Tresp 细胞体外增殖的抑制能力明显下降。

2.3 IFN α 对 SLE 患者 Treg 细胞体外凋亡的影响

流式检测发现: IFN α 对于 SLE 患者 Treg 细胞和 Tresp 细胞的体外凋亡率均无明显影响(图 3)。

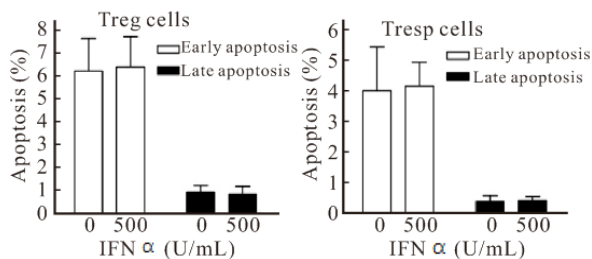


图 3 IFN α 刺激对 SLE 患者 Treg 细胞体外凋亡无明显影响

Fig 3 No impact of IFN α stimulation on the apoptosis of Treg cells in SLE patients was found

2.4 IFN α 对 SLE 患者 Treg 细胞表达 FOXP3 和 CTLA-4 的影响

由图 4 可见, IFN α 刺激并没有降低 Treg 细胞中 FOXP3、CTLA-4 的表达水平。

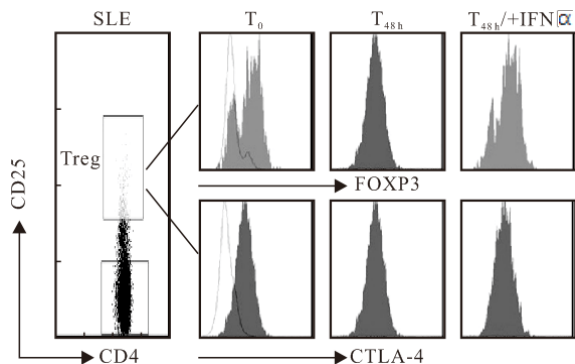


图 4 IFN α 刺激对 SLE 患者 Treg 细胞表达 FOXP3 和 CTLA-4 无明显影响

Fig 4 No impact of IFN α stimulation on the expression of FOXP3 and CTLA-4 in Treg cells in SLE patients was found

2.5 IFN α 对 SLE 患者 Treg 胞内 AKT 磷酸化状态的改变

流式检测结果(图 5)显示: 与正常对照相比, IFN α 刺激显著上调 SLE 患者 Treg 细胞活化时胞内 AKT 磷酸化水平。

3 讨论

在正常人体内由于存在完整的外周免疫耐受机

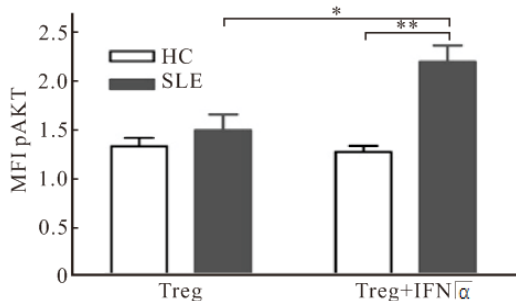


图 5 IFN α 上调 SLE 患者 Treg 胞内 AKT 磷酸化水平

Fig 5 Exogenous IFN α enhanced AKT phosphorylation in Treg cells in SLE patients

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

制, 逃逸了中枢耐受的少量自身反应性 T 细胞能被“控制”、处于非活化状态。T 细胞外源性的外周免疫耐受机制包括: ①“耐受源性”的 DC 细胞, 不为 T 细胞的活化提供协同刺激信号; ② Treg 细胞主动抑制自身反应性 T 细胞的活化增殖。SLE 患者被认为存在外周免疫耐受的缺陷。SLE 患者血清中增高表达的 IFN α 是其免疫性炎症环境的一个重要特征, 亦是导致外周免疫耐受缺陷的“动乱者”。一方面, Blanco 等^[8]研究证实: SLE 患者外周血单核细胞能够行使抗原递呈细胞的作用; SLE 患者的血清能够诱导正常人外周血来源的单核细胞分化成树突状细胞, 向 CD4⁺ T 细胞递呈自身抗原, 这些作用依赖于 SLE 患者外周血中的 IFN α 。另一方面, Srivastava 等^[9]在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV) 感染的动物模型中证明: IFN α 能直接影响 Treg 细胞的免疫抑制功能。Golding 等^[10]通过体外研究发现: 在 SLE 患者的血清中, IFN α 是一个重要因素, 抑制了 Treg 细胞活化。我们的研究进一步提示: IFN α 可以直接降低 SLE 患者 Treg 细胞的体外免疫抑制功能, 这有可能是 SLE 患者外周免疫耐受缺陷的机制之一。

IFNAR 是 IFN α 作用于多种免疫细胞发挥免疫调节的“门户”。IFNAR 是一个异二聚体, 当 IFNAR2 结合上 IFN α 后, 即招募 IFNAR1 形成二聚体, 促发胞内复杂的信号转导网络, 发挥多样性功能效应^[11]。在本研究中我们发现: Treg 细胞表达 IFNAR 明显高于 Tresp 细胞; 而 SLE 患者的 Treg 细胞较正常者明显高表达 IFNAR1。由此提示: SLE 的 Treg 细胞高表达 IFNAR, 可能是 IFN α 影响 Treg 细胞免疫抑制功能的分子基础。在狼疮动物模型 NZB、NZM2328 中已经证实: 敲除 *Ifnar1*

基因可以明显减轻狼疮样症状、延缓病程^[12, 13]。在人类狼疮的治疗药物研发中, MEDI-546, 针对人 IFNAR1 的全人源化单抗, 目前正在进行 II 期临床实验^[14]。我们的研究为“靶向调控 IFNAR 治疗 SLE”亦提供了新的实验依据。

Treg 细胞对其他免疫细胞发挥免疫抑制功能的分子机制得以广泛研究^[15], 包括: 依赖细胞表面接触发挥抑制作用的机制、依赖可溶性介质〔如: 具有免疫抑制作用的细胞因子, 白细胞介素 (IL)-10、转化生长因子- β 等〕发挥抑制作用的机制; 若干作用机制协同作用或优势作用, 根据 Treg 细胞的微环境而有所区别。其中, 起核心作用的分子: ① FOXP3 能稳定并维持 Treg 细胞表型和功能, FOXP3 表达水平降低往往与 Treg 细胞抑制功能降低相平行; ② CTLA-4 依赖的抑制作用机制: Treg 细胞优势高表达 CTLA-4; Treg 细胞依赖 CTLA-4 下调抗原递呈细胞功能, 如: CD80、CD86 表达下调, 还促使 DC 细胞分泌具有免疫抑制作用的介质——犬尿氨酸。我们在探讨 IFN α 致 SLE 患者 Treg 细胞免疫抑制功能下降的作用机制中, 发现 IFN α 并没有下调 Treg 细胞中 FOXP3、CTLA-4 这些关键分子的表达水平; 同时亦证明 IFN α 对 Treg 细胞的凋亡也没有产生影响, 提示: IFN α 可能通过其他路径影响 Treg 的抑制功能。

PI3'K-AKT 通路是 IFNAR 活化后胞内信号转导网络的重要通路。有大量证据指出: PI3'K-AKT 通路活化对获得性免疫和天然免疫系统成员均具有免疫调节作用^[16]。该通路还影响天然 Treg 细胞的发育、诱导型 Treg 细胞在外周的转化和稳态增殖, 以及 Treg 的抑制功能^[17, 18]。有研究指出: AKT 呈低水平磷酸化状态是 Treg 细胞保持其抑制功能所需; 如果过度加强 AKT 磷酸化水平, 会削弱 Treg 细胞的抑制活性、改变其不产生 IFN- γ 的特征^[19]。通过本研究, 我们发现: 通过增高表达的 IFNAR, IFN α 显著上调了 SLE 患者 Treg 细胞胞内 AKT 磷酸化水平, 这有可能是 IFN α 降低 SLE 患者 Treg 细胞免疫抑制功能的作用机制。

参 考 文 献

1 Scheinecker C, Bonelli M, Smolen JS. Pathogenetic aspects of systemic lupus erythematosus with an emphasis on regulatory T cells. *J Autoimmun*, 2010; 35(3): 269-275.
2 Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 2006; 25(3): 383-392.

3 Vallin H, Blomberg S, Alm GV, *et al.* Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol*, 1999; 115(1): 196-202.
4 Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, *et al.* Network analysis of associations between serum interferon-alpha activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2011; 63(4): 1044-1053.
5 Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2014; 26(5): 467-474.
6 Yan B, Ye S, Chen G, *et al.* Dysfunctional CD4⁺, CD25⁺ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum*, 2008; 58(3): 801-812.
7 严冰, 陈顺乐, 沈南等. FOXP3 在系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞中的表达. *中华风湿病学杂志*, 2008; 12(3): 152-156.
8 Blanco P, Palucka AK, Gill M, *et al.* Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*, 2001; 294(5546): 1540-1543.
9 Srivastava S, Koch MA, Pepper M, *et al.* Type I interferons directly inhibit regulatory T cells to allow optimal antiviral T cell responses during acute LCMV infection. *J Exp Med*, 2014; 211(5): 961-974.
10 Golding A, Rosen A, Petri M, *et al.* Interferon-alpha regulates the dynamic balance between human activated regulatory and effector T cells: implications for antiviral and autoimmune responses. *Immunology*, 2010; 131(1): 107-117.
11 Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*, 2014; 14(1): 36-49.
12 Santiago-Raber ML, Baccala R, Haraldsson KM, *et al.* Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice. *J Exp Med*, 2003; 197(6): 777-788.
13 Agrawal H, Jacob N, Carreras E, *et al.* Deficiency of type I IFN receptor in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice decreases dendritic cell numbers and activation and protects from disease. *J Immunol*, 2009; 183(9): 6021-6029.
14 Kirou KA, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol*, 2013; 148(3): 303-312.
15 Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol*, 2010; 11(1): 7-13.
16 Weichhart T, Saemann MD. The PI3K/Akt/mTOR pathway in innate immune cells: emerging therapeutic applications. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67(Suppl 3): iii70-iii74.
17 Soond DR, Slack ECM, Garden OA, *et al.* Does the PI3K pathway promote or antagonize regulatory T cell development and function. *Front Immunol*, 2012; 3: 244. doi: 10. 3389/fimmu. 2012. 00244.
18 Abu-Eid R, Samara RN, Ozbun L, *et al.* Selective inhibition of regulatory T cells by targeting the PI3K-Akt pathway. *Cancer Immunol Res*, 2014; 2(11): 1080-1089.
19 Crellin NK, Garcia RV, Levings MK. Altered activation of AKT is required for the suppressive function of human CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells. *Blood*, 2007; 109(5): 2014-2022.

(2014-07-11 收稿, 2014-11-15 修回)

编辑 汤洁