特异性过敏原后,抗原特异性 $CD4^+$ T 细胞不向 Treg 偏移,导致 Treg 数量减少,免疫调节功能减弱,免疫耐受缺陷,从而引起 Th1 功能减弱,Th2 功能亢进,气道反应性增加,变应性炎症加重,支气管哮喘发生。

目前认为,CTLA-4 可能是机体外周 T 细胞耐受的主要控制开关。表达 CTLA-4 的 Treg 诱导的免疫耐受机制是通过 IDO 分解代谢色氨酸而抑制激活 T 细胞分化、增殖,导致 T 细胞无能的作用实现的;且 IDO 催化分解色氨酸的产物也可抑制同种异基因 T 细胞的增殖,诱导 T 细胞凋亡,从而清除活化的抗原特异性 T 细胞克隆[7]。此外,Hill 等[8]研究显示 IDO 可能通过诱导 T 细胞向 Treg 细胞分化或者直接活化成熟的 Treg 细胞。

本研究结果显示,哮喘组小鼠肺组织 Treg 特异性的 Foxp3 mRNA 表达降低,流式细胞检测 Treg 占 $CD4^+$ 细胞的百分率减少,Treg 分泌的抑制性细胞因子 IL-10 水平降低,同时发现肺组织 IDO 的 mRNA 和蛋白表达降低。统计分析显示,Foxp3 的 mRNA 表达水平与 IDO 的 mRNA 表达水平之间呈正相关,IDO 的蛋白表达水平与 Treg 细胞数量之间呈正相关。由此我们可以推测,由于 Treg 功能减弱,数量减少,所诱导的 IDO 表达量下降,同时由于 IDO 表达量降低,CTLA-4 表达减低,不能诱导 T 细胞向 Treg 细胞分化或者活化,导致 Treg 数量进一步减少,由此形成正反馈。最终,通过色氨酸代谢机制的免疫耐受被打破,导致气道反应性增加,气道变应性炎症加重,诱导哮喘发生。

IFN-γ 及 IFN 调节因子 1(IRF1)是激活 IDO 的主要细胞因子[9],可上调 IDO 表达;IL-4、IL-6 和 TGF-β 可下调 IDO 的表达[10]。本研究中,哮喘组 IFN-γ 浓度减低,IL-4 浓度增加,肺组织 IDO 的 mRNA 表达和蛋白表达降低,提示 IFN-γ 表达降低,IL-4 表达升高,可导致 IDO 表达量降低。

综上所述,IDO 与 Treg 之间存在一个调节环路,机体接触特异性过敏原后,DC 提呈抗原,抗原特异性 $CD4^+$ T 细胞不向 Treg 偏移,Treg 数量减少和功能减弱,抑制 DC 表达 IDO,IDO 不能通过降解色氨酸诱导对外源性抗原的免疫耐受;而且 IDO 的表达下调,又抑制幼稚 T 细胞向 Treg 细胞分化;同时由于 Th1 功能减弱,Th2 功能亢进,其分泌的细胞因子 IFN-γ 等减少,IL-4 等增加,进一步下调 IDO 表达,这种反馈作用最终导致免疫耐受缺陷的形成。当气道 DC 提呈抗原时引起 T 细胞向 Th2 反应偏离,气道反应性增加,变应性炎症加重,支气管哮喘发生。这是对哮喘免疫发病机制的重要补充。

**参考文献:**


[1] Beutelspacher S C, Tan P H, McClure M O, *et al*. Expression of indoleamine2, 3-dioxygenase (IDO) by endothelial cells: implications for the control of alloresponses[J]. Am J Transplant, 2006, 6(6): 1320-1330.

[2] Katz J B, Muller A J, Prendergast G C. Indoleamine 2, 3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape[J]. Immunol Rev, 2008, 222: 206-221.

[3] Lotfi R, Eisenbacher J, Solgi G, *et al*. Human mesenchymal stem cells respond to native but not oxidized damage associated molecular pattern molecules from necrotic (tumor) material[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(7): 2021-2028.

[4] Wing J B, Sakaguchi S. Multiple treg suppressive modules and their adaptability[J]. Front Immunol, 2012, 3: 178.

[5] Robinson D S. Regulatory T cells and asthma[J]. Clin Exp Allery, 2009, 39(9): 1314-1323.

[6] Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T cells: the suppressor arm of the immune system[J]. Autoimmun Rev, 2010, 10(2): 112-115.

[7] Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, *et al*. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism *in vivo*[J]. Nat Immunol, 2002, 3(11): 1097-1101.

[8] Hill M, Tanguy-Royer S, Royer P, *et al*. IDO expands human $CD4^+$ CD25high regulatory T cells by promoting maturation of LPS-treated dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(11): 3054-3062.

[9] Chen W. IDO: more than an enzyme[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 809-811.

[10] Wirleitner B, Neurauter G, Schrocksnadel K, *et al*. Interferon-gamma-induced conversion of tryptophan: immunologic and neuropsychiatric aspects[J]. Curr Med Chem, 2003, 10(16): 1581-1591.


(**收稿**:2013-01-04;**修回**:2013-01-30)

(编辑 邓强庭)

# 更 正

因作者疏忽,本刊 2012 年第 34 卷第 18 期 1881-1883 页刊发的由姚一搏等撰写的论文《$^1$H-MRS 引导辅助伽玛刀治疗 20 例脑胶质瘤的初步观察》,未将许明辉教授作为通信作者,特此更正。

本刊编辑部