

· 论 著 ·

低剂量 IL-2 治疗对活动性类风湿关节炎调节性 T 细胞的影响及临床疗效

王佳, 孙何花, 乔军, 郝育飞, 张升校, 王彩虹, 李小峰

山西医科大学第二医院风湿免疫科, 山西 太原 030000

摘要: **目的** 探讨低剂量白细胞介素(IL)-2 治疗活动性类风湿关节炎(RA)患者的临床疗效及其对 RA 患者的免疫调节作用机制。**方法** 收集 2016 年 2 月至 8 月于山西医科大学第二医院就诊的活动性 RA 患者 41 例,按随机数字表法分为传统治疗组($n=15$,抗风湿药及/或小剂量糖皮质激素)和 IL-2 联合治疗组($n=26$,传统治疗联合 IL-2 连续 5 d 皮下注射 50 万 IU/d),另选同期 40 例健康体检者作为健康对照组。用改进的流式细胞术检测健康受试者及 RA 患者治疗前后外周血辅助性 T(Th)细胞(Th1、Th2、Th17)和调节性 T(Treg)细胞的绝对计数和比例;检测 RA 患者的血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)水平,评估关节肿胀指数(SJC)、关节压痛指数(TJC)和计算疾病活动度(DAS) 28 评分,并进行治疗前后和组间的比较;对 RA 患者外周 CD4⁺T 亚群计数与疾病活动指标的相关性行 Spearman 秩相关分析。**结果** 治疗后,两组 RA 患者 SJC、TJC、DAS28 评分明显下降,且 IL-2 联合治疗组低于传统组(P 均 <0.05);无 IL-2 相关的明显、不可逆的不良反应发生;RA 患者外周血 Treg 细胞绝对计数 [$M(Q_L, Q_U)$] 为 19.5(12.2, 28.9) 个/ μl ,较健康对照组的 35.5(24.6, 46.7) 个/ μl 显著下降($P < 0.05$);IL-2 联合治疗组 Treg 细胞绝对计数由治疗前的 22.6(14.4, 29.7) 个/ μl 增加至 65.2(47.9, 101.6) 个/ μl ($P < 0.05$), Th17/Treg 比值由治疗前的 0.40(0.23, 0.76)% 回降至正常的 0.23(0.12, 0.44)% ($P < 0.05$)。Treg 细胞绝对计数与 RA 疾病活动指标 DAS28、ESR、CRP、TJC、SJC 呈负相关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 低剂量 IL-2 可能通过增加 CD4⁺T 细胞亚群中 Treg 细胞绝对计数,调节并维持 RA 患者的免疫平衡而发挥作用,可有效且安全改善活动性 RA 患者的临床症状。

关键词: 类风湿关节炎; 白细胞介素-2; 疾病活动; 免疫调节; 调节性 T 细胞

中图分类号: R 293.22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)10-1310-05

Clinical efficacy and immunoregulatory effects of low-dose IL-2 on regulatory T cells in patients with active rheumatoid arthritis

WANG Jia, SUN He-hua, QIAO Jun, HAO Yu-fei, ZHANG Sheng-xiao, WANG Cai-hong, LI Xiao-feng

Department of Rheumatology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: WANG Cai-hong, E-mail: snwch@sina.com; LI Xiao-feng, E-mail: lxf_9859@sxmu.edu.cn

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of low-dose interleukin-2 (IL-2) on active rheumatoid arthritis (RA) and its role in immunomodulation of the patients. **Methods** Forty-one patients with active RA treated in the Second Hospital of Shanxi Medical University from February to August 2016 were randomly divided into two groups: IL-2 combined group ($n=26$, traditional therapy combined with IL-2 for 5 consecutive days by subcutaneous injection of 500 000 IU/d) and traditional group ($n=15$, anti-rheumatic drugs and/or low-dose glucocorticoids). Forty healthy physical examinees were served as control group in the same period. The modified flow cytometry assay was used to measure the absolute count and proportion of peripheral blood helper T cells (Th1, Th2, Th17) and regulatory T cells (Treg) in healthy subjects and RA patients before and after treatment. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-reactive protein (CRP) levels in RA patients were measured, and the swollen joint count (SJC), tender joint count (TJC) and disease activity score (DAS) 28 were evaluated. The results were compared before and after treatment and between groups. **Results** After treatment, the scores of SJC, TJC and DAS28 decreased significantly in both groups and were statistically lower in IL-2 combined group

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2019.10.002

基金项目: 国家自然科学基金 (81871295, 81471618); 山西省卫生厅攻关项目 (201201072); 山西省重点研发计划项目 (201803D31119)

通讯作者: 王彩虹, E-mail: snwch@sina.com; 李小峰, E-mail: lxf_9859@sxmu.edu.cn

than those in traditional group (all $P < 0.05$). There was no obvious irreversible adverse reaction related to IL-2. The absolute count of Treg cells [$M(Q_L, Q_U)$] in RA patients was significantly lower than that in control group [19.5 (12.2, 28.9) cells/ μl vs 35.5 (24.6, 46.7) cells/ μl , $P < 0.05$]. The absolute number of Tregs significantly increased [65.2 (47.9, 101.6) % vs 22.6 (14.4, 29.7) %, $P < 0.05$], and Th17/Treg ratio significantly decreased in IL-2 combined group after treatment compared with that before treatment [(0.23 (0.12, 0.44) % vs 0.40 (0.23, 0.76) %, $P < 0.05$]. Treg absolute cell numbers were negatively correlated with DAS28, ESR, CRP, TJC and SJC ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion**

Low dose IL-2 may play a role in regulating and maintaining the immune balance of RA patients by increasing the absolute count of Treg cells of CD4^+ T cell subsets and can effectively and safely improve the clinical symptoms of active RA patients.

Key words: Rheumatoid arthritis; Interleukin 2; Disease activity; Immunoregulation; Regulatory T cell

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871295, 81471618); Key Project of Shanxi Provincial Health Department (20121072); Key Research and Development Program of Shanxi Province (201803D31119)

类风湿关节炎 (RA) 是一种常见的高度致残性全身性自身免疫性疾病,其发病机制尚不清楚。诸多研究表明淋巴细胞亚群数量及功能紊乱是 RA 发病以及造成关节损害的主要原因,可介导免疫耐受、维持免疫自稳的调节性 T (Treg) 细胞数目下降在其中起着关键作用^[1]。白细胞介素-2 (interleukin 2, IL-2) 是 T 细胞活化后产生的重要细胞因子,对各种免疫细胞有多效性作用,对 T 细胞的增殖和功能至关重要,其在调节并维持 Treg 细胞的数目及功能中的作用已经得到诸多研究支持,或许可以作为 RA 治疗的新方案。本研究探讨低剂量 IL-2 治疗活动性 RA 的临床疗效及其对 RA 患者的免疫调节作用机制。

1 资料与方法

1.1 病例的收集 收集 2016 年 2 月至 8 月于山西医科大学第二医院就诊的活动性 RA 患者 41 例。患者按以下标准入组:(1) 年龄 18 ~ 65 岁,男女不限。(2) 符合美国风湿病学会 (ACR) 联合欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 2009 年 RA 分类标准。(3) 规律治疗 6 个月后此次复诊疾病处于活动期,即同时满足以下 3 条:① 随访当日晨僵持续时间 ≥ 60 min;② 3 个或 3 个以上的关节肿胀;③ 8 个或 8 个以上的关节触痛;④ 血沉 (ESR) ≥ 28 mm/1 h 或 C 反应蛋白 (CRP) \geq 正常上限的 1.5 倍。(4) 受试者必须满足下列实验室检查要求:① 血红蛋白 (Hb) ≥ 85 g/L;白细胞计数 (WBC) $\geq 4 \times 10^9$ /L;血小板 (PLT) $\geq 100 \times 10^9$ /L;② 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) \leq 正常上限的 1.5 倍;天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) \leq 正常上限的 1.5 倍;肌酐 (Cr) ≤ 120 $\mu\text{mol/L}$ 。(5) 育龄妇女妊娠试验阴性并同意在试验期间及试验结束后 6 个月内采取有效的避孕措施。(6) 受试者可以按期复诊。按以下标准排除:(1) 残疾、卧床、依赖轮椅、生活不能自理者。

(2) 患有全身性炎症疾病者,如系统性红斑狼疮等其它风湿性疾病。(3) 筛选前 5 年内曾有或现患恶性肿瘤;有慢性感染病史、近 2 个月有严重感染的病史或近 6 个月内有过机会感染;有严重的、进行性的、未控制的其他系统疾病。(4) 4 周内参加过其他药物观察者或近期应用过生物制剂者。(5) 对受试药成份过敏。另选同期 40 例健康体检者作为健康对照组。研究方案已经山西医科大学第二医院伦理委员会批准,所选患者均为自愿参加并签署知情同意书,本研究已在中国临床试验登记处注册 (ChiCTR-16009546)。

1.2 研究方法 经过筛选后入组的 41 例活动性 RA 患者以随机数字表法分为 IL-2 联合治疗组 ($n = 26$) 和传统治疗组 ($n = 15$),两组均给予抗风湿药 (DMARDs) 及/或小剂量糖皮质激素,IL-2 联合治疗组在传统治疗的基础上,连续 5 d 皮下注射 IL-2 50 万 IU/d,在第 1 次用药前及 1 周后进行体格检查、实验室检测。

1.3 观察指标 对所有 RA 患者治疗前及治疗 1 周后的下列指标进行评估。(1) 疗效评估指标:检测 RA 患者的 ESR、CRP 水平,评估关节肿胀指数 (SJC)、关节压痛指数 (TJC) 和计算疾病活动度 (DAS) 28 评分 [包括 28 个关节的 TJC、SJC, ESR 和自身综合评分 (GH)],按公式 $\text{DAS28} = 0.56 \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \sqrt{\text{SJC}} + 0.70 \ln \text{ESR} + 0.014 \text{GH}$ 计算。在入组时记录所有患者 DMARDs 及糖皮质激素用量。(2) 一般情况评估指标:WBC、红细胞 (RBC)、Hb、PLT、淋巴细胞 (LY)、中性粒细胞 (NEU)、ALT、AST、血尿素氮 (BUN)、Cr,记录患者不良反应。(3) 免疫细胞指标:用我科改进的流式细胞术检测患者外周血 CD4^+ T 细胞亚群 (Th1、Th2、Th17、Treg) 绝对计数及百分比^[1]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态性、方差齐性条件的计量资料,用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用重复测量方差分析;不符合正态时,用中位数(第 1 四分位数,第 3 四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 描述,采用非参数秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法;相关性用 Spearman 秩相关分析。均取双侧检验。检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料 IL-2 联合治疗组 26 例,其中男性 11 例,女性 15 例,年龄 21 ~ 65 岁。传统治疗组 15 例,其中男性 3 例,女性 12 例,年龄 19 ~ 64 岁。两组在年龄、性别、病程、基线期病情活动指标方面的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1、2。

2.2 DAS28 及关节症状疗效评价 两组治疗前的 DAS28、TJC、SJC 相比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);经 7 d 的治疗后,两组上述指标均较治疗前下降(P 均 < 0.05),且 IL-2 联合治疗组低于传统治疗组(P 均 < 0.05)。两组患者治疗前 ESR、CRP 指标差异无统计学意义(P 均 > 0.05),治疗后均明显下降(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 临床实验室指标评价 两组患者在研究随访期间均未发生严重不良反应。除传统治疗组治疗后 WBC 高于 IL-2 联合治疗组($P < 0.05$)且超出正常范围外,其他实验室指标 LY、NEU、ALT、BUN 虽较基线值有所改变(P 均 < 0.05),但均在正常范围内,且两组间差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 3。

2.4 IL-2 治疗对患者外周 Th1、Th2、Th17、调节性 T

细胞亚群绝对计数及比值变化的影响 在入组时,与健康对照组相比,RA 患者(IL-2 联合治疗组、传统治疗组)的 Treg 细胞绝对计数明显下降,Th17/Treg 比值上升,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。经 7 d 治疗后,IL-2 联合治疗组的 Th1、Th17、Treg 细胞的绝对计数较 0 d 时明显增加(P 均 < 0.05);Th17/Treg 比值较基线值下降($P < 0.05$),且降至与健康对照组一致的水平。见表 4。

2.5 RA 患者外周血 CD4⁺T 亚群与疾病活动相关性分析 将 RA 患者的外周血 CD4⁺T 亚群计数与疾病活动指标做 Spearman 秩相关分析,发现 Treg 细胞绝对计数与 DAS28、ESR、CRP、TJC、SJC 呈负相关($P <$

表 1 两组患者入组前一般资料及用药比较

项目	传统治疗组 (n=15)	IL-2 联合治疗组 (n=26)	P 值
性别(例)			
女性	12	15	0.212
男性	3	11	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.31 \pm 17.85	55.65 \pm 11.30	0.917
病程[月, $M(Q_L, Q_U)$]	61.0(26.0, 115.0)	72.0(25.0, 210.0)	0.507
激素用量[mg/d, $M(Q_L, Q_U)$]	15.0(10.0, 15.0)	10.0(7.9, 15.0)	0.192
DMARDs 药物(例)*			
甲氨蝶呤	0	2	0.524
来氟米特	13	20	0.727
羟氯喹	5	14	0.205
吗替麦考酚酯	2	0	0.128
柳氮磺吡啶	1	0	0.366
NSAIDs 药物种类(例)			
0	1	1	0.686
1	14	25	

注: * 表示药物为不同组合应用,故各药物应用的例数相加超过该组总例数;NSAIDs:非甾体类抗炎药。

表 2 两组治疗前后疾病活动指标变化 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数	DAS28	TJC	SJC	ESR(mm/1h)	CRP(mg/L)	
传统治疗组	0 d	15	5.4(4.5, 6.0)	8.0(4.0, 14.0)	4.0(2.0, 8.0)	52.0(40.0, 80.0)	32.6(2.5, 84.4)
	7 d	15	4.0(2.9, 4.3) ^b	3.0(2.0, 6.0) ^b	1.0(0.0, 2.0) ^b	18.0(10.0, 31.0) ^b	3.8(1.4, 14.3) ^b
IL-2 联合治疗组	0 d	26	5.3(4.6, 5.8)	6.5(3.0, 17.0)	2.5(2.0, 4.0)	37.0(27.8, 87.5)	14.6(6.7, 52.2)
	7 d	26	2.7(2.4, 3.3) ^{ab}	1.0(0.0, 2.0) ^{ab}	0.0(0.0, 1.0) ^{ab}	16.5(10.8, 27.0) ^b	5.1(2.5, 7.9) ^b

注:与同期传统治疗组相比,^a $P < 0.05$;与本组 0 d 比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前后实验室指标变化 [$M(Q_L, Q_U)$]

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	HB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	LY($\times 10^9/L$)	
传统治疗组	0 d	15	7.2(6.6, 8.9)	4.2(3.8, 4.5)	126(111, 134)	297(213, 361)	1.6(1.4, 2.0)
	7 d	15	10.1(8.2, 15.3) ^b	4.2(4.0, 4.4)	123(104, 128)	257(246, 337)	2.0(1.7, 2.9) ^b
IL-2 联合治疗组	0 d	26	6.8(5.2, 7.7)	4.4(3.8, 4.7)	125(101, 141)	262(222, 370)	1.4(1.0, 2.0)
	7 d	26	8.5(5.8, 11.0) ^{ab}	4.3(3.9, 4.7)	127(114, 139)	234(205, 282) ^b	2.1(1.3, 2.9) ^b

组别	例数	NEU($\times 10^9/L$)	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	
传统治疗组	0 d	15	4.9(3.1, 6.2)	16.2(11.5, 21.9)	17.2(14.2, 22.7)	5.2(4.3, 6.0)	59(51, 69)
	7 d	15	7.5(5.4, 10.6) ^b	28.3(15.7, 38.7) ^b	17.4(9.8, 23.7)	6.7(5.3, 7.3) ^b	58(54, 60)
IL-2 联合治疗组	0 d	26	4.2(3.5, 5.3)	14.0(11.2, 19.8)	16.4(12.8, 23.7)	4.7(4.0, 6.1)	51(44, 62)
	7 d	26	5.7(3.5, 8.0) ^b	22.8(17.7, 34.4) ^b	14.6(12.1, 22.0)	5.5(4.4, 6.9) ^b	59(51, 69)

注:与同期传统治疗组相比,^a $P < 0.05$;与本组 0 d 比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 IL-2 治疗前后与健康对照组及传统治疗组 CD4⁺T 亚群比较 [M(Q_L, Q_U)]

组别	例数	Th1(个/ μ l)	Th2(个/ μ l)	Th17(个/ μ l)	Treg(个/ μ l)	Th1/Th2(%)	Th17/Treg(%)
健康对照组	0 d 40	100.1(48.5,153.6)	10.3(8.2,15.1)	7.4(4.3,10.8)	35.5(24.6,46.7)	9.94(6.20,13.91)	0.20(0.16,0.31)
RA 患者	0 d 41	54.5(39.1,137.7)	13.4(6.3,18.4)	9.0(5.1,16.8)	19.5(12.2,28.9) ^a	6.41(2.60,11.55)	0.59(0.24,1.07) ^a
传统治疗组	0 d 15	65.0(39.2,138.6)	13.4(6.8,24.6)	11.0(5.5,24.6)	13.9(6.9,24.4) ^a	4.18(2.55,11.58)	1.05(0.50,1.44) ^a
IL-2 联合治疗组	0 d 26	54.0(36.5,138.8)	12.6(6.1,18.1)	9.0(4.1,16.0)	22.6(14.4,29.7) ^a	6.48(2.85,11.83)	0.40(0.23,0.76) ^{ab}
	7 d 26	94.6(49.6,179.0) ^c	18.6(13.1,25.2) ^{ac}	17.2(9.3,28.6) ^{ac}	65.2(47.9,101.6) ^{ac}	5.24(2.60,10.78) ^a	0.23(0.12,0.44) ^c

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与传统治疗组比较,^b $P < 0.05$;与本组 0 d 比较,^c $P < 0.05$ 。

表 5 RA 患者外周 CD4⁺T 亚群与疾病活动指标的相关性

CD4 ⁺ T 亚群	相关系数(r)				
	DAS28	ESR	CRP	TJC	SJC
Th1	0.04	0.044	-0.158	0.009	0.038
Th2	-0.09	-0.266 ^a	0.081	-0.013	0.244 ^a
Th17	-0.168	-0.092	0.014	-0.109	0.030
Tregs	-0.569 ^b	-0.326 ^b	-0.265 ^a	-0.425 ^b	-0.329 ^b
Th1/Th2	0.246 ^a	0.413 ^b	-0.057	0.167	-0.039
Th17/Tregs	0.377 ^b	0.164	0.336 ^a	0.368 ^b	0.551 ^b

注:^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$ 。

0.05, $P < 0.01$),Th17/Treg 比值与 DAS28、TJC、SJC、CRP 呈正相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$),而 Th17 细胞绝对计数与疾病活动指标并无明显相关性(P 均 > 0.05)。见表 5。

3 讨论

RA 是一种常见的病因复杂且难以治愈的免疫相关性疾病,主要表现为对称性多关节损伤,有高度致残性^[2]。RA 的具体发病机制尚不清楚,既往主要治疗方案是利用免疫抑制剂抑制炎症反应,虽取得了一定的疗效,但同时会破坏免疫防御和免疫监视功能,增加感染和肿瘤的风险^[3-4]。因而,探索 RA 的发病机制及有效治疗方案仍是国内外学者关注的热点。目前认为 RA 发病的主要特点是先天性和适应性免疫应答异常及免疫耐受缺陷,而 Treg 细胞绝对计数下降及功能缺陷在其中扮演着重要角色。

IL-2 是淋巴细胞生长所必需的一种细胞因子,由 T 细胞活化后产生,对 T 细胞增殖和功能至关重要^[5]。近期研究发现抑制 IL-2 或 IL-2 受体的表达会导致机体致死性自身免疫性疾病的发生发展,而补充外源性低剂量 IL-2 可以缓解自身免疫性疾病的病情^[6-8]。诸多研究证实低剂量 IL-2 治疗部分自身免疫性疾病可以获得较好的临床疗效,并且是安全的^[1,9-11],但目前尚无低剂量 IL-2 用于治疗活动性 RA 的相关报道。本研究根据筛选条件纳入 41 例活动性 RA 患者,分为传统治疗组和 IL-2 联合治疗组,IL-2 联合治疗组在传统治疗的基础上加用 IL-2 50 万 IU/d \times 5 d,7 d 后发现 IL-2 联合治疗组患者反映关节症状疗效的指标 DAS28、TJC、SJC 较基线值显著下

降,且明显低于传统治疗组,与 He 等^[9]以低剂量 IL-2 治疗活动性系统性红斑狼疮患者所得出的结论相似,证实了低剂量 IL-2 治疗 RA 的临床有效性。在 IL-2 治疗观察的 1 周内,两组患者未出现发热、畏寒、疲乏、过敏等不良反应,治疗 7 d 后血常规、AST 和 ALT、BUN 虽较治疗前有所变化,但 IL-2 联合治疗组所有的指标均在正常范围,而传统治疗组在治疗后,其白细胞计数稍高于正常范围。总之,本研究证实传统治疗的基础上加用低剂量 IL-2 治疗活动性 RA 患者可以有效促进病情缓解,并改善实验室指标,或可为临床治疗 RA 提供新的思路。但此次用药时间仅 1 周,需进一步延长随访时间以证实低剂量 IL-2 的疗效及安全性。

以往认为 RA 发病是由于机体外周血 Th1、Th2、Th17 等参与炎症反应的效应 T 细胞(effector T cell, Teff)比例升高^[12],所以传统治疗理念以抑制效应 T 细胞为主。近期临床研究发现,相比于 Teff 细胞,Treg 细胞与 RA 的发病及病情活动更为相关^[7,13],本研究也得出相似的结论。Treg 细胞在抑制自身反应性 T 细胞活化、增殖、维持免疫稳定等方面起着重要作用^[14],其常见特异性分子包括 CD4、CD25、CD127、Foxp3 等^[3],其中 Foxp3 对于维持 Treg 细胞的抑制功能至关重要^[15]。诸多临床循证医学证据表明,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞在 RA、系统性红斑狼疮和多发性硬化等自身免疫病患者中明显减少^[13,16-18],因而,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的功能或许更为稳定,是发挥免疫耐受功能的主要 T 细胞亚群。本研究通过改进的流式细胞计数方法检测 RA 患者外周血中包括 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 在内的 CD4⁺T 细胞各亚群的绝对计数^[1]发现,与健康对照组相比,RA 患者外周血中 Th17、Th1、Th2 细胞并无明显差异,但 Treg 细胞绝对计数显著下降;而在治疗后 RA 患者外周血中 Treg 细胞及 Th17 细胞均高于基线值及健康对照组,但病情却得到有效缓解,甚至疗效优于传统治疗组,提示相比于 Th17 细胞,Treg 细胞与 RA 的疾病活动相关性更大;随后分别分析 Th17 细胞及 Treg 细胞与 RA 患者疾病活动度的相关性,发现 Treg 细胞与 DAS28、TJC、SJC、ESR、CRP 呈负相关,提示 Treg

细胞下降导致的机体免疫耐受缺陷或许才是 RA 发病及病情活动的主要原因。基于对 RA 发病机制的重新认识,促进 Treg 增殖、改善 Treg 功能,从而增强自身免疫耐受或许是其主要的治疗方向,亦将是治疗 RA 的新理念,有望增加 RA 的长期缓解率甚至治愈的可能^[7]。

因 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表面有特异性 IL-2 受体(即 CD25),IL-2 在低剂量时可促进外周血 CD4⁺T 亚群中的 Treg 细胞增殖^[5,6,19]。本研究利用 IL-2 治疗后,RA 患者外周血 Treg 细胞明显高于基线值及健康人群,病情也得到有效缓解,证实低剂量 IL-2 可以通过促进 RA 患者外周血 Treg 细胞的增殖,从而达到治疗目的。除此之外,IL-2 还可以减少患者激素用量,降低感染风险^[20]。但由于本研究观察时间较短,虽然证实低剂量 IL-2 对缓解 RA 患者病情活动及调节其免疫细胞的有效性及安全性,但暂时并未观察到激素及免疫抑制剂用量有明显的减少,这些仍需进一步随访和观察。

总之,低剂量 IL-2 可以有效降低 RA 患者的疾病活动,并可通过显著增加 CD4⁺T 细胞亚群中 Treg 细胞的数目以恢复甚至重建其介导的免疫耐受来发挥作用,或可为 RA 的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Miao M, Hao Z, Guo Y, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (12):1838 - 1840.
- [2] Maeda Y, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(6):60.
- [3] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (7):490 - 500.
- [4] Liao TL, Chen YM, Chen DY. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 (9): 815. e1 - 815. e3.
- [5] Yu A, Zhu L, Altman NH, et al. A low interleukin-2 receptor signaling threshold supports the development and homeostasis of T regulatory cells [J]. *Immunity*, 2009, 30(2):204 - 217.
- [6] Jeffery HC, Jeffery LE, Lutz P, et al. Low-dose interleukin-2 promotes STAT-5 phosphorylation, Treg survival and CTLA-4-dependent function in autoimmune liver diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188 (3):394 - 411.
- [7] Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. TREG-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10 (9): 543 - 551.
- [8] Suzuki H, Kundig TM, Furlonger C, et al. Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor beta [J]. *Science*, 1995, 268(5216):1472 - 1476.
- [9] He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4⁺T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9):991 - 993.
- [10] Hirakawa M, Matos TR, Liu H, et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4⁺Tregs and NK cells [J]. *JCI Insight*, 2016, 1 (18):e89278.
- [11] Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, et al. Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4):791 - 792.
- [12] Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF-alpha therapy [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4):R126.
- [13] Morita T, Shima Y, Wing JB, et al. The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162306.
- [14] Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells; mechanisms of differentiation and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 531 - 564.
- [15] Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4⁺T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(12):1353 - 1362.
- [16] Li YF, Zhang SX, Ma XW, et al. The proportion of peripheral regulatory T cells in patients with Multiple Sclerosis: A meta-analysis [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28:75 - 80.
- [17] Zhang SX, Ma XW, Li YF, et al. The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:7103219.
- [18] Zhang SX, Miao M, Liu XQ, et al. The efficacy and safety of low dose IL-2 therapy in over-treated patients with rheumatoid arthritis: A preliminary study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68:4041 - 4042.
- [19] Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22):2067 - 2077.
- [20] Lieberman LA, Tsokos GC. The IL-2 defect in systemic lupus erythematosus disease has an expansive effect on host immunity [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010:740619.

收稿日期:2019-01-25 修回日期:2019-03-10 编辑:石嘉莹