

# $\gamma\delta$ T 细胞在自身免疫病中的研究进展

陈芳倩, 毛梦寒, 陈广洁

(上海交通大学医学院 免疫学与微生物学系, 上海 200025)

**摘要:** 自身免疫病(autoimmune disease, AID)是机体对自身抗原产生免疫反应, 进而导致体内组织器官损害的疾病。作为一种具有独特表型和功能的 T 淋巴细胞亚群,  $\gamma\delta$ T 细胞与 AID 的发生发展密切相关。故文章就  $\gamma\delta$ T 细胞与多种免疫细胞的相互作用在 AID 中的作用、机制研究作一综述。

**关键词:**  $\gamma\delta$ T 细胞; 自身免疫病; 调控机制

**中图分类号:** R392.11

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)02-0169-05

自身免疫病(autoimmune disease, AID)是机体对自身抗原产生免疫反应, 进而导致体内组织器官损害的疾病。以受累器官划分, AID 可分为系统性 AID 和器官特异性 AID。许多疾病相继被列为 AID, 例如 SLE、RA、胰岛素依赖性糖尿病(insulin-dependent diabetes, IDD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等。AID 患者血清中多有高浓度的自身抗体, 病变部位有淋巴细胞和浆细胞浸润<sup>[1]</sup>。

近年来,  $\gamma\delta$ T 细胞在感染免疫、肿瘤免疫、AID 中所起的作用受到广泛关注。国内外学者就其作用特点与机制做了大量研究, 发现  $\gamma\delta$ T 细胞能执行复杂的功能, 如免疫监视、免疫调节和发挥免疫效应等作用<sup>[2]</sup>。在 AID 中,  $\gamma\delta$ T 细胞与多种免疫细胞之间存在相互作用, 且这种作用能显著影响疾病的发生与发展, 已越来越受到人们的重视。 $\gamma\delta$ T 细胞还参与对多种免疫细胞的调控, 了解相关调控机制将有助于研究者找到治疗 AID 的作用靶点。

## 1 $\gamma\delta$ T 细胞概述

T 淋巴细胞依据其表面的 TCR 可分为两大类:  $\alpha\beta$ T 细胞和  $\gamma\delta$ T 细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞是一种表型和功能独特的 T 淋巴细胞亚群, 绝大多数为  $CD4^-CD8^-$  T 淋巴细胞。健康成人外周血中  $\gamma\delta$ T 细胞数

量占 T 淋巴细胞群的(1~10)%, 主要分布于黏膜及上皮组织, 是固有免疫和适应性免疫的桥梁<sup>[3]</sup>。 $\gamma\delta$ T 细胞的活化不受 MHC 限制, 可直接识别多种非肽抗原并产生免疫应答。

$\gamma\delta$ TCR 由  $\gamma$  链和  $\delta$  链组成, 可根据  $\delta$  链的表达类型不同将其分为  $V\delta 1$ 、 $V\delta 2$ 、 $V\delta 3$  亚群。根据  $\gamma\delta$ T 细胞的功能也可将其分为  $IL-17^+$   $\gamma\delta$ T 细胞、 $IFN-\gamma^+$   $\gamma\delta$ T 细胞和  $\gamma\delta$ Treg 等。随着研究的不断深入, 有更多的  $\gamma\delta$ T 细胞亚群被发现。

$\gamma\delta$ T 细胞能够通过多种细胞因子与多种细胞发生相互作用, 特别地,  $V\delta 2^+$  T 淋巴细胞亚群具有摄取、处理和提呈抗原并活化初始  $\alpha\beta$ T 细胞的能力。近来研究发现,  $\gamma\delta$ T 细胞在感染免疫、肿瘤免疫以及 AID 中发挥重要作用, 故其受到越来越多的关注。

## 2 $\gamma\delta$ T 细胞与免疫细胞的相互作用在 AID 中的作用

### 2.1 $\gamma\delta$ T 细胞与 T 淋巴细胞亚群的相互作用

2.1.1  $\gamma\delta$ T 细胞与 Th17 的相互作用 Th17 是一种最近被发现的  $CD4^+$  T 淋巴细胞, 主要分泌  $IL-17A$ (即  $IL-17$ )。目前认为, Th17 能促进诸如 RA、SLE、SS、银屑病、1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)和过敏性哮喘等 AID 的发生与发展。Th17 可通过其分泌的细胞因子如  $IL-17$ 、 $IL-22$  致病, 有时也可因 Th17/Treg 比例失调致病。在 T1D 中, Th17 还能引起效应 T 淋巴细胞与 Treg 比例的失衡并进一步加剧 T1D 的发展<sup>[4]</sup>。

近些年来,  $\gamma\delta$ T 细胞与 Th17 之间的相互作用受到越来越多的关注, 且这种作用常能影响 AID

收稿日期: 2017-09-27

基金项目: 国家自然科学基金(81373208; 81771731); 上海交通大学医学院 15 级 RBL 项目

作者简介: 陈芳倩(1996—), 女, 临床医学八年制本科生; 毛梦寒(1996—), 女, 临床医学八年制本科生

通信作者: 陈广洁(E-mail: guangjie\_chen@163.com)

的病程。

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患者的外周血中 Th17 比例增加且与  $\gamma\delta$ T 细胞数量呈正相关,提示  $\gamma\delta$ T 细胞可能对 Th17 有免疫调节作用。另外,AR 患者外周血中 IL-17 的量与  $\gamma\delta$ T 细胞数量呈正相关,而与 Th17 无相关性,提示 AR 患者外周血中 IL-17 可能主要由  $\gamma\delta$ T 细胞产生<sup>[5]</sup>。

Wu 等<sup>[6]</sup>在体外实验中发现,  $V\delta 2^+$   $\gamma\delta$ T 细胞能够通过直接接触和分泌 IFN- $\gamma$  的方式抑制 Th17 相关细胞因子的产生。

Roark 等<sup>[7]</sup>则发现,在均注射完全弗氏佐剂的情况下,注射抗 V $\gamma 4$  单克隆抗体的实验组小鼠与对照组小鼠相比,其淋巴结中分泌 IL-17 的  $\alpha\beta$ T 细胞数量显著减少,甚至少于对照组的一半。有趣的是,实验组绝大多数的指标都较对照组低,但 IL-6 $^+$   $\alpha\beta$ T 细胞数量却较对照组有显著提高,已知 IL-6 对促进 Th17  $\alpha\beta$ T 细胞而非 IL-17 $^+$   $\gamma\delta$ T 细胞的分化有重要作用,因而提示 V $\gamma 4$ V $\delta 4^+$  T 细胞可通过影响 IL-6 的分泌量进一步影响 Th17  $\alpha\beta$ T 细胞的分化,进而影响炎症反应的进程。

后葡萄膜炎是一组累及脉络膜、视网膜、视网膜血管和玻璃体的炎症性疾病,实验室常用的后葡萄膜炎动物模型为实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠模型。Peng 等<sup>[8]</sup>发现在光感受器间维生素 A 类结合蛋白(interphotoreceptor retinoid-binding protein, IRBP)诱导建立的 EAU 模型中,针对 IRBP 的 IL-17 $^+$  自身反应性 T 淋巴细胞在小鼠发病过程中发挥重要作用。Nian 等<sup>[9]</sup>发现 IL-17 $^+$  自身反应性 T 淋巴细胞的作用强度与  $\gamma\delta$ T 细胞在反应性 T 淋巴细胞中的比例显著相关。 $\gamma\delta$ T 细胞在反应性 T 淋巴细胞中比例的增加还可促进 IL-17 $^+$   $\alpha\beta$ T 细胞的扩增,但更高比例的  $\gamma\delta$ T 细胞却会抑制 IL-17 $^+$   $\alpha\beta$ T 细胞增殖。Cui 等<sup>[10]</sup>又发现混合致葡萄膜炎  $\gamma\delta$ T 细胞和致葡萄膜炎  $\alpha\beta$ T 细胞与单独纯化的致葡萄膜炎  $\gamma\delta$ T 细胞或致葡萄膜炎  $\alpha\beta$ T 细胞相比,能产生更多的 IL-17 且诱导 EAU 的能力更强,说明两者之间存在相互作用。进一步的实验证实该相互作用是通过细胞间的直接接触实现的。这种直接接触的具体方式仍未阐明,有可能通过  $\gamma\delta$ T 细胞的抗原提呈作用实现。

2.1.2  $\gamma\delta$ T 细胞与 Treg 的相互作用 Treg 在 AID 中主要通过以下 4 个途径发挥抑制作用<sup>[11]</sup>:

(1)分泌细胞因子;(2)促进细胞裂解、凋亡;(3)干扰细胞代谢;(4)调节 DC 的成熟与/或功能。研究人员发现,在多种疾病的小鼠模型中  $\gamma\delta$ T 细胞与 Treg 之间存在相互作用并影响疾病的发生与发展。

Gonçalves-Sousa 等<sup>[12]</sup>发现 nTreg 能显著抑制  $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒作用和分泌功能,且抑制作用与两者的比例相关。体外实验发现 nTreg 不仅能抑制  $\gamma\delta$ T 细胞增殖,甚至对活化的  $\gamma\delta$ T 细胞的体积也有影响。进一步的研究则证实了 nTreg 对  $\gamma\delta$ T 细胞的抑制作用是通过细胞间直接接触的方式实现的,且加入抗糖皮质激素诱导肿瘤坏死因子受体相关蛋白(glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein, GITR)的抗体后,这种抑制作用得到明显削弱; $\gamma\delta$ T 细胞的增殖水平和细胞因子的分泌功能均得到部分恢复。研究者认为 Treg 可能通过直接接触  $\gamma\delta$ T 细胞表面 GITR 进而引起  $\gamma\delta$ T 细胞失能来发挥其抑制作用。

另一方面,在小鼠体内实验中发现,从正常小鼠脾脏和淋巴结中分离出来的大部分  $\gamma\delta$ T 细胞表达 IL-23R,并可通过一种 IL-23 依赖的方式抑制 Treg 的产生及功能,阻止初始 T 淋巴细胞向 Foxp3 $^+$  Treg 转化,进而加剧炎症反应<sup>[13]</sup>。该实验结果也能部分解释 IL-23 在  $\alpha\beta$ T 细胞介导的 AID 早期所发挥的重要作用。

在自身免疫性角膜炎的 B10 小鼠模型中,CD8 $^+$  T 淋巴细胞在炎症发生发展中发挥主要作用。Huang 等<sup>[14]</sup>发现, B10. TCR $\delta^-$  小鼠的 CD8 $^+$   $\alpha\beta$ T 细胞减少,记忆性 CD8 $^+$  T 淋巴细胞比例增加, nTreg 的数量及比例均减少。已知 nTreg 对记忆性 CD8 $^+$  T 淋巴细胞起到抑制作用,因而 B10. TCR $\delta^-$  小鼠较正常小鼠更易发展成自身免疫性角膜炎。进一步实验<sup>[15]</sup>发现 B10. TCR $\delta^-$  小鼠的 Treg 膜表面 IL-2R 表达减少,而 IL-2R 对 CD4 $^+$  Treg 的分化和功能维持起重要作用,因而提示  $\gamma\delta$ T 细胞可能通过促进 CD4 $^+$  Treg 的增殖和分化来抑制自身免疫性角膜炎的发生与发展。

初始 CD4 $^+$  T 淋巴细胞被抗原刺激后可转化为诱导性 Treg(induced Treg, iTreg)。Visperas 等<sup>[16]</sup>发现  $\gamma\delta$ T 细胞缺失的 C57BL/6 小鼠在接受抗原刺激后, iTreg 生成显著增加。鼠  $\gamma\delta$ T 细胞可通过产生 IFN- $\gamma$  抑制 iTreg 的产生。人外周血  $\gamma\delta$ T 细胞也有类似作用。

2.1.3  $\gamma\delta$ T 细胞与其他 T 淋巴细胞的相互作用

在多种主要由 T 淋巴细胞介导的 AID 小鼠模型中,研究者发现  $\gamma\delta$ T 细胞与自身反应性 T 淋巴细胞之间存在着明显的相互作用,这种作用在不同的疾病模型中不尽相同却都对其发展产生影响。

MS 是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)脱髓鞘疾病,最常使用的 MS 动物模型是小鼠 EAE 模型。Ponomarev 等<sup>[17]</sup>发现, EAE 小鼠 CNS 中的  $\gamma\delta$ T 细胞能够抑制自身反应性 T 淋巴细胞的增殖并促进其凋亡,从而发挥抑制炎症反应进而促进急性 EAE 病情恢复的作用。研究表明  $\gamma\delta$ T 细胞促自身反应性 T 淋巴细胞凋亡的功能是通过 2 个细胞表面 FasL 和 Fas 的结合实现的。也有研究显示相反的实验结果。Wang 等<sup>[18]</sup>发现在由髓鞘少突胶质细胞糖蛋白诱导的 EAE 小鼠模型中,  $\gamma\delta$ T 细胞并非介导炎症的主要细胞,但其可分泌 IL-15 诱导 CD44<sup>hi</sup> 记忆性 T 淋巴细胞的产生,而 CD44<sup>hi</sup> 记忆性 T 淋巴细胞则会进一步转化为 IL-17<sup>+</sup> Th17 并加剧 EAE。Blink 等<sup>[19]</sup>则发现,运用抗  $\gamma\delta$ T 细胞 TCR 的单克隆抗体能使细胞活化且下调 TCR 的表达。用抗 V $\gamma$ 4 单克隆抗体治疗后小鼠的 EAE 症状加重,而抗 V $\gamma$ 1 抗体治疗后小鼠的症状则减轻。进一步发现 V $\gamma$ 4<sup>+</sup> 细胞亚群能产生包括 IL-17 在内的多种促炎因子,而 V $\gamma$ 1<sup>+</sup> 细胞亚群则产生 CCR5 配体,进而促进 Treg 分化发挥免疫抑制作用。关于  $\gamma\delta$ T 细胞在 EAE 小鼠模型中发挥的作用,出现 2 种不同的研究结论可能与病变处于不同时期、研究的  $\gamma\delta$ T 细胞亚群不同、 $\gamma\delta$ T 细胞在致病过程中的重要性以及建立小鼠模型的方式不同等有关。

Markle 等<sup>[20]</sup>发现 CD27<sup>-</sup> CD44<sup>hi</sup> IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞通过与  $\alpha\beta$ T 细胞相互作用诱导 T1D 的发生,中和体内的 IL-17 可以抑制 IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞的致病作用。

**2.2  $\gamma\delta$ T 细胞与破骨细胞的相互作用** 破骨细胞在 RA 骨破坏中发挥关键作用<sup>[21]</sup>,其作用过程主要包括:破骨前体细胞的迁移、分化及破骨细胞的重吸收。研究发现  $\gamma\delta$ T 细胞与 IL-17 能够间接刺激破骨细胞和基质细胞表达 NE- $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand, RANKL),从而促进破骨细胞的增殖。在 CIA 小鼠模型中已经证实  $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17 的主要来源<sup>[22]</sup>,故  $\gamma\delta$ T 细胞可能通过促进破骨细胞的增殖造成 CIA 小鼠关节破损而促进小鼠病情发展。

Pöllinger 等<sup>[23]</sup>利用 CIA 小鼠模型证明抗 IL-17 抗体治疗可下调关节中破骨细胞的数量并改善 CIA 小鼠的骨破坏情况。Pappalardo 等<sup>[24]</sup>发现,用抗 CD3/CD28 抗体活化体外实验中纯化的人  $\gamma\delta$ T 细胞后,其分泌大量 IFN- $\gamma$  而 IL-17 的分泌水平较低,且 IFN- $\gamma$  抑制破骨细胞形成所需的 NE- $\kappa$ B 受体活化因子(receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B, RANK)信号,发挥抑制破骨细胞发生以及重吸收的作用。有假说认为 IFN- $\gamma$  能够通过刺激破骨细胞凋亡以及减少 RANKL 和 c-Fms 的表达来发挥作用。之后的研究<sup>[25]</sup>发现 RA 患者破骨细胞分泌的趋化因子能够将  $\gamma\delta$ T 细胞招募至患者滑膜及滑液的炎症病灶。在关节微环境中,破骨细胞能够通过分泌刺激因子如 RA 患者的滑膜炎病灶中丰富的 TNF- $\alpha$  影响  $\gamma\delta$ T 细胞的功能,且不需与  $\gamma\delta$ T 细胞直接接触。破骨细胞与  $\gamma\delta$ T 细胞之间的直接接触利于后者存活,尽管其机制尚未阐明,但近来有研究发现,在 CIA 小鼠模型中使用抗 CD28 抗体后能明显抑制  $\gamma\delta$ T 细胞增殖,提示该作用可能与  $\gamma\delta$ T 细胞表面的 CD28 有关<sup>[26]</sup>。

**2.3  $\gamma\delta$ T 细胞与其他细胞的相互作用**  $\gamma\delta$ T 细胞除与上述细胞之间存在相互作用外,在多种 AID 中亦与其他多种细胞之间有相互作用。

浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC, pDC)是连接固有免疫和适应性免疫的重要桥梁。Presti 等<sup>[27]</sup>发现,与离子霉素、丙二醇甲醚醋酸酯刺激相比,尽管活化的 pDC 诱导 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  量极少,但其可诱导 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 细胞选择性分泌大量 IL-17,而离子霉素或丙二醇甲醚醋酸酯刺激均不能诱导 V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 细胞产生 IL-17。

Do 等<sup>[28]</sup>发现 TCR $\beta^{-/-}$  小鼠较 TCR $\delta^{-/-}$  小鼠更易发生由 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的结肠炎。研究者将  $\gamma\delta$ T 细胞与 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞共同注入 TCR $\delta^{-/-}$  小鼠后,其短期内即发展出严重的结肠炎,并且这种情况仅在注入 IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞后才出现,注入 IL-17<sup>-</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞时不出现。进一步的实验表明,IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞可能通过分泌 IL-17 诱导 DC 分泌 IL-6、IL-23 等细胞因子间接促进 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向 Th17 分化而加剧炎症反应。Kashem 等<sup>[29]</sup>则发现在白色念珠菌感染中,皮肤的痛觉神经元能够直接对病原体产生应答,诱导 CD131b<sup>+</sup> 真皮内树突状细胞(dermal dendritic cell, dDC)分泌 IL-23,所生成的 IL-23 又能进一

步促进皮肤  $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17, 并在皮肤抗感染免疫中发挥重要作用。

脑出血后继发脑损伤的最主要原因是炎症损伤。Zhong 等<sup>[30]</sup>研究表明血肿部位的血红蛋白可以通过诱导浸润巨噬细胞表达 TLR2/4 异二聚体而上调 IL-23 的产生。上调的 IL-23 激活  $\gamma\delta$ T 细胞产生促炎因子 IL-17, 从而加剧小鼠脑部水肿和神经功能损害。

大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是指主动脉及其主要分支和肺动脉的慢性非特异性炎症性疾病, 多数学者认为是 AID。 $\gamma\delta$ T 细胞可通过释放穿孔素损伤内皮细胞<sup>[31]</sup>, 或与该病的发生有关。

最近, Corpuz 等<sup>[32]</sup>发现 IL-2 在使 IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T 细胞扩增的同时, 通过下调  $\gamma\delta$ T-17 细胞的 IL-7R 表达缩短  $\gamma\delta$ T-17 细胞的生命。IL-2 可能下调  $\gamma\delta$ T-17 细胞的固有免疫反应, 直到产生 IL-2 的适应性免疫细胞到达炎症部位。

### 3 结语

有关  $\gamma\delta$ T 细胞的研究起步较晚且其占外周血淋巴细胞群比例很低, 因而相关作用机制仍未完全阐明。但近年来研究发现,  $\gamma\delta$ T 细胞能分泌多种细胞因子如 IL-17、IFN- $\gamma$ 、IL-12 等, 亦在多种 AID 的发生与发展中发挥重要作用。因此,  $\gamma\delta$ T 细胞的功能和作用机制值得进一步研究, 可能为 AID 的治疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] 仲人前, 耿红莲. 自身免疫性疾病实验室诊断进展[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(8): 867-869.
- [2] Paul S, Shilpi, Lal G. Role of gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells in autoimmunity[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(2): 259-271.
- [3] Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. Gammadelta T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(7): 467-478.
- [4] Singh RP, Hasan S, Sharma S, *et al.* Th17 cells in inflammation and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(12): 1174-1181.
- [5] 黄雪琨, 杨钦泰, 陈玉莲, 等.  $\gamma\delta$ T 细胞和 Th17 细胞在变应性鼻炎患者外周血中的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(10): 1069-1071.
- [6] Wu X, Zhang JY, Huang A, *et al.* Decreased V $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T cells associated with liver damage by regulation of Th17 response in patients with chronic hepatitis B[J]. J Infect Dis, 2013, 208(8): 1294-1304.
- [7] Roark CL, Huang Y, Jin N, *et al.* A canonical V $\gamma$ 4V $\delta$ 4<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T cell population with distinct stimulation requirements which promotes the Th17 response[J]. Immunol Res, 2013, 55(1-3): 217-230.
- [8] Peng Y, Han G, Shao H, *et al.* Characterization of IL-17<sup>+</sup> interphotoreceptor retinoid-binding protein-specific T cells in experimental autoimmune uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(9): 4153-4161.
- [9] Nian H, Shao H, Zhang G, *et al.* Regulatory effect of gammadelta T cells on IL-17<sup>+</sup> uveitogenic T cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(9): 4661-4667.
- [10] Cui Y, Shao H, Lan C, *et al.* Major role of gamma delta T cells in the generation of IL-17<sup>+</sup> uveitogenic T cells[J]. J Immunol, 2009, 183(1): 560-567.
- [11] Lourenço EV, La Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2011, 44(1): 33-42.
- [12] Gonçalves-Sousa N, Ribot JC, deBarros A, *et al.* Inhibition of murine gammadelta lymphocyte expansion and effector function by regulatory alphabeta T cells is cell-contact-dependent and sensitive to GITR modulation[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(1): 61-70.
- [13] Petermann F, Rothhammer V, Claussen MC, *et al.*  $\gamma\delta$ T cells enhance autoimmunity by restraining regulatory T cell responses via an interleukin-23-dependent mechanism[J]. Immunity, 2010, 33(3): 351-363.
- [14] Huang Y, Yang Z, Huang C, *et al.*  $\gamma\delta$ T cell-dependent regulatory T cells prevent the development of autoimmune keratitis[J]. J Immunol, 2015, 195(12): 5572-5581.
- [15] Weist BM, Kurd N, Boussier J, *et al.* Thymic regulatory T cell niche size is dictated by limiting IL-2 from antigen-bearing dendritic cells and feedback competition[J]. Nat Immunol, 2015, 16(6): 635-641.
- [16] Visperas A, Shen B, Min B.  $\gamma\delta$ T cells restrain extrathymic development of Foxp3<sup>+</sup>-inducible regulatory T cells via IFN- $\gamma$ [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(8): 2448-2456.
- [17] Ponomarev ED, Dittel BN. Gamma delta T cells regulate the extent and duration of inflammation in the central nervous system by a Fas ligand-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2005, 174(8): 4678-4687.
- [18] Wang X, Wei Y, Liu X, *et al.* IL-15-secreting  $\gamma\delta$ T cells induce memory T cells in experimental allergic encephalomyelitis (EAE) mice[J]. Mol Immunol, 2015, 66(2): 402-408.
- [19] Blink SE, Caldis MW, Goings GE, *et al.*  $\gamma\delta$ T cell subsets play opposing roles in regulating experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Cell Immunol, 2014, 290(1): 39-51.
- [20] Markle JG, Mortin-Toth S, Wong AS, *et al.*  $\gamma\delta$ T cells are essential effectors of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse model[J]. J Immunol, 2013, 190(11): 5392-5401.
- [21] Binder NB, Puchner A, Niederreiter B, *et al.* Tumor necrosis factor-inhibiting therapy preferentially targets bone destruction but not synovial inflammation in a tumor necrosis factor-driven model of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(3): 608-617.

- [22] Ito Y, Usui T, Kobayashi S, *et al.* Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(8): 2294-2303.
- [23] Pöllinger B, Junt T, Metzler B, *et al.* Th17 cells, not IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans [J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2602-2612.
- [24] Pappalardo A, Thompson K. Activated  $\gamma\delta$ T cells inhibit osteoclast differentiation and resorptive activity *in vitro* [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 174(2): 281-291.
- [25] Pappalardo A, Thompson K. Novel immunostimulatory effects of osteoclasts and macrophages on human  $\gamma\delta$ T cells[J]. *Bone*, 2015, 71: 180-188.
- [26] Ribot JC, Debarros A, Mancio-Silva L, *et al.* B7-CD28 co-stimulatory signals control the survival and proliferation of murine and human  $\gamma\delta$  T cells via IL-2 production[J]. *J Immunol*, 2012, 189(3): 1202-1208.
- [27] Presti EL, Caccamo N, Orlando V, *et al.* Activation and selective IL-17 response of human V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T lymphocytes by TLR-activated plasmacytoid dendritic cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 60896-60905.
- [28] Do JS, Visperas A, Dong C, *et al.* Cutting edge: Generation of colitogenic Th17 CD4 T cells is enhanced by IL-17<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ T cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(8): 4546-4550.
- [29] Kashem SW, Riedl MS, Yao C, *et al.* Nociceptive sensory fibers drive interleukin-23 production from CD301b<sup>+</sup> dermal dendritic cells and drive protective cutaneous immunity[J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 515-526.
- [30] Zhong Q, Zhou K, Liang QL, *et al.* Interleukin-23 secreted by activated macrophages drives  $\gamma\delta$ T cell production of interleukin-17 to aggravate secondary injury after intracerebral hemorrhage[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(10): e004340.
- [31] Bank I, Marcu-Malina V. Quantitative peripheral blood perturbations of  $\gamma\delta$ T cells in human disease and their clinical implications[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2014, 47(3): 311-333.
- [32] Corpuz TM, Vazquez-Lombardi R, Luong JK, *et al.* IL-2 shapes the survival and plasticity of IL-17-producing  $\gamma\delta$ T cells [J]. *J Immunol*, 2017, 199(7): 2366-2376.

(上接第 168 页)

- [29] Ganesan AP, Johansson M, Ruffell B, *et al.* Tumor-infiltrating regulatory T cells inhibit endogenous cytotoxic T cell responses to lung adenocarcinoma[J]. *J Immunol*, 2013, 191(4): 2009-2017.
- [30] Singer M, Wang C, Cong L, *et al.* A distinct gene module for dysfunction uncoupled from activation in tumor-infiltrating T cells[J]. *Cell*, 2016, 166: 1500-1511.
- [31] Hall ML, Mullinax J, Royster E, *et al.* Expansion and characterization of tumor-infiltrating lymphocytes from human sarcoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(S2): p19.
- [32] Schwartzentruber DJ, Hom SS, Dadmarz R, *et al.* In vitro predictors of therapeutic response in melanoma patients receiving tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(7): 1475-1483.
- [33] Liu H, Zhang T, Ye J, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte predict response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(10): 1849-1856.
- [34] 张毅, 赖百塘, 李世业, 等. 肺癌浸润淋巴细胞的分离及增殖研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2000, 3(6): 441-444.
- [35] Perrot I, Blanchard D, Freymond N, *et al.* Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 2763-2769.
- [36] 江珊珊, 唐艳, 潘科, 等. 肝癌肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)体外扩增及特性研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(7): 970-975.
- [37] 时晓东, 李彪如, 童善庆, 等. 胃肠道肿瘤取材的 TIL 细胞的得率和活力[J]. *上海第二医科大学学报*, 1995(2): 159-162.
- [38] Tao L, Xiu D, Yuan C, *et al.* The predictive value and role of stromal tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(4): 296-305.
- [39] Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, *et al.* Prognostic implications of tumor-infiltrating Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45: 285-293.
- [40] Antony PA, Piccirillo CA, Akpınarlı A, *et al.* CD8<sup>+</sup> T cell immunity against a tumor/self-antigen is augmented by CD4<sup>+</sup> T helper cells and hindered by naturally occurring T regulatory cells[J]. *J Immunol*, 2005, 174(5): 2591-2601.
- [41] Gros A, Parkhurst MR, Tran E, *et al.* Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 443-448.
- [42] Zheng CH, Zheng LT, Yoo JK, *et al.* Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing [J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1342-1356.
- [43] 閻彪, 吴霞. PD-1/PD-L1 阻断治疗及其疗效预测研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2018, 38(3): 261-265.