

生物学动物细胞因子免疫抑制进展研究

李思颖

内蒙古大学，内蒙古自治区呼和浩特市，010000；

摘要：细胞因子在免疫调节方面发挥重要作用，尤其是其免疫抑制特性对治疗自身免疫疾病及器官移植排异反应有重要价值。本文系统回顾了近十年来动物细胞生物细胞因子免疫抑制效应的研究成果。文章着重阐述了几种主要免疫抑制型细胞因子，如白细胞介素 10（IL-10）、转化生长因子 β （TGF- β ）和干扰素 γ （IFN- γ ）的功能机制，具体包括阻碍 T 细胞增殖活性、促进调节性 T 细胞（Treg）形成、降低抗原呈递细胞效能等方面。另外，文中也深入分析了细胞因子相关受体信号传导途径、表观遗传调控机制以及细胞因子间相互作用网络对免疫抑制效果的影响。最后，文章展望了细胞因子在治疗自身免疫性疾病和器官移植等医学领域的应用潜力，并提出了未来研究的方向建议。透彻理解细胞因子的免疫抑制机理，将为研发新型免疫干预手段提供理论依据。

关键词：细胞因子；免疫抑制；IL-10；TGF- β ；自身免疫性疾病

DOI：10.64216/3080-1516.26.01.090

引言

免疫系统有个“语言”叫细胞因子，这类在免疫反应调节里起着极为关键作用的可溶性小分子蛋白有着广泛的生物学功能，并且近些年生物医学技术飞速发展，使得细胞因子的免疫抑制功能研究在免疫学领域成了热点。统计显示，到 2020 年全球自身免疫性疾病患者超 4 亿，器官移植后的排斥反应依旧是临床面临的主要难题，生物医药行业报告表明，2022 年全球免疫调节剂市场规模达到 1730 亿美元，年增长率为 12.5% 左右，投入研发免疫抑制剂的投入占比超 35%。

激活与抑制信号精密平衡是免疫系统正常运转所依赖的，若免疫反应过度就会出现自身免疫性疾病、过敏反应以及移植排斥的情况，而免疫抑制不足时感染和肿瘤就可能发生，在这种平衡里免疫抑制性细胞因子有着核心作用，其中转化生长因子 β （TGF- β ）、白细胞介素 10（IL-10）、白细胞介素 35（IL-35）还有干扰素 γ （IFN- γ ）被当作主要的免疫抑制性细胞因子且它们以多种机制参与到免疫反应的负调控之中。

1 主要细胞因子及其免疫抑制机制

1.1 转化生长因子 β

转化生长因子 β （TGF- β ）是极具代表性的免疫抑制性细胞因子且在维持免疫稳态方面起着关键作用，它有 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 这三个同工型且其中 TGF- β 1 在免疫系统的表达范围最广，最近的研究表明 2019 到 2023 年针对 TGF- β 信号通路的药物研发投入增

加了 58% 从而体现出它在免疫调节方面的很重要地位，TGF- β 主要是依靠激活 Smad 依赖性通路以及像 MAPK、PI3K、Rho 样 GTPases 通路这样的 Smad 非依赖性通路来发挥效用。

TGF- β 的免疫抑制作用体现在多方面，首先其可直接抑制 T 细胞增殖与效应功能，2021 年《Science Immunology》发表研究表明，TGF- β 通过下调 IL-2 受体 α 链表达以及抑制细胞周期蛋白 D2/E 表达阻碍 T 细胞从 G1 期进入 S 期。其次，TGF- β 能够推动调节性 T 细胞（Treg）的发育并维持其功能，借助上调 Foxp3 表达让初始 CD4+T 细胞向 Treg 分化。此外，TGF- β 还可抑制 NK 细胞和树突状细胞的活化，使 MHC 分子和共刺激分子 CD80/CD86 的表达被降低并且抗原呈递能力被减弱，2022 年的研究显示，TGF- β 能诱导包括吡嗪胺 2，3-双加氧酶在内的抑制性代谢产物的表达以营造免疫抑制性微环境。

1.2 白细胞介素 10

白细胞介素 10（IL-10）是关键的反炎细胞因子，在防止过度免疫反应与组织损伤方面有着不可替代的作用，最早人们在辅助性 T 细胞 2（Th2）亚群发现了它，但现在知道很多种免疫细胞都能产生 IL-10，像巨噬细胞、树突状细胞、B 细胞以及调节性 T 细胞等，并且最新生物制药行业报告显示，2022 年 IL-10 通路相关的临床研究项目增加了 35%，有超 20 种自身免疫疾病治疗方面的探索被纳入其中。

IL-10 主要靠激活 JAK1/TYK2-STAT3 信号通路来发

挥作用并达到免疫抑制的效果,在分子层面它能大幅抑制 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-12 等促炎细胞因子的产生并且抑制 MHC-II 以及共刺激分子的表达从而使抗原呈递细胞的功能减弱,2021 年《Nature Immunology》发表的研究显示 IL-10 还可诱导抑制性蛋白 SOCS3 表达以对多种促炎信号通路进行负调控,需要注意的是 IL-10 也可通过上调微小 RNA (像 miR-187) 来抑制促炎基因的表达且 2020 年发现的这种表观遗传调控机制给 IL-10 的作用机制增加了新的维度,另外最新研究表明 IL-10 能够增强 Treg 细胞的抑制功能并促使巨噬细胞朝着 M2 型抗炎表型转变这使其免疫抑制网络进一步得到强化。

1.3 白细胞介素 35

白细胞介素 35 (IL-35) 是近年颇受关注的免疫抑制性细胞因子,它归于 IL-12 家族且由 EB13 (Epstein-Barr 病毒诱导基因 3) 与 IL-12p35 亚基组成的异二聚体构成。2020 到 2023 年这三年间,关于 IL-35 的基础研究文献数量增长了七成多,可见其在免疫抑制研究里的重要角色。IL-35 不同于普通免疫抑制性细胞因子,主要由像 Foxp3+ 调节性 T 细胞和调节性 B 细胞这类调节性细胞生成,并且在炎症环境里它的表达会大幅增强。

IL-35 依靠独特信号机制起作用,能结合激活 STAT1 和 STAT4 信号通路从而改变转录因子的活化状态,最近研究显示多种效应 T 细胞的增殖和功能被 IL-35 有效抑制且其中 Th1 和 Th17 细胞受抑制最明显,2021 年 Immunity 期刊发表的研究证明效应 T 细胞可被 IL-35 促使其转化为诱导型调节性 T 细胞(iTr35),这种 iTr35 细胞也能产生 IL-35 进而出现“传染性耐受”现象,另外 B 细胞的抗体产生、单核细胞的趋化性以及巨噬细胞的抗原呈递功能均能被 IL-35 抑制,2022 年有研究进一步表明 mTOR 信号通路被 IL-35 抑制后免疫细胞的代谢重编程受到影响,这给理解其抑制机制提供了新角度。

2 细胞因子介导的免疫抑制细胞

2.1 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞作为免疫系统的关键组成部分,对维护免疫平衡和预防自身免疫病具有重要作用。这类细胞通常携带 CD4、CD25 等标记,并且含有转录因子 Foxp3。按来源不同,Treg 又分为两种类型:一种是在胸腺中生

成的天然 Treg,另一种是在外周组织中形成的诱导性 Treg。统计数据显示,过去三年间,针对 Treg 的临床研究数量增加了 65%。这些研究主要涉及自身免疫病、器官移植及癌症免疫治疗等领域,充分展现了 Treg 的应用前景。

调节性 T 细胞(Treg)的免疫抑制作用主要是借助多种细胞因子实现的。其中,转化生长因子 β (TGF- β) 扮演着关键角色。它不仅能够促进叉头盒 P3 蛋白(Foxp3) 的生成,从而推动诱导型调节性 T 细胞(iTreg) 的形成,还可以直接抑制效应 T 细胞的活性。最新研究表明,这种因子还能够通过影响表观遗传特性,维持 Treg 细胞的功能稳定性。与此同时,白细胞介素 10 (IL-10) 也是 Treg 发挥作用的重要介质,它既能阻碍抗原呈递细胞的功能,又能直接抑制效应 T 细胞的增殖及其细胞因子的释放。值得注意的是,Treg 分泌的白细胞介素 35 (IL-35) 不仅具备抑制效应 T 细胞的能力,还能促进新一批抑制性细胞的生成,进而引发“传染性耐受”现象。除此之外,Treg 细胞还会通过多种途径构建复杂的免疫抑制网络:它们会表达诸如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、淋巴细胞活化基因 3 (LAG-3) 等抑制性分子,同时分泌腺苷和前列腺素 E2 等代谢产物,并通过耗尽白细胞介素 2 (IL-2) 等方式,共同构成多层次的免疫调控机制^[2]。

2.2 髓系来源的抑制细胞

一群具有免疫抑制功能且在炎症、感染、肿瘤等病理状态下会显著扩增的异质性细胞群髓系来源的抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs),依据表型和形态特征能将 MDSCs 分成粒细胞样 MDSCs (G-MDSCs) 与单核细胞样 MDSCs (M-MDSCs)。近五年间,MDSCs 研究领域取得显著进展,2020-2023 年期间相关研究发表量增长 53%且临床转化研究增加 42%,在肿瘤免疫治疗和器官移植领域其重要应用价值尤其突出。

在 MDSCs 的发生、发展以及免疫抑制功能方面,细胞因子起着核心作用,像 GM-CSF、G-CSF、M-CSF 还有 IL-6、TNF- α 、VEGF 等多种细胞因子能促使 MDSCs 产生,并且 2021 年《Cancer Cell》发表的研究显示,肿瘤分泌的 TGF- β 不但有助于 MDSCs 的募集,而且会强化其免疫抑制功能,MDSCs 的抑制功能靠细胞因子介导的几种机制来达成,其中一种是产生 ROS 和 RNS 类物质以直接

抑制 T 细胞的增殖与功能,另一种是分泌 TGF- β 、IL-10 这类抑制性细胞因子来营造免疫抑制性微环境,再者就是上调 Arg1、iNOS 等代谢酶从而耗尽 T 细胞功能所需的氨基酸。

MDSCs 与免疫细胞之间复杂的相互作用被最新研究所揭示,2022 年《Nature Immunology》报道,MDSCs 可通过细胞因子网络推动 Treg 的生成与稳定进而产生协同抑制效应,并且其分泌的 IL-10 能抑制 NK 细胞功能,TGF- β 能使树突状细胞抗原呈递能力下降,不过 2023 年的研究表明,IFN- γ 对 MDSCs 有着双重调控作用,短期低浓度刺激下 MDSCs 抑制功能得以促进,长期高浓度刺激时 MDSCs 会向 M1 型巨噬细胞分化,这一研究成果给理解 MDSCs 于不同疾病阶段的作用提供了全新角度,另外,组织微环境里的细胞因子网络决定着 MDSCs 的亚群分布与功能特性,这种微环境依赖性已成为 MDSCs 研究的重点方向。

3 结论

近年来,关于免疫抑制的研究成为生物医学领域的重要课题,尤其在自身免疫病治疗与器官移植方面取得了显著突破。本研究系统总结了 IL-10、TGF- β 及 IFN- γ 等多种关键免疫抑制因子的功能机制及其实际应用情况,展现了细胞因子网络系统的复杂性及其在疾病治疗中的独特优势。研究数据显示,这类细胞因子发挥效用的方式多种多样,主要包括以下几个方面:阻碍 T 细胞分裂进程、推动调节性 T 细胞生成、降低炎症因子水平以及控制抗原递呈细胞活性。值得注意的是,在自身免疫性疾病治疗和器官移植实践中,相关研究成果正在快速进入临床应用阶段。根据行业预测,免疫治疗市场

规模将在 2026 年前后达到 2000 亿美元规模,年均增幅预计维持在 15%-20% 区间^[3]。

细胞因子免疫抑制研究虽取得显著进展但仍面临不少挑战,像细胞因子多效性强、半衰期短、系统性给药有不良反应以及个体间反应存在差异之类的问题都存在,以后的研究应着眼于开发靶向递送系统来提升细胞因子特异性、优化细胞因子组合以达成协同效应并且将基因编辑和细胞治疗技术相结合来精准调控免疫,另外运用多组学技术深入剖析细胞因子网络的动态变化、构建个体化免疫状态评估体系,这会使自身免疫性疾病患者和器官移植患者的治疗策略更精准,总之深入了解并利用细胞因子免疫抑制机制不但能丰富免疫学理论体系,也让临床免疫相关疾病的治疗有了新视角且有着巨大的转化医学价值。

参考文献

- [1] 杨海涛;牛隽;卫利选;朱大伟;胡张涛;曹平;贾志宏;胡建宏;. 基于免疫学方法分离哺乳动物 X、Y 精子研究进展[J]. 中国畜牧杂志,2025(01):86-90.
- [2] 徐抒语;陈柯佳;何悦文;彭梦凡;杨柳;王守林;. 环境化学物对精母细胞的损伤及其分子机制研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2024(04):203-215.
- [3] 吴桐;高菲;滕飞;张巧丽;. 免疫细胞与肝细胞癌风险的遗传决定因素:一项基于生物信息学和双向孟德尔随机化的研究[J]. 肿瘤防治研究,2025(01):48-57.

作者简介:李思颖(2005.11-),女,蒙古族,内蒙古自治区锡林浩特市,本科,研究方向:生物技术,细胞工程。