

Foxp3+ 调节性 T 细胞与心肌缺血再灌注损伤概述

李俊霖¹ 韩虎魁² 程攀科^{1,2} 李刚^{1,2} 陶剑虹^{1,2}

(1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 电子科技大学附属医院 四川省医学科学院·四川省人民医院 心血管内科, 四川 成都 610072)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤与心肌梗死的面积密切相关, 减少心肌缺血再灌注损伤有助于改善心肌梗死患者的预后。炎症在心肌缺血再灌注损伤中发挥重要作用。及时消除炎症渗入, 将炎症反应和修复反应在空间上限制在心肌梗死区, 是实现梗死区最佳愈合的关键。Foxp3+ 调节性 T 细胞参与调节各种生理和病理的免疫炎症反应。心肌梗死后, Foxp3+ 调节性 T 细胞可促进心肌组织的再生和修复, 加速心肌梗死的恢复过程。现系统综述 Foxp3+ 调节性 T 细胞在心肌缺血再灌注损伤中的作用, 旨在深入了解 Foxp3+ 调节性 T 细胞的功能, 这可能有助于设计有效的方法来控制免疫反应, 为心肌梗死提供新的潜在治疗方案。

【关键词】 调节性 T 细胞; 心肌缺血再灌注损伤; Foxp3; 免疫反应

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.015

Overview of Foxp3+ Regulatory T Cells and Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

LI Junlin¹, HAN Hukui², CHENG Panke^{1,2}, LI Gang^{1,2}, TAO Jianhong^{1,2}

(1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China)

【Abstract】 The final area of myocardial infarction is closely related to myocardial ischemia reperfusion injury. Reducing myocardial ischemia reperfusion injury can improve the prognosis of myocardial infarction patients. Inflammation plays an important role in myocardial ischemia reperfusion injury. Timely elimination of inflammatory infiltration and spatially limiting the inflammatory and reparative reactions to the myocardial infarction area is the key to achieving optimal healing of the infarction area. Foxp3+ regulatory T cells participate in regulating various physiological and pathological immune-inflammatory reactions. After myocardial infarction, Foxp3+ regulatory T cells can promote the regeneration and repair of myocardial tissue, accelerating the healing process of myocardial infarction. This article provides a systematic review of the role of Foxp3+ regulatory T cells in myocardial ischemia reperfusion injury, aiming to deepen our understanding of their functions. This may help design effective methods to control immune reactions and provide new potential treatment options for myocardial infarction.

【Key words】 Regulatory T cell; Myocardial ischemia reperfusion injury; Foxp3; Immune response

随着社会发展, 心血管疾病危险因素对居民健康的影响日益显著。虽然心肌梗死的治疗方式在过去几十年间得到了迅速发展, 但中国急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 的死亡率仍呈总体上升趋势^[1]。早期溶栓或介入治疗是目前减少心肌梗死面积和改善临床结果最有效的方法, 但再灌注可能造成心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。因此, 亟需寻找新的治疗方

法以缩小心肌梗死面积、保护左心室收缩功能、预防心力衰竭的发生, 提高再灌注 AMI 患者的生存率。MIRI 与局部炎症微环境密切相关。随着对免疫学和炎症反应的深入研究, 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 因在各种疾病中具有调节免疫和促进康复的作用, 受到了人们的广泛关注。叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, Foxp3) 是叉状头转录因子家族中的一个成员, 在 Treg 的发育和发挥功能中起关键

基金项目: 国家自然科学基金 (32000967); 四川省自然科学基金 (2022NSFSC0817, 2022NSFSC0811, 23NSFSC1540, 23NSFSC1541); 四川省人民医院基金 (2020QN01); 四川省干部保健科研项目 (川干保 ZH2022-201); 成都市重点研发支撑计划重大科技应用示范项目 (2021-YF09-00033-SN)

通信作者: 陶剑虹, E-mail: taojh0511@163.com

作用^[2]。Foxp3 + Treg 参与维持免疫平衡和控制炎症。AMI 后, Foxp3 + Treg 可通过抑制炎症和直接保护心肌细胞来防止心室重塑, 改善心脏功能^[3]。因此, 对 Foxp3 + Treg 在 MIRI 中的作用进行综述具有重要的理论和临床意义。

1 MIRI 的定义

AMI 后, 当持续缺血的心肌再次接受血液供应, 可引发各种形式的细胞死亡, 并可能导致冠状动脉微循环的毛细血管破裂和出血等损伤, 这种在缺血组织细胞恢复血流灌注过程中发生的心肌损伤称为 MIRI^[4]。MIRI 会进一步加重心肌缺血性损伤的程度。研究^[5]表明, MIRI 所增加的梗死面积可能占最终心肌梗死面积的 50%。MIRI 可分为 4 种类型, 包括心肌顿抑、无复流现象、再灌注心律失常及致死性再灌注损伤^[6]。其中无复流现象不可逆, 心肌顿抑及再灌注心律失常在一段时间后可恢复。因此, 研究聚焦于致死性再灌注损伤。致死性再灌注损伤与缺血性损伤不同, 再灌注会加重缺血心肌细胞损伤并参与决定心肌梗死的最终面积^[5]。涉及 MIRI 的因素很多, 包括炎症、氧化应激和细胞死亡等。这些因素中, 炎症在诱发和加重损伤中起着重要作用。虽然免疫炎症对于心脏损伤和修复是必需的, 但持续的促炎反应可能导致左心室重塑不良。因此, 及时消除炎症渗入并将炎症反应和修复反应限制在梗死区, 是实现梗死区最佳愈合的关键^[7]。

2 Foxp3 + Treg 的定义及其参与的免疫调节

1970 年, Gershon 和 Kondo^[8] 最初发现 T 细胞不仅可增强免疫反应, 还可抑制免疫反应, 并称之为“抑制性 T 细胞”。直到 2003 年, 有研究^[2] 才确定了 Foxp3 是 Treg 的主要转录调节因子, 在 Treg 的发育和发挥功能中起关键作用。Foxp3 是由 X 染色体编码的叉状头转录因子, 当 Foxp3 编码的转录因子存在遗传缺陷时, 会导致 Treg 缺乏并诱导人类和小鼠的自身免疫和炎症综合征^[9]。

Foxp3 + Treg 占 CD4⁺ T 细胞的 5% ~ 10%, 根据发育部位的不同, Foxp3 + Treg 可分为 3 种主要类型: 胸腺诱导的 Treg、外周诱导的 Treg、体外诱导的 Treg。Foxp3 + Treg 是一把“双刃剑”。它们介导的免疫抑制是负调节炎症反应的重要机制, 在自身免疫性炎症、变态反应、急慢性感染、癌症和代谢性炎症中发挥关键作用^[10]。增加 Foxp3 + Treg 数量或增强其抑制功能可能对治疗自身免疫性疾病和抑制同种异体移植排斥反应有益。然而, 免疫反应的过度抑制同样会维持宿主稳态, 从而增加病原体的存活率, 进而提高病原体生存的长期持久性^[11]。此外, Foxp3 + Treg 介导的

免疫抑制是肿瘤免疫逃逸机制之一, 也是肿瘤免疫疗法的主要障碍^[12]。尽管耗竭 Foxp3 + Treg 可有效唤起小鼠的抗肿瘤免疫力, 但可能对自身免疫产生不利影响^[13]。因此, 在利用 Foxp3 + Treg 作为治疗手段时, 需平衡其作用和不良后果之间的关系。

3 Foxp3 + Treg 与 MIRI

心肌再灌注治疗是目前减少心肌梗死面积和改善临床结果最有效的方式。然而, MIRI 削弱了再灌注治疗的获益。Foxp3 + Treg 已被证明通过多种途径对 MIRI 有改善作用(图 1)。缺血心肌组织中的 Foxp3 + Treg 可发挥抗细胞凋亡、抗炎、抗氧化和减轻左心室重塑的作用^[14]。在 MIRI 前选择性地耗竭 Foxp3 + Treg 会增加梗死面积。动物模型中心肌缺血再灌注后 7 d, 耗竭 Foxp3 + Treg 小鼠的心脏扩张性和肥厚性重构显著增加^[15]。DEREG 小鼠模型可完全耗竭 Foxp3 + Treg。在 MIRI 后 24 h, DEREG 小鼠的心肌梗死面积明显增加, 肌钙蛋白 T 水平明显升高, 心脏功能下降。但通过过继转移 Foxp3 + Treg 可减少梗死面积并改善心脏功能^[16]。

3.1 Foxp3 + Treg 主动靶向缺血心肌

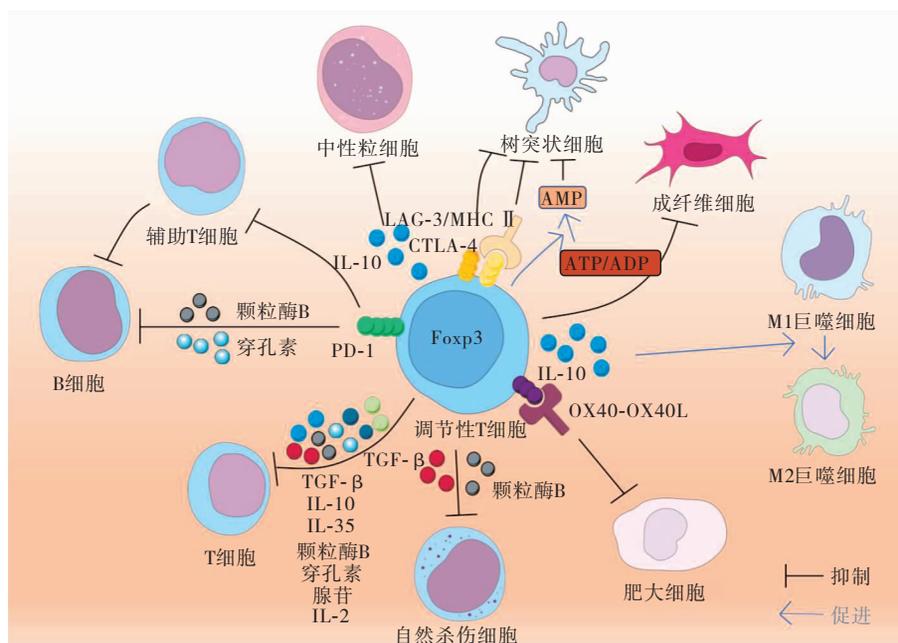
AMI 后, Foxp3 + Treg 可主动靶向缺血心肌。有研究^[16]表明, 在再灌注后, 缺血心肌中的 Foxp3 + Treg 数量在 5 min 后开始升高, 6 h 到达峰值, 并持续增加至 24 h, 但全身 Foxp3 + Treg 总数无明显变化。类似研究发现, 在再灌注后的 7 d 内, 梗死区域 Foxp3 + Treg 不断增加, 并在第 3 天达到峰值。进一步研究^[17]发现, 大约 95% 的 Foxp3 + Treg 在心肌梗死后由循环系统中募集到梗死的心肌。多种途径可能促使 Foxp3 + Treg 募集于心肌中。其中趋化因子受体 5 的作用尤为重要, 它参与介导心肌梗死后缺血心肌 Foxp3 + Treg 的募集并增强白细胞介素 (interleukin, IL)-10 的表达^[18]。此外, IL-33/可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白也可能介导了 Foxp3 + Treg 从循环系统募集到心脏^[17]。

3.2 Foxp3 + Treg 调节先天性免疫反应

Foxp3 + Treg 在调节先天性免疫反应中发挥重要作用。Foxp3 + Treg 可能通过诱导中性粒细胞产生具有免疫抑制特性的 IL-10、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β)、吲哚胺 2,3-双加氧酶和血红素加氧酶-1 来直接调节先天性免疫反应^[19]。此外, Foxp3 + Treg 具有直接调节中性粒细胞功能和寿命的能力, 激活的 Foxp3 + Treg 可抑制中性粒细胞产生活性氧中间产物和细胞因子, 影响中性粒细胞的功能和存活, 并参与诱导中性粒细胞凋亡和死亡^[20]。MIRI 后, Foxp3 + Treg 被迅速激活, 而在再灌注前给予 IL-2/抗 IL-2 复合物可以诱导心脏和脾脏的

Foxp3 + Treg 增殖,减少辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 和 Th17 的数量,改善心脏功能,减轻炎性细胞浸润和细胞凋亡^[21]。Foxp3 + Treg 同样可调节在先天性免疫反应中发挥关键作用的巨噬细胞。Foxp3 + Treg 可通过调节单核细胞-巨噬细胞的分化来有利地影响 AMI 后的伤口修复。此外,Foxp3 + Treg 还可以活化肌成纤维细胞,增加促进伤口修复的单核细胞-巨噬细胞衍生蛋白表达,促进巨噬细胞极化为抗炎 M2 表型,抑制其极化为促炎 M1 表型^[22]。细胞因子在 Foxp3 + Treg 的调节功能中也发挥重要作用。Foxp3 + Treg 分泌的抑制性细胞因子,如 IL-10 和 TGF- β ,对改善 MIRI 具有重要作用。IL-10 可抑制肿瘤坏死因子- α 和一氧化氮的产生,并抑制 MIRI 中的中性粒细胞浸润^[23]。TGF- β 则可以通过减轻心肌细胞凋亡及抑制基质金属蛋白酶-1 的产生,从而改善 MIRI^[24]。然而,一些研究^[16]认为 IL-10 及 TGF- β 并非 Foxp3 + Treg 在 MIRI

后心脏保护作用的关键介质,敲除 IL-10 或抑制 TGF- β 并不能消除 Foxp3 + Treg 对 MIRI 的改善作用。相反,这些研究者^[16]认为 CD39 可能介导了 Foxp3 + Treg 的心肌保护作用,CD39 可能通过促进腺苷产生,调节 Akt 和 ERK 通路、抑制心肌细胞凋亡和减少中性粒细胞浸润实现其作用。Foxp3 + Treg 通过 TGF- β 的抑制作用可有效抑制自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞),尽管活化的 NK 细胞对 Foxp3 + Treg 的抑制作用具有抵抗能力^[25]。此外,Foxp3 + Treg 还能通过颗粒酶 B 和穿孔素依赖的方式诱导 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞死亡^[26]。另外,Foxp3 + Treg 可以阻断树突状细胞的功能和成熟,诱导其分泌抑制因子 TGF- β ,从而有效抑制效应 T 细胞的启动和分化。活化的 Foxp3 + Treg 也被证明能消除 ATP 相关效应,它们表达的 CD39 还可以将 ATP 或 ADP 降解为 AMP,从而抑制 ATP 驱动



注:LAG-3,淋巴细胞活化基因-3;MHC,主要组织相容性复合体;CTLA-4,细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4;IL,白细胞介素;TGF- β ,转化生长因子- β ;OX40,肿瘤坏死因子受体超家族成员 4;OX40L, OX40 配体;PD-1,程序性死亡受体 1。

图 1 Foxp3 + Treg 介导的免疫抑制机制

3.3 Foxp3 + Treg 调节适应性免疫反应

Foxp3 + Treg 在适应性免疫反应中同样扮演重要的调节角色。通过表达诱导细胞程序性死亡的颗粒酶,Foxp3 + Treg 可以诱导效应 T 细胞凋亡,从而影响其功能^[28]。Foxp3 + Treg 还可以通过高表达 CD25,竞争性地利用 IL-2,从而导致效应 T 细胞的代谢紊乱并诱导其凋亡^[29]。此外,Foxp3 + Treg 既可以抑制帮助 B 细胞产生自身抗体的 Th,也可以通过颗粒胞吐途径(包括穿孔素和颗粒酶)直接抑制 B 细胞反应,而不需

要先抑制 Th^[30]。Foxp3 + Treg 可以通过程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)直接抑制自身反应性 B 细胞的增殖和活化,这种抑制是抗原特异性的,并且 PD-1 还可以诱导 B 细胞凋亡^[31]。肥大细胞在适应性免疫反应中具有重要的调节作用,激活的肥大细胞是促炎介质的重要来源,表达肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, OX40)的 Foxp3 + Treg 和表达 OX40 配体的肥大细胞之间的相互作用在体外抑制了肥大细胞脱

颗粒的程度,并抑制了体内即刻超敏反应的程度^[32]。

3.4 Foxp3 + Treg 改善心室重塑

与心室重塑相关的多个过程,如间质基质的降解和胶原沉积、剩余心肌细胞的肥大和凋亡、瘢痕形成和心室扩张,都与炎症有关。Foxp3 + Treg 通过抑制炎症细胞浸润和直接保护心肌细胞,从而抑制不利的心室重塑和维持心脏功能^[17]。Foxp3 + Treg 还分泌 IL-10 激活心脏中的神经调节素-1,促进前体细胞的增殖并通过控制中性粒细胞和诱导巨噬细胞极化间接调节心肌再生^[22]。过继转移的 Foxp3 + Treg 可通过产生 IL-10 和直接的细胞-细胞相互作用来减少心肌细胞肥大、炎症和纤维化^[33]。此外, Foxp3 + Treg 抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,下调促纤维化基质金属蛋白酶,从而防止不利的左心室重塑^[15]。同时, Foxp3 + Treg 通过细胞-细胞相互作用和 IL-10 的表达介导心肌细胞免受内毒素诱导的细胞凋亡^[3]。值得注意的是,浸润心肌的 Foxp3 + Treg 高度表达富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白,其可提高心肌梗死瘢痕中的胶原含量和成熟度,防止心肌梗死后心脏破裂并提高心肌梗死小鼠的存活率^[17]。

然而,有研究^[34]认为 Foxp3 + Treg 在促进心肌纤维化方面可能具有双重作用,其可释放促纤维化因子 TGF- β , 同时也可分泌 IL-10 抑制 Th17 介导的心肌纤维化。AMI 后, Foxp3 + Treg 的增加可能促进细胞外基质的沉积和瘢痕形成,进一步促进心肌纤维化,因为通过 Foxp3 + Treg 与巨噬细胞的体外共培养发现, Foxp3 + Treg 增加骨桥蛋白和精氨酸酶-1 等与愈合相关的基因表达^[22]。虽然 Foxp3 + Treg 对心肌纤维化和心力衰竭的作用仍存在争议,但以上研究结果证实了 Foxp3 + Treg 在心室重塑中的重要性,进一步加深了对 Foxp3 + Treg、心肌细胞和心脏成纤维细胞之间密切关系的认识。

4 Foxp3 + Treg 治疗 MIRI 的研究

基于 Foxp3 + Treg 对 MIRI 的改善作用,已有大量相关研究聚焦于通过增加缺血心肌组织中的 Foxp3 + Treg 数量以改善 MIRI。在缺血早期应用 N,N-二甲基鞘氨醇可能通过 PI3K/Akt 途径募集 Foxp3 + Treg,在体内对 MIRI 具有保护作用^[35]。再灌注前应用瑞舒伐他汀可减轻心脏损伤,减少炎症细胞浸润,并增加 Foxp3 + Treg 在心脏中的聚集^[36]。再灌注前,将维达利汀纳入 MIRI 标准治疗方案可以通过募集 Foxp3 + Treg 来提高其疗效^[37]。趋化因子受体 4 阻断剂可增强 MIRI 后体内 Foxp3 + Treg 的动员,促进梗死区域 Foxp3 + Treg 的募集,增强器官免疫调节功能,减少梗死面积并改善左室射血分数^[38]。口服盐酸芬戈莫德

(FTY720)可减少小鼠血液中淋巴细胞的数量,提高血液、脾和淋巴结中 Foxp3 + Treg 的百分比,有效改善小鼠 MIRI 后左心功能并减小梗死面积^[39]。骨髓间充质干细胞也被证实可促进 Foxp3 + Treg 上调 IL-10 和 TGF- β 的表达,从而减轻 MIRI 所引起的心肌炎症和细胞凋亡^[40]。然而,由于 AMI 发展迅速,而细胞扩增又需要一定的时间。直接移植细胞仍然面临着多方面的挑战,例如免疫介导的排斥反应、细胞来源的遗传物质不稳定性或功能丧失以及细胞存活受限^[41]。因此,提出了许多新的治疗方案,例如用血小板膜伪装 Foxp3 + Treg 纳米颗粒制备 Foxp3 + Treg 仿生纳米颗粒,已被证明可显著减轻 MIRI 小鼠左心室重塑,改善心脏功能^[14]。移植包含 Foxp3 + Treg 的再生相关细胞所分泌的细胞外囊泡,也能通过将血管生成、抗纤维化、抗炎微 RNA 传递到缺血组织中,来增强 MIRI 后的心脏功能^[42]。此外,有研究利用心肌梗死后微环境的改变,构建了一个时间响应性凝胶微球复合系统,该系统可将高表达酸性分泌蛋白的 Foxp3 + Treg 所衍生的细胞外囊泡靶向扩增到梗死心肌,来减少 MIRI 后心肌损伤,促进心脏功能的改善^[43]。虽然这些治疗策略目前尚未应用于临床实践,但可以预见, Foxp3 + Treg 治疗 MIRI 具有广阔的前景。

5 讨论

在过去的 30 年中,实验研究已发现了一些心脏保护策略以减轻 MIRI,然而目前还无有效的 MIRI 保护策略应用于临床实践。

Foxp3 + Treg 是 CD4⁺ T 细胞的一个亚群,其可通过抑制效应 T 细胞的功能活性来维持免疫稳态。Foxp3 + Treg 在抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的增殖及 γ 干扰素的产生、抑制树突状细胞的成熟和功能、增强抗炎 M2 巨噬细胞的分化以及减少单核细胞分泌促炎细胞因子等方面发挥重要作用。本文探讨了 Foxp3 + Treg 通过调节免疫反应在 MIRI 的作用。Foxp3 + Treg 是被广泛认知的 Treg 类型,通过选择性扩增 Foxp3 + Treg 可有效改善 MIRI 引起的炎症反应。虽然目前尚未进行临床试验,但可以肯定的是,充分利用 Foxp3 + Treg 是一种很有前途的防治 MIRI 的新策略。未来的研究应进一步解决如何扩增 Foxp3 + Treg 的数量并保持其稳定性,如何引导它们靶向梗死区域以及如何提高其在输注后的驻存时间等问题,以便将这一新策略成功地转化为治疗 MIRI 的有效临床方法。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2021 [M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [2] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the

- transcription factor Foxp3 [J]. *Science*, 2003, 299(5609):1057-1061.
- [3] Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(1):232.
- [4] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12):773-789.
- [5] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11):1121-1135.
- [6] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):92-100.
- [7] Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: a double-edged sword [J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2016, 10:79-84.
- [8] Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance; the role of thymic lymphocytes [J]. *Immunology*, 1970, 18(5):723-737.
- [9] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4):330-336.
- [10] Sharabi A, Tsokos MG, Ding Y, et al. Regulatory T cells in the treatment of disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(11):823-844.
- [11] Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(11):875-888.
- [12] Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4):295-307.
- [13] Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:541-566.
- [14] Li F, Liu D, Liu M, et al. Tregs biomimetic nanoparticle to reprogram inflammatory and redox microenvironment in infarct tissue to treat myocardial ischemia reperfusion injury in mice [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):251.
- [15] Saxena A, Dobaczewski M, Rai V, et al. Regulatory T cells are recruited in the infarcted mouse myocardium and may modulate fibroblast phenotype and function [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(8):H1233-H1242.
- [16] Xia N, Jiao J, Tang TT, et al. Activated regulatory T-cells attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury through a CD39-dependent mechanism [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(10):679-693.
- [17] Xia N, Lu Y, Gu M, et al. A unique population of regulatory T cells in heart potentiates cardiac protection from myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2020, 142(20):1956-1973.
- [18] Dobaczewski M, Xia Y, Bujak M, et al. CCR5 signaling suppresses inflammation and reduces adverse remodeling of the infarcted heart, mediating recruitment of regulatory T cells [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(5):2177-2187.
- [19] Lewkowicz N, Klink M, Mycko MP, et al. Neutrophil-CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell interactions: a possible new mechanism of infectious tolerance [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(4):455-464.
- [20] Lewkowicz P, Lewkowicz N, Sasiak A, et al. Lipopolysaccharide-activated CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10):7155-7163.
- [21] Xiao J, Yu K, Li M, et al. The IL-2/anti-IL-2 complex attenuates cardiac ischaemia-reperfusion injury through expansion of regulatory T cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(5):1810-1827.
- [22] Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, et al. Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):55-67.
- [23] Yang Z, Zingarelli B, Szabó C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2000, 101(9):1019-1026.
- [24] Liu YF, Chu YY, Zhang XZ, et al. TGFβ1 protects myocardium from apoptosis and oxidative damage after ischemia reperfusion [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(7):1551-1558.
- [25] Ralainirina N, Poli A, Michel T, et al. Control of NK cell functions by CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):144-153.
- [26] Cao X, Cai SF, Fehniger TA, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance [J]. *Immunity*, 2007, 27(4):635-646.
- [27] Borsellino G, Kleinewietfeld M, di Mitri D, et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3⁺ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression [J]. *Blood*, 2007, 110(4):1225-1232.
- [28] Gondek DC, Devries V, Nowak EC, et al. Transplantation survival is maintained by granzyme B⁺ regulatory cells and adaptive regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2008, 181(7):4752-4760.
- [29] 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.
- [30] Iikuni N, Lourenço EV, Hahn BH, et al. Cutting edge: regulatory T cells directly suppress B cells in systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2009, 183(3):1518-1522.
- [31] Gotot J, Dhana E, Yagita H, et al. Antigen-specific Helios⁻, Neuropilin-1⁻ Tregs induce apoptosis of autoreactive B cells via PD-L1 [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(8):852-862.
- [32] Gri C, Piconese S, Frossi B, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction [J]. *Immunity*, 2008, 29(5):771-781.
- [33] Kvakani H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage [J]. *Circulation*, 2009, 119(22):2904-2912.
- [34] van Linthout S, Miteva K, Tschöpe C. Crosstalk between fibroblasts and inflammatory cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2):258-269.
- [35] Fang J, Hu F, Ke D, et al. N, N-dimethylsphingosine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by recruiting regulatory T cells through PI3K/Akt pathway in mice [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(3):32.
- [36] Ke D, Fang J, Fan L, et al. Regulatory T cells contribute to rosuvastatin-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24(4):334-341.
- [37] Rizk FH, Abdel Ghafar MT, Soliman NA, et al. Vildagliptin recruits regulatory T cells in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(6):583-592.
- [38] Wang Y, Dembowsky K, Chevalier E, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 blockade promotes tissue repair after myocardial infarction by enhancing regulatory T cell mobilization and immune-regulatory function [J]. *Circulation*, 2019, 139(15):1798-1812.
- [39] Wang G, Kim RY, Imhof I, et al. The immunosuppressant FTY720 prolongs survival in a mouse model of diet-induced coronary atherosclerosis and myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(2):132-143.
- [40] Pang LX, Cai WW, Li Q, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulation of splenic regulatory T cells [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):215.
- [41] Qadura M, Terenzi DC, Verma S, et al. Concise review: cell therapy for critical limb ischemia: an integrated review of preclinical and clinical studies [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(2):161-171.
- [42] Salybekov AA, Salybekova A, Sheng Y, et al. Extracellular vesicles derived from regeneration associated cells preserve heart function after ischemia-induced injury [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:754254.
- [43] Cheng P, Cheng L, Han H, et al. A pH/H₂O₂/MMP9 time-response gel system with Sparc^{high} Tregs derived extracellular vesicles promote recovery after acute myocardial infarction [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(22):e2200971.