

调节性 T 细胞在缺血性脑卒中的作用机制及治疗策略

张 怡¹, 秦 源^{2*}

(1. 西安开放大学生命健康学院, 陕西 西安 710000; 2. 空军军医大学唐都医院麻醉科, 陕西 西安 710038)

【摘要】缺血性脑卒中是一种常见的脑血管疾病, 其致死、致残率较高但治疗方法十分有限。近年来研究提示, 免疫反应可能在缺血性脑卒中发生后的病理生理过程中发挥着关键作用。缺血性脑卒中的免疫反应涉及中枢免疫细胞、外周免疫细胞、血脑屏障及各种炎症分子。其中调节性 T 淋巴细胞 (Tregs) 作为 T 淋巴细胞的重要亚群, 通过多种机制在卒中后发挥免疫抑制和神经修复作用。本文主要从缺血性大脑中 Tregs 的募集、增殖分化、作用机制以及靶向 Tregs 的治疗策略等方面进行综述。

【关键词】缺血性脑卒中; 调节性 T 细胞; 神经炎症

【中图分类号】 R743

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.13.0127.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.13.041

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 是一种由于脑供血动脉狭窄或闭塞、脑血栓形成等局部血液循环中断导致的神经功能缺损综合征, 患者多伴有局部脑组织不可逆的损伤, 导致脑组织缺氧、缺血性坏死, 是最常见的卒中类型。全球疾病负担 (GBD) 研究报告显示, 2019 年中国卒中患者达到 2 876 万例, 其中缺血性卒中患者 2 418 万, 约占总患病人数的 84%, 其中 2019 年新增的 394 万例卒中病例中, 约 70% 为 IS^[1]。目前 IS 的临床治疗主要集中在血管再通治疗上, 即恢复血液流向梗死区域, 挽救缺血脑组织, 从而促进神经功能的恢复^[2]。组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 再灌注和血管内血栓切除术是治疗急性期脑卒中的有效方法, 但受限于治疗窗口狭窄、并发症风险及治疗效率等诸多因素, 只能在缺血后的 (超) 急性期应用^[3], 新的有效疗法亟待开发。

IS 后产生一系列复杂的病理学变化, 例如脑组织能量代谢异常、氧自由基损伤、细胞酸中毒、细胞内钙离子超载、炎症等, 这些过程交叠发生并相互促进, 最终导致神经元凋亡和坏死。在此过程中, 神经炎症贯穿始终, 过度的神经炎症是卒中早期继发性脑损伤的主要原因。小胶质细胞是中枢神经系统的常驻免疫细胞, IS 发生后, 小胶质细胞被迅速激活, 释放活性氧 (ROS)、白细胞介素 -1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 - α (TNF- α)、白细胞介素 -6 (IL-6) 等多种促炎细胞因子, 破坏血脑屏障的完整性。随后中性粒细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等外周免疫细胞浸润受损大脑, 引发炎症级联反应, 释放多种损伤相关模式分子, 激活了免疫细胞表面模式识别受体并产生了促炎因子, 导致脑缺血早期炎症环境形成, 加重神经元死亡或损伤^[4]。

作为免疫反应的主体, 淋巴细胞被认为是影响 IS 后神经炎症后果的关键白细胞亚群。在浸润受损大脑的外周白细胞中, 调节性 T 淋巴细胞 (Tregs) 是一类重要的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群。与其他促炎性淋巴细胞亚群相比, Tregs 有免疫抑制功能, 参与维持免疫稳态并抑制 IS 后过度的炎症反应^[5]。有基于此, 报道表示, Tregs 对缺血性脑损伤后的组织恢复也有显著作用^[6]。本文对 Tregs 在 IS 的作用机制及靶向 Tregs 的治疗策略研究进展进行综述。

1 Tregs 概述

Tregs 自发现以来, 因独特的免疫抑制功能而备受关注, 其主要特征是表达转录因子叉头盒蛋白 3 (Foxp3) 和白细胞介素 -2 (IL-2) 受体 α 链 (CD25)。其中 Foxp3 是 CD4⁺ CD25⁺ Tregs 分化发育和功能稳定的关键转录因子, 与其免疫抑制功能直接相关; CD25 在绝大多数 Tregs 表面都有表达, 是维持 Tregs 生存和稳态所必须的分子标志物^[7]。正常生理状态下, Tregs 存在于淋巴组织及皮肤、肌肉组织、肺、结肠、内脏脂肪组织、大脑等非淋巴组织中。位于非淋巴组织的 Tregs (即组织 Tregs) 具有与淋巴 Tregs 不同的表型和功能。除免疫抑制功能外, 组织 Tregs 还具有促进组织修复、调节组织代谢、促进组织再生等功能^[8]。不同组织中的 Tregs 的表征既有共同的特性, 也有组织特异性, 例如, 大脑中的 Tregs 与其他组织的 Tregs 相似, 通常高表达白细胞介素 -10 (IL-10)、致瘤性抑制因子 -2 (ST2)、双调蛋白 (AREG)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 等基因, 但同时也特异性表达中枢神经系统特有的基因, 包括神经肽 Y (Npy)、前脑啡肽原 (Penk)、

作者简介: 张怡, 硕士研究生, 助教, 研究方向: 缺血性卒中。

通信作者: 秦源, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向: 局灶性和全脑缺血损伤, 围术期脑保护。E-mail: 252258115@qq.com

7 型血清素受体 (Htr7) 及精氨酸加压素受体 (Avpr1a)。大脑 Tregs 在中枢神经系统 (CNS) 中浸润和积聚, 在多发硬化症、缺血性脑损伤等多种神经炎症性疾病中发挥有益作用^[9]。

2 缺血性卒中后 Tregs 动力学变化

2.1 Tregs 募集机制 脑缺血性损伤后, 与其他 T 淋巴细胞相比, Tregs 以相对延迟的方式浸润缺血性大脑。Tregs 在脑缺血早期即可趋化至脑血管, 随着病程的进展浸润至缺血半暗带。Tregs 聚集与多种趋化因子在 IS 不同阶段的动态变化有关。在小鼠模型中, 大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 后 24 h, CD4⁺ CD25⁺ Tregs 中趋化因子受体 -5 (CCR5) 表达上调, 同时损伤部位血管内皮细胞中 CCR5 的配体 (CCL5) 表达上调, CCL5/CCR5 相互作用介导 Tregs 与受损内皮细胞对接, 延长 Tregs 与内皮细胞之间的接触时间, 从而维持病变部位 Tregs 水平^[10]。在 IS 后慢性期 (7~14 d), 趋化因子受体 CCR8 和 CCR6 在脑浸润的 Tregs 上高度表达, 伴随着缺血脑中星形胶质细胞上 CCR8 的配体 CCL1 和少突胶质细胞上 CCR6 的配体 CCL20 表达的增加, 驱动 Tregs 向脑部病变部位积聚^[11]。

2.2 Tregs 增殖与分化 IS 后慢性期, 脑内 Tregs 的积累主要是其本身增殖, 而不是外周 T 细胞浸润驱动的。Tregs 数量的维持和扩增受大脑微环境中多种细胞因子和免疫介质共同作用。IL-2 是维持 Tregs 增殖和发育的关键因子, 其与 Tregs 表面的 CD25 高度亲和, 可促进 Tregs 增殖和分化; 但 IL-2 对 Tregs 的扩增不具有细胞特异性, 也会导致常规 T 淋巴细胞扩增并增强其促炎性作用^[12-13]。白细胞介素 -33 (IL-33) 是一种多功能免疫调节细胞因子, 主要表达于少突胶质细胞和星形胶质细胞。缺血性脑损伤后, IL-33 表达增加, 通过作用于 Treg 细胞上的 IL-33 受体亚基 ST2, 激活 Foxp3, 引起 Tregs 增殖^[14]。IL-33 还通过上调 Foxp3 基因的表达, 增加 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Tregs 的分化, 同时抑制辅助型 T 淋巴细胞 Th1 和 Th17 的分化^[15]。此外, 脑 Tregs 特异性表达的 Htr7 可以提高环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 从而促进 Tregs 增殖并增强其功能, 而 Htr7 缺陷的 Tregs 则在大脑中增殖受到抑制^[16]。T 淋巴细胞受体 (TCR) 识别对 Tregs 在大脑中的增殖也非常重要。脑驻留 Treg 具有独特的 TCR 库, 在炎症条件下, 炎症因子随着 TCR 刺激的增强而增加, Tregs 通过识别自身抗原而被激活^[17]。

3 Tregs 在缺血性脑卒中的作用及相关机制

3.1 神经保护作用 Tregs 在 IS 中的神经保护作用最早报道于 2009 年, LIESZ 等^[18]用 CD25 特异性抗体消除

Tregs, 会导致缺血 7 d 后脑组织损伤加重, 神经功能恶化。Tregs 的缺失会诱导包括中性粒细胞和效应 T 淋巴细胞在内的免疫细胞显著增加, 从而导致缺血大脑中过度炎症反应。而过继性 Tregs 移植可显著减轻缺血发生后 1~7 d 的脑组织损伤, 表明 Tregs 具有神经保护作用^[19]。也有一些实验结果并非如此。KLEINSCHNITZ 等^[20]发现, 循环血液中过量的 Tregs 使野生型小鼠的脑梗死体积增大, 而选择性耗尽 Tregs 可显著减少短暂性大脑中动脉阻塞 (transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO) 后 24 h 的脑梗死体积。SCHUHMANN 等^[21]将 CD28 超激动单克隆抗体 (CD28SA) 注射到 tMCAO 模型动物中, 发现 IS 后 24 h Tregs 扩增与梗死体积大小增加呈正相关。这些差异性结果可能与实验动物模型、Tregs 耗竭方法、脑损伤程度等因素有关。

Tregs 主要通过接触依赖和非依赖机制发挥脑保护作用。接触依赖抑制主要通过 Tregs 表面的信号如 CTLA-4、程序性死亡配体 1 (PD-L1)、半乳糖凝集素 -1 等与其他免疫细胞相互作用产生免疫抑制作用。例如 Tregs 上的 PD-L1 与中性粒细胞上的程序性死亡受体 1 (PD-1) 相互作用, 抑制基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 和 ROS 的产生, 减少血脑屏障的破坏。非接触依赖抑制则主要是通过 Tregs 释放的转化生长因子 - β (TGF- β)、白细胞介素 -4 (IL-4)、IL-10、白细胞介素 -35 (IL-35) 等抗炎细胞因子, 抑制效应 T 淋巴细胞、小胶质细胞、单核细胞等免疫细胞的活化, 抑制血液中炎症因子 (如 IL-6 和 TNF- α) 的含量增加, 减弱免疫反应。其中 IL-10 是 Tregs 分泌的主要免疫调节分子之一, 具有很强的抗炎和免疫抑制活性。IL-10 是一种主要由 Th2 细胞和单核细胞分泌的免疫调节细胞因子, 通过激活磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K) 和信号传导转录激活蛋白 3 (STAT3), 下调促炎细胞因子干扰素 γ (IFN- γ)、IL-1 β 、TNF- α 等的表达水平和活性, 并抑制 Th1 淋巴细胞的分化。而补充 IL-10 可有效阻碍卒中后急性缺血性病变中上调的促炎信号传导, 为缺血性脑卒中提供神经保护^[22]。此外, 有报道称卒中后, 肠系膜淋巴结中 Tregs 通过 IL-10 抑制 IL-17⁺ γ δ T 细胞增殖并阻止其从肠道向软脑膜迁移, 减少趋化因子表达和白细胞浸润, 改善卒中预后^[23]。

3.2 神经修复作用 Tregs 通过以下几种不同的机制支持组织修复和再生。卒中后释放的炎症细胞因子 (如 IL-6) 会影响大脑中的星形胶质细胞, 导致神经胶质疤痕的形成, 对神经修复产生不利影响。大脑 Tregs 高表达 AREG, 通过下调小胶质细胞和星形胶质细胞中 IL-6 和 STAT3 通路, 来抑制与神经元活力受损相关的神经毒性星形胶质细胞基因的表达, 从而保护神经元细胞^[24]。Tregs 衍生的骨桥蛋白 (OPN) 通过整合素受体作用于小胶质细

胞, 增强小胶质细胞修复活性, 从而促进少突胶质细胞发生和白质修复; 并且 Tregs 产生 OPN, 进而会刺激小胶质细胞自身产生 OPN, 进一步放大 Tregs 的作用^[25]。此外, Tregs 释放的抗炎细胞因子如 TGF- β 、IL-10 和 IL-35, 直接促进神经干细胞的增殖^[26]。其中 IL-10 通过与增殖神经干细胞 (NSC) 上表达的 IL-10 受体相互作用, 调节大脑室下区的细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 STAT3 活性, 来激活神经发生, 促进脑功能恢复。而 IL-10 刺激不足则会导致全身脂多糖注射后的小鼠表现出神经元损伤^[27]。

4 靶向 Tregs 的治疗策略

4.1 Tregs 过继治疗 Tregs 过继输注是临床前动物模型研究中常用的方法。通过外周血分离提纯 Tregs 并在体外进行扩增, 形成多克隆 Treg 群, 达到治疗目标数量后输注到受体动物体内。在 IL-2 控制 Tregs 的功能表型和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂雷帕霉素存在的情况下, 用抗 CD3/CD28 磁珠刺激, 可提高治疗性 Tregs 亚群的稳定性, 并且使 Tregs 扩增优先于其他细胞, 但 Tregs 的非特异性免疫抑制可能会导致潜在的不良反应, 例如影响患者自身免疫能力, 发生卒中后感染^[28]。体外利用供体的抗原呈递细胞特异性刺激可产生抗原特异性 Tregs, 这些 Tregs 具有减少免疫抑制活性脱靶的优点, 但扩增后产量相对较低。目前, 研究的主要方向已转向通过基因工程改造开发抗原特异性 Tregs, 使 Tregs 表达嵌合抗原受体 (CAR) 或人工 TCR, 实现抗原特异性。其中 CAR 是工程化受体, 可为 T 淋巴细胞提供靶向特定蛋白质同时激活细胞的能力。相对于 TCR, CAR 的优势在于能够识别靶组织中的异常蛋白, 并且不受主要组织相容性复合体 (MHC) 限制, 从而适用于更多的受试者。CAR-Tregs 细胞疗法在移植物抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD)、肝移植、I 型糖尿病 (diabetes mellitus type 1, T1D) 等多种疾病中均显示出临床潜力^[29]。到目前为止, 还没有研究测试特异性靶向的 CAR-Tregs 在脑卒中模型中的治疗效果。

4.2 靶向 Tregs 的药物治疗 与体外扩增 Treg 相对应的另一种策略是体内诱导 Tregs 的增殖。多种药物已被证明可以在卒中模型中促进 Tregs 增殖。CD28SA 是通过内源机制扩增 Tregs 并增强其抑制炎症功能的最广泛使用的方法之一。实验动物模型中使用 CD28SA 扩增和浸润 Tregs 有助于减轻炎症并改善缺血后的损伤, 这种脑保护作用可持续到卒中晚期^[30]。IL-33 可促进卒中小鼠脑 Tregs 的增殖和分化, 调节神经炎症并减轻缺血性脑损伤。小鼠 MCAO 模型中, 给予 IL-33 可以显著增加 Tregs 的数量并增强 IL-4、IL-10 和 TGF- β 等细胞因子的分泌, 促进小胶

质细胞 / 巨噬细胞向 M2 表型的极化, 促进组织修复^[31]。IL-2 对 Tregs 的发育、增殖和维持至关重要。IL-2 治疗窗口窄、半衰期短, 且高剂量的 IL-2 也会导致常规 T 淋巴细胞增殖。为避免这些问题, 将 IL-2 与抗 IL-2 抗体联合施用, 可延长 IL-2 的半衰期并选择性扩增卒中后血液和淋巴组织中的 Tregs, 增强 Tregs 功能, 减小梗死体积, 减轻脑组织炎症反应, 并改善感觉运动功能^[32]。IL-2 突变蛋白是人工合成的 IL-2 突变体, 其对 Tregs 的特异性比常规 T 淋巴细胞更高, 可特异性促进 Tregs 扩增^[33]。YSHII 等^[34]开发了一种基因传递系统, 使星型胶质细胞能够在脑中分泌 IL-2 特异性增加大脑驻留 Tregs 数量, 并预防 MCAO 和血栓性卒中后的病理性神经炎症, 而不影响外周免疫系统, 具有很高的临床应用潜力。

此外, 其他药物或免疫调节剂如多聚 ADP 核糖聚合酶 1、金丝桃素、血清素等都被证明可通过增强 Tregs 数量或功能, 减轻 IS 后的神经炎症反应和缺血性脑损伤^[35]。这些体内 Tregs 扩增方法都处于临床前探索的初始阶段。尽管在卒中动物模型中的效果令人鼓舞, 但仍存在 Treg 疗法临床转化的潜在风险。

5 小结与展望

Tregs 作为 IS 后参与免疫应答的免疫细胞之一, 以相对延迟的方式浸润缺血性大脑。脑 Tregs 在多种细胞因子和免疫介质共同作用下增殖、分化, 并通过细胞接触依赖和非依赖等多种机制发挥抗炎的神经保护和促进神经修复的作用。尽管对 Tregs 在脑缺血中的功能仍存在一些争议, 但 Tregs 可能是治疗 IS 的创新治疗策略。在过去的几年中, Tregs 疗法取得了一些进展, 但推向临床应用仍然面临很多问题, 例如治疗的时间窗口、药物及剂量的选择、给药方法等。需要进一步研究诸多因素对 Tregs 功能的影响, 为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] MA Q F, LI R, WANG L J, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: An analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e897-e906.
- [2] 刘建民. 多模式血管再通在急性缺血性脑卒中治疗中的应用[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 48-49.
- [3] NAIR R, WAGNER A N, BUCK B H. Advances in the management of acute ischemic stroke[J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36(2): 147-154.
- [4] 李雪丽, 刘钊, 于博, 等. 缺血性脑卒中免疫炎症反应机制的研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(3): 352-358.
- [5] 刘婷, 郭琪琪, 韩江全. 调节性 T 细胞对局灶性脑缺血影响的研

- 究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(1): 77-79.
- [6] 张谦, 刘改改, 黄志华. 调节性 T 淋巴细胞在缺血性脑卒中的作用研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(5): 449-454.
- [7] 王逍, 屈阳柳, 胡雪纯, 等. 通脉舒络胶囊对缺血性脑卒中大鼠 Treg 细胞介导的免疫炎症反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(2): 194-199, 247.
- [8] 朱鑫钰, 辜慕阳, 陈琪. 组织调节性 T 细胞的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5): 1098-1104.
- [9] ITO M, KOMAI K, NAKAMURA T, et al. Tissue regulatory T cells and neural repair[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(6): 361-369.
- [10] LI P Y, WANG L, ZHOU Y X, et al. C-C Chemokine Receptor Type 5 (CCR5)-Mediated Docking of Transferred Tregs Protects Against Early Blood-Brain Barrier Disruption After Stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006387.
- [11] MINAKO I, KYOKO K, SETSUKO M O, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 246-250.
- [12] YUAN Y S, KOLIOS A G A, LIU Y D, et al. Therapeutic potential of interleukin-2 in autoimmune diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(7): 596-612.
- [13] 翟志敏. IL-2 对免疫激活和免疫耐受的双向调节作用[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3): 319-322.
- [14] 郭爽, 肖伟, 罗艺. IL-33/ST2 信号通路在缺血性脑卒中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(12): 43-47.
- [15] GUO S, QIAN C L, LI W F, et al. Modulation of Neuroinflammation: Advances in Roles and Mechanisms of the IL-33/ST2 Axis Involved in Ischemic Stroke[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2023, 30(1): 226-236.
- [16] SAKAI R, KOMAI K, LIZUKA-KOGA M, et al. Regulatory T Cells: Pathophysiological Roles and Clinical Applications[J]. *Keio J Med*, 2019, 69(1): 1-15.
- [17] 杨丽芬. T 细胞表面受体信号转导及辅助受体功能的研究[D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [18] LIESZ A, SURI-PAYER E, VELTKAMP C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke[J]. *Nat Med*, 2009, 15(2): 192-199.
- [19] MAO L L, YUAN H, WANG W W, et al. Adoptive Regulatory T-cell Therapy Attenuates Perihematomal Inflammation in a Mouse Model of Experimental Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(5): 919-929.
- [20] KLEINSCHNITZ C, KRAFT P, DREYKLUFT A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 679-691.
- [21] SCHUHMANN M K, KRAFT P, STOLL G, et al. CD28 superagonist-mediated boost of regulatory T cells increases thrombo-inflammation and ischemic neurodegeneration during the acute phase of experimental stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(1): 6-10.
- [22] GAO Y K, FANG C C, WANG J, et al. Neuroinflammatory Biomarkers in the Brain, Cerebrospinal Fluid, and Blood After Ischemic Stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(9): 5117-5136.
- [23] BENAKIS C, BREA D, CABALLERO S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22(5): 516-523.
- [24] 余云湖. 调节性 T 细胞在创伤性脑损伤后的神经保护效应及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [25] SHI L G, SUN Z Y, SU W, et al. Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1527-1542.
- [26] WANG X, XUAN W, ZHU Z Y, et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1100-1114.
- [27] SHEMER A, SCHEYL TJENS I, FRUMER G R, et al. Interleukin-10 prevents pathological microglia hyperactivation following peripheral endotoxin challenge[J]. *Immunity*, 2020, 53(5): 1033-1049.
- [28] ZHANG S R, PHAN T G, SOBEY C G. Targeting the immune system for ischemic stroke[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, 42(2): 96-105.
- [29] 李春晖, 李春蕊. CAR-T 细胞治疗在自身免疫性疾病中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(5): 363-369, 385.
- [30] NA S Y, MRACSKO E, LIESZ A, et al. Amplification of regulatory T cells using a CD28 superagonist reduces brain damage after ischemic stroke in mice[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 212-220.
- [31] ZHANG S R, PIEPKE M, Chu H X, et al. IL-33 modulates inflammatory brain injury but exacerbates systemic immunosuppression following ischemic stroke[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(18): e121560.
- [32] ZHANG H, XIA Y, YE Q, et al. In vivo expansion of regulatory T cells with IL-2/IL-2 antibody complex protects against transient ischemic stroke[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(47): 10168-10179.
- [33] HERNANDEZ R, PÖDER J, LAPORTE K M, et al. Engineering IL-2 for immunotherapy of autoimmunity and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(10): 614-628.
- [34] YSHII L, PASCIUTO E, BIELEFELD P, et al. Astrocyte-targeted gene delivery of interleukin 2 specifically increases brain-resident regulatory T cell numbers and protects against pathological neuroinflammation[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(6): 878-891.
- [35] WANG H, WANG Z, Wu Q Q, et al. Regulatory T cells in ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(6): 643-651.