

# 调节性 T 细胞在肝脏炎症损伤中的作用研究进展

张钰婷<sup>1</sup>, 刘亮明<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学上海松江临床医学院感染科 上海市, 201615

<sup>2</sup>上海交通大学医学院附属松江医院感染科 上海市, 201600

**【摘要】** 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 在肝脏炎症损伤中呈现出复杂的角色特征。一方面, Treg 能够在趋化因子的介导之下, 迁移至发生炎症损伤的肝脏组织中, 发挥免疫抑制效能并促进组织功能的修复; 另一方面, 在非酒精性肝炎中, Treg 过度聚集却加剧脂肪变性与炎症损伤。此外, Treg 与其他免疫细胞之间相互作用所产生的效应, 能够对纤维化形成抗衡。文章就 Treg 的分类及功能、在肝脏炎症损伤性疾病中的具体作用及机制进行综述, 以期深入洞悉 Treg 在肝脏炎症损伤中的作用机制, 进一步明晰肝脏免疫细胞的复杂性。

**【关键词】** 调节性 T 细胞; 肝脏炎症损伤; 免疫抑制

**【中图分类号】** R392.12

## Research Progress on Regulatory T cells in Hepatic Inflammatory Injury

ZHANG Yuting<sup>1</sup>, LIU Liangming<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Songjiang Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Shanghai, 201615, China

<sup>2</sup>Department of Infectious, Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai, 201600, China

**【Abstract】** Regulatory T cells (Tregs) play multifaceted roles in hepatic inflammatory injury. On one hand, Tregs can migrate to inflamed hepatic tissues via chemokine-mediated chemotaxis, exerting immunosuppressive functions and promoting tissue repair. On the other hand, during the fibrotic process induced by inflammatory injury, the interactions between Tregs and other immune cells can counteract fibrogenesis. This review focuses on the classification and functions of Tregs, their specific roles in hepatic inflammatory injury diseases, and the underlying mechanisms mediating their actions in hepatic inflammation and injury, to elucidate the intricate mechanisms by which Tregs modulate hepatic inflammatory injury and further clarify the complexity of hepatic immune cell interactions.

**【Key words】** regulatory T cells; hepatic inflammatory injury; immune suppression

肝脏易受到各种外源性损伤因子如乙型肝炎病毒 (viral hepatitis type B, HBV)、丙型肝炎病毒 (viral hepatitis type C, HCV)、血吸虫等寄生虫以

及化学或物理因素等的影响, 这些因素可直接损伤肝细胞, 或诱导免疫细胞释放促炎细胞因子, 通过触发免疫应答间接引起肝内免疫炎症性损伤<sup>[1]</sup>。而后一项免疫相关性损伤效应在肝内炎症损伤机制中往往占有主导地位<sup>[2]</sup>, 也有“无免疫, 无肝损伤”一说。肝损伤过程因有多种细胞因子包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等的参与, 而常表现为级联式反应方式<sup>[3]</sup>。在大多数情况下, 这种疾病进展的模式

资助项目: 国家自然科学基金 (No. 81770612)

通讯作者: 刘亮明 (E-mail: liuliangming@shsmu.edu.cn)

This work was supported by a grant from the National Science Foundation of China (No. 81770612)

Corresponding author: LIU Liangming (E-mail: liuliangming@shsmu.edu.cn)

不会无限进行下去, 而是会以某种机制将疾病阻止于某个阶段。其中, 最重要的阻止疾病进展的机制之一, 可能是 Treg 细胞的增殖和活化。研究显示, 肝脏炎症损伤期间, Treg 细胞被激活, 并发生增殖<sup>[4]</sup>。肝内活化增殖的 Treg 能够发挥独特的免疫调节作用, 进而有助于控制肝内炎症反应的强度和范围。本文对近年 Treg 细胞在肝炎症损伤中的作用研究进行综述, 以加深了解肝组织免疫炎症损伤的调控机制, 为未来疾病防治研究提供思路。

## 1 Treg 的分类与功能

Treg 细胞是一群 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 属于 T 细胞亚群分支, 约占外周 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞群的 5% ~ 10%<sup>[5]</sup>。Treg 细胞共同的特异性标志物是 Foxp3。该分子也是 Treg 细胞的发育所需, 在 Treg 发育, 功能维持和谱系延续方面有重要作用<sup>[6]</sup>。Foxp3 编码基因的突变可致 Treg 细胞发育缺陷和功能障碍<sup>[7]</sup>。Treg 按照来源分类, 可分为 tTreg、pTreg 和 iTreg。其中, tTreg 由 T 细胞的前体细胞在胸腺中发育而来。tTreg 发育成熟后, 可迁移到外周组织, 主要功能在于阻止针对自身抗原的有害免疫反应的发生<sup>[8]</sup>。tTreg 表面表达 3 种特异性蛋白质, 包括 CD25<sup>high</sup> 和 Foxp3、低表达 CD127<sup>low</sup>。这 3 种蛋白质有助于使 tTreg 细胞从 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中区分出来; pTreg 则是由外周 naïve T 细胞发育成熟而来。在 TGF-β、维甲酸和 D-甘露糖等作用下, 外周 naïve T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 和共刺激信号激活而演化生成 pTreg。该类细胞的生物学功能主要是通过免疫调控, 使机体对食物及共生菌产生耐受<sup>[9]</sup>。pTreg 与 tTreg 的鉴别主要依靠 Foxp3 增强子 CpG 富集区特异性去甲基化区 (Treg-specific demethylated region, TSDR) 的甲基化状态进行区分。tTreg 的 TSDR 高度去甲基化, 而 pTreg 仅部分去甲基化<sup>[9]</sup>; iTreg 是 naïve T 细胞经体外抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体和 TGF-β 刺激诱导分化而来<sup>[10]</sup>。iTreg 也表达 Foxp3, 但无 TSDR 区, 且没有 tTreg 细胞稳定, 这可能与 iTreg 未完成 DNA 甲基化有关。iTreg 对各种环境损伤因素有更强的抵抗力, 因而在许多免疫炎症损伤性疾病的治疗方面优于 tTreg<sup>[11]</sup>。肝脏炎症期间, Treg 表达黏附分子和趋化因子受体, 经细胞旁或跨细胞途径穿过肝窦内皮细胞至炎症部位并与肝脏中的其他细胞或因子发挥免疫调节作用。下文将进一步解析 Treg 不同肝脏炎症损伤性疾病中的动态调控。

## 2 Treg 在肝脏炎症损伤性疾病中的作用与机制

### 2.1 非酒精性脂肪性肝炎中的 Treg 细胞

近年研究揭示了 Treg 细胞在非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 发病中的矛盾角色。尽管其传统属性为免疫抑制, 但在代谢紊乱背景下, Treg 细胞可通过多种途径加剧肝脏炎症损伤<sup>[12]</sup>。在高脂肪高糖喂食诱发的 NASH 模型小鼠, Treg 细胞的过继转移可加剧肝内脂肪变性和肝细胞损伤。研究显示, 无论通过直接 (如过继转移增加体内 Treg 数量) 还是间接 (如使用抗 CD3 处理间接诱导 Treg 细胞聚集) 手段增加 Treg 细胞数量, 均能造成 NASH 小鼠肝内炎症损伤的加重<sup>[12]</sup>。这显示了 Treg 在肝脏炎症损伤作用的复杂性。最新研究进一步揭示 Treg 细胞通过旁分泌机制加速肝纤维化进展, 这与其在慢性肝损伤中的抗纤维化功能形成鲜明对比。Treg 细胞在非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和 NASH 中富集, 其产生的 EGFR 配体 Areg 促进肝纤维化和葡萄糖不耐受。具体机制为 Treg 产生的 Areg 能够使静息状态的 HSCs 增加了 EGFR 信号靶基因 *Lif* 的表达, 并激活了纤维化相关基因的表达<sup>[13]</sup>。

### 2.2 急性免疫性肝炎中的 Treg 细胞

急性免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 的发生发展与 Treg 数量减少和功能缺陷密切相关<sup>[14]</sup>。临床研究发现, AIH 患者肝组织中 Treg 细胞表现出双重功能障碍特征: 其一, 在抑制效应 T 细胞增殖及细胞因子分泌方面效能显著降低; 其二, 在疾病活动期, Treg 细胞向肝脏组织的募集效率及其免疫抑制功能均明显受损<sup>[14]</sup>。当采用体外扩增 Treg 并回输给患者时, 可见肝内炎症损伤明显减轻<sup>[15]</sup>; 这一现象在自身免疫性肝炎的小鼠模型中得到进一步的验证, 以剂量和细胞间接触依赖性的方式促进 Treg 的增殖, 增强了 Treg 产生抑制性炎症因子的能力, 并且能够抑制效应 T 细胞在体外的增殖, 从而减轻肝损伤<sup>[16]</sup>。这些结果提示 Treg 细胞功能的动态调控对 AIH 病程具有重要影响。Treg 细胞的功能调控不仅依赖于其数量和迁移能力, 更与其关键免疫调节分子 CTLA-4 的表达密切相关。CTLA-4 作为 Treg 表面核心抑制性受体发挥关键作用。尽管胸腺能够抵御自身反应性 T 细胞的产生, 但仍有部分细胞逃逸至外周, 而 CTLA-4 正是调控此类细胞的重要分子<sup>[17]</sup>。研究显示, CTLA-4 的缺失会直接引发免疫紊乱和自身免疫性疾病<sup>[18]</sup>。作为 CTLA-4 的主要表达细胞, Treg 通过

该分子拮抗共刺激受体 CD28——两者结构相似但功能相抗, CTLA-4 通过竞争性结合 CD80/CD86 配体抑制 CD28 过度激活, 从而维持免疫稳态<sup>[19]</sup>。在 AIH 发病机制中, CTLA-4 的功能缺陷已被证实与疾病进程直接相关: CTLA-4 缺陷小鼠表现出肝脏淋巴细胞浸润和致命性自身免疫反应<sup>[20]</sup>, 而人类 CTLA-4 编码基因突变则导致常染色体显性广泛自身免疫, 包括 AIH<sup>[21]</sup>。临床个案研究进一步佐证了这一机制, 一例由 CTLA-4 新生突变引发的 AIH 患者, 经 CTLA-4 激动剂阿巴西普治疗后获得显著疗效<sup>[22]</sup>。这些发现共同揭示了 CTLA-4 介导的 Treg 功能缺陷在 AIH 发生发展中的核心地位。

### 2.3 自身免疫性胆汁淤积性肝病中的 Treg 细胞

自身免疫性胆汁淤积性肝病的两种主要类型是原发性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis PBC) 和原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)<sup>[23]</sup>。Treg 通过双重分子机制调控胆管疾病的免疫稳态。首先, 其分泌的 CD25 (IL-2 受体  $\alpha$  链) 可作为 IL-2 的“分子海绵”——当微环境中 CD25 浓度升高时, 会竞争性消耗 IL-2, 削弱效应 T 细胞的激活信号<sup>[24]</sup>。这种机制在原发性硬化性胆管炎中尤为重要, 研究证实 Treg 通过限制 IL-2 的可用性, 显著抑制 Th17 等致病性 T 细胞的增殖, 从而缓解胆管炎症和纤维化进程<sup>[17]</sup>。Treg 的免疫调控不仅限于可溶性分子, 其表面蛋白介导的细胞间相互作用同样关键。Treg 与肥大细胞 (MC) 都表达 I 型跨膜糖蛋白 OX40 和 II 型跨膜糖蛋白 OX40L。在受到诸如 CD28 交联、IFN- $\gamma$  信号传导等促炎因素影响时, OX40 和 OX40L 这两种分子的表达上调<sup>[25]</sup>。在此过程中, Treg 的 OX40 通过与 MC 表面的 OX40L 结合, 可有效抑制 Fc $\epsilon$ RI (IgE 高亲和力受体) 依赖的脱颗粒过程<sup>[26]</sup>。分子机制研究表明, 这种相互作用通过双重途径调控 MC 活性: 一方面提升胞内环腺苷酸 (cAMP) 水平, 另一方面减少钙离子内流, 共同形成对脱颗粒的强效抑制<sup>[26]</sup>。然而在 PBC 和 PSC 中, Treg 的数量减少和功能缺陷导致该调控网络崩溃<sup>[23,26]</sup>。当 Treg 对 MC 的抑制作用减退时, 失控的脱颗粒过程促使组胺等炎症介质大量释放, 这直接解释了此类疾病中观察到的组胺水平激增和炎症反应加剧现象<sup>[23]</sup>。该发现揭示了 Treg-MC 交互轴在胆管免疫微环境中的核心地位 (图 1)。

### 2.4 乙型病毒性肝炎中的 Treg 细胞

HBV 感染显著增加肝硬化及肝癌等终末期肝病的发生风险, 已成为全球公共卫生领域的重大挑

战。在 HBV 免疫逃逸机制中, Tregs 介导的免疫耐受/抑制环境扩增被认为是核心机制之一<sup>[27]</sup>。生理状态下, Tregs 通过分泌 IL-10、TGF- $\beta$ 1 等抑制因子调控抗原特异性/非特异性 T 细胞反应, 维持免疫稳态<sup>[27]</sup>。然而在 HBV 感染过程中, Tregs 的异常扩增会打破免疫平衡, 形成利于病毒持续存在的免疫抑制微环境。目前 Treg 对 HBV 的作用机制有两个方面: 一方面 Tregs 通过程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和 CTLA-4 介导细胞间接触抑制, 同时分泌 IL-2 等抑制性细胞因子<sup>[14]</sup>。研究显示其还可通过抑制外周血单核细胞功能实现间接免疫调控<sup>[14]</sup>。另一方面, 最新研究揭示, 慢性乙型肝炎患者 Treg 细胞表面的外周 T 细胞呈现趋化因子受体 CCR4 (C-C chemokine receptor type 4) 的表达显著上调, 且其表达水平与血清 HBsAg 滴度及肝组织纤维化程度呈显著正相关<sup>[28]</sup>。靶向抑制 CCR4 信号通路不仅显著提升 HBsAg 特异性 T 细胞应答, 同时诱导 Treg 细胞频率显著下降, 提示 Treg 介导的免疫抑制在 HBV 持续感染中的核心作用<sup>[28]</sup>。这种 Treg 数量、功能双重失调可解除 HBV 特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的免疫抑制阈值, 促使病毒特异性 T 细胞克隆扩增, 最终打破慢性 HBV 感染的免疫耐受微环境<sup>[29]</sup>。这一发现为靶向 CCR4-Tregs 轴调控免疫抑制微环境、实现慢性乙型肝炎的功能性治愈提供了理论依据。

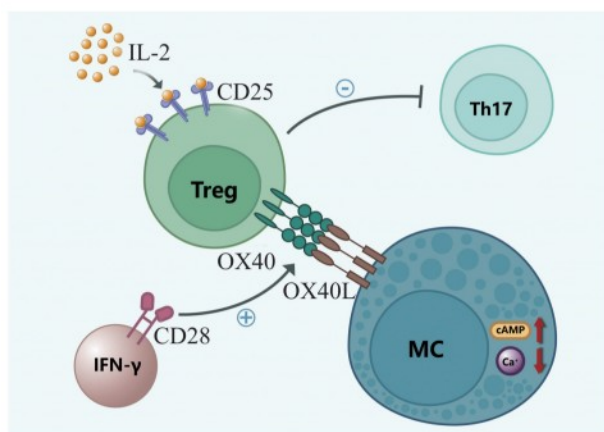


图 1 Treg 细胞在自身免疫性胆汁淤积性肝病中的作用机制

## 3 Treg 细胞在其他肝脏炎症损伤中的作用及调控机制

肝脏中的先天免疫系统由自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK)、自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cell, NKT)、Kupffer 细胞 (KC)、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 和肥大细胞 (mastocyte, MC) 组成<sup>[24]</sup>。Treg 可分泌或释放多种起免



疫调节作用的分子, 如抑制性细胞因子 IL-10、TGF- $\beta$  和 IL-35 等与其他免疫细胞相互作用, 激活相应的信号通路<sup>[25]</sup>。

在对乙酰氨基水杨酸导致的急性肝损伤中, Treg 细胞通过产生抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- $\beta$ , 或者通过抑制 Th1 细胞的活性以减少促炎性细胞因子的产生, 从而保护肝脏免受炎症损伤的影响<sup>[17]</sup>。当去除 Treg 细胞后, 可见肝内 IL-10 水平显著降低, 肝损伤加重<sup>[17]</sup>。其中, IL-10 可激活 JAK/STAT 信号通路, 抑制单核/巨噬细胞促炎介质释放和吞噬作用<sup>[26]</sup>。一项体外实验表明, 肝损伤激活 I 型先天性淋巴细胞 (innate lymphoid cell, ILC1) 分泌驱化因子 (C-C motif ligand 2, Ccl2), 招募外周 ILC1 和 Treg 至肝脏。Treg 来源的 IL-10 能够直接诱导巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化, 进一步抑制炎症反应, 减轻急性肝损伤, 促进肝脏再生<sup>[3]</sup>。TGF- $\beta$  可通过激活下游 SMAD 信号, 抑制效应 T 细胞和抗原呈递树突状细胞的功能, 调节适应性免疫反应<sup>[27]</sup>。IL-35 则可通过抑制 Th17 细胞分化, 发挥免疫负调控作用<sup>[28]</sup>。

除了免疫抑制作用外, Treg 还具有修复作用。在抵达受损组织后, Treg 能够迅速对微环境变化做出反应, 并表现出与损伤特异性相关的基因表达谱。它们上调了与免疫调节和组织修复相关的基因, 如 IL-10、Annexin A1 (ANXA1)、galectin-1

(GAL-1) 等<sup>[30]</sup>。在急性肝损伤中, 组织驻留 Treg 表达表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 样生长因子 Areg (Amphiregulin) 诱导生物活性 TGF- $\beta$  的局部释放, 并以这种方式分化组织前体细胞有助于组织修复<sup>[31]</sup>。具体来说, Treg 通过释放 Areg 来诱导整合素  $\alpha_v$  复合物的激活使得 TGF- $\beta$  形成生物活性形式。释放的 TGF- $\beta$  能够促进组织干细胞的分化, 尤其是促进血管周围充质前体细胞 (pericytes) 分化为肌成纤维细胞 (myofibroblasts), 这些肌成纤维细胞在伤口修复过程中产生关键的细胞外基质, 有助于恢复屏障功能和组织稳态<sup>[32]</sup>。尽管该项研究已提出 Treg 通过 Areg 促进伤口愈合的机制, 但仍需要进一步研究其具体细节, 特别是关于 Areg 如何直接促进伤口愈合的详细机制。值得注意的是, Treg 的调控作用不仅局限于急性肝损伤后的抗炎与修复。

在四氯化碳 (CCl<sub>4</sub>) 诱导的肝损伤中, 同样发现肝内 Treg 细胞对肝脏慢性炎症和肝纤维化具有调控作用<sup>[33]</sup>。实验研究发现, Treg 细胞可阻止促肝纤维化细胞免疫的异常激活, 包括阻止 Th2 细胞和 Ly-6C<sup>high</sup>CCR2<sup>high</sup> 炎性单核/巨噬细胞产生促纤维化介质 IL-4 和 TGF- $\beta$ , 进而抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导肝纤维化形成<sup>[33]</sup>。

这种动态调节机制提示, Treg 的功能可能随肝损伤阶段的不同而呈现保护与抑制纤维化的双重特性, 其释放的 TGF- $\beta$  等分子在不同微环境下的功能转换仍需深入解析 (图 2)。

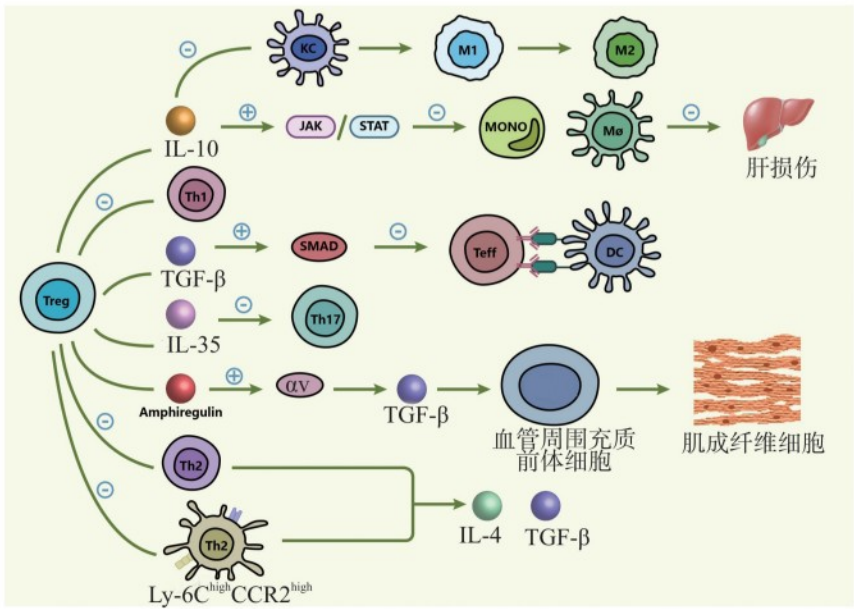


图 2 Treg 在其他肝脏炎症损伤中的作用机制示意图

4 Treg 在肝脏炎症损伤研究及治疗中的挑战与展望

微环境重塑与异质性环境信号共同驱动 Treg

的功能可塑性变化。该微环境中大量炎症介质主要来源于肝内驻留的髓系免疫细胞及淋巴细胞群体的异常活化。基于此, 解析 Treg 与上述免疫细胞亚

群间的双向调控网络及其分子对话机制,已成为肝脏免疫微环境研究领域的重点攻关方向<sup>[3,5]</sup>。例如,在肝脏炎症中具有重要作用的巨噬细胞群(DCN<sup>+</sup> Mac)所分泌的趋化因子CXCL12,能否通过与Treg细胞表面的CXCR3和CXCR4受体结合,进而抑制Treg细胞的功能发挥。此外,当前大部分研究集中于细胞因子或者其他信号通路给Treg功能带来的影响,但对肝脏免疫细胞间互作网络的研究仍存在较低水平。这种研究失衡可能源于Treg功能的组织特异性和时序动态性。如酒精性肝病中,不同疾病阶段的肝星状细胞、NK细胞等微环境组分对Treg的调控网络存在显著异质性。

为突破以上复杂性,相关临床转化研究已在进行并取得重要进展:

采用抗CD3/CD28抗体包被磁珠联合IL-2的体外扩增体系,可使Treg在14 d内扩增500倍且纯度超过90%,扩增细胞不仅维持Foxp3高表达状态,其CTLA-4、LAG-3等免疫检查点分子的表达水平较初始Treg提升2.3倍<sup>[34]</sup>。

针对过继性Treg治疗中免疫抑制表型难以维持的瓶颈,基因工程改造策略展现出独特优势。目前已成功开发出多种编码T细胞受体(T cell receptor, TCR)或嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CAR)的基因递送载体,这些载体能够使Treg特异性识别靶抗原<sup>[35]</sup>。

在递送技术方面,病毒载体(如慢病毒、腺相关病毒和腺病毒)与非病毒载体(如转座子系统或质粒电穿孔)是当前主要的基因转导方式。新兴的纳米载体技术因具有更精确的靶向性和更低的免疫原性,展现出替代传统递送体系的潜在优势<sup>[35]</sup>。

在免疫调节治疗领域,表达CAR的调节性T细胞(CAR-Tregs)已在自身免疫病和移植物抗宿主病等免疫过度活化疾病的临床前研究中展现出显著疗效<sup>[36]</sup>。

技术迭代层面,基于成簇的规则间隔短回文重复序列(CRISPR)/Cas9基因编辑系统的新型工程策略正被用于靶向敲除IL-6受体、TNF- $\gamma$ 和IL-17等促炎性细胞因子信号通路基因,以增强Tregs的免疫抑制功能。此外,通过输注外源性IL-2可激活Treg的STAT5磷酸化通路,减轻炎症反应。Treg可以通过多种方式进行工程化,以提供细胞内IL-2信号,包括IL-2的分泌、捆绑和调节细胞内信号传导途径<sup>[37]</sup>。鉴于IL-2在Tregs中的核心作用,IL-2很可能仍将是Treg生长和持久性的关键

焦点。

此外,人工免疫受体(artificial immune receptors, AIR)这一新概念的提出,使Treg能够被精准改造为炎症响应型生物传感器,实现了对病理微环境中炎症信号的特异性检测与靶向调控。该技术通过将含有CD3 $\zeta$ -CD28信号域的合成受体靶向TNFSF家族炎症配体(如TNF- $\alpha$ 、TL1A及LIGHT),实现Treg细胞对组织炎症的特异性响应<sup>[38]</sup>。机制研究表明,AIR-Treg通过膜结合配体激活后,可触发TCR样信号级联反应,促进细胞增殖与功能调控<sup>[39]</sup>。基于AIR-Treg细胞系统特异性识别组织驻留型炎症配体的精准靶向特性,该技术不仅可作为治疗性细胞载体,其作为炎症生物传感器的双重功能更适用于早期诊断应用——通过实时感知特定组织微环境中TNFSF家族膜结合配体的异常表达,能在炎症级联反应的起始阶段(如自身免疫性疾病临床前窗口期)实现早期预警,并同步启动工程化Treg的免疫调控功能,从而在病理损伤形成前实施精准干预,有效阻断“炎症-组织破坏-新抗原”暴露的恶性循环<sup>[39]</sup>。当前研究正通过系统评估受体亲和力阈值与组织驻留配体空间分布的相关性,优化该系统的时空分辨率,以期在临床前模型中建立诊断-治疗一体化的动态响应体系,加速其向炎症性肠病、移植物抗宿主病等难治性疾病的转化应用。

综上所述,Treg细胞在炎症性疾病治疗方面具有较大潜力。随着我国慢性肝病的人口增多,未来研究应着重构建肝脏特异性Treg代谢图谱,并开发微环境响应型基因编辑载体,这为精准调控肝脏免疫稳态提供了全新策略。

## 参考文献

- [1] KUBES P, JENNE C. Immune responses in the liver[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 247-277.
- [2] KAWASHIMA K, ANDREATA F, BECCARIA C G, et al. Priming and maintenance of adaptive immunity in the liver[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 375-399.
- [3] WANG R, LIANG Q, ZHANG Q, et al. Ccl2-induced regulatory t cells balance inflammation through macrophage polarization during liver reconstitution[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(45): e2403849.
- [4] XU L, LI W, WANG X, et al. The IL-33-ST2-MyD88 axis promotes regulatory T cell proliferation in the murine liver[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(8): 1302-1307.
- [5] AJITH A, MERIMI M, ARKI M K, et al. Immune regulation and therapeutic application of T regulatory cells in liver diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1371089.
- [6] RAPHAEL I, NALAWADE S, EAGAR T N, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 5-17.

- [7] JEFFERY H C, BRAITCH M K, BROWN S, et al. Clinical potential of regulatory T cell therapy in liver diseases: An overview and current perspectives[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 334.
- [8] OHKURA N, SAKAGUCHI S. Transcriptional and epigenetic basis of Treg cell development and function: Its genetic anomalies or variations in autoimmune diseases[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 465-474.
- [9] HARIBHAI D, WILLIAMS J B, JIA S, et al. A requisite role for induced regulatory T cells in tolerance based on expanding antigen receptor diversity[J]. *Immunity*, 2011, 35(1): 109-122.
- [10] PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 37-55.
- [11] ZHANG X, OLSEN N, ZHENG S G. The progress and prospect of regulatory T cells in autoimmune diseases[J]. *J Autoimmun*, 2020, 111: 102461.
- [12] DYWICKI J, BUTRAGO-MOLINA L E, NOYAN F, et al. The detrimental role of regulatory T cells in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(2): 320-333.
- [13] SAVAGE T M, FORTSON K T, DE LOS SANTOS-ALEXIS K, et al. Amphiregulin from regulatory T cells promotes liver fibrosis and insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Immunity*, 2024, 57(2): 303-318, e6.
- [14] LIN N, YIN W, MILLER H, et al. The role of regulatory T cells and follicular T helper cells in HBV infection[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1169601.
- [15] MELE D, BOSSI G, MAGGIORE G, et al. Altered natural killer cell cytokine profile in type 2 autoimmune hepatitis[J]. *Clin Immunol*, 2018, 188: 31-37.
- [16] HUANG H, DENG Z. Adoptive transfer of regulatory T cells stimulated by allogeneic hepatic stellate cells mitigates liver injury in mice with concanavalin A-induced autoimmune hepatitis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(1): 14-21.
- [17] SIRBE C, SIMU G, SZABO I, et al. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: cellular and molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13578.
- [18] TIVOL E A, BORRIELLO F, SCHWEITZER A N, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4[J]. *Immunity*, 1995, 3(5): 541-547.
- [19] TAI X, VAN LAETHEM F, SHARPE A H, et al. Induction of autoimmune disease in CTLA-4<sup>-/-</sup> mice depends on a specific CD28 motif that is required for in vivo costimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(34): 13756-13761.
- [20] KLOCKE K, SAKAGUCHI S, HOLMDAHL R, et al. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(17): E2383-2392.
- [21] SCHUBERT D, BODE C, KENEFECK R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1410-1416.
- [22] LEE S, MOON J S, LEE C R, et al. Abatacept alleviates severe autoimmune symptoms in a patient carrying a de novo variant in CTLA-4[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 327-330.
- [23] KRAJEWSKA N M, FIANCETTE R, OO Y H. Interplay between mast cells and regulatory t cells in immune-mediated cholangiopathies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5872.
- [24] GIGANTI G, ATIF M, MOHSENI Y, et al. Treg cell therapy: How cell heterogeneity can make the difference[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(1): 39-55.
- [25] WEBB G J, HIRSCHFELD G M, LANE P J. OX40, OX40L and autoimmunity: A comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(3): 312-332.
- [26] GRI G, PICONESI S, FROSSI B, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction[J]. *Immunity*, 2008, 29(5): 771-781.
- [27] STOOP J N, VAN DER MOLEN R G, BAAN C C, et al. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Hepatology*, 2005, 41(4): 771-778.
- [28] KHANAM A, GHOSH A, CHUA J V, et al. Blockade of CCR4 breaks immune tolerance in chronic hepatitis B patients by modulating regulatory pathways[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 271.
- [29] THIMME R, WIELAND S, STEIGER C, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection[J]. *J Virol*, 2003, 77(1): 68-76.
- [30] NAYER B, TAN J L, ALSHOUBAKI Y K, et al. Local administration of regulatory T cells promotes tissue healing[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7863.
- [31] KO J H, KIM H J, JEONG H J, et al. Mesenchymal stem and stromal cells harness macrophage-derived amphiregulin to maintain tissue homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(11): 3806-3820. e6.
- [32] ZAISS D M, MINUTTI C M, KNIPPER J A. Immune- and non-immune-mediated roles of regulatory T-cells during wound healing[J]. *Immunology*, 2019, 157(3): 190-197.
- [33] IKENO Y, OHARA D, TAKEUCHI Y, et al. Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells inhibit CCl(4)-induced liver inflammation and fibrosis by regulating tissue cellular immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584048.
- [34] BLUESTONE J A, MCKENZIE B S, BEILKE J, et al. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1166135.
- [35] MOHSENI Y R, TUNG S L, DUDREUILH C, et al. The future of regulatory T cell therapy: Promises and challenges of implementing CAR technology[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1608.
- [36] ABRAHAM A R, MAGHSOUDLOU P, COPLAND D A, et al. CAR-Treg cell therapies and their future potential in treating ocular autoimmune conditions[J]. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2023, 3: 1184937.
- [37] KURT A S, STROBL K, RUIZ P, et al. IL-2 availability regulates the tissue specific phenotype of murine intra-hepatic Tregs[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1040031.
- [38] BITTNER S, RUHLAND B, HOFMANN V, et al. Biosensors for inflammation as a strategy to engineer regulatory T cells for cell therapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(40): e2208436119.
- [39] BITTNER S, HEHLGANS T, FEUERER M. Engineered Treg cells as putative therapeutics against inflammatory diseases and beyond[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(6): 468-483.