



## 免疫耐受的守护者: 调节性T细胞\*

明康<sup>1,2</sup>, 张惠媛<sup>1,2</sup>, 胡洪波<sup>1,2,3△</sup>

1. 四川大学华西医院 免疫与血液研究中心(成都 610041); 2. 四川大学生物治疗全国重点实验室(成都 610041);  
3. 天府锦城实验室(成都 610212)

**【摘要】** 日本科学家坂口志文(Shimon Sakaguchi)、美国科学家玛丽·E·布伦科(Mary E. Brunkow)和弗雷德·拉姆斯德尔(Fred Ramsdell)因在外周免疫耐受领域的开创性发现,共同荣获2025年诺贝尔生理学或医学奖。本文对获得诺贝尔奖的免疫耐受研究进行回顾,并介绍了调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)的发育、功能及其在疾病治疗中的应用,免疫耐受的开拓性研究凸显了一个核心的免疫学理念:健康的免疫系统不仅依赖于强大的清除病原体和突变细胞的能力,更在于精准的“刹车”与耐受机制。这一认知将加深我们对自身免疫病、移植排斥和肿瘤免疫等核心医学问题的理解,并将催生一系列靶向外周免疫耐受和Treg细胞的疾病治疗策略,有望推动精准免疫调控的研究。

**【关键词】** 诺贝尔奖 外周免疫耐受 调节性T细胞 综述

## Guardians of Immune Tolerance: Regulatory T Cells

MING Kang<sup>1,2</sup>, ZHANG Huiyuan<sup>1,2</sup>, HU Hongbo<sup>1,2,3△</sup>. 1. Center for Immunology and Hematology Research, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Frontiers Medical Center, Tianfu Jincheng Laboratory, Chengdu 610212, China

△ Corresponding author, E-mail: hongbohu@scu.edu.cn

**[Abstract]** Shimon Sakaguchi, a Japanese scientist, together with Mary E. Brunkow and Fred Ramsdell, American scientists, were jointly awarded the 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine for their pioneering discoveries in the field of peripheral immune tolerance. This review summarizes the Nobel Prize-winning research on immune tolerance and discusses the development, functions, and therapeutic applications of regulatory T cell (Treg)-based interventions. These seminal studies on immune tolerance underscore a central immunological concept—a healthy immune system relies not only on its robust capacity to eliminate pathogens and mutated cells, but also on the precise inhibitory (or “brake”) and tolerance mechanisms. This concept will help deepen our understanding of key medical challenges such as autoimmune diseases, transplant rejection, and tumor immunity. It will spur the development of a series of therapeutic strategies targeting peripheral immune tolerance and Treg cells and advance research in precision immune regulation.

**[Key words]** Nobel Prize Peripheral immune tolerance Regulatory T cells Review

免疫学作为生命科学的核心支柱,在百余年的诺贝尔奖历史中屡获殊荣。继2018年詹姆斯·P·艾利森(James P. Allison)与本庶佑(Tasuku Honjo)因发现免疫检查点疗法获奖后,2025年10月6日,日本科学家坂口志文(Shimon Sakaguchi)与美国科学家玛丽·E·布伦科(Mary E. Brunkow)、弗雷德·拉姆斯德尔(Fred Ramsdell)因在“外周免疫耐受”机制研究中做出的突破性贡献而共同获得2025年诺贝尔生理学或医学奖,这也是免疫学家们第18次荣获该奖项。

### 1 诺贝尔奖历史上的免疫耐受

本次获奖的关键词为“外周免疫耐受”。事实上免疫

耐受相关研究早已在诺贝尔奖的舞台上留下了辉煌的篇章。早在1960年,弗兰克·麦克法兰·伯内特(Frank Macfarlane Burnet)与彼得·布莱恩·梅达沃(Peter Brian Medawar)便因发现“获得性免疫耐受”而获奖,奠定了移植免疫和免疫耐受的理論基石。1980年,巴努·贝纳塞拉夫(Baruj Benacerraf)、让·多塞(Jean Dausset)和乔治·斯内尔(George D. Snell)因阐明主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)——这一免疫系统识别“自我”与“非我”的分子基础——而受到表彰。1996年,获奖的彼得·查尔斯·杜赫提(Peter C. Doherty)和罗夫·M·辛克纳吉(Rolf M. Zinkernagel)对“MHC限制下T细胞介导的细胞免疫”的发现,揭示了中枢耐受的细胞机制。进入21世纪,2011年奖项颁发给了布鲁斯·博伊特勒(Bruce A. Beutler)、朱尔斯·霍夫曼(Jules A. Hoffmann)和拉尔夫·马尔文·斯坦曼(Ralph M. Steinman),表彰他们发

\* 国家自然科学基金(No. 82025002, No. 32230036和No. 92574203)资助

△ 通信作者, E-mail: hongbohu@scu.edu.cn

出版日期: 2025-11-20

现Toll样受体和树突状细胞(dendritic cells, DC)的工作, DC的发现也为理解免疫耐受的诱导机制提供了重要视角。层层推进的研究,共同构建起免疫耐受的体系。在此坚实基础上,2025年诺贝尔奖所肯定的“外周免疫耐受的主动维持机制”,是对免疫耐受这一重要生物学过程的重要补充,其获奖可谓实至名归。

## 2 三位科学家的关键贡献

上个世纪70年代,便有研究人员发现一类具有免疫抑制能力的T细胞亚群<sup>[1-2]</sup>。但却由于缺乏明确的表面标记,使该细胞亚群的身份一度存疑,相关研究也陷入停滞。在学界普遍专注研究T细胞免疫激活时,坂口志文始终坚信免疫抑制T细胞的存在并致力于探索这一领域。他通过胸腺切除术与细胞移植实验证明,之所以出生后三天之内的小鼠在胸腺切除后自发自身免疫疾病,是因为体内缺少一群抑制性细胞;而这群抑制性细胞存在于正常小鼠体内<sup>[3]</sup>。1995年,他在小鼠体内成功鉴定出一群CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞,并通过实验证明这群细胞能够主动抑制免疫反应;这群细胞的缺乏会诱发自身免疫疾病,而回输该群细胞则可防止疾病的发生<sup>[4]</sup>。这为长期悬而未决的“抑制性T细胞”假说提供了坚实的基础,并正式确立了“调节性T细胞”(regulatory T cells, Treg)这一概念。这项工作投稿至*Journal of Immunology*时曾遭遇质疑与波折,所幸坂口志文在验证实验可靠性后,这一里程碑式的发现得以发表,由此开创了Treg细胞和外周免疫耐受的研究领域。

布伦科与拉姆斯德尔的工作则从遗传学角度为Treg细胞身份的确认提供了决定性证据。他们在研究一类患有自发、致命性自身免疫病的Scurfy小鼠时,通过系统性的定位克隆,最终锁定了一个此前未知的基因。该基因的突变正是自身免疫疾病产生的根源,他们将其命名为叉头框P3蛋白(forkhead box protein P3, Foxp3)<sup>[5]</sup>。他们进一步将视野延伸到人类疾病中,证实人类FOXP3基因突变会导致类似的遗传性自身免疫疾病IPEX综合征(Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome)<sup>[6]</sup>。这些线索引起了科学家们的关注,他们意识到Foxp3可能与Treg细胞密切相关。不久之后,坂口志文团队证实了Foxp3正是Treg细胞发育的关键转录因子<sup>[7]</sup>,Foxp3的缺失使得Treg细胞无法正常产生和行使功能<sup>[8-9]</sup>。他们的系列工作共同确立了Treg细胞在维持免疫自稳中的核心地位,开创了外周免疫耐受领域。正如诺贝尔奖委员会主席奥勒·坎佩(Olle Kämpe)所评价道:“他们的发现对理解免疫系统如何运

作以及解释为何大多数人不会患上严重自身免疫疾病具有决定性意义。”

## 3 免疫耐受:中枢与外周耐受的双重保障

免疫系统作为机体的精密防御体系,既需要能够快速活化以抵抗病原体感染和肿瘤发生,又必须严格避免对自身组织的攻击,而这一平衡的实现依赖于机体的免疫耐受机制<sup>[10]</sup>。免疫耐受的概念最早源于对自然现象的观察:1945年,欧文观察到异卵双生小牛会出现胎盘融合连体共生现象,这种小牛体内共存两种血型抗原的红细胞,可接受彼此间的皮肤移植,却排斥其他小牛的移植皮肤<sup>[11]</sup>。这一现象被欧文称为“天然耐受”,这也是首次对免疫耐受现象进行的报道。伯内特受此启发于1949年提出了获得性免疫耐受理论,指出胚胎期是免疫系统学习识别“自我”成分的关键时期<sup>[12]</sup>。1953年,梅达沃通过小鼠胚胎期异体细胞注射实验验证了该理论,发现在胚胎期接触异源抗原的小鼠,成年后可特异性接受该抗原来源品系小鼠的皮肤移植<sup>[13]</sup>。这是首次在实验上实现了抗原特异性免疫耐受的诱导。

免疫耐受分为中枢和外周免疫耐受。中枢免疫耐受主要通过胸腺(针对T细胞)和骨髓(针对B细胞)中的阴性选择过程清除自身高反应性免疫细胞而实现。在胸腺中,发育中的胸腺细胞经历严格筛选。在胸腺皮质区进行的阳性选择确保了只有那些T细胞受体(T cell receptor, TCR)能以适当亲和力识别自身MHC分子的T细胞得以存活,赋予其MHC限制性<sup>[14-15]</sup>。随后,在胸腺髓质区进行的阴性选择则清除了那些对自身抗原表现出过高亲和力的T细胞,这一过程依赖于由胸腺髓质上皮细胞(medulla thymus epithelial cell, mTEC)和胸腺DC等呈递多种自身抗原<sup>[16]</sup>。转录调节因子AIRE能够驱动众多组织特异性抗原在mTEC中的异位表达,丰富的胸腺“自身抗原库”确保了自身反应性T细胞的清除<sup>[17]</sup>。此外,Fezf2等转录因子也被证实具有类似功能,与AIRE共同构成了中枢耐受的分子保障<sup>[18]</sup>。在骨髓中,B细胞在发育过程中同样会经历阴性选择<sup>[19]</sup>,若其表达的B细胞受体(B cell receptor, BCR)与自身抗原高亲和力结合则会发生克隆清除。此外,B细胞还能通过受体编辑启动BCR轻链的基因重排以改变BCR的特异性,从而实现对自身抗原的耐受。

尽管中枢耐受机制严格,但仍有部分自身反应性T、B细胞会“逃逸”到外周<sup>[20-21]</sup>。机体的外周免疫耐受可作为另一道防火墙<sup>[22]</sup>。这些自身反应性淋巴细胞在外周被持续激活后会通过活化诱导的细胞凋亡而发生克隆清除,或因自身抗原浓度较低进入免疫忽视(immunological

ignorance)的状态,又或因缺失共刺激信号而诱导克隆失能(anergy)<sup>[23]</sup>。相较于这些被动机制,由Treg细胞介导的外周免疫耐受则是一种主动免疫抑制机制。Treg细胞如同一支“T细胞宪兵队”,监视并主动抑制那些自身反应性的T细胞,构成外周耐受的核心调控力量。中枢耐受与外周耐受共同编织成了一张精密的免疫平衡网络,确保免疫系统在有效清除病原体的同时,又能够维持对自身组织的“和平共处”。

#### 4 Treg细胞的发育与功能

根据起源的不同,Treg细胞可以分为胸腺来源的天然Treg细胞(natural Treg, nTreg)、由外周初始CD4<sup>+</sup> T细胞分化的外周Treg细胞(peripheral Treg, pTreg)以及体外诱导产生的诱导型Treg细胞(induced Treg, iTreg)。通过不同途径发育而来的Treg细胞共同维护机体的免疫平衡(图1)<sup>[24]</sup>。胸腺是Treg细胞发育分化的重要场所,nTreg细胞构成了机体Treg细胞群体的主体部分。在胸腺细胞经历阴性选择时,过高的TCR信号导致细胞凋亡,低强度的TCR信号使细胞向常规T细胞发育,而中间强度的TCR信号则促使胸腺细胞转向Treg细胞发育<sup>[25]</sup>。由此,胸腺不仅清除与自身抗原有“高亲和力”的自身反应性T细胞,还将一部分与自身抗原有“中等亲和力”的胸腺细胞转化为专门的免疫抑制力量。在Treg细胞的发育过程中存在两种Treg前体细胞(Treg precursors, TregP),包括CD25<sup>+</sup> TregP细胞和Foxp3<sup>lo</sup> TregP细胞,它们在TCR信号以及共

刺激信号的协同作用下发育为成熟的Treg细胞<sup>[26-27]</sup>。细胞因子信号是Treg细胞发育的关键调控因素,常见的细胞因子受体γ链(γc)依赖性细胞因子(如IL-2、IL-4、IL-7、IL-15、IL-21等)对Treg细胞的发育至关重要<sup>[28]</sup>。IL-2信号通过STAT5促进Foxp3表达,是驱动Treg细胞发育的核心因子<sup>[29]</sup>。当IL-2信号缺失时,IL-7和IL-15能够发挥补偿作用,若IL-2、IL-7和IL-15信号全部缺失会导致小鼠胸腺中Treg细胞的发育完全受阻<sup>[30]</sup>。IL-4信号能够刺激Foxp3<sup>lo</sup>TregP细胞维持Foxp3的表达并上调CD25<sup>[31]</sup>。TGF-β信号在维持T细胞耐受中扮演着重要角色,其对于外周Treg细胞的诱导已被广泛研究<sup>[32-33]</sup>。有研究发现尽管TGF-β信号缺失不影响CD25<sup>+</sup>TregP细胞的生成,但会导致Foxp3<sup>lo</sup> Treg细胞及成熟Treg细胞的发育缺陷<sup>[34]</sup>。当前关于两类前体细胞是如何完成向Treg细胞的发育仍不清晰。有研究认为两类前体细胞各自发育,是两条独立路径<sup>[31]</sup>。也有报道指出两类前体细胞是处于同一条发育轨迹的不同阶段<sup>[35]</sup>。胸腺Treg细胞的发育多样性及其在胸腺中的“编程”是否已经决定了迁出外周后的功能,是领域内极具价值的研究方向。

外周pTreg细胞的分化则依赖于适当的抗原刺激及所在微环境中的特定细胞因子情况。初始CD4<sup>+</sup> T细胞可以通过其TCR识别由抗原呈递细胞提呈的自身抗原或其他非有害抗原(如食物抗原、共生菌群抗原),微环境中的TGF-β与受体结合后启动下游信号通路,与TCR信号协同作用,共同激活Foxp3的表达<sup>[36]</sup>。IL-2对于pTreg细胞的发

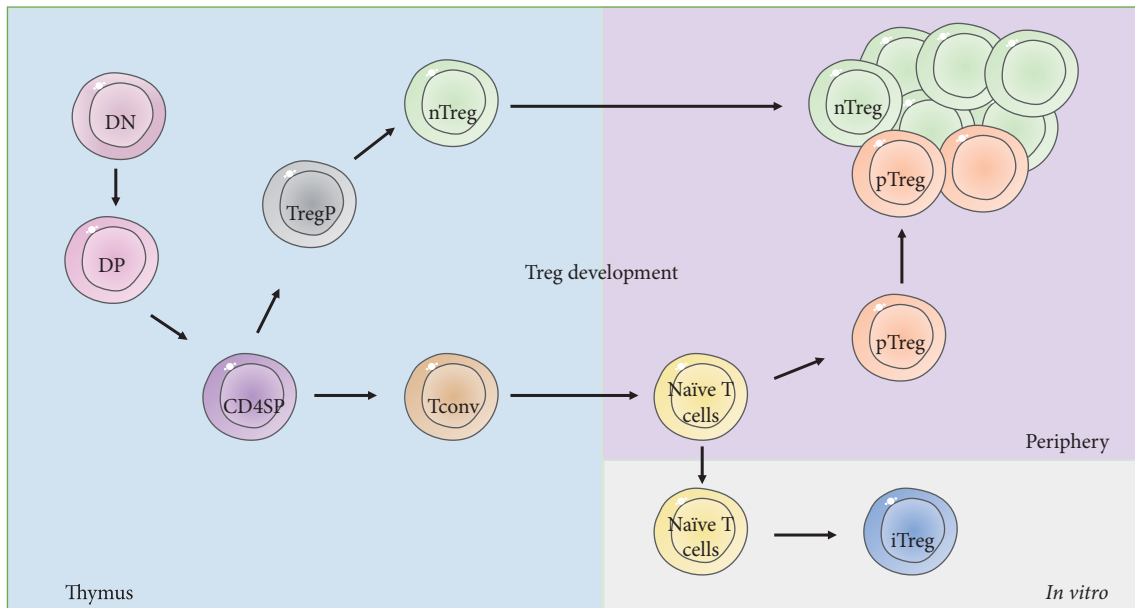


图 1 Treg细胞发育途径示意图

Fig 1 Schematic diagram of the developmental pathways of Treg cells

DN: CD4 and CD8 double-negative thymocytes; DP: CD4 and CD8 double-positive thymocytes; CD4SP: CD4 single-positive thymocytes; TregP: Treg precursors; Tconv: conventional T cells; nTreg: natural Treg; pTreg: peripheral Treg; iTreg: induced Treg.

育和生存也至关重要,不仅能为细胞存活提供信号,也与TGF- $\beta$ 信号协同促进并稳定Foxp3的表达<sup>[37]</sup>。Foxp3的稳定表达和Treg特异性去甲基化区域(Treg-specific demethylated region, TSDR)的去甲基化是Treg细胞表型和功能稳定的关键。nTreg细胞因其TSDR完全去甲基化而表型稳定;pTreg细胞的TSDR仅部分去甲基化,稳定性较差;iTreg细胞则由于保留完全甲基化的TSDR,功能最为短暂<sup>[38-39]</sup>。有意思的是,近期研究表明Treg细胞成熟后可建立Foxp3非依赖性的功能稳定状态,提示Foxp3的作用具有显著的时空和环境依赖性<sup>[40]</sup>。

Treg细胞通过多种机制共同作用来实现对免疫反应的精细调控<sup>[41]</sup>。Treg细胞分泌的IL-10、TGF- $\beta$ 和IL-35等抑制性细胞因子,可以直接抑制效应T细胞的活化和增殖<sup>[42]</sup>;Treg细胞表面高表达的CD25(IL-2Ra)可竞争性消耗IL-2,导致Treg细胞所在的微环境中,效应T细胞因缺乏IL-2而被抑制或发生凋亡<sup>[43]</sup>;Treg细胞也通过表达CTLA-4高亲和力结合抗原呈递细胞表面的共刺激因子(CD80/CD86),与效应T细胞竞争共刺激信号<sup>[44]</sup>;Treg细胞表达胞外核苷酸酶CD39和CD73,能催化ATP转化为具有抗炎特性的腺苷<sup>[45]</sup>;此外,活化的Treg细胞还可通过颗粒酶/穿孔素途径直接杀伤靶细胞<sup>[46]</sup>。这些机制的协同作用使Treg细胞能够精准、高效地发挥免疫调控作用。

## 5 Treg细胞在疾病治疗中的策略与应用

免疫耐受的建立是一个多层次、高度复杂的动态过程,其失衡可能导致自身免疫疾病的发生。全球超过10%的人口正遭受自身免疫疾病的困扰,并且这个比例还在呈上升趋势<sup>[47]</sup>。Treg细胞作为维持免疫耐受的关键,可作为自身免疫疾病治疗的靶标。自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、1型糖尿病和多发性硬化症等本质上是源于免疫系统错误地对自身组织进行攻击。这些患者体内的Treg细胞通常表现为数量减少或功能缺陷,无法有效抑制自身反应性细胞的攻击。补充或增强这些缺陷的Treg细胞可作为治疗这些疾病的有效策略。低剂量白介素-2(IL-2)疗法可选择性在体内扩增Treg细胞,在系统性红斑狼疮和1型糖尿病的临床试验中已展现出对疾病和炎症的治疗效果<sup>[48-49]</sup>。此外,过继性Treg细胞疗法,即从患者体内分离Treg细胞,在体外扩增后回输,已被证明在1型糖尿病等疾病的治疗中有效<sup>[50]</sup>。通过改变Treg细胞的抗原特异性,如为其引入针对特定抗原的TCR(即TCR-Treg)或嵌合抗原受体(即CAR-Treg),还可以达到精准靶向和高效抑制的目的<sup>[51]</sup>。然而在过继回输Treg细胞后,其在体内的稳定性与功能持久

性仍是需要克服的关键挑战。

器官移植所面临的难题是排斥反应和免疫抑制剂带来的副作用。以Treg细胞为靶标诱导特异性移植免疫耐受是解决上述问题的关键。在肾脏、肝脏和心脏等多种器官移植受者体内的Treg细胞数量与功能移植物存活率呈正相关<sup>[52-54]</sup>,提示通过提供抗原特异性Treg细胞,尤其是经过设计的CAR-Treg,可在受者体内建立起一支只针对移植物的“维稳部队”,在不引起全身免疫抑制的前提下保护移植物<sup>[55]</sup>。然而,这种疗法仍需面对回输CAR-Treg细胞与内源性Treg细胞的竞争,以及长期安全性等挑战。未来还需更加充分的临床评估,以期达到移植免疫的终极目标:从广谱、非特异性免疫抑制转向特异性的免疫耐受。

肿瘤免疫治疗旨在调节免疫抑制微环境和增强抗肿瘤免疫力。在肿瘤微环境中,Treg细胞常常被肿瘤细胞所利用来抑制抗肿瘤免疫反应。因此,针对Treg细胞的干预策略是肿瘤免疫治疗的重要方向。如使用抗CD25抗体药物可耗竭Treg细胞,抗CTLA-4抗体药物可通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC效应)耗竭肿瘤浸润的Treg细胞<sup>[56-57]</sup>。靶向TIGIT、LAG-3等检查点可降低肿瘤内Treg细胞抑制功能,增强效应T细胞活性<sup>[58-59]</sup>。靶向CCR4、CCR8等趋化因子受体,可以抑制Treg细胞向肿瘤的招募和浸润<sup>[60-61]</sup>。此外,使用针对表观遗传状态的药物“重编程”Treg细胞,如EZH2抑制剂、HDAC抑制剂以及DNMT抑制剂等可降低其在肿瘤内的稳定性<sup>[62-64]</sup>。值得注意的是,虽然许多研究表明肿瘤浸润性Treg细胞通常与不良预后相关,但在结直肠癌等肿瘤类型中,其存在反而与较好预后密切相关<sup>[65-66]</sup>。这些发现看似互相矛盾,也恰恰揭示出Treg细胞在肿瘤免疫中的作用是依赖于微环境的,受到肿瘤类型、肿瘤分期及局部免疫状态的影响。尽管面临着许多挑战,但Treg细胞疗法无疑将为众多难治性免疫相关疾病带来了治疗希望。

## 6 结语

2025年诺贝尔生理学或医学奖授予“外周免疫耐受”领域的开拓性研究,凸显了一个核心的免疫学理念:健康的免疫系统不仅依赖于强大的清除病原体和突变细胞的能力,更在于精准的“刹车”与耐受机制。这一认知将加深我们对自身免疫病、移植排斥和肿瘤免疫等核心医学问题的理解,并将催生一系列靶向外周免疫耐受和Treg细胞的疾病治疗策略。由于Treg细胞通过TCR识别特异性抗原、以及其功能和命运具有高度可塑性,以Treg细胞为基础的治疗策略已超越了以简单调控数量为

目的的阶段, 而正朝着精准化与动态化调控的方向发展。比如怎样设计出特异性靶向病变部位(如肿瘤或特定自身免疫器官)而不干扰全身免疫稳态的调控手段, 实现“局部问题, 局部解决”。在过继细胞治疗中, 如何确保回输的Treg细胞在复杂炎症环境中维持功能稳定而不发生功能改变或凋亡。在肿瘤治疗中, 如何短暂可逆地抑制Treg细胞功能, 在清除肿瘤后允许其功能恢复维护免疫稳态。当前, 免疫系统在维持机体稳态中的作用正得到日益深入的研究, 今年诺贝尔生理学或医学奖既是对这一领域原创科研成果的高度认可, 又将鼓励我们将研究成果应用于临床, 提高国民健康水平。

\*            \*            \*

**作者贡献声明** 明康负责论文构思、调查研究、可视化 and 初稿写作, 张惠媛负责经费获取、提供资源和监督指导, 胡洪波负责论文构思、经费获取、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** MING Kang is responsible for conceptualization, investigation, visualization, and writing-original draft. ZHANG Huiyuan is responsible for funding acquisition, resources, and supervision. HU Hongbo is responsible for conceptualization, funding acquisition, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 本文作者胡洪波是本刊编委会编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行, 且未经其本人经手处理。除此之外, 所有作者声明不存在利益冲突。

**Declaration of Conflicting Interests** HU Hongbo is a member of the Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

### 参 考 文 献

- [1] GERSHON R K, KONDO K. Infectious immunological tolerance. *Immunology*, 1971, 21(6): 903-914.
- [2] GERSHON R K, KONDO K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 1970, 18(5): 723-737.
- [3] SAKAGUCHI S, TAKAHASHI T, NISHIZUKA Y. Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice. I. Requirement of lyt-1 effector cells for oocytes damage after adoptive transfer. *J Exp Med*, 1982, 156(6): 1565-1576. doi: 10.1084/jem.156.6.1565.
- [4] SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated t cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (cd25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164. doi: 10.4049/jimmunol.155.3.1151.
- [5] BRUNKOW M E, JEFFERY E W, HJERRILD K A, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 68-73. doi: 10.1038/83784.
- [6] WILDIN R S, RAMSDELL F, PEAKE J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 18-20. doi: 10.1038/83707.
- [7] HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor foxp3. *Science*, 2003, 299(5609): 1057-1061. doi: 10.1126/science.1079490.
- [8] KHATTRI R, COX T, YASAYKO S A, et al. An essential role for scurf in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 337-342. doi: 10.1038/ni909.
- [9] FONTENOT J D, GAVIN M A, RUDENSKY A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 330-336. doi: 10.1038/ni904.
- [10] SHIRAFKAN F, HENSEL L, RATTAY K. Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeostasis. *Front Immunol*, 2024, 15: 1339714. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339714.
- [11] OWEN R D. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*, 1945, 102(2651): 400-401. doi: 10.1126/science.102.2651.400.
- [12] ADA G. The enunciation and impact of macfarlane burnet's clonal selection theory of acquired immunity. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(2): 116-118. doi: 10.1038/sj.icb.7100156.
- [13] BILLINGHAM R E, BRENT L, MEDAWAR P B. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*, 1953, 172(4379): 603-606. doi: 10.1038/172603a0.
- [14] STEELE E J, ROTHENFLUH H S, ADA G L, et al. Affinity maturation of lymphocyte receptors and positive selection of t cells in the thymus. *Immunol Rev*, 1993, 135: 5-49. doi: 10.1111/j.1600-065x.1993.tb00642.x.
- [15] HOGQUIST K A, JAMESON S C, HEATH W R, et al. T cell receptor antagonist peptides induce positive selection. *Cell*, 1994, 76(1): 17-27. doi: 10.1016/0092-8674(94)90169-4.
- [16] TAKABA H, TAKAYANAGI H. The mechanisms of t cell selection in the thymus. *Trends Immunol*, 2017, 38(11): 805-816. doi: 10.1016/j.it.2017.07.010.
- [17] ANDERSON M S, VENANZI E S, KLEIN L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*, 2002, 298(5597): 1395-1401. doi: 10.1126/science.1075958.
- [18] TAKABA H, MORISHITA Y, TOMOFUJI Y, et al. Fezf2 orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. *Cell*, 2015, 163(4): 975-987. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.013.
- [19] NEMAZEE D. Mechanisms of central tolerance for b cells. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 281-294. doi: 10.1038/nri.2017.19.
- [20] GOODNOW C C, CROSBIE J, ADELSTEIN S, et al. Altered immunoglobulin expression and functional silencing of self-reactive B lymphocytes in transgenic mice. *Nature*, 1988, 334(6184): 676-682. doi: 10.1038/334676a0.
- [21] GALLEGOS A M, BEVAN M J. Central tolerance: good but imperfect. *Immunol Rev*, 2006, 209: 290-296. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00348.x.
- [22] BROWN C C, RUDENSKY A Y. Spatiotemporal regulation of peripheral T cell tolerance. *Science*, 2023, 380(6644): 472-478. doi: 10.1126/science.adg6425.
- [23] ELTANBOULY M A, NOELLE R J. Rethinking peripheral T cell tolerance: checkpoints across a T cell's journey. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(4): 257-267. doi: 10.1038/s41577-020-00454-2.
- [24] CUROTTO De LAFAILLE M A, LAFAILLE J J. Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: More of the same or a division of labor? *Immunity*, 2009, 30(5): 626-635. doi: 10.1016/j.immuni.2009.05.002.
- [25] IRLA M. Instructive cues of thymic T cell selection. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 95-119. doi: 10.1146/annurev-immunol-101320-022432.
- [26] LIO C W, HSIEH C S. A two-step process for thymic regulatory T cell development. *Immunity*, 2008, 28(1): 100-111. doi: 10.1016/j.immuni.2007.11.021.
- [27] TAI X, ERMAN B, ALAG A, et al. Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals. *Immunity*, 2013, 38(6): 1116-1128. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.022.
- [28] MARSHALL D, SINCLAIR C, TUNG S, et al. Differential requirement for il-2 and IL-15 during bifurcated development of thymic regulatory T cells. *J Immunol*, 2014, 193(11): 5525-5533. doi: 10.4049/jimmunol.1402144.
- [29] BURCHILL M A, YANG J, VOGTENHUBER C, et al. IL-2 receptor beta-dependent stat5 activation is required for the development of foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol*, 2007, 178(1): 280-290. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.280.
- [30] VANG K B, YANG J, MAHMUD S A, et al. IL-2, -7, and -15, but not thymic stromal lymphopoietin, redundantly govern CD4<sup>+</sup>foxp3<sup>+</sup>

- regulatory T cell development. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3285-3290. doi: 10.4049/jimmunol.181.5.3285.
- [31] OWEN D L, MAHMUD S A, SJAASTAD L E, *et al*. Thymic regulatory T cells arise via two distinct developmental programs. *Nat Immunol*, 2019, 20(2): 195-205. doi: 10.1038/s41590-018-0289-6.
- [32] OUYANG W, BECKETT O, MA Q, *et al*. Transforming growth factor-beta signaling curbs thymic negative selection promoting regulatory T cell development. *Immunity*, 2010, 32(5): 642-653. doi: 10.1016/j.immuni.2010.04.012.
- [33] CHEN W, JIN W, HARDEGEN N, *et al*. Conversion of peripheral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> naive T cells to CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor foxp3. *J Exp Med*, 2003, 198(12): 1875-1886. doi: 10.1084/jem.20030152.
- [34] LIU Y, ZHANG P, LI J, *et al*. A critical function for TGF-beta signaling in the development of natural CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2008, 9(6): 632-640. doi: 10.1038/ni.1607.
- [35] TAI X, INDART A, ROJANO M, *et al*. How autoreactive thymocytes differentiate into regulatory versus effector CD4(+) T cells after avoiding clonal deletion. *Nat Immunol*, 2023, 24(4): 637-651. doi: 10.1038/s41590-023-01469-2.
- [36] SANJABI S, OH S A, LI M O. Regulation of the immune response by TGF-beta: from conception to autoimmunity and infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(6): a022236. doi: 10.1101/cshperspect.a022236.
- [37] FREUDENBERG K, LINDNER N, DOHNKE S, *et al*. Critical role of TGF-beta and IL-2 receptor signaling in foxp3 induction by an inhibitor of DNA methylation. *Front Immunol*, 2018, 9: 125. doi: 10.3389/fimmu.2018.00125.
- [38] ZHENG Y, JOSEFOWICZ S, CHAUDHRY A, *et al*. Role of conserved non-coding DNA elements in the foxp3 gene in regulatory T-cell fate. *Nature*, 2010, 463(7282): 808-812. doi: 10.1038/nature08750.
- [39] SAWANT D V, VIGNALI D A. Once a treg, always a treg? *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 173-191. doi: 10.1111/imr.12173.
- [40] HU W, DOLSTEN G A, WANG E Y, *et al*. Temporal and context-dependent requirements for the transcription factor foxp3 expression in regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2025, 26(11): 2059-2073. doi: 10.1038/s41590-025-02295-4.
- [41] WARDELL C M, BOARDMAN D A, LEVINGS M K. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(2): 93-111. doi: 10.1038/s41573-024-01089-x.
- [42] ZONG Y, DENG K, CHONG W P. Regulation of treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules. *Front Immunol*, 2024, 15: 1387975. doi: 10.3389/fimmu.2024.1387975.
- [43] PANDIYAN P, ZHENG L, ISHIHARA S, *et al*. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat Immunol*, 2007, 8(12): 1353-1362. doi: 10.1038/ni1536.
- [44] WING K, ONISHI Y, PRIETO-MARTIN P, *et al*. CTLA-4 control over foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell function. *Science*, 2008, 322(5899): 271-275. doi: 10.1126/science.1160062.
- [45] DEAGLIO S, DWYER K M, GAO W, *et al*. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*, 2007, 204(6): 1257-1265. doi: 10.1084/jem.20062512.
- [46] CAO X, CAI S F, FEHNIGER T A, *et al*. Granzyme b and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. *Immunity*, 2007, 27(4): 635-646. doi: 10.1016/j.immuni.2007.08.014.
- [47] CONRAD N, MISRA S, VERBAKEL J Y, *et al*. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*, 2023, 401(10391): 1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
- [48] HUMRICH J Y, CACOUB P, ROSENZWAJG M, *et al*. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (lupil-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(12): 1685-1694. doi: 10.1136/ard-2022-222501.
- [49] ROSENZWAJG M, SALET R, LORENZON R, *et al*. Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: a phase I / II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Diabetologia*, 2020, 63(9): 1808-1821. doi: 10.1007/s00125-020-05200-w.
- [50] BLUESTONE J A, BUCKNER J H, FITCH M, *et al*. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med*, 2015, 7(315): 315ra189. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
- [51] TANG Q, VINCENTI F. Transplant trials with tregs: perils and promises. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2505-2512. doi: 10.1172/JCI90598.
- [52] HUANG D L, HE Y R, LIU Y J, *et al*. The immunomodulation role of Th17 and Treg in renal transplantation. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113560. doi: 10.3389/fimmu.2023.1113560.
- [53] NI X, WANG Q, GU J, *et al*. Clinical and basic research progress on Treg-induced immune tolerance in liver transplantation. *Front Immunol*, 2021, 12: 535012. doi: 10.3389/fimmu.2021.535012.
- [54] FISHER J D, BALMERT S C, ZHANG W, *et al*. Treg-inducing microparticles promote donor-specific tolerance in experimental vascularized composite allotransplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(51): 25784-25789. doi: 10.1073/pnas.1910701116.
- [55] WAGNER J C, RONIN E, HO P, *et al*. Anti-HLA-A2-CAR tregs prolong vascularized mouse heterotopic heart allograft survival. *Am J Transplant*, 2022, 22(9): 2237-2245. doi: 10.1111/ajt.17063.
- [56] SOLOMON I, AMANN M, GOUBIER A, *et al*. CD25-T(reg)-depleting antibodies preserving IL-2 signaling on effector T cells enhance effector activation and antitumor immunity. *Nat Cancer*, 2020, 1(12): 1153-1166. doi: 10.1038/s43018-020-00133-0.
- [57] HA D, TANAKA A, KIBAYASHI T, *et al*. Differential control of human Treg and effector T cells in tumor immunity by Fc-engineered anti-CTLA-4 antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(2): 609-618. doi: 10.1073/pnas.1812186116.
- [58] FOURCADE J, SUN Z, CHAUVIN J M, *et al*. CD226 opposes TIGIT to disrupt tregs in melanoma. *JCI Insight*, 2018, 3(14): e121157. doi: 10.1172/jci.insight.121157.
- [59] BAE J, ACCARDI F, HIDESHIMA T, *et al*. Targeting LAG3/GAL-3 to overcome immunosuppression and enhance anti-tumor immune responses in multiple myeloma. *Leukemia*, 2022, 36(1): 138-154. doi: 10.1038/s41375-021-01301-6.
- [60] JINUSHI K, SAITO T, KUROSE K, *et al*. Phase I study on neoadjuvant combination immunotherapy with mogamulizumab and nivolumab for solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e010634. doi: 10.1136/jitc-2024-010634.
- [61] CHEN P, WANG H, TANG Z, *et al*. Selective depletion of CCR8+Treg cells enhances the antitumor immunity of cytotoxic T cells in lung cancer by dendritic cells. *J Thorac Oncol*, 2025, 20(8): 1050-1074. doi: 10.1016/j.jtho.2025.02.029.
- [62] WANG D, QUIROS J, MAHURON K, *et al*. Targeting EZH2 reprograms intratumoral regulatory T cells to enhance cancer immunity. *Cell Rep*, 2018, 23(11): 3262-3274. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.050.
- [63] CHRISTENSEN L M, HANCOCK W W. Nuclear coregulatory complexes in Tregs as targets to promote anticancer immune responses. *Front Immunol*, 2022, 13: 909816. doi: 10.3389/fimmu.2022.909816.
- [64] SUN X, CUI Y, FENG H, *et al*. TGF-beta signaling controls Foxp3 methylation and T reg cell differentiation by modulating Uhrf1 activity. *J Exp Med*, 2019, 216(12): 2819-2837. doi: 10.1084/jem.20190550.
- [65] DELEEUW R J, KOST S E, KAKAL J A, *et al*. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11): 3022-3029. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3216.
- [66] LI C, JIANG P, WEI S, *et al*. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 116. doi: 10.1186/s12943-020-01234-1.

(2025-10-22收稿, 2025-11-08修回)

编辑 姜恬



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Sciences)