调节性T细胞在自身免疫性疾病中的研究进展

秦筱津[1,2]，代彩玲[2]，温玉莹[2]，马雪百合[2]，段小群[1*]，杨威[1,2*]（1.桂林医科大学药学院，广西 桂林 541199；2.广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区抗感染药物研究与评价工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：自身免疫性疾病是一类因机体免疫系统错误地将自身健康细胞和组织视为威胁并发起攻击，从而导致持续性炎症反应和组织损伤的疾病，属于当前医学领域中复杂且多样的难题。调节性T细胞（Regulatory T cells，Tregs）是免疫系统中免疫耐受和体内平衡的重要维持者，在免疫疾病中发挥着重要作用。本文围绕Tregs疗法的基础研究和临床进展，探讨其潜在应用价值，重点阐述Tregs的生物学特征及其在自身免疫性疾病中的调控机制，为免疫疗法的发展提供理论依据。

关键词：自身免疫性疾病；调节性T细胞；调控机制；调节性T细胞疗法

中图分类号：R392.12　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0545-08

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.010

Research Progress of Regulatory T Cells in Autoimmune Diseases

QIN Xiaojin[1,2], DAI Cailing[2], WEN Yuying[2], MAXUE Baihe[2], Duan Xiaoqun[1*], YANG Wei[1,2*] (1. *School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi* 541199, *China*; 2. *Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, Non-clinical Evaluation Sub-center for Traditional Chinese Medicine of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Conghua District Anti-infective Drug Research and Evaluation Engineering and Technology Research Center, Guangzhou, Guangdong* 510990, *China*)

ABSTRACT: Autoimmune diseases constitute a complex and diverse challenge in modern medicine, it is manifested that the body's immune system mistakenly recognizes its own healthy cells and tissues as threats and launches attacks, resulting in persistent inflammatory responses and tissue injury. Regulatory T cells (Tregs) are critical mediators in maintaining immune tolerance and immune homeostasis, and exert vital functions in autoimmune diseases. This paper reviews the basic research and clinical advances in Tregs therapy and discusses its potential application value. It elaborates on the biological characteristics of Tregs and their regulatory mechanism in autoimmune diseases, providing a theoretical basis for the development of immunotherapy.

KEYWORDS: autoimmune diseases; regulatory T cells; regulatory mechanism; regulatory T cell therapy

自身免疫性疾病是由机体的免疫系统攻击自身健康细胞和组织，导致炎症和组织损伤的一类疾病，其发病可累及特定器官或多个系统[1]。目前临床已确认的自身免疫性疾病多达80余种，全球发病率约为3%~5%，即每百人中就有3~5人可能患病[2,3]。研究显示，截至2019年，仅19种常见的自身免疫性疾病的患病率已达11%，发病率在逐年上升[4,5]。自身免疫性疾病的传统治疗手段（如激素治疗和免疫抑制剂），存在着严重的不良反应，病情容易复发的局限。$CD4^+$T细胞亚群中的调节性T细胞（Regulatory T cells，Tregs）通过特异性表达转录因子FoxP3及分泌抑制性分子（如IL-10、TGFβ、CTLA-4）维持免疫平衡，抑制过度免疫反应[6,7]。Tregs数量的减少或功能的缺陷（如FoxP3表达不稳定、抑制信号通路受损）已被证实与自身免疫性疾病的发病和进展密切相关[8]。因此，以Tregs为靶点的免疫调控

作者简介：秦筱津，在读硕士研究生　　*共同通信作者：杨威，教授级高级工程师/博士、博士后导师，研究方向：药理毒理，E-mail：yangwei0719@163.com；段小群，教授，博士生导师，研究方向：药理学，E-mail：robortduan@163.com

策略成为治疗自身免疫性疾病的重要研究方向，有望为难治性自身免疫性疾病的患者提供新的治疗选择。本文对Tregs在自身免疫性疾病中的研究进展及调节性T细胞疗法的挑战及发展前景作简要综述，为突破传统治疗瓶颈、开发新型治疗策略提供理论依据和方向指引。

1 Tregs的生物学特征

1.1 Tregs的分类及功能

Tregs根据表型特征、产生的细胞因子、作用的不同可分为天然产生的自然调节性T细胞（nTreg）和诱导产生的适应性调节性T细胞（iTreg）。nTreg在胸腺中发育分化成熟，胸腺微环境、T细胞受体、CD28共刺激、IL-2等都会影响nTreg的发育分化[9]。iTreg在外周由初始$CD4^+$T诱导分化形成，不同于nTreg，CD28共刺激强度过大则会抑制iTreg的生成，TGF-β及IL-2都是iTreg生成中不可或缺的细胞因子[10]。nTreg与iTreg均能表达$CD4^+$、$CD25^+$、$FOXP3^+$，与nTreg不同的是iTreg需要另外的抗原刺激，才能表达特定的标志物[11]（图1）。nTreg和iTreg两者都在维持免疫稳态方面发挥重要的负向免疫调节作用，但其核心功能存在显著差异。nTreg主要作用于介导对自身抗原的耐受性，iTreg则主要作用于诱导对病原体耐受[12]。Tregs的免疫抑制机制主要包括下面5个方面：（1）分泌免疫抑制细胞因子如IL-10、IL-35，从而抑制细胞的活化和增殖；（2）通过颗粒酶B、穿孔素直接溶解或杀伤细胞；（3）通过Tregs表达的CTLA-4下调CD80/86的表达抑制抗原呈递细胞（APC）的成熟从而抑制免疫细胞；（4）通过高亲和力的IL-2受体竞争性消耗IL-2，导致效应T细胞功能失；（5）产生腺苷等免疫抑制代谢物构建免疫抑制环境[12,13]（图2）。

1.2 Tregs在自身免疫性疾病中的意义

自身免疫性疾病的本质特征是免疫系统对自身抗原的异常识别和攻击，导致慢性炎症、组织损伤及器官功能障碍。其病理进程根本在于免疫稳态的失衡，主要表现为促炎因子（TNF-α、IL-6、IL-17、IL-23等）的过表达及抑炎因子（如IL-10、TGF-β等）的不足，二者共同构成促炎微环境形成的分子基础[14,15]。这种细胞因子网络的紊乱进一步推动效应

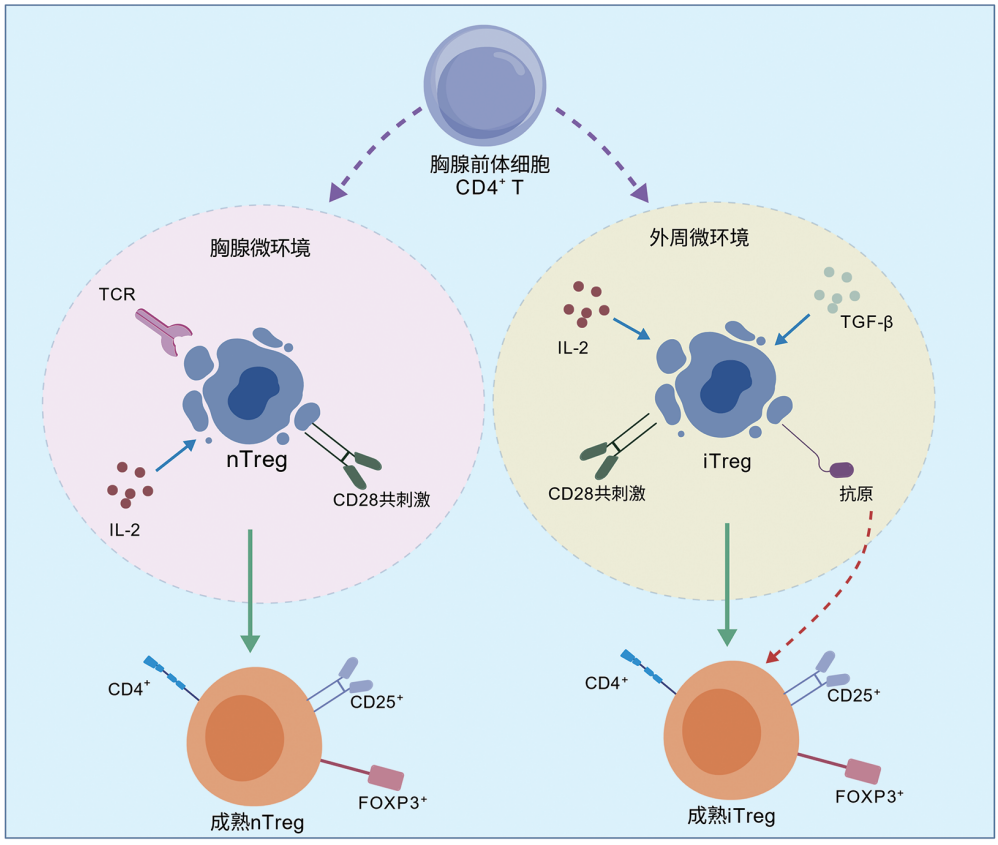


图1 nTreg及iTreg发育分化过程示意图

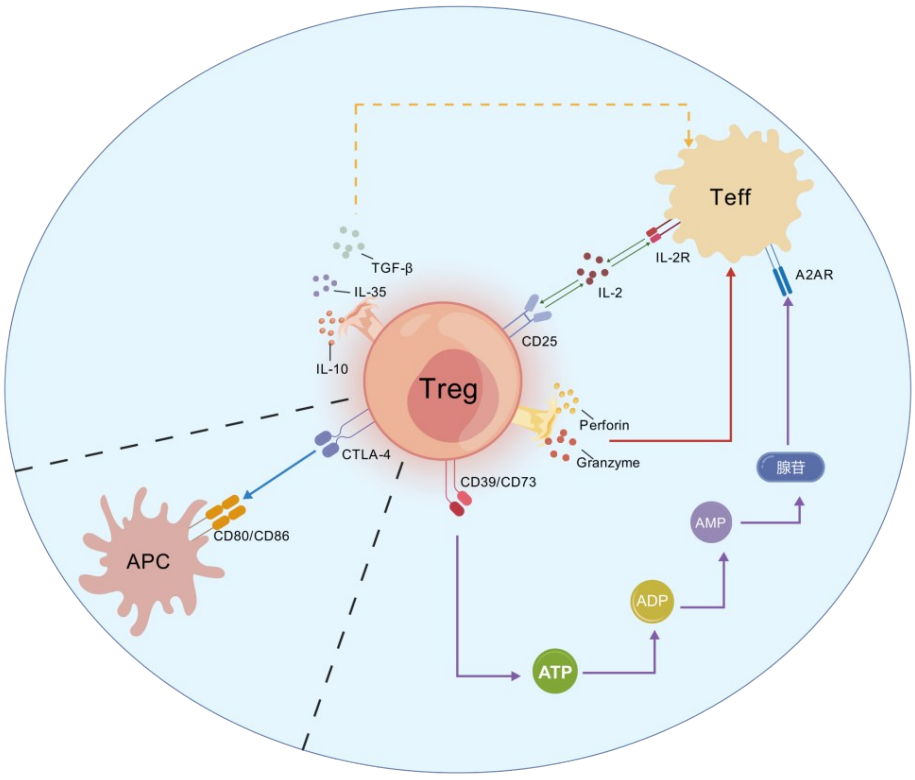


图2 Tregs免疫机制图

T细胞亚群(如Th1、Th17)的病理性扩增与功能亢进,从而破坏正常的免疫耐受。在免疫耐受失衡过程中,Tregs作为维持免疫耐受的核心枢纽,其数量减少、功能缺陷与疾病进展密切相关。这一关联是双向的。一方面,Tregs自身出现抑制能力衰竭:表现为CTLA-4介导的共刺激阻断失效、功能低反应性及FoxP3表达下调,从而无法遏制效应T细胞的病理性分化[16]。特别是对Th17等致病性亚群的扩增和活化的抑制能力减弱,尤其无法有效遏制。另一方面,Tregs在炎症局部数量或密度的降低,导致其免疫监视网络断裂,使得自身反应性T细胞逃避凋亡,并促使滤泡辅助性T细胞(Tfh)过度激活B细胞,进而驱动致病性自身抗体产生,加剧组织损伤。

2 Tregs在自身免疫性疾病的应用

2.1 Tregs在系统性红斑狼疮中的应用

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus,SLE)作为一种自身免疫性疾病,其发病机制错综复杂,不仅涉及免疫系统的多个层面,还广泛累及机体的多个器官与系统。当患者患有SLE病症时,往往伴随着一系列临床症状,包括但不限于肌肉与关节的持续性疼痛,面部出现的蝶状红斑,狼疮肾炎,肾脏功能衰退,还有不明原因的发热与胸闷等症状[17]。传统治疗方案如糖皮质激素易诱发代谢紊乱与感染风险;环磷酰胺、甲氨蝶呤等免疫抑制剂则存在骨髓抑制、肝肾毒性等显著不良反应[18]。这些疗法难以实现深度、持续缓解病症且面临疗效与毒性的失衡矛盾。SLE核心免疫失衡机制聚焦于Th17细胞与Tregs之间的动态平衡破坏,研究发现SLE患者体内Th17/Treg比例显著升高[19,20]。一方面,Th17细胞的过度活化和扩增导致分泌的促炎因子如IL-17升高,促进了B细胞活化和自身抗体产生,加剧了肾小球、皮肤直接性的损伤。另一方面,具有免疫抑制作用的Treg细胞数量不足、功能障碍导致无法有效控制这种自身免疫攻击[21,22]。因此,调节Tregs和Th17细胞之间免疫平衡可能是安全有效治疗SLE的关键。IL-2是Treg存活和功能的关键细胞因子,Graßhoff等[23]的低剂量IL-2疗法研究(2021)指出,通过补偿IL-2恢复Treg的平衡稳态,从而调节炎症,减轻病情;西罗莫司、雷帕霉素能够促进Tregs分化、稳定,治疗SLE[24,25]。另外,通过靶向关键细胞因子如阻断IL-6、IL-17、IL-23信号可抑制Th17分化与功能;拮抗Th17特异性转录因子RORγt精准调控Th17活性[26,27]。目前,Treg过继疗法运用

于SLE还处于基础研究阶段。例如，Doglio（2024）等[28]构建的Fox19CAR-Tregs，在人源化狼疮小鼠模型上显示良好的疗效和安全性，这为CAR-Tregs的临床转化提供重要基础。然而，1项离体扩增人自体Tregs治疗SLE的临床研究（NCT02428309）由于招募问题而提前终止，这表明Treg细胞治疗的直接运用还尚不成熟。相比之下，间接影响Tregs的疗法如IL-2低剂量疗法、单抗结合IL-2疗法、抑制mTOR信号通路雷帕霉素疗法等目前在临床上都展现出良好的疗效和安全性。

2.2 Tregs在重症肌无力中的应用

重症肌无力（Myasthenia Gravis，MG）是一种罕见且严重的自身免疫性疾病，其特征是神经肌肉接头处的信号传递严重受损，导致骨骼肌收缩时力量显著减弱或完全丧失。值得注意的是，约有15%~20%的MG患者可能会遭遇病情急剧恶化的肌无力危象（Myasthenic crisis，MC）[29]。从免疫学角度来看，MG的发病机制复杂，涉及免疫系统对神经肌肉接头处关键成分的异常攻击。特别是生发中心（Germinal center，GCs）内B细胞的异常增殖，以及Th17和Tregs之间调节免疫反应的不平衡，都是MG疾病的发展过程的关键因素[30]。与此一致的是，研究发现MG患者的外周血中$CD4^+$、$CD25^+$、Treg的比例低于健康人群[31,32]。目前MG的常规治疗如糖皮质激素虽然常用但易增加肌无力危象风险，而利妥昔单抗等B细胞耗竭疗法则存在感染风险。因此，探索治疗MG的新治疗策略势在必行。近年来，多项基础研究揭示了多种天然活性成分通过调节Tregs功能及Th17/Treg平衡发挥潜在治疗作用。例如，姜黄素通过上调Tregs数量及其免疫抑制因子IL-10、TGF-β的分泌，恢复Th17/Treg平衡[33]；鸢尾素则通过激活AMPK、MAPK等信号通路，促进初始$CD4^+$T细胞向Tregs分化并增强FoxP3表达，同时抑制Th17细胞的分化，从而重塑免疫耐受微环境[34]；黄芪甲苷能调节肠道菌群，促进有益菌增殖并诱导Tregs分化与功能增强，进而改善症状[35]；青蒿琥酯可通过调控芳香烃受体等通路诱导Tregs扩增与活化，抑制IL-6、IL-23等促炎因子，恢复免疫稳态[36]。这些研究表明，鸢尾素、青蒿琥酯、姜黄素、黄芪甲苷等药物可通过直接或间接途径上调Tregs水平、改善其功能、纠正Th17/Treg失衡，从而缓解MG临床症状，展现出可观的治疗潜力[33-36]。基于上述机制证据和治疗潜力，Tregs疗法自然成为治疗MG的重要研究方向。然而，尽管在药物调节Tregs方面取得进展，过继性Treg细胞治疗这一直接策略的转化研究仍存在显著缺口：一方面，过继性Treg细胞治疗MG的基础机制探索尚不充分；另一方面，也缺乏向临床应用的实质性推进。因此，未来研究还需深化过继性Treg细胞在MG治疗中的机制研究，并着力推动其向临床应用转化。

2.3 Tregs在类风湿性关节炎中的应用

类风湿性关节炎（Rheumatoid arthritis，RA）是由滑膜炎累及关节的慢性自身免疫性疾病，常伴随着一系列全身症状，如乏力、发热及情绪波动等症状。RA的免疫发病机制是一个高度复杂、先天免疫和适应性免疫相互交织作用的过程。在疾病进程中，先天免疫细胞（如巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞及滑膜成纤维样细胞等）被异常激活，启动并维持关节内的炎症级联反应[37]。尤为关键的是，活化的树突状细胞迁移至淋巴组织，将自身抗原肽提呈给初始T细胞，并提供共刺激信号和IL-12、IL-23极化因子，诱导Th1/Th17分化；活化的巨噬细胞等分泌的细胞因子进一步促进T细胞活化和Th17分化，并抑制Tregs功能。这一过程激活了适应性免疫，在适应性免疫中Th17细胞浸润关节，分泌IL-17激活巨噬细胞、中性粒细胞；免疫复合物沉积于关节，通过Fc受体和补体系统强力激活巨噬细胞、中性粒细胞等先天免疫细胞[38]。先天免疫和适应性免疫系统相互交织，最终导致滑膜慢性增生性炎症、骨组织和软骨破坏[39]。平衡Th17/Treg比例可能是打破先天免疫和适应性免疫恶性循环的关键。目前，基于Treg的RA治疗策略主要聚焦于通过药物或生物制剂干预，旨在增强Tregs的功能活性、扩增其数量，并纠正Th17/Treg免疫失衡。在药物研发方面，多种天然化合物显示出调节潜力：山柰酚作为黄酮类，可通过抑制NF-κB/STAT3等促炎信号通路抑制Th17分化，并促进初始$CD4^+$T细胞向Tregs分化，从而改善关节炎症状[40]；金属硫蛋白-1是一种普遍表达的金属结合蛋白，能够同时抑制驱动Th17分化的STAT3/RORγt通路与激活促进Tregs稳定的TGF-β/Smad通路，进而调控Th17/Treg比例、延缓RA进展[41]；小檗碱为来源于黄连等

植物的异喹啉类生物碱，通过抑制IL-21/IL-21R介导的滑膜细胞自噬，进而抑制Th17分化并促进Tregs增殖与功能，恢复免疫平衡以缓解病情[42]。上述研究提示，山柰酚、金属硫蛋白-1及小檗碱等化合物在RA模型中具有调节Th17/Treg平衡及改善疾病的潜力[40-42]。在临床转化方面，诱导Tregs的策略正积极探索中，例如，应用托珠单抗（靶向IL-6受体）以诱导Tregs生成（NCT02963402），以及采用低剂量IL-2疗法选择性扩增Tregs（NCT01988506）；此外，1项评估CAR-Tregs单剂量输注治疗RA安全性与有效性的Ⅰ期临床试验（NCT06201416）也已启动招募。同时，联合治疗策略显示出协同增效的前景，如低剂量IL-2联合托珠单抗或甲氨蝶呤的方案，已在临床研究中观察到对RA病情的改善作用[43,44]。

2.4 Tregs在多发性硬化症中的应用

多发性硬化（Multiple sclerosis，MS）是一种复杂多变的中枢神经系统炎症性自身免疫性脱髓鞘疾病，免疫细胞错误攻击并破坏髓鞘，导致神经信号传导受阻。MS病理机制核心主要是自身反应性效应T细胞（尤其是针对中枢神经系统抗原的T细胞）突破血脑屏障并在中枢神经系统内被重新激活，从而触发后续一系列炎症反应、脱髓鞘、轴突损伤和神经功能障碍[45]。在此致病过程中，Tregs发挥着关键的免疫抑制功能以拮抗自身反应性效应T细胞的活化与致病效应。其作用机制主要包括：（1）直接抑制效应T细胞活化与增殖，例如通过高表达细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（CTLA-4）与抗原呈递细胞表面的CD80/CD86结合传递抑制信号，以及分泌抑制性细胞因子（如IL-10、TGF-β、IL-35）[46]。（2）阻碍自身反应性T细胞穿越血脑屏障[47]。（3）抑制中枢神经系统内的炎症级联反应[48,49]。鉴于Tregs在MS病理过程中的核心调控作用，增强其功能或数量已成为重要的治疗策略，并在实验性自身免疫性脑脊髓炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis，EAE）中展现出显著效果。例如，Mohammad等[50]证实，输注Tregs、粒细胞样髓源性抑制细胞（G-MDSC）和IL-2可有效减轻EAE小鼠的临床症状。此外，靶向髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（MOG）的嵌合抗原受体Tregs（CAR-Tregs）在体外和体内研究中也表现出明确的功能活性[51]。其他旨在增强/诱导Tregs的策略，如应用黄芪总黄酮、安洛替尼或特洛伊木马型纳米胶囊等药物，也被证明能有效缓解EAE症状[52-54]。目前，诱导Tregs的疗法已在临床上观察到积极效果。相比之下，Tregs过继疗法尽管在基础研究中展现出良好的疗效潜力，但尚未进入临床应用阶段。因此，推动针对Tregs过继疗法的临床试验是未来转化研究的重要方向。

2.5 Tregs在1型糖尿病中的应用

1型糖尿病（Type 1 diabetes mellitus，T1DM）是一种慢性自身免疫性代谢疾病，以胰岛β细胞进行性破坏为特征，导致胰岛素绝对缺乏，该病高发于儿童及青少年群体，患者需终身依赖外源性胰岛素治疗[55]。研究证实，T1DM发病与Tregs功能障碍密切相关：Tregs数量减少、表型稳定性降低、免疫抑制功能受损、归巢能力下降等致使Tregs无法有效抑制效应T细胞活化，进而驱动$CD4^+$T、$CD8^+$T细胞及巨噬细胞浸润胰岛，通过释放炎症因子对胰岛β细胞损伤，最终引发T1DM[56,57]。因此，恢复Tregs数量/功能或增强其对效应T细胞的抑制能力，已成为T1DM防治的关键策略。IL-2诱导Tregs在小鼠模型取得良好且安全的效果[58]。基于Tregs的T1DM基础研究已建立成熟的理论框架，目前，临床转化研究正沿多路径推进：在单独应用Tregs过继治疗方面，脐带血来源Tregs疗法（NCT02932826）与体外扩增自体Tregs疗法（NCT06708780）正处于临床试验受试者招募阶段，旨在评估其安全性及疗效；在联合治疗方面，多克隆Treg联合低剂量IL-2方案（NCT02772679）已证实安全有效，而体外扩增Tregs联用B细胞耗竭剂利妥昔单抗（NCT06688331）及脐带血Tregs联合胰高血糖素样肽-1受体激动剂利拉鲁肽（NCT03011021）的试验分别处于招募与进行阶段。工程化修饰方向上，通过TCR或CAR技术改造的抗原特异性Tregs成为精准治疗的新兴策略，但当前仍缺乏系统的临床前验证与转化研究，其长效性与安全性还需深入探索[59]。

3 总结

Treg细胞疗法作为一种突破性的“内源性修复”策略，通过精准重建免疫耐受而非传统免疫抑制方式，为自身免疫性疾病的治疗开辟了新途径。该疗法的核心优势体现在其高度靶向性和持久的治疗

效果上。目前，该领域多项重要临床转化已取得显著进展：在T1DM中，初步临床试验证实自体Tregs输注具有优异的安全性和有效性，并且基于脐带血Tregs等优化细胞来源的临床试验研究正在推进；在异基因造血干细胞移植领域中，Tregs疗法在移植物抗宿主病（GVHD）的预防和治疗方面取得突破性进展，已有候选药物进入关键性临床试验阶段[60]；另外，针对多发性硬化、系统性红斑狼疮、炎症性肠病等的临床试验正在积极开展。随着技术革新，多能成体祖细胞共培养实现Tregs规模化扩增，CAR/TCR技术显著提升靶向性与效力，让该疗法有望成为精准、个体化的治疗手段[61,62]。体内扩增和激活Tregs的策略（如IL-2低剂量疗法、靶向共刺激/抑制分子等）在SLE、MG、RA、MS、T1DM等自身免疫性疾病中运用已经十分成熟，相比细胞疗法，给药更方便、成本可能更低，是当前药物研发的热点领域。

Tregs在自身免疫性疾病领域的应用潜力巨大，但该领域现存的挑战亟需关注。其一，Tregs具有表型不稳定性。在自身免疫病灶的强炎症环境中，Tregs可能失去FoxP3表达和抑制功能，加剧病情[63]。选择性敲除Tregs中的IL-6R或STAT3可能提高Tregs稳定性，但此策略只适用于特定环境中[6]。未来需进一步探索更稳定的Tregs亚群如从患者或健康供体外周血中筛选并分选出具有更强稳定性和抑制功能的$CD39^+$亚群或利用基因编辑技术如CRISPR/Cas9改进Tregs的生产[64,65]。其二，Tregs靶向性递送效率低。系统输注的Tregs难以有效迁移至特定炎症部位，寻找合适的趋化因子受体配体匹配是未来Tregs高效靶向病灶的关键。可以通过工程化表达病灶特异性趋化因子受体或利用生物材料或细胞载体将Tregs递送至炎症组织。其三，Tregs疗法本身的局限性。自体Tregs疗法需要患者个体化采集、体外扩增，耗时长、成本高昂并且扩增过程可能改变细胞特性。而通用型Tregs产品可能会造成宿主排斥或移植物抗宿主病。基于体内CAR-T技术积累，探索体内CAR-Tregs疗法等新兴方向有望突破当前瓶颈[66]。其四，Tregs疗法存在长期持久性和安全性问题。Tregs在炎症环境中的存活率低，长期效果难以维持且其疗法的过度抑制可能增加感染风险。可通过联合治疗（如与低剂量IL-2、mTOR抑制剂或抗炎生物制剂联用）增强Tregs的存活率、功能与稳定性，再基于患者动态反应建立个体化治疗体系，从而实现疗效与安全性的最佳平衡。

参考文献

[1] Biscetti L, De Vanna G, Cresta E, *et al*. Headache and immunological/autoimmune disorders: a comprehensive review of available epidemiological evidence with insights on potential underlying mechanisms[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 259.

[2] Cheng Y X, Zhao Y H, Zheng Y. Therapeutic potential of triptolide in autoimmune diseases and strategies to reduce its toxicity[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 114.

[3] Moingeon P. Artificial intelligence-driven drug development against autoimmune diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(7): 411-424.

[4] 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[J]. Lancet, 2023, 401(10391): 1878-1890.

[5] Cao F, Liu Y C, Ni Q Y, *et al*. Temporal trends in the prevalence of autoimmune diseases from 1990 to 2019[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(8): 103359.

[6] Raffin C, Vo L T, Bluestone J A. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 158-172.

[7] Sakaguchi S, Mikami N, Wing J B, *et al*. Regulatory T cells and human disease[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 541-566.

[8] Dominguez-Villar M, Hafler D A. Regulatory T cells in autoimmune disease[J]. Nat Immunol, 2018, 19(7): 665-673.

[9] Lourenço E V, La Cava A. Natural regulatory T cells in autoimmunity[J]. Autoimmunity, 2011, 44(1): 33-42.

[10] 黄尚，朱同玉，戎瑞明. 诱导调节T细胞的鉴别及生成[J]. 中国临床医学，2014，21(1)：98-101.

[11] 陈军浩，张葵. 天然调节T细胞与诱导调节T细胞的生物学特性[J]. 现代生物医学进展，2012，12(2)：389-392.

[12] Goldmann O, Nwofor O V, Chen Q, *et al*. Mechanisms underlying immunosuppression by regulatory cells[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1328193.

[13] Sugiyama D, Hinohara K, Nishikawa H. Significance of regulatory T cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. Exp Dermatol, 2023, 32(3): 256-263.

[14] Guan Q D, Gao X L, Wang J H, *et al*. Cytokines in autoimmune disease[J]. Mediat Inflamm, 2017, 2017: 5089815.

[15] Lai Y P, Dong C. Therapeutic antibodies that target inflammatory cytokines in autoimmune diseases[J]. Int Immunol, 2016, 28(4): 181-188.

[16] Valentini N, Requejo Cier C J, Lamarche C. Regulatory T-cell dysfunction and its implication for cell therapy[J]. Clin Exp Immunol,

2023,213(1):40-49.
[17] 姚曦,李向培,倪进东,等.SLE患者临床表现、自身抗体的相关性分析及其性别、年龄特征调查[J].安徽医科大学学报,2008,43(1):75-78.
[18] Lazar S,Kahlenberg J M. Systemic lupus erythematosus: new diagnostic and therapeutic approaches[J].Annu Rev Med,2023,74:339-352.
[19] 蔡小燕,罗敏,林小军,等.Th17和Treg细胞在系统性红斑狼疮患者外周血中的表达[J].中华医学杂志,2012,92(7):460-463.
[20] Shan J,Jin H,Xu Y.T cell metabolism: a new perspective on Th17/treg cell imbalance in systemic lupus erythematosus[J].Front Immunol,2020,11:1027.
[21] Huang J G,Li X L,Zhu Q M,*et al*.Imbalance of Th17 cells,Treg cells and associated cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis[J]. Front Immunol,2024,15:1425847.
[22] Pan L,Lu M P,Wang J H,*et al*.Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. World J Pediatr,2020,16(1):19-30.
[23] Graßhoff H,Comdühr S,Monne L R,*et al*.Low-dose IL-2 therapy in autoimmune and rheumatic diseases[J].Front Immunol,2021,12:648408.
[24] Jiang N,Li M T,Zhang H F,*et al*.Sirolimus versus tacrolimus for systemic lupus erythematosus treatment: results from a real-world CSTAR cohort study[J].Lupus Sci Med,2022,9(1):e000617.
[25] Gao Y F,Fan X Z,Li R S,*et al*.Rapamycin relieves lupus nephritis by regulating TIM-3 and $CD4^+CD25^+$Foxp3+ Treg cells in an MRL/lpr mouse model[J].Cent Eur J Immunol,2022,47(3):206-217.
[26] Kanno T,Nakajima T,Miyako K,*et al*.Lipid metabolism in Th17 cell function[J].Pharmacol Ther,2023,245:108411.
[27] Zhong W,Feng L H,Tian W,*et al*.SMURF1 inhibits the Th17 and $Th_{17.1}$ polarization and improves the Treg/Th17 imbalance in systemic lupus erythematosus through the ubiquitination of RORγt[J].Mol Immunol,2023,157:186-194.
[28] Doglio M,Ugolini A,Bercher-Brayer C,*et al*.Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Nat Commun,2024,15:2542.
[29] Galassi G,Iori E,Mazzoli M,*et al*.Recurrency in myasthenic crisis[J].Acta Neurol Belg,2024,124(2):729-731.
[30] Huang J Y,Yan Z,Song Y F,*et al*.Nanodrug delivery systems for myasthenia gravis: advances and perspectives[J].Pharmaceutics,2024,16(5):651.
[31] Rao J,Li S,Wang X,et al.Comparison of peripheral blood regulatory T cells and functional subsets between ocular and generalized myasthenia gravis[J].Frontiers in Medicine,2022,9: 851808.
[32] Xu W H,Zhang A M,Ren M S,*et al*.Changes of treg-associated molecules on $CD4^+CD25^+$Treg cells in myasthenia gravis and effects of immunosuppressants[J].J Clin Immunol,2012,32(5):975-983.
[33] Sun J,Xie Q F,Sun M J,*et al*.Curcumin protects mice with myasthenia gravis by regulating the gut microbiota,short-chain fatty acids,and the Th17/Treg balance[J].Heliyon,2024,10(4):e26030.
[34] Wang Z J,Xu J Q,Mo L Q,*et al*.The application potential of the regulation of tregs function by irisin in the prevention and treatment of immune-related diseases[J].Drug Des Dev Ther,2024,18:3005-3023.
[35] Weng S H,Huang L W,Cai B X,*et al*.Astragaloside IV ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating CD4 + T cells and altering gut microbiota[J].Chin Med,2023,18(1):97.
[36] Meng Q F,Zhang X X,Zhang Z,*et al*.Therapeutic potential of artesunate in experimental autoimmune myasthenia gravis by upregulated T regulatory cells and regulation of Th1/Th2 cytokines[J]. Pharmazie,2018,73(9):526.
[37] Rezaei Kahmini F,Shahgaldi S,Azimi M,*et al*.Emerging therapeutic potential of regulatory T (Treg) cells for rheumatoid arthritis: New insights and challenges[J]. Int Immunopharmacol,2022,108:108858.
[38] Yamada H. Adaptive immunity in the joint of rheumatoid arthritis[J].Immunol Med,2022,45(1):1-11.
[39] Jiang Q,Yang G C,Liu Q,*et al*.Function and role of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J].Front Immunol,2021,12:626193.
[40] Li N,Yi Y K,Zhao J,*et al*.Kaempferol improved rheumatoid arthritis by regulating the immune imbalance of treg/Th17[J].Curr Med Sci,2024,44(6):1259-1269.
[41] Sun J X,Li L,Li L Y,*et al*.Metallothionein-1 suppresses rheumatoid arthritis pathogenesis by shifting the Th17/Treg balance[J].Eur J Immunol,2018,48(9):1550-1562.
[42] Dinesh P,Rasool M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis,2019,24(7):644-661.
[43] Zhang S X,Chen H R,Wang J,*et al*.The efficacy and safety of short-term and low-dose IL-2 combined with tocilizumab to treat rheumatoid arthritis[J].Front Immunol,2024,15:1359041.
[44] Zhang X Y,Miao M,Zhang R J,*et al*.Efficacy and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized,double-blind,placebo-controlled phase 2 trial[J].Signal Transduct Target Ther,2022,7:67.
[45] Lazibat I. Multiple sclerosis: New aspects of immunopathogenesis[J].Acta Clin Croat,2018,57(2):352-361.
[46] Danikowski K M,Jayaraman S,Prabhakar B S. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis[J].J Neuroinflammation,2017,14(1):117.
[47] Verreycken J,Baeten P,Broux B. Regulatory T cell therapy for multiple sclerosis: Breaching (blood-brain) barriers[J]. Hum

Vaccines Immunother, 2022, 18(7): 2153534.
[48] Calahorra L, Camacho-Toledano C, Serrano-Regal M P, *et al*. Regulatory cells in multiple sclerosis: from blood to brain[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 335.
[49] Liu R Z, Du S S, Zhao L L, *et al*. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: pathogenesis and treatment target[J]. Front Immunol, 2022, 13: 996469.
[50] Ghorbani M M, Farazmandfar T, Abediankenari S, *et al*. Treatment of EAE mice with treg, G-MDSC and IL-2: a new insight into cell therapy for multiple sclerosis[J]. Immunotherapy, 2022, 14(10): 789-798.
[51] Frikeche J, David M, Mouska X, *et al*. MOG-specific CAR Tregs: a novel approach to treat multiple sclerosis[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 268.
[52] Han X Y, Xu N, Yuan J F, *et al*. Total flavonoids of *Astragalus* inhibit activated $CD4^+$ T cells and regulate differentiation of Th17/Th1/treg cells in experimental autoimmune encephalomyelitis mice by JAK/STAT and NFκB signaling pathways[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(5): 1233-1248.
[53] Zhu H R, Li G L, Yin J, *et al*. Anlotinib attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis mice model of multiple sclerosis *via* modulating the differentiation of Th17 and Treg cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2022, 44(4): 594-602.
[54] Shi C D, Zhang J, Wang H J, *et al*. Trojan horse nanocapsule enabled *in situ* modulation of the phenotypic conversion of Th17 cells to Treg cells for the treatment of multiple sclerosis in mice[J]. Adv Mater, 2023, 35(11): 2210262.
[55] Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, *et al*. Type 1 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17016.
[56] Serr I, Drost F, Schubert B, *et al*. Antigen-specific treg therapy in type 1 diabetes-challenges and opportunities[J]. Front Immunol, 2021, 12: 712870.
[57] ElEssawy B, Li X C. Type 1 diabetes and T regulatory cells[J]. Pharmacol Res, 2015, 98: 22-30.
[58] Chistiakov D A, Voronova N V, Chistiakov P A. The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies[J]. Immunol Lett, 2008, 118(1): 1-5.
[59] Rojas M, Heuer L S, Zhang W C, *et al*. The long and winding road: From mouse linkage studies to a novel human therapeutic pathway in type 1 diabetes[J]. Front Immunol, 2022, 13: 918837.
[60] Hefazi M, Bolivar-Wagers S, Blazar B R. Regulatory T cell therapy of graft-versus-host disease: advances and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9676.
[61] Reading J L, Roobrouck V D, Hull C M, *et al*. Augmented expansion of Treg cells from healthy and autoimmune subjects *via* adult progenitor cell co-culture[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716606.
[62] Fritsche E, Volk H D, Reinke P, *et al*. Toward an optimized process for clinical manufacturing of CAR-treg cell therapy[J]. Trends Biotechnol, 2020, 38(10): 1099-1112.
[63] Cortez J T, Montauti E, Shifrut E, *et al*. CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3[J]. Nature, 2020, 582(7812): 416-420.
[64] Wegrzyn A S, Kedzierska A E, Obojski A. Identification and classification of distinct surface markers of T regulatory cells[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1055805.
[65] Hippen K L, Hefazi M, Larson J H, *et al*. Emerging translational strategies and challenges for enhancing regulatory T cell therapy for graft-versus-host disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 926550.
[66] Rana J, Biswas M. Regulatory T cell therapy: current and future design perspectives[J]. Cell Immunol, 2020, 356: 104193.

（收稿日期：2025-12-16；在线出版日期：2026-05-15）