·文献综述·

调节性 T 细胞在眼底新生血管性疾病中的作用机制与治疗展望

徐李赫,刘 莲

引用:徐李赫,刘莲. 调节性 T 细胞在眼底新生血管性疾病中的作用机制与治疗展望. 国际眼科杂志, 2026, 26(12): 2148-2153.

作者单位:(510630)中国广东省广州市,暨南大学第一临床医学院 暨南大学附属第一医院
作者简介:徐李赫,男,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变机制及基因治疗、白内障发病机制及药物防治。
通讯作者:刘莲,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病视网膜病变机制及基因治疗、白内障发病机制及药物防治、青光眼治疗及视神经保护作用. liulianbb@163.com
收稿日期:2026-07-15 修回日期:2026-10-13

摘要

眼底新生血管性疾病是指因脉络膜及视网膜组织内病理性血管异常增殖而引发一系列临床病理改变的一类疾病,是导致眼底组织损伤及视力严重受损的主要病因之一。近年来,免疫炎症反应已被证实为驱动新生血管形成的关键环节;其中,调节性 T 细胞(Treg)作为一类具有免疫负调控功能的 T 细胞亚群及维持免疫稳态的核心调控者,其在眼底新生血管发生发展中的作用日益凸显,已成为该领域的研究热点。文章系统综述 Treg 通过调控眼部免疫微环境介导血管生成的核心作用机制,阐释其在不同疾病背景及病程阶段中的背景依赖性双重效应,梳理靶向 Treg 的前沿治疗策略,旨在为该类疾病的机制研究与临床诊疗转化提供前瞻性参考。

关键词:调节性 T 细胞;眼底新生血管;年龄相关性黄斑变性;糖尿病视网膜病变;免疫调控;免疫微环境
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.13

Mechanisms of action and therapeutic prospects of regulatory T cells in fundus neovascular diseases

Xu Lihe, Liu Lian

The First Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China
Correspondence to: Liu Lian. The First Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China. liulianbb@163.com
Received: 2026-07-15 Accepted: 2026-10-13

Abstract

• Neovascular diseases of the fundus are a group of disorders caused by pathological abnormal proliferation of blood vessels in the choroid and retina, which induces a series of clinical pathological changes and represents one of the major causes of fundus tissue damage and severe visual impairment. In recent years, immune - inflammatory responses have been confirmed as a key driver of neovascularization. As a T cell subset with negative immune regulatory functions and a core regulator for maintaining immune homeostasis, regulatory T cells (Tregs) play an increasingly prominent role in the initiation and progression of fundus neovascularization and have become a research hotspot in this field. This review systematically summarizes the core mechanisms by which Tregs mediate angiogenesis *via* modulation of the ocular immune microenvironment, illustrates their context - dependent dual effects under different disease conditions and at various disease stages, and outlines cutting - edge Treg - targeted therapeutic strategies. It aims to provide forward-looking references for mechanistic research and translational clinical diagnosis and treatment of such diseases.

• KEYWORDS: regulatory T cells; retinal neovascularization; age - related macular degeneration; diabetic retinopathy; immune regulation; immune microenvironment

Citation: Xu LH, Liu L. Mechanisms of action and therapeutic prospects of regulatory T cells in fundus neovascular diseases. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2026,26(12):2148-2153.

0 引言

眼底新生血管性疾病是重要的致盲性疾病。尽管抗 VEGF 疗法已成为一线治疗并显著改善预后[1],但其应答不佳、耐药及频繁眼内注射等固有局限,凸显了单一通路干预策略的不足[2-3]。这促使研究转向病理性血管生成的深层驱动因素——免疫炎症级联反应。近年来,视网膜病变中“免疫-血管轴”被认为是连接组织损伤、炎症放大与病理血管生成的关键环节。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在视网膜-脉络膜区域化免疫微环境中具有明显可塑性,其数量、归巢能力和效应分子谱受缺氧、代谢紊乱、慢性炎症、衰老及组织修复信号共同影响。本文围绕 Treg 的基本生物学、共同作用机制、疾病特异性功能及治疗转化前景进行综述。

1 Treg 概述

Treg 是一类具有免疫抑制功能的 $CD4^+$T 细胞亚群。通常以 CD25 高表达和转录因子 Foxp3 为主要标志。Foxp3 决定 Treg 的发育、谱系稳定性和抑制功能,其缺失或突变可导致严重免疫失衡,如 IPEX 综合征[4-5]。在临床表型鉴定中,Foxp3 常与 CD25、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)及 CTLA-4 等标志物联合用于识别不同功能状态的 Treg。Treg 主要通过 CTLA-4 抑制抗原呈递、分泌 IL-10、TGF-β、IL-35,以及 CD39/CD73-腺苷代谢和 IL-2 竞争等途径限制效应 T 细胞和髓系炎症反应[6-8]。

然而,Treg 在疾病中的功能呈现明显的双重性[9]。Foxp3 介导的免疫抑制可防止自身免疫损伤[10]。但在肿瘤等环境中也会抑制有效免疫并促进免疫逃逸[11]。此外,缺氧、营养不足和糖酵解增强可削弱 Foxp3 稳定性,促使 Treg 向 Th17 样促炎表型偏移[12-14]。因此,评价 Treg 在眼底疾病中的作用不能仅依据细胞数量,而应结合谱系稳定性、效应分子和局部微环境。

2 Treg 调控眼底免疫-血管轴的作用机制

尽管在不同疾病中作用方向有所差异,Treg 调控眼底新生血管的潜在机制可归纳为几个共同的、网络化的核心路径,这些机制共同塑造了局部的免疫微环境。

2.1 调节 Th17/Treg 平衡与炎症-血管生成耦联 Th17/Treg 失衡可增加 IL-17A 等促炎因子,促进小胶质细胞和髓系细胞活化,进而加重血管内皮损伤、血-视网膜屏障破坏和病理性新生血管。Treg 抑制 Th17 分化和效应,有助于减轻这一炎症-血管生成耦联。RORγt 抑制剂 SR2211 可增加 Treg、抑制 Th17 轴并减轻糖尿病视网膜损伤[15];小檗碱(Berberine)亦被证实可通过调节 Th17/Treg 比例减轻糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)相关炎症反应[16]。因此,Th17/Treg 轴是连接免疫失衡与病理性血管生成的重要桥梁。

2.2 调控髓系细胞活化与抗原呈递功能 视网膜小胶质细胞、巨噬细胞及树突状细胞可被缺氧、高糖、氧化应激和组织损伤信号激活,进而释放炎症因子和促血管生成因子。Treg 可通过细胞接触及可溶性效应分子限制这些细胞的过度活化。

Treg 可通过 CTLA-4 相关机制抑制抗原呈递细胞共刺激分子表达,降低效应 T 细胞活化和髓系细胞炎症反应[17-18]。此外,Treg 及其相关效应分子可影响树突状细胞功能状态,诱导其产生 IDO 和 TGF-β,或抑制 TLR-4-MyD88-NF-κB 信号通路,从而降低抗原呈递能力并促进耐受性免疫环境形成[16,19]。但 Treg 对髓系细胞的作用具有环境依赖性:在急性炎症或缺血性损伤中,其主要限制促炎细胞活化;在慢性修复或异常重塑背景下,IL-10、TGF-β 等因子可能推动巨噬细胞向 M2 样表型偏移,并参与血管生成或组织重塑[20]。因此,Treg 与髓系细胞之间的互作并非固定指向抗炎保护,而是受局部病理微环境调控。

2.3 影响血管生成信号与内皮细胞功能 Treg 可间接或直接影响血管生成[21]。间接作用主要体现为抑制炎症-血管生成正反馈。炎症因子、氧化应激和髓系细胞活化均可促进 VEGF 等血管生成因子表达,而 Treg 通过抑制促炎反应、减轻组织应激和调节抗原呈递细胞功能,可间接降低促血管生成信号水平。HO-1 相关通路通过抑制树突状细胞成熟和缓解氧化应激参与血管保护,也提示免疫稳态调节可间接影响 VEGF 表达[22]。

除间接调控外,Treg 来源的效应因子也可直接作用于血管内皮细胞。IL-10 和 TGF-β 在生理或急性炎症背景下通常具有抑炎和维持组织稳态的作用,但在新生血管性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nARMD)等慢性脉络膜病理环境中,其功能可能发生转变。直接作用则与 Treg 来源细胞因子有关。nARMD 患者 Treg 可通过 Rac1 相关机制增加 IL-10 和 TGF-β1 分泌,促进脉络膜内皮细胞增殖、迁移、侵袭和成管,并上调 VEGFA 及 Ang2[20]。因此,Treg 效应分子的后果取决于靶细胞和局部微环境,而非固定表现为抗血管生成。

2.4 介导纤维化反应与组织重塑 眼底新生血管晚期常伴随渗漏、瘢痕化和纤维血管膜形成,Treg 相关纤维化调控可视为免疫-血管轴的晚期延伸。TGF-β 在生理状态下参与眼内免疫赦免和组织稳态,但在病理条件下可促进视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞上皮-间质转化及细胞外基质沉积,是视网膜下纤维化的重要驱动因素[23]。因此,在疾病晚期或纤维化倾向明显时,单纯增强 Treg/TGF-β 信号可能并非有益。

2.5 参与局部-系统性免疫网络调控 外周免疫状态同样可影响眼底病变。在 DR 和氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模型中,Treg/$CD8^+$T 细胞比例失衡与血管损伤相关;低剂量 IL-2 可恢复二者平衡,并通过 CTLA-4依赖机制抑制 $CD8^+$T 细胞促炎活性[24]。益生菌 BB-12 可重塑肠道菌群,在全身及眼内同步改善 Treg/Th17比例并减轻糖尿病视网膜损伤[25]。这提示 Treg 不仅是眼内局部免疫微环境的调节者,也可能是连接全身免疫稳态与眼底血管病变的重要环节。

综上,Treg 通过调控 Th17 轴、髓系细胞活化、血管生成信号、纤维化反应及系统性免疫网络,参与眼底免疫-血管轴的多层级调节,相关机制如图 1 所示。其最终效应受疾病始动因素、病程阶段及局部微环境影响,可表现为保护性免疫调节、促血管生成性重编程或异常免疫表型。因此,仍需结合具体疾病类型进一步比较 Treg 功能异质性。

3 不同眼底新生血管性疾病中 Treg 的功能特征

在共同机制基础上,Treg 在不同眼底新生血管性疾病中的效应具有明显异质性。疾病始动因素、炎症强度、缺血程度、代谢状态及病程阶段差异会共同影响 Treg 募集、谱系稳定性及效应分子。因此,Treg 不宜简单归类为保护性或致病性细胞。在 DR 和 OIR 等以代谢紊乱、缺血和炎症反应为主要特征的疾病中,Treg 多表现为保护性免疫调节作用;而在 nARMD 及脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)等慢性炎症和脉络膜血管异常重塑背景下,Treg 可能发生促血管生成性功能重编程。息肉状脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)则呈现出区别于典型 nARMD 的特殊免疫表型,进一步提示 Treg 功能具有疾病特异性。

3.1 Treg 在 DR 和 OIR 中的保护性免疫调节作用 DR 由长期高糖、代谢紊乱、氧化应激和慢性低度炎症共同驱动,表现为血-视网膜屏障破坏、神经胶质细胞活化、炎症因

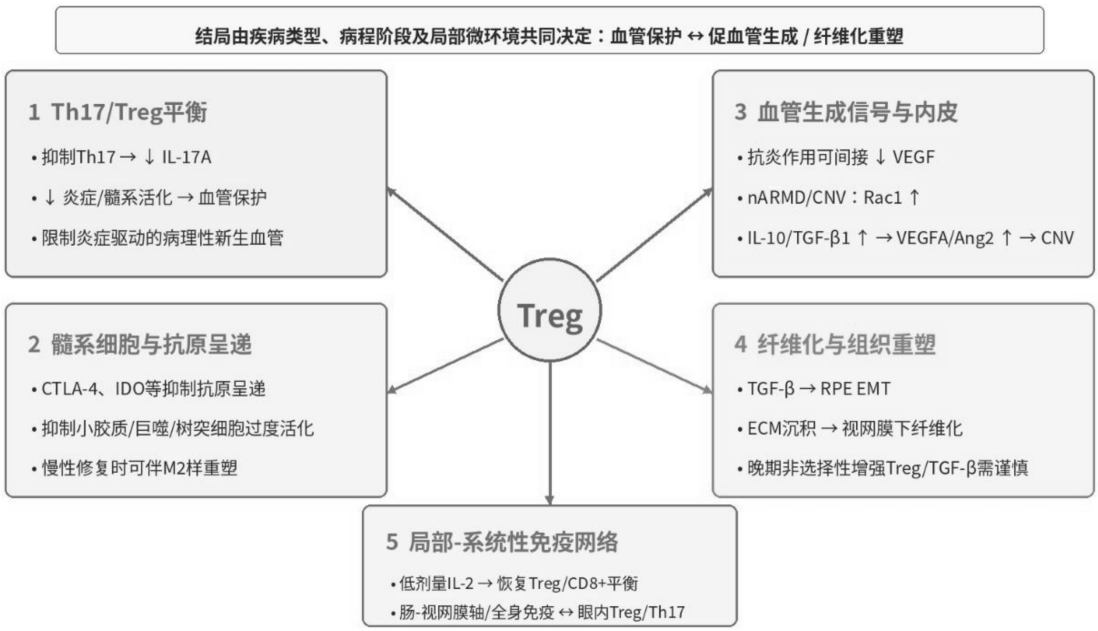


图 1　Treg 调控眼底免疫-血管轴的机制示意图。

子释放及病理性新生血管形成。OIR 模型则主要模拟缺血缺氧后异常血管再生。二者虽病因不同,但均具有炎症增强、髓系细胞活化和 Th17/Treg 失衡等特征[26]。在这类疾病中,Treg 总体表现为维持免疫稳态和限制血管损伤的保护性细胞群。

有限的人体资料也提示 DR 进展可能伴随外周 Treg 异常。Yang 等[27]纳入 20 例背景期 DR、20 例增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)、18 例糖尿病无视网膜病变患者及 20 名健康人进行对照,发现 DR 组外周血 Treg 比例下降,并随病变加重进一步降低;miR-155 表达与 Treg 比例及 TGF-β 水平分别呈负相关($r=-0.835$、-0.771,均 $P<0.001$)。这项研究为"系统性 Treg 不足"提供了临床线索,但其样本量较小、采用横断面设计,且检测来自外周血,因此不能证明 Treg 下降是 DR 进展的直接原因。OIR 研究则显示,$Foxp3^+$ Treg 虽可募集至受损视网膜,但内源性反应不足;IL-2/抗 IL-2 复合物或 Treg 过继回输可减少血管闭塞、病理性新生血管和渗漏[18]。

在 2 型糖尿病小鼠中,系统性扩增 Treg 可减轻神经退行性改变、胶质细胞活化、炎症和血管渗漏[28]。2025 年的研究进一步显示,低剂量 IL-2 可使外周 Treg 增加约 1.4-1.9 倍,并使 DR 和 OIR 视网膜中的 $Foxp3^+$ Treg 约增加至原来的 2 倍,同时减少 $CD8^+$ T 细胞、炎症因子和血管损伤;OIR 病理性新生血管约降至对照组的 0.68 倍[24]。这些结果说明增强 Treg 在缺血/DR 中具有较一致的临床前获益,但能否转化为患者治疗仍需前瞻性研究验证。

3.2 Treg 在 nARMD 及 CNV 中的促血管生成功能重编程　nARMD 及 CNV 形成通常发生在衰老、慢性炎症、补体异常、RPE 功能障碍和 Bruch 膜结构改变基础上,其核心病变是脉络膜血管、RPE、髓系细胞和适应性免疫细胞长期交互的结果。在这一环境中,Treg 可能由稳态维持者转为参与异常修复的细胞群。

nARMD 患者 Treg 中 Rac1 表达升高,并伴 IL-10 和 TGF-β1 分泌增加;这些因子可促进脉络膜内皮细胞增殖、迁移、侵袭和成管,并上调 VEGFA 和 Ang2。抑制 Rac1 或中和 IL-10、TGF-β1 可减轻激光诱导 CNV[20],支持 Treg 发生促血管生成性功能重编程。

CNV 微环境还包含 Th17 细胞、γδT 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等复杂网络。IL-17A 缺陷小鼠在激光诱导 CNV 模型中出现病灶体积增大,并伴随眼内 Treg、Th17 及 γδT 细胞数量同步减少,以及巨噬细胞浸润增强和中性粒细胞趋化减弱[29]。因此,CNV 不能简单归结为"促炎"与"抗炎"的对立,Treg 的功能状态比单纯数量更重要。

3.3 Treg 在 PCV 中的特殊免疫表型　PCV 以分支状脉络膜血管网和息肉样扩张为特征,临床上与 nARMD 相似,但其免疫背景和血管病理并不完全一致。一项前瞻性病例-对照研究纳入 24 例 PCV、32 名年龄匹配健康人对照和 45 例 nARMD 患者。与对照组相比,PCV 患者外周 Treg 比例较低(7.3%±1.7% *vs* 8.7%±2.8%,$P=0.027$),Th2 样 Treg 比例较高(50.5%±13.0% *vs* 42.6%±13.3%,$P=0.029$),血浆 IL-33 中位水平约升高一倍(0.30 pg/mL *vs* 0.16 pg/mL,$P=0.037$)[30]。该研究中 nARMD 患者 Treg 总比例与对照组并无明显差异,这进一步说明不同脉络膜新生血管表型不能用同一外周 Treg 变化概括。

总体而言,DR/OIR、nARMD/CNV 和 PCV 呈现不同的 Treg 异常模式,这构成"背景依赖性双重效应"的疾病基础,也说明不同病种不宜套用同一 Treg 干预策略。

4 当前研究争议与方法学问题

现有研究关于 Treg 作用方向的结论并不一致,这主要源于 Treg 可塑性、疾病和病程异质性以及样本来源和检测标准差异,而非简单的研究结果矛盾。

4.1 Treg 功能可塑性与"双刃剑"效应　Treg 功能可塑性是当前争议的核心。缺氧、高糖、氧化应激、衰老及慢性炎症均可改变 Treg 的谱系稳定性和效应分子谱,使其由抗炎保护状态转向促炎、促血管生成或促纤维化表型。

Foxp3 稳定性下降可削弱 Treg 免疫抑制并促使其向 Th17 样表型偏移,Th17/Treg 失衡被认为是 DR 病理的重要免疫特征[31]。在 nARMD 中,Rac1 又可驱动 Treg 分泌 IL-10 和 TGF-β1,直接促进脉络膜内皮细胞活化[20]。这说明 Treg 功能漂移不仅表现为抑制能力下降,也可能表

现为经典抑制性因子在特定环境中被重新利用。

TGF-β 的双重作用进一步增加了 Treg 相关研究的复杂性。其在早期炎症中有助于维持免疫赦免和组织稳态，但在晚期可促进 RPE 上皮-间质转化、细胞外基质沉积和视网膜下纤维化。因此，增强 Treg 并不必然有益，治疗价值取决于疾病阶段和纤维化风险。因此，早期抗炎获益与晚期瘢痕风险可能并存，需通过时间窗和局部生物标志物加以区分。

外部环境因素和局部组织细胞信号同样可影响 Treg 功能。PM2.5 等环境污染物可通过芳香烃受体相关通路影响 Treg/Th17 分化并加重眼部炎症[32]；A2E 积聚可削弱 RPE 诱导 Treg 的能力，并通过 IL-1β 增加和 PGE2 抑制推动局部免疫失衡[33]。2026 年一项 DR 机制研究显示，糖尿病模型中 Treg 的 MAFF 和 CFLAR 表达降低；增强 MAFF 或 CFLAR 可减少高糖诱导的 Treg 凋亡，并降低视网膜 TNF-α、IL-6 和 VEGF 水平、改善屏障相关蛋白表达[34]。这些结果说明，Treg 功能是其内在状态与 RPE、髓系细胞、内皮细胞及代谢环境共同作用的结果。

因此，未来研究应由单纯统计 Treg 数量转向评估谱系稳定性、抑制功能、细胞因子谱、代谢特征和组织定位，才能准确判断其在具体疾病中的作用方向。

4.2 疾病亚型与病程阶段差异 尽管各病种均以异常血管生成为终末表现，但其始动因素和免疫背景并不相同。DR 主要由高糖和代谢紊乱驱动，OIR 主要反映缺氧诱导的异常视网膜血管再生，nARMD 则发生在衰老、补体异常、慢性炎症和 RPE 功能障碍基础上，PCV 还具有特殊的脉络膜血管结构异常和免疫表型。相应地，Treg 在 DR/OIR中多表现为保护性不足，扩增 Treg 或增强其免疫抑制功能往往减轻血管损伤[18,24]。而在 nARMD/CNV 中，Treg 来源 IL-10 和 TGF-β1 可能参与脉络膜内皮细胞活化、血管生成和纤维化重塑[20]。PCV 则表现为 Treg 减少和 Th2 样偏移[30]。

病程阶段和年龄也会改变 Treg 的干预价值。炎症活跃期增强 Treg 可能降低髓系细胞活化并保护血管屏障；晚期纤维化或异常修复阶段持续增强 Treg/TGF-β 则可能加重瘢痕。年轻个体来源 Treg 限制年龄相关视网膜炎症和神经退行性改变的能力可能优于老年来源细胞[35]，提示年龄应纳入治疗分层。

贝赫切特葡萄膜炎(Behcet's uveitis，BU)等原发性炎症性眼病同样涉及 Th17/Treg 失衡[36]，但其系统性免疫背景不同，相关结论不宜直接外推至代谢性、缺血性或退行性眼底疾病。

4.3 样本来源和标志物及检测标准差异 方法学不统一是研究分歧的重要来源。外周血 Treg 不能完全代表视网膜-脉络膜局部免疫状态，而房水、玻璃体、视网膜和脉络膜样本反映的病理层级也不同。

其次，Treg 表型界定也缺乏统一标准。现有研究采用 CD4、CD25、Foxp3、CD127、CD45RA 及 CTLA-4 等不同组合，不同方案可能识别不同分化或活化状态。例如，nARMD 患者外周 CD25、CD127 Treg 比例与对照无显著差异[37]，而 Li 等[20]研究则发现 nARMD 患者外周血 $CD4^+$ T 细胞中 Treg 比例升高，并伴随 Rac1 高表达及 IL-10、TGF-β1分泌增加。这说明细胞比例不能替代功能评价。

既往抗 VEGF、激光、眼内注射、全身代谢控制、疾病活动性及纤维化状态均可能影响免疫指标。OIR 和激光诱导 CNV 模型也难以完全复制人体的慢性病程、衰老背景和治疗暴露。后续研究应明确样本来源、疾病亚型、病程和治疗史，尽量统一流式标志物，并结合单细胞组学、空间定位和功能验证。

与陈志等[38]从小胶质细胞与视网膜神经血管单元角度总结 DR 免疫机制的综述相比，本文以 Treg 为核心，并将 DR/OIR、nARMD/CNV 及 PCV 纳入统一的比较框架。本文重点关注不同疾病背景和病程阶段下 Treg 功能的异质性，并进一步讨论其由保护性免疫调节向促血管生成或促纤维化状态转变的可能条件。因此，本文的侧重点并非重复描述单一炎症通路，而是从疾病背景依赖性的角度整合 Treg 与眼底新生血管形成、组织修复及纤维化之间的联系。

5 基于 Treg 重塑的免疫治疗策略与转化前景

抗 VEGF 治疗显著改善了眼底新生血管性疾病预后，但应答不足、继发耐药和反复注射限制了长期疗效。抗 VEGF 耐药研究提示，VEGF 之外的免疫炎症反应以及 Ang-2、PDGF、bFGF 等通路仍可参与血管渗漏、异常血管生成和组织重塑[39]。nARMD 患者房水中 IL-6、IL-8 升高并与 OCT 黄斑中心凹厚度相关[40]，进一步支持免疫-血管轴在疾病进展中的作用。Treg 因连接炎症抑制、血管生成调控和组织修复，成为潜在治疗靶点。

5.1 基于 Treg 的干预策略

5.1.1 细胞工程与 Treg 过继回输 调节性 T 细胞过继在多种视网膜疾病的临床前模型中展现出显著的治疗潜力。在 OIR 和 DR 模型中，体外扩增并静脉回输的 Treg 细胞能募集至受损视网膜区域，抑制促炎因子释放和小胶质细胞活化，减少病理性血管生成及神经退行性改变[18,28]。其临床转化难点包括谱系不稳定、眼部归巢不足及规模化生产。CRISPR-Cas9 等工程化策略有望增强 Treg 稳定性和代谢适应性，但仍需建立纯度、持久性、安全性和 cGMP 制造标准[41]。

5.1.2 药理诱导与内源性 Treg 扩增 与过继回输相比，体内诱导 Treg 扩增更具操作性。低剂量 IL-2 可利用 Treg 高表达 CD25 的特点选择性扩增 Treg 并恢复 Treg/$CD8^+$T 细胞平衡[24]。非甾体盐皮质激素受体拮抗剂非奈利酮可通过调节 MR 通路增加 $Foxp3^+$Treg 并抑制炎症渗出，提示其可能作为 DR 口服干预策略[42]。此外，褪黑素(Melatonin)则可通过 CCR4 通路和 TET2/NT5E 表观遗传轴促进 Treg 向视网膜迁移，在碘酸钠诱导模型中改善免疫稳态[43]。这些策略仍需明确疾病类型和适宜治疗窗口。

5.1.3 外泌体载体与靶向递送策略 局部递送有望减少全身免疫抑制和频繁眼内注射。Treg 来源外泌体(rEXS)偶联 MMPs 可裂解肽接头及抗 VEGF 抗体形成 rEXS-cL-aV 纳米药物，可同时提供 Treg 相关免疫抑制效应和 VEGF 阻断作用[44]。这类多靶点递送系统为免疫-抗血管生成联合治疗提供了新的技术路径。

5.2 未来研究方向与挑战 全球 DR 患者由 2020 年的约 1.96 亿预计增至 2045 年的 2.85 亿[45]，相关转化需求迫切。未来应重点关注以下四个方面：(1)明确 Rac1、RORγt 及眼内代谢-表观遗传信号对 Treg 重编程的因果作用；(2)提高工程化 Treg 的稳定性、制造规范和眼部靶向递送效率；(3)结合大样本免疫表型和孟德尔随机化研究，明确免疫细胞与 DR、ARMD 的因果关联并筛选适宜人

群[46-47];(4)在多中心研究中比较全身、眼内和局部缓释给药的组织分布、疗效及长期安全性,界定不同病程的治疗窗口。精准分层还应纳入血管活动度、缺血程度、抗 VEGF 应答和纤维化倾向,避免在促修复型 Treg 占优势的患者中进行非选择性扩增。

6 小结

综上,Treg 在眼底新生血管性疾病中的作用并非单一的免疫抑制过程,而是贯穿炎症调控、血管生成、组织修复及纤维化重塑等多个环节。现有研究提示,Treg 的生物学效应具有明显的疾病背景和病程阶段依赖性。在以缺血、代谢紊乱和炎症反应为主要特征的病理状态下,Treg 多通过抑制 Th17 相关炎症反应、调节髓系细胞活化及维持血管屏障稳定发挥保护作用;而在慢性炎症、衰老相关损伤或纤维化倾向较为突出的微环境中,Treg 的效应分子谱和功能状态可能发生改变,并参与异常血管生成及组织重塑。

目前尚未解决的关键问题主要有三类:(1)人体研究多为小样本横断面或病例-对照研究,缺乏能够证明 Treg 变化先于疾病进展的纵向因果证据;(2)外周血与眼内局部 Treg 并不等价,不同标志物组合也限制了研究间比较;(3)尚不清楚直接调节 Treg 能否在标准抗 VEGF 治疗基础上带来额外的视功能获益,同时避免感染、全身免疫抑制或纤维化等风险。因此,当前阶段不宜把靶向 Treg 简单理解为“增加 Treg 数量”。

未来研究应从单纯观察 Treg 数量变化,转向对其功能状态、组织定位、代谢特征和效应分子谱的系统评估。单细胞测序、空间转录组学、遗传因果推断及功能验证实验的联合应用,有助于进一步明确不同疾病亚型中 Treg 的真实作用,并为患者分层和治疗时机选择提供依据。在治疗策略上,Treg 相关干预不应局限于笼统的免疫增强或免疫抑制,而应更加重视疾病背景下的功能调节、局部递送及与抗 VEGF 等既有治疗方式的联合应用。如何在控制炎症反应、抑制病理性血管生成和避免过度纤维化修复之间取得平衡,将是 Treg 相关治疗能否真正走向临床的核心。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:徐李赫论文选题与修改,文献检索与资料整理,初稿撰写;刘莲选题指导、论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Cheema AA, Cheema HR. Diabetic macular edema management: a review of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapies. Cureus, 2024,16(1): e52676.
[2] Tamilselvi S, Suchetha M, Ratra D, et al. Evaluating anti-VEGF responses in diabetic macular edema: a systematic review with AI-powered treatment insights. Indian J Ophthalmol, 2025,73(6):797-806.
[3] Wallsh JO, Gallemore RP. Anti-VEGF-resistant retinal diseases: a review of the latest treatment options. Cells, 2021,10(5):1049.
[4] Santosh Nirmala S, Kayani K, Gliwiński M, et al. Beyond FOXP3: a 20-year journey unravelling human regulatory T-cell heterogeneity. Front Immunol, 2024,14:1321228.
[5] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet, 2001,27(1): 20-21.
[6] Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25$^+$CD4$^+$ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. Int Immunol, 1998,10(12):1969-1980.
[7] Asseman C, Mauze S, Leach MW, et al. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. J Exp Med, 1999,190(7):995-1004.
[8] Deaglio S, Dwyer KM, Gao WD, 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.
[9] Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work . Nat Rev Immunol, 2008,8(7): 523-532.
[10] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription Factor Foxp3. Science, 2003, 299(5609):1057-1061.
[11] Curiel TJ, Coukos G, Zou LH, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. Nat Med, 2004,10(9):942-949.
[12] Shi H, Chi HB. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. Front Immunol, 2019,10:2716.
[13] Foulsham W, Marmalidou A, Amouzegar A, et al. Review: The function of regulatory T cells at the ocular surface. Ocul Surf, 2017, 15(4):652-659.
[14] Sumida TS, Cheru NT, Hafler DA. The regulation and differentiation of regulatory T cells and their dysfunction in autoimmune diseases. Nat Rev Immunol, 2024,24(7):503-517.
[15] Deliyanti D, Suphapimol V, Ang P, et al. Targeting RORγ to boost regulatory T cells and ameliorate diabetic retinopathy in mice. Am J Pathol, 2026,196(2):562-574.
[16] Yang Y, Wen ZX, Zhang YL, et al. Berberine alleviates diabetic retinopathy by regulating the Th17/Treg ratio. Immunol Lett, 2024, 267:106862.
[17] Régnier P, Le Joncour A, Maciejewski-Duval A, et al. CTLA-4 pathway is instrumental in giant cell arteritis. Circ Res, 2023,133(4): 298-312.
[18] Deliyanti D, Talia DM, Zhu T, et al. Foxp3+ Tregs are recruited to the retina to repair pathological angiogenesis. Nat Commun, 2017, 8:748.
[19] Li LJ, Chen JC, Wang ZY, et al. NECA alleviates inflammatory responses in diabetic retinopathy through dendritic cell toll-like receptor signaling pathway. Front Immunol, 2024,15:1415004.
[20] Li JJ, Ren YL, Li H, et al. Rac1 overexpression promotes Treg-derived cytokines to mediate choroidal neovascularization in wet age-related maculardegeneration. Braz J Med Biol Res, 2025,58:e14187.
[21] Piao WJ, Lee ZL, Zapas G, et al. Regulatory T cell and endothelial cell crosstalk. Nat Rev Immunol, 2025,25(8):588-607.
[22] Zhang JJ, Ni P, Song Y, et al. Effective protective mechanisms of HO-1 indiabetic complications: a narrative review. Cell Death Discov, 2024,10:433.
[23] Higashijima F, Hasegawa M, Yoshimoto T, et al. Molecular mechanisms of TGFβ-mediated EMT of retinal pigment epithelium in subretinal fibrosis of age-related macular degeneration. Front Ophthalmol, 2023,2:1060087.
[24] Deliyanti D, Suphapimol V, Joglekar A, et al. Immunotherapy with low-dose IL-2 attenuates vascular injury in mice with diabetic and neovascular retinopathy by restoring the balance between Foxp3+ Tregs and CD8$^+$ Tcells. Diabetologia, 2025,68(7):1559-1573.
[25] Lin JY, Cheng YQ, Ling YM, et al. Bifidobacteriumanimalis subsp. lactis BB-12 attenuates diabetic retinopathy through gut microbiota modulation: evidence for the gut-retinal axis. Front Cell Infect Microbiol, 2025,15:1681943.

[26] Lei YO, Wang YN, Tang SA, et al. The adaptive immune system in the retina of diabetics. Surv Ophthalmol, 2025,70(2):241-254.
[27] Yang TT, Song SJ, Xue HB, et al. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015,19(11):2010-2015.
[28] Llorián-Salvador M, Pérez-Martínez D, Tang M, et al. Regulatory T cell expansion prevents retinal degeneration in type 2 diabetes. J Neuroinflammation, 2024,21(1):328.
[29] Chang YH, Hsing CH, Chiu CJ, et al. Protective role of IL-17-producing γδ T cells in a laser-induced choroidal neovascularization mouse model. J Neuroinflammation, 2023,20(1):279.
[30] Subhi Y, Krogh Nielsen M, Molbech CR, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy associate with diminished regulatory T cells that are polarized into a T helper 2-like phenotype. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019,60(7):2583-2590.
[31] Mickael ME, Kubick N, Miftari K, et al. The role of Th17/treg axis in retinal pathology associated with diabetes and treatment options. Biology, 2025,14(3):275.
[32] Cao F, Liu ZR, Ni QY, et al. Emerging roles of air pollution and meteorological factors in autoimmune eye diseases. Environ Res, 2023, 231:116116.
[33] Shi Q, Wang Q, Li J, et al. A2E suppresses regulatory function of RPE cells in Th1 cell differentiation *via* production of IL-1β and inhibition of PGE2. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015,56(13):7728.
[34] Kang XL, Li J, Cao Y. MAFF mediates transcriptional activation of CFLAR to reduce regulatory T cell apoptosis and inhibit diabetic retinopathy progression. Tissue Cell, 2026,103:103728.
[35] Llorián-Salvador M, de la Fuente AG, McMurran CE, et al. Regulatory T cells limit age-associated retinal inflammation and neurodegeneration. Mol Neurodegener, 2024,19(1):32.
[36] Guan YX, Li FZ, Li N, et al. Decoding Behcet's Uveitis: an in-depth review of pathogenesis and therapeutic advances. J Neuroinflammation, 2024,21(1):133.
[37] Madelung CF, Falk MK, Sørensen TL. The association betweenneovascular age-related macular degeneration and regulatory T cells in peripheral blood. Clin Ophthalmol, 2015,9:1147-1154.
[38] 陈志, 王子佩, 李红. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变视网膜神经血管单元中的作用. 国际眼科杂志, 2024,24(5):731-736.
[39] Sharma D, Zachary I, Jia HY. Mechanisms of acquired resistance to anti-VEGF therapy for neovascular eye diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023,64(5):28.
[40] Connolly E, El-Farouki G, Brennan K, et al. Poor response to bevacizumab correlates with higher IL-6 and IL-8 aqueous cytokines in ARMD. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(11):37.
[41] Shimon O, Dean AM, Cohen S, et al. CRISPR-Cas9 engineering of human T regulatory cells-Design and optimization of a manufacturing process. Mol Immunol, 2025,184:13-21.
[42] Jerome JR, Deliyanti D, Suphapimol V, et al. Finerenone, a non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist, reduces vascular injury and increases regulatory T-cells: studies in rodents with diabetic and neovascular retinopathy. Int J Mol Sci, 2023,24(3):2334.
[43] Ku LC, Sheu ML, Cheng HH, et al. Melatonin protects retinal integrity through mediated immune homeostasis in the sodium iodate-induced mouse model of age-related macular degeneration. Biomed Pharmacother, 2023,161:114476.
[44] Tian Y, Zhang F, Qiu YF, et al. Reduction of choroidal neovascularization *via* cleavable VEGF antibodies conjugated to exosomes derived from regulatory T cells. Nat Biomed Eng, 2021,5(9):968-982.
[45] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045 systematic review and meta-analysis. Ophthalmology, 2021,128(11):1580-1591.
[46] Jiang PF, Liu DH, Yu YF, et al. Immune cells in diabetic retinopathy: a Mendelian randomization study. Medicine, 2025, 104(41):e44549.
[47] Wei XX, Yang H, Yin X, et al. Exploring causal relationships between immune cells and age-related macular degeneration through univariable, bidirectional, and multivariable Mendelian analysis. Front Med, 2024,11:1444277.