

Treg细胞：肝细胞癌发生发展的重要因素

陈清纯, 郑伟穰, 谭丽明, 王译旋, 华胜妮*

暨南大学珠海临床医学院(珠海市人民医院, 北京理工大学附属医院), 广东 珠海

收稿日期: 2026年5月12日; 录用日期: 2026年6月6日; 发布日期: 2026年6月17日

摘要

肝癌不仅是全球范围内, 也是我国高发恶性肿瘤之一, 2022年, 肝癌的发病率位居全国癌症发病率的第三名, 病死率位居全国第二。调节性T细胞(Treg)是CD4⁺T细胞亚群, 约占外周血CD4⁺T细胞的5%。Foxp3是Treg的特征性表达转录因子, 可维持Treg细胞的免疫稳态。在肝癌中, Treg (主要为CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺亚型)通过接触依赖型检查点通路(Treg表面分子与其他细胞结合)和可溶性抑制性细胞因子通路(分泌抑制性细胞因子)协同抑制抗肿瘤免疫反应, 介导肿瘤免疫逃逸。同时, 肝癌微环境可通过多种途径重编程Treg, 促使Treg分化为不同功能亚型。在临床应用上, Treg可用于HCC的鉴别诊断、治疗、预后判断等。

关键词

Treg细胞, 肝细胞癌, 肿瘤微环境

Regulatory T Cells: A Critical Factor in the Development and Progression of Hepatocellular Carcinoma

Qingchun Chen, Weirang Zheng, Liming Tan, Yixuan Wang, Shengni Hua*

Zhuhai Clinical Medical College of Jinan University (Zhuhai People's Hospital, The Affiliated Hospital of Beijing Institute of Technology), Zhuhai Guangdong

Received: May 12, 2026; accepted: June 6, 2026; published: June 17, 2026

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is not only one of the malignancies with high incidence globally, but also ranks among the common high-incidence malignant tumors in China. In 2022, HCC ranked

*通讯作者。

文章引用: 陈清纯, 郑伟穰, 谭丽明, 王译旋, 华胜妮. Treg 细胞: 肝细胞癌发生发展的重要因素[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1088-1103. DOI: 10.12677/acm.2026.1662315

third in incidence and second in mortality among all cancers nationwide. Regulatory T cells (Tregs), a subset of CD4⁺T cells, constitute approximately 5% of peripheral CD4⁺T cells. Foxp3 serves as the lineage-specific transcription factor for Tregs, essential for maintaining their immune homeostasis. In the context of HCC, Tregs—primarily the CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ subset—synergistically suppress anti-tumor immune responses and mediate immune escape via contact-dependent checkpoint pathways (involving surface molecule interactions) and soluble inhibitory cytokine pathways. Concurrently, the HCC microenvironment reprograms Tregs through multiple mechanisms, driving their differentiation into distinct functional subtypes. Clinically, Tregs hold significant potential as biomarkers for the differential diagnosis, prognostic stratification, and therapeutic targeting of HCC.

Keywords

Regulatory T Cells (Tregs), Hepatocellular Carcinoma (HCC), Tumor Microenvironment (TME)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肝癌介绍

肝癌是全球范围内高发的恶性肿瘤之一，也是全世界癌症死亡的第三大原因[1]。2022年我国新增癌症人数中肝癌位居第三；在癌症相关死亡中肝癌位居第二[2]。肝癌的病因包括肝炎病毒的感染、酒精性和非酒精性肝病、肝硬化等[3]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌的主要病理类型，具有高复发率和低5年生存率的特征[4]。HCC的治疗包括手术切除、肝移植、介入治疗、放射治疗、化疗、靶向及免疫治疗等，尽管目前已经在HCC的分子机制研究和靶向治疗方面取得了较大进展，但患者的总体预后仍然相对较差[5][6]。

2. 调节性T细胞(Treg)的基本特征与分类

2.1. 基本特征

Treg是CD4⁺T细胞亚群，特征性表达转录因子Foxp3，约占外周血CD4⁺T细胞的5%，具有免疫调节功能，能维持自身耐受和免疫稳态[7]。

Foxp3的表达是决定Treg细胞命运的关键事件。在胸腺中，当发育中的T细胞接收到特定信号(如中等强度的TCR信号、IL-2信号等)时，会诱导Foxp3的表达，从而使其定向分化为具有免疫抑制功能的Treg细胞。若Foxp3基因缺失或功能异常，将导致Treg细胞发育障碍[8]。

Foxp3可以通过激活或抑制靶基因表达影响Treg细胞的功能表型，如通过激活CTLA-4、TGF- β 、IL-10等细胞因子的表达介导Treg的免疫抑制功能；通过抑制IL-2、IFN- γ 、IL-17等效应T细胞相关细胞因子的表达，以及与T细胞活化、增殖相关基因的表达，从而阻滞Treg细胞转化为效应T细胞。Foxp3表达与Treg细胞特有的表观遗传修饰相互作用，共同维持Treg细胞的特征与稳定性，而Treg细胞特异性去甲基化区域维持Foxp3的表达和功能的稳定[9][10]。

2.2. 分类

Treg细胞根据来源可以分为三种。胸腺来源的调节性T细胞(tTreg)构成了外周血中Foxp3⁺调节性T细胞的主要部分。tTreg高表达Helios(Ikaros家族转录因子成员)和neuropilin I(I型跨膜蛋白)，这些分子与tTreg的免疫抑制活性及主导性抗原识别有关[9][11][12]。外周部位(如肠黏膜)的一些常规T细胞

(Tconvs)会获得稳定的 Foxp3 表达, 并分化为外周来源的调节性 T 细胞(pTreg)。在特定条件下(例如用抗 CD3 刺激并同时存在 TGF- β 和 IL-10 等细胞因子时), 常规 T 细胞在体外也能分化为表达 Foxp3 的细胞, 形成体外诱导的调节性 T 细胞(iTreg) [9]。

3. Tregs 的免疫抑制机制

3.1. 分泌抑制性细胞因子

Treg 细胞可以释放可溶性介质或 Treg 相关细胞因子(TGF- β 、IL-10 和 IL-35 (IL-12 家族成员))发挥免疫抑制作用。

3.1.1. TGF- β

Treg 细胞和转化生长因子 β (TGF- β)具有双向调控的关系。在白细胞介素-2 (IL-2)的协同作用下, TGF- β 与原始 CD4⁺CD25⁻T 细胞表面的 T β RI/T β RII 结合, 激活 SMAD2/3 信号, SMAD2/3 与 SMAD4 形成寡聚体进入细胞核, 与活化 T 细胞核因子协同结合到 Foxp3 基因的远端增强子区域, 驱动其转录表达, 使得原始 CD4⁺CD25⁻T 细胞分化为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞[13]。激活的 Treg 细胞可通过 SMAD 通路持续转录 TGF- β 1 基因, 分泌的 TGF- β 1 不仅可作用于自身, 维持 Foxp3 的稳定表达, 还可通过旁分泌作用于邻近的效应 T 细胞、NK 细胞, 抑制其增殖与细胞毒性[14] [15]。

GARP (Glycine-Arginine-Rich Protein, 富含甘氨酸-精氨酸重复序列蛋白)是 Treg 细胞表面的关键跨膜蛋白, 可通过二硫键与 L-TGF- β 1 (TGF- β 1 的无活性前体形式)结合, 将其锚定在 Treg 细胞膜表面, 形成“GARP-L-TGF- β 1 复合物”, 该复合物可以确保 TGF- β 在特定部位被激活。 α V β 8 二聚体是一种整合素, 该二聚体可以直接结合 GARP-L-TGF- β 1 复合物中的 L-TGF- β 1, 诱导其构象发生变化, 暴露 TGF- β 1 的受体结合位点, 使其无需从 GARP 上解离即可与邻近细胞的 T β RI/T β RII 结合, 激活抑制性信号。Treg 细胞可通过 α V β 8 整合素结合并激活细胞外基质(ECM)中由 LTBP (latent TGF- β 结合蛋白)锚定的 L-TGF- β , 释放活性 TGF- β , 形成“Treg-ECM-TGF- β ”循环的免疫抑制微环境[16]。

3.1.2. IL-10

调节性 T 细胞(Treg)通过转录因子 Foxp3 发挥免疫抑制功能, 其分泌的白细胞介素-10 (IL-10)虽非控制全身性自身免疫所必需, 但在结肠、肺、皮肤等器官的免疫抑制反应中至关重要。研究通过构建 Foxp3 基因位点插入 Cre 重组酶的小鼠, 特异性敲除 Treg 细胞中的 IL-10, 发现小鼠会自发发展结肠炎, 且在卵清蛋白诱导的肺部炎症和二硝基氟苯诱导的皮肤超敏反应中加剧炎症反应, 这表明 Treg 细胞利用多种非冗余机制调控不同组织的免疫反应, IL-10 在特定组织器官的免疫耐受中起关键作用 [17]。

3.2. 直接杀伤效应细胞

Treg 细胞直接杀伤效应细胞(NK 细胞、CD8⁺T 细胞)是通过穿孔素及颗粒酶实现的[18]。Treg 细胞识别靶细胞后, 在两者间形成“Treg-靶细胞界面”, 随后 Treg 通过胞吐作用将穿孔素及颗粒酶释放到界面微环境中。穿孔素可以与靶细胞膜结合形成孔道, 破坏靶细胞膜的完整性, 这既可以破坏靶细胞渗透压引起靶细胞直接死亡, 又可以为颗粒酶进入靶细胞提供通道[19]。颗粒酶进入靶细胞后, 通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)依赖或非依赖途径, 触发靶细胞的凋亡程序(如颗粒酶 B 激活 Caspase-3/7, 直接诱导细胞凋亡), 最终导致靶细胞裂解死亡[20]。

3.3. 产生胞外酶(EVs)

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 被 T 细胞受体激活后可以释放 T 细胞来源的胞外酶(Treg-EVs)。Treg-EVs 表

面高水平 ecto-5'-核苷酸酶(CD73), 可通过调控嘌呤代谢通路抑制效应 T 细胞(Teff)活性。CD73 可以将细胞外液或者细胞表面 CD39 催化为腺苷, 腺苷与 Teff 表面的 A2A 受体结合, 激活 G 蛋白偶联受体(GPCR), 导致 Teff 细胞内 cAMP 水平升高, 高浓度 cAMP 可激活蛋白激酶 A (PKA), 进而磷酸化 C 端 Src 激酶 (CSK), 负向调控 TCR 激活关键分子(如 Src 家族酪氨酸激酶 LCK), 最终阻断 Teff 的 TCR 信号通路, 使其无法活化增殖; 同时, cAMP 还可促进 Teff 中 Foxp3 表达, 诱导部分 Teff 向调节性表型转化, 形成免疫抑制循环调控机制[21] [22]。

3.4. 诱导 DC 耐受

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4)是 Treg 细胞持续表达的关键共刺激分子, 其核心作用机制是与树突状细胞(DC 细胞)表面的 CD80/CD86 分子发生特异性结合, 结合的 CD80/CD86 分子被内吞进入 Treg 细胞中, 进而被溶酶体降解, 该过程耗竭 DC 细胞表面 CD80/CD86 分子[23], 诱导 Teff 细胞出现细胞周期停滞, 最终使 Teff 细胞陷入失活状态或对刺激无应答的功能抑制状态[24]。

3.5. 代谢干扰

Treg 细胞利用代谢效应来抑制免疫反应, 这些效应包括对白细胞介素-2 (IL-2)的竞争、环磷酸腺苷(cAMP)的抑制作用, 以及由 CD39 和/或 CD73 生成的腺苷通过腺苷受体 2A (A2A)介导的免疫抑制。

有研究表明, Treg 细胞的发育与 IL-2 息息相关。在动物模型中, 一部分 CD4⁺CD8⁻胸腺细胞通过自身抗原肽-MHC 复合物接受强烈的自身 T 细胞受体(TCR)刺激后, 会获得 CD25 (IL-2 受体(IL-2R)的 α 亚基)的表达, 进而形成由 α 、 β 和 γ 亚基组成的高亲和力 IL-2R; 随后, IL-2R 通过信号转导和转录激活因子 5 (STAT5)进行信号传导, 诱导 Foxp3 的表达, 从而使细胞具备多种 Treg 细胞特有的特征[25]。Treg 通过高亲和力的 IL-2 受体耗竭 IL-2, 阻碍效应 T 细胞激活, 从而抑制机体免疫[26]。

4. Treg 对肝癌的影响

4.1. 介导肿瘤免疫逃逸

4.1.1. 接触依赖型检查点通路

Treg 细胞表面高表达 PD-L1 (程序性死亡配体 1)和 CTLA-4, 而 HCC 患者外周血 CD8⁺T 细胞表面 PD-1 (程序性死亡受体 1)表达显著升高[27]。当 Treg 与 CD8⁺T 细胞在肿瘤微环境或外周血中接触时, Treg 表面的 PD-L1 可以与 CD8⁺T 细胞表面的 PD-L 结合。一方面, 该结合激活 CD8⁺T 细胞内的免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM), 招募蛋白酪氨酸磷酸酶(如 SHP-1/2), 去磷酸化 TCR (T 细胞受体)信号通路关键分子(如 ZAP70、LAT), 阻断钙内流和细胞增殖信号, 抑制 CD8⁺T 细胞活化。另一方面, 该结合还可抑制 CD8⁺T 细胞中 IFN- γ (干扰素- γ)相关转录因子(如 T-bet)的表达, 减少 IFN- γ 分泌(IFN- γ 是关键抗肿瘤细胞因子, 可直接抑制肿瘤细胞增殖并增强巨噬细胞吞噬功能), 显著削弱抗肿瘤免疫[27]。

此外, Treg 表面 CTLA-4 (细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4)可与树突状细胞(DC)表面的 CD80/CD86 结合, 下调 DC 的抗原提呈能力, 导致 CD8⁺细胞毒性 T 细胞(CD8⁺ CTL)活化不足, 无法有效识别肝癌细胞[28]。

4.1.2. 可溶性抑制性细胞因子通路

HCC 患者 Treg 细胞分泌 IL-10 和 IL-35 显著升高, 与非肿瘤慢性肝病患者相比, HCC 患者中 IL-10⁺Treg 比例升高 30%~50% ($P = 0.0002$), IL-35⁺Treg 比例升高 25%~40% ($P = 0.0001$)。IL-10 和 IL-35 可通过不同机制协同抑制抗肿瘤免疫[27]。

IL-10 一方面通过直接下调 CD8⁺T 细胞中颗粒酶 B、穿孔素的表达, 降低其对肿瘤细胞的杀伤能力

[29] [30]; 另一方面, 其可抑制 TCR 信号通路下游分子(如 ERK1/2)磷酸化, 阻断 CD8⁺T 细胞增殖[29] [31]。此外, IL-10 还可抑制 DC 成熟(减少 MHC-II、CD80/CD86 表达), 使其无法有效呈递肿瘤抗原, 进而阻断 CD8⁺T 细胞活化的“抗原呈递 - 识别”环节, 抑制 CD8⁺T 细胞活化[30] [32]。

IL-35 可通过 STAT1/STAT4 信号通路, 诱导 CD4⁺T 细胞向“诱导型调节性 T 细胞(iTreg)”转化, 扩大免疫抑制细胞群体[33]; 同时, 其还可降低 NK 细胞的 NKG2D 受体表达, 减少穿孔素、IFN- γ 分泌, 削弱其对肿瘤细胞的直接杀伤[34] [35]。

此外, 静息状态的调节性 T 细胞(Treg 细胞)会在其表面表达并释放转化生长因子- β (TGF- β), 该因子随后会与静息状态自然杀伤细胞(NK 细胞)表面的 TGF- β 受体结合。这种相互作用会抑制 NK 细胞的增殖能力及其细胞毒性功能[36]-[38]。

4.2. Treg 在肝癌“前病变”的双重作用

肝癌“前病变”是指 HBV/HCV 感染、酒精性肝病(ALD)、非酒精性肝病/非酒精性肝炎(NAFLD/NASH)、肝纤维化/肝硬化等。

当 HBV/HCV 感染时, 激活 IL-8/C-X-C 趋化因子受体 1 (CXCR1)/TGF- β 信号通路, 诱导 Treg 极化[39], 促进肝炎到 HCC 的进展[40]。在 ALD 中, Treg 减少导致炎症加剧, Treg 在 ALD 中具有“炎症抑制”的保护作用, Treg 减少是 ALD 进展的重要诱因。在成人 NAFLD/NASH 中, Foxp3⁺Treg 数量减少, IL-17 增加, 炎症活动度增加。即 Treg 减少, 推进 NAFLD 向 NASH 进展[41] [42]。但是在儿童 NAFLD 中, Treg 增加, 则炎症程度增加[41] [43]。而促进 NASH 向 HCC 进展的关键在于肝内 Treg 数目的增加。在由高脂高糖饮食诱导的 NASH 小鼠模型中, 肝内 Treg 比率升高, 且中性粒细胞胞外陷阱(NETs)可通过 Toll 样受体 4 (TLR4)诱导 naiveCD4⁺T 细胞分化为 Treg; 这些 Treg 不仅不抑制肝损伤, 反而通过促进肝细胞脂质堆积和氧化应激, 加速 NASH 向 HCC 转化[44] [45]。在肝纤维化中, Treg 通过分泌肝细胞生长因子(HGF), 调控人羊膜间充质干细胞(hAMSCs)的分化方向, 促进肝星状细胞(HSC)凋亡, 同时激活 TGF- β -吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)通路, 抑制肝内过度炎症[28]。因此, Treg 在肝癌“前病变”中具有双重调控作用, 其具体作用网络有待进一步研究。

4.3. Treg 亚群在 HCC 进展(复发)阶段的动态变化

HCC 早期复发的单细胞测序研究中, Treg 在肿瘤复发阶段表现出显著的“相对缺失”动态变化。研究发现, 与原发肿瘤(PT)相比, 早期复发的肿瘤(RT)微环境中 Treg 细胞的比例显著降低。具体而言, 特征性高表达 Foxp3 的 Treg Foxp3 亚群在复发肿瘤中明显减少, 而另一亚群 Treg LAYN 在两组中均较少见。这种复发肿瘤中免疫抑制性 Treg 细胞的缺失, 结合同时期增加的 CD8⁺T 细胞和 DC 细胞, 表明复发性 HCC 拥有与原发肿瘤截然不同的免疫生态系统, 其免疫逃逸机制并非主要依赖于 Treg 介导的免疫抑制。这为复发性 HCC 的治疗提供了不同的思路[46]。

5. 肝癌微环境对 Treg 的影响

5.1. 肝癌微环境可促使 Treg 细胞分化为两种功能相反的亚型

5.1.1. 促肿瘤型

受肝癌微环境中 Th1 型炎症因子(如 IFN- γ 、IL-1 富集)刺激, Treg 发生重编程——核心转录因子 Foxp3 与 Th1 细胞转录因子 T-bet 结合, 同时经组蛋白乙酰转移酶 TIP60、p300 介导乙酰化修饰——稳定 Foxp3 蛋白并增强其转录活性, 进而上调 CTLA-4、IL-10 等抑制分子表达, 直接抑制 CD8⁺T 细胞的 IFN- γ 分泌及颗粒酶 B 表达, 削弱抗肿瘤免疫[47]。

5.1.2. 抑肿瘤型

肝癌微环境分泌 PGE2 及 IL-10 诱导 pTreg (主要作用为抑制过度炎症)增殖, 阻断慢性肝病(如肝硬化)向肝癌的“炎症 - 癌变”恶性进展(如抑制肝星状细胞活化、减少 DNA 损伤相关的炎症驱动突变), 间接抑制肿瘤进展[47] [48]。

5.2. 通过代谢途径重编程 Treg

5.2.1. 缺氧诱导因子 1- α (HIF-1 α)

HCC 微环境的缺氧状态(氧分压 <5%)可以激活 HIF-1 α 。HIF-1 α 一方面通过上调 Treg 中葡萄糖转运体 1 (GLUT1)和乳酸脱氢酶 A(LDHA)的表达, 增强糖酵解代谢, 维持 Treg 在缺氧环境中的存活; 另一方面通过调控 ROR γ t (Th17 转录因子)和 Foxp3 的平衡, 进一步抑制 Th17 分化, 加剧 Th17/Treg 失衡, 推动 NASH(非酒精性脂肪性肝病)向 HCC 转化[45] [49]。

5.2.2. 脂肪酸氧化(FAO)

肝癌微环境中积累的游离脂肪酸(FFA)可通过 Treg 表面 CD36 被摄取, 激活 FAO 关键酶(如 CPT1A), 为 Treg 提供能量; 而 CD36 缺失可削弱 Treg 的抑制功能, 促进其分泌 IFN- γ 和 TNF, 改善肝癌预后[50]-[52]。

5.2.3. 甲羟戊酸途径

肝癌细胞中肝激酶 B1 (LKB1)通过 AMPK 非依赖方式激活 Treg 的甲羟戊酸途径: 通过上调甲羟戊酸基因或调控胆固醇稳态, 生成香叶基焦磷酸(Geranylgeranyl Pyrophosphate, GGPP); GGPP 通过 IL-2 信号增强 STAT5 磷酸化, 降低 Foxp3 表达, 推动 Treg 重编程为“强效抑制表型”, 从而增强 Treg 的免疫抑制功能[53]-[55]。

5.3. 通过信号通路重编程 Treg

5.3.1. TGF- β 功能

肝癌细胞及肿瘤相关巨噬细胞(TAM)可以分泌 TGF- β [56] [57]。有研究报道, TGF- β 一方面通过 Smad2/3-Smad4 复合物结合 Foxp3 的 CNS1 区域, 促进 Foxp3 表达(Smad 依赖途径); 另一方面通过 TGF β R 招募 TAK1 激活 NF- κ B 通路, 进一步增强 Foxp3 表达。此外, TGF- β 还可通过 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制 Foxp3, 形成“双向调控”以维持 Treg 稳定[58] [59]。

但另有研究显示 TGF- β 可抑制 Treg 的功能。经过 TGF- β 处理的癌症相关成纤维细胞(CAFs)的分泌物能抑制 Treg 的跨内皮转移。在一项涉及 78 例 HCC 组织的芯片分析中发现, α -SMA (α -平滑肌肌动蛋白)与 Foxp3 (Tregs 的标记) mRNA 表达之间存在明显的负相关性, 这表明 TGF β 激活的基质细胞可能会抑制 Tregs 向肿瘤的迁移[60]。

5.3.2. IL-2/STAT5 通路

肝癌微环境中 IL-2 与 Treg 表面 IL-2R 结合, 激活 STAT5 使其磷酸化, 直接上调 Foxp3 表达, 促进 Treg 增殖; 同时, Treg 高表达 IL-2R α (CD25), 可竞争性消耗 IL-2, 进而抑制 CD8⁺T 细胞活化[61] [62]。

5.3.3. OX40 通路

OX40 在 HCC 中的表达高于邻近肝组织[63]。肝癌微环境中的 OX40 可以直接抑制 Treg 细胞 Foxp3 的表达, 也可以间接通过效应 T 细胞细胞因子或者 CD25/IL-2 通路协同抑制 Foxp3 的表达[64]。肝癌微环境中的 OX40 配体(OX40L)与 Treg 表面 OX40 受体结合, 激活 AKT/STAT5 通路, 短期促进 Treg 增殖但降低 Foxp3 表达, 长期通过上调 BATF/BATF3 及组蛋白去乙酰化酶 SIRT1/7 表达, 持续下调 Foxp3,

形成“先增殖后功能抑制”的重编程过程[65]。

5.4. 通过 Foxp3 翻译后修饰(PTM)调控 Treg 功能

5.4.1. 甲基化

肝癌微环境中的精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1)可催化 Treg 中 Foxp3 的 48、51 号精氨酸,使其发生不对称的双甲基化,显著增强 Foxp3 与 DNA 的结合能力,维持 Treg 的抑制活性[66]。而精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5)可催化 Foxp3 的 27、51、146 精氨酸(Arg)位点发生对称双甲基化,如果 Arg-51 位点甲基化缺少,可导致 Foxp3 丧失转录活性,抑制 Treg 在肝癌中的免疫抑制功能[67]。

5.4.2. 乙酰化

Foxp3 蛋白经乙酰化修饰后,其分子稳定性显著提升。这一现象的核心机制在于:乙酰基取代 Foxp3 蛋白分子上原本易发生泛素化修饰的赖氨酸残基,从而避免 Foxp3 通过蛋白酶体介导途径降解。与此同时,乙酰化修饰增强 Foxp3 蛋白与染色质之间的相互作用。二者结合能力的提升可进一步增强 Foxp3 对下游靶基因的转录调控功能,最终显著增强 Treg 的免疫抑制作用[68]。

肝癌相关炎症因子(如 IL-10、TGF- β)可诱导 Treg 表达 p300、CBP、TIP60 等组蛋白乙酰转移酶(HATs)。p300 可乙酰化 Foxp3 的 K31、K262、K267 位点,增强 Foxp3 与靶基因启动子的结合能力(如 IL-2、IFN- γ 等细胞因子基因),进而强化 Foxp3 对效应 T 细胞增殖及细胞因子分泌的抑制作用,维持 Treg 的免疫抑制功能[69]。当 p300 活性被抑制(如天然抑制剂 Garcinol 处理)时, p300 会与 Foxp3 复合物解离,并通过溶酶体依赖途径降解; p300 的缺失导致 Foxp3 乙酰化水平显著降低,最终 Foxp3 也被降解, Treg 的抑制功能完全丧失[70] [71]。CBP (p300 的同源蛋白)在肝癌特定炎症条件下(如高 IL-6)可协同 p300 调控 Treg 的活性。TIP60 可与组蛋白去乙酰化酶 7 (HDAC7)相互作用,从而促进 Foxp3 的乙酰化,此外, TIP60 可以与 p300 协同提升 Foxp3 乙酰化水平,进而调控 Treg 细胞功能[69] [72]。

5.5. 肿瘤微环境中免疫细胞对 Treg 的影响

5.5.1. 初始 B 细胞

初始 B 细胞(naive B cells)有助于促进 Treg 细胞的分化并增强免疫耐受。某些特定的初始 B 细胞与 CD4⁺CD25⁻T 细胞直接接触后,可以诱导其向 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞分化[73]。该过程不需 IL-10 的诱导,主要与 PI3K/AKT 信号通路相关。当 PI3K/AKT 通路维持低活性状态时, CD4⁺CD25⁻T 细胞更易分化为具有功能性的 Treg-of-B 细胞,提示该通路低活化状态为分化提供必要信号环境,能避免 T 细胞向效应 T 细胞分化[74] [75]。而当特定细胞因子存在时,初始 B 细胞可诱导形成 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞。如在 TGF- β 和 IL-2 共同作用下, B 细胞能将同种异体 naive T 细胞转化为 Foxp3⁺调节性 T 细胞。此外, CD40 激活的 B 细胞在诱导 CD4⁺Foxp3⁺Treg 细胞方面表现出独特的高效性[76] [77]。

5.5.2. 巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)通过分泌 C-C 趋化因子配体 22 (CCL22)、C-C 趋化因子配体 20 (CCL20)、TGF- β 及 IL-10 等细胞因子,将成熟 Treg 细胞招募至肝细胞癌(HCC)微环境中,并促进初始 T 细胞向 Treg 细胞转化。

TAMs 分泌趋化因子 CCL22,该因子可结合 Treg 表面的 CCR4 受体,将 Treg 定向招募至肿瘤微环境中。同时 TAMs 分泌的 CCL18 能招募初始 T 细胞,为 Treg 后续发挥抑制作用提供靶细胞基础[78]。此外, TAMs 分泌 IL-10 和 TGF- β 为 Treg 提供关键信号: IL-10 可增强 Treg 的免疫抑制活性; TGF- β 则能诱导初始 T 细胞分化为 Treg,增强免疫抑制效应,增加肿瘤微环境中 Treg 数量[79]-[81]。最后, TAMs

与 Treg 协同抑制抗肿瘤免疫：TAMs 通过分泌前列腺素等分子，协同 Treg 直接发挥抑制作用(如 CTLA-4 与共刺激分子结合)。在缺乏共刺激信号(因肿瘤相关树突状细胞成熟障碍)的肿瘤微环境中，Treg 诱导初始 T 细胞失能，阻止其分化为抗肿瘤效应 T 细胞；同时 Treg 维持 TAMs 的 M2 极化状态，二者形成功能闭环，助力肿瘤免疫逃逸与肿瘤进展[82]。

6. Treg 在肝癌中的临床应用

6.1. Treg 相关标志物为肝癌早期诊断提供潜在工具

HCC 患者外周血及肿瘤微环境(TME)中, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 比例显著高于健康人群及慢性肝炎、肝硬化患者[83]；且肿瘤内 Treg 以 ICOS⁺Foxp3⁺亚型为主，该亚型在 HCC 的 TME 中特异性富集，其比例可区分 HCC 与良性肝脏疾病。其机制在于 HCC 细胞分泌的 TGF- β 、CCL22 等因子诱导外周 T 细胞向 Treg 转化，并通过 CCR4-CCL17/CCL22 轴招募 Treg 至肿瘤内，导致 Treg 数量异常升高。通过流式细胞术或免疫组化检测 Treg 相关标志物可为肝癌早期诊断提供分子指标[84]。

6.2. 治疗

6.2.1. CAR-T 细胞疗法

肝癌的 CAR-T 细胞疗法是针对传统治疗(如化疗、放疗、手术)治愈率低、预后差的问题而开发的新型免疫靶向疗法[85]。CAR-T 疗法通过四大核心机制直接抑制 Treg 的免疫抑制作用，间接增强对 HCC 的杀伤效果。一是靶向 Treg 趋化招募通路，如设计 CCR8-DNR-CAR-T，借助 CCR8 识别域被 HCC 分泌的 CCL1 引导至肿瘤部位(与 Treg 富集区重叠)；同时通过 DNR (TGF- β 受体 2 截短体)竞争结合 Treg 分泌的 TGF- β ，减少 Treg 招募及免疫抑制[86][87]。二是阻断 Treg 抑制分子，如通过 CAR-T 整合抗 TGF- β 单链抗体，直接中和 Treg 分泌的 TGF- β [87]；另外 Treg 高表达 CTLA4，可竞争性结合树突状细胞(DCs)表面的 CD80/CD86，阻断 DCs 向 CAR-T 传递共刺激信号(CD28-CD80/86)，抑制 CAR-T 活化[23]。部分 CAR-T 设计中整合抗 CTLA4 的单链抗体，同时靶向 HCC 抗原(如 GPC3)与 Treg 的 CTLA4，既杀伤 HCC 细胞，又阻断 CTLA4 介导的 CAR-T 抑制[88]。三是改造 CAR-T 自身结构抵抗 Treg 干扰，如通过淋巴细胞特异性酪氨酸激酶(Lck)失活，消除 CD28 共刺激信号介导的 IL-2 分泌(避免促 Treg 增殖)，并引入 4-1BB 共刺激域增强 CAR-T 抗 Treg 抑制的能力[89][90]。四是联合辅助策略，如输注脐带血 Treg (UCB-Treg)缓解 CAR-T 引发的细胞因子释放综合征(CRS)且干扰抗 HCC 效应[91]，或联合 JMJD1C 抑制剂选择性耗竭肿瘤相关 Treg，最终通过削弱 Treg 免疫抑制作用，增强 CAR-T 对 HCC 的杀伤效果[92]。

6.2.2. 微小 RNA (miRNA)的调控

有研究指出，通过腺相关病毒血清型 8 (AAV8)递送的包含 miRNA-22 的基因疗法可有效治疗肝细胞癌(HCC)：HIF1- α 是 miRNA-22 的靶基因，miRNA-22 降低其在肝癌细胞和 T 细胞中的表达，进而抑制 HIF1- α 调控的糖酵解基因(如 Pfkfb4、Pkm，表达下调 1.3~3.1 倍)，从而抑制肝癌细胞及 Treg 的存活。此外抑制 HIF1- α ，可以减少其与 Rorc 启动子的结合，以及减少 HIF1 α /ROR γ T/STAT3 在 IL17a 启动子的结合，显著降低 IL17A 及相关基因(IL6, IL23a, S100a8)表达，最终抑制 Treg 的表达。流式细胞术显示，miRNA-22 治疗后，CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例降低。与 FDA 批准的乐伐替尼相比，miRNA-22 具有更好的生存获益和安全性[93]。

在由二乙基亚硝胺诱导建立的 Balb/c 小鼠肝癌(HCC)模型中，外源性给予微小 RNA-26a (miR-26a)可产生肿瘤抑制效应：miR-26a 能显著降低调节性 T 细胞(Tregs)在免疫细胞中的比率，调节肿瘤微环境免疫状态；其可有效降低肝癌相关血清标志物的水平，包括甲胎蛋白、异常凝血酶原与血管内皮生长因子

等[94][95]。机制研究表明, miR-26a 对肝癌功能的抑制作用具有通路特异性: 其对肝癌细胞生长的抑制效应通过靶向调控白细胞介素-6 信号转导与激活因子 3 (IL-6/Stat3)信号通路实现[96]; 而对肿瘤血管生成的抑制作用则依赖于靶向肝细胞生长因子和肝细胞生长因子受体(HGF/c-Met)信号通路实现[97]。此外, miR-26a 还可显著下调肝癌细胞 F-box 蛋白 11 (FBXO11)的表达[98]。已有研究证实, FBXO11 在肝癌组织中表达上调, 且该蛋白的高表达与肝癌发生发展密切相关, 可发挥明确的致癌作用[99]。

6.2.3. 免疫检查点阻断治疗

在肝细胞癌(HCC)的治疗研究中, 抗 PD-1/血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR-2)双靶点疗法展现出对肿瘤免疫微环境的显著调控作用: 该疗法不仅能有效促进 CD8⁺T 细胞向肝癌组织内浸润, 同时可增强其活化水平, 为机体抗肿瘤免疫提供关键效应细胞; 另一方面, 它还能减少调节性 T 细胞(Tregs)及 CCR2 阳性(CCR2⁺)单核细胞在肿瘤局部的浸润, 并通过调节肿瘤相关巨噬细胞的表型——具体表现为调控 M1 型(促炎、抗肿瘤)与 M2 型(抑炎、促瘤)巨噬细胞的比值——进一步优化免疫微环境的抗肿瘤属性[100]-[102]。另有独立研究证实, 在小鼠肝细胞癌模型中, 选择性组蛋白去乙酰化酶 8 (HDAC8)抑制剂(如 PCI-34051)可通过表观重编程发挥作用: 其能增强 H3K27 乙酰化, 重新激活 HCC 细胞中 T 细胞趋化因子(尤其是 CCL4)的表达, 进而促进 CD8⁺细胞毒性 T 细胞浸润、降低调节性 T 细胞(Treg)比例, 以 T 细胞依赖方式抑制 HCC 生长; 当与抗 PD-L1 免疫检查点阻断(ICB)联合时, 在 HCC 临床前模型(包括原位、自发 NAFLD-HCC 模型)中实现 50%肿瘤根除率, 还能诱导中央记忆 CD8⁺T 细胞(TCM)和效应记忆 CD8⁺T 细胞(TEM)生成, 使小鼠在再发肿瘤后仍保持 15 个月以上无瘤状态, 且无肝肾功能损伤等毒性[103]。

6.3. 预后判断

在多数实体肿瘤中, Treg 升高, 与不良预后显著相关[84]。Treg 细胞的数量与肝癌术后的复发具有显著相关性。一项包含 49 例肝癌病人的临床研究表明, 调节性 T 细胞水平高且循环肿瘤细胞高的患者, 其肝癌术后复发风险显著高于水平低的患者(66.7%对 10.3%, $P < 0.001$) [104]。肝癌患者外周循环中 Treg 数量的增加与其高死亡率和短生存期正相关。循环中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞(Treg)的数量越高, 肝肿瘤越容易进展[105]。

7. 未来与挑战

7.1. 未来研究方向与突破潜力

7.1.1. 精准靶向 Treg 与肝癌微环境相互作用

Treg 在高脂微环境中通过脂代谢重编程(如 APOA2、FABP1 高表达)增强存活能力, 而 CD8⁺T 细胞因脂代谢缺陷导致功能耗竭。靶向代谢通路(如脂肪酸合成抑制剂)可能重塑 Treg 与效应 T 细胞的平衡, 增强抗肿瘤免疫[106]。例如, 抗 CD36 抗体 PLT012 通过阻断脂质摄取, 减少 Treg 并增加 CD8⁺T 细胞浸润, 与抗 PD-L1 联合治疗在小鼠模型中使肿瘤生长抑制率提高 70% [107] [108]。

7.1.2. Treg 亚群的精细解析与功能调控

单细胞测序揭示 Treg 存在功能异质性, 如 CD25⁺Foxp3⁺Treg 在肝癌患者中显著增加, 其抑制功能依赖 IL-10 和 HLA-G 等分子。此外, KLRG1⁺ Treg 亚群在衰老相关肝癌中积累, 表现出线粒体功能障碍和促炎表型, 可能成为新的治疗靶点。在异质性调控上, 研究显示 MED12 等转录因子在 Treg 激活中起动态调控作用, 其异常表达可能影响 Treg 的分化方向。通过 CRISPR 筛选和表观遗传药物(如 HDAC 抑制剂)干预, 有望精准调控 Treg 的分化与功能。

7.1.3. 联合治疗策略的协同效应

针对 GPC3 等肝癌特异性抗原的 CAR-T 细胞疗法已进入临床试验,但实体瘤微环境中的 Treg 抑制仍是主要障碍。通过改造 CAR-T 细胞以抵抗 Treg 的抑制(如引入 TGF- β 受体显性负突变),或联合 Treg 清除策略(如抗 CTLA-4),可提升 CAR-T 的疗效[109]。

7.1.4. 生物标志物与个体化治疗

TNFSF14-TNFRSF14 信号强度、Treg 与 CD8⁺T 细胞的空间共定位模式(如肿瘤边缘 Treg-CAF 簇)可作为免疫治疗应答的预测指标[106]。此外, Th17/Treg 比值升高与肝癌患者预后不良相关,可能指导治疗方案选择[110]。结合循环肿瘤 DNA (ctDNA)和单细胞多组学,可实时追踪 Treg 的动态变化及治疗耐药机制,实现精准的治疗方案调整[111]。

7.2. 现存挑战与解决方案

7.2.1. Treg 功能的复杂性与双重性

Treg 在肿瘤早期可能通过抑制过度炎症发挥保护作用,但在肿瘤进展中转为免疫抑制。如何在不自发自身免疫的前提下靶向肝癌微环境中的 Treg,仍是关键挑战[112]。例如,局部靶向策略(如瘤内注射抗 CD25 抗体)或选择性抑制肿瘤微环境中的 Treg (如 CCR8 拮抗剂 IPG0521m)可降低全身毒性[113]。不同 Treg 亚群(如天然 Treg、诱导性 Treg)在肝癌中的功能差异尚未完全明确,需进一步研究其分子特征及动态转化机制。

7.2.2. 肿瘤微环境的免疫抑制网络

Treg 与 CAFs、髓源性抑制细胞(MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)形成复杂网络,单一靶点干预效果有限。需开发多靶点联合策略,如同时阻断 TNFSF14-TNFRSF14 和 CSF1R(调控 TAMs)。例如,双 pH 敏感型纳米药物共递送抗 PD-1 抗体与 MDK-siRNA,可同时抑制 M2TAMs 极化和 Treg 功能,显著增强抗肿瘤免疫。肝癌细胞的糖酵解和脂质代谢重编程不仅抑制效应 T 细胞,还促进 Treg 的存活与功能。靶向代谢通路(如 GLUT1 抑制剂 WZB117)与免疫治疗的联合应用值得探索[114]。

8. 总结与展望

肝癌与 Treg 的研究正从机制探索向临床转化加速迈进。未来,精准靶向 Treg 与肿瘤微环境互作、解析 Treg 亚群异质性、开发多靶点联合策略及个体化生物标志物,将是突破肝癌治疗瓶颈的关键。尽管面临复杂性与安全性挑战,但随着技术进步与跨学科合作的深入, Treg 有望成为肝癌免疫治疗的核心靶点,为患者带来新的生存希望。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., et al. (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, 4, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [3] Llovet, J.M., Kelley, R.K., Villanueva, A., Singal, A.G., Pikarsky, E., Roayaie, S., et al. (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, Article No. 6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- [4] Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju, T., Abera, S., et al. (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, 3, 1683-1691.
- [5] Sartoris, R., Gregory, J., Dioguardi Burgio, M., Ronot, M. and Vilgrain, V. (2021) HCC Advances in Diagnosis and

- Prognosis: Digital and Imaging. *Liver International*, **41**, 73-77. <https://doi.org/10.1111/liv.14865>
- [6] Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., *et al.* (2022) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. *Journal of Hepatology*, **76**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- [7] Frydrychowicz, M., Boruczkowski, M., Kolecka-Bednarczyk, A. and Dworacki, G. (2017) The Dual Role of Treg in Cancer. *Scandinavian Journal of Immunology*, **86**, 436-443. <https://doi.org/10.1111/sji.12615>
- [8] Khan, U. and Ghazanfar, H. (2018) T Lymphocytes and Autoimmunity. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **341**, 125-168.
- [9] Grover, P., Goel, P.N. and Greene, M.I. (2021) Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 750542. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>
- [10] Attias, M., Al-Aubodah, T. and Piccirillo, C.A. (2019) Mechanisms of Human FoxP3+ Treg Cell Development and Function in Health and Disease. *Clinical and Experimental Immunology*, **197**, 36-51. <https://doi.org/10.1111/cei.13290>
- [11] Jiang, Q., Yang, G., Liu, Q., Wang, S. and Cui, D. (2021) Function and Role of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 626193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626193>
- [12] Ajith, A., Merimi, M., Arki, M.K., Hossein-Khannazer, N., Najar, M., Vosough, M., *et al.* (2024) Immune Regulation and Therapeutic Application of T Regulatory Cells in Liver Diseases. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1371089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371089>
- [13] Deng, Z., Fan, T., Xiao, C., Tian, H., Zheng, Y., Li, C., *et al.* (2024) TGF- β Signaling in Health, Disease and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
- [14] Thomas, D.A. and Massagué, J. (2005) TGF- β Directly Targets Cytotoxic T Cell Functions during Tumor Evasion of Immune Surveillance. *Cancer Cell*, **8**, 369-380. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.10.012>
- [15] Fujii, R., Jochems, C., Tritsch, S.R., Wong, H.C., Schlom, J. and Hodge, J.W. (2018) An IL-15 Superagonist/IL-15Ra Fusion Complex Protects and Rescues NK Cell-Cytotoxic Function from TGF- β 1-Mediated Immunosuppression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **67**, 675-689. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2121-4>
- [16] Tauriello, D.V.F., Sancho, E. and Batlle, E. (2022) Overcoming TGF β -Mediated Immune Evasion in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 25-44. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00413-6>
- [17] Rubtsov, Y.P., Rasmussen, J.P., Chi, E.Y., Fontenot, J., Castelli, L., Ye, X., *et al.* (2008) Regulatory T Cell-Derived Interleukin-10 Limits Inflammation at Environmental Interfaces. *Immunity*, **28**, 546-558. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.017>
- [18] Gondek, D.C., Lu, L., Quezada, S.A., Sakaguchi, S. and Noelle, R.J. (2005) Cutting Edge: Contact-Mediated Suppression by CD4+CD25+ Regulatory Cells Involves a Granzyme B-Dependent, Perforin-Independent Mechanism. *The Journal of Immunology*, **174**, 1783-1786. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.4.1783>
- [19] Osińska, I., Popko, K. and Demkow, U. (2014) Perforin: An Important Player in Immune Response. *Central European Journal of Immunology*, **39**, 109-115. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.42135>
- [20] Veugelers, K., Motyka, B., Goping, I.S., Shostak, I., Sawchuk, T. and Bleackley, R.C. (2006) Granule-Mediated Killing by Granzyme B and Perforin Requires a Mannose 6-Phosphate Receptor and Is Augmented by Cell Surface Heparan Sulfate. *Molecular Biology of the Cell*, **17**, 623-633. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-07-0631>
- [21] Tung, S.L., Fanelli, G., Matthews, R.I., Bazoer, J., Letizia, M., Vizcay-Barrena, G., *et al.* (2020) Regulatory T Cell Extracellular Vesicles Modify T-Effector Cell Cytokine Production and Protect against Human Skin Allograft Damage. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 317. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00317>
- [22] Rojas, C., Campos-Mora, M., Cárcamo, I., Villalón, N., Elhusseiny, A., Contreras-Kallens, P., *et al.* (2020) T Regulatory Cells-Derived Extracellular Vesicles and Their Contribution to the Generation of Immune Tolerance. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 813-824. <https://doi.org/10.1002/jlb.3mr0420-533rr>
- [23] Qureshi, O.S., Zheng, Y., Nakamura, K., Attridge, K., Manzotti, C., Schmidt, E.M., *et al.* (2011) Trans-Endocytosis of CD80 and CD86: A Molecular Basis for the Cell-Extrinsic Function of CTLA-4. *Science*, **332**, 600-603. <https://doi.org/10.1126/science.1202947>
- [24] Yan, Y., Zhang, G.X., Gran, B., Fallarino, F., Yu, S., Li, H., *et al.* (2010) IDO Upregulates Regulatory T Cells via Tryptophan Catabolite and Suppresses Encephalitogenic T Cell Responses in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, **185**, 5953-5961. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001628>
- [25] Togashi, Y., Shitara, K. and Nishikawa, H. (2019) Regulatory T Cells in Cancer Immunosuppression—Implications for Anticancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 356-371. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0175-7>
- [26] Spolski, R., Li, P. and Leonard, W.J. (2018) Biology and Regulation of IL-2: From Molecular Mechanisms to Human Therapy. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 648-659. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0046-y>
- [27] Langhans, B., Nischalke, H.D., Krämer, B., Dold, L., Lutz, P., Mohr, R., *et al.* (2019) Role of Regulatory T Cells and

- Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **68**, 2055-2066. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02427-4>
- [28] Zhang, C.Y., Liu, S. and Yang, M. (2022) Regulatory T Cells and Their Associated Factors in Hepatocellular Carcinoma Development and Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 3346-3358. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3346>
- [29] Fortunato, M., Amodio, G. and Gregori, S. (2023) IL-10-Engineered Dendritic Cells Modulate Allogeneic CD8+ T Cell Responses. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9128. <https://doi.org/10.3390/ijms24119128>
- [30] Wang, X., Li, J., Lu, C., Wang, G., Wang, Z., Liu, X., *et al.* (2019) IL-10-Producing B Cells in Differentiated Thyroid Cancer Suppress the Effector Function of T Cells but Improve Their Survival Upon Activation. *Experimental Cell Research*, **376**, 192-197. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.01.021>
- [31] Bejarano, M.T., de Waal Malefyt, R., Abrams, J.S., *et al.* (1992) Interleukin 10 Inhibits Allogeneic Proliferative and Cytotoxic T Cell Responses Generated in Primary Mixed Lymphocyte Cultures. *International Immunology*, **4**, 1389-1397. <https://doi.org/10.1093/intimm/4.12.1389>
- [32] Steinbrink, K., Jonuleit, H., Müller, G., Schuler, G., Knop, J. and Enk, A.H. (1999) Interleukin-10-Treated Human Dendritic Cells Induce a Melanoma-Antigen-Specific Anergy in CD8+ T Cells Resulting in a Failure to Lyse Tumor Cells. *Blood*, **93**, 1634-1642. <https://doi.org/10.1182/blood.v93.5.1634>
- [33] Collison, L.W., Delgoffe, G.M., Guy, C.S., Vignali, K.M., Chaturvedi, V., Fairweather, D., *et al.* (2012) The Composition and Signaling of the IL-35 Receptor Are Unconventional. *Nature Immunology*, **13**, 290-299. <https://doi.org/10.1038/ni.2227>
- [34] Picant, V., Revol-Bauz, L., Tontonoz, L., Casini, T., Voissière, A., Poujol, D., *et al.* (2025) Interleukin-35 Impairs Human NK Cell Effector Functions and Induces Their ILC1-Like Conversion with Tissue Residency Features. *Nature Communications*, **16**, Article No. 6135. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61196-0>
- [35] Liu, X., Ren, H., Guo, H., Wang, W. and Zhao, N. (2021) Interleukin-35 Has a Tumor-Promoting Role in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical and Experimental Immunology*, **203**, 219-229. <https://doi.org/10.1111/cei.13535>
- [36] Dasgupta, S., Bhattacharya-Chatterjee, M., O'Malley, B.W. and Chatterjee, S.K. (2005) Inhibition of NK Cell Activity through TGF- β 1 by Down-Regulation of NKG2D in a Murine Model of Head and Neck Cancer. *The Journal of Immunology*, **175**, 5541-5550. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5541>
- [37] Lee, J.C., Lee, K.M., Kim, D.W., *et al.* (2004) Elevated TGF- β 1 Secretion and Down-Modulation of NKG2D Underlies Impaired NK Cytotoxicity in Cancer Patients. *The Journal of Immunology*, **172**, 7335-7340. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7335>
- [38] Lazarova, M. and Steinle, A. (2019) Impairment of NKG2D-Mediated Tumor Immunity by TGF- β . *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2689. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02689>
- [39] Zhang, C., Gao, Y., Du, C., Markowitz, G.J., Fu, J., Zhang, Z., *et al.* (2021) Hepatitis B-Induced IL8 Promotes Hepatocellular Carcinoma Venous Metastasis and Intrahepatic Treg Accumulation. *Cancer Research*, **81**, 2386-2398. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-3453>
- [40] Battaglia, S., Benzoubir, N., Nobilet, S., Charneau, P., Samuel, D., Zignego, A.L., *et al.* (2009) Liver Cancer-Derived Hepatitis C Virus Core Proteins Shift TGF-Beta Responses from Tumor Suppression to Epithelial-Mesenchymal Transition. *PLOS ONE*, **4**, e4355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004355>
- [41] Cairolì, V., De Matteo, E., Rios, D., Lezama, C., Galoppo, M., Casciato, P., *et al.* (2021) Hepatic Lymphocytes Involved in the Pathogenesis of Pediatric and Adult Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5129. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84674-z>
- [42] Harley, I.T.W., Stankiewicz, T.E., Giles, D.A., Softic, S., Flick, L.M., Cappelletti, M., *et al.* (2014) IL-17 Signaling Accelerates the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Hepatology*, **59**, 1830-1839. <https://doi.org/10.1002/hep.26746>
- [43] Duan, Y., Luo, J., Pan, X., Wei, J., Xiao, X., Li, J., *et al.* (2022) Association between Inflammatory Markers and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 991393. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.991393>
- [44] Velliou, R., Mitroulis, I. and Chatzigeorgiou, A. (2022) Neutrophil Extracellular Traps Contribute to the Development of Hepatocellular Carcinoma in NASH by Promoting Treg Differentiation. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **11**, 415-418. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-557>
- [45] Chaudhary, S., Rai, R., Pal, P.B., *et al.* (2023) Western Diet Dampens T Regulatory Cell Function to Fuel Hepatic Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.
- [46] Sun, Y., Wu, L., Zhong, Y., Zhou, K., Hou, Y., Wang, Z., *et al.* (2021) Single-Cell Landscape of the Ecosystem in Early-Relapse Hepatocellular Carcinoma. *Cell*, **184**, 404-421.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.041>
- [47] Wu, X., Zhou, Z., Cao, Q., Chen, Y., Gong, J., Zhang, Q., *et al.* (2023) Reprogramming of Treg Cells in the Inflammatory

- Microenvironment during Immunotherapy: A Literature Review. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1268188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1268188>
- [48] Sakowska, J., Arcimowicz, L., Jankowiak, M., Papak, I., Markiewicz, A., Dziubek, K., *et al.* (2022) Autoimmunity and Cancer—Two Sides of the Same Coin. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 793234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.793234>
- [49] Liu, J., Zhang, B., Zhang, G. and Shang, D. (2024) Reprogramming of Regulatory T Cells in Inflammatory Tumor Microenvironment: Can It Become Immunotherapy Turning Point? *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1345838. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1345838>
- [50] Yan, Y., Huang, L., Liu, Y., Yi, M., Chu, Q., Jiao, D., *et al.* (2022) Metabolic Profiles of Regulatory T Cells and Their Adaptations to the Tumor Microenvironment: Implications for Antitumor Immunity. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01322-3>
- [51] Miao, Y., Zhang, C., Yang, L., Zeng, X., Hu, Y., Xue, X., *et al.* (2022) The Activation of PPAR γ Enhances Treg Responses through Up-Regulating CD36/CPT1-Mediated Fatty Acid Oxidation and Subsequent N-Glycan Branching of T β R/IL-2Ra. *Cell Communication and Signaling*, **20**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00849-9>
- [52] Rekhi, U.R., Catunda, R.Q., Alexiou, M., Sharma, M., Fong, A. and Febbraio, M. (2021) Impact of a CD36 Inhibitor on Porphyromonas Gingivalis Mediated Atherosclerosis. *Archives of Oral Biology*, **126**, Article 105129. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105129>
- [53] Duarte, J.A., de Barros, A.L.B. and Leite, E.A. (2021) The Potential Use of Simvastatin for Cancer Treatment: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article 111858. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111858>
- [54] Yang, K., Blanco, D.B., Neale, G., Vogel, P., Avila, J., Clish, C.B., *et al.* (2017) Homeostatic Control of Metabolic and Functional Fitness of Treg Cells by LKB1 Signalling. *Nature*, **548**, 602-606. <https://doi.org/10.1038/nature23665>
- [55] He, N., Fan, W., Henriquez, B., Yu, R.T., Atkins, A.R., Liddle, C., *et al.* (2017) Metabolic Control of Regulatory T Cell (Treg) Survival and Function by Lkb1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, 12542-12547. <https://doi.org/10.1073/pnas.1715363114>
- [56] Wang, J., Zhao, X. and Wan, Y.Y. (2023) Intricacies of TGF- β Signaling in Treg and Th17 Cell Biology. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 1002-1022. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01036-7>
- [57] Xin, X., Cheng, X., Zeng, F., Xu, Q. and Hou, L. (2024) The Role of TGF- β /SMAD Signaling in Hepatocellular Carcinoma: From Mechanism to Therapy and Prognosis. *International Journal of Biological Sciences*, **20**, 1436-1451. <https://doi.org/10.7150/ijbs.89568>
- [58] Chen, J., Feng, W., Sun, M., Huang, W., Wang, G., Chen, X., *et al.* (2024) TGF- β 1-Induced SOX18 Elevation Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression and Metastasis through Transcriptionally Upregulating PD-L1 and Cxcl12. *Gastroenterology*, **167**, 264-280. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.025>
- [59] Chen, J., Gingold, J.A. and Su, X. (2019) Immunomodulatory TGF- β Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Trends in Molecular Medicine*, **25**, 1010-1023. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.06.007>
- [60] Dituri, F., Mancarella, S., Serino, G., Chaoul, N., Lupo, L.G., Villa, E., *et al.* (2021) Direct and Indirect Effect of TGF β on Treg Transendothelial Recruitment in HCC Tissue Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11765. <https://doi.org/10.3390/ijms222111765>
- [61] Jeffery, H.C., Jeffery, L.E., Lutz, P., Corrigan, M., Webb, G.J., Hirschfield, G.M., *et al.* (2017) Low-Dose Interleukin-2 Promotes STAT-5 Phosphorylation, Treg Survival and CTLA-4-Dependent Function in Autoimmune Liver Diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, **188**, 394-411. <https://doi.org/10.1111/cei.12940>
- [62] Harris, F., Berdugo, Y.A. and Tree, T. (2022) IL-2-Based Approaches to Treg Enhancement. *Clinical and Experimental Immunology*, **211**, 149-163. <https://doi.org/10.1093/cei/uxac105>
- [63] Xie, K., Xu, L., Wu, H., Liao, H., Luo, L., Liao, M., *et al.* (2018) OX40 Expression in Hepatocellular Carcinoma Is Associated with a Distinct Immune Microenvironment, Specific Mutation Signature, and Poor Prognosis. *Oncol Immunology*, **7**, e1404214. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1404214>
- [64] So, T., Lee, S.W. and Croft, M. (2008) Immune Regulation and Control of Regulatory T Cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **19**, 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.003>
- [65] Vu, M.D., Xiao, X., Gao, W., Degauque, N., Chen, M., Kroemer, A., *et al.* (2007) OX40 Costimulation Turns off FOXP3+ Tregs. *Blood*, **110**, 2501-2510. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-070748>
- [66] Kagoya, Y., Saijo, H., Matsunaga, Y., Guo, T., Saso, K., Anczurowski, M., *et al.* (2019) Arginine Methylation of FOXP3 Is Crucial for the Suppressive Function of Regulatory T Cells. *Journal of Autoimmunity*, **97**, 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.09.011>
- [67] Deng, G., Song, X., Fujimoto, S., Piccirillo, C.A., Nagai, Y. and Greene, M.I. (2019) Foxp3 Post-Translational Modifications and Treg Suppressive Activity. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2486.

- <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02486>
- [68] Wang, A., Wang, Y., Liang, R., Li, B. and Pan, F. (2025) Improving Regulatory T Cell-Based Therapy: Insights into Post-Translational Modification Regulation. *Journal of Genetics and Genomics*, **52**, 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2024.09.014>
- [69] Li, B., Samanta, A., Song, X., Iacono, K.T., Bembas, K., Tao, R., *et al.* (2007) FOXP3 Interactions with Histone Acetyltransferase and Class II Histone Deacetylases Are Required for Repression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 4571-4576. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700298104>
- [70] Liu, Y., Wang, L., Predina, J., Han, R., Beier, U.H., Wang, L.S., *et al.* (2013) Inhibition of P300 Impairs FOXP3+ T Regulatory Cell Function and Promotes Antitumor Immunity. *Nature Medicine*, **19**, 1173-1177. <https://doi.org/10.1038/nm.3286>
- [71] Du, T., Nagai, Y., Xiao, Y., Greene, M.I. and Zhang, H. (2013) Lysosome-Dependent P300/FOXP3 Degradation and Limits Treg Cell Functions and Enhances Targeted Therapy against Cancers. *Experimental and Molecular Pathology*, **95**, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2013.04.003>
- [72] Xiao, H., Chung, J., Kao, H. and Yang, Y. (2003) Tip60 Is a Co-Repressor for STAT3. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 11197-11204. <https://doi.org/10.1074/jbc.m210816200>
- [73] Hsu, L.H., Li, K.P., Chu, K.H., *et al.* (2015) A B-1a Cell Subset Induces Foxp3-T Cells with Regulatory Activity through an Il-10-Independent Pathway. *Cellular & Molecular Immunology*, **12**, 354-365. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.56>
- [74] Murter, B. and Kane, L.P. (2020) Control of T Lymphocyte Fate Decisions by PI3K Signaling. *F1000Research*, **9**, Article 1171. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26928.1>
- [75] Chien, C.H. and Chiang, B.L. (2018) Recent Advances in Regulatory T Cells Induced by B Cells. *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 539-541. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.130>
- [76] Chen, X. and Jensen, P.E. (2007) Cutting Edge: Primary B Lymphocytes Preferentially Expand Allogeneic FoxP3+ CD4 T Cells. *The Journal of Immunology*, **179**, 2046-2050. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2046>
- [77] Kapp, J.A., Honjo, K., Kapp, L.M., Goldsmith, K. and Bucy, R.P. (2007) Antigen, in the Presence of TGF- β , Induces Up-Regulation of FOXP3 GFP + in CD4+ TCR Transgenic T Cells That Mediate Linked Suppression of CD8+ T Cell Responses. *The Journal of Immunology*, **179**, 2105-2114. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2105>
- [78] Mantovani, A. (1999) The Chemokine System: Redundancy for Robust Outputs. *Immunology Today*, **20**, 254-257. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(99\)01469-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(99)01469-3)
- [79] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *The Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04046-0)
- [80] Xie, Y., Liu, F., Wu, Y., Zhu, Y., Jiang, Y., Wu, Q., *et al.* (2025) Inflammation in Cancer: Therapeutic Opportunities from New Insights. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02243-8>
- [81] Kambayashi, T., Alexander, H.R., Fong, M. and Strassmann, G. (1995) Potential Involvement of IL-10 in Suppressing Tumor-Associated Macrophages. Colon-26-Derived Prostaglandin E2 Inhibits TNF-Alpha Release via a Mechanism Involving Il-10. *The Journal of Immunology*, **154**, 3383-3390. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.154.7.3383>
- [82] Mantovani, A., Sozzani, S., Locati, M., Allavena, P. and Sica, A. (2002) Macrophage Polarization: Tumor-Associated Macrophages as a Paradigm for Polarized M2 Mononuclear Phagocytes. *Trends in Immunology*, **23**, 549-555. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(02\)02302-5](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(02)02302-5)
- [83] Yang, X.H., Yamagiwa, S., Ichida, T., Matsuda, Y., Sugahara, S., Watanabe, H., *et al.* (2006) Increase of CD4+CD25+ Regulatory T-Cells in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **45**, 254-262. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.01.036>
- [84] Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J.B., Tanaka, A., Ichiyama, K. and Ohkura, N. (2020) Regulatory T Cells and Human Disease. *Annual Review of Immunology*, **38**, 541-566. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
- [85] Yang, C., Zhang, H., Zhang, L., Zhu, A.X., Bernards, R., Qin, W., *et al.* (2023) Evolving Therapeutic Landscape of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 203-222. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00704-9>
- [86] Bollard, C.M., Tripic, T., Cruz, C.R., Dotti, G., Gottschalk, S., Torrano, V., *et al.* (2018) Tumor-Specific T-Cells Engineered to Overcome Tumor Immune Evasion Induce Clinical Responses in Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1128-1139. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.3179>
- [87] Brand, T., MacLellan, W.R. and Schneider, M.D. (1993) A Dominant-Negative Receptor for Type Beta Transforming Growth Factors Created by Deletion of the Kinase Domain. *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 11500-11503. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)50226-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)50226-5)
- [88] Luo, M., Zhang, H., Zhu, L., Xu, Q. and Gao, Q. (2021) CAR-T Cell Therapy: Challenges and Optimization. *Critical Reviews in Immunology*, **41**, 77-87. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.2021037253>

- [89] Suryadevara, C.M., Desai, R., Farber, S.H., Choi, B.D., Swartz, A.M., Shen, S.H., *et al.* (2019) Preventing LCK Activation in CAR T Cells Confers Treg Resistance but Requires 4-1BB Signaling for Them to Persist and Treat Solid Tumors in Nonlymphodepleted Hosts. *Clinical Cancer Research*, **25**, 358-368. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1211>
- [90] Freeman, Z.T., Nirschl, T.R., Hovelson, D.H., Johnston, R.J., Engelhardt, J.J., Selby, M.J., *et al.* (2020) A Conserved Intratumoral Regulatory T Cell Signature Identifies 4-1BB as a Pan-Cancer Target. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 1405-1416. <https://doi.org/10.1172/jci128672>
- [91] Zeng, K., Huang, M., Lyu, M., Khoury, J.D., Ahmed, S., Patel, K.K., *et al.* (2023) Adjunct Therapy with T Regulatory Cells Decreases Inflammation and Preserves the Anti-Tumor Activity of CAR T Cells. *Cells*, **12**, Article 1880. <https://doi.org/10.3390/cells12141880>
- [92] Long, X., Zhang, S., Wang, Y., Chen, J., Lu, Y., Hou, H., *et al.* (2024) Targeting JMJD1C to Selectively Disrupt Tumor Treg Cell Fitness Enhances Antitumor Immunity. *Nature Immunology*, **25**, 525-536. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01746-8>
- [93] Hu, Y., Setayesh, T., Vaziri, F., Wu, X., Hwang, S.T., Chen, X., *et al.* (2023) miR-22 Gene Therapy Treats HCC by Promoting Anti-Tumor Immunity and Enhancing Metabolism. *Molecular Therapy*, **31**, 1829-1845. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.04.019>
- [94] Badr, A.M., El-Ahwany, E., Goda, L., *et al.* (2021) MicroRNA-26a Systemic Administration Attenuates Tumor Formation in Hepatocellular Carcinoma Mouse Model. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **34**, 925-932.
- [95] Chen, L., Zheng, J., Zhang, Y., Yang, L., Wang, J., Ni, J., *et al.* (2011) Tumor-Specific Expression of MicroRNA-26a Suppresses Human Hepatocellular Carcinoma Growth via Cyclin-Dependent and -Independent Pathways. *Molecular Therapy*, **19**, 1521-1528. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.64>
- [96] Yang, X., Liang, L., Zhang, X.F., *et al.* (2013) MicroRNA-26a Suppresses Tumor Growth and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma by Targeting Interleukin-6-Stat3 Pathway. *Hepatology*, **58**, 158-170. <https://doi.org/10.1002/hep.26305>
- [97] Yang, X., Zhang, X.F., Lu, X., *et al.* (2014) MicroRNA-26a Suppresses Angiogenesis in Human Hepatocellular Carcinoma by Targeting Hepatocyte Growth Factor-cMet Pathway. *Hepatology*, **59**, 1874-1885. <https://doi.org/10.1002/hep.26941>
- [98] Ma, Y., Deng, F., Li, P., Chen, G., Tao, Y. and Wang, H. (2018) The Tumor Suppressive miR-26a Regulation of FBXO11 Inhibits Proliferation, Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **101**, 648-655. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.118>
- [99] Zhang, H., Xia, P., Yang, Z., Liu, J., Zhu, Y., Huang, Z., *et al.* (2023) Cullin-Associated and Neddylation-Dissociated 1 Regulate Reprogramming of Lipid Metabolism through Skp1-cullin-1-F-boxFBXO11-Mediated Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 Ubiquitination and Promote Hepatocellular Carcinoma. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1443. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1443>
- [100] Liu, J., Bai, Y., Liu, X., Zhou, B., Sun, P., Wang, Y., *et al.* (2024) Enhanced Efficacy of Combined VEGFR Peptide-Drug Conjugate and Anti-Pd-1 Antibody in Treating Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 21728. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-72907-w>
- [101] Voron, T., Marcheteau, E., Pernot, S., Colussi, O., Tartour, E., Taieb, J., *et al.* (2014) Control of the Immune Response by Pro-Angiogenic Factors. *Frontiers in Oncology*, **4**, Article 70. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00070>
- [102] Bao, X., Shen, N., Lou, Y., Yu, H., Wang, Y., Liu, L., *et al.* (2021) Enhanced Anti-Pd-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma by Tumor Vascular Disruption and Normalization Dependent on Combretastatin A4 Nanoparticles and Dc101. *Theranostics*, **11**, 5955-5969. <https://doi.org/10.7150/thno.58164>
- [103] Yang, W., Feng, Y., Zhou, J., Cheung, O.K., Cao, J., Wang, J., *et al.* (2021) A Selective HDAC8 Inhibitor Potentiates Antitumor Immunity and Efficacy of Immune Checkpoint Blockade in Hepatocellular Carcinoma. *Science Translational Medicine*, **13**, eaaz6804. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6804>
- [104] Zhou, Y., Wang, B., Wu, J., Zhang, C., Zhou, Y., Yang, X., *et al.* (2016) Association of Preoperative EpCAM Circulating Tumor Cells and Peripheral Treg Cell Levels with Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma Following Radical Hepatic Resection. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 506. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2526-4>
- [105] Fu, J., Xu, D., Liu, Z., Shi, M., Zhao, P., Fu, B., *et al.* (2007) Increased Regulatory T Cells Correlate with CD8 T-Cell Impairment and Poor Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Gastroenterology*, **132**, 2328-2339. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.102>
- [106] Prawira, A., Xu, H., Mei, Y., *et al.* (2025) Targeting Treg-Fibroblast Interaction to Enhance Immunotherapy in Steatotic Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **75**, 105-118.
- [107] Chuah, S., Lee, J., Song, Y., Kim, H., Wasser, M., Kaya, N.A., *et al.* (2022) Uncoupling Immune Trajectories of Response and Adverse Events from Anti-PD-1 Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **77**, 683-694. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.039>

-
- [108] Tzeng, S.F., Yu, Y.R., Park, J., *et al.* (2025) PLT012, a Humanized CD36-Blocking Antibody, Is Effective for Unleashing Antitumor Immunity against Liver Cancer and Liver Metastasis. *Cancer Discovery*, **15**, 1676-1696. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-1409>
- [109] Seyhan, D., Allaire, M., Fu, Y., Conti, F., Wang, X.W., Gao, B., *et al.* (2025) Immune Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma: From Pathogenesis to Immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*, **22**, 1132-1158. <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01308-4>
- [110] Pan, B., Yao, Y., Wu, H., Ye, D., Zhang, Z., Zhang, X., *et al.* (2025) N-Glycosylated LT β R Increases the Th17/Treg Cell Ratio in Liver Cancer by Blocking RORC Ubiquitination and Foxp3 Transcription. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 421. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07738-2>
- [111] Salié, H., Wischer, L., D'Alessio, A., Godbole, I., Suo, Y., Otto-Mora, P., *et al.* (2025) Spatial Single-Cell Profiling and Neighbourhood Analysis Reveal the Determinants of Immune Architecture Connected to Checkpoint Inhibitor Therapy Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **74**, 451-466. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332837>
- [112] Fridman, W.H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. and Galon, J. (2012) The Immune Contexture in Human Tumours: Impact on Clinical Outcome. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 298-306. <https://doi.org/10.1038/nrc3245>
- [113] Tian, B., Wang, Z., Cao, M., Wang, N., Jia, X., Zhang, Y., *et al.* (2025) CCR8 Antagonist Suppresses Liver Cancer Progression via Turning Tumor-Infiltrating Tregs into Less Immunosuppressive Phenotype. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03286-x>
- [114] Xu, H., Li, S., Liu, Y., Sung, Y., Zhou, Y. and Wu, H. (2025) A Novel pH-Sensitive Nanoparticles Encapsulating Anti-Pd-1 Antibody and MDK-siRNA Overcome Immune Checkpoint Blockade Resistance in HCC via Reshaping Immunosuppressive TME. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 148. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03396-6>