

T淋巴细胞在肿瘤中的研究进展

陈飞, 晏冬*

新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

目的: 介绍T淋巴细胞在肿瘤微环境中所发挥的免疫调节作用的研究现状。方法: 查阅并总结国内外近年来有关肿瘤微环境中T淋巴细胞发生发展及预后相关性的基础和临床应用研究的相关文献并加以综述。结果: 肿瘤微环境中T淋巴细胞具有明显的复杂性和多样性, 免疫抑制环境的抑制性免疫细胞和发挥抗肿瘤作用的刺激性免疫细胞共同促进或抑制了癌症的发生和进展。结论: T淋巴细胞在肿瘤微环境中的确切作用仍有待进一步研究。随着相关的研究成果不断积累, 更多的肿瘤患者将从免疫治疗中获益。

关键词

T淋巴细胞, 肿瘤免疫微环境, CD4+ T淋巴细胞, CD8+ T淋巴细胞, 进展

Research Progress of T Lymphocyte in Tumor

Fei Chen, Dong Yan*

The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Objective: To introduce the research status of T lymphocytes in immunoregulatory role in tumor microenvironment. **Methods:** The basic and clinical studies on T lymphocyte development and prognosis in tumor microenvironment were reviewed. **Results:** There were obvious complexity and diversity of T lymphocytes in the tumor microenvironment. The inhibitory immune cells in the immunosuppressive environment and the stimulating immune cells in the anti-tumor environment jointly promoted or inhibited the occurrence and progression of cancer. **Conclusion:** The exact role of T lymphocytes in the tumor microenvironment remains to be further studied. With

*通讯作者。

文章引用: 陈飞, 晏冬. T淋巴细胞在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 3012-3020.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441385

the accumulation of relevant research results, more cancer patients will benefit from immunotherapy.

Keywords

T Lymphocytes, Tumor Immune Microenvironment, CD4+ T Lymphocytes, CD8+ T Lymphocytes, Progression

Copyright © 2024 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. 前言

CD4+ T 淋巴细胞和 CD8+ T 淋巴细胞介导多数针对肿瘤的适应性免疫反应。对肿瘤抗原具有特异性的幼稚 T 淋巴细胞由树突状细胞在淋巴结中引发。激活后, 抗原特异性 T 细胞增殖并分化为效应细胞, 这些效应细胞从外周血迁移到肿瘤部位, 试图消除癌细胞[1]。在完成其功能后, 大多数效应 T 细胞在组织中死亡, 而一小部分抗原特异性 T 细胞作为长寿命记忆细胞持续存在, 在外周血和淋巴组织之间循环, 在重新遇到相同抗原时产生增强的免疫反应。然而, 当肿瘤出现临床表现时, 意味着肿瘤细胞已经逃避了免疫监视, 包括 T 淋巴细胞。我们重点关注 CD4+ T 淋巴细胞和 CD8+ T 淋巴细胞在抗肿瘤免疫中的细胞及其对免疫治疗疗效的可能贡献。

自 1983 年第一届人类白细胞分化抗原国际会议召开以来 T 细胞按其分化群(cluster of differentiation, CD)及其在免疫应答中功能不同而分为 CD4 和 CD8 两大亚群。CD4 和 CD8 均含有两个不同亚型表面抗原 CD4 示 Th/Ti (辅助性 T 细胞/诱导性 T 细胞); CD8 示 Ts/Tc (抑制性 T 细胞/细胞毒性 T 细胞)。正常免疫应答的形成有赖于各种免疫细胞, 特别是依赖于 T 细胞亚群之间相互制约。其中辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞是免疫调节的中心枢纽[2]。机体的抗肿瘤免疫主要包括对肿瘤抗原的识别和杀伤两个方面, 对肿瘤抗原的识别由 Th 完成, Th 和 Ts 比例平衡, 细胞介导的免疫正性作用占优势, 随着肿瘤的生长和发展, 多数表现为 Th 亚群的减少和 Ts 亚群的增加, 即 CD3、CD4 阳性数下降, CD8 阳性数及活性增加, CD4/CD8 失去平衡, 导致细胞介导的免疫负性作用占优势, 尤以恶性肿瘤为著。机体的抗肿瘤作用是以 Th1 介导的细胞免疫为主, 一旦由 Th1 向 Th2 飘移, 出现免疫抑制状态机体的抗肿瘤免疫将受到严重的干扰, 临床上可能发生肿瘤或造成病情恶化。

恶性肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能有着密切的关系, 近年来肿瘤免疫学研究证实, 机体可通过细胞免疫和体液免疫两方面发挥抗肿瘤的作用。而肿瘤的免疫逃逸导致了机体对肿瘤的无应答或免疫反应低下。由于 T 淋巴细胞抗原在肿瘤细胞表面的异常表达, 肿瘤细胞处于去分化状态, 可使 T 细胞识别肿瘤抗原受阻而逃避机体的免疫监视。

2. T 淋巴细胞的特性

T 细胞来源于骨髓的多能干细胞在胸腺内分化成熟为 T 淋巴细胞 随后进入外周血和周围淋巴组织的胸腺依赖区。T 细胞表面表达一系列特异性分子标记(如 TCR、CD3、CD4、CD8、CD28 等)。APC 表面的抗原肽-MHC 分子与 TCR 结合, 同时 APC 表达共刺激分子与 T 细胞表面的相应配体结合, 激活抗原特异性的 T 细胞免疫反应。T 淋巴细胞介导的特异性免疫反应作为抗肿瘤细胞免疫的重要组成部分,

与肿瘤发生发展及转移及预后密切相关。因 TCR 的抗原识别具有(MHC)限制性, 故将 T 淋巴细胞分为 CD4+ T 细胞家族和 CD8+ T 细胞家族两个重要的功能亚群[3]。CD4+ T 细胞具有 MHC II 类分子限制性, 介导对多种肿瘤相关病原体的适应性免疫, 其发挥抗肿瘤效应的主要是 Th1 亚群。CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)是靶向肿瘤的首选工具, 检测的是由所有肿瘤细胞类型表达的 MHC I 类分子所呈现的细胞内抗原。

2.1. CD4+ T 淋巴细胞在肿瘤中的作用

CD4+ T 淋巴细胞通过一系列机制参与调节肿瘤的固有和适应性免疫。依据其功能不同可划分为多个亚群, 主要包括 Th1、Th2、Th17 等。Th1 被认为是参与肿瘤免疫激活的主要细胞群[4]。脱落肿瘤细胞或可溶性抗原与 APC 表面的 MHC II 分子形成复合物并与 Th 细胞表面的 TCR 结合, 协同共刺激信号激活后直接杀伤肿瘤细胞, 这些激活的 T 细胞经历了一个强有力的克隆扩增和向效应细胞或记忆细胞分化的阶段。激活的效应性 Th 细胞可以通过分泌 TNF- α 等细胞因子或通过 TNF 相关的诱导凋亡配体 (TRAIL)或 Fas/Fas 配体(FasL)途径直接诱导肿瘤细胞凋亡。Th 介导 NK 细胞对肿瘤细胞杀伤过程。当然, 他们对抗肿瘤作用的主要贡献被认为是通过提供必要的刺激信号帮助来产生和增强肿瘤特异性 CTL 反应。

目前普遍认为 CD8+ T 细胞被认为是抗肿瘤免疫的主要驱动因素, CD4+ T 细胞在肿瘤控制中也发挥着突出的作用, 可以促进或抑制抗肿瘤反应[5] [6]。

CD4+ T 淋巴细胞不是均匀的细胞群, 而是以 T 调节细胞(Tregs)或是不同亚型的传统 T 辅助细胞形式存在。在不同的刺激下, 幼稚的 CD4+ T 细胞分化成辅助性 T 细胞(Th)的各种亚群, 包括 Th1、Th2、Th17 和 Tregs。它们通过分泌不同的细胞因子在肿瘤环境中起保护和致病作用。它们在癌症免疫中的作用是有争议的。内源性 CD4+ T 淋巴细胞反应可以增强肿瘤微环境中的免疫耐受并促进肿瘤生长[7]。研究显示, 幼稚的肿瘤特异性 T 细胞在肿瘤引流淋巴结中被耐受, 成为 Tregs 并增强肿瘤免疫耐受。另一方面, 过继转移的 CD4T 细胞已经证明能够成功产生免疫反应。CD4T 细胞参与抗肿瘤免疫, 它们如何发挥其作用的确切机制尚不清楚。大多数癌细胞不表达 MHC II 类分子(MHC II), 因此不能被 CD4T 细胞识别, 而是通过肿瘤基质细胞交叉呈递肿瘤原来识别[8]。癌细胞内在表达 MHC II 时, 能通过肽-MHC II (Pmhc II)识别成为 CD4T 细胞的直接靶标。在几种癌症适应症中发现了癌细胞内在 MHC II 的表达, 并与良好的疾病结局相关[9]。尽管如此, 大多数癌症缺乏内在的 MHC II 表达, 尽管可能很难排除低水平表达。CD4+ T 淋巴细胞识别肿瘤抗原并被激活的先决条件是基质细胞从垂死的肿瘤细胞中摄取肿瘤抗原并呈递到 MHC II 分子上[10]。调节性 T 细胞(Tregs)是 CD4+淋巴细胞的免疫抑制亚群, 在维持自我耐受和免疫稳态方面起着至关重要的作用。在肿瘤免疫中, Tregs 损害了健康个体对癌症的免疫监视, 并损害了宿主的抗肿瘤免疫反应。因此, Tregs 加速肿瘤细胞的免疫逃避, 导致各种类型癌症的肿瘤发展和进展。因此, Tregs 被认为是癌症免疫治疗的关键治疗靶点。调节性 T 细胞(Tregs)是抑制免疫系统的 CD4+ T 淋巴细胞的一个独特谱系。它们抑制自身免疫中针对自身抗原的免疫反应和感染期间过度免疫介导的炎症。Tregs 在肿瘤免疫中作为主要的免疫抑制细胞发挥作用。它们有效地渗透和适应 TME 并抑制抗肿瘤免疫反应。Tregs 通过抑制抗原呈递细胞(APC)、消耗效应 T 细胞活化和功能的关键细胞因子以及产生免疫抑制性体液因子来促进肿瘤细胞增殖, 从而导致免疫抑制性 TME 的发展[11]。因此, 虽然肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)中丰富的细胞毒性 CD8+ T 淋巴细胞(CTL)通常与良好的预后和对免疫治疗的临床反应相关, 但 TIL 中较高比例的 Tregs 与预后不良和对免疫治疗的临床反应有关[8] [9] [10]。在患有多种癌症的 TME 中经常观察到大量的 Tregs, 包括发炎和非发炎的肿瘤, 但导致 Treg 丰度的机制仍有待阐明。

CD4+ T 细胞与抗肿瘤反应的发展密切相关, 因为它们可以增强其他抗肿瘤效应细胞(如 CD8 T 细胞

和巨噬细胞)的杀瘤活性[12][13]。一些 CD4 亚群, 尤其是 Th2 和 Th4, 已知分别通过减少抗原呈递和抑制 T 细胞效应器功能来消极影响抗肿瘤反应。此外, 某些 CD4+ T 淋巴细胞似乎能够直接裂解肿瘤细胞[14][15]。并且在一些研究中, 单独过继转移肿瘤特异性 CD4+ T 淋巴细胞已显示出令人印象深刻的功效[16]。CD4T 细胞直接识别和杀伤肿瘤细胞需要 II 类主要组织相容性复合体(MHC), 而 II 类 MHC 反式激活因子(CIITA)在小鼠乳腺癌细胞上的过表达会增加 CD4+ T 细胞中干扰素- γ (IFN γ)和颗粒酶 B 的产生并限制肿瘤生长[17]。然而, 这些研究仍然存在争议, 因为许多肿瘤细胞将不具备将肽正确加载到 MHC-II 上所需的抗原呈递机制。然而, 已发现具有细胞毒性转录谱的 CD4+ T 细胞在对免疫检查点阻断有反应的患者中富集[18][19]。细胞毒性 CD8+ T 细胞可促进抗肿瘤免疫, 而抗肿瘤免疫可相应地受到其肿瘤诱导的向衰竭途径转移的限制[20][21]。然而, 成功的抗肿瘤免疫反应需要构成肿瘤微环境(TME)的各种非 T 细胞的协调, 包括巨噬细胞、DC、B 细胞等鉴于 CD4+ T 细胞在协调这些细胞类型中的每一种反应中的作用, 在肿瘤浸润甚至全身性 CD4+ T 淋巴细胞群体中, 耗竭可能产生的潜在影响是巨大的。同样, CD4+ T 细胞在介导抗肿瘤免疫中具有直接的细胞毒性作用[11][12][13], 使它们成为癌症中特别重要的群体, 为肿瘤带来显着的临床益处。CD4+ T 淋巴细胞有助于控制人类肿瘤的生长。并且在肿瘤突变负荷升高的肿瘤(如黑色素瘤)中检测到对新抗原具有特异性的 CD4+ T 淋巴细胞, CD4+ T 淋巴细胞是 CD8+ T 淋巴细胞启动和分化所必需的[22]。并通过指导共抑制性受体的下调和增强 CD8+ T 淋巴细胞浸润肿瘤的能力, 来支持持久的肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞反应[23]。此外, CD4+ T 淋巴细胞可以与细胞毒性 T 淋巴细胞合作杀死癌细胞。还可以获得细胞毒性功能, 从而像 CD8+ T 淋巴细胞一样有效地杀死表达 MHC-II 的肿瘤细胞。

2.2. CD8+ T 淋巴细胞及其亚群在肿瘤中的作用

CD8+ T 淋巴细胞占外周血淋巴细胞的 24%~30%, 其主要作用是直接杀伤靶抗原(如病毒和肿瘤细胞等), 因此被称为细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T lymphocytes, CTL)。

CD8+ T 淋巴细胞在肿瘤细胞免疫中起着核心作用, 其在肿瘤组织浸润在大多数肿瘤中被看作是一个有利的预后因素。恶性肿瘤细胞表面表达的人类白细胞抗原-I 及 $\beta 2$ 微球蛋白(HLA-I 和 $\beta 2m$)与特异性抗原肽段形成复合物, CD8+ T 淋巴细胞主要通过表面的 T 细胞受体(TCR)和该复合物相结合来执行杀伤功能[11]。TCR 和相关的信号分子聚集在 T 细胞/肿瘤细胞接触区域的中心, 形成所谓的免疫突触并启动级联反应, 导致细胞毒性 T 淋巴细胞 CTL 效应功能的执行。CTL 主要通过突触胞外分泌含有穿孔素和颗粒酶的细胞毒性颗粒直接导致癌症细胞的破坏, 或间接地通过分泌细胞因子, 包括干扰素 γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子(TNF)等杀伤细胞。肿瘤浸润性 CD8+ T 淋巴细胞的丰度和 T 的表达升高特征, 与许多不同肿瘤类型患者的无病生存期或总生存期延长显著相关, 包括乳腺癌[24]、肺癌[25]、结直肠癌[26]、黑色素瘤[27]、头颈癌[28]、食管癌[29]、胃癌[30]、肝细胞癌[31]、卵巢癌[32]、宫颈癌、子宫内膜腺癌和膀胱癌。肿瘤特异性 CD8+ T 淋巴细胞可以通过产生细胞毒性分子以 MHC-I 限制的方式直接杀死肿瘤细胞[33]。CD8+ T 细胞表面的 T 细胞抗原受体(TCR)识别 DC 上的 MHC 肽复合物, 结合并以抗原特异性方式激活, 在这个阶段, 这些早期效应 CD8+ T 淋巴细胞可以进一步分化为记忆前体细胞, 其具有作为中央记忆 T 细胞长期存活的能力和效应记忆 T 细胞[34]。DC 表面的共刺激分子也具有促使 T 细胞进行克隆扩增的能力, 形成大量的 CD8 效应 T 细胞。人类早期发育过程中, DC 还负责通过向胸腺中的幼稚 T 细胞递送自身抗原来诱导自我耐受的 T 细胞, 从而确保唯一进入循环的 T 细胞是那些对自身抗原没有亲和力或亲和力低的 T 细胞[35], 通过表面抗原识别靶细胞后, 效应 CD8+ T 淋巴细胞释放含有穿孔素、颗粒酶和丝氨酸蛋白酶[36], 穿孔素聚合在靶细胞膜上形成孔隙, 使颗粒酶和丝氨酸蛋白酶进入靶细胞。进入后, 颗粒酶激活级联反应, 导致靶细胞的 DNA 降解, 触发细胞凋亡。

肿瘤浸润性 CD8⁺ T 淋巴细胞与改善患者生存率和对各种癌症免疫治疗的反应有关。持久性抗原导致 CD8⁺ T 淋巴细胞耗竭, 其中自我更新和杀伤, 在肿瘤中 CD8⁺ T 淋巴细胞的不同亚群分裂。

3. T 淋巴细胞在肿瘤中的作用

3.1. T 淋巴细胞在肿瘤微环境及肿瘤免疫治疗中的作用

免疫抑制性肿瘤微环境(Immunosuppressive tumor microenvironment, TME) [37]。TME 由成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质以及可溶性细胞因子和因子组成, 是所有形式的癌症治疗(包括免疫治疗)的屏障 [38], TME 对抗肿瘤免疫的抑制发生在多个层面, 包括通过致密的基质或趋化因子从癌细胞中物理排除肿瘤反应性免疫细胞。此外, TME 中存在的其他免疫细胞, 如调节性 CD4⁺ T 淋巴细胞(Treg)和髓源性抑制细胞(MDSC)抑制细胞毒性 CD8⁺ T 淋巴细胞功能[39], 肿瘤微环境(TME)已被确定为肿瘤进展和侵袭的驱动因素之一[40]。已然确定了 TME 的四个主要成分, 包括: (1) 免疫成分, 由多种免疫细胞组成, 如肿瘤相关巨噬细胞、T 细胞和 B 细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞; (2) 由血液和淋巴内皮细胞形成的血管成分; (3) 由复合胶原纤维和其他糖蛋白制成的细胞外基质(ECM); (4) 包括癌症相关成纤维细胞(CAF)和间充质干细胞(MSCs)的基质成分[41]。

3.2. T 淋巴细胞在乳腺癌中的作用

癌症是一个渐进的过程, 起源于体细胞获得激活(癌基因)或失活(肿瘤抑制基因)突变的明确步骤[42], 所有类型的癌症都是由转化细胞的进行性和不受控制的生长引起的, 这种疾病的控制需要在不损害患者的情况下消融和破坏所有恶性细胞。为了实现这一任务, 自己的身体必须区分肿瘤的其他细胞对应物[43], 然而, 不幸的是, 许多肿瘤继续进行生长和扩大, 这表明免疫系统并不总是有效的, 并且未能发挥其对肿瘤发展的保护作用[44], 癌症患者机体的免疫功能水平与肿瘤的发生、发展及患者的预后密切相关[45]。T 淋巴细胞亚群是机体免疫系统内最重要的细胞群之一, 在肿瘤免疫中起调控作用[46], 成熟的 T 淋巴细胞表面均可表达 CD3 分子, 但 CD4、CD8 分子在成熟的 T 淋巴细胞表面只能表达其一。CD3⁺ 为总 T 淋巴细胞; CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞, 不仅能分泌大量细胞因子协助 CD8⁺ T 细胞及 NK 细胞杀伤肿瘤细胞, 还能在肿瘤免疫中起到免疫记忆及直接杀伤肿瘤细胞的作用; CD8⁺ 抑制性 T 淋巴细胞, 能抑制体液及细胞免疫[47], 晚期乳腺癌患者与正常人群相比, CD3⁺、CD4⁺ 细胞明显减少, CD8⁺ 细胞显著增多, CD4⁺/CD8⁺ 比值降低。提示晚期乳腺癌患者 T 淋巴细胞亚群数值均异常, T 淋巴细胞免疫功能下降, 推测其原因在于恶性肿瘤的发生、发展过程中分泌了大量免疫抑制因子, 抑制了免疫细胞的活性, 造成 T 淋巴细胞亚群比例失调[48], 综上所述, 晚期乳腺癌患者的免疫功能低下, T 淋巴细胞亚群变化与患者临床病理改变关系密切。

3.3. T 淋巴细胞在胰腺癌中的作用

胰腺癌具有明显的免疫细胞浸润, 以免疫抑制为突出特征[49]。胰腺肿瘤 TME 中的肿瘤细胞很少; 其余大部分由基质组成, 基质含有多种免疫抑制细胞, 包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、调节性 T 细胞(Tregs)、调节性 B 细胞(Bregs)、髓源性抑制细胞(MDSC)和癌症相关成纤维细胞(CAF)。其免疫抑制机制主要包括免疫抑制受体在抗肿瘤免疫细胞上表达增加[如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)], 免疫抑制可溶性介质[如白细胞介素(IL)-10 和转化生长因子- β (TGF- β)]的释放和免疫细胞对必需代谢底物(如色氨酸和精氨酸)的抑制。然而, 抗癌免疫细胞(如自然杀伤(NK)细胞和 CD8⁺ T 细胞)的浸润较少。

一方面, 肿瘤细胞对免疫系统进行编辑, 使其无法被免疫系统识别;另一方面, 它们募集和激活各种

免疫抑制细胞, 然后分泌免疫抑制分子, 影响抗肿瘤免疫细胞, 抑制宿主对肿瘤的免疫反应, 引起肿瘤的免疫逃逸, 促进肿瘤的生长和转移。免疫抑制细胞(主要是 TAM、MDSC 和 Tregs)的浸润发生在胰腺癌发展的早期阶段。胰腺癌的免疫治疗几乎没有临床成功, 并且可能在很大程度上受到 TME 免疫缺陷和免疫抑制的限制。考虑到免疫细胞代谢特征在胰腺癌中不可或缺的作用。

3.4. T 淋巴细胞在肝癌中的作用

肝脏作为免疫耐受器官, 为了避免各种抗原和免疫刺激分子持续性暴露(肠道毒素和微生物产物通过门静脉系统进入肝脏)诱导异常免疫反应, 肝内免疫细胞与抑制性细胞相互拮抗, 协调合作, 共同维持肝脏内环境稳态。当机体发生慢性感染或肿瘤, 同源抗原长期刺激 TCR, 抑制性细胞因子 IL-10、TGF- β 大量分泌及乳酸、前列腺素和腺苷等代谢物的影响, T 细胞正常分化程序被打乱, 表观遗传及代谢组学改变, 导致细胞效应功能和增殖能力渐进性丧失, 此沉默免疫应答新机制被称为 T 细胞耗竭或功能障碍。调节性 T 细胞(Treg)是以表达 Foxp3, CD25 和 CD4 为主要细胞表型特征, 具有显著免疫抑制作用的 CD4+ T 细胞亚群, 能够抑制自身和非自身抗原的异常或过度免疫反应维持机体自身耐受。肿瘤微环境中 Treg 细胞通过上调 CTLA-4 表达抑制树突状细胞 CD80 和 CD86 共刺激信号的表达, 以及直接抑制靶细胞活化并分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子负向调控免疫应答。T 淋巴细胞作为机体适应性免疫应答主要效应细胞, 肿瘤微环境多方面抑制信号诱导 T 细胞特异性抗肿瘤功能障碍, 并发生数量耗竭, CD4+ 和 CD8+ T 细胞比例失衡, 抑制性 T 淋巴细胞占主要地位, 驱动肝癌细胞发生免疫逃逸。

3.5. T 淋巴细胞在结直肠癌中的作用

细胞代谢改变是癌症的标志, 会影响肿瘤微环境、免疫景观和治疗反应。在人类肿瘤中 T 淋巴细胞浸润的数量, 密度均有着不同的表现。而且大量的数据显示肿瘤组织中淋巴细胞的密度越高, 患者的生存期一般就越长。在结直肠癌中 CD8+ T 细胞浸润密度越高, 患者的预后相对就会越好。不同的淋巴细胞有的可能作用于肿瘤的进程, 有的可能会有抗肿瘤的作用。尤其是 T 淋巴细胞, 对于控制结直肠癌的扩散和生长相较于其他免疫细胞来说发挥着更为重要的作用。直接浸润于结直肠癌组织的淋巴细胞不仅可能是患者复发率低的指标同时还是提示患者预后较好。

4. 总结与展望

T 细胞主要负责机体的细胞免疫, 同时也是机体液免疫的重要组成部分。在 T 细胞的细胞膜表面存在着 T 细胞受体(T-cell receptors, TCRs), TCR 是抗原识别和免疫反应的核心结构, 主要有两类 TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ 。在抗肿瘤的免疫效应中细胞免疫起着重要的作用; 一般认为 T 淋巴细胞为抗癌免疫反应的核心细胞。随着肿瘤的临床分期的增加外周血 T 淋巴细胞亚群受到抑制的程度逐渐增强, 表明肿瘤患者免疫功能的削弱可能是肿瘤进展的结果。肿瘤的免疫逃逸机制与机体对肿瘤的免疫应答之间存在着极为复杂的辩证关系, 通过对机体 T 淋巴细胞亚群免疫作用的研究及对肿瘤免疫逃逸机制的了解, 对临床的免疫治疗预后判断及疗效评价具有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Notarbartolo, S. and Abrignani, S. (2022) Human T Lymphocytes at Tumor Sites. *Seminars in Immunopathology*, **44**, 883-901. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00970-4>
- [2] Shih, H., Sciumè, G., Poholek, A.C., et al. (2014) Transcriptional and Epigenetic Networks of Helper T and Innate Lymphoid Cells. *Immunological Reviews*, **261**, 23-49. <https://doi.org/10.1111/imr.12208>
- [3] Wan, Y.Y. and Flavell, R.A. (2009) How Diverse-CD4 Effector T Cells and Their Functions. *Journal of Molecular Cell Biology*, **1**, 20-36. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjp001>

- [4] Basu, A., Ramamoorthi, G., Albert, G., *et al.* (2021) Differentiation and Regulation of TH Cells: A Balancing Act for Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 669474. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669474>
- [5] Poncette, L., Bluhm, J. and Blankenstein, T. (2022) The Role of CD4 T Cells in Rejection of Solid Tumors. *Current Opinion in Immunology*, **74**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.09.005>
- [6] Kim, H.-J. and Cantor, H. (2014) CD4 T-Cell Subsets and Tumor Immunity: The Helpful and the Not-So-Helpful. *Cancer Immunology Research*, **2**, 91-98. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0216>
- [7] Xie, Q., Ding, J. and Chen, Y. (2021) Role of CD8⁺ T Lymphocyte Cells: Interplay with Stromal Cells in Tumor Microenvironment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 1365-1378. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.027>
- [8] Ohshima, K. and Morii, E. (2021) Metabolic Reprogramming of Cancer Cells during Tumor Progression and Metastasis. *Metabolites*, **11**, Article 28. <https://doi.org/10.3390/metabo11010028>
- [9] Noer, J.B., Talman, M.-L.M. and Moreira, J.M.A. (2021) HLA Class II Histocompatibility Antigen γ Chain (CD74) Expression Is Associated with Immune Cell Infiltration and Favorable Outcome in Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article 6179. <https://doi.org/10.3390/cancers13246179>
- [10] Koyama, S. and Nishikawa, H. (2021) Mechanisms of Regulatory T Cell Infiltration in Tumors: Implications for Innovative Immune Precision Therapies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002591. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002591>
- [11] Hariyanto, A.D., Permata, T.B.M. and Gondhowiardjo, S.A. (2022) Role of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T_{Reg} Cells on Tumor Immunity. *Immunological Medicine*, **45**, 94-107. <https://doi.org/10.1080/25785826.2021.1975228>
- [12] Tay, R.E., Richardson, E.K. and Toh, H.C. (2021) Revisiting the Role of CD4⁺ T Cells in Cancer Immunotherapy—New Insights into Old Paradigms. *Cancer Gene Therapy*, **28**, 5-17. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0183-x>
- [13] Busselaar, J., Tian, S., Van Eenennaam, H., *et al.* (2020) Helpless Priming Sends CD8⁺ T Cells on the Road to Exhaustion. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 592569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.592569>
- [14] Quezada, S.A., Simpson, T.R., Peggs, K.S., *et al.* (2010) Tumor-Reactive CD4⁺ T Cells Develop Cytotoxic Activity and Eradicate Large Established Melanoma after Transfer into Lymphopenic Hosts. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 637-650. <https://doi.org/10.1084/jem.20091918>
- [15] Xie, Y., Akpinarli, A., Maris, C., *et al.* (2010) Naive Tumor-Specific CD4⁺ T Cells Differentiated *in vivo* Eradicate Established Melanoma. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 651-667. <https://doi.org/10.1084/jem.20091921>
- [16] Perez-Diez, A., Joncker, N.T., Choi, K., *et al.* (2007) CD4 Cells Can be More Efficient at Tumor Rejection than CD8 Cells. *Blood*, **109**, 5346-5354. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051318>
- [17] McCaw, T.R., Li, M., Starenki, D., *et al.* (2019) The Expression of MHC Class II Molecules on Murine Breast Tumors Delays T-Cell Exhaustion, Expands the T-Cell Repertoire, and Slows Tumor Growth. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **68**, 175-188. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2262-5>
- [18] McLane, L.M., Abdel-Hakeem, M.S. and Wherry, E.J. (2019) CD8 T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection and Cancer. *Annual Review of Immunology*, **37**, 457-495. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055318>
- [19] Oh, D.Y., Kwek, S.S., Raju, S.S., *et al.* (2020) Intratumoral CD4⁺ T Cells Mediate Anti-tumor Cytotoxicity in Human Bladder Cancer. *Cell*, **181**, 1612-1625. E13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.017>
- [20] Woroniecka, K.I., Rhodin, K.E., Dechant, C., *et al.* (2020) 4-1BB Agonism Averts TIL Exhaustion and Licenses PD-1 Blockade in Glioblastoma and Other Intracranial Cancers. *Clinical Cancer Research*, **26**, 1349-1358. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1068>
- [21] Woroniecka, K., Chongsathidkiet, P., Rhodin, K., *et al.* (2018) T-Cell Exhaustion Signatures Vary with Tumor Type and Are Severe in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, **24**, 4175-4186. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1846>
- [22] Alspach, E., Lussier, D.M., Miceli, A.P., *et al.* (2019) MHC-II Neoantigens Shape Tumour Immunity and Response to Immunotherapy. *Nature*, **574**, 696-701. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1671-8>
- [23] Ahrends, T., Spanjaard, A., Pilzecker, B., *et al.* (2017) CD4⁺ T Cell Help Confers a Cytotoxic T Cell Effector Program Including Coinhibitory Receptor Downregulation and Increased Tissue Invasiveness. *Immunity*, **47**, 848-861. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.009>
- [24] Wu, T., Zhang, X., Liu, X., *et al.* (2023) Single-Cell Sequencing Reveals the Immune Microenvironment Landscape Related to Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Colorectal Cancer with High Microsatellite Instability. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02866-y>
- [25] Damei, I., Trickovic, T., Mami-Chouaib, F., *et al.* (2023) Tumor-Resident Memory T Cells as a Biomarker of the Response to Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1205984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205984>
- [26] Brummel, K., Eerkens, A.L., De Bruyn, M., *et al.* (2023) Tumour-Infiltrating Lymphocytes: From Prognosis to Treat-

- ment Selection. *British Journal of Cancer*, **128**, 451-458. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02119-4>
- [27] Pizzolla, A., Keam, S.P., Vergara, I.A., *et al.* (2022) Tissue-Resident Memory T Cells from a Metastatic Vaginal Melanoma Patient Are Tumor-Responsive T Cells and Increase after Anti-PD-1 Treatment. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004574. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004574>
- [28] Corgnac, S., Malenica, I., Mezquita, L., *et al.* (2020) CD103⁺CD8⁺ T_{RM} Cells Accumulate in Tumors of Anti-PD-1-Responder Lung Cancer Patients and Are Tumor-Reactive Lymphocytes Enriched with Tc17. *Cell Reports Medicine*, **1**, Article 100127. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100127>
- [29] Baba, Y., Nomoto, D., Okadome, K., *et al.* (2020) Tumor Immune Microenvironment and Immune Checkpoint Inhibitors in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **111**, 3132-3141. <https://doi.org/10.1111/cas.14541>
- [30] Lin, R., Zhang, H., Yuan, Y., *et al.* (2020) Fatty Acid Oxidation Controls CD8⁺ Tissue-Resident Memory T-cell Survival in Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Immunology Research*, **8**, 479-492. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0702>
- [31] Lim, C.J., Lee, Y.H., Pan, L., *et al.* (2019) Multidimensional Analyses Reveal Distinct Immune Microenvironment in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **68**, 916-927. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316510>
- [32] Laumont, C.M., Wouters, M.C.A., Smazynski, J., *et al.* (2021) Single-Cell Profiles and Prognostic Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes Coexpressing CD39, CD103, and PD-1 in Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, **27**, 4089-4100. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4394>
- [33] Martinez-Usatorre, A., Carmona, S.J., Godfroid, C., *et al.* (2020) Enhanced Phenotype Definition for Precision Isolation of Precursor Exhausted Tumor-Infiltrating CD8 T Cells. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00340>
- [34] Schauder, D.M., Shen, J., Chen, Y., *et al.* (2021) E2A-Regulated Epigenetic Landscape Promotes Memory CD8 T Cell Differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2013452118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013452118>
- [35] Booth, J.S. and Toapanta, F.R. (2021) B and T Cell Immunity in Tissues and Across the Ages. *Vaccines*, **9**, Article 24. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010024>
- [36] Gauthier, T. and Chen, W. (2022) Modulation of Macrophage Immunometabolism: A New Approach to Fight Infections. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 780839. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.780839>
- [37] Zhao, S., Peralta, R.M., Avina-Ochoa, N., *et al.* (2021) Metabolic Regulation of T Cells in the Tumor Microenvironment by Nutrient Availability and Diet. *Seminars in Immunology*, **52**, Article 101485. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2021.101485>
- [38] Nguyen, K.B. and Spranger, S. (2020) Modulation of the Immune Microenvironment by Tumor-Intrinsic Oncogenic Signaling. *Journal of Cell Biology*, **219**, e201908224. <https://doi.org/10.1083/jcb.201908224>
- [39] Safarzadeh, E. (2021) STAT3 Silencing and TLR7/8 Pathway Activation Repolarize and Suppress Myeloid-Derived Suppressor Cells from Breast Cancer Patients. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 613215. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.613215>
- [40] Mao, X., Xu, J., Wang, W., *et al.* (2021) Crosstalk between Cancer-Associated Fibroblasts and Immune Cells in the Tumor Microenvironment: New Findings and Future Perspectives. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01428-1>
- [41] Dzobo, K. (2020) Cancer-Associated Fibroblasts: Origins, Heterogeneity and Functions in Tumor Microenvironment. *OMICS*, Preprint. <https://doi.org/10.20944/preprints202001.0155.v1>
- [42] Ginefra, P., Lorusso, G. and Vannini, N. (2020) Innate Immune Cells and Their Contribution to T-Cell-Based Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4441. <https://doi.org/10.3390/ijms21124441>
- [43] Zadka, Ł., Grybowski, D.J. and Dzięgiel, P. (2020) Modeling of the Immune Response in the Pathogenesis of Solid Tumors and Its Prognostic Significance. *Cellular Oncology*, **43**, 539-575. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00519-3>
- [44] Abolhassani, H., Wang, Y., Hammarström, L., *et al.* (2021) Hallmarks of Cancers: Primary Antibody Deficiency versus Other Inborn Errors of Immunity. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 720025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720025>
- [45] Zuo, B., Kuai, J., Long, J., Bian, J., Yang, X., Yang, X., Xun, Z., Li, Y., Sun, H., Sang, X. and Zhao, H. (2022) Differentially Expressed Liver Exosome-Related Genes as Candidate Prognostic Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 817. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4400>
- [46] Zhou, P., Chen, L., Yan, D., *et al.* (2020) Early Variations in Lymphocytes and T Lymphocyte Subsets Are Associated with Radiation Pneumonitis in Lung Cancer Patients and Experimental Mice Received Thoracic Irradiation. *Cancer Medicine*, **9**, 3437-3444. <https://doi.org/10.1002/cam4.2987>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207253/>

- [47] Zhang, J.-J., Zhao, R., Xia, F., *et al.* (2022) Cost-Effectiveness Analysis of rhTPO and rhIL-11 in the Treatment of Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia in Hematological Tumors Based on Real-World Data. *Annals of Palliative Medicine*, **11**, 2709-2719. <https://doi.org/10.21037/apm-22-880>
- [48] Vahidi, Y., Bagheri, M., Ghaderi, A., *et al.* (2020) CD8-Positive Memory T Cells in Tumor-Draining Lymph Nodes of Patients with Breast Cancer. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 257. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6714-x>
- [49] Gentric, G. and Mehta-Grigoriou, F. (2021) Tumor Cells and Cancer-Associated Fibroblasts: An Updated Metabolic Perspective. *Cancers*, **13**, Article 399. <https://doi.org/10.3390/cancers13030399>