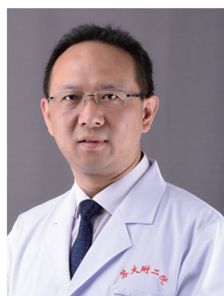


DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.001

· 专家论坛 ·

预测免疫检查点抑制剂疗效的动态检测手段：循环T淋巴细胞亚群精细分型检测

孔月虹, 张力元(苏州大学附属第二医院 肿瘤诊疗中心/布拉格治疗中心, 江苏 苏州 215004)



张力元 医学博士, 主任医师、教授、博士生导师, 苏州大学附属第二医院副院长、肿瘤放射免疫治疗实验室主任。现任中国医师协会放射肿瘤医师分会放射损伤救治学组副组长、中国肿瘤放射治疗联盟放射免疫青年工作委员会主任委员, 中国肿瘤放射治疗联盟放射免疫工作委员会副主任委员, 中国核学会近距离治疗与智慧放疗分会副理事长, 江苏省研究型医院学会肿瘤放疗分会候任主任委员, 江苏省免疫学会放射与免疫专委会首任主任委员。苏州市政协委员, 苏州市政协医药卫生组副组长, 苏州市欧美同学会生命健康分会副秘书长。荣获2023年、2024年中国研究型医院学会“研究型人才”、江苏省医学重点人才、江苏省“333”人才(第二层次)、苏州市时代新人、苏州市魅力科技人物、苏州市卫生领军人才等称号。

[摘要] 免疫检查点抑制剂(ICI)已广泛应用于多种实体肿瘤的治疗, 循环T淋巴细胞亚群精细分型因其具有作为疗效预测标志物的前景而备受关注。目前常用的ICI疗效预测标志物多依赖于肿瘤组织样本, 存在取材困难且难以实现动态监测的局限性。相比之下, 循环T淋巴细胞亚群精细分型不仅能够反映T细胞的功能状态以预测ICI治疗反应, 还因其取样便捷、微创安全的优势, 成为一种可行的动态检测手段。基于功能状态, 循环T淋巴细胞亚群精细分型主要分为活化、增殖、衰老及耗竭等表型。活化表型和增殖表型通常反映T细胞的活化、增殖和功能激活状态; 而衰老表型与耗竭表型则反映T细胞储备下降, 增殖及生存能力减弱、存活期缩短, 效应功能降低或失能的状态, 这些功能状态与ICI的疗效密切相关。本文系统综述基于外周血T细胞功能状态的精细分型在ICI治疗疗效预测中的最新研究进展, 探讨不同功能状态的预测价值, 分析其作为潜在预测工具的临床应用前景与现实困境, 为后续技术优化与临床转化提供参考。

[关键词] 免疫检查点抑制剂; 循环T淋巴细胞亚群精细分型; T细胞功能状态; 循环免疫标志物

[中图分类号] R392.11; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1105-10

Dynamic monitoring approach for predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitors: fine typing of circulating T lymphocyte subsets

KONG Yuehong, ZHANG Liyuan (Cancer Diagnosis and Treatment Center of the Second Affiliated Hospital of Soochow University/PRaG Treatment Center, Suzhou 215004, Jiangsu, China)

[Abstract] Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been widely used in the treatment of various solid tumors, and the fine typing of circulating T lymphocyte subsets has attracted considerable attention due to its potential as a predictive biomarker for treatment efficacy. Currently, commonly used ICI efficacy predictive biomarkers mostly rely on tumor tissue samples, with limitations such as difficulty in sampling and dynamic monitoring. In contrast, the fine typing of circulating T lymphocyte subsets can not only reflect the functional status of T cells to predict the response to ICI treatment but also serve as a feasible dynamic detection method due to its advantages of convenience in sampling and minimal invasiveness. Based on its functional status, the fine typing of circulating T lymphocyte subsets can be mainly classified into activated, proliferative, senescent, and exhausted phenotypes. The activated and proliferative phenotypes usually indicate the activation, proliferation, and functional activation status of T cells, while the senescent and exhausted phenotypes reflect the state of T cells with reduced reserves, decreased proliferative and survival capacities, shortened

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82573449); 苏州市重大疾病多中心临床研究项目(No. DZXYJ202304); 苏州市姑苏卫生人才计划人才科研项目(No. GSWS2022028); 苏州市应用基础研究(医疗卫生)科技创新项目(No. SYW2024095); 中核医疗核医创新项目(No. ZHYLZD2025005)

[作者简介] 孔月虹(1988—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤放疗联合免疫治疗

[通信作者] 张力元(扫码获取作者通信方式)



lifespan, and impaired or incompetent effector functions. These functional states are closely related to the efficacy of ICIs. This article will systematically review the latest research progress in the application of fine typing based on the functional status of peripheral blood T cells in predicting ICI treatment efficacy, explore the predictive value of different functional states, and discuss the clinical application prospects and practical difficulties of this approach as a potential predictive tool, providing references for subsequent technical optimization and clinical transformation.

[Key words] immune checkpoint inhibitor (ICI); fine typing of circulating T lymphocyte subset; T cell functional state; circulating immune biomarker

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(11): 1105-1114. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.001]

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 目前已广泛应用于多种实体瘤的治疗, 预测 ICI 疗效的标志物是临床研究的热点。常用预测 ICI 疗效的指标有肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 和程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 蛋白表达水平、微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 状态、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 等^[1]。但这些标志物有一定的局限性: 首先, 其主要依赖于组织样本的有创检测; 其次, 部分指标如 PD-L1 表达水平存在时空异质性, 同一患者的不同转移病灶或采用不同取样方法, 其结果可能存在差异^[2]。此外, 由于这些检测依赖于肿瘤组织, 存在组织样本动态获取困难、保存方式及保存年限影响检测结果等缺点。因此, 亟须寻找临床上获取便捷、可供动态监测的免疫标志物。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中淋巴细胞的功能发挥, 依赖于其与淋巴结及血液循环中外周淋巴细胞的持续交流^[3]。研究^[4-5]发现, ICI 治疗不仅作用于肿瘤局部 T 细胞, 还依赖于循环 T 细胞的激活和迁移。循环 T 细胞在 ICI 治疗后迅速增殖, 并迁移至肿瘤内, 与瘤内原有 TIL 共同发挥作用。预先存在的耗竭 T 细胞在治疗后难以完全恢复功能, 而新募集的循环 T 细胞可能是抗肿瘤效应细胞的主要来源, 因此检测循环 T 细胞能够部分反映患者的自身免疫状态并预测免疫治疗的疗效。近年来, 通过流式细胞术检测与循环淋巴细胞分化、发育及功能状态 (如活化、耗竭) 相关标志物的研究表明, 发现这些指标与肿瘤免疫治疗的疗效和预后密切相关。此类分析被称为“外周血免疫细胞亚群精细分析”^[6]或“循环 T 淋巴细胞亚群精细分型”^[7]。本文旨在综述基于外周血流式细胞术的 T 细胞功能状态分析在预测 ICI 疗效方面的研究进展, 谨供相关研究学者参考。

1 T 淋巴细胞亚群精细分型

根据不同的分子表型, T 淋巴细胞亚群精细分型涵盖了基于细胞谱系、分化阶段和功能状态的多种分类方式。根据细胞谱系和核心功能, T 细胞可以分

为 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和自然杀伤 T 细胞 (nature killer T cell, NKT 细胞)^[8]; 根据分化阶段, 可分为初始 T 细胞 (naïve T cell, T_N)、效应 T 细胞 (effector T cell, T_{EFF})、记忆 T 细胞 (memory T cell, T_M)、耗竭前体 T 细胞 (precursor exhausted T cell, T_{PEX}) 和耗竭 T 细胞 (exhausted T cell, T_{EX})^[9]。T_M 又可以进一步分为干细胞样记忆 T 细胞 (stem-like memory T cell, T_{SCM})、中央记忆 T 细胞 (central memory T cell, T_{CM})、效应记忆 T 细胞 (effector memory T cell, T_{EM})、组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident T cell, T_{RM}) 和终末分化效应记忆 T 细胞 (terminally differentiated effector memory T cell re-expressing CD45RA, T_{EMRA})。

根据在免疫应答中的动态功能状态, T 细胞可分为活化表型、增殖表型、衰老表型和耗竭表型等。活化表型和增殖表型通常反映 T 细胞的功能激活状态和克隆扩增能力, 而衰老表型、耗竭表型则反映了 T 细胞储备下降、增殖生存能力下降、存活期短, 效应功能下降或无能状态, 这些 T 细胞功能表型与 ICI 的疗效密切相关^[6-7]。增殖表型常通过检测 Ki-67 来判定, 这是一种在细胞周期 G1 至 M 期均表达的核蛋白, 是公认的细胞增殖标志物。活化表型常通过检测人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 和 CD38 的表达来鉴定^[6], 衰老表型常见于终末分化阶段的 T_{EMRA} 细胞, 其特征是 CD28、CD27 表达下调或缺失, 并伴随 CD57 及杀伤细胞凝集素样受体 G1 (killer cell lectin-like receptor G1, KLRG1) 的表达上调, 提示细胞进入免疫衰老状态, 存活时间短。耗竭表型以高表达抑制性受体, 同时伴随增殖能力、生存能力及效应功能下降为特征, 通常高表达 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3) 以及 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, TIM-3) 等多种抑制性受体^[6-7]。本文主要针对循环 T 细胞功能状态检测对 ICI 的疗效预测作用做一综述。

2 T细胞功能状态对ICI的预测作用

2.1 增殖表型

Ki-67是一种核蛋白,能够反映T细胞增殖状态,已成为预测ICI疗效的一个关键动态指标。治疗后增殖状态PD-1⁺CD8⁺T细胞的变化能反映ICI疗效。在接受ICI治疗的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和胸腺恶性肿瘤患者中,治疗一周后PD-1⁺CD8⁺T细胞的增殖状态[Ki-67 D₇/D₀ (第7天与第0天比值)]与PD-1抑制剂治疗后持续的临床获益及无进展生存期(progression-free survival, PFS)获益呈正相关^[10]。在接受PD-1抑制剂治疗的NSCLC患者中,70%的患者在接受治疗后Ki-67⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞有所增加,而且这种增殖应答多发生于第一或第二个治疗周期后,与ICI疗效呈正相关。值得注意的是,这种T细胞激活可能具有肿瘤特异性。这些增殖的CD8⁺T细胞呈效应样表型(HLA-DR⁺、CD38⁺、Bcl-2^{lo}),表达共刺激分子(CD28、CD27),并且高水平共表达PD-1和CTLA-4。进一步研究^[11]发现,70%发生疾病进展(PD)的患者缺乏PD-1⁺CD8⁺T细胞应答,而80%获得临床获益的患者在开始治疗4周内表现出了此类细胞应答。因此,Ki-67反映T细胞增殖状态,其动态变化可能与ICI疗效正相关,提示了对治疗前后进行动态监测的必要性。

2.2 活化表型

2.2.1 HLA-DR/CD38

HLA-DR是人类MHC II类抗原,在B淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞的细胞膜上组成性表达,并参与抗原向CD4⁺T细胞的提呈。大多数T细胞不表达HLA-DR,只有在免疫应答时、T细胞活化的晚期,部分活化T细胞可表达HLA-DR。T细胞HLA-DR上调的原因及其影响尚未完全阐明。CD38是一种多功能糖蛋白,由T_N组成性表达,在静息记忆细胞中下调,然后在活化T细胞中再次升高。因此,HLA-DR与CD38的表达水平能够共同反映T细胞的活化状态^[12]。

尽管HLA-DR/CD38是T细胞活化标志物,但其表达升高是否与ICI疗效呈正相关存在一定的争议。小样本研究^[13-14]发现,非应答者中治疗后活化的CD4⁺CD38⁺T细胞和HLA-DR⁺CD38⁺NK细胞百分比显著高于应答者,提示其可能与治疗效果不佳有关。同样,也有研究^[15]观察到非应答者外周血中HLA-DR⁺/CD8⁺T细胞升高。这些发现表明,尽管这些细胞表现出免疫活化特征,但可能受TME中负载的免疫抑制分子的影响,无法有效清除肿瘤细胞。这些细胞对ICI疗效的预测效能值得加大样本量进一步研究。此外,这也提示单一的活化指标对于疗效预测的特异性较

差。因此,有学者提出,CD8⁺T_{EM}细胞、活化的(CD16⁺CD56⁺CD38⁺HLA-DR⁺)NK细胞及CD4⁺CD38⁺T细胞的组合可能构成预测ICI疗效的早期标志物。通过整合监测不同免疫细胞亚群的活化状态,可以提高对免疫治疗反应预测的准确性。值得注意的是,活化CD4⁺T细胞(CD4⁺CD38⁺HLA-DR⁺T细胞)治疗后比例升高不仅与疗效有一定相关性,也可能与ICI相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)的发生风险升高有关^[14]。

2.2.2 趋化因子受体

除经典的表面分子外,特定趋化因子受体的表达也是界定T细胞活化与功能状态的重要标志,其中,对CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)和CXC趋化因子受体5型(C-X-C motif chemokine receptor type 5, CXCR5)的研究尤为深入。

CX3CR1广泛表达于免疫细胞,包括DC、单核细胞、巨噬细胞、NK细胞和T细胞。CX3CR1的表达与效应CD8⁺T细胞的分化程度相关,CX3CR1⁺CD8⁺T细胞通常表现为效应记忆表型^[16]。CX3CR1⁺CD8⁺T细胞的动态变化是ICI疗效预测的潜在标志物。在接受抗PD-1抗体治疗的NSCLC患者中,虽然发现CX3CR1⁺亚群的基线比例与总生存期(overall survival, OS)无相关性,但治疗后CX3CR1⁺亚群最大百分比变化在应答者中显著高于非应答者,且早在治疗3周时即可观察到组间差异^[17]。另一项研究^[18]显示,CX3CR1评分增加≥10%与PFS和OS的明显改善呈正相关。循环CD8⁺T细胞中的CX3CR1⁺亚群比基线增加10%以上(即CX3CR1评分)与化疗联合ICI治疗的疗效相关,该指标最早在治疗4周时即可显示差异,其预测6周时治疗反应的总体准确率达85.7%。

表达CXCR5的CD8⁺T细胞亚群能进入淋巴滤泡,凭借其独特的滤泡归巢能力,CXCR5被视为CD8⁺细胞毒性滤泡T细胞群的关键标志物^[19]。CXCR5⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞在外周血和淋巴结中均有分布,且在淋巴结中频率更高,这类细胞具有早期效应记忆表型,表现为记忆样细胞特征,即高表达与记忆T细胞相关标志物而低表达效应分子。在血液恶性肿瘤患者中,尤其是对PD-1抑制剂免疫治疗反应差的慢性淋巴细胞白血病患者,CXCR5⁺PD-1⁺CD8⁺T细胞的PD-1表达水平较低,并表现出记忆表型丧失和效应分化增加的特征^[20]。因此,CXCR5⁺CD8⁺T细胞也是潜在的ICI疗效预测指标。

2.2.3 共刺激分子

一些共刺激分子如CD28、CD27、CD137、CD39、OX40也能反映T细胞的活化状态,已被证实与ICI的疗效预测相关。T细胞在初始阶段(T_N)和早期记忆阶段(T_{EM})高表达CD28,与T_N相比,T_{EM}表达更高水平的CD28。研究^[21-22]

显示PD-L1/PD-1抑制剂治疗后抗肿瘤T细胞反应的能力依赖于T细胞上的共刺激分子CD28表达。对PD-1/PD-L1抑制剂有反应的患者,循环CD8⁺CD28⁺T细胞计数明显更高,CD8⁺CD28⁺T细胞预测免疫治疗反应的敏感性和特异性分别为68.9%和71.4%^[23]。此外,CD8⁺CD28⁺T细胞计数较高的患者的中位PFS和OS明显更长。但是研究^[23]也表明,CD8⁺CD28⁺T细胞比例升高可能与3~4级irAE的发生率有关。

CD137受体(4-1BB, TNFRSF9)是肿瘤坏死因子受体家族成员之一,具有共刺激功能,由CD8⁺和CD4⁺T细胞在激活时表达,也可由NK细胞、DC、嗜酸性粒细胞和血管内皮细胞表达,其配体是活化的抗原提呈细胞(APC)表达的CD137L^[24]。CD137-CD137L通路的触发可诱导T细胞分裂和存活,增强淋巴细胞的效应功能,防止活化诱导的T细胞凋亡,增强T细胞线粒体代谢,促进CD8⁺T细胞关键效应基因的DNA去甲基化^[25]。对接受ICI治疗的晚期肿瘤患者的分析^[26]中,患者的CD3⁺CD137⁺T细胞和CD3⁺CD8⁺CD137⁺T细胞比例较高与较长的PFS相关。对于III期恶性黑色素瘤术后使用伊匹木单抗(ipilimumab)联合纳武利尤单抗(nivolumab)治疗的患者,循环CD8⁺T细胞表达CD137与PFS延长密切相关^[27]。同样,在接受ICI治疗的NSCLC和头颈部肿瘤患者中,也观察到高水平的循环CD137⁺CD3⁺T细胞与疗效呈正相关^[28-29]。综上所述,CD137是预测ICI的正向标志物,目前针对靶向CD137激动剂也是肿瘤免疫治疗的研究焦点^[30]。

CD39是一种胞外酶,与CD73共同参与腺苷的生成:CD39将三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)/二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)水解为单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP),随后CD73将AMP水解为免疫抑制性的腺苷,可在TME中发挥重要作用,既往研究表明CD39表达升高能够促进肿瘤生长,可能是一个独立的不良预后因素^[31]。然而,随着对TME中各种细胞的深入研究,发现CD39也在T细胞上被检测到表达,特别是在肿瘤部位具有慢性抗原刺激特征的CD8⁺T细胞上,并且在多种癌症中发现CD39⁺CD8⁺T细胞与临床获益因素相关^[32-33]。CD39可能是CD8⁺T细胞介导特异性杀伤功能的标志物,其多功能和保护作用通常与CD103共表达相关,循环PD-1⁺CD39⁺CD4⁺T细胞中富含活化的HLA-DR⁺和ICOS⁺等活化标志及Ki-67⁺增殖细胞,表明该群细胞参与持续的免疫反应。在人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染诱导的恶性肿瘤患者中,PD-1⁺CD39⁺人群含有高比例的HPV抗原特异性T细胞,在接受ICI治疗的HPV相关肿瘤患者中,循环PD-1⁺CD39⁺CD4⁺T细胞的比例可预测临床反应^[34]。高度微卫星不稳定性转移性结直肠癌患者在接受PD-1抑

制剂治疗后实现了快速的临床反应,患者外周血中增殖性CD8⁺T细胞具有CD39高表达的特征^[35]。这与对抗PD-1治疗有反应的患者外周血中CD39⁺细胞群体的扩增一致。这表明CD39⁺T细胞的系列变化可能是监测抗肿瘤特异性CD8⁺T细胞反应的早期血液学指标^[36]。

OX40/OX40L信号可能参与记忆CD4⁺/CD8⁺T细胞的形成和存活,并抑制Treg细胞的功能和分化^[37]。有研究分析了PD-1抑制剂治疗前后胃癌患者外周血免疫细胞表面共刺激分子表达水平的变化,结果显示,治疗后患者外周血、OX40⁺CD4⁺/CD8⁺T细胞的比例与PFS呈正相关,是独立的潜在预测因素^[38]。新抗原特异性T细胞克隆在PD-1抑制剂治疗后出现并短暂增加,这也可能通过OX40/OX40L信号增强抗肿瘤效果^[39]。此外,在一项Ib期实体瘤临床研究中发现,循环CD4⁺PD-1⁺OX40⁺T细胞在免疫治疗持续获益的患者中明显高于未获益患者^[40]。现有的证据表明,OX40阳性的T细胞与ICI疗效可能存在正相关,目前OX40激动剂单药治疗以及联合ICI治疗肿瘤也是肿瘤免疫治疗的研究热点^[37]。

2.3 衰老表型

在晚期T_{EM}以及T_{EMRA}中不表达CD28,CD28的表达丢失是免疫衰老的一个典型特征。在接受ICI治疗的144例肺癌患者中发现,外周血中CD28⁺CD57⁺KLRG1⁺CD8⁺T细胞比例较高的患者预后更差^[41]。功能研究进一步支持了这一发现,这类T细胞的增殖能力降低,产生的IL-2较少,提示其可能是ICI治疗预后不良的潜在免疫评估指标。此外,外周血CD4⁺CD28⁺T细胞也可以是超进展(hyper-progressive disease, HPD)的潜在免疫标志物,在非小细胞肺癌患者中,发生HPD的患者其治疗后CD4⁺CD28⁺T细胞比例较治疗前显著升高,且高于未发生HPD的患者。进一步的分层分析显示,HPD患者的CD4⁺CD28⁺T细胞的比例也显著高于非HPD的PD者及治疗应答者^[42]。

2.4 耗竭表型

2.4.1 PD-1

PD-1是T细胞活化和耗竭状态的关键标志物。尽管其本身传递抑制性信号,但PD-1的表达恰恰标识了那些识别肿瘤抗原并可能被ICI重新激活的T细胞群体,因此其表达水平与组成可用于预测PD-1抑制剂的疗效。研究显示,对于接受PD-1抑制剂治疗的NSCLC患者,外周血NK细胞和PD-1⁺CD8⁺T细胞比例较低与较差的PFS和OS相关^[43-44]。对T细胞受体(T cell receptor, TCR)多样性的分析表明,ICI治疗前PD-1⁺CD8⁺T细胞TCR多样性高的患者,其ICI治疗反应和PFS均优于多样性低的患者^[45]。

对PD-1⁺CD8⁺T细胞进行更精细的分化亚群分析可提高其预测效力。在NSCLC的研究中发现,基线时

两类细胞——PD-1⁺的早期效应记忆CD8⁺T细胞(CD28⁺CD27⁺CD45RO⁺表型,简称T_{EM}或T_{EM4})与PD-1⁺效应CD8⁺T细胞(CD28⁺CD27⁺CD45RO⁺,T_E)——的比例较高,与PD-1抑制剂治疗的持续获益呈正相关;在抗PD-1治疗后,PD-1⁺CD8⁺T_{EM}细胞表现出早期反应细胞特征,是循环PD-1⁺Ki67⁺CD8⁺T细胞特异性扩增的主要部分^[46]。PD-1⁺TIGIT⁺双阳性T细胞能够反映T细胞的活化状态,并对PD-1抑制剂的疗效具有预测价值,在抗PD-1治疗1个月后,循环中PD-1⁺TIGIT⁺CD8⁺T细胞的比例与治疗反应和OS呈正相关。这种双阳性T细胞群富含高活性T细胞、肿瘤特异性及新生T细胞克隆型,并且CXCR5高表达的T细胞比例较高^[19]。

除了CD8⁺T细胞,PD-1⁺CD4⁺T细胞对ICI治疗也有一定的预测作用。研究显示,治疗基线时PD1⁺CD4⁺T淋巴细胞比例较高,与接受肿瘤疫苗治疗的NSCLC患者^[47]、ICI治疗的NSCLC患者^[48]和接受ICI治疗的前列腺癌患者^[47]的生存率呈正相关。而T细胞表达的PD-L1(PD-L1⁺CD4⁺或PD-L1⁺CD8⁺T细胞)比例与恶性黑色素瘤ICI疗效亦呈正相关关系^[27]。此外,CD8⁺PD-1⁺T细胞/CD4⁺PD-1⁺T细胞的比值也与NSCLC患者ICI疗效呈正相关^[49]。

因此,虽然PD-1本身传递抑制信号并被视作耗竭标志,但在抗PD-1免疫治疗中,基线时PD-1⁺T细胞的存在通常与更佳疗效呈正相关,而PD-1抑制剂治疗后有可能导致PD-1⁺T细胞的比例和绝对数的下降,这可能与治疗后肿瘤特异性T细胞克隆清除或功能恢复有关。

2.4.2 LAG-3/TIM-3

淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3,LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域分子3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3,TIM-3)和含Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains,TIGIT)是下一代免疫检查点受体,其在T细胞上的表达与功能状态密切相关。LAG-3和TIM-3在慢性抗原刺激下常与PD-1共表达于耗竭T细胞上,其高表达预示着T细胞的终末耗竭状态,研究^[50-51]揭示了其在促进实体瘤和血液恶性肿瘤进展及免疫逃逸中的作用。LAG-3是一种与CD4分子结构相似的细胞表面蛋白,在CD4⁺T_N和CD8⁺T_N细胞上几乎不表达。它可与MHC II类分子结合,在调节CD4⁺T细胞功能方面发挥重要作用^[52],也可能是预测ICI疗效的潜在标志物。一项晚期NSCLC研究^[53]发现,ICI应答组患者外周血中PD-1⁺、CTLA-4⁺、TIM-3⁺和PD-L1⁺的CD4⁺T_N细胞百分比高于非应答组。基线状态下,拥有较高比例PD-1⁺、PD-L1⁺、CTLA-4⁺或TIM-3⁺的CD4⁺T_N细胞的患者,显示出更好的预后和较长的PFS,提示这

些免疫检查点分子在CD4⁺T_N细胞上的高表达可能作为ICI疗效预测标志物。但也有研究^[38]显示,在胃癌ICI治疗后发生PD时,LAG-3阳性的CD4⁺/CD8⁺T细胞比例和TIM-3阳性的CD4⁺/CD8⁺T细胞比例明显增加,表明这类细胞是功能缺陷且无法对PD-1抑制剂治疗产生应答的耗竭T细胞群体。

上述两项研究的结论看似矛盾,这可能是因为LAG-3虽然是耗竭标志物,但其表达首先依赖于T细胞的活化。在多种肿瘤类型中发现,TIL的LAG-3表达常与良好预后相关。此外,也有研究认为表达PD-1、TIM-3和LAG-3的CD8⁺T细胞具有肿瘤反应性和新抗原特异性^[38]。由此推测,LAG-3阳性T细胞常共表达PD-1,而PD-1/PD-L1阻断可能恢复肿瘤特异性耗竭T细胞的抗肿瘤效应,从而改善预后。因此,与抗PD-1治疗后预后改善相关的LAG3阳性T细胞,可能包含可通过PD-1/PD-L1阻断重新激活的肿瘤特异性耗竭亚群。而另一方面,PD时的LAG-3阳性T细胞可能同时表达多种耗竭标志物,因过度耗竭而无法对PD-1抑制剂治疗产生应答。这些发现提示,未来可能需要通过多种标志物的联合检测对T细胞亚群进行更精细的划分,以提高预测准确性。

3 临床应用困境与展望

基于循环T淋巴细胞亚群精细分型预测ICI疗效已成为临床研究的热点方向,但其临床应用转化仍面临诸多挑战。首先,尽管已有指南和共识对循环T淋巴细胞亚群精细分型的检测方法及其在ICI疗效预测中的应用提供了规范^[6-7],但受限于循环T淋巴细胞亚群本身的高度复杂性与多样性,对外周血T淋巴细胞亚群精细分型的研究仍在快速发展,现有指南和共识尚未涵盖众多具备ICI疗效预测价值的T细胞亚群。其次,TME的复杂特性及其与循环T淋巴细胞间的相互作用,使得单一循环T淋巴细胞标志物在ICI疗效预测中面临巨大挑战——单一检测指标的预测效能普遍偏低,这在很大程度上制约了其临床应用。

未来研究需从多维度突破这一困境。一个方向是基于多个循环T细胞亚群的联合检测构建预测体系,以提升预测效能。另一个更具前景的方向是,整合多参数流式细胞术数据、临床基线信息、细胞因子水平,以及基因组学、转录组学、蛋白质组学等多组学数据,构建综合预测模型^[54]。近年来快速发展的人工智能(artificial intelligence,AI)技术,凭借其处理高维、多模态数据的独特优势,为构建此类模型提供了强大工具。AI驱动的多参数整合模型已成为当前研究热点。未来,核心研究方向可能是利用AI技术,将多组学、多维度信息进行深度融合,构建一个协同、动态的全景式

预测系统^[55]。然而, AI模型的临床转化仍面临巨大挑战, 亟待解决不同医疗机构数据异质性、数据融合的复杂性、模型的可解释性等技术难题, 同时也面临算法偏倚和数据隐私等伦理问题。

除模型构建层面的挑战外, 检测技术标准化也是关键瓶颈。流式细胞术检测的质量控制问题仍待解决: 不同实验室的操作规范与标准存在差异, 检测人员的培训资质与技术水平存在差异, 导致检测结果的可重复性差, 影响临床解读的准确性。《流式细胞术临床检验质量控制专家共识》^[56]的发布, 为临床规范化操作与应用提供了重要参考依据。

在循环T淋巴细胞亚群精细分型检测的临床应用中, 临床医生面临的另一核心问题是该检测的多数指标尚未建立覆盖正常人群与肿瘤人群的全面参考区间, 这直接影响了检测结果临床意义的判定。由于机体免疫功能具有高度复杂性, 循环T淋巴细胞亚群会受多种因素影响, 包括肿瘤类型、肿瘤发展阶段、既往治疗策略, 以及患者年龄、基础健康状况等。因此, 建立循环T淋巴细胞亚群精细分型的大规模队列数据库, 对推动该检测技术的临床应用有重要价值。

表1总结了T淋巴细胞亚群的精细分型。

表1 T淋巴细胞亚群精细分型

精细分型	分子标志	功能	常见位置/迁移
细胞谱系			
CD8 ⁺ T细胞	CD3 ⁺ CD8 ⁺	杀伤肿瘤的最主要效应细胞	循环, 淋巴结, 组织
CD4 ⁺ T细胞	CD3 ⁺ CD4 ⁺	辅助CD8 ⁺ T细胞的活化、增殖和发挥效应	循环, 淋巴结, 组织
γδT细胞	T细胞受体表达γδ链, 通常为CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻	兼具先天免疫和适应性免疫特性, 集中于人体“防线”前沿——肠道、呼吸道、皮肤等黏膜组织, 参与肿瘤、感染等多种免疫反应	循环, 淋巴结, 组织
NKT	CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	兼具T细胞和NK细胞的功能, 能够迅速响应抗原刺激, 在感染或肿瘤中发挥重要作用	循环, 淋巴结, 组织
分化阶段(以CD8⁺为例)			
T _N	CD27 ⁺ , CD28 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁻ , CD62 ⁺ , CD197 ⁺ , CD95 ⁺ , CD122 ⁺ , CXCR3 ⁺ , CD57 ⁻	未受到抗原刺激的静息细胞, 巡逻并监视MHC- I类肽分子复合物。在被抗原呈递细胞激活后, 初始T细胞分化为细胞毒性T细胞(CTL)和T _M ^[57-58] 。	淋巴结
T _M			
T _{SCM}	CD27 ⁺ , CD28 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁻ , CD62 ⁺ , CD197 ⁺ , CD95 ⁺ , CD122 ⁺ , CXCR3 ⁺ , CD57 ⁻	T _{SCM} 有干细胞样特性, 是T _M 亚群中的一小部分, 约占血液中总CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞群的2%~4%。T _{SCM} 被认为是记忆T细胞最早且最持久的发育阶段。此外, CD8 ⁺ T _{SCM} 细胞能对T细胞受体的刺激做出快速反应, 并获得效应功能, 包括产生和释放IFN-γ、IL-2和TNF-α, 这与常规T _M 类似 ^[59-62] 。	淋巴结, 循环
T _{CM}	CD27 ⁺ , CD28 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁻ , CD62 ⁺ , CD197 ⁺ , CD95 ⁺ , CD57 ⁻	在抗原刺激下, 它能迅速增殖并分化为T _{EFF} 。优先定居于次级淋巴器官, 再次受到抗原刺激时可以增强反应 ^[57, 60-61, 63] 。	淋巴结, 循环
T _{EM}	CD27 ⁺ , CD28 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁻ , CD62 ⁺ , CD197 ⁺ , CD95 ⁺ , CD57 ⁺	一旦受到抗原刺激, 能迅速产生效应细胞因子并提供免疫保护 ^[57, 60-61, 63] 。	循环
T _{RM}	CD69 ⁺ , CD103 ⁺ , CD49a ⁺ (取决于组织), CXCR3 ⁺ , KLRG1 ⁺ , CCR7 ⁻ /CD62L ⁻ , CD127 ⁺	T _{RM} 维持长期的免疫记忆, 保持警惕状态, 以便在TME中肿瘤复发时能迅速启动免疫反应。高密度的T _{RM} 与对PD-1/PD-L1抑制剂治疗的良好反应相关 ^[64-67] 。	组织
T _{EMRA}	CD27 ⁻ , CD28 ⁻ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁻ , CD62 ⁺ , CD197 ⁺ , CD95 ⁺ , CD57 ⁺	T _{EMRA} 是人CD8 ⁺ T细胞的一个亚群, 在没有CD27的情况下重新表达CD45RA。它们表现出高水平的细胞毒性分子并产生促炎细胞因子; 然而, 它们是终末分化或衰老的, 并且在人类T细胞中拥有最短的端粒 ^[68-69] 。	循环
T _{EFF}	CD62 ⁺ , CCR7 ⁻ , CD27 ⁻ , CD28 ⁻ , CD45RA ⁺ , CD45RO ⁺ , CD57 ⁺	增殖的CTL具有细胞毒性, 通过杀死受感染和突变的细胞来帮助宿主抵御病毒感染和癌症。CTL可以通过分泌穿孔素和颗粒酶直接消灭靶细胞, 以及诱导靶细胞凋亡 ^[58, 70] 。	组织, 循环

续表 1

精细分型	分子标志	功能	常见位置/迁移
T _{PEX}	TIM3 ⁺ ,PD1 ⁺ ,CXCR5 ⁺ ,CCR7 ⁺ , T _{PEX} 表现出干细胞样特性,具有自我更新能力,同时能产生终末耗竭的T细胞 ^[62, 71] 。		未受累淋巴结
T _{EX}	TIM3 ⁺ ,PD-1 ⁺ ,CXCR5 ⁺ ,CCR7 ⁺ , CD62L ⁺ ,TCF-1 ⁺ ,BCL-2 ⁺	表达高水平的抑制性受体,并且缺乏产生效应细胞因子的能力,使其无法发挥有效作用 ^[69, 71] 。	淋巴结,组织,循环
功能状态			
增殖表型	Ki-67	Ki-67 是一种核蛋白,能够反映T细胞增殖状态。治疗后增殖状态PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T的变化能反映ICI疗效。	循环,组织
活化表型			
HLA-DR/CD38	HLA-DR/CD38	大多数T细胞不表达HLA-DR,只有在免疫应答时T细胞活化的晚期,一部分活化T细胞可表达HLA-DR。CD38在T _N 中是组成性表达的,在静息记忆细胞中表达下调,在活化T细胞中表达升高。	循环,淋巴结,组织
趋化因子受体	CX3CR1/CXCR5	CX3CR1 的表达与效应CD8 ⁺ T细胞的分化程度相关,CX3CR1 ⁺ CD8 ⁺ T细胞有效应记忆表型 ^[16] 。表达趋化因子受体CXCR5的CD8 ⁺ T细胞亚群被发现能进入淋巴滤泡,由于其独特的滤泡归巢能力,CXCR5是CD8细胞毒性滤泡T细胞群的关键标志物 ^[19] 。CXCR5 ⁺ PD-1 ⁺ CD8 ⁺ T细胞在外周血和淋巴结中均有存在,在淋巴结中频率更高,具有早期效应记忆表型,是记忆样细胞,高表达与记忆T细胞相关的标志物和低表达效应分子。	循环,淋巴结,组织
共刺激分子	CD28/CD27/CD137/CD39/OX40	T细胞在初始阶段(T _N)和早期记忆阶段(T _{CM})高表达CD28,与T _N 相比,T _{CM} 表达更高水平的CD28。研究 ^[21-22] 显示抗PD-L1/PD-1治疗后抗肿瘤T细胞反应的能力依赖于T细胞上的共刺激分子CD28表达。CD137受体具有共刺激功能,由CD8 ⁺ /CD4 ⁺ T细胞在激活时表达 ^[24] 。CD137-CD137L通路的触发可诱导T细胞分裂和存活,增强淋巴细胞的效应功能 ^[25] 。CD39可能是CD8 ⁺ T细胞介导特异性杀伤功能的标志物,其多功能和保护作用通常与CD103共表达相关,循环PD-1 ⁺ CD39 ⁺ CD4 ⁺ T细胞富含活化的HLA-DR ⁺ 和ICOS ⁺ 细胞及增殖的Ki-67 ⁺ 细胞,表明它们参与持续的免疫反应。OX40/OX40信号可能参与记忆CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T细胞的形成和存活,并抑制Treg的抑制功能和分化 ^[37] 。	循环,淋巴结,组织
衰老表型	CD28/CD27/CD57	终末分化阶段T _{EMRA} 丢失CD28、CD27并伴随CD57的表达,提示免疫衰老,存活时间短。	循环
耗竭表型	PD-1/CTLA-4/LAG-3/TIM-3	以高表达抑制性受体且T细胞储备下降,增殖生存能力下降、存活期短,效应功能下降或无能状态。	循环,组织,淋巴结

4 小 结

循环T淋巴细胞亚群精细分型是ICI疗效预测的研究热点。该策略通过对循环T细胞进行精细分型和纵向监测,能够评估机体的系统性免疫状态并预测免疫治疗获益,同时具微创、便于动态监测的独

特优势。然而,该策略受现有指南和共识覆盖不全、单一标志物预测效能有限、检测质控不足及缺乏全面参考范围等因素的制约,其临床应用仍面临挑战。未来的突破方向应聚焦于开展多维度联合检测、构建AI驱动的综合预测模型以及建立大规模队列数据库。

[参 考 文 献]

- [1] HOLDER A M, DEDEILIA A, SIERRA-DAVIDSON K, *et al.* Defining clinically useful biomarkers of immune checkpoint inhibitors in solid tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(7): 498-512. DOI:10.1038/s41568-024-00705-7.
- [2] GOMPELMANN D, SAROVA P, MOSLEH B, *et al.* PD-L1 assessment in lung cancer biopsies-pitfalls and limitations[J]. *Int J Biol Markers*, 2024, 39(1): 3-8. DOI:10.1177/03936155231214273.
- [3] HIAM-GALVEZ K J, ALLEN B M, SPITZER M H. Systemic immunity in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345-359. DOI: 10.1038/s41568-021-00347-z.
- [4] YOST K E, CHANG H Y, SATPATHY A T. Recruiting T cells in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2021, 372(6538): 130-131. DOI: 10.1126/science.abd1329.
- [5] LIU B L, HU X D, FENG K C, *et al.* Temporal single-cell tracing reveals clonal revival and expansion of precursor exhausted T cells during anti-PD-1 therapy in lung cancer[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 108-121. DOI:10.1038/s43018-021-00292-8.
- [6] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 基于多参数流式细胞术精细化分析外周血免疫细胞亚群的中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(11): 1729-47.
- [7] 中国医师协会检验医师分会, 北京医师协会医学检验专科医师技师分会, 国家癌症中心, 等. 实体肿瘤外周血细胞免疫功能实验室检测专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(12): 1235-1248.
- [8] MASOPUST D, AWASTHI A, BOSSELUT R, *et al.* Guidelines for T cell nomenclature[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2025, epub ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41254224/>. DOI: 10.1038/s41577-025-01238-2.
- [9] FAIRFAX B P, TAYLOR C A, WATSON R A, *et al.* Peripheral CD8⁺ T cell characteristics associated with durable responses to immune checkpoint blockade in patients with metastatic melanoma[J]. *Nat Med*, 2020, 26: 193-199. DOI:10.1038/s41591-019-0734-6.
- [10] KIM K H, CHO J, KU B M, *et al.* The first-week proliferative response of peripheral blood PD-1⁺CD8⁺ T cells predicts the response to anti-PD-1 therapy in solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2144-2154. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1449.
- [11] KAMPHORST A O, PILLAI R N, YANG S, *et al.* Proliferation of PD-1⁺ CD8 T cells in peripheral blood after PD-1-targeted therapy in lung cancer patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(19): 4993-4998. DOI:10.1073/pnas.1705327114.
- [12] LONG Q Y, SONG S X, XUE J B, *et al.* The CD38⁺HLA-DR⁺ T cells with activation and exhaustion characteristics as predictors of severity and mortality in COVID-19 patients[J/OL]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1577803[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40370439/>. DOI:10.3389/fimmu.2025.1577803.
- [13] VERMA V, SHRIMALI R K, AHMAD S, *et al.* PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1⁺CD38^{hi} cells and anti-PD-1 resistance[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1231-1243. DOI:10.1038/s41590-019-0441-y.
- [14] RESCHKE R, GUSSEK P, BOLDT A, *et al.* Distinct immune signatures indicative of treatment response and immune-related adverse events in melanoma patients under immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8017[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360781/>. DOI: 10.3390/ijms22158017.
- [15] LI W D, XIAO L, LI H Y, *et al.* Peripheral immune and inflammatory markers as predictors of neoadjuvant immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2522322[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40548387/>. DOI:10.1080/07853890.2025.2522322.
- [16] YAN Y Y, CAO S Y, LIU X, *et al.* CX3CR1 identifies PD-1 therapy-responsive CD8⁺ T cells that withstand chemotherapy during cancer chemioimmunotherapy[J/OL]. *JCI Insight*, 2018, 3(8): e97828[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669928/>. DOI: 10.1172/jci.insight.97828.
- [17] YAMAUCHI T, HOKI T, OBA T, *et al.* T-cell CX3CR1 expression as a dynamic blood-based biomarker of response to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1402[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658501/>. DOI: 10.1038/s41467-021-21619-0.
- [18] ABDELFAH E, LONG M D, KAJIHARA R, *et al.* Predictive and prognostic implications of circulating CX3CR1⁺ CD8⁺ T cells in non-small cell lung cancer patients treated with chemo-immunotherapy[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(3): 510-520. DOI:10.1158/2767-9764.CRC-22-0383.
- [19] SIMON S, VOILLET V, VIGNARD V, *et al.* PD-1 and TIGIT coexpression identifies a circulating CD8 T cell subset predictive of response to anti-PD-1 therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001631[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188038/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001631.
- [20] HOFLAND T, MARTENS A W J, VAN BRUGGEN J A C, *et al.* Human CXCR5⁺ PD-1⁺ CD8 T cells in healthy individuals and patients with hematologic malignancies[J]. *Eur J Immunol*, 2021, 51(3): 703-713. DOI:10.1002/eji.202048761.
- [21] HUI E F, CHEUNG J, ZHU J, *et al.* T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition[J]. *Science*, 2017, 355(6332): 1428-1433. DOI:10.1126/science.aaf1292.
- [22] GENG C L, CHEN J Y, SONG T Y, *et al.* Lenalidomide bypasses CD28 co-stimulation to reinstate PD-1 immunotherapy by activating Notch signaling[J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(8): 1260-1272.e8. DOI:10.1016/j.chembiol.2022.05.012.
- [23] GENG R X, TANG H, YOU T T, *et al.* Peripheral CD8⁺CD28⁺ T lymphocytes predict the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125876[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36969245/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1125876.
- [24] VINAY D S, KWON B S. 4-1BB signaling beyond T cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(4): 281-284. DOI:10.1038/cmi.2010.82.
- [25] MENK A V, SCHARPING N E, RIVADENEIRA D B, *et al.* 4-1BB costimulation induces T cell mitochondrial function and biogenesis enabling cancer immunotherapeutic responses[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4): 1091-1100. DOI:10.1084/jem.20171068.
- [26] ZIZZARI I G, DI FILIPPO A, BOTTICELLI A, *et al.* Circulating CD137⁺ T cells correlate with improved response to anti-PD1 immunotherapy in patients with cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 1027-1037. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-2918.
- [27] JACQUELOT N, ROBERTI M P, ENOT D P, *et al.* Predictors of responses to immune checkpoint blockade in advanced melanoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 592[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669928/>.

- ncbi.nlm.nih.gov/28928380/. DOI:10.1038/s41467-017-00608-2.
- [28] CIRILLO A, ZIZZARI I G, BOTTICELLI A, *et al.* Circulating CD137⁺ T cell levels are correlated with response to pembrolizumab treatment in advanced head and neck cancer patients[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7114[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37108276/>. DOI:10.3390/ijms24087114.
- [29] GELIBTER A, ASQUINO A, STRIGARI L, *et al.* CD137⁺ and regulatory T cells as independent prognostic factors of survival in advanced non-oncogene addicted NSCLC patients treated with immunotherapy as first-line[J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 329[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38570798/>. DOI: 10.1186/s12967-024-05142-6.
- [30] LIU G Z, LUO P. Targeting CD137 (4-1BB) towards improved safety and efficacy for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1208788[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37334375/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1208788.
- [31] WU J, WANG Y C, XU W H, *et al.* High expression of CD39 is associated with poor prognosis and immune infiltrates in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 10453-10464. DOI:10.2147/ott.s272553.
- [32] ZHU W J, ZHAO Z H, FENG B F, *et al.* CD8⁺CD39⁺ T cells mediate anti-tumor cytotoxicity in bladder cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 2149-2161. DOI:10.2147/OTT.S297272.
- [33] DUHEN T, DUHEN R, MONTLER R, *et al.* Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2724[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30006565/>. DOI:10.1038/s41467-018-05072-0.
- [34] MARTINEZ-GOMEZ C, MICHELAS M, SCARLATA C M, *et al.* Circulating exhausted PD-1⁺CD39⁺ helper CD4 T cells are tumor-antigen-specific and predict response to PD-1/PD-L1 axis blockade[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3679[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35954341/>. DOI:10.3390/cancers14153679.
- [35] HUANG A C, POSTOW M A, ORLOWSKI R J, *et al.* T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 60-65. DOI: 10.1038/nature22079.
- [36] SIMONI Y, BECHT E, FEHLINGS M, *et al.* Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates[J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 575-579. DOI: 10.1038/s41586-018-0130-2.
- [37] THAPA B, KATO S, NISHIZAKI D, *et al.* OX40/OX40 ligand and its role in precision immune oncology[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(3): 1001-1013. DOI:10.1007/s10555-024-10184-9.
- [38] OHMURA H, YAMAGUCHI K, HANAMURA F, *et al.* OX40 and LAG3 are associated with better prognosis in advanced gastric cancer patients treated with anti-programmed death-1 antibody[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(10): 1507-1517. DOI:10.1038/s41416-020-0810-1.
- [39] GOUGH M J, RUBY C E, REDMOND W L, *et al.* OX40 agonist therapy enhances CD8 infiltration and decreases immune suppression in the tumor[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5206-5215. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6484.
- [40] BALDINI C, DANLOS F X, VARGA A, *et al.* Safety, recommended dose, efficacy and immune correlates for nintedanib in combination with pembrolizumab in patients with advanced cancers[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 217[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35794623/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02423-0.
- [41] FERRARA R, NAIGEON M, AUCLIN E, *et al.* Circulating T-cell immunosenescence in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with single-agent PD-1/PD-L1 inhibitors or platinum-based chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(2): 492-503. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1420.
- [42] ARASANZ H, ZUAZO M, BOCANEGRA A, *et al.* Early detection of hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer by monitoring of systemic T cell dynamics[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(2): 344[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033028/>. DOI:10.3390/cancers12020344.
- [43] MAZZASCHI G, MINARI R, ZECCA A, *et al.* Soluble PD-L1 and circulating CD8⁺PD-1⁺ and NK cells enclose a prognostic and predictive immune effector score in immunotherapy treated NSCLC patients[J]. *Lung Cancer*, 2020, 148: 1-11. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.07.028.
- [44] MAZZASCHI G, FACCHINETTI F, MISSALE G, *et al.* The circulating pool of functionally competent NK and CD8⁺ cells predicts the outcome of anti-PD1 treatment in advanced NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 153-163. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.11.038.
- [45] HAN J F, DUAN J C, BAI H, *et al.* TCR repertoire diversity of peripheral PD-1⁺CD8⁺ T cells predicts clinical outcomes after immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 146-154. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0398.
- [46] KHANNICHE A, YANG Y, ZHANG J, *et al.* Early-like differentiation status of systemic PD-1⁺CD8⁺ T cells predicts PD-1 blockade outcome in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Clin Transl Immunology*, 2022, 11(7): e1406[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35910005/>. DOI:10.1002/cti2.1406.
- [47] SANTEGOETS S J A M, STAM A G M, LOUGHEED S M, *et al.* T cell profiling reveals high CD4⁺CTLA-4⁺ T cell frequency as dominant predictor for survival after prostate GVAX/ipilimumab treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(2): 245-256. DOI:10.1007/s00262-012-1330-5.
- [48] INOMATA M, KADO T, OKAZAWA S, *et al.* Peripheral PD1-positive CD4 T-lymphocyte count can predict progression-free survival in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitor[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(12): 6887-6893. DOI:10.21873/anticancer.13908.
- [49] DUCHEMANN B, NAIGEON M, AUCLIN E, *et al.* CD8⁺PD-1⁺ to CD4⁺PD-1⁺ ratio (PERLS) is associated with prognosis of patients with advanced NSCLC treated with PD- (L)1 blockers[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004012[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131864/>. DOI: 10.1136/jite-2021-004012.
- [50] DIXON K O, LAHORE G F, KUCHROO V K. Beyond T cell exhaustion: TIM-3 regulation of myeloid cells[J/OL]. *Sci Immunol*, 2024, 9(93): eadf2223[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38457514/>. DOI:10.1126/sciimmunol.adf2223.
- [51] JOLLER N, ANDERSON A C, KUCHROO V K. LAG-3, TIM-3,

- and TIGIT: distinct functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2024, 57(2): 206-222. DOI:10.1016/j.immuni.2024.01.010.
- [52] DU J, CHEN H, YOU J, *et al.* Proximity between LAG-3 and the T cell receptor guides suppression of T cell activation and autoimmunity[J]. *Cell*, 2025, 188(15): 4025-4042. e20. DOI: 10.1016/j.cell.2025.06.004.
- [53] XIA L L, WANG H, SUN M J, *et al.* Peripheral CD4⁺ T cell signatures in predicting the responses to anti-PD-1/PD-L1 monotherapy for Chinese advanced non-small cell lung cancer[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(10): 1590-1601. DOI:10.1007/s11427-020-1861-5.
- [54] 陈瑛瑶, 储香玲, 俞昕, 等. 免疫检查点抑制剂疗效相关预测模型的研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(1): 61-70. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.01.007.
- [55] WU S W, ZHUANG A Z, HUANG G D, *et al.* A narrative review of the prediction of immunotherapy efficacy for treating NSCLC: an artificial intelligence perspective[J]. *Intell Oncol*, 2025, 1(3): 193-203. DOI:10.1016/j.intonc.2025.05.001.
- [56] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 流式细胞术临床检验质量控制专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(03): 319-330.
- [57] LARBI A, FULOP T. From “truly naïve” to “exhausted senescent” T cells: when markers predict functionality[J]. *Cytometry A*, 2014, 85(1): 25-35. DOI:10.1002/cyto.a.22351.
- [58] WU C Y, JIANG M L, PANG T, *et al.* T cell subsets and immune homeostasis[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2782: 39-63. DOI: 10.1007/978-1-0716-3754-8_3.
- [59] FLYNN J K, GORRY P R. Stem memory T cells (TSCM)-their role in cancer and HIV immunotherapies[J/OL]. *Clin Transl Immunology*, 2014, 3(7): e20[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25505968/>. DOI:10.1038/cti.2014.16.
- [60] MARTIN M D, BADOVINAC V P. Defining memory CD8 T cell[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2692. DOI:10.3389/fimmu.2018.02692.
- [61] HAN J C, KHATWANI N, SEARLES T G, *et al.* Memory CD8⁺ T cell responses to cancer[J/OL]. *Semin Immunol*, 2020, 49: 101435 [2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272898/>. DOI: 10.1016/j.smim.2020.101435.
- [62] WANG F D, CHENG F J, ZHENG F. Stem cell like memory T cells: a new paradigm in cancer immunotherapy[J/OL]. *Clin Immunol*, 2022, 241: 109078[2025-11-15]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2022.109078>. DOI:10.1016/j.clim.2022.109078.
- [63] YAMAGUCHI K, MISHIMA K, OHMURA H, *et al.* Activation of central/effector memory T cells and T-helper 1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-programmed death-1 antibody[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3032-3042. DOI: 10.1111/cas.13758.
- [64] GAVIL N V, CHENG K, MASOPUST D. Resident memory T cells and cancer[J]. *Immunity*, 2024, 57(8): 1734-1751. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.06.017.
- [65] WU Z X, DA T T, HUANG C, *et al.* CD69⁺CD103⁺CD8⁺ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 608[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39696312/>. DOI:10.1186/s12964-024-01990-3.
- [66] CHENG M, LIU J, LIANG Y, *et al.* Tissue-resident memory T cells in tumor immunity and immunotherapy of digestive system tumors [J]. *Immunol Invest*, 2025, 54(4): 435-456. DOI: 10.1080/08820139.2024.2447780.
- [67] PAOLINI L, TRAN T, CORGNAC S, *et al.* Differential predictive value of resident memory CD8⁺T cell subpopulations in patients with non-small-cell lung cancer treated by immunotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(12): e009440[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39631852/>. DOI: 10.1136/jitc-2024-009440.
- [68] JAMESON S C, MASOPUST D. Understanding subset diversity in T cell memory[J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 214-226. DOI:10.1016/j.immuni.2018.02.010.
- [69] MUROYAMA Y, JOHN WHERRY E. Memory T-cell heterogeneity and terminology[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(10): a037929[2025-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782027/>. DOI:10.1101/cshperspect.a037929.
- [70] ST PAUL M, OHASHI P S. The roles of CD8⁺ T cell subsets in antitumor immunity[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 695-704. DOI:10.1016/j.tcb.2020.06.003.
- [71] RAHIM M K, OKHOLM T L H, JONES K B, *et al.* Dynamic CD8⁺ T cell responses to cancer immunotherapy in human regional lymph nodes are disrupted in metastatic lymph nodes[J]. *Cell*, 2023, 186(6): 1127-1143.e18. DOI:10.1016/j.cell.2023.02.021.

[收稿日期] 2025-08-12

[修回日期] 2025-11-18

[本文编辑] 黄静怡