http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

肿瘤免疫微环境影响 T 细胞的功能：聚焦 ICB 的局限性和联合治疗方案

雷亚典[1,] 王海燕[2*]
1（青海大学医学院基础医学部 青海西宁 810016）
2（青海大学医学院基础医学部 青海西宁 810016）

摘要 ICB 作为近年来快速崛起的新的免疫治疗方法，在不少患者中起到了持久的反应，但是仍旧有部分患者没有治疗效果，甚至出现免疫不良事件。而免疫检查点阻断（ICB）的疗效不佳，可能和肿瘤免疫微环境（TME）对 T 细胞功能的影响有关。我们探讨了各种 T 细胞的类型，包括 $CD4^+$T 细胞、调节性 T 细胞（Treg）、$CD8^+$T 细胞、组织驻留记忆 T 细胞（TRM）和滤泡辅助性 T 细胞（TFH），以及它们如何影响 ICB 的效果。此外，本文还讨论了 ICB 的局限性，包括疗效低和免疫相关不良事件（irAEs），并探讨联合治疗策略和改善 TME 的新方法。最后，通过探讨未来研究的方向，有望提高 ICB 的疗效和减少毒性。

关键词 免疫检查点抑制;免疫相关不良事件;肿瘤免疫微环境;T 细胞

The Impact of the Tumor Immune Microenvironment on T Cell Function: Focusing on the Limitations of ICB and Combined Treatment Strategies

Yadian Lei[1], Haiyan Wang[2*]
[1Department of Basic Medical Sciences, Qinghai University Medical College, Xining, Qinghai, China]
[2Department of Basic Medical Sciences, Qinghai University Medical College, Xining, Qinghai, China]

Abstract ICB, as a rapidly emerging new immunotherapy treatment in recent years, has achieved lasting responses in many patients, but there are still some patients who do not respond to treatment and even experience immune-related adverse events. The poor efficacy of immune checkpoint blockade (ICB) may be related to the impact of the tumor immune microenvironment (TME) on T cell function. We explored various types of T cells, including CD4+ T cells, regulatory T cells (Treg), CD8+ T cells, tissue-resident memory T cells (TRM), and follicular helper T cells (TFH), as well as how they affect the effectiveness of ICB. In addition, this article discusses the limitations of ICB, including low efficacy and immune-related adverse events (irAEs), and explores combined treatment strategies and new methods to improve the TME. Finally, by exploring future research directions, there is hope to enhance the efficacy of ICB and reduce toxicity.

Key Words Immune Checkpoint Blockade; Immune-related adverse events; Tumor immune microenvironment; T cell

bmr.202412.00083V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

1 引言

免疫检查点阻断（Immune Checkpoint Blockade, ICB）作为癌症治疗的一大突破，已经在多种癌症类型中显示出显著的临床效果。特别是针对那些具有高体细胞突变负荷的肿瘤，如黑色素瘤、非小细胞肺癌和膀胱癌，ICB 疗法能够激发持久的免疫反应[1]。然而，并非所有患者都能从 ICB 治疗中获益，且有效率仅为 20%左右。此外，部分患者在接受 ICB 治疗后出现了免疫相关的不良事件（immune-related adverse events, irAEs）[2]以及肿瘤过度进展的问题[3]。这些研究结果提示，肿瘤免疫微环境（TME）的复杂性是限制 ICB 疗效的关键因素之一。

TME 是一个由多种细胞类型、细胞因子和代谢产物组成的复杂生态系统，它不仅影响肿瘤的发生和发展，还对免疫细胞的浸润和功能产生深远影响。在 TME 中，T 细胞扮演着核心角色，它们的功能状态直接关系到 ICB 治疗的成功与否。TME 中的 T 细胞可以表现出不同的表型和功能状态，包括调节性 T 细胞（Treg）的聚集、$CD8^+$T 细胞的耗竭、TRM 细胞的积聚以及 TFH 细胞的作用，这些都与 ICB 的疗效密切相关。

2 肿瘤微环境（TME）的概述

肿瘤微环境（TME）是由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、细胞外基质以及多种可溶性因子和代谢产物组成的复杂网络。TME 不仅为肿瘤提供了生存和增殖的物理空间，还通过与免疫细胞的相互作用影响肿瘤的免疫逃逸和治疗响应。在 TME 中，T 细胞的浸润和功能状态是影响 ICB 疗效的关键因素。

TME 中的 T 细胞主要包括 $CD4^+$和 $CD8^+$T 细胞，它们在抗肿瘤免疫反应中扮演着不同的角色。$CD4^+$T 细胞可以分化为多种亚群，包括辅助性 T 细胞（Th）、调节性 T 细胞（Treg）[4]和滤泡辅助性 T 细胞（TFH）。$CD8^+$T 细胞则是主要的细胞毒性 T 细胞，直接参与对肿瘤细胞的杀伤。在 TME 中，$CD8^+$T 细胞的功能障碍和耗竭是导致 ICB 疗效受限的主要原因之一[5]。

同时免疫检查点可以使肿瘤产生对免疫的耐受，以此逃避免疫监视[6][7]。由于 T 细胞表面的免疫检查点比如 PD-1、CTLA-4 的表达[8][9][10]，所以造成 T 细胞的免疫功能被抑制[6][11]，ICB 的运用能恢复 T 细胞的功能，进而调节 TME 从免疫抑制向免疫激活的状态调整。目前的 ICI 有 FDA 最早批准上市的 CTLA-4[6]，以及 PD-1/PD-L1、LAG3、TIM3，还有下一代免疫检查点 LAG3 的新兴配体 FGL1（Fibrinogen-like protein 1）[12]。

但 ICB 目前的有效率并不高，仅仅只有 20%，甚至还有部分人群出现免疫不良事件。究其原因和 TME 有不可分割的关系，比如 TME 环境是“冷”表型的一些癌症。本文聚焦 ICB 有效率不高，导致其治疗效果局限的原因，以及和 ICB 联合运用的一些新的策略。

3 肿瘤免疫微环境对 T 细胞的影响

按照前面所述，$CD4^+$T 细胞可以分化为多种亚群，包括辅助性 T 细胞（Th）、调节性 T 细胞（Treg）和滤泡辅助性 T 细胞（TFH），这些亚群在肿瘤免疫微环境中通过不同的机制影响肿瘤的发生和发展[13]。

肿瘤浸润调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cell，Treg)是 CD4+T 细胞的一个主要亚群，它们通过分泌免疫抑制性细胞因子如 IL-10 和 TGF-β 来促进免疫抑制免疫微环境[14]。但在肿瘤免疫微环境中，Treg 可以抑制特异性肿瘤抗原效应 T 细胞，具有高度抑制性，可以上调免疫检查点，并在细胞表面表达特异性标记分子比如白介素-1 受体 2（IL1R2）、程序性死亡配体-1（PD-L1）、程序性死亡配体-2（PD-L2）、和 CCK8 趋化因子[15]。Treg 细胞通过限制 IL-2 的可用性来抑制 T 细

bmr.202412.00083V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

胞反应，并可能通过抗体依赖性细胞毒性消耗 CTLA-4，从而在肿瘤微环境中耗尽 Treg 细胞，增加 Teff/Treg 比例，并与增强肿瘤微环境中 CD8 和 CD4 细胞的效应表型相关[16]。 肿瘤微环境也可以将效应 $CD4^+$T 细胞转化为 Treg 或促进初始 $CD4^+$T 细胞向诱导 Treg 的分化，进一步抑制抗肿瘤免疫[14]。

辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）是 $CD4^+$T 细胞分化的效应表型，辅助其他免疫细胞活化[17]。生理状态下，机体内的 Th 细胞亚群保持动态平衡，维持正常免疫调节功能。在肿瘤微环境中，在 Th1 主导的肿瘤微环境中，肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的成熟和激活受到影响。在免疫治疗小鼠模型中，Th1 极化导致肿瘤退缩，并且与 T 细胞免疫反应增强相关。然而，这种极化也增强了 TAMs 的免疫抑制活性，表现为 TAMs 数量增加、成熟被抑制，以及一氧化氮合酶（iNOS）和精氨酸酶 I 表达增加，提示 TAMs 表现出类似骨髓源抑制细胞（MDSCs）的免疫抑制功能[18]。Th17 细胞表现出环境依赖性效应功能，对肿瘤进展发挥双重作用，可以促进或抑制肿瘤生长。不同的分子信号调节 Th17 细胞的增殖、分化、代谢重编程和表型转换[19]。

滤泡辅助性 T 细胞（T follicular helper cells，TFH）最初被认为是在二级淋巴组织生发中心指导 B 细胞成熟和抗体生成的关键因素。在 TME 中的作用日益受到关注，TFH 细胞通过分泌 IL-21 等细胞因子，对 CD8+T 细胞的激活和维持具有重要作用[20]。然而，TFH 细胞的异常活化也可能导致免疫耐受和肿瘤免疫逃逸，也可能通过促进调节性 T 细胞（Tregs）在肿瘤微环境中的招募和激活，从而抑制效应 T 细胞功能，降低对肿瘤的免疫反应效果[21]。

同样，TME 对 $CD8^+$T 细胞的代谢、激活等功能也具有重要影响。比如例如，谷氨酰胺阻断可以诱导不同的代谢程序，克服肿瘤免疫逃逸[22]，此外，离子免疫抑制在肿瘤微环境中限制了 T 细胞效应功能[22]。特定 microRNAs（miRNAs）在调节 $CD8^+$T 细胞功能中起着关键作用，其表达的失调可能导致 $CD8^+$T 细胞耗竭和免疫逃逸，阻碍抗肿瘤免疫[23]。例如，miR-105-5p 通过直接靶向 PD-L1 的 3'UTR 来下调 PD-L1 表达，从而促进 CD8+ T 细胞的激活[23]。

组织驻留记忆 T 细胞（Tissue-resident memory T，TRM），是近年来新提出的分化更完全的以 CD103 或 CD69 或 CD49a 为细胞表面表型的记忆性 T 细胞亚群[24]。在实体肿瘤中的积聚与肿瘤的免疫监视和免疫逃逸有关。TRM 细胞具有长期驻留和快速响应的特性，它们在肿瘤微环境中的积累可能与肿瘤的局部控制和复发有关[25]。TRM 细胞可能通过直接杀死肿瘤细胞（通过释放穿孔素和 GzmB）和间接通过释放细胞因子（如 IFN-γ, IL-2, 和 TNF-α）促进 DCs、T 和 B 细胞以及自然杀伤细胞的浸润，间接增强抗肿瘤免疫[26]。TRM 细胞可能对免疫检查点阻断有响应，因为它们可能表达免疫检查点蛋白。

4 改善肿瘤免疫微环境提高 ICB 治疗效果

近年来单细胞转录组、空间转录组、表观遗传分析、TCR 库、肿瘤免疫分析、CRISPR、肿瘤类器官等技术的发展，将会更利于未来肿瘤免疫微环境中各种 T 细胞功能的解析，从而提高 ICB 的治疗效果。

当然，除去综上 T 细胞效应功能不足导致 ICB 治疗效果差的原因外，还有高肿瘤突变负荷产生肿瘤新抗原，由于表观遗传学沉默抗原呈递基因导致 MHC-1 表达的丢失，IFNγ/JAK/STAT、WNT/β-catenin、PTEN/PI3K 和 RAS 等内在致癌信号通路驱动恶性进展，上皮-间充质转化等都可能使得 ICB 治疗效果不佳[27]。

目前也有不少 ICB 联合治疗研究。比如使用由药物组成的纳米颗粒晶体（Ali-

bmr.202412.00083V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Rux）可以促进抗原呈递细胞的更强活化，增强抗肿瘤免疫监视[28]；1 型常规树突状细胞（cDC1）能有效激活 CD8+T 细胞，通过重编程肿瘤细胞与免疫检查点阻断（ICB）疗法联合使用时，能够增强免疫治疗效果[29]；以及甘露糖促进 β-catenin 的 O-GlcNAc 糖基化，重塑 T 细胞分化，增强抗肿瘤免疫可以提供新的联合疗法思路[30]。

5 总结和展望

诚然，免疫检查点抑制（ICB）的治疗方案问世，对体细胞突变率较高的肿瘤有很好的效果，但是除去反应本就低下的人群，还有肿瘤人群异质性较强的原因，ICB 的治疗效果并不理想，甚至出现免疫相关的不良事件以及细胞因子风暴。同时我们进一步通过探究肿瘤免疫微环境下各类 T 细胞功能的变化可能导致 ICB 治疗效果不佳的原因。结合目前新的技术未来有望更深层次地剖析肿瘤免疫微环境影响 T 细胞的复杂功能与机制，进一步通过联合治疗的方案，改善肿瘤免疫微环境，恢复 T 细胞功能的思路，使得 ICB 的治疗效果在未来更佳。

参考文献：

[1] ZHANG Y, ZHANG Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2020, 17(8): 807-821.

[2] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378(2): 158-168.

[3] XJ H, A A, YN X, 等. Hyperprogression: A novel response pattern under immunotherapy[J/OL]. Clinical and translational medicine, 2020, 10(5)[2022-10-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997401/.

[4] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L, 等. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. Nature Medicine, 2004, 10(9): 942-949.

[5] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer[J]. Annual Review of Immunology, 2019, 37(1): 457-495.

[6] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nature Reviews. Cancer, 2012, 12(4): 252-264.

[7] IWAI Y, ISHIDA M, TANAKA Y, 等. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(19): 12293-12297.

[8] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, 等. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. The EMBO journal, 1992, 11(11): 3887-3895.

[9] PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells | Journal of Experimental Medicine | Rockefeller University Press[EB/OL]. (2022-10-15)[2022-10-15]. https://rupress.org/jem/article/206/13/3015/40811/PD-L1-regulates-the-development-maintenance-and.

bmr.202412.00083V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[10] CHAMBERS C A, KUHNS M S, EGEN J G, 等. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy[J]. Annual Review of Immunology, 2001, 19: 565-594.

[11] AGATA Y, KAWASAKI A, NISHIMURA H, 等. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes[J]. International Immunology, 1996, 8(5): 765-772.

[12] QIAN W, ZHAO M, WANG R, 等. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2021, 14(1): 147.

[13] CD4+ T cells in cancer | nature cancer[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.nature.com/articles/s43018-023-00521-2.

[14] Revisiting the role of CD4+ T cells in cancer immunotherapy—new insights into old paradigms | cancer gene therapy[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.nature.com/articles/s41417-020-0183-x.

[15] DE SIMONE M, ARRIGONI A, ROSSETTI G, 等. Transcriptional Landscape of Human Tissue Lymphocytes Unveils Uniqueness of Tumor-Infiltrating T Regulatory Cells[J]. Immunity, 2016, 45(5): 1135-1147.

[16] The future of cancer immunotherapy: Microenvironment-targeting combinations | cell research[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.nature.com/articles/s41422-020-0337-2.

[17] 肿瘤浸润 t 淋巴细胞代谢重编程与免疫耐药的研究进展[EB/OL]. [2024-12-31]. http://www.cjco.cn/article/doi/10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240439?viewType=HTML.

[18] NONAKA K, SAIO M, UMEMURA N, 等. Th1 polarization in the tumor microenvironment upregulates the myeloid-derived suppressor-like function of macrophages[J]. Cellular Immunology, 2021, 369: 104437.

[19] XING J, MAN C, LIU Y, 等. Factors impacting the benefits and pathogenicity of Th17 cells in the tumor microenvironment[J/OL]. Frontiers in Immunology, 2023, 14[2024-12-31]. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1224269/full.

[20] Tfh-cell-derived interleukin 21 sustains effector CD8+ T cell responses during chronic viral infection - PubMed[EB/OL]. (2022-10-14)[2022-10-15]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35216666/.

[21] YAQUB M, PATHAN M S, DEV S, 等. Tfh cells potential dual role in cancer: A perspective[J]. Heliyon, 2024, 10(19): e37502.

[22] NaCl enhances CD8+ T cell effector functions in cancer immunotherapy | nature immunology[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.nature.com/articles/s41590-024-01923-9.

[23] Unraveling the interplay of CD8 + T cells and microRNA signaling in cancer: Implications for immune dysfunction and therapeutic approaches | journal of translational medicine | full text[EB/OL]. [2024-12-31]. https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05963-5.

[24] KITAKAZE M, UEMURA M, HARA T, 等. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer[J]. British Journal of Cancer, 2023, 128(10): 1828-1837.

[25] PARK S L, GEBHARDT T, MACKAY L K. Tissue-Resident Memory T Cells in Cancer Immunosurveillance[J]. Trends in Immunology, 2019, 40(8): 735-747.

[26] OKŁA K, FARBER D L, ZOU W. Tissue-resident memory T cells in tumor immunity and immunotherapy[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(4): e20201605.

[27] Current trends in sensitizing immune checkpoint inhibitors for cancer treatment | molecular cancer | full text[EB/OL]. [2024-12-31]. https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-024-02179-5.

[28] Reprogramming cellular senescence in the tumor microenvironment augments cancer immunotherapy through multifunctional nanocrystals | science advances[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adp7022.

bmr.202412.00083V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202412.00083
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[29] In vivo dendritic cell reprogramming for cancer immunotherapy | science[EB/OL]. [2024-12-31]. https://www.science.org/doi/10.1126/science.adn9083.

[30] QIU Y, SU Y, XIE E, 等. Mannose metabolism reshapes T cell differentiation to enhance anti-tumor immunity[J/OL]. Cancer Cell, 2024, 0(0)[2024-12-31]. https://www.cell.com/cancer-cell/abstract/S1535-6108(24)00438-0.

bmr.202412.00083V1