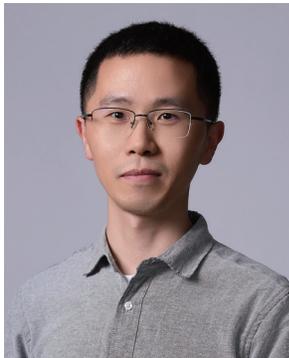


· 实验室介绍 ·



周培培博士, 2024年起任广州实验室基础研究部研究员和广州医科大学呼吸疾病全国重点实验室特聘教授, 获得国家级重大青年人才项目支持。长期从事免疫学的研究工作, 课题组聚焦肺部免疫细胞在呼吸系统疾病中的分化发育、功能调控及分子机制, 研究对象包括肺癌和病毒性肺部感染等疾病, 同时, 积极推动相关研究成果的临床转化与应用, 致力于为呼吸系统疾病的免疫干预策略提供理论基础与技术支撑。

CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中的功能调控机制及治疗潜力的研究进展

郑玉叶[#] 段思琦[#] 周培培^{*}

(广州实验室, 广州医科大学, 广州 510000)

摘要 肺部作为机体免疫防御的前沿屏障, 其免疫系统在先天与适应性免疫协同下维持稳态并抵御外源入侵。CD8⁺ T细胞作为适应性免疫的核心效应细胞, 在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中均发挥关键作用。在急性病毒感染中, CD8⁺ T细胞通过细胞毒性作用、细胞因子分泌及记忆形成, 有效清除病原体并建立长期保护; 而在慢性感染或肿瘤微环境中, 持续抗原刺激及代谢限制等因素可导致CD8⁺ T细胞功能耗竭, 表现为效应功能下降和抑制性受体表达水平升高。近年来, 关于代谢重编程、免疫检查点通路及表观遗传调控在CD8⁺ T细胞命运决定与功能维持中的研究不断深入, 揭示了多层次的免疫调控网络。结合该实验室的相关研究, 该文将系统综述CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中的功能特征及调控机制, 并探讨其在免疫治疗中的潜在应用与研究前景。

关键词 CD8⁺ T细胞; 肺部病毒感染; 肺癌; T细胞耗竭

Pulmonary CD8⁺ T Cells in Viral Infection and Cancer: Research Progress on Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities

收稿日期: 2025-10-16

接受日期: 2026-11-26

广州实验室项目(批准号: GZNL2025C01038)、国家自然科学基金面上项目(批准号: NSFC82572098)和科技部青年人才项目(批准号: HJJH2025-2027)资助的课题

[#]共同第一作者

^{*}通信作者。E-mail: zhou_peipei@gzlab.ac.cn

Received: October 16, 2025

Accepted: November 26, 2025

This work was supported by the Guangzhou Laboratory Project (Grant No.GZNL2025C01038), the General Program of the National Natural Science Foundation of China (Grant No.NSFC82572098), and the Ministry of Science and Technology Youth Talent Program (Grant No.HJJH2025-2027)

[#]These authors contributed equally to this work

^{*}Corresponding author. E-mail: zhou_peipei@gzlab.ac.cn

ZHENG Yuye[#], DUAN Siqu[#], ZHOU Peipei^{*}

(Guangzhou Laboratory, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China)

Abstract As the frontline barrier of host immune defense, the lung maintains immune homeostasis and protects against external invasion through the coordinated actions of innate and adaptive immunity. Among adaptive immune cells, CD8⁺ T cells serve as central effector cells, playing pivotal roles in both antiviral and antitumor immune responses within the pulmonary environment. During acute viral infection, CD8⁺ T cells eliminate pathogens and establish long-term protection through cytotoxic activity, cytokine secretion, and memory formation. In contrast, under chronic infection or within the tumor microenvironment, persistent antigen stimulation and metabolic constraints drive CD8⁺ T cell exhaustion, characterized by impaired effector functions and elevated expression of inhibitory receptors. Recent advances in metabolic reprogramming, immune checkpoint signaling, and epigenetic regulation have expanded this team's understanding of the multilayered regulatory networks governing CD8⁺ T cell fate and functionality. With this team's relevant studies, this review systematically summarizes the functional characteristics and regulatory mechanisms of pulmonary CD8⁺ T cells in antiviral and antitumor immunity, and discusses their therapeutic potential and future research directions in immunotherapy.

Keywords CD8⁺ T cells; pulmonary virus infection; lung cancer; T cell exhaustion

肺部病毒感染和肺部肿瘤是当今全球范围内造成高发病率和高死亡率的主要公共卫生问题。尽管疫苗接种、抗病毒药物与免疫治疗策略不断发展,但个体对病毒感染或肿瘤的免疫应答仍表现出显著差异,疾病的发展与结局由宿主免疫反应效果所决定^[1]。其中,适应性免疫尤其是CD8⁺ T细胞的反应强度与持久性,是决定宿主能否有效控制病毒感染及限制肿瘤发展的关键因素^[2]。

近年来,随着单细胞组学、CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeats)筛选及多组学整合分析等技术的发展,CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中的功能及调控机制被系统揭示。深入理解这些机制,不仅有助于阐明机体对呼吸道病原体及肿瘤的免疫防御规律,也为精准免疫治疗策略的开发提供重要理论基础。本文将围绕CD8⁺ T细胞在抗病毒感染和抗肿瘤免疫中的功能及调控系统论述。首先,针对新发及再发呼吸道传染病所带来的公共卫生挑战,重点探讨CD8⁺ T细胞在抗病毒感染中的多维度调控机制,包括效应功能、记忆形成、组织驻留特性及代谢与免疫信号通路的分子基础。其次,分析肺癌肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的特征,阐述CD8⁺ T细胞在其中的分化状态、功能障碍及潜在干预靶点,以加深对肺癌免疫逃逸机制的理解。最后,综述肺部免疫治疗的发展趋势,涵盖代谢调控、免疫检查点阻

断、表观遗传干预及新型递药策略等方面,以期为肺部感染与肿瘤的免疫干预研究提供理论参考与临床转化思路。

1 肺部免疫环境与CD8⁺ T细胞的功能背景

1.1 肺部免疫反应概述

肺部作为维持机体气体交换与代谢稳态的关键器官,不仅持续为机体提供必需的氧气,支持细胞的氧化代谢,还承担抵御外源病原体入侵的重要使命。这一特殊生理环境促使肺部形成由先天免疫和适应性免疫共同构成的多层次免疫体系,以保障免疫稳态并实现有效防御功能^[3](图1)。

在先天免疫阶段,多种免疫细胞,如肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)、中性粒细胞、单核细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、先天样T细胞(innate-like T cell, ILC)和树突状细胞(dendritic cell, DC)等协同构成肺部的第一道屏障。其中,AM常驻于肺泡腔内,在稳态条件下负责清除细胞碎片并回收肺表面活性物质^[4];在感染过程或肿瘤发生时,AMs可以通过吞噬抗原,并分泌白介素-12(interleukin-12, IL-12)等细胞因子,激活适应性免疫反应^[5]。中性粒细胞是最早响应肺部感染的细胞群体之一,通过吞噬、脱颗粒释放杀菌蛋白以及产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)物质等机制清除病原体^[6-7]。单核细胞在炎症信号作用下被招

募至肺部,发挥吞噬、ROS生成及促炎细胞因子分泌等作用。NK细胞主要通过分泌颗粒酶(granzyme, Gzm)、穿孔素(perforin, PFN)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体,诱导受感染细胞和肿瘤细胞凋亡^[8]。ILCs的T细胞受体(T cell receptor, TCR)虽然多样性有限,但可以通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)或细胞因子以非抗原依赖的方式被激活,参与早期防御^[9]。DCs则作为先天免疫和适应性免疫中的桥梁,通过捕获与加工抗原,经主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子呈递抗原肽,激活初始T细胞的活化和分化^[10]。

在适应性免疫阶段,抗原特异性淋巴细胞通过精确分工与协同作用实现高效防御,其主要组成有CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞和B细胞等。CD4⁺辅助性T细胞(T helper, Th)通过分泌细胞因子协调免疫反应,其中Th1细胞主要增强抗病毒和抗胞内菌免疫^[11],Th2细胞促进抗寄生虫免疫^[12],Th17细胞参与黏膜免疫^[13],而滤泡辅助性T细胞(T follicular helper,

Tfh)则促进B细胞分化和抗体产生^[14]。CD8⁺细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc)可通过释放PFN和Gzm直接清除受感染的细胞或肿瘤细胞^[15]。B细胞通过分泌抗体中和病原体、激活补体系统并介导调理吞噬作用,同时作为抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)激活T细胞应答^[16]。此外,组织驻留淋巴细胞如组织驻留记忆T(tissue-resident memory T, Trm)细胞和组织驻留B细胞则提供局部持久免疫记忆,使机体在二次感染时能快速应答^[17-18]。

综上,肺部免疫微环境通过先天免疫的快速响应和适应性免疫的特异杀伤,共同构建了一个多层次、高效协作的防御网络,保障机体呼吸道的稳态和免疫安全。

1.2 肺部疾病的免疫挑战: CD8⁺ T细胞在抗病毒与抗肿瘤中的双重角色

肺部作为外界病原体入侵的主要门户,在病毒感染与肿瘤发生过程中均面临显著的免疫挑战。近百年来,呼吸道病毒感染频繁发生并在全球范围内

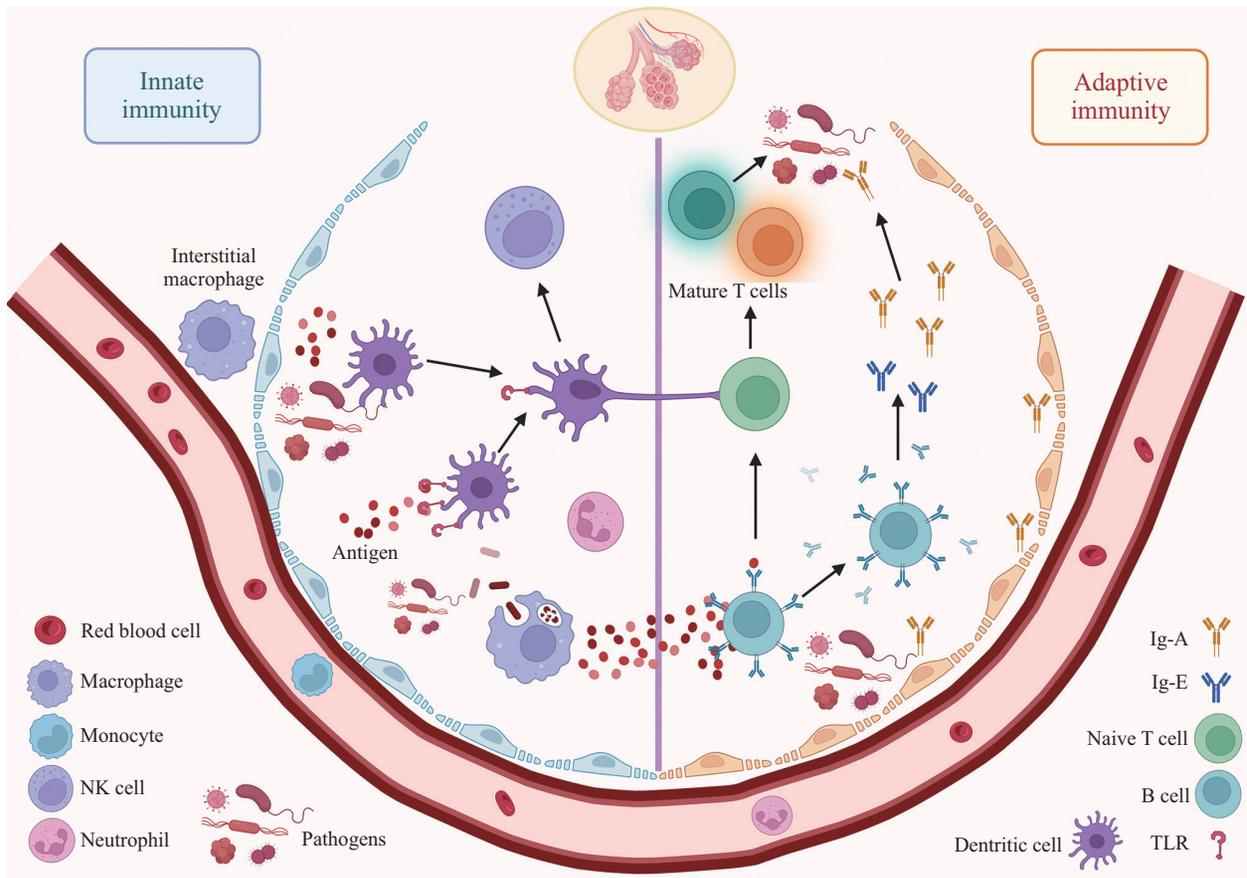


图1 肺部先天性免疫与适应性免疫的主要组成部分(通过BioRender平台绘制)

Fig.1 The primary components of innate and adaptive immune systems in the lungs (created with BioRender)

流行, 严重危害人类健康, 造成公共卫生体系的严重负担。自1918年西班牙流感以来, 流感病毒已引发四次大流行, 其频繁突变和季节性流行等特征, 使其成为约10%肺炎病例的主要诱因^[19]。流感不仅是常见的上呼吸道感染, 对于高危人群(如老年人、婴幼儿、孕妇和基础疾病患者等)可能迅速进展为重症, 甚至导致死亡^[20]。自2019年底新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引发的全球大流行进一步凸显了呼吸道病毒对宿主免疫系统的挑战。尽管绝大部分患者在急性期后康复, 但仍有部分个体在感染后数周或数月持续出现“长新冠”(long COVID)症状, 不仅影响患者的生活质量, 也给公共卫生系统带来了新挑战^[21]。

除流感病毒和新冠病毒外, 呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)在婴幼儿、老年人和免疫受损或有基础疾病者中, 也可能导致支气管炎、肺炎和气道阻塞等疾病。鼻病毒(rhinovirus, RV)和人类偏肺病毒(human metapneumovirus, hMPV)通常仅引起轻症感冒, 但在特定人群中仍可能导致支气管炎、肺炎等下呼吸道症状加重^[22]。

多种病毒感染模型及人群队列研究表明, 病毒感染的恢复速度与早期CD8⁺ T细胞应答水平密切相关^[23]。在感染早期, 病毒特异性CD8⁺ T细胞的快速有效扩增是机体控制病毒复制、清除感染细胞并防止病情进展为重症的关键免疫屏障^[24]。然而, 在重症感染中, 细胞因子风暴往往成为致命因素, 导致严重的肺部和全身组织损伤^[25]。在这种高炎症状态下, CD8⁺ T细胞可能因免疫调控失衡被抑制或耗竭, 也可能异常激活, 引发旁系损伤^[26]。因此, 深入解析肺部病毒感染过程中CD8⁺ T细胞的功能分化与调控机制, 对于理解病毒性肺部感染疾病的进展和制定有效的免疫干预策略具有重要意义。

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 具有高发病率和高死亡率的特点^[27]。与急性感染不同, 肺部肿瘤的发展过程缓慢且更具隐蔽性, 患者多在中晚期才被确诊, 治疗窗口有限, 预后较差^[28]。肺癌TME具有复杂而动态的免疫特征, 不仅包含肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞, 还富含免疫抑制性细胞因子和代谢信号, 这些因素共同塑造了一个免疫抑制的生态体系^[28-29]。CD8⁺ T细胞作为机体清除肿瘤细胞的主要效应细胞, 其在肺癌TME中的功能障碍是肺癌免疫治疗面临的主要挑战^[30]。因此,

深入理解肺癌TME的免疫调控网络及其对CD8⁺ T细胞的调控机制, 是优化免疫治疗策略、提升肺癌治疗效果的关键。

虽然呼吸道病毒感染和肺部肿瘤在病因、发生条件与免疫压力性质上存在显著差异, 但它们在宿主免疫应答中特别是CD8⁺ T细胞调控方面呈现高度一致的生物学逻辑。两类疾病均在肺部这一免疫敏感但组织脆弱的环境中发生, 因此均依赖CD8⁺ T细胞的精准反应来维持病毒或肿瘤清除与组织免疫稳态之间的平衡。

此外, 肺部组织特有的不稳定营养供应与上皮屏障压力等因素, 为病毒感染与肿瘤中的CD8⁺ T细胞带来相似的代谢挑战。例如, 病毒诱导的高炎症会造成葡萄糖消耗和组织缺氧, 而肿瘤微环境中的代谢竞争同样限制CD8⁺ T细胞的效应功能^[31]。这些共同代谢压力使得肺部抗病毒和抗肿瘤的T细胞调控框架在机制上高度重叠。

总体而言, T细胞通过抗原识别、效应功能和免疫调控等多层机制, 在抗病毒和抗肿瘤免疫中发挥协同作用。在肺部免疫调控网络中, CD8⁺ T细胞承担着识别并清除受感染细胞或癌变细胞的核心任务, 其活化、分化及功能维持受到抗原刺激、炎症信号、代谢环境及组织微环境细胞互作的多层次调控。

2 CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染免疫中的功能及调控机制

2.1 CD8⁺ T细胞在肺部的效应及记忆功能

在肺部病毒感染发生时, DC和AM会通过PRRs识别并摄取抗原, 经加工后通过交叉呈递途径递呈抗原。激活的DCs沿淋巴管从受感染部位迁移至区域引流淋巴结, 向初始T细胞展示MHC分子-抗原肽复合物(peptide-major histocompatibility complex, pMHC), 并提供共刺激信号与炎性细胞因子, 诱导肺部T细胞活化。初始CD4⁺ T细胞识别MHC-II抗原肽复合物, 而初始CD8⁺ T细胞识别MHC-I抗原肽复合物。肺部T细胞在抗原信号、共刺激信号和细胞因子信号三重刺激下, 向病变区域迁移、发生克隆扩增并向效应细胞或记忆细胞分化, 获得细胞毒性、免疫调节或免疫记忆功能^[32]。根据细胞表面标记的不同, T细胞可分为多种类型, 包括CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞以及一些非常规T细胞(如 $\gamma\delta$ T细胞等), 它们在抗病

毒免疫中发挥不同作用。

其中, CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒过程中发挥直接杀伤作用。其效应机制主要包括: (1) 颗粒胞吐途径, PFN在靶细胞膜上形成孔道, 协助Gzm进入细胞并激活凋亡信号通路^[33]; (2) 死亡受体途径, Fas配体(Fas-ligand, FasL)与靶细胞表面的Fas受体结合, 直接诱导细胞凋亡^[34]。肺部的CD8⁺ T细胞还可以分泌IFN- γ 等细胞因子激活其他免疫细胞形成协同防御网络来抑制病毒复制^[35-36]。临床研究显示, 儿童感染RSV、RV、甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)或冠状病毒(coronavirus, CoV)后, 其气道洗出液中的CD8⁺ T细胞中激活标志物CD38、人白细胞抗原DR及增殖标志物Ki-67的表达水平显著升高, 同时伴随GzmB和PFN等效应分子的显著上调^[22]及细胞因子IFN- γ 、TNF- α 和IL-2的分泌^[37-38](图2)。

肺部病毒清除后, 大多数效应性CD8⁺ T细胞会在收缩期被清除, 但仍有部分病毒特异性CD8⁺ T细胞留存在宿主体内, 分化为记忆细胞亚群, 为机体提供长期免疫保护。再次感染后, 肺部的记忆CD8⁺ T细胞可迅速扩增产生IFN- γ 和TNF- α 等效应细胞因子^[39], 同时高水平表达CD11a, 并产生GzmB等细胞溶解分子^[40]。肺部的CD8⁺ T细胞形成记忆细胞的过程

部分受到炎症趋化因子信号调控^[41]。研究表明, IAV感染后, CXCR3缺陷或CXCR3与趋化因子受体5(chemotactic cytokine receptor 5, CCR5)双缺陷小鼠的记忆CD8⁺ T细胞数量显著增加, 提示CXCR3和CCR5的趋化因子信号在T细胞记忆形成过程中具有关键作用^[41-42]。

根据激活标志物CD45RA和淋巴归巢受体CCR7的表达情况, 人类记忆性CD8⁺ T细胞可分为四种主要亚群: (1) 初始型(CD45RA⁺CCR7⁺); (2) 中央记忆型(central memory T cell, Tcm; CD45RA⁻CCR7⁺); (3) 效应记忆型(effector memory T cell, Tem; CD45RA⁻CCR7⁻); (4) 终末分化效应记忆型(terminally differentiated effector memory T cell, Temra; CD45RA⁺CCR7⁻)^[43]。其中, Tcm主要定位于次级淋巴器官, 具备“干性”特征, 高表达TCF1, 保持较长寿命, 具有良好增殖能力和再激活能力, 可以快速扩增生成效应细胞以应对再感染。Tem则迁移至外周组织, 不再表达CCR7和CD62L, 具备较快的效应功能, 可迅速产生细胞因子及杀伤分子, 在再次感染时迅速发挥效应功能。Temra是重新表达CD45RA的Tem亚群, 其增殖和效应功能降低, 被认为是终末分化细胞。人类病毒特异性记忆CD8⁺ T细胞群通常由外周

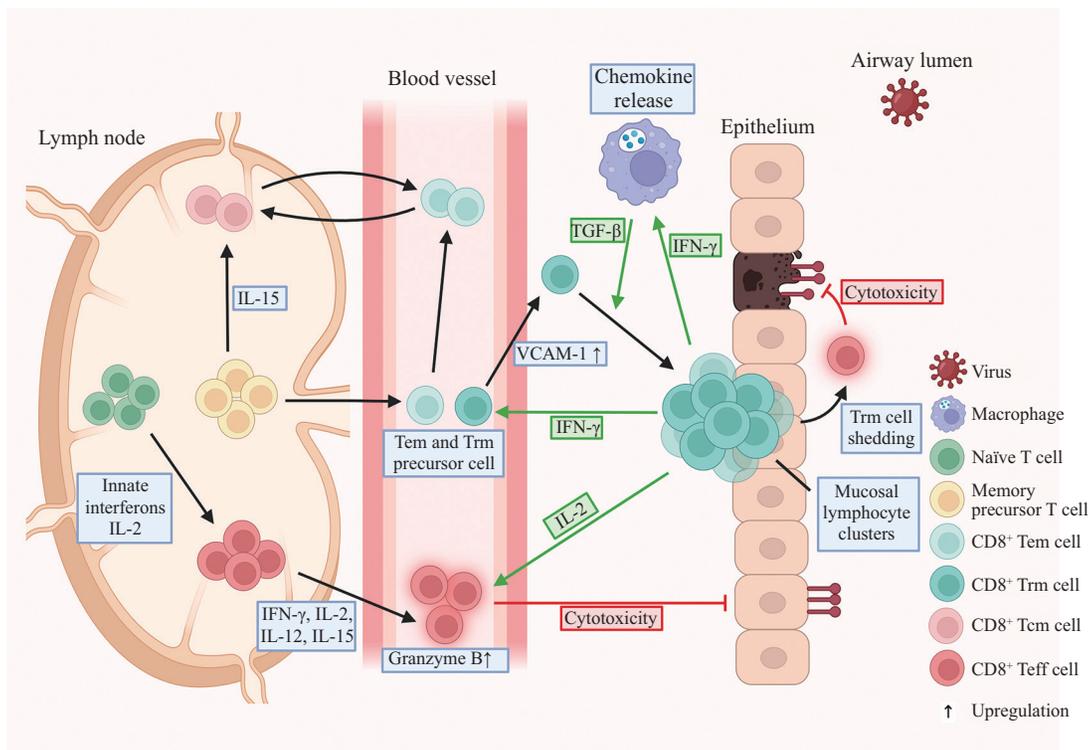


图2 CD8⁺ T细胞的不同亚群在肺部抗病毒过程中的主要功能(通过BioRender平台绘制)

Fig.2 The main functions of different pulmonary CD8⁺ T cells subsets in the antiviral process (created with BioRender)

血中Tem和Temra组成^[44]。

此外,部分CD8⁺T细胞在肺部会形成Trm细胞亚群^[45],主要分布于气道和间质,其CD103、CD69、CCR7、CD62L及鞘氨醇-1-磷酸受体1的表达水平均降低^[46]。Trm细胞能够通过分泌IFN- γ 和TNF- α 等细胞因子及直接细胞毒作用,执行局部免疫监视和抗病原体功能^[47]。研究表明,小鼠感染RSV或IAV后,肺和气道均会被诱导产生Trm细胞,表达典型标志物CD69和CD103,有助于其迁移并滞留于肺组织中^[45,48]。在人类肺组织切片中也检测到表达CD69的IAV特异性Trm,而在脾脏中未发现此细胞群^[45];在人类支气管肺泡灌洗液中也鉴定出共表达CD69和CD103的RSV特异性Trm,但在外周血中未检测到^[38]。在继发病毒感染时,Trm细胞可诱导DCs成熟,募集循环T细胞、B细胞和NK细胞并迅速产生抗病毒细胞因子IFN- γ ^[49],构成抵御呼吸道病毒再次感染的关键防线。

2.2 CD8⁺T细胞在肺部抗病毒感染功能的多维度调控机制

在肺部病毒感染环境中,CD8⁺T细胞功能受到代谢、信号因子与细胞互作等多重因素的精密调控。

在炎症或感染状态下,局部组织对葡萄糖的大量消耗可限制CD8⁺T细胞糖酵解途径,削弱其能量代谢与效应功能^[31]。在肥胖或代谢紊乱的动物模型中发现,肺部CD8⁺T细胞的氧化代谢和糖酵解均受到抑制,例如在IAV感染的肥胖小鼠模型中,肺部的CD8⁺T细胞的基线耗氧率和细胞外酸化率均降低,同时IFN- γ 和GzmB的表达量也减少^[50]。此外,尽管目前关于病毒感染期间氨基酸代谢(如精氨酸、色氨酸)和乳酸代谢对CD8⁺T细胞影响的研究较少,但在更广泛的病毒免疫学和肿瘤免疫学领域,这些代谢途径的调控已被证实在T细胞功能维持中具有重要作用,提示其在肺部环境中同样可能发挥关键作用。

免疫抑制性细胞及分子同样调节CD8⁺T细胞的功能。肺组织中的Treg、AM、抑制性DC和肺上皮细胞可分泌多种免疫抑制因子,包括IL-10、TGF- β 、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO)、精氨酸酶1以及其他代谢抑制物,形成局部免疫抑制微环境^[51]。PD-1/PD-L1在抑制CD8⁺T细胞功能方面发挥重要作用^[36]。在呼吸道感染过程中,上皮细胞和APC表面的PD-L1表达上调,

成为抑制T细胞功能的关键途径之一^[52-54];此外,临床研究发现,在呼吸道病毒感染(如H1N1流感、RSV和HMPV)患者肺组织和外周血样本中PD-1/PD-L1表达上调,可能抑制CD8⁺T细胞产生IFN- γ 、IL-2和GzmB等效应分子^[55]。

如今,越来越多的研究表明,CD8⁺Trm在肺部抗病毒感染中具有独特作用,而且受到多种维度的调控。RUNX3-TGF- β 轴是肺Trm形成的核心调控路径。RUNX3促进组织滞留基因(如ITGAE)的表达,并抑制循环相关基因(如SIPRI、KLF2)的表达。TGF- β 信号通过SMAD途径进一步稳定CD103的表达,同时抑制EOMES、T-bet等效应转录因子的表达,以形成驻留记忆表型^[56]。

同时,局部微环境与组织信号也会介导肺特异性调控机制,例如肺泡上皮通过表达上皮钙黏蛋白与CD103结合,稳定Trm定位^[57]。在感染后早期,IFN- γ 、IL-12促进Trm的生成;但持续高炎症状态(如重症流感或SARS-CoV-2感染)可导致Trm凋亡与功能耗竭^[58],而且肺泡区域氧张力高但营养供应波动大,这种环境对Trm的代谢适应性构成挑战,使其较其他组织更易衰退^[59]。

此外,NF- κ B信号通路在CD8⁺T细胞记忆命运决定中发挥关键作用。在流感感染中,NF- κ B信号通路(通过IKK2/NF- κ B轴)通过上调存活因子(如Bcl-2和CD122)的表达参与调控Trm的存活与维持;然而,若在细胞收缩期过早激活NF- κ B信号,则会干扰Trm细胞的正常分化^[60]。

因此,CD8⁺T细胞在肺部感染中的效应与记忆功能由代谢限制、免疫抑制因子及信号网络多层调控,共同决定抗病毒免疫应答的质量与持久性。

3 肺癌肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的功能与调控

3.1 肺癌TME的免疫抑制景观

肺癌主要包括两种组织学亚型:小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),其中NSCLC约占85%^[61]。携带EGFR、ALK、ROS1、RET等驱动基因突变的NSCLC通常表现为“冷肿瘤”特征,小鼠模型中的路易斯肺癌(Lewis lung carcinoma, LLC)也属于免疫学上的“冷肿瘤”,这类肿瘤通常表现为CD8⁺T细胞被限制于肿瘤边缘、肿瘤突变负荷(tumor mu-

tational burden, TMB)低、MHC-I类分子表达不足、PD-L1水平低,对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗反应差^[62]。而KRAS突变(尤其是KRAS G12C)的NSCLC常与吸烟相关,具有较高TMB和PD-L1表达水平,免疫微环境相对更“热”,对免疫治疗反应较好^[63]。

肺癌TME在不同亚型和驱动基因突变背景下呈现出多样化的免疫抑制特征,包括抑制性细胞及细胞因子积累、CD8⁺ T细胞浸润受限及耗竭、抗原递呈下调、营养缺乏和代谢应激等^[64-65]。研究表明,在肺癌组织中常可同时检测到CD8⁺ T细胞和多种抑制性细胞(Tregs、MDSCs、TAMs),他们可形成功能失调的免疫抑制网络^[64]。抑制性细胞及肿瘤细胞分泌的免疫抑制性细胞因子(如IL-10、TGF-β以及炎性分子PGE₂)可抑制DCs的成熟及抗原递呈功能,

进而削弱CD8⁺ T细胞的活性^[66-67]。多数肺部肿瘤细胞可通过多种机制抑制MHC-I类抗原加工与递呈通路,从而逃避CD8⁺ T细胞的识别。这些机制包括:肿瘤细胞借助转录抑制或表观遗传修饰降低MHC-I类分子的表达水平,使抗原肽无法加载到MHC分子上;MHC-抗原复合物的折叠与运输也可能受阻,导致肿瘤抗原难以稳定转运至细胞膜表面;TME中的APC受抑制性细胞因子影响,表现为CD80、CD86等共刺激分子表达量减少,抗原递呈能力下降,从而影响CD8⁺ T细胞的激活^[68-70]。此外,肿瘤细胞通过Warburg效应大量消耗葡萄糖,导致乳酸等代谢物积累,微环境酸化和缺氧,进一步抑制CD8⁺ T细胞的浸润和功能。与此同时,缺氧状态和代谢重编程也促使ROS水平升高,加剧氧化应激,进一步加剧免疫抑制^[71-74](图3)。

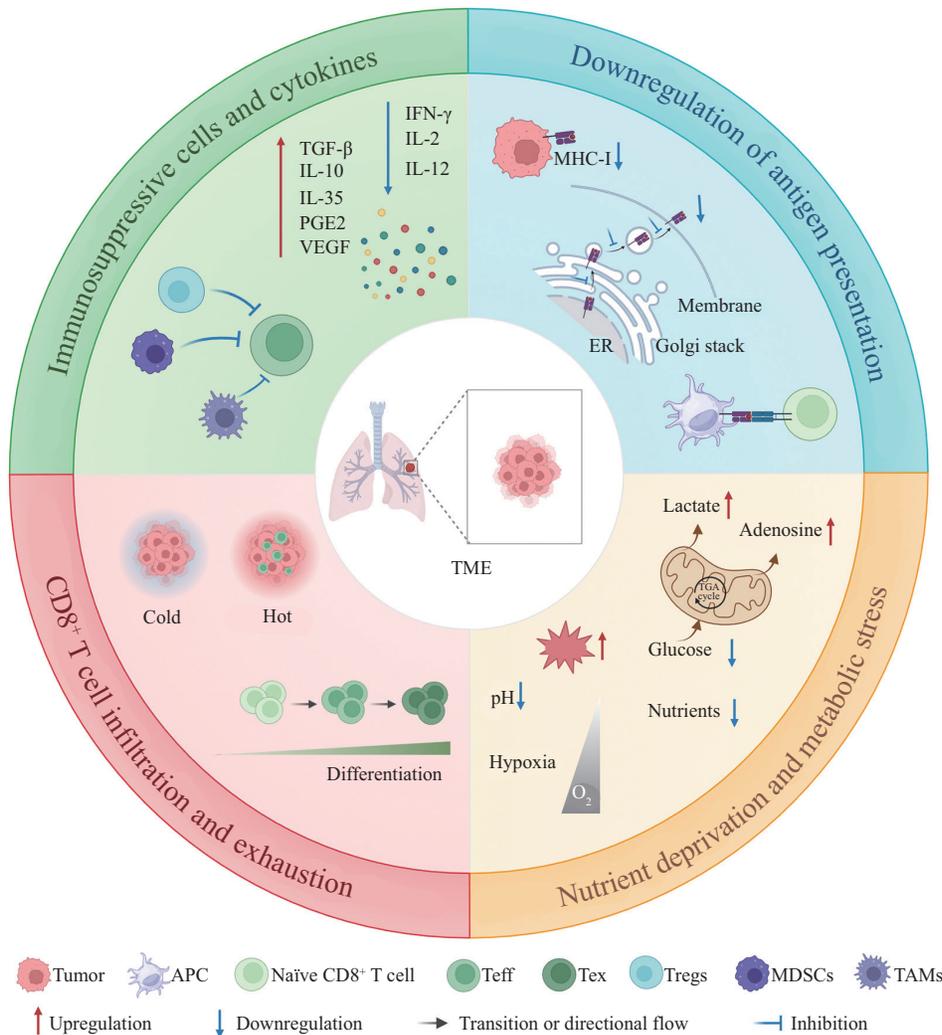


图3 肺癌TME中CD8⁺ T细胞的免疫抑制景观(通过BioRender平台绘制)

Fig.3 The immunosuppressive landscape of CD8⁺ T cells in the TME of lung cancer (created with BioRender)

综上,肺部肿瘤细胞通过多维度机制塑造出既利于肿瘤生长又不利于免疫应答的微环境。深入解析这些免疫抑制机制及CD8⁺ T细胞在其中的分化轨迹与命运决策,对于开发能够克服免疫抑制并增强细胞免疫治疗的新型临床策略至关重要。

3.2 CD8⁺ T细胞在TME中的分化轨迹

T细胞亚群在免疫功能和免疫治疗反应中具有不同的作用,因此深入了解CD8⁺ T细胞在TME中的分化轨迹对于制定有效的免疫治疗策略至关重要^[75](图4)。

DC在肿瘤中摄取肿瘤抗原后,迁移至肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph nodes, tdLNs)中,再通过MHC-I分子递呈给CD8⁺ T细胞,触发初始CD8⁺ T细胞的激活,被激活的T细胞随后增殖并迁移浸润至肿瘤部位,并通过直接杀伤或分泌细胞因子的间接途径清除肿瘤细胞^[76]。在肺癌TME中,部分被激活的CD8⁺ T细胞可分化为Trm细胞,长期驻留于肺组织,参与局部免疫监视。研究发现,较高的Trm丰度与NSCLC患者的良好预后和更高生存率相关^[77]。Trm细胞不仅能在局部组织中长期驻留,在肿瘤抗原再次出现时迅速发挥效应功能,还可通过分泌细胞因子促进DC成熟和表位扩展,进一步招募其他免疫效应细胞进入肿瘤微环境^[78]。

然而,肿瘤相关信号、持续抗原刺激以及代谢压力等因素可诱导CD8⁺ T细胞发生耗竭、代谢紊乱或效应功能丧失,从而削弱其细胞毒性活性与增殖能力。部分T细胞分化为具有干性和自我更新能力的耗竭前体T细胞(precursor of exhausted T cell, Tpex),其主要分布于tdLNs或肿瘤内部的淋巴样结构中,表达PD-1、TCF-1和LY108等标志分子,具备自我更新与分化潜能,是ICIs治疗响应的主要靶细胞;Tpex细胞持续被招募至TME,进一步分化为效应样耗竭T细胞(effector-like exhausted T cell, Tex-eff),表现出增强的细胞毒性和代谢活性;随后, Tex-eff进一步分化为终末耗竭T细胞(terminally exhausted T cell, Tex-Term)。Tex-Term高表达PD-1、CD101、CD39等抑制性分子,功能严重受损^[65,79-82]。这些分化轨迹不仅揭示了T细胞功能随微环境变化而逐步演化的动态过程,也为免疫治疗策略的优化提供了重要的细胞学基础。

3.3 CD8⁺ T细胞在肺癌TME中的功能抑制的分子机制

CD8⁺ T细胞功能抑制的形成不仅依赖于外部抑制环境,也源于其内部信号、转录与表观遗传网络的重塑,从而驱动其从高效应状态向功能耗竭表型转化。深入解析CD8⁺ T细胞耗竭的分子调控机制,

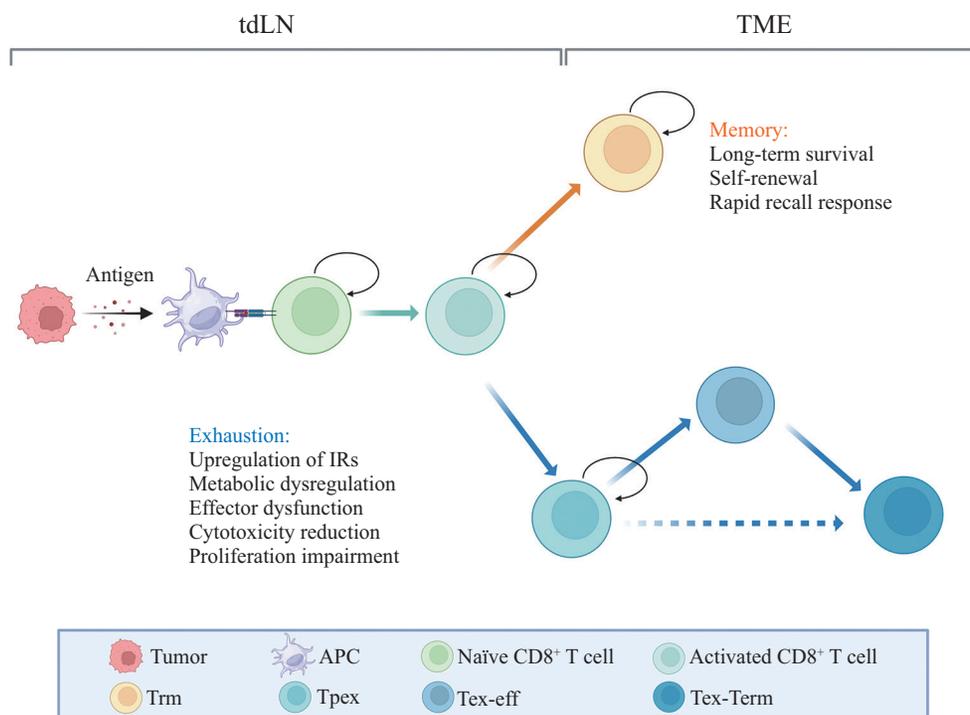


图4 TME中CD8⁺ T细胞分化轨迹(通过BioRender平台绘制)

Fig.4 Differentiation trajectory of CD8⁺ T cells in the TME (created with BioRender)

不仅有助于理解免疫治疗反应差异的生物学基础,也为靶向T细胞重塑与功能恢复提供了理论支撑与干预策略。

在肺癌TME中, CD8⁺ T细胞表现为PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、TIGIT、BTLA、VISTA、LAYN、HAVCR2、CD160和2B4(CD244)等抑制性受体(inhibitory receptors, IRs)的协同上调^[83-84]。这些分子不仅是T细胞耗竭的标志,也是肺癌免疫治疗的关键靶点。其中PD-1/PD-L1抑制剂已经在临床中取得显著疗效,而新兴检查点分子(如LAG-3、TIGIT等)的研究则为突破耐药和提高疗效提供了新的方向^[81,85]。此外, CD39和CD73能够将细胞外ATP代谢为腺苷,而腺苷通过腺苷A2A受体(adenosine A2A receptor, A2AR)抑制T细胞活化^[86]。因此, CD39/CD73及其下游腺苷信号通路也被认为是潜在的治疗靶点^[86]。要注意的是,不同肺癌亚型中T细胞的调控机制和关键靶点存在差异,深入研究其内在规律可为个体化免疫治疗和精准医学策略提供理论依据。

信号通路在调控T细胞的功能和免疫反应中起着关键作用。A2AR介导的免疫抑制性环磷酸腺苷信号通路显著抑制CD8⁺ T细胞和NK细胞的迁移及细胞毒性功能。研究发现,在A2AR基因缺失或CD39/CD73缺乏的小鼠中,T细胞介导的抗肿瘤效应显著增强^[87-88]。PI3K/AKT/mTOR信号通路对于T细胞激活有效的抗肿瘤免疫反应至关重要^[89]。研究表明,PI3K δ 的选择性抑制剂(如IOA-244)在LLC模型中能够促进CD8⁺ T细胞和NK细胞的浸润,降低免疫抑制性细胞的比例,并增强对PD-1治疗的疗效^[90]。此外,在NSCLC中,KLRG1⁺CD8⁺ T细胞被视为代谢受限的耗竭亚群,糖酵解受抑制导致效应功能下降,而激活PI3K-mTOR通路可部分恢复其效应功能,提示该信号轴具有重要的治疗潜力^[91]。

CD8⁺ T细胞耗竭伴随着TOX、NR4A、BATF、STAT等一系列转录因子(transcription factors, TFs)介导的表观遗传重塑与功能程序化失活^[83]。这些TFs通过调控DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质可及性,协同抑制效应基因并上调IRs,从而推动细胞进入耗竭状态。其中,TCR-NFAT-TOX/NR4A轴被认为是驱动CD8⁺ T细胞耗竭程序的关键通路,其中TOX通过重塑染色质景观和上调PD-1、TIM-3等IRs促进终末耗竭,而NR4A通过抑制IL-2转录和促进IRs表

达,进一步协同调控转录与表观遗传层面的变化^[65]。此外,STAT信号通路在CD8⁺ T细胞的活化、分化、记忆形成以及功能耗竭过程中同样关键^[92]。异常的STAT信号(尤其是STAT1与STAT3的持续激活)是免疫抑制的重要驱动因素。STAT3在50%以上的肿瘤(包括SCLC)中过表达,持续的信号可上调PD-L1、IDO1、IL-10等免疫抑制因子,削弱CD8⁺ T细胞的细胞毒性^[93]。而STAT1/ETS1转录模块作为EGFR/TP53共突变NSCLC免疫抑制网络的关键上游调节因子,通过调控PD-L1、TOX、NR4A等下游效应基因直接影响CD8⁺ T细胞的耗竭过程,成为新型组合免疫治疗策略的潜在靶点^[94-95]。

综上,在肺癌TME中, CD8⁺ T细胞功能抑制受表面受体信号、代谢状态、信号通路和转录调控等多层调控。深入理解这些机制不仅有助于揭示肿瘤免疫逃逸的分子基础,也为开发针对新兴检查点分子、代谢通路及信号节点的联合疗法及个体化治疗策略提供了理论依据。

4 肺部免疫疗法的发展与创新

4.1 肺部抗感染免疫疗法发展与新兴联合策略

肺部感染是重症医学的核心挑战。传统抗生素治疗面临耐药与疗效下降的双重挑战,而免疫调节疗法因能够激活宿主防御、降低耐药风险而成为近年来的研发热点。当前研究主要聚焦ICIs、细胞因子调控、非编码RNA干预及靶向递药技术等多层次手段,为肺部感染的精准治疗提供了新的方向与可能。

免疫治疗策略正从单一调节向多维组合的快速演进。ICIs与传统抗生素、抗真菌药物的联合使用已在临床前模型中显示出显著的协同效应,能够提升病原清除率^[96]。此外,基于局部免疫微环境的精准干预被视为突破口,AHMED等^[97]通过调控肺泡巨噬细胞的CD200R/CD200、PD-1/PD-L1等抑制通路,恢复肺部先天免疫的稳态,同时利用IL-10、TGF- β 等抗炎因子防止过度炎症^[98]。此外,在T细胞初始激活阶段使用表观遗传药物Decitabine处理,可增强记忆性T细胞在异源流感病毒感染中的免疫应答。2025年,ZHU等^[99]报道了肺部的Trm在SARS-CoV-2感染后局部免疫防御中的关键作用,为肺部免疫微环境调控提供了新思路。

非编码RNA的发现进一步扩展了免疫治疗的

维度。miR-29a(microRNA-29a)作为一种重要的免疫调控因子,可通过抑制炎症和T细胞受体信号通路、调节核糖体生成,抑制CD8⁺T细胞的功能耗竭,并促进其向具长期免疫功能的记忆样表型转化,在慢性病毒感染模型中,miR-29a的过表达显著增强了抗病毒免疫反应^[100]。虽尚未进入临床,但其作为免疫治疗潜在靶点具有较高研究与转化价值。

随着纳米载体、吸入雾化等肺部局部递药技术的成熟,免疫疗法有望在降低系统性毒性的同时,实现对耐药菌株和新发病毒的快速、可持续防御^[101-102]。细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)作为天然的信号递送载体,被用于携带抗菌肽或免疫激动剂,实现对感染部位的靶向递送,进一步增强宿主防御并降低系统性副作用^[103]。这些新兴的免疫抗感染联合策略通过多层次调控(细胞、分子、微环境)实现了对肺部感染的综合防治,为重症肺炎患者提供了更具前景的治疗路径。

4.2 肺部肿瘤免疫疗法的发展与新兴联合策略

肿瘤免疫疗法主要包括ICIs治疗、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗、T细胞受体工程化T细胞(T-cell receptor engineered T-cell, TCR-T)治疗、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)治疗、单克隆抗体治疗、肿瘤疫苗治疗等^[104]。2010年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了首个治疗性癌症疫苗Provence(Sipuleucel-T),该疫苗利用患者自身的免疫系统细胞DC来对抗前列腺癌细胞,标志着癌症免疫治疗新时代的开启^[105]。2011年, FDA又批准了Ipilimumab用于治疗无法切除或转移性黑色素瘤,随后,抗PD-1/PD-L1抗体的出现改变了肿瘤学格局^[67]。

在NSCLC中,靶向治疗与免疫疗法的融合推动了精准医疗的发展。自2004年首次发现Gefitinib对携带EGFR突变的NSCLC患者的疗效优于非突变患者,最终Gefitinib逐渐成为EGFR突变NSCLC患者的一线用药^[106-107]。随着ALK、ROS1、BRAF、HER-2等致癌基因的相继鉴定及癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)等大规模分子研究,NSCLC的分子亚型不断被完善,并为小分子靶向药物的研发奠定了基础^[108-110]。同时,针对罕见突变的靶向药物,如多激酶抑制剂的开发,为治疗罕见突变的肺癌患者提供了新的策略^[108]。第四

代EGFR抑制剂(如BLU-945)在克服C797S等耐药突变方面显示出潜力,而针对KRAS G12C的共价抑制剂(Sotorasib)则证实了长期以来被认为“不可成药”的靶点的临床可行性。与此同时,靶向肿瘤细胞与TME的联合治疗策略亦展现出协同增效的前景^[111]。

除了小分子靶向药物外,ICIs在NSCLC治疗中也取得了突破性进展。PD-1抗体(Pembrolizumab和Nivolumab)、PD-L1抗体(MPDL3280A)以及CTLA-4抗体(Ipilimumab)等ICIs在肺癌的治疗中取得了显著效果^[112]。其中,Pembrolizumab、Nivolumab与Atezolizumab于2015年作为二线治疗药物首次获批,显著提升了NSCLC患者的癌症特异性生存率^[109]。ICIs的结构创新也取得重要进展。Ivonescimab作为全球首个PD-1+VEGF双特异性抗体,通过同时解除T细胞抑制与抑制肿瘤血管生成,实现免疫激活与肿瘤血管生成抑制的协同抗肿瘤效应,在NSCLC中展现出优于传统PD-1单抗的疗效,并已于2024年获批用于多个肺癌亚型的治疗^[63]。

随着多靶点设计、基因编辑技术安全性提升以及循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)与单细胞测序等精准患者筛查技术的成熟,近年来以CAR-T、TCR-T和TIL为代表的肺部特异性T细胞免疫治疗也得到了快速发展^[111]。临床前研究表明,针对NSCLC中EGFR、MSLN、CEA、PD-L1、ROR1、B7H3、MUC1、HER2和Delta样配体3(delta-like ligand 3, DLL3)等抗原的CAR-T疗法能够有效抑制肿瘤生长,相关疗法已进入临床试验阶段^[113]。通过CRISPR技术对T细胞耗竭相关基因(如NR4A、TOX或PDCDI)进行敲除或调控,或构建表达细胞因子变体的工程化T细胞,有望进一步增强其抗肿瘤免疫反应^[82]。2023年,一项I期临床试验证实,靶向MAGE-A4抗原的TCR-T细胞疗法能够有效治疗肺癌等多种实体瘤,说明肺癌治疗可受益于新抗原驱动的TCR-T疗法^[114]。

此外,在SCLC中,DLL3、B7-H3、TROP2、GD2等表面抗原成为新一代免疫靶点,通过抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADCs)和T细胞接合剂(T cell engagers, TCEs)等多种方式进行定向打击^[115]。在目前正在开发的靶向DLL3的方法中,双特异性TCE——Arlatamab(以前被称为AMG757)在复发性SCLC中展示出显著疗效^[116]。与此同时,ADCs、CAR-T/NK细胞疗法及放射性配体疗法也在快速发

展。

基于EV的新型肺癌免疫治疗策略也逐渐受到关注。PALADE等^[117]研究开发了人工自然杀伤细胞外囊泡(NK cell-derived artificial extracellular vesicle, NK-aEV), 在体外和小鼠模型中, NK-aEVs能抑制肺癌细胞生长, 促进CD8⁺ T细胞和NK细胞浸润, 为肺部肿瘤免疫治疗提供新思路。此外, 代谢干预, 如补充乙酸或靶向腺苷通路, 可进一步支持TME中T细胞的适应性^[82]。放射治疗作为免疫治疗辅助手段, 能够将非炎性“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”, 从而增强肿瘤对免疫治疗的敏感性, 这一机制已在临床试验中展现出潜力, 并引起广泛关注^[114]。

总之, 肿瘤免疫治疗正从单一靶点干预迈向多维协同的综合策略, 涵盖免疫检查点抑制、细胞工程化、代谢调控及EV递送等多层面手段, 为肺癌等实体瘤的精准治疗开辟了更具潜力的新方向。

5 总结与展望

本文深入探讨了多维免疫调控下CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中的功能及机制, 揭示了肺部免疫微环境的复杂性与精细调控特性。在呼吸道病毒感染中, CD8⁺ T细胞承担着清除病原和建立免疫记忆的关键任务。其效应功能的激活、记忆群体的形成以及T_{rm}的建立, 共同构成了宿主抵御再感染的重要防线。然而, 肺部复杂的免疫微环境既能促进高效免疫应答, 也可能通过代谢竞争、免疫抑制信号或组织特异性调控, 限制CD8⁺ T细胞的功能潜能。在肺癌TME中, CD8⁺ T细胞面临多层次免疫抑制网络的持续挑战。肿瘤细胞通过下调抗原递呈、释放免疫抑制因子和重塑代谢环境诱导T细胞耗竭, 而Tregs、MDSCs、TAMs等细胞亚群的协同抑制进一步削弱了抗肿瘤免疫效应。与此同时, CD8⁺ T细胞在肺癌TME中经历从初始激活到终末耗竭的连续分化轨迹, 其功能命运受到表观遗传重塑、代谢应激和信号通路失衡等多重因素的共同调控。

针对CD8⁺ T细胞在肺部抗病毒感染与抗肿瘤免疫中的功能调控, 未来的研究方向可聚焦于以下几个方面: (1) 通过整合单细胞组学与空间多组学技术, 系统描绘CD8⁺ T细胞在病毒感染与肿瘤中的时空分布与状态演变, 揭示关键调控节点与细胞互作网络; (2) 通过代谢通量分析、ChIP-seq、ATAC-seq及多组学数据整合, 深入阐明代谢-信号-表观遗传

的交叉调控网络, 寻找可逆转耗竭状态的分子靶点, 提升CD8⁺ T细胞功能持久性; (3) 基于T_{rm}的持久性免疫特征, 探索如何通过疫苗或局部免疫调控策略诱导具有保护性的肺部记忆T细胞群; (4) 开发“长新冠”等新型呼吸道病毒感染后免疫失衡的研究, 探讨CD8⁺ T细胞长期功能塑形与免疫重建的机制; (5) 开发新型联合免疫治疗策略, 例如结合PD-1/PD-L1与A2AR、TIGIT或代谢通路抑制剂, 构建“免疫再激活-微环境重塑的闭环治疗模式”。

综上所述, CD8⁺ T细胞在肺部的研究正迈向多维整合与精准干预的新阶段。深入揭示和理解肺部免疫微环境及T细胞功能机制, 不仅有助于揭示免疫系统的基本规律, 而且可为临床免疫治疗的诊断和预防提供理论基础, 有望开发出更为精准有效的免疫治疗及疫苗开发策略。

致谢

感谢陈丽萍和黄倩萍对文章的讨论和建议。

参考文献 (References)

- [1] IULIANO A D, ROGUSKI K M, CHANG H H, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285-300.
- [2] TRAVAGLINI K J, NABHAN A N, PENLAND L, et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 619-25.
- [3] HEWITT R J, LLOYD C M. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(6): 347-62.
- [4] MALAINOU C, ABDIN S M, LACHMANN N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: evolving concepts of therapeutic targeting [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(19): e170501.
- [5] MIRLEKAR B, PYLAYEVA-GUPTA Y. IL-12 family cytokines in cancer and immunotherapy [J]. *Cancers*, 2021, 13(2): 167.
- [6] BURN G L, FOTI A, MARSMAN G, et al. The neutrophil [J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1377-91.
- [7] HAYNES M E, SULLIVAN D P, MULLER W A. Neutrophil infiltration and function in the pathogenesis of inflammatory air-space disease [J]. *Am J Pathol*, 2024, 194(5): 628-36.
- [8] FRANKLIN M, CONNOLLY E, HUSSELL T. Recruited and tissue-resident natural killer cells in the lung during infection and cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887503.
- [9] HOFFMANN J P, KOLLS J K, MCCOMBS J E. Regulation and function of ILC3s in pulmonary infections [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672523.
- [10] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Control of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 343-53.
- [11] KHADER S A, GUGLANI L, RANGEL-MORENO J, et al. IL-23 is required for long-term control of mycobacterium tuberculosis

- sis and B cell follicle formation in the infected lung [J]. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5402-7.
- [12] AGGARWAL S, GHILARDI N, XIE M H, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1910-4.
- [13] INFANTE-DUARTE C, HORTON H F, BYRNE M C, et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells [J]. *J Immunol*, 2000, 165(11): 6107-15.
- [14] HARROD K, BOYDEN A W, LEGGE K L, et al. Pulmonary infection with influenza a virus induces site-specific germinal center and T follicular helper cell responses [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40733.
- [15] PEIRIS J S M, HUI K P Y, YEN H L. Host response to influenza virus: protection versus immunopathology [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(4): 475-81.
- [16] BATISTA F D, HARWOOD N E. The who, how and where of antigen presentation to B cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(1): 15-27.
- [17] SHEHATA L, WIELAND-ALTER W F, MAURER D P, et al. Systematic comparison of respiratory syncytial virus-induced memory B cell responses in two anatomical compartments [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1126.
- [18] LUANGRATH M A, SCHMIDT M E, HARTWIG S M, et al. Tissue-resident memory T cells in the lungs protect against acute respiratory syncytial virus infection [J]. *ImmunoHorizons*, 2021, 5(2): 59-69.
- [19] HARIRI L P, NORTH C M, SHIH A R, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza [J]. *Chest*, 2021, 159(1): 73-84.
- [20] MERTZ D, KIM T H, JOHNSTONE J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 347(aug23 1): f5061-f.
- [21] PELUSO M J, DEEKS S G. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics [J]. *Cell*, 2024, 187(20): 5500-29.
- [22] HEIDEMA J, ROSSEN J W A, LUKENS M L V, et al. Dynamics of human respiratory virus-specific CD8⁺ T cell responses in blood and airways during episodes of common cold [J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5551-9.
- [23] CAO P, WANG Z, YAN A W C, et al. On the role of CD8⁺ T cells in determining recovery time from influenza virus infection [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 611.
- [24] WANG Z, WAN Y, QIU C, et al. Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8⁺ T cells [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6833.
- [25] MANGALMURTI N, HUNTER C A. Cytokine storms: understanding COVID-19 [J]. *Immunity*, 2020, 53(1): 19-25.
- [26] GEORG P, ASTABURUAGA-GARCÍA R, BONAGURO L, et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19 [J]. *Cell*, 2022, 185(3): 493-512.e25.
- [27] DUNNETT-KANE V, BURKITT-WRIGHT E, BLACKHALL F H, et al. Germline and sporadic cancers driven by the RAS pathway: parallels and contrasts [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(7): 873-83.
- [28] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1): 9-31.
- [29] CHEN K, LUO L, LI Y, et al. Reprogramming the immune microenvironment in lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1684889.
- [30] SONG X, ZHAO G, WANG G, et al. Heterogeneity and differentiation trajectories of infiltrating CD8⁺ T cells in lung adenocarcinoma [J]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5183.
- [31] MENK A V, SCHARPING N E, MORECI R S, et al. Early TCR signaling induces rapid aerobic glycolysis enabling distinct acute T cell effector functions [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6): 1509-21.
- [32] CHAPMAN N M, BOOTHBY M R, CHI H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 20(1): 55-70.
- [33] HUFFORD M M, KIM T S, SUN J, et al. Antiviral CD8⁺ T cell effector activities *in situ* are regulated by target cell type [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1): 167-80.
- [34] SUN J, MADAN R, KARP C L, et al. Effector T cells control lung inflammation during acute influenza virus infection by producing IL-10 [J]. *Nat Med*, 2009, 15(3): 277-84.
- [35] LUKENS M V, CLAASSEN E A W, DE GRAAFF P M A, et al. Characterization of the CD8⁺ T cell responses directed against respiratory syncytial virus during primary and secondary infection in C57BL/6 mice [J]. *Virology*, 2006, 352(1): 157-68.
- [36] ERICKSON J J, GILCHUK P, HASTINGS A K, et al. Viral acute lower respiratory infections impair CD8⁺ T cells through PD-1 [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2967-82.
- [37] TZANNOU I, NICHOLAS S K, LULLA P, et al. Immunologic profiling of human metapneumovirus for the development of targeted immunotherapy [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(6): 678-87.
- [38] JOZWIK A, HABIBI M S, PARAS A, et al. RSV-specific airway resident memory CD8⁺ T cells and differential disease severity after experimental human infection [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 10224.
- [39] WALKER C M, SCHMIDT M E, KNUDSON C J, et al. Memory CD8 T cells mediate severe immunopathology following respiratory syncytial virus infection [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(1): e1006810.
- [40] KOHLMEIER J E, COOKENHAM T, ROBERTS A D, et al. Type I interferons regulate cytolytic activity of memory CD8⁺ T cells in the lung airways during respiratory virus challenge [J]. *Immunity*, 2010, 33(1): 96-105.
- [41] KOHLMEIER J E, REILEY W W, PERONA-WRIGHT G, et al. Inflammatory chemokine receptors regulate CD8⁺ T cell contraction and memory generation following infection [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(8): 1621-34.
- [42] KOHLMEIER J E, MILLER S C, SMITH J, et al. The chemokine receptor CCR5 plays a key role in the early memory CD8⁺ T cell response to respiratory virus infections [J]. *Immunity*, 2008, 29(1): 101-13.
- [43] MAHNKE Y D, BRODIE T M, SALLUSTO F, et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T - cell subsets [J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(11): 2797-809.
- [44] SAVIC M, DEMBINSKI J L, KIM Y, et al. Epitope specific T-cell responses against influenza A in a healthy population [J]. *Immunology*, 2015, 147(2): 165-77.
- [45] TURNER D L, BICKHAM K L, THOME J J, et al. Lung niches for the generation and maintenance of tissue-resident memory T cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(3): 501-10.
- [46] MACKAY L K, BRAUN A, MACLEOD B L, et al. Cutting

- edge: CD69 interference with sphingosine-1-phosphate receptor function regulates peripheral T cell retention [J]. *J Immunol*, 2015, 194(5): 2059-63.
- [47] WONG M T, ONG D E H, LIM F S H, et al. A high-dimensional atlas of human T cell diversity reveals tissue-specific trafficking and cytokine signatures [J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 442-56.
- [48] KINNEAR E, LAMBERT L, MCDONALD J U, et al. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(1): 249-56.
- [49] MCMASTER S R, WILSON J J, WANG H, et al. Airway-resident memory CD8 T cells provide antigen-specific protection against respiratory virus challenge through rapid IFN- γ production [J]. *J Immunol*, 2015, 195(1): 203-9.
- [50] GREEN W D, AL-SHAER A E, SHI Q, et al. Metabolic and functional impairment of CD8⁺ T cells from the lungs of influenza-infected obese mice [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(1): 147-59.
- [51] CHEN S, SAEED A F U H, LIU Q, et al. Macrophages in immunoregulation and therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 207.
- [52] SCHMIDT M E, VARGA S M. The CD8 T cell response to respiratory virus infections [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 678.
- [53] WEN S C, SCHUSTER J E, GILCHUK P, et al. Lung CD8⁺T cell impairment occurs during human metapneumovirus infection despite virus-like particle induction of functional CD8T cells [J]. *J Virol*, 2015, 89(17): 8713-26.
- [54] FULTON R B, OLSON M R, VARGA S M. Regulation of cytokine production by virus-specific CD8 T cells in the lungs [J]. *J Virol*, 2008, 82(16): 7799-811.
- [55] ERICKSON J J, ROGERS M C, TOLLEFSON S J, et al. Multiple inhibitory pathways contribute to lung CD8⁺ T cell impairment and protect against immunopathology during acute viral respiratory infection [J]. *J Immunol*, 2016, 197(1): 233-43.
- [56] MACKAY LAURA K, WYNNE-JONES E, FREESTONE D, et al. T-box transcription factors combine with the cytokines TGF- β and IL-15 to control tissue-resident memory T cell fate [J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1101-11.
- [57] FONSECA R, BEURA L K, QUARNSTROM C F, et al. Developmental plasticity allows outside-in immune responses by resident memory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(4): 412-21.
- [58] VAN BRAECKEL-BUDIMIR N, VARGA S M, BADOVINAC V P, et al. Repeated antigen exposure extends the durability of influenza-specific lung-resident memory CD8⁺ T cells and heterosubtypic immunity [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(13): 3374-82, e3.
- [59] CARBONE F R. Unique properties of tissue-resident memory T cells in the lungs: implications for COVID-19 and other respiratory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 23(5): 329-35.
- [60] PRITZL C J, LUERA D, KNUDSON K M, et al. IKK2/NF κ B signaling controls lung resident CD8⁺ T cell memory during influenza infection [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4331.
- [61] HENDRIKS L E L, REMON J, FAIVRE-FINN C, et al. Non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 71.
- [62] MATHEW A A, ZAKKARIYA Z T, ASHOKAN A, et al. 5-FU mediated depletion of myeloid suppressor cells enhances T-cell infiltration and anti-tumor response in immunotherapy-resistant lung tumor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110129.
- [63] ZHAO S, ZHAO H, YANG W, et al. The next generation of immunotherapies for lung cancers [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2025, 22(8): 592-616.
- [64] CUI X, LIU S, SONG H, et al. Single-cell and spatial transcriptomic analyses revealing tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 111.
- [65] WHERRY E J, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-99.
- [66] DEL PRETE A, SALVI V, SORIANI A, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5): 432-47.
- [67] CHANG R, GULLEY J L, FONG L. Vaccinating against cancer: getting to prime time [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(6): e006628.
- [68] ZUGAZAGOITIA J, OSMA H, BAENA J, et al. Facts and hopes on cancer immunotherapy for small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14): 2872-83.
- [69] PHILIP M, SCHIETINGER A. CD8⁺ T cell differentiation and dysfunction in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 209-23.
- [70] LI Y R, HALLADAY T, YANG L. Immune evasion in cell-based immunotherapy: unraveling challenges and novel strategies [J]. *J Biomed Sci*, 2024, 31(1): 5.
- [71] VANDER HEIDEN M G, CANTLEY L C, THOMPSON C B. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-33.
- [72] WU L, JIN Y, ZHAO X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1580-96, e9.
- [73] INFANTINO V, SANTARSIERO A, CONVERTINI P, et al. Cancer cell metabolism in hypoxia: role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5703.
- [74] ZOU W, GREEN D R. Beggars banquet: metabolism in the tumor immune microenvironment and cancer therapy [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7): 1101-13.
- [75] GERMAIN R N. T-cell development and the CD4-CD8 lineage decision [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(5): 309-22.
- [76] MA K, XU Y, CHENG H, et al. T cell-based cancer immunotherapy: opportunities and challenges [J]. *Sci Bull*, 2025, 70(11): 1872-90.
- [77] SHEN A, GARRETT A, CHAO C C, et al. A comprehensive meta-analysis of tissue resident memory T cells and their roles in shaping immune microenvironment and patient prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1416751.
- [78] GAVIL N V, CHENG K, MASOPUST D. Resident memory T cells and cancer [J]. *Immunity*, 2024, 57(8): 1734-51.
- [79] RAUSCH L, KALLIES A. Molecular mechanisms governing CD8 T cell differentiation and checkpoint inhibitor response in cancer [J]. *Annu Rev Immunol*, 2025, 43(1): 515-43.
- [80] GEBHARDT T, PARK S L, PARISH I A. Stem-like exhausted and memory CD8⁺ T cells in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(11): 780-98.
- [81] GILES J R, GLOBIG A M, KAECH S M, et al. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle [J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2231-53.
- [82] SUN Q, DONG C. Regulators of CD8⁺ T cell exhaustion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2026, 26(2): 129-151.
- [83] VAN DER LEUN A M, THOMMEN D S, SCHUMACHER T N. CD8⁺ T cell states in human cancer: insights from single-cell

- analysis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 218-32.
- [84] FUERTES MARRACO S A, NEUBERT N J, VERDEIL G, et al. Inhibitory receptors beyond T cell exhaustion [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 310.
- [85] SWANTON C, BERNARD E, ABBOSH C, et al. Embracing cancer complexity: hallmarks of systemic disease [J]. *Cell*, 2024, 187(7): 1589-616.
- [86] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target [J]? *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080-9.
- [87] ALLARD B, LONGHI M S, ROBSON S C, et al. The ectonucleotidases CD39 and CD73: novel checkpoint inhibitor targets [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 121-44.
- [88] YOUNG A, NGIOW S F, BARKAUSKAS D S, et al. Co-inhibition of CD73 and A2AR adenosine signaling improves anti-tumor immune responses [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 391-403.
- [89] LI P, ZHOU D, CHEN D, et al. Tumor-secreted IFI35 promotes proliferation and cytotoxic activity of CD8⁺ T cells through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in colorectal cancer [J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 47.
- [90] JOHNSON Z, TARANTELLI C, CIVANELLI E, et al. IOA-244 is a non-ATP-competitive, highly selective, tolerable PI3K delta inhibitor that targets solid tumors and breaks immune tolerance [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(4): 576-91.
- [91] ZENG J, ZHANG L, MA S, et al. Dysregulation of peripheral and intratumoral KLRG1⁺ CD8⁺ T cells is associated with immune evasion in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Transl Oncol*, 2024, 45: 101968.
- [92] THAVENTHIRAN J E, FEARON D T, GATTINONI L. Transcriptional regulation of effector and memory CD8⁺ T cell fates [J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(3): 321-8.
- [93] GUANIZO A C, LUONG Q, JAYASEKARA W S N, et al. A STAT3-STING-IFN axis controls the metastatic spread of small cell lung cancer [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(12): 2259-69.
- [94] SHI H, XU K, KONG X, et al. Dissecting the immune evasion and therapeutic resistance mechanisms in EGFR/TP53 co-mutated non-small cell lung cancer: implications for targeted and immunotherapy strategies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1652213.
- [95] FRIEDRICH J, HEIM L, TRUFA D I, et al. STAT1 deficiency supports PD-1/PD-L1 signaling resulting in dysfunctional TNF- α mediated immune responses in a model of NSCLC [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(98): 37157-72.
- [96] WURSTER S, ROBINSON P, ALBERT N D, et al. Protective activity of programmed cell death protein 1 blockade and synergy with caspofungin in a murine invasive pulmonary aspergillosis model [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(6): 989-94.
- [97] PERKINS B, NOVIS C L, BAESSLER A, et al. Dnmt3a-dependent *de novo* DNA methylation enforces lineage commitment and preserves functionality of memory Th1 and Tfh cells [J]. *bioRxiv*, 2025, doi: 10.1101/2024.12.03.623450.
- [98] AHMED M, TEZERA L B, HERBERT N, et al. Myeloid cell expression of CD200R is modulated in active TB disease and regulates *Mycobacterium tuberculosis* infection in a biomimetic model [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1360412.
- [99] ZHU A, CHEN Z, YAN Q, et al. Robust mucosal SARS-CoV-2-specific T cells effectively combat COVID-19 and establish polyfunctional resident memory in patient lungs [J]. *Nat Immunol*, 2025, 26(3): 459-72.
- [100] STELEKATI E, CAI Z, MANNE S, et al. MicroRNA-29a attenuates CD8 T cell exhaustion and induces memory-like CD8 T cells during chronic infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(17): e2106083119.
- [101] TIAN Z, ZHANG Y, YUN J, et al. Advances in nanotechnology for the therapy of bacterial pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1639783.
- [102] AHMED R, TEWES F, AUCAMP M, et al. Formulation and clinical translation of inhalable nanomedicines for the treatment and prevention of pulmonary infectious diseases [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(9): 2967-93.
- [103] WEN C, SEEGER R C, FABBRI M, et al. Biological roles and potential applications of immune cell-derived extracellular vesicles [J]. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6(1): 1400370.
- [104] ABBOTT M, USTOYEV Y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(5): 150923.
- [105] KANTOFF P W, HIGANO C S, SHORE N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(5): 411-22.
- [106] LYNCH T J, BELL D W, SORDELLA R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-39.
- [107] PAEZ J G, JANNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304(5676): 1497-500.
- [108] GOU Q, GOU Q, GAN X, et al. Novel therapeutic strategies for rare mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10317.
- [109] HOWLADER N, FORJAZ G, MOORADIAN M J, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 640-9.
- [110] MAZZILLI S A, RAHAL Z, ROUHANI M J, et al. Translating premalignant biology to accelerate non-small-cell lung cancer interception [J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(5): 379-92.
- [111] HUANG Q, LI Y, HUANG Y, et al. Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 186.
- [112] GONZALEZ H, HAGERLING C, WERB Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(19-20): 1267-84.
- [113] QU C, ZHANG H, CAO H, et al. Tumor buster-where will the CAR-T cell therapy 'missile' go [J]? *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 201.
- [114] LIU Q, LI J, ZHENG H, et al. Adoptive cellular immunotherapy for solid neoplasms beyond CAR-T [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 28.
- [115] THOMAS A, MOHINDROO C, GIACCONE G. Advancing therapeutics in small-cell lung cancer [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(6): 938-53.
- [116] RUDIN C M, RECK M, JOHNSON M L, et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 66.
- [117] PALADE J, ALSOP E, TANG N, et al. NK cell-derived extracellular vesicles enhance cytotoxicity and immune cell recruitment in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1633010.