

T 细胞耗竭的分子机制及其在肿瘤免疫治疗中的靶向策略

刘 刚

(白俄罗斯国立大学 国际萨哈罗夫环境学院)

DOI: 10.65285/ZWYXJZ.V1I1.001

摘要: 当 T 细胞持续受到抗原刺激时, 它们会逐渐失去战斗能力, 这种情况被称为 T 细胞衰竭。这是免疫监视和免疫疗法效果的主要障碍, 并且在肿瘤环境和慢性病毒感染中经常观察到。最近的单细胞分析和谱系追踪研究显示, 疲劳的 T 淋巴细胞有不同的亚群, 这些亚群受 TOX、TCF-1、NR4A 等转录因子以及表观遗传修饰的调控。本文描述了 T 细胞衰竭, 解释了其在转录和表观遗传水平上的调控机制, 讲述了肿瘤环境如何导致这种情况, 并讨论了利用免疫检查点抑制剂和新型联合策略针对 T 细胞衰竭的最新进展。逆转 T 细胞耗竭和增强抗肿瘤免疫是主要目标。

关键词: T 细胞耗竭; 免疫检查点阻断; 肿瘤微环境; TOX; 表观遗传调控

Molecular Mechanisms of T Cell Exhaustion and Targeting Strategies in Cancer Immunotherapy

Gang Liu

International Sakharov Environmental Institute, Belarus State University

Abstract: Continuous antigen stimulation leads to the progressive functional impairment of T cells, which is defined as T cell exhaustion. It serves as a major barrier to immune surveillance and immunotherapeutic efficacy, and is commonly observed in tumor microenvironments and chronic viral infections. Recent single-cell sequencing and lineage tracing studies have identified distinct subsets of exhausted T lymphocytes, which are regulated by transcription factors including TOX, TCF-1 and NR4A, as well as epigenetic modifications. This paper elaborates on the biological characteristics of T cell exhaustion, illustrates its regulatory mechanisms at the transcriptional and epigenetic levels, and analyzes the inducing effects of tumor microenvironment on T cell exhaustion. Meanwhile, it summarizes the latest research progress of immune checkpoint inhibitors and novel combination strategies targeting T cell exhaustion. Reversing T cell exhaustion and potentiating anti-tumor immune responses are the core therapeutic goals of relevant targeted immunotherapy.

Keywords: T cell exhaustion; immune checkpoint blockade; tumor microenvironment; TOX; epigenetic regulation

前言

天真的 CD8⁺ T 细胞在急性感染期间会被激活, 并发育成效应 T 细胞和记忆 T 细胞, 能够高效清除病原体。然而, 当抗原长时间存在, 比如在肿瘤或持续性病毒感染中, T 细胞会进入一种特殊的低活性状态, 称为 T 细胞耗竭^[1,2]。耗竭的 T 细胞不仅会高度表达各种抑制性受体 (如: PD-1、TIM-3、LAG-3、TIGIT 等), 最终还会失去增殖、杀伤细胞和分泌各种细胞因子的能力, 这会阻碍免疫反应成功清除肿瘤细胞。

免疫检查点治疗, 比如: PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂, 近年来在某些肿瘤中显示出了显著的效果, 但总体疗效仍有很大提升空间^[3,4]。综合研究表明, T 细胞耗竭是一个连续的谱系, 具有不同的分化阶段和可逆阶段, 而不仅仅是一个统一的终末状态^[5,6]。具体来说, 关键转录因子 TOX 的识别阐明了疲劳程序启动和维持的分子基础^[7,8]。同时, 单细胞测序技术揭示了耗竭 T 细胞内部的功能异质性及其与治疗反应的相关性^[9,10]。本文将汇总上述进展, 从三个角度探讨 T 细胞疲劳: 表型、机制和治疗, 并讨论未来逆转耗竭的努力方向。

一、T 细胞耗竭的表型特征与异质性

(一) 抑制性受体的等级性表达

疲劳 T 细胞表面上各种抑制性受体的持续高表达是一个关键特征。当 T 细胞暴露于抗原时, 作为疲劳核心标志的 PD-1 会早期升高。不过, 仅凭 PD-1 表达无法定义终末疲劳。随着疲劳加重, T 细胞会依次开始共表达包括 TIM-3、LAG-3、TIGIT 和 CD39 在内的标志物。T 细胞功能障碍与抑制性受体的数量和共表达有关。在免疫治疗中, 这种层级关系有助于指导目标选择和组合治疗方案。

(二) 功能耗竭的渐进性

耗竭过程的特征是呈现出一种严格的渐进性丧失模式: 最初, 高增殖潜能和 IL-2 的产生会消失; 接着, TNF- α 和颗粒酶 B 的表达减少; 最后, IFN- γ 的分泌也明显降低。即使末期耗竭的 T 细胞仍会分泌一些 IFN- γ , 它们已经无法有效控制肿瘤的增长。这些细胞会逐渐走向凋亡和清除, 同时上调促凋亡分子。

(三) 耗竭 T 细胞的异质性亚群

随着单细胞转录组和表观基因组研究的发展, 人们对疲劳 T 细胞群体内部组织的理解发生了巨大变化。干样耗

竭 T 细胞 (Tpex) 和终末耗竭 T 细胞 (Tex-term) 是肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的两个主要功能亚群。Tpex 表达高水平的 TCF-1、Slamf6、CD62L, 以及中等水平的 PD-1, 但不表达 TIM-3, 主要针对淋巴器官或肿瘤中的特定微环境。作为维持抗肿瘤 T 细胞反应的来源, 这个亚群保持自我更新能力, 并可以不断发育成类似下游效应细胞的耗竭细胞。Granzymes、CD39 和 TIM-3 在 Tex-term 中都高度表达。它寿命很短, 对 PD-1 阻断反应不佳, 虽然仍然有一定的杀伤力。根据临床证据, 免疫检查点治疗的良好效果与 Tpex 的出现率密切相关。因此, 提高免疫治疗疗效的关键是保护和增殖 Tpex, 同时防止它们分化成终末耗竭状态。

图 1 提供了一个基于文本的图示, 总结了疲劳 T 细胞的发展路径和重要的分子特征, 以便清楚地展示这种分层结构。在持续的抗原刺激下, T 细胞会逐渐失去自我更新的能力, 并在先进入具有干细胞样特征的 Tpex 阶段后, 分化为终末耗竭状态。这个过程从初始的幼稚 T 细胞开始, 一直持续到效应阶段。合适的阶段可以通过关键标志物和转录因子来指示。



图 1 T 细胞耗竭的分级分化模型与关键分子

二、转录调控与表观遗传编程

(一) TOX: 耗竭程序的核心转录因子

核因子 TOX 被发现是一个关键的转录因子, 在 2019 年

进行的两项独立研究中, 它会导致 CD8⁺ T 细胞功能衰竭。在肿瘤和慢性感染模型中, 疲劳程度与 TOX 的表达水平呈强正相关, 并且高 TOX 表达与 PD-1 信号无关。根据功能研究, 敲低 Tox 可以部分恢复 T 细胞的效应功能和增殖, 但也会降低疲劳 T 细胞的长期存活。这表明 TOX 既对疲劳 T 细胞的存活很重要, 也会促进疲劳。通过控制染色质的可及性并在抑制性受体和效应分子位点促进表观遗传标记的形成, TOX 从机制上改变了与疲劳相关的表观遗传景观。

(二) 其他关键转录因子与网络

除了 TOX 之外, 一个启动衰竭程序并直接诱导 TOX 表达的上游因素是 NR4A 家族的转录因子^[5,7]。在衰竭分化过程中, T-bet 和 Eomes 之间的平衡同样至关重要: T-bet 较多的前体细胞保留更强的效应潜能, 而 Eomes 占主导通常会导致最终的衰竭。此外, TCF-1 对于保持 Tpex 干性至关重要, 因为它抑制了 TIM-3 等终末衰竭信号, 从而延缓分化。这些转录因子共同形成了一个复杂的正负反馈网络, 决定了细胞的衰竭命运。

(三) 表观遗传印记与可逆性

全基因组的表观遗传重塑, 比如 DNA 甲基化模式的改变、抑制性组蛋白标记 (H3K27me3) 在效应位点的沉积, 以及增强子景观的变化, 都与 T 细胞衰竭有关。衰竭的 T 细胞具有的染色质状态, 更像是一种不同的“第三命运”, 而不是急性感染期间产生的效应 / 记忆 T 细胞。PD-1 阻断可以在功能上部分“唤醒”衰竭 T 细胞, 但无法去除它们深层的表观遗传标记。这种持久的表观遗传编程解释了为什么单靠抑制信号很少能完全逆转衰竭, 也意味着真正的“重编程”可能需要结合表观遗传药物。

三、肿瘤微环境对 T 细胞耗竭的驱动

T 细胞疲劳是由肿瘤微环境 (TME) 以多种方式引起的。这种疲劳是由持续升高的肿瘤抗原水平触发的。此外, 免疫抑制细胞 (如: 调节性 T 细胞、骨髓来源抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞) 会释放抑制性细胞因子, 如 IL-10 和 TGF- β , 这会增加 TOX 和抑制性受体的表达^[2,3]。在代谢层面, 肿瘤细胞会与 T 细胞竞争葡萄糖和谷氨酰胺, 同时还会积累乳酸和活性氧。这导致了一个低氧、酸性和氧化应激的微环境, 破坏 T 细胞线粒体功能, 并进一步促使疲劳表型的形成^[2]。此外, 单细胞生态系统研究表明, Tpex 的维持需要某些成纤维细胞和树突状细胞提供的微环境支持, 而在肿瘤进展过程中, 这种支持常常被破坏^[10]。

四、靶向耗竭 T 细胞的免疫治疗策略

为了预防或逆转 T 细胞耗竭的治疗正从单一检查点抑制向基于上述过程的多层组合疗法发展。目前主要的策略及其特点见表 1。

表 1 靶向耗竭 T 细胞的主要免疫治疗策略比较

策略	代表靶点 / 药物	作用机制	局限性
免疫检查点阻断 (ICB)	PD-1/PD-L1、CTLA-4 单抗	解除抑制性信号，暂时恢复 Tex 功能，并促进 Tpex 增殖	无法逆转表观遗传印迹；原发性与获得性耐药普遍
共刺激分子激动剂	4-1BB、OX40、CD27 激动剂	增强 T 细胞共刺激信号，协同 ICB 改善效应功能	全身性激活可能引发细胞因子风暴；需精准递送
转录因子 / 表观遗传干预	TOX 基因编辑、DNMT 抑制剂、HDAC 抑制剂	重塑染色质状态，从根本上改变耗竭命运	靶向递送困难，脱靶风险，可能影响其他免疫细胞
代谢重编程	线粒体激活剂、PPAR 通路调节	改善 T 细胞线粒体适应性和能量代谢，延缓耗竭	对已深度耗竭细胞效果有限；需肿瘤特异性递送
双特异性抗体与 CAR-T 优化	抗 PD-1/TIM-3 双抗；CAR-T 敲除 TOX 或过表达 TCF-1	精准多靶点阻断或构建抵抗耗竭的工程化 T 细胞	制备复杂，实体瘤浸润与持久性仍是挑战

这些策略正在进入临床前和临床研究阶段，并且可以组合使用，比如免疫检查点抑制剂（ICB）与代谢调节剂或表观遗传药物结合。目前，抑制 PD-1/PD-L1 通路是最先进的临床策略。不过，随着 Tpex 细胞的发现，一些新概念也在出现，比如延长治疗窗口和保留 Tpex 细胞池。例如，使用 IL-2 变体或 Notch 信号激动剂延长 TCF-1 前体疲惫细胞可能有助于延长 ICB 治疗的效果。针对 TOX 通路的靶向治疗是有潜力的，但因为 TOX 参与正常血液发育，所以主要依赖条件性调控或基因编辑。

五、结论与展望

T 细胞疲劳不再仅仅被看作是“功能性耗竭”，而是发展为一个由转录和表观遗传程序严格调控的分化过程。发现像 TOX 这样的重要转录因子揭示了疲劳的分子原因，而找到干细胞样的疲劳前体则为克服肿瘤免疫耐受提供了具体策略。未来，通过将单细胞多组学与空间转录组学结合，我们将能够更详细地描绘人类肿瘤中疲劳 T 淋巴细胞的动态演化。在治疗方面，将 ICB 与代谢增强、表观遗传重编程以及靶向 Tpex 细胞生长的多点疗法结合，可能有望突破疲劳的不可逆障碍，开创癌症免疫治疗的新纪元。

参考文献：

[1]Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):486–499.

[2]McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:457–495.

[3]Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer*

Discov. 2018;8(9):1069–1086.

[4]Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450–461.

[5]Philip M, Fairchild L, Sun L, et al. Chromatin states define tumour-specific T cell dysfunction and reprogramming. *Nature*. 2017;545(7655):452–456.

[6]Miller BC, Sen DR, Al Abosy R, et al. Subsets of exhausted CD8⁺ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade. *Nat Immunol*. 2019;20(3):326–336.

[7]Khan O, Giles JR, McDonald S, et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8⁺ T cell exhaustion. *Nature*. 2019;571(7764):211–218.

[8]Scott AC, Dündar F, Zumbo P, et al. TOX is a critical regulator of tumour-specific T cell differentiation. *Nature*. 2019;571(7764):270–274.

[9]Sade-Feldman M, Yizhak K, Bjorgaard SL, et al. Defining T Cell States Associated with Response to Checkpoint Immunotherapy in Melanoma. *Cell*. 2018;175(4):998–1013.e20.

[10]Tirosch I, Izar B, Prakadan SM, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. *Science*. 2016;352(6282):189–196.

作者简介：刘刚（1997.08-）、男、汉、山东省潍坊市临朐县、博士研究生、研究方向：肿瘤免疫。