DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240208

肿瘤特异性CD8$^+$ T细胞研究现状

刘家琦，李雨晴，叶丽林*，许力凡*

（陆军军医大学基础医学院，重庆 400038）

【摘要】CD8$^+$ T细胞是介导抗原特异性免疫应答的主要细胞，其功能状态受到分子机制的精密调控，在肿瘤免疫中发挥关键作用。近年来，基于CD8$^+$ T细胞杀伤功能的过继性细胞疗法（例如TCR-T和CAR-T细胞治疗）和阻断PD-1抑制性信号的免疫检测点疗法在肿瘤临床治疗中取得了前所未有的效果。但是这些免疫疗法对患者的治疗效果仍然有限，主要表现为免疫治疗抵抗，其中重要的机制是肿瘤抗原特异性CD8$^+$ T细胞功能耗竭。因此，免疫治疗研究的热点和难点是探究肿瘤抗原特异性CD8$^+$ T细胞功能耗竭的调控机制，并探索干预策略和靶点以增强CD8$^+$ T细胞的效应功能，抵抗功能耗竭。本文分别从耗竭CD8$^+$ T细胞的异质性、对PD-1 ICB的响应及表观遗传特征三个方面综述CD8$^+$ T细胞抗肿瘤免疫应答的研究进展。

【关键词】CD8$^+$ T细胞耗竭；免疫检查点阻断疗法；耗竭T细胞异质性；表观遗传调控

中图分类号：R730.3　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096−8965（2024）02−0067−05

Insights into antigen specific CD8$^+$ T cell exhaustion

Liu Jiaqi, Li Yuqing, Ye Lilin*, Xu Lifan*

(School of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 CD8$^+$ T cells are the primary mediators of antigen-specific immune responses, with their functional states finely regulated by molecular mechanisms, playing a crucial role in tumor immunity. In recent years, CD8$^+$ T-cell-based cellular therapies (e.g., TCR-T and CAR-T cell therapy) and immune checkpoint therapies that block PD-1 signaling pathway have achieved unprecedented success in clinical cancer treatments. However, the therapeutic effects of these immunotherapies are still limited, mainly due to immune resistance, with a significant factor being the functional exhaustion of tumor antigen-specific CD8$^+$ T cells. Consequently, a major focus and challenge in immunotherapy research is to understand the regulatory mechanisms behind this functional exhaustion and to develop intervention strategies and targets to enhance CD8$^+$ T cell effector functions. This article reviews the research progress in antitumor immune responses of CD8$^+$ T cells from three perspectives: The heterogeneity of exhausted CD8$^+$ T cells, their response to PD-1 immune checkpoint blockade (ICB), and their epigenetic characteristics.

收稿日期：2024-05-07；**修回日期：**2024-05-27

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82173094）；重庆市杰出青年科学基金项目（CSTB2022NSCQ-JQX0015）；科技部重点研发计划项目（2021YFC2300602）

通信作者：叶丽林（1978-），男，重庆人，教授，主要从事抗病免疫和肿瘤免疫应答中T细胞分化和功能调控方面的研究，
E-mail：yelilinlcmv@tmmu.edu.cn
许力凡（1988-），女，重庆人，研究员，主要从事抗病免疫和肿瘤免疫应答中T细胞分化和功能调控方面的研究，
E-mail：xlftofu@tmmu.edu.cn

【Keywords】CD8+ T cell exhaustion; Immune checkpoint blockade therapy; Exhausted T cell Heterogeneity; Epigenetic characteristics

经抗原激活后，CD8+ T细胞可以通过其T细胞受体（T Cell Receptor，TCR）特异性地识别表达于肿瘤细胞表面的抗原肽-MHC-Ⅰ类分子复合物，特异性地杀伤肿瘤细胞，从而在机体的抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用。特殊情况下，肿瘤细胞通过免疫编辑等途径突破免疫监视，优势克隆快速增殖，于局部定植后形成肿瘤组织，并建立抑制性免疫微环境[1]。在此情形下，肿瘤组织内持续存在的肿瘤抗原持续刺激肿瘤特异性的CD8+ T细胞；与此同时，包括免疫抑制细胞（Treg、TAM、MDSC等）、免疫抑制性分子（PD-L1、CD48、Galectin-1、IDO及IL-10等）在内的多重因素通过不同维度进一步抑制CD8+ T细胞应答，最终使CD8+ T细胞发生功能耗竭[2]。

CD8+ T细胞耗竭最初是在小鼠淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒（Lymphocytic Choriomeningitis Virus，LCMV）慢性病毒感染的背景下发现的，随后在HIV、HCV等慢性病毒感染及肿瘤患者中被广泛报道。与耗竭T细胞相对应的概念是效应T细胞（effector T cells，Teff）及记忆性T细胞（memory T cells，Tmem）。Teff具备较强的效应功能，可以分泌功能性细胞因子（IFN-γ、TNF-α等），并且通过穿孔素-颗粒酶途径直接杀伤病毒感染的靶细胞或癌变细胞。而Tmem则可以长久维持，再次识别病毒或者肿瘤抗原时，能快速增殖，迅速、高效地清除病毒感染或癌变细胞。与之相反的是，耗竭的T细胞在转录和表观遗传学水平都发生了显著改变，主要表现为渐进式丧失细胞因子分泌功能、靶细胞杀伤功能、易于凋亡，并失去分化为记忆细胞的潜力。基于这些特性，耗竭的CD8+ T细胞在群体水平失去控制病毒载量和肿瘤生长的能力。另一方面，T细胞耗竭也是机体自我耐受的一种机制，防止长期炎性环境造成机体免疫系统过度激活，伤害自身正常的器官和组织[3]。

T细胞耗竭的机制涉及多种分子途径。在抗原长期刺激下，T细胞受体（T Cell Receptor，TCR）诱导的钙离子流触发NFAT/AP-1轴，增强TOX、IRF4、BATF、NR4A1和EGR2等耗竭相关转录因子的表达。其中，TOX是耗竭的主调节因子，其持续表达可促进耗竭T细胞转录和表观遗传学特征的建立[4-7]。与此同时，其他因子包括TGF-β、IFN-Ⅰ、IL-35、IL-27、IL-21、IL-10、IL-2也参与了耗竭过程[2]。此外，肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）中异常的代谢环境也是导致癌症衰竭的关键因素[8]。

同时，耗竭CD8+ T细胞的一个典型特征为持续上调表达一系列免疫抑制性受体分子，包括PD-1、Tim3、TIGIT及LAG3等，这些分子也称为免疫检查点，作为CD8+ T细胞应答的刹车，负向调控T细胞的效应功能。通过单克隆抗体阻断这些免疫检查点分子介导的抑制性信号，可以在一定程度上逆转CD8+ T细胞的耗竭，恢复其效应功能，从而促进病毒的清除及增强抗肿瘤效果[9]。自2011年基于免疫检查点阻断（Immune Checkpoint Blockade，ICB）的癌症免疫疗法成功用于治疗晚期黑色素瘤以来，ICB疗法为临床癌症治疗带来了深刻的变革，并为部分患者带来了持久的临床获益。迄今为止，美国食品药品监督管理局已批准了7种PD-L1/PD-1信号通路抑制剂，用于50多种不同的晚期癌症治疗[10]。

尽管ICB已经取得了较好的临床疗效，但仍然面临诸多挑战。首先，仍有很多类型的肿瘤对PD-1 ICB治疗响应水平较低甚至无响应（如胰腺癌、脑胶质瘤等）；其次，在响应的肿瘤类型里，患者总体响应率仍较低（不超过30%），并且大部分在初始阶段响应的患者在后期会出现耐药抵抗或复发，只有极少数患者（<5%）可被临床治愈[10]。因此，在细胞及分子水平深入研究肿瘤环境下CD8+ T细胞耗竭机制，可能为逆转耗竭、提升肿瘤免疫治疗提供新的思路，具有重要的理论意义及临床价值。

1 耗竭CD8+ T细胞异质性

与慢性病毒感染类似，肿瘤情形下耗竭的CD8+ T细胞具有高度异质性。根据其分化和功能状态，抗原特异性CD8+ T细胞至少包括两个主要亚群：耗竭前体T细胞（Progenitor Exhausted T Cell，T_{PEX}）和终末耗竭T细胞（Terminally Exhausted T Cell，T_{EX}），这一发现改变了领域内长期以来对T细胞耗竭的认识。

在领域内，耗竭CD8+ T细胞的分化长期被认为遵循线性途径，即早期的效应性CD8+ T细胞分化为初始的耗竭CD8+ T细胞，进而分化为终末耗竭的CD8+ T细胞。且普遍认为，耗竭的CD8+ T细胞几乎丧失了对慢性病毒感染或肿瘤抗原的控制能力。然而，包括本团队在内的几家研究团队，利用LCMV-CL13慢性感染小鼠模型发现，在慢性耗竭的T细胞中存在不易耗竭的超高活性T细胞亚群，

并定义为T_{PEX}。随后，多个研究小组进一步完善了耗竭CD8$^+$ T细胞存在T_{PEX}和T_{EX}两个亚群的概念，并深入研究T_{PEX}和T_{EX}细胞之间的系谱关系、调控机制以及它们在肿瘤发生过程中的治疗潜力[11-14]。

从表型上看，T_{PEX}细胞高表达一系列与记忆细胞相关的标志物，包括TCF-1、CD62L、ID3和Bcl6。同时，TIM3呈阴性，且低表达LAG3、PDCD1、CTLA4等抑制性受体。与T_{EX}细胞相比，T_{PEX}细胞受表观遗传学的限制较少，是响应PD-1 ICB进行扩增的重要亚群[15]。BACH2可在转录和表观遗传水平促进T_{PEX}细胞的分化。同时，TCF-1通过介导Eomes和MYB的表达，调控T_{PEX}亚群的维持[16-17]。

在耗竭CD8$^+$ T细胞存在T_{PEX}和T_{EX}两个功能异质性亚群的基础上，Hudson等[18]进一步以CD101的表达为标志，将终末分化的T_{EX}细胞分成两个亚群，即过渡耗竭CD8$^+$T细胞（TCF1$^-$CD101$^-$CX3CR1$^+$）及终末耗竭CD8$^+$T细胞（TCF-1$^-$CD101$^+$CX3CR1$^-$）。在分化路径上，T_{PEX}细胞先分化为过渡耗竭细胞，再进一步转化为T_{EX}。功能上，过渡耗竭T细胞具有与效应细胞类似的转录特征，包括表达趋化因子受体CX3CR1、促炎细胞因子和颗粒酶B。值得注意的是，PD-1单抗处理后，会显著增加过渡耗竭T细胞的数量，提示其是T细胞响应PD-1 ICB免疫疗法的重要环节。

值得注意的是，系列研究发现，肿瘤组织中的T_{PEX}群依赖于肿瘤外部系统性CD8$^+$ T细胞的持续补充，且引流淋巴结介导的免疫反应对ICB至关重要[19-21]。在此基础上，叶丽林教授团队[22]发现，不同于肿瘤组织中的耗竭CD8$^+$ T细胞，在小鼠肿瘤模型及人肝细胞癌患者的引流淋巴结中，存在一群CD44$^+$TCF1$^+$PD-1^{low}TOX$^-$的全新CD8$^+$ T细胞功能亚群。表型分析显示，该群细胞被肿瘤抗原激活后并没有发生耗竭转变，不含表观遗传伤疤，反而具有与经典的Tmem类似的转录组特征，稳定表达TCF-1、CD62L、CD127、CD122等记忆相关蛋白标记，并严格符合经典记忆T细胞的功能特征：（1）抗原清除后长期维持；（2）再次遇到相同抗原时迅速扩增并发挥效应功能；（3）为机体提供长期保护性反应。基于其定位和功能特征将该细胞亚群命名为肿瘤引流淋巴结肿瘤特异性记忆CD8$^+$ T细胞TdLN-T_{TSM}（Tumor-Draining Lymph Node Derived Tumor Specific Memory T Cell）。进一步研究发现，这群定位于引流淋巴结的T_{TSM}是肿瘤中耗竭CD8$^+$ T细胞的上游来源，其在淋巴结中接受抗原刺激可进一步分化为TOX$^+$$T_{PEX}$亚群，向外周血和肿瘤迁移，进一步补充肿瘤中的CD8$^+$ T细胞亚群。与肿瘤组织浸润的耗竭CD8$^+$ T细胞相比，T_{TSM}细胞是响应ICB的关键亚群，ICB首先作用于这群细胞，并动员其分化而来的下游细胞进入肿瘤发挥作用。进一步研究发现，基于其记忆特性，该群细胞在过继转移治疗实验中展现出比传统的肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor Infiltrating Lymphocytes，TILs）更好的抗肿瘤效果[22]。可见，T_{TSM}有望取代TILs，成为免疫细胞治疗的更优选择。这项研究打破了肿瘤发生过程中只形成耗竭T细胞而不形成肿瘤特异性记忆T细胞的传统观念。然而，目前对这群细胞的分化调控研究很少，如何最好地利用这些存在于不同癌症类型中的T细胞亚群进行治疗，还需要进一步研究。

2 TdLNs中肿瘤特异性CD8$^+$ T细胞在ICB疗法中的关键作用

鉴于ICB疗法在晚期不可切除性肿瘤治疗中取得的巨大进展，越来越多的人开始关注将检查点抑制剂用于疾病早期的辅助治疗（手术后）或新辅助治疗（手术前）[23]。最初认为，ICB的作用机制是通过直接重振肿瘤组织中浸润的耗竭CD8$^+$ T细胞而产生作用，尤其是肿瘤局部被认为是响应ICB的主要亚群T_{PEX}细胞。然而，随后的研究对这一观点提出了质疑，并证实PD-1/PD-L1 ICB可激活全身性T细胞应答，将响应PD1 ICB的免疫反应范围扩大到肿瘤之外。

首先，在PD-1/PD-L1 ICB治疗后的肿瘤患者中发现，伴随着肿瘤局部T细胞数量的增加，T细胞克隆丰度也显著提高；最重要的是PD-1 ICB治疗后肿瘤中的T细胞发生了克隆替代，即PD-1 ICB扩增的T细胞克隆并不是肿瘤组织中原有的克隆，而是来源于肿瘤外周新浸润的T细胞的克隆，这表明PD-1 ICB很大程度上是动员了肿瘤外、系统性的T细胞使其源源不断迁移进入肿瘤组织。与此相一致的是，在接受PD-L1抗体治疗后，患者外周血中确实检测到了大量扩增的且在治疗前的肿瘤中不存在的T细胞克隆，表明PD-L1抗体治疗后扩增的T细胞更多的是从外周血迁移到了TME中的新克隆[19,21,24]。

进一步研究发现，在肺癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、头颈部鳞状细胞癌和肝细胞癌患者引流淋巴结中，存在与肿瘤组织局部浸润T细胞相同的克隆[22,25-27]，且使用鞘氨醇-1-磷酸受体1（Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1，S1PR1）激动剂FTY720阻断淋巴结细胞迁出及手术切除小鼠的TdLNs后，会导致CD8$^+$ T细胞介导的全身免疫监视功能严重

受损，同时影响PD-1 ICB的疗效[28-29]。基于这些发现，靶向TdLNs而非TME可能更有利于提高癌症免疫疗法的疗效。与此相一致，在腹膜内肿瘤模型中，以TdLNs为靶点的腹膜内PD-L1抗体注射可有效增强外周和肿瘤内的$CD8^+$ T细胞应答，提高生存率、抑制肿瘤生长，其剂量比标准全身给药剂量低约100倍[30]。上述研究表明，将ICB抗体输送到TdLNs是增强免疫疗法反应并同时减少全身免疫不良反应的一种可行方法。除小鼠模型外，在黑色素瘤患者中也发现，与手术后ICB辅助给药相比，手术前新辅助治疗在提高总生存率方面效果更好。类似结果在乳腺癌和肺癌中也有报道[31]。这些结果进一步证明，TdLN-T_{TSM}是PD-1/PD-L1 ICB发挥治疗作用的主要靶点。

引流淋巴结中肿瘤特异性$CD8^+$ T细胞主要包括T_{TSM}和T_{PEX}细胞两个亚群，这两种细胞具有类似干细胞的表型，耗竭程度低，增殖能力强。进一步研究证明，引流淋巴结中的T_{TSM}细胞是响应PD-1/PD-L1 ICB的关键亚群。在小鼠移植瘤模型中，PD-L1抗体处理能有效扩增引流淋巴结中的T_{TSM}细胞；更重要的是，在TdLNs被切除的小鼠中回输T_{TSM}细胞可恢复PD-1 ICB对肿瘤的控制[22]。可见，PD-1/PD-L1 ICB可在不同解剖位置对肿瘤特异性$CD8^+$ T细胞亚群产生多层次的时空抗肿瘤效应：它首先扩增并动员TdLNs中的T_{TSM}细胞分化为T_{PEX}细胞，并促进T_{PEX}细胞进入TME；在TME中，ICB进一步扩增T_{PEX}细胞并诱导其分化为T_{EX}细胞，从而增强新分化T_{EX}的效应功能，以消灭肿瘤细胞。不过，这一假设还需要在对ICB有反应和无反应的癌症患者中进一步验证。

3 耗竭$CD8^+$ T细胞的表观遗传特征

虽然PD-1/PD-L1 ICB能够诱导慢性感染和肿瘤中$CD8^+$ T细胞的增殖和效应功能增强，但它不能从根本上改变抗原特异性耗竭$CD8^+$ T细胞的表观遗传状态，从而限制了其疗效的持久性[10]。研究表明，DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质可及性等表观遗传修饰密切调控T细胞的活化、效应功能及记忆形成。与naïve、Teff和Tmem相比，耗竭的$CD8^+$ T细胞具有完全不同的表观遗传修饰特征，这种特征早在细胞第一次分裂时就出现了。耗竭的$CD8^+$ T细胞的基因组关闭了一些在Teff和Tmem中开放的效应分子的基因（如*Ifng*）染色质位点，而在一系列调控耗竭T细胞分化的基因附近则分布有上千个开放修饰区域，如PD-1等抑制性受体及耗竭关键转录因子TOX的增强子和启动子区域，维持和强化T_{EX}细胞中免疫检查点基因的高表达[32]。

此外，肿瘤中$CD8^+$ T细胞的染色质重塑表现出独特的时空模式。首先，T_{PEX}和T_{EX}细胞在表观遗传修饰上有所不同：T_{PEX}显示出TCF-1和BACH2的活性增加，而T_{EX}细胞则显示出NR4A和Eomes motifs的富集，这表明TFs的活性可能是每种细胞状态分化的基础[33]。其次，耗竭$CD8^+$ T细胞独特的表观遗传学修饰在耗竭早期就开始建立，此时其表观修饰特征具有可逆性，可在一定程度被anti-PD-1等免疫检查点治疗所逆转；但在肿瘤形成后期，耗竭$CD8^+$ T细胞的表观遗传学状态逐渐固定，修饰特征变得更加广泛和僵化，形成表观遗传伤疤，即使脱离抗原刺激和免疫抑制微环境也无法恢复，并难以被免疫检查点治疗所逆转[34-37]。

另一方面，TdLNs新发现的T_{TSM}细胞，也拥有自己独特的转录和表观遗传特征，这些特征在肿瘤发生的早期就开始形成，并可长期稳定维持。在肿瘤情况下，抗原再刺激后，T_{TSM}细胞不会直接分化为Teff，而是分化为具有耗竭特性的T_{PEX}细胞，这反映了表观遗传学水平的根本转变，即它们开始带有不可逆转的表观遗传学“瘢痕”[22]。可见，T_{TSM}细胞向T_{PEX}细胞分化的里程碑之一是表观遗传学“瘢痕”的出现，但其潜在的调控机制还未有报道，是未来研究的重点。与此同时，近期研究表明，在LCMV Cl13慢性病毒感染中，通过PD-1 ICB联合IL-2可以对抗原特异性耗竭$CD8^+$ T细胞，尤其是T_{PEX}细胞的表观遗传学特征进行重编程，使其呈现出类似于急性病毒感染后产生的效应$CD8^+$ T细胞的功能状态，从而改善对慢性感染和肿瘤的控制[38]。鉴于T_{TSM}和T_{PEX}之间的密切关系，可以推测，IL-2（联合PD-1 ICB）可能会改变T_{TSM}细胞向耗竭T细胞分化的固有路径，引导其分化为功能状态更好的效应T细胞，为将来的临床治疗提供新策略。

4 总结

综上所述，鉴于$CD8^+$ T细胞在肿瘤免疫应答中的重要作用，进一步深入解析$CD8^+$ T细胞耗竭的分子、细胞学机制是逆转$CD8^+$ T细胞功能耗竭、提升其抗肿瘤能力的关键所在，同时对开发新的免疫治疗策略具有重要的理论指导意义及现实价值。

参考文献

[1] GUBIN M M, VESELY D M. Cancer immunoediting in the era of immuno-oncology[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(18): 3917-3928.

[2] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J.

CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 26(37): 457-495.

[3] PHILIP M, SCHIETINGER A. CD8$^+$ T cell differentiation and dysfunction in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(4): 209-223.

[4] YAO C, SUN H W, LACEY N E, et al. Single-cell RNA-seq reveals TOX as a key regulator of CD8$^+$ T cell persistence in chronic infection[J]. Nat Immunol, 2019, 20 (7): 890-901.

[5] SCOTT A C, DUNDAR F, ZUMBO P, et al. TOX is a critical regulator of tumour-specific T cell differentiation [J]. Nature, 2019, 571(7764): 270-274.

[6] KHAN O, GILES J R, MCDONALD S, et al. TOX transcriptionally and epigenetically programs CD8$^+$ T cell exhaustion[J]. Nature, 2019, 571(7764): 211-218.

[7] ALFEI F, KANEV K, HOFMANN M, et al. TOX reinforces the phenotype and longevity of exhausted T cells in chronic viral infection[J]. Nature, 2019, 571 (7764): 265-269.

[8] PARK J, HSUEH P C, LI Z, et al. Microenvironment-driven metabolic adaptations guiding CD8$^+$ T cell anti-tumor immunity[J]. Immunity, 2023, 56(1): 32-42.

[9] KIM T K, VANDSEMB E N, HERBST R S, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: Mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2022, 21(7): 529-540.

[10] SHARMA P, GOSWAMI S, RAYCHAUDHURI D, et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions[J]. Cell, 2023, 186(8): 1652-1669.

[11] UTZSCHNEIDER D T, CHARMOY M, CHENNUPATI V, et al. T cell factor 1-expressing memory-like CD8$^+$ T cells sustain the immune response to chronic viral infections [J]. Immunity, 2016, 45(2): 415-427.

[12] LEONG Y A, CHEN Y P, ONG H S, et al. CXCR5$^+$ follicular cytotoxic T cells control viral infection in B cell follicles[J]. Nat Immunol, 2016, 17: 1187-1196.

[13] IM S J, HASHIMOTO M, GERNER M Y, et al. Defining CD8$^+$ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy[J]. Nature, 2016, 537(7620): 417-421.

[14] HE R, HOU S Y, LIU C, et al. Follicular CXCR5 - expressing CD8$^+$ T cells curtail chronic viral infection[J]. Nature, 2016, 537(7620): 412-428.

[15] PHILIP M, SCHIETINGER A. Heterogeneity and fate choice: T cell exhaustion in cancer and chronic infections [J]. Curr Opin Immunol, 2019, 58: 98-103.

[16] YAO C, LOU G H, SUN H W, et al. BACH2 enforces the transcriptional and epigenetic programs of stem-like CD8$^+$ T cells[J]. Nature Immunology, 2021, 22(3): 370-380.

[17] CHEN Z Y, JI Z C, NGIOW S F, et al. TCF-1-centered transcriptional network drives an effector versus xxhausted CD8$^+$ T cell-fate decision[J]. Immunity, 2019, 51(5): 840-855. e5.

[18] HUDSON W H, GENSHEIMER J, HASHIMOTO M, et al. Proliferating transitory T cells with an effector-like transcriptional signature emerge from PD-1$^+$ stem-like CD8$^+$ T cells during chronic infection[J]. Immunity, 2019, 51(6): 1043-1058. e4.

[19] YOST K E, SATPATHY A T, WELLS D K, et al. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade[J]. Nat Med, 2019, 25(8): 1251-1259.

[20] SPITZER M H, CARMI Y, RETICKERFLYNN N E, et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(3): 487-502. e15.

[21] WU T D, MADIREDDI S, DE ALMEIDA P E, et al. Peripheral T cell expansion predicts tumour infiltration and clinical response[J]. Nature, 2020, 579(7798): 274-278.

[22] HUANG Q, WU X, WANG Z, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8$^+$ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. Cell, 2022, 185(22): 4049-4066. e25.

[23] TOPALIAN S L, FORDE P M, EMENS L A, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade: A window of opportunity to advance cancer immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2023, 41(9): 1551-1566.

[24] LI H, VAN DER LEUN A M, YOFE I, et al. Dysfunctional CD8$^+$ T cells form a proliferative, dynamically regulated compartment within human melanoma[J]. Cell, 2019, 176 (4): 775-789. e18.

[25] 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.

[26] PAI J A, HELLMANN M D, SAUTER J L, et al. Lineage tracing reveals clonal progenitors and long-term persistence of tumor-specific T cells during immune checkpoint blockade[J]. Cancer Cell, 2023, 41(4): 776-790. e7.

[27] PROKHNEVSKA N, CARDENAS M A, VALANPARAMBIL R M, et al. CD8$^+$ T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor[J]. Immunity, 2023, 56(1): 107-124. e5.

[28] FRANCIS D M, MANSPEAKER M P, SCHUDEL A, et al. Blockade of immune checkpoints in lymph nodes through locoregional delivery augments cancer immunotherapy[J]. Science Translational Medicine, 2020, 12 (563): eaay3575.

[29] FRANSEN M F, SCHOONDERWOERD M, KNOPF P, et al. Tumor-draining lymph nodes are pivotal in PD-1/PD-L1 checkpoint therapy[J]. JCI Insight, 2018, 3(23): 68.

[30] DAMMEIJER F, VAN GULIJK M, MULDER E E, et al. The PD-1/PD-L1-checkpoint restrains T cell immunity in

（下转第90页）