DOI:10.19893/j.cnki.ydyxb.2025-0019

肿瘤浸润性T淋巴细胞在乳腺癌中的作用及治疗策略

王思佳[1#],陈美霓[1,2#],刘　悦[1#],高　宁[1,2],杜　娟[1,2],刘佳浩[1],李佳文[1],霍宇萌[1],邢燕子[1],赵菊梅[1,2*]

(1. 延安大学延安医学院,陕西 延安 716000;2. 延安市陕北肿瘤防治重点实验室,延安大学延安医学院,陕西 延安 716000)

摘　要:乳腺癌是女性中最常见的癌症,也是女性癌症死亡的主要原因,而目前仍然缺乏有效的治疗策略。免疫调节可增强机体的抗肿瘤活性,具有不良反应少,患者预后好的特点。因此,乳腺癌免疫治疗的研究成为热点,试图通过激活患者的免疫系统抑制和/或杀伤肿瘤细胞。肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocytes,TIL)是肿瘤微环境的关键组成成分,对于机体对抗肿瘤起着至关重要的作用。微环境的改变,会引起TIL功能的改变,既可抑制肿瘤生长,也可促进肿瘤细胞的生长。本文将对乳腺癌中的肿瘤浸润性T淋巴细胞和其他免疫细胞的相互作用机制以及靶向TIL的治疗策略进行综述。

关键词:肿瘤浸润淋巴细胞;乳腺癌;肿瘤微环境

中图分类号:R737.9　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1672-2639(2025)01-0085-07

随着生活节奏的加快和自然环境的恶化,女性乳腺癌的发病率呈上升趋势。根据2022年全球癌症统计报告,全球新诊断癌症中女性乳腺癌病例数位居第2,仅次于肺癌,死亡率居第4位,在亚洲,尤其是发展中国家乳腺癌的发病率和死亡率增加迅速[1]。2023年美国癌症统计分析结果显示,乳腺癌约占女性恶性肿瘤的31%,发病率约以每年0.5%的速度增长[2]。尽管随着研究的进展,乳腺癌发生发展的机制已部分被揭示,但仍有许多问题尚不清楚,且治疗效果欠佳。因此,有必要进一步研究乳腺癌发生、发展背后的分子机制,以寻找新的治疗策略和靶点。

近年来,越来越多的研究聚焦于肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)[3]。TME围绕肿瘤细胞,由与肿瘤细胞相互作用的细胞、分子和细胞外基质组成,在肿瘤的发生、进展、侵袭、转移、血管生成、免疫逃逸、治疗抵抗等过程中起着至关重要的作用。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltering lymphocytes, TIL)是TME的关键组成部分,在抗肿瘤免疫过程中发挥重要功能,影响肿瘤结局,是过继性细胞免疫疗法(adoptive cell therapy,ACT)的重要来源,也是个性化免疫疗法的关键[4]。本文将以肿瘤浸润性T淋巴细胞在乳腺癌中与其他免疫细胞的相互作用以及治疗策略进行综述。

1　TME中的主要免疫细胞

TME中的免疫细胞称为肿瘤浸润免疫细胞(tumor-Infiltrating lmmune cells, TIIC),包括先天性免疫细胞、适应性免疫细胞以及过渡态细胞[5]。

基金项目:国家自然科学基金(32360162和32460232);陕西省教育厅专项科研计划项目(23JK0732);陕西省科技厅科技资源开放共享平台(2024CX-GXPT-27);延安大学科学计划项目(YDQ2017-25);延安大学博士科研启动资金项目(YDBK 2023-30);陕西省大学生创新创业计划训练项目(S202410719094);延安市科技计划项目(2023-SFGG-098);延安市科学技术协会青年人才托举计划项目(2023-20-1)

作者简介:王思佳(1999—),女,河南漯河人,在读硕士研究生。研究方向:肿瘤分子病理。
陈美霓(1979—),女,陕西城固人,高级实验师。研究方向:肿瘤药理。
* **通信作者**:赵菊梅(1970—),女,陕西宜川人,博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:肿瘤分子病理。E-mail:jmz2003. stu@163. com
#为共同第一作者

TME 中的先天性免疫细胞包括:TAM、树突状细胞(dendritic cells, DC cells)、中性粒细胞(neutrophils, TAN)、单核细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、血小板;适应性免疫细胞包括:T 细胞、B 细胞;过渡态细胞包括:固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)和固有样 T 细胞(innate-like T cells, ILTC),能首先对 TME 的变化作出反应,并迅速连接先天性和适应性免疫,发挥抗肿瘤作用,是癌症免疫治疗的新靶点[5]。功能发挥过程中,随着周围环境的变化,TME 中的 TIIC 对肿瘤细胞的作用结果不同,既可发挥促肿瘤作用,又可发挥抗肿瘤作用,是免疫治疗策略的有力候选者。

1.1　先天性免疫细胞在 TME 中的主要功能

先天性免疫系统是机体的第一道防线,免疫反应过程中,不同的免疫细胞具有不同的功能。TAM 由肿瘤细胞和基质细胞分泌的各种趋化因子和生长因子将巨噬细胞募集到肿瘤组织中而形成,对癌症有双重作用。根据 TAM 的功能,分为抗肿瘤的 M1 型和促肿瘤的 M2 型。M2 型又包括 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四种亚型,参与血管生成,与免疫反应抑制和组织重塑有关,能够发挥免疫调节作用并促进 Th2 细胞反应[6]。DC 是抗原呈递细胞,亚型包括 cDC1、cDC2、pDC 和 moDC。cDC1 和 cDC2 能激活 T 细胞,参与抗肿瘤免疫;pDC 分泌 I 型 IFN ,发挥抗病毒作用,并诱导调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在 TME 中积累;moDC 随 TME 变化,发挥抗肿瘤或促肿瘤作用[7]。TAN 包括 N1 型和 N2 型,N1 型具有短寿命、成熟表型、高细胞毒性、高免疫活性和促进 $CD8^+$ T 细胞活化的特性,发挥抗肿瘤作用,N2 型具有长寿命、非成熟表型、低细胞毒性和能够促进肿瘤生长、浸润、转移、血管生成等特征,发挥免疫抑制作用[8]。单核细胞的主要功能是分化为 TAM 和髓源性抑制细胞等,促进肿瘤进展和转移[9]。肥大细胞随 TME 变化,分泌细胞因子或调节免疫细胞功能,发挥抗肿瘤或促肿瘤作用[10]。嗜酸性粒细胞主要在哮喘和过敏性疾病中发挥作用,受 TME 中细胞和细胞因子的影响,发挥抗肿瘤或促肿瘤作用[11]。血小板具有促肿瘤作用[12]。

1.2　适应性免疫细胞在 TME 中的主要功能

适应性免疫系统使机体具有更特异和长期的免疫反应,同时还能形成免疫记忆。肿瘤浸润性 T 淋巴细胞,包括 $CD8^+$ 和 $CD4^+$ T 细胞。$CD8^+$ T 细胞亚群包括 Tc1、Tc2、Tc9、Tc17 和 Tc22,Tc1 和 Tc22 具有细胞毒性,发挥抗肿瘤作用,Tc2 也具有细胞毒性,主要介导过敏反应,Tc9 能够促进疾病进展,Tc17 能够在 TME 中被检测到[13]。$CD4^+$ T 细胞的主要功能是辅助 $CD8^+$ T 细胞发挥细胞毒性作用,其亚型包括分泌 IFN-γ 和 TNF-α 的抗肿瘤型 Th1,分泌 IL-4、IL-13 的促肿瘤型 Th2,促进肿瘤免疫逃逸的 Treg,以及分泌 IL-17 影响炎症反应和自身免疫性疾病的 Th17[14]。B 细胞为抗原呈递细胞,激活 T 细胞介导的抗肿瘤作用,然而 Breg 亚群具有免疫抑制作用,可促进肿瘤生长[15]。

1.3　过渡态细胞在 TME 的主要功能

过渡态细胞是介于先天性和适应性免疫细胞中间的中间状态细胞,能够分化形成先天性或适应性免疫细胞。ILC 包括自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)、ILC1、ILC2s、ILC3s 和淋巴组织诱导细胞(Lymphoid tissue inducer, LTi)。NK 细胞对肿瘤细胞具有天然细胞毒性,能够产生 IFN-γ 调节适应性免疫应答[16];ILC1 具有细胞毒性,有助于免疫监视,功能类似于 Th1;ILC2s 参与过敏反应和 2 型免疫调节,具有促肿瘤作用,功能类似于 Th2;ILC3s 具有弱细胞毒性,可分泌 IL-17a 促进肿瘤生长,功能类似于 Th17;LTi 具有促进次级淋巴样结构产生的作用[5, 17]。ILTC 包括恒定自然杀伤 T 细胞(Invariant natural killer T cells, iNKT)、黏膜相关恒定 T 细胞(Mucosal-associated invariant T cells, MAIT)和 γδ T 细胞。iNKT 亚群包括分泌 IFN-γ 的 iNKT 1、分泌 IL-4 的 iNKT 2、分泌 IL-17 的 iNKT 17 以及分泌 IL-21 并辅助抗原特异性 B 细胞的 NKT_{FH},其中 iNKT 1、iNKT 2 和 iNKT 17 分别与 Th1、Th2 和 Th17 功能相关;MAIT 具有促肿瘤或抗肿瘤双重作用;γδ T 细胞可分化为 Th1 样、Th2 样、Th9 样、Th17 样和 Treg 样细胞[5, 18]。

2　TIL 在乳腺癌中的作用

TME 中的细胞类型丰富多样,不仅包括癌细胞和免疫细胞,还包括基质细胞(如肿瘤相关成纤维细胞、脂肪细胞及神经元细胞)和血管细胞(如内皮细胞及周细胞)[4]。TIL 的细胞种类转移,除肿瘤浸润性 T 淋巴细胞外,还包括肿瘤浸润性 B 淋巴细胞、TAM 和 NK 细胞等[3]。在癌症的发生发展中,TME 中的细胞组成和功能受衰老、代谢、微生物、情绪、环境质量等多种因素的影响[19]。研究[20]表明,乳腺癌细胞和 Treg 通过 MAPK/STAT/cPLA2 β 信号轴促进 T 细胞脂滴积累和衰老,而抑制 cPLA2 β 重编程

T细胞的脂质代谢，能够防止T细胞衰老，恢复T细胞的抗肿瘤活性，抑制肿瘤生长；乳腺癌患者脾脏的中性粒细胞被代谢重编程为糖酵解状态，能够抑制T细胞的抗肿瘤活性，促进肿瘤生长[21]；Mantel检验分析显示，乳腺癌代谢相关微生物与Treg细胞和NK细胞的活化存在相关性[22]；由于TME的复杂性，接下来主要综述乳腺癌中TIL之间以及肿瘤浸润性T细胞与其他TIIC之间的相互作用。

2.1 肿瘤浸润性T淋巴细胞与TAM

肿瘤早期，抑制半乳糖凝集素-1的表达能够逆转TAM的耗竭状态，进而促进细胞上皮-间质转化，并重新激活$CD8^+$ T细胞，恢复抗肿瘤免疫，抑制肿瘤生长[23]。特异性缺失IRF8的TAM能够有效防止$CD8^+$ T细胞耗竭并抑制肿瘤生长[24]。表达FOLR2的TAM亚群是有效的抗原呈递细胞，可与乳腺肿瘤浸润的$CD8^+$ T细胞发生相互作用，促进其活化，参与抗肿瘤免疫的起始阶段，提高患者生存率[25]；在PGRN的作用下，TAM不仅可以通过STAT3信号通路将乳腺癌细胞与$CD8^+$ T细胞隔离开，限制$CD8^+$ T细胞的空间分布，抑制$CD8^+$ T细胞增殖和杀伤活性，进而发生肿瘤免疫抑制，还能促使TAM发生M2极化并上调PD-L1的表达，通过PD-1/PD-L1相互作用，促进肿瘤免疫逃逸[26]；此外，IL-15Rα高表达的TAM可以释放IL-15/IL-15Rα复合物(IL-15Rc)，在HIF-1α非转录活性的作用下抑制乳腺肿瘤细胞中CX3CL1的蛋白表达水平，减少乳腺癌中$CD8^+$ T细胞的募集，同时，TAM中的GMCSF调节肿瘤细胞表面细胞因子共用受体γ链的表达进一步促进肿瘤细胞对IL-15Rc的反应[27]。因此，Zhang等[27]设计了阻断IL-15Rc形成的B肽，该肽能够显著增加$CD8^+$ T细胞的免疫浸润、抑制乳腺肿瘤生长，可改善癌细胞对PD-1抗体免疫疗法的耐药性。以上结果提示，逆转TAM的极化状态或靶向TAM表达的特异性基因可增加$CD8^+$T细胞的浸润和(或)活化，最终抑制肿瘤细胞生长。

2.2 肿瘤浸润性T淋巴细胞与NK细胞

在TME中，T细胞与NK细胞关系较为复杂，二者间的相互作用及其对肿瘤生长的影响和机制尚有待深入研究。在三阴性乳腺癌(Triple Negative Breast Cancer，TNBC)中，MHC-I的缺失抑制T细胞的抗肿瘤免疫应答，增加NK细胞的免疫浸润，导致患者对抗PD-L1治疗产生耐药[28]。在管腔B型乳腺癌发生早期，患者对免疫检查点阻断疗法的敏感性受限也与$CD8^+$ T细胞功能障碍、NK细胞浸润增加有关[29]。除以上研究结果外，Tietscher等[30]通过单细胞转录组学结合成像质谱流式细胞术分析管腔型乳腺癌的免疫微环境发现，在含有耗竭T细胞($PD\text{-}1^{high}/CTLA\text{-}4^{high}/CD38^{high}$)的微环境中，肿瘤细胞MHC-I表达增加，T细胞CXCL13表达增加，T细胞和NK细胞毒性改变，髓系细胞活化增加且T细胞活化受抑制，免疫细胞空间分布改变并具有更不成熟的三级淋巴结构；Kandala等[31]通过单细胞RNA测序发现：PLK1高表达的早期乳腺癌中存在Arg1 TAM、细胞毒性降低的NK细胞和$CD8^+$ T细胞、大量浸润的Treg及耗竭的$CD4^+$ T细胞，促进了肿瘤细胞免疫逃逸；Kos等[32]发现，Treg通过抑制淋巴结中NK细胞活化促进乳腺癌的淋巴结转移。以上结果提示，肿瘤细胞中T细胞与NK细胞功能变化相关联，对T细胞和NK细胞进行双靶调控的治疗策略可能会使临床患者受益。而更多的研究结果也支持了这种观点：天然化合物白杨素通过增强NK细胞和T细胞的肿瘤杀伤作用抑制癌细胞功能[33]；在肿瘤细胞中过表达GSDME能增强TAM的吞噬作用，使活化的NK细胞和$CD8^+$ T细胞的浸润增加，最终促进抗肿瘤免疫[34]；核受体NR1D1通过cGAS/STING轴释放I型IFN、CCL5和CXCL10而激活NK细胞和$CD8^+$ T细胞的细胞毒性，发挥抗肿瘤作用，抑制肿瘤生长和肺转移[35]

2.3 肿瘤浸润性T淋巴细胞与其他TIIC

在TME中，TIIC之间的相互作用错综复杂。为激活机体的抗肿瘤免疫，肿瘤抗原需要被DC摄取并呈递给$CD8^+$ T细胞，若肿瘤抗原缺陷，T淋巴细胞功能将被抑制，NK细胞介导的肿瘤杀伤可被激活改善肿瘤进展；即便如此，某些肿瘤细胞依旧能够免疫逃逸[36]。乳腺癌患者DC活化减少，DC的抗原呈递能力减弱，T细胞抗肿瘤反应能力受限，这使得大量功能障碍的T细胞在肿瘤中(特别是晚期肿瘤)积聚，NKT细胞数量也减少，而切除肿瘤可逆转上述免疫变化[37]。研究[38]表明，老年患者TME中NK细胞-DC-$CD8^+$T细胞的相互作用不仅可以阻碍cDC1对T细胞的启动，还能阻断TME中的细胞外源性信号，二者共同驱动了年龄相关的缺乏效应功能的$CD8^+$ T细胞亚群T_{TAD}细胞($PD\text{-}1^+Tox^+IL\text{-}7R^+SLAMF6^-TIM\text{-}3^-CD8^+$)的形成和积累，促进肿瘤生长。靶向恢复cDC1的活力可以恢复$CD8^+$ T淋巴细胞的功能，改善免疫抑制、控制肿瘤生长[38]。基于无偏倚

高维流式细胞术的方法分析结果显示：PD-1$^+$的CD4$^+$和CD8$^+$ T细胞在TNBC中的浸润增加；NK细胞在管腔A、B和TNBC中的浸润减少，并且转变为调节性NK细胞(CD11bCD16)，但这与Taylor等[28]和Buque等[29]有关CNK细胞在管腔B和TNBC中浸润增加的结果不一致；CD14$^+$ cDC2在管腔A中表达增加，CD14$^-$ cDC2在TNBC中表达增加[39]。单细胞图谱分析显示，在TNBC中，Treg和耗竭的CD8$^+$ T细胞增加，B细胞倾向于分化为浆细胞，发挥免疫抑制作用，这种独特的免疫特征与T细胞-B细胞相互作用有关，在此进程中活化的NK细胞浸润增加[40]。在TNBC中，scRNA-Seq数据显示表达LAG-3的B细胞可能与良好的预后相关[41]。因此，理解TME的复杂性对于开发有效的抗癌策略至关重要。

3　靶向TIL的免疫策略

虽然近年来乳腺癌的死亡率有所下降，5年生存率达到80%以上，但晚期乳腺癌和恶性程度较高的乳腺癌患者的生存率仍较低[42]，仍需探寻新的、更有效的肿瘤治疗策略。针对TIL的研究已逐渐成为肿瘤免疫治疗的重要方向。目前，免疫治疗策略主要以T淋巴细胞为中心，影响TME中的适应性免疫反应，TIL疗法已获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准，并于2024年3月11日走向临床[43]。且TIL靶向的免疫策略不仅为肿瘤免疫治疗提供了新的思路，也为个体化治疗方案的制订提供了重要依据。

3.1　TIL疗法

TIL疗法作为一种新兴的细胞治疗方法，正逐渐成为治疗各种恶性肿瘤的重要手段。靶向TIL的治疗过程通常包括从患者肿瘤中提取淋巴细胞，淋巴细胞体外扩增和回输，体内肿瘤特异性抗原识别，抗肿瘤免疫治疗几个阶段[44]。TIL疗法具有肿瘤特异性强、可识别多个肿瘤抗原、浸润能力强、肿瘤杀伤及控制效果好、没有脱靶毒性等特点，但也存在耗时且昂贵、晚期癌症患者难以获得肿瘤组织等局限性[44]。已有结果显示，TIL对TNBC和HER2阳性乳腺癌的治疗反应具有预后和预测价值，可用于乳腺癌化疗后病理完全缓解的预测指标[45]。Zacharakis等使用4种蛋白(SLC3A2、KIAA0368、CADPS2和CTSB)突变的T细胞对1名49岁ER$^+$、HER2$^-$、发生转移，且对多种化疗无效女性乳腺癌患者进行TIL治疗发现，这些突变蛋白特异性TIL的过继转移与IL-2和免疫检查点阻断相结合，介导了转移>22个月的乳腺癌完全持久消退[46]。除乳腺癌外，TIL疗法在黑色素瘤、上皮性卵巢癌、食管鳞状细胞癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、胃肠道癌症等多种实体瘤中表现出良好疗效[44, 47]。TIL疗法与其他免疫治疗策略的联合应用已成为提升肿瘤免疫治疗效果的重要策略。有研究[48]显示TIL疗法与免疫检查点阻断疗法联合使用使黑色素瘤和头颈部鳞状细胞癌患者具有更高的反应率和更长的生存期；一项胃癌小鼠模型中TIL与CAR-T细胞联合应用具有更强的抗肿瘤活性，且能够克服肿瘤对CAR-T细胞的抵抗[49]。多种免疫治疗策略的结合不仅能够提升治疗效果，还可能克服单一治疗方法的局限性，从而为癌症患者提供更有效的治疗。

3.2　靶向TIL药物研究

基于TIL疗法在抗肿瘤中的应用潜力，TIL靶向药物的研究已受到了广泛关注。临床研究显示，对于HR$^+$/HER2$^-$乳腺癌患者，CCL2抑制剂吡非尼酮能够通过阻断SASP/MAPK/CCL2轴，减少Treg在TME中聚集，逆转CDK4/6抑制剂帕博西尼和氟维司群导致的免疫抑制，增强抗肿瘤治疗作用[50]；使用STING激动剂DMXAA可增强Th/Tc17 CAR-T细胞在TME中的活性，并通过抗PD-1和抗GR-1 mAb使肿瘤消退[51]。由于老药新用具有药物效应确定、用药安全和经济的优势，靶向TIL治疗的老药挖掘已受到广泛关注。而新药的开发也备受关注，吴孔明团队应用Nano-YBODY™技术平台开发了一种新型抗体Y332D，该抗体不仅能同时阻断TGF-β和VEGF的信号转导，抑制上皮-间质转化和血管形成，还能与PD-1阻断剂联用增加TIL的浸润，增强抗肿瘤免疫[52]，而将其研究团队开发的抗TGF-β/PD-L1双特异性抗体YM101与STING激动剂MSA-2联用能够诱导DC的成熟并增强其抗原呈递能力、改善T细胞功能、增加TIL浸润，促进抗肿瘤免疫，有效延缓无T细胞浸润肿瘤的生长[53]。闫学海课题组开发了一种具有近红外吸收能力的肿瘤靶向光热剂，在TNBC的4T1荷瘤小鼠模型中使用发现其在消融原发肿瘤的同时能够进一步刺激DC的成熟，增强T细胞向脾脏和肿瘤的浸润，从而重塑TNBC的免疫微环境，有效抑制肿瘤复发和转移[54]。病毒疗法中的溶瘤病毒也被用于TIL抗肿瘤研究，有研究显示，溶瘤病毒联合化疗(如环磷酰胺)、放疗、靶向小分子药物(如JAK-1/2特异性抑制剂、STING特异性抑制剂)、免疫检查点阻断治疗

（如PD-1/PD-L1、CTLA-4抗体）、过继性T细胞或CAR-T细胞疗法、过继性NK细胞或CAR-NK细胞疗法均显示出良好的抗肿瘤作用，这可能与其增强T细胞活性、改变TME有关[55]。

4 总结与展望

TIL是乳腺癌免疫浸润的主要组成部分，尤其是肿瘤浸润性T淋巴细胞，在TME中发挥重要调节作用。随着微环境的改变，肿瘤浸润性T淋巴细胞能够分化出不同功能的亚型，表现出抗肿瘤和（或）促肿瘤的表型。TME中的细胞可通过直接接触或分泌因子传递信号的方式影响彼此的状态和功能，且此过程不仅局限于癌细胞和某一种细胞，往往是多种细胞共同作用，如前文所述的适应性免疫细胞肿瘤浸润性T淋巴细胞与固有免疫细胞TAM、过渡态细胞NK细胞及其他免疫细胞（DC、B细胞）。因此，应从整体上了解TME去探究新的治疗策略。

目前，治疗肿瘤的主要细胞疗法包括TIL疗法、CAR-T疗法、TCR-T疗法、CAR-NK疗法等，上述治疗方法各有优缺点。这其中，TIL疗法对实体瘤的治疗最具优势，且已率先取得突破性进展，获得FDA的批准。当然，下一代TIL疗法的研究也在有条不紊地持续进行中，如工程化TIL细胞、TIL联合疗法等[60]。虽然TIL疗法对黑色素瘤的治疗效果显著，但对乳腺癌（尤其是TNBC）的治疗策略有待进一步研究。靶向TIL的药物也有助于恢复机体抗肿瘤免疫，抑制肿瘤进展。总的来说，靶向TIL的免疫治疗策略为肿瘤控制带来了巨大的希望。

参考文献：

[1]BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2024, 74(3): 229-263.

[2]SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.

[3]宫昕宇，李川，卫佳尧，等.肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）免疫疗法及其在肺癌治疗中应用的研究进展[J].现代肿瘤医学，2025，33：1-7.

[4]DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403.

[5]RUF B, GRETEN T F, KORANGY F. Innate lymphoid cells and innate-like T cells in cancer: At the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. Nature Reviews Cancer, 2023, 23: 351-371.

[6]MILLS C D, KINCAID K, ALT J M, et al. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm[J]. Journal of Immunology, 2000, 164(12): 6166-6173.

[7]KIM C W, KIM K D, LEE H K. The role of dendritic cells in tumor microenvironments and their uses as therapeutic targets[J]. BMB Reports, 2021, 54(1): 31-43.

[8]KEELEY T, COSTANZO-GARVEY D L, COOK L M. Unmasking the many faces of tumor-associated neutrophils and macrophages: Considerations for targeting innate immune cells in cancer[J]. Trends in Cancer, 2019, 5(12): 789-798.

[9]AMER H T, STEIN U, EL TAYEBI H M. The monocyte, a maestro in the tumor microenvironment (TME) of breast cancer[J]. Cancers, 2022, 14(21): 5460.

[10]APONTE-LÓPEZ A, MUÑOZ-CRUZ S. Mast cells in the tumor microenvironment[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020, 1273: 159-173.

[11]GHAFFARI S, REZAEI N. Eosinophils in the tumor microenvironment: Implications for cancer immunotherapy[J]. Journal of Translational Medicine, 2023, 21(1): 551.

[12]SCHMIED L, HÖGLUND P, MEINKE S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance - possible implications for cancer immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 640578.

[13]ST PAUL M, OHASHI P S. The roles of $CD8^+$ T cell subsets in antitumor immunity[J]. Trends in Cell Biology, 2020, 30(9): 695-704.

[14]RUTERBUSCH M, PRUNER K B, SHEHATA L, et al. *In vivo* $CD4^+$ T cell differentiation and function: Revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. Annual Review of Immunology, 2020, 38: 705-725.

[15]YANG H, ZHANG Z R, LI J J, et al. The dual role of B cells in the tumor microenvironment: Implications for cancer immunology and therapy[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(21): 11825.

[16]WU S Y, FU T, JIANG Y Z, et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 120.

[17]VIVIER E, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells: 10 years on[J]. Cell, 2018, 174(5): 1054-1066.

[18]CUI G W, ABE S, KATO R, et al. Insights into the heterogeneity of iNKT cells: Tissue-resident and circulating subsets shaped by local microenvironmental cues[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1349184.

[19]SWANTON C, BERNARD E, ABBOSH C, et al. Embrac-

ing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease[J]. Cell, 2024, 187(7): 1589-1616.

[20]LIU X, HARTMAN C L, LI L Y, et al. Reprogramming lipid metabolism prevents effector T cell senescence and enhances tumor immunotherapy[J]. Science Translational Medicine, 2021, 13(587): eaaz6314.

[21]WANG Y, XU M H, SUN J, et al. Glycolytic neutrophils accrued in the spleen compromise anti-tumour T cell immunity in breast cancer[J]. Nature Metabolism, 2023, 5(8): 1408-1422.

[22]CHEN F Y, YANG J, GUO Y X, et al. Integrating bulk and single-cell RNA sequencing data reveals the relationship between intratumor microbiome signature and host metabolic heterogeneity in breast cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1140995.

[23]CHUNG H, GYU-MI P, NA Y R, et al. Comprehensive characterization of early-programmed tumor microenvironment by tumor-associated macrophages reveals galectin-1 as an immune modulatory target in breast cancer[J]. Theranostics, 2024, 14(2): 843-860.

[24]NIXON B G, KUO F S, JI L L, et al. Tumor-associated macrophages expressing the transcription factor IRF8 promote T cell exhaustion in cancer[J]. Immunity, 2022, 55(11): 2044-2058. e5.

[25]NALIO RAMOS R, MISSOLO-KOUSSOU Y, GERBER-FERDER Y, et al. Tissue-resident FOLR2+ macrophages associate with CD8$^+$ T cell infiltration in human breast cancer[J]. Cell, 2022, 185(7): 1189-1207. e25.

[26]FANG W L, ZHOU T, SHI H, et al. Progranulin induces immune escape in breast cancer *via* up-regulating PD-L1 expression on tumor-associated macrophages (TAMs) and promoting CD8$^+$ T cell exclusion[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2021, 40(1): 4.

[27]ZHANG W L, ZHANG Q, YANG N F, et al. Crosstalk between IL-15Rα^+ tumor-associated macrophages and breast cancer cells reduces CD8$^+$ T cell recruitment[J]. Cancer Communications, 2022, 42(6): 536-557.

[28]TAYLOR B C, SUN X P, GONZALEZ-ERICSSON P I, et al. NKG2A is a therapeutic vulnerability in immunotherapy resistant MHC-I heterogeneous triple-negative breast cancer[J]. Cancer Discovery, 2024, 14(2): 290-307.

[29]BUQUE A, BLOY N, PETRONI G, et al. NK cells beat T cells at early breast cancer control[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1806010.

[30]TIETSCHER S, WAGNER J, ANZENEDER T, et al. A comprehensive single-cell map of T cell exhaustion-associated immune environments in human breast cancer[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 98.

[31]KANDALA S, RAMOS M, VOITH VON VOITHENBERG L, et al. Chronic chromosome instability induced by Plk1 results in immune suppression in breast cancer[J]. Cell Reports, 2023, 42(12): 113266.

[32]KOS K, ASLAM M A, VAN DE VEN R, et al. Tumor-educated Tregs drive organ-specific metastasis in breast cancer by impairing NK cells in the lymph node niche[J]. Cell Reports, 2022, 38(9): 110447.

[33]DURMUS E, OZMAN Z, CEYRAN I H, et al. Chrysin enhances anti-cancer activity of jurkat T cell and NK-92 cells against human breast cancer cell lines[J]. Chemistry & Biodiversity, 2024, 21(10): e202400806.

[34]ZHANG Z B, ZHANG Y, XIA S Y, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. Nature, 2020, 579(7799): 415-420.

[35]KA N, PARK M K, KIM S S, et al. NR1D1 stimulates antitumor immune responses in breast cancer by activating cGAS-STING signaling[J]. Cancer Research, 2023, 83(18): 3045-3058.

[36]JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. Nature Reviews. Cancer, 2021, 21(5): 298-312.

[37]ALLEN B M, HIAM K J, BURNETT C E, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models[J]. Nature Medicine, 2020, 26(7): 1125-1134.

[38]CHEN A C Y, JAISWAL S, MARTINEZ D, et al. The aged tumor microenvironment limits T cell control of cancer[J]. Nature Immunology, 2024, 25(6): 1033-1045.

[39]HEGER L, HEIDKAMP G F, AMON L, et al. Unbiased high-dimensional flow cytometry identified NK and DC immune cell signature in Luminal A-type and triple negative breast cancer[J]. OncoImmunology, 2024, 13(1): 2296713.

[40]DING S N, QIAO N, ZHU Q C, et al. Single-cell atlas reveals a distinct immune profile fostered by T cell-B cell crosstalk in triple negative breast cancer[J]. Cancer Communications, 2023, 43(6): 661-684.

[41]GONÇALVES I V, PINHEIRO-ROSA N, TORRES L, et al. Dynamic changes in B cell subpopulations in response to triple-negative breast cancer development[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 11576.

[42]董瑞丰, 徐鹏航, 顾天成, 五年生存率超过80%中国对乳腺癌说"不". 新华每日电讯, 2024.

[43]REARDON S. First cell therapy for solid tumours heads to the clinic: What it means for cancer treatment[J]. Nature, 2024.

(下转第 103 页)