DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230306

T细胞在肺上皮细胞损伤与修复中的作用和机制

刘恩卓[1]，刘志纯[1]，温振科[2]*

（1. 苏州大学附属第二医院，江苏 苏州 215004；
2. 苏州大学生物医学研究院，江苏 苏州 215123）

【摘要】肺上皮细胞在呼吸系统中起着重要的保护作用。然而，各种病理因素如感染、创伤和炎症等可以导致肺上皮细胞的损伤，进而引发呼吸系统疾病。在肺上皮细胞损伤和修复过程中，T细胞扮演着关键角色，并通过接触或者释放多种免疫介质来参与这一过程。不同亚群的T细胞分别承担着增强抗炎反应、清除感染的致炎作用以及促进血管新生和上皮细胞增殖的修复作用。本综述旨在总结T细胞在肺上皮细胞损伤和修复中的作用，并阐述其参与肺疾病发病和缓解的可能机制。

【关键词】T细胞；肺上皮细胞；作用及机制；损伤与修复

中图分类号：R563，R363.2+1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）03-0032-07

Function and mechanisms of T cells in the damage and repair of lung epithelial cells

Liu Enzhuo[1], Liu Zhichun[1], Wen Zhenke[2]*

(1. The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu China;
2. Institutes of Biology and Medical Sciences, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu China)

【Abstract】 Lung epithelial cells play a protective role in the respiratory system. However, various pathological factors such as infection, trauma, and inflammation can lead to damage to lung epithelial cells, causing lung diseases. T cells play a key role in lung epithelial cells damage and repair, and participate in these processes by contacting with respiratory epithelial cells or releasing of various cytokines. Different subpopulations of T cells are responsible for enhancing anti-inflammatory responses, clearing infections, and promoting angiogenesis and epithelial cell proliferation. This review aims to summarize the role of T cells in lung epithelial cell damage and repair, as well as the mechanisms involved in the development and remission of lung diseases.

【Keywords】T cells; Lung epithelial cells; Function and mechanism; Damage and repair

肺的结构与功能主要依赖于上皮细胞。肺上皮细胞（Lung Epithelial Cells，LECs）位于呼吸道表面和肺泡壁，形成了一层重要的生物屏障[1]。这些上皮细胞通过形成连续的细胞层，保护肺组织免受外界有害物质的侵害，并参与气体交换、肺泡结构稳定和免疫调节[2]。此外，肺上皮细胞还分泌黏液和表面活性物质，维持肺的正常湿润和防御功能。完整的肺上皮对肺稳态至关重要，这一物理屏障的

收稿日期：2023-08-14；**修回日期：**2023-09-06

基金项目：国家自然科学基金项目（82071826；82271841）

通信作者：温振科（1981-），山东枣庄人，教授，主要从事T细胞代谢重组在重大免疫性疾病中的作用和机制研究。
E-mail：zkwen@suda.edu.cn

失调会导致炎症因子释放，从而激活免疫应答。在多种肺部疾病中，肺上皮细胞都是主要的受累细胞；研究发现，T细胞所介导的免疫反应在其中发挥了关键作用[3,4]。

肺组织受到损伤或破坏时，需要进行结构和功能的重建以恢复其正常功能。肺在受损之后展现出强大的修复能力[3]，会迅速启动修复机制以替代受损细胞和组织。传统上，肺结构和功能的重建主要依赖于不同类型的细胞、蛋白质和生物分子的相互作用。然而，近年来的研究表明，T细胞在肺上皮细胞的修复中起着重要的作用[4-6]。在肺损伤后，T细胞不仅承担抗原呈递和清除的作用，还通过协调其他免疫细胞的活动，参与终止炎症以及肺上皮细胞的修复和再生过程。组织驻留免疫细胞γδ T细胞最先应对损伤反应[7]，并通过促炎信号进一步吸引循环中的免疫细胞，包括中性粒细胞、单核细胞，再由这些细胞释放细胞因子招募其他炎症细胞共同参与组织修复。同时，越来越多的证据也支持调节性T细胞（Regulatory T Cells，Tregs）在肺结构和功能修复中发挥重要作用[8]。

本综述将总结目前的研究进展，重点论述T细胞对肺上皮细胞损伤修复的作用与机制。通过深入理解T细胞在肺疾病损伤和修复中发挥的功能和机制，旨在为肺疾病的治疗和预防提供新的思路和策略。

1 T细胞的主要亚群及其功能

$CD4^+$ T细胞是免疫系统中重要的T细胞亚群，它们在免疫应答中发挥着关键的作用。

1986年，Mosmann等[9]提出了辅助性T细胞1（T helper type 1，Th1）和辅助性T细胞2（T helper type 2，Th2）细胞的概念，将$CD4^+$ T细胞亚群根据不同的细胞因子分泌模式进行了分类。随后的体外实验表明，在培养体系中加入IL-12可以诱导初始$CD4^+$ T细胞分化为Th1细胞[10]，并且干扰素γ（Interferon Gamma，IFN-γ）作为其特征性细胞因子，在致炎过程中发挥重要作用；而Th2细胞的标志性细胞因子是白细胞介素4（Interleukin 4，IL-4）、IL-5和IL-13，在其分化过程中IL-2和IL-4的存在是必不可少的[11]。在2003年，一种来源于初始$CD4^+$ T细胞，以产生IL-17A、IL-17F、和IL-22细胞因子为特征的Th17细胞被证实存在[12]。此外还发现，一种调节性T细胞（induced Regulatory T Cells，iTregs）在体外也能从初始$CD4^+$ T细胞诱导而来，其分化依赖于TGF-β和IL-2的存在；而在胸腺中自然分化的Treg被称为nTreg（natural Regulatory T cells）。人类滤泡辅助性$CD4^+$ T（T follicular helper，Tfh）细胞最初在2000年和2001年被描述，Schaerli和Kim等[13,14]发现扁桃体中很大一部分$CD4^+$T细胞具有独特的表型，表达高水平的CXCR5；Tfh细胞往往进入次级淋巴器官生发中心与B细胞相互作用，帮助B细胞产生抗体[15]，IL-21对Tfh细胞的分化和功能发挥重要作用。同时，$CD4^+$ T细胞分化受到少量调节转录因子的严格控制，*T-bet*、*GATA3*、*RORγt*、*Foxp3*分别有力地促进Th1、Th2、Th17和iTreg细胞分化[16]。

从TCR组成上讲，我们通常所描述的$CD4^+$ T细胞均为αβ T细胞；在上个世纪九十年代由Sallusto和Masopust[17,18]首次描述了表达g链和d链组成的T细胞受体（T Cell Receptor，TCR）的T细胞亚群（γδ T细胞），其主要分布于上皮组织，在肺上皮组织中起到避免过度炎症反应的作用。

记忆反应使人类和动物能够迅速对以前遇到的病原体做出有效的反应；记忆性T细胞（memory T Cell，Tm）是病毒和其他病原体的二次免疫的重要组成部分。Tm可分为三个主要亚群：中央记忆T细胞（central memory T cells，Tcm），效应记忆T细胞（effector memory T cells，Tem）和组织驻留记忆T细胞（tissue-resident memory T cells，Trm）[17]。Trm细胞驻留在外周组织中，并作为屏障组织（如皮肤、肺、阴道和肠道）的一线适应性免疫哨兵发挥作用[18]；细胞因子TGF-β和IL-15可以促进Trm的分化和存活[19]；转录因子*Runx3*、*Notch*、*Hobit*和*Blimp1*在Trm的发展中发挥了重要作用[20,21]；Trm细胞在感染性肺疾病和肺肿瘤中发挥着重要作用。

细胞毒性效应$CD8^+$ T细胞通过细胞因子杀死感染细胞并消除病原体，而记忆$CD8^+$ T细胞群则对感染快速做出应答，提供保护效果。在急性病毒感染期间，抗原特异性T细胞迅速增殖并分化为细胞毒性T淋巴细胞（Cytotoxic Lymphocyte，CTL）。这些细胞中的大多数在接下来的几周内在反应的收缩阶段死亡，只有一小部分效应T细胞（5%~10%）存活并进一步成为功能性成熟记忆$CD8^+$ T细胞。急性感染后，记忆$CD8^+$ T细胞主要通过IL-7和IL-15的作用以抗原非依赖性[20]、细胞因子依赖性的方式维持，促进记忆$CD8^+$ T细胞存活和更新。

2 T细胞在肺上皮细胞损伤中的作用与机制

2.1 炎症性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Disease，COPD）是一种以不可逆性通

气受限为特征的疾病，主要累及细支气管和肺泡。研究发现，COPD患者肺实质和外周气道的T淋巴细胞总数增加，且T细胞数量与肺泡破坏量和气流阻塞的严重程度有相关性[21]。COPD患者的上皮细胞和巨噬细胞会释放趋化因子CXCL10和CXCL12等，它们激活Th1和1型细胞毒性T细胞（Cytotoxic T cells type 1，Tc1）上的CXCR3[22]，诱导释放IFN-γ，其发挥抗炎作用的同时也能导致肺上皮细胞炎性损伤；受损的上皮细胞也会释放IL-33激活Th2细胞，Th2细胞可以通过释放IL-5和IL-13引起嗜酸性炎症；同时，分泌IL-17A和IL-22的Th17细胞的数量在COPD患者的肺中也是增加的[23]，并可能在协调中性粒细胞性炎症中发挥作用，释放一系列的蛋白酶和溶酶体酶，这些酶可以破坏上皮屏障，导致上皮细胞损伤，并使肺更加敏感和易受损。此外，细胞毒性$CD8^+$T细胞在COPD患者中通过释放细胞毒素，如穿孔素、颗粒酶等，可导致上皮细胞的损伤和细胞死亡[24]。

哮喘（Asthma）是一种以可逆性呼吸道阻塞和呼吸道高反应性为主要特征的慢性炎症性肺部疾病。在动物模型中，已证实Th2型炎症因子对哮喘呼吸道炎症与重塑的重要作用，这些炎症因子会刺激肺上皮细胞分泌黏液、损伤上皮屏障以及造成纤毛功能紊乱[25]。哮喘患者的支气管活检或肺样本切片中也发现大量$CD4^+$T细胞浸润[26]。在哮喘发病机制中，Th2细胞通过产生各种细胞因子（IL-4、IL-5和IL-13）来介导这些功能，被认为是治疗过敏性哮喘的重要分子。IL-4可诱导初始$CD4^+$T细胞分化为Th2细胞；IL-5负责骨髓中嗜酸性粒细胞的成熟和释放[27]，其释放的酸性蛋白酶会对上皮细胞造成损伤；IL-13诱导产生IgE的B细胞和内皮细胞增殖[28]，lgE与上皮细胞上受体结合，增加黏液分泌。

感染性肺疾病，比如细菌性肺炎、病毒性肺炎、感染性呼吸窘迫综合征等，Th2型细胞因子同样在其中发挥了重要作用。Th2细胞分泌的IL-6可以通过增加Treg细胞Notch4表达，从而抑制其产生双向调节蛋白，促进肺部炎症[29]；同时，Notch4的激活会通过下游Wnt、Hippo破坏Treg细胞对Th2、Th17细胞的调控[30]。临床病例研究中，发现使用IL-6受体单克隆抗体治疗严重哮喘患者可以改善其症状[31]；并且哮喘患者外周血中γδ T细胞数量的减少与临床疾病的严重程度相关（更严重的细支气管炎症浸润程度和阻塞程度）。

炎症性肺疾病往往会引起严重肺组织缺氧和全身动脉低氧血症，从而导致肺外组织缺氧[32,33]。此外，由炎性损伤募集而来的免疫细胞会进一步消耗局部组织的氧气和营养[34]，从而进一步加重缺氧。因此在慢性炎性肺疾病中，往往存在着组织损伤、炎症以及缺氧之间的恶性循环，并通过一系列代谢变化影响T细胞功能。乳酸往往在缺氧环境积累，凋亡细胞的胞葬作用会激活有氧糖酵解[35]，有氧糖酵解是免疫细胞普遍采用的代谢方式，除了产生ATP和提供大分子合成和三羧酸循环的中间体外，还能调节免疫细胞群的功能。效应T细胞产生的IFN-γ可由糖酵解酶GAPDH控制[36]，T细胞中关键的葡萄糖转运体（Glucose Transporters 1，GLUT1）功能的获得或丧失可以分别促进或抑制效应T细胞分泌炎症因子的能力[37]。在健康肺组织中，缺氧诱导因子-1α（Hypoxia-Inducible Factor-1α，HIF-1α）、Th17细胞以及Treg细胞相互关联，HIF-1α在Th17生成中调控一个关键糖酵解步骤，用2-脱氧葡萄糖（2-Deoxyglucose，2-DG）抑制糖酵解过程，可促进Treg细胞而非Th17细胞的生成[38]。此外，糖酵解相关酶会影响T细胞相关分子甲基化，*Foxp3*（Rabbit Forkhead Box Protein P3）的稳定表达需要维持非编码序列的低甲基化，而在肺组织缺氧情况下，乳酸脱氢酶（Lactate Dehydrogenase A，LDHA）会以α-酮戊二酸（α-Ketoglutaric Acid，α-KG）为底物生成L-(S)-2-HG，从而抑制去甲基化酶[39]，这使得Foxp3在Treg细胞上失活，导致Treg细胞对炎症的调控以及组织的修复作用减弱。

2.2 肺部肿瘤

非小细胞肺癌（Non-Small-Cell Lung Cancer，NSCLC）是临床肺癌的主要类型，主要影响肺组织中的上皮细胞。肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor Infoltrating Lymphocyte，TIL）尤其是$CD8^+$T细胞是多种实体瘤包括非小细胞肺癌的阳性预后标志物；不过，研究发现这些细胞往往不能有效控制肿瘤的发生进展。

这种免疫控制失败的一个原因是，癌症不仅仅是一种遗传疾病，而更像是一个复杂的生态系统；肿瘤微环境（Tumor Micro-Environment，TME）是一个包含癌细胞和免疫细胞的高度结构化系统，TME中的细胞及其分泌的分子相互作用，在癌症的发病机制中起着关键作用。正常的组织微环境可以通过免疫细胞、成纤维细胞和细胞外基质的抑制功能来限制癌症的生长，而TME中存在多种免疫抑制机制[40]，从而削弱了TME中T细胞的效应功能。其中，程序性细胞死亡蛋白1（Programmed Cell Death Protein 1，PD-1）的上调是T细胞功能

障碍的一个重要标志物，PD-1$^+$T细胞的功能状态改变，称为T细胞衰竭[41]。已有研究指出，针对PD-1的抗体在非小细胞肺癌等多种癌症类型中能有效缓解肿瘤的发生（有效率15%~34%）[42]。

此外，在TME中可以发现许多不同的CD8$^+$T细胞状态，但通常表现为功能障碍或耗尽的表型[43]。比如在非小细胞肺癌中，CD8$^+$T淋巴细胞效应细胞因子的产生能力降低[44]，进一步导致肿瘤细胞对肺上皮细胞的侵害。CD4$^+$T细胞影响多种其他免疫细胞，尤其是CD8$^+$T细胞反应。在肿瘤微环境中，CD4$^+$T细胞的Th1亚型通过为CD8$^+$T细胞提供帮助以及产生IFN-γ和TNF-α直接杀死癌细胞发挥抗肿瘤功能[45]。Trm细胞可以原位消除转化突变的细胞，从而阻止肿瘤的发生。然而，在肿瘤的发生过程中，肿瘤细胞在营养方面的竞争就超过了肿瘤浸润的T细胞，导致T细胞功能受损[46]，尤其肿瘤细胞在脂质摄取方面优于Trm细胞[47]，因此导致Trm细胞死亡，这提示脂肪酸可能是肿瘤微环境中Trm细胞维持所必需的。

3 T细胞在肺上皮细胞修复中的作用

3.1 炎症性肺疾病

Treg细胞在COPD等阻塞性肺疾病中发挥对肺上皮细胞修复和再生的功能。Treg细胞可抑制其他T细胞亚群对各种抗原的免疫反应，从而抑制损伤后的炎症；同时，Treg细胞能直接促进肺上皮组织修复，表现出唤醒组织重塑的能力[46,47]。另外，Treg细胞通过前修复介质的分泌参与肺上皮细胞修复与再生；Treg细胞在肺上皮细胞损伤早期保持肺结构和功能完整性取决于双向调节蛋白（Amphiregulin）的产生，当肺上皮细胞损伤后，会释放IL-33刺激Treg细胞上ST2受体，促使其释放双向调节蛋白，该蛋白可以诱导有丝分裂与上皮细胞分化信号，协调损伤后的上皮修复[48]。

在哮喘等炎症性呼吸道疾病中，部分T细胞可参与到炎症抑制与组织修复中，特别是γδ T细胞。机体γδ T细胞大多数不在血液中，而是在最容易感染的组织中，如皮肤、肺部；其具有一系列功能，包括维持上皮组织稳态[49]。研究证实，γδ T细胞在哮喘细支气管中富集，且在小鼠研究中发现γδ T细胞可以逆转急性和慢性过敏性哮喘模型中的细支气管高反应性和/或肺炎症[50]。IL-22可由Th22细胞、γδ T细胞产生，对肺部黏膜有着较强的保护作用，IL-22作用于表达IL-22受体的呼吸道上皮细胞与成纤维细胞[51]，通过促进肺上皮细胞迁移、分化和增殖来促进伤口愈合；并且，IL-22也能诱导促进增殖抗凋亡分子（BCL-2、CDK4和c-MYC）来发挥保护作用[52-54]。

在多种病原体所致感染性肺炎中，Treg细胞通过抑制炎症阻止肺组织进一步损害。通过降低树突状细胞共刺激分子（CD80、CD86等）的表达，Treg细胞可以抑制效应T细胞的功能[55,56]。同时，Treg细胞向炎症部位迁移，增强肺泡巨噬细胞的吞噬作用，促进对中性粒细胞的清除，平衡效应Th1/Th17反应，促进肺上皮和内皮细胞的增殖[57]。此外，Treg通过调节基质细胞促进肺上皮细胞修复与再生，并利用促进基质细胞分泌血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）促进血管生成，以及分泌角质形成细胞生长因子（Keratinocyte Growth Factor，KGF）促进肺泡上皮细胞增殖和再生[58,59]。Treg细胞分泌的特异性促炎症消退介质（Specialized Proresolving Mediators，SPMs）也可以通过加强巨噬细胞吞噬、血管生成，以及胶原合成等方式促进肺上皮细胞恢复[60,61]。研究发现γδ T细胞在新型隐球菌肺部感染中的肺部明显增加，与野生型小鼠相比，TCRδ$^{-/-}$小鼠更快地消除新型隐球菌，并在肺部合成更多的IFN-γ[62]，说明γδ T细胞可下调感染诱导的Th1细胞介导的肺部炎症。

炎症性肺疾病所致的缺氧环境会影响Treg细胞对肺上皮细胞的修复。缺氧和组织损伤的环境特征，包括中性粒细胞的招募和激活，会导致线粒体ROS的产生增加[63]，从而诱发线粒体DNA应激并释放至胞质和循环中。释放到循环中的线粒体DNA能激活NLRP3炎症小体[64]，导致促炎细胞因子IL-18的分泌，促进Treg修复肺上皮细胞功能。此外，肺组织损伤会导致体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide，NAD$^+$）水平下降，NAD$^+$/NADH比例改变，以及氧化磷酸化水平下降；NAD$^+$水平下降会导致沉默信息调节子1（Silencing Information Regulator 1，SIRT1）活性下降，其结果是即使在正常情况下，T细胞的代谢方式也会从氧化磷酸化转向糖酵解。在Treg中，SIRT1将Foxp3去乙酰化，致使Foxp3被降解，从而导致Treg细胞组织修复功能受损[65]；同时，SIRT1也可以调控Treg细胞中的Notch通路，去乙酰化Notch1的胞内结构，促使Treg存活[66]。

3.2 肺部肿瘤

γδ T细胞在癌症患者中具有预后价值，与大多数肿瘤类型的良好结果相关；人类γδ T细胞在杀死

肿瘤细胞和产生IFN-γ介导的癌症保护反应方面非常有效；对各种小鼠癌症模型的研究也确定了γδ T细胞在肿瘤发展过程中的保护作用。研究认为，人类γδ T细胞在功能上是不成熟的，其仍然具备成为Th1细胞的潜能；在没有TCR刺激的情况下，外源性IL-2或IL-15信号单独可以上调1型转录因子，并赋予γδ T细胞产生IFN-γ和肿瘤杀伤功能。因此，在IL-2存在的情况下，体外扩增从肺癌患者中分离出的γδ T细胞，可以有效杀死原发癌细胞[67]。

研究表明，Trm参与肿瘤免疫反应，并且通常预示着癌症患者的良好临床结局。Trm相关标志物的表达因器官和组织部位而异；CD103在黏膜和屏障部位的$CD8^+$ Trm表达最高，在肺上皮中也有相当程度的表达[68]。高水平的$CD103^+$细胞与肺上皮的疾病无复发生存期（Disease - Free Survival，DFS）改善相关[69]。同时，高密度的$CD103^+$Trm细胞与肺癌五年生存期的提高有关[70]。此外，一旦受到刺激，Trm释放含有穿孔素和颗粒酶B的裂解颗粒并杀死肿瘤细胞，类似于效应$CD8^+$ T细胞[71]。Trm衍生的细胞因子（IFN-γ、IL-2和TNF-α)）亦促进DC细胞、T细胞和B细胞以及NK细胞的浸润，间接增强抗肿瘤免疫力。

4 总结与展望

T细胞是免疫系统中的重要组成部分，能够通过其多样的亚群和功能，在抵御病原体感染、调节免疫应答等方面发挥关键作用。并且T细胞在肺疾病结构和功能重建中也发挥着重要的作用；在肺疾病中，T细胞参与了炎症反应、修复过程以及纤维化等重要生理过程。

在各类炎症性肺疾病中，T细胞主要通过分泌各种细胞因子参与对肺上皮细胞的炎症反应。例如主要由Th2细胞分泌的2型细胞因子在许多疾病中升高，并参与病理纤维发展[7,72]；由Th17细胞分泌的IL-17水平与人类和鼠哮喘炎症程度相关[73]；这些由T细胞分泌的细胞因子还可以招募和激活其他免疫细胞参与疾病发生。此外，活化的T细胞还可以诱导炎症细胞和上皮细胞产生纤维化相关因子；在IPF患者中，已观察到先天性和适应性免疫细胞来源的IL-13表达增加，以及IL-13Rα1和IL-13Rα2的表达升高[59]。

T细胞在肺上皮细胞的修复过程中也起到了重要的调节作用。在炎症性疾病对肺造成损伤后，T细胞可以调节修复过程中的细胞增殖、迁移和分化。特定亚群的T细胞如Treg细胞可通过产生双向调节蛋白促进肺上皮细胞的修复，也可以调节中性粒细胞行为[74]，减少促炎因子来发挥作用[75]；γδT细胞也主要参与到肺上皮细胞的修复中，可产生IL-22通过抑制上皮-间质转化，防止肺纤维化。而在肺肿瘤疾病中，Trm细胞以及γδ T细胞在应对肿瘤免疫应答耗竭、抑制肿瘤发展中发挥了关键作用。

在T细胞参与肺结构和功能重建过程中，T细胞代谢重组发挥重要作用，决定T细胞的表型与功能。正常情况下，静息的T细胞主要依赖氧化磷酸化代谢产生能量，而激活的T细胞则倾向于通过糖酵解途径产生更多的能量和生物合成原料。特定的代谢重组可能导致T细胞的异常功能；靶向调控T细胞的代谢途径和平衡可能有助于减轻炎症反应、改善肺结构与功能。

综上，T细胞在肺上皮细胞损伤和修复中扮演着重要的角色。然而，不同亚群的T细胞在不同疾病和炎症阶段中的作用可能存在差异。基于此，深入研究肺部疾病中T细胞的亚群特征、功能机制以及相互作用，有望提出疾病发生新机制，并为肺疾病的诊断、治疗和预防提供理论基础，具有重要转化价值。

参考文献

[1] ZEPP J A , MORRISEY E E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20: 551-566.

[2] YAO C, GUAN X, CARRARO G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(6): 707-717.

[3] NORBERG S M, HINRICHS C S. Engineered T cell therapy for viral and non-viral epithelial cancers[J]. Cancer Cell, 2023, 41(1): 58-69.

[4] ARPAIA N, GREEN J A, MOLTEDO B, et al. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection[J]. Cell, 2015, 162(5): 1078-1089.

[5] D'ALESSIO F R, KURZHAGEN J T, RABB H. Reparative T lymphocytes in organ injury[J]. J Clin Invest, 2019, 129 (7): 2608-2618.

[6] HARB H, BENAMAR M, LAI P S, et al. Notch4 signaling limits regulatory T-cell-mediated tissue repair and promotes severe lung inflammation in viral infections [J]. Immunity, 2021, 54(6): 1186-1199. e7.

[7] GUO X J, DASH P, CRAWFORD J C, et al. Lung γδ T cells mediate protective responses during neonatal influenza infection that are associated with type 2 immunity[J]. Immunity, 2018, 49(3): 531-544. e6.

[8] TAN W, ZHANG C, LIU J, et al. Regulatory T-cells promote pulmonary repair by modulating T helper cell immune responses in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. Immunology, 2019, 157 (2): 151-162.

[9] MOSMANN T R, CHERWINSKI H, BOND M W, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.

[10] HSIEH C S, MACATONIA S E, TRIPP C S, et al. Development of TH1 $CD4^+$ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages[J]. Science, 1993, 260 (5107): 547-549.

[11] SWAIN S L, WEINBERG A D, ENGLISH M, et al. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors[J]. J Immunol, 1990, 145(11): 3796-3806.

[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): 1910-1914.

[13] SCHAERLI P, WILLIMANN K, LANG A B, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function[J]. J Exp Med, 2000, 192 (11): 1553-1562.

[14] KIM C H, ROTT L S, CLARK-LEWIS I, et al. Subspecialization of CXCR5+ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5+ T cells[J]. J Exp Med, 2001, 193(12): 1373-1381.

[15] JOHNSTON R J, POHOLEK A C, DITORO D, et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation[J]. Science, 2009, 325(5943): 1006-1010.

[16] ZHU J, YAMANE H, PAUL W E. Differentiation of effector CD4 T cell populations*[J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28: 445-489.

[17] SALLUSTO F, LENIG D, FÖRSTER R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions[J]. Nature, 1999, 401 (6754): 708-712.

[18] MASOPUST D, SOERENS A G. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 521-546.

[19] BORGES DA SILVA H, PENG C, WANG H, et al. Sensing of ATP via the purinergic receptor P2RX7 promotes $CD8^+$ Trm cell generation by enhancing their sensitivity to the cytokine TGF-β[J]. Immunity, 2020, 53 (1): 158-171. e6.

[20] SURH C D, SPRENT J. Homeostasis of naive and memory T cells[J]. Immunity, 2008, 29: 848-862.

[21] O'SHAUGHNESSY T C, ANSARI T W, BARNES N C, et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of $CD8^+$ T lymphocytes with FEV1[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155(3): 852-857.

[22] GRUMELLI S, CORRY D B, SONG L Z, et al. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema [J]. PLoS Med, 2004, 1(1): e8.

[23] STARKEY M R, PLANK M W, CASOLARI P, et al. IL-22 and its receptors are increased in human and experimental COPD and contribute to pathogenesis[J]. Eur Respir J, 2019, 54(1): 1800174.

[24] WANG X, ZHANG D, HIGHAM A, et al. ADAM15 expression is increased in lung $CD8^+$ T cells, macrophages, and bronchial epithelial cells in patients with COPD and is inversely related to airflow obstruction[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 188.

[25] LLOYD C M, HESSEL E M. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 838-848.

[26] CHOY D F, MODREK B, ABBAS A R, et al. Gene expression patterns of Th2 inflammation and intercellular communication in asthmatic airways[J]. J Immunol, 2011, 186(3): 1861-1869.

[27] HASSANI M, KOENDERMAN L. Immunological and hematological effects of IL-5(Rα) - targeted therapy: An overview[J]. Allergy, 2018, 73(10): 1979-1988.

[28] MITAMURA Y, NUNOMURA S, NANRI Y, et al. The IL-13 / periostin / IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation[J]. Allergy, 2018, 73(9): 1881-1891.

[29] HARB H, BENAMAR M, LAI P S, et al. Notch4 signaling limits regulatory T-cell-mediated tissue repair and promotes severe lung inflammation in viral infections [J]. Immunity, 2021, 54(6): 1186-1199. e7.

[30] HARB H, STEPHEN-VICTOR E, CRESTANI E, et al. A regulatory T cell Notch4-GDF15 axis licenses tissue inflammation in asthma [published correction appears in Nat Immunol[J]. Nat Immunol, 2020, 21(11): 1359-1370.

[31] ESTY B, HARB H, BARTNIKAS L M, et al. Treatment of severe persistent asthma with IL-6 receptor blockade[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(5): 1639-1642. e4.

[32] WALTER J M, CORBRIDGE T C, SINGER B D. Invasive mechanical ventilation[J]. South Med J, 2018, 111(12): 746-753.

[33] KURIHARA C, WALTER J M, SINGER B D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation can successfully support patients with severe acute respiratory distress syndrome in lieu of mechanical ventilation[J]. Crit Care Med, 2018, 46(11): e1070-e1073.

[34] CAMPBELL E L, BRUYNINCKX W J, KELLY C J, et al. Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation[J]. Immunity, 2014,

40(1): 66-77.

[35] MORIOKA S, PERRY J S A, RAYMOND M H, et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release[J]. Nature, 2018, 563 (7733): 714-718.

[36] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI L B JR, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J]. Cell, 2013, 153(6): 1239-1251.

[37] MACINTYRE A N, GERRIETS V A, NICHOLS A G, et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J]. Cell Metab, 2014, 20(1): 61-72.

[38] SHI L Z, WANG R, HUANG G, et al. HIF1alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells [J]. J Exp Med, 2011, 208(7): 1367-1376.

[39] GUO D, TONG Y, JIANG X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of IκBα[J]. Cell Metab, 2022, 34(9): 1312-1324. e6.

[40] 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.

[41] DAMO M, JOSHI N S. Treg cell IL-10 and IL-35 exhaust $CD8^+$ T cells in tumors[J]. Nat Immunol, 2019, 20 (6): 674-675.

[42] CHEN P, LIU Y, WEN Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42 (10): 937-970.

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

[44] THOMMEN D S, SCHREINER J, MÜLLER P, et al. Progression of lung cancer is associated with increased dysfunction of T cells defined by coexpression of multiple inhibitory receptors[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(12): 1344-1355.

[45] BORST J, AHRENDS T, BĄBAŁA N, et al. $CD4^+$ T cell help in cancer immunology and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(10): 635-647.

[46] ZHANG Y, KURUPATI R, LIU L, et al. Enhancing $CD8^+$ T cell fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment increases the efficacy of melanoma immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2017, 32(3): 377-391. e9.

[47] LIN R, ZHANG H, YUAN Y, et al. Fatty acid oxidation controls $CD8^+$ tissue-resident memory T-cell survival in gastric adenocarcinoma[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8 (4): 479-492.

[48] EYRAUD E, MAURAT E, SAC-EPÉE J M, et al. Short-range interactions between fibrocytes and $CD8^+$ T cells in COPD bronchial inflammatory response[J]. Elife, 2023, 12: RP85875.

[49] SHARP L L, JAMESON J M, CAUVI G, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1[J]. Nat Immunol, 2005, 6(1): 73-79.

[50] ZUANY-AMORIM C, RUFFIÉ C, HAILÉ S, et al. Requirement for gammadelta T cells in allergic airway inflammation[J]. Science, 1998, 280(5367): 1265-1267.

[51] PERUSINA LANFRANCA M, LIN Y, FANG J, et al. Biological and pathological activities of interleukin-22 [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(5): 523-534.

[52] ZENEWICZ L A, YANCOPOULOS G D, VALENZUELA D M, et al. Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease[J]. Immunity, 2008, 29(6): 947-957.

[53] SUN D, LIN Y, HONG J, et al. Th22 cells control colon tumorigenesis through STAT3 and Polycomb Repression complex 2 signaling[J]. Oncoimmunology, 2015, 5(8): e1082704.

[54] WOLK K, WITTE E, WALLACE E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(5): 1309-1323.

[55] FALLARINO F, GROHMANN U, HWANG K W, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells [J]. Nat Immunol, 2003, 4(12): 1206-1212.

[56] GIESECK R L, WILSON M S, WYNN T A. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(1): 62-76.

[57] TAN W, ZHANG C, LIU J, et al. Regulatory T-cells promote pulmonary repair by modulating T helper cell immune responses in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. Immunology, 2019, 157 (2): 151-162.

[58] D'ALESSIO F R, ZHONG Q, JENKINS J, et al. Lung angiogenesis requires CD4(+) forkhead homeobox protein-3 (+) regulatory T cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2015, 52(5): 603-610.

[59] LEUNG O M, LI J, LI X, et al. Regulatory T cells promote apelin-mediated sprouting angiogenesis in type 2 diabetes[J]. Cell Rep, 2018, 24(6): 1610-1626.

[60] SERHAN C N, LEVY B D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators [J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 2657-2669.

[61] OISHI Y, SPANN N J, LINK V M, et al. SREBP1contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism [J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 412-427.

[62] NORMILE T G, CHU T H, SHERIDAN B S, et al. Vaccine protection by Cryptococcus neoformans Δsgl1 is

（下转第46页）