

[文章编号] 1671-587X(2025)04-1121-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250429

CD4⁺T 细胞介导的免疫耐受对恶性胸腔积液发生发展影响的研究进展

阿格尔, 王 芹, 焦丽静, 周海伦, 甘珊珊, 韩 阳, 刘睿潮, 龚亚斌
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院肿瘤一科, 上海 200437)

[摘 要] 恶性胸腔积液 (MPE) 是晚期恶性肿瘤患者常见的并发症, 严重影响患者的生活质量并缩短患者生存期。尽管传统的治疗手段 (胸腔穿刺引流和胸膜固定术等) 已被广泛使用, 但疗效有限且复发率较高, 因此探索新的治疗策略变得尤为迫切。近年来, 免疫疗法因其在肿瘤治疗中的潜力而受到广泛关注。本文通过系统综述, 主要探讨 CD4⁺T 细胞亚群, 包括调节性 T 细胞 (Treg)、辅助性 T 细胞 (Th) 17 细胞、Th9 细胞和 Th22 细胞在 MPE 免疫抑制微环境中的作用。上述细胞亚群通过多种机制参与了 MPE 的免疫抑制状态的形成, 对疾病的发生和发展起到了关键作用。本文还详细讨论了免疫检查点分子, 如程序性死亡蛋白 1 (PD-1)、其配体 PD-L1 以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4) 在 MPE 免疫逃逸中的作用, 其异常表达为肿瘤细胞提供了逃避免疫系统监视的机会。同时本文对过继性细胞疗法 (ACT) 和嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 疗法等新型免疫治疗策略在 MPE 治疗中的应用前景进行了总结。上述创新疗法通过激活和增强机体的抗肿瘤免疫反应, 为改善 MPE 患者的预后提供了新的可能性。

[关键词] 恶性胸腔积液; 免疫耐受; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞 17 细胞; 辅助性 T 细胞 9 细胞; 辅助性 T 细胞 22 细胞

[中图分类号] R734.3 **[文献标志码]** A

Research progress in effects of CD4⁺T cell-mediated immune tolerance on occurrence and development of malignant pleural effusion

A Geer, WANG Qin, JIAO Lijing, ZHOU Hailun, GAN Shanshan, HAN Yang, LIU Ruichao,
GONG Yabin

(First department of Oncology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT Malignant pleural effusion (MPE) is a common complication in patients with advanced malignant tumors, which not only significantly reduces their quality of life but also shortens their survival duration. Despite the widespread use of traditional treatment methods such as thoracentesis and pleurodesis,

[收稿日期] 2024-05-13 **[录用日期]** 2024-07-11

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82074339); 上海市卫健委科研项目 [ZY (2018-2020) -FWTX-6009]

[作者简介] 阿格尔 (1999—), 女, 辽宁省阜新市人, 在读硕士研究生, 主要从事中医药防治恶性肿瘤方面的研究。

[通信作者] 龚亚斌, 教授, 主任医师, 博士研究生导师 (E-mail: gongyabin@hotmail.com)

©《吉林大学学报 (医学版)》编辑部, 开放获取遵循 CC BY-NC-ND 协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

their efficacy is limited accompanied by high recurrence rates. Therefore, exploring novel therapeutic strategies becomes particularly urgent. In recent years, immunotherapy has attracted extensive attention for its potential in cancer treatment. This article systematically reviews the roles of CD4+T cell subsets, including regulatory T cells (Treg), T helper cell (Th) 17, Th9, and Th22 cells, within the immunosuppressive microenvironment of MPE. These cell subsets are involved in the formation of the immunosuppressive state of MPE through various mechanisms and play key roles in the occurrence and development of the disease. In addition, the article discusses in detail the role of immune checkpoint molecules, such as programmed death protein 1 (PD-1), PD-1 ligand (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), in the immune evasion of MPE. The abnormal expressions of these molecules provide opportunity for tumor cells to evade immune system surveillance. At the same time, this article also summarizes the application prospects of novel immunotherapy strategies, such as adoptive cell therapy (ACT) and chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy, in the treatment of MPE. These innovative therapies offer possibilities for improving the prognosis of MPE patients through activating and enhancing the anti-tumor immune response.

KEYWORDS Malignant pleural effusion; Immune tolerance; Regulatory T cells; T helper 17 cells; T helper 9 cells; T helper 22 cells

恶性胸腔积液 (malignant pleural effusion, MPE) 是晚期恶性肿瘤患者常见的并发症, 特别是在非小细胞肺癌 (36%)、乳腺癌 (26%) 和淋巴瘤 (13%) 患者中尤为多见^[1]。MPE 不仅严重损害患者的生活质量, 还可能对患者生存预后产生不利影响。有研究^[2]显示: MPE 患者的中位生存期通常不超过5个月, 该发现显现出开发有效治疗 MPE 策略的紧迫性。传统的 MPE 治疗方法 (胸腔穿刺引流和胸膜固定术等) 虽然被广泛采用, 但往往效果有限且复发率较高^[3]。随着肿瘤免疫疗法的兴起, 治疗 MPE 的方法也增加了胸腔内注射细菌抗原、促炎细胞因子、溶瘤病毒或腺病毒细胞因子等免疫刺激物, 然而上述方法在增强免疫反应方面效果有限, 且不良反应较为严重^[4]。因此, 探索新的免疫疗法对于 MPE 的治疗至关重要。在免疫缺陷的患者中, 肿瘤细胞能够通过多种机制逃避免疫系统的监视, 而细胞免疫在清除肿瘤细胞中扮演着关键角色^[5]。研究^[6]表明: CD4+T 细胞在 MPE 的发展过程中发挥着重要作用。CD4+T 细胞是 MPE 中的主要细胞群^[7], 可分化为辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 1、Th2、调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)、Th17、Th9 和 Th22 等多种亚群^[8]。Th1 和 Th2 细胞在 MPE 免疫抑制中的作用已在多项研究^[9-11]中被报道过, 因此, 本文主要探讨了 Treg、Th17、Th9 和 Th22 细胞以及不同 Th 细胞亚群在 MPE 进展中的作用, 为 MPE 的免疫治疗提供新的视角和治疗策略。

1 CD4+T 细胞在 MPE 免疫抑制中的作用

1.1 Treg 细胞对 MPE 免疫的影响 Treg 细胞起源于胸腺, 在外周环境中白细胞介素 (interleukin, IL)-2 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的作用下, 从初始 CD4+T 细胞分化而来。该细胞亚群以其免疫应答无能和免疫抑制特性而著称, 通过抑制效应性 T 细胞、肥大细胞、树突状细胞和 B 细胞等免疫细胞的活性, 维持机体的免疫耐受状态^[12]。Treg 细胞通过分泌免疫抑制细胞因子 (IL-35、IL-10、TGF- β 和 IL-8) 促进免疫抑制肿瘤微环境的形成。在肺癌患者的胸腔灌洗液和外周血中, Treg 细胞的数量明显增加^[12], 而与健康对照组比较, 无 MPE 的肺癌患者胸腔灌洗液中 Treg 细胞数量差异无统计学意义^[13]。较高的 Treg 细胞含量与肺癌 MPE 患者的存活率降低有关^[14]。相反, 恶性胸膜间皮瘤引起的 MPE 中 Treg 细胞数量较少^[15]。Treg 细胞在胸水中的聚集是由巨噬细胞和肿瘤细胞产生的 C-C 类趋化因子 (C-C motif ligand, CCL) 22 介导的^[15]。ADDALA 等^[16]发现: MPE 中 CCL22 水平远高于血清中 CCL22 水平。血液中的 Treg 细胞相较于效应 T 细胞, 大量表达 C-C 趋化因子受体 4 (C-C chemokine receptor type 4, CCR4)、CCL17 和 CCL22。上述研究结果表明: MPE 中 Treg 细胞的积累与 CCL22 的表达存在关联。MPE 诱导 Treg 细胞的趋化性, 该趋化性可以通过抗 CCL22 单克隆抗体在体外被抑制。叉头转录因子 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 是

Treg谱系的主要转录因子,对Treg细胞发育和免疫调节功能具有重要作用^[17]。CD4+CD25+Treg细胞在MPE刺激下转化为CD4+CD25+FOXP3+Treg细胞,其免疫抑制功能与天然Treg细胞相似^[14]。当Treg细胞与应答性T细胞共培养时,可明显抑制应答性T细胞的增殖^[14]。Treg细胞在MPE中的积聚与CCL22趋化因子的表达有关,这为开发CCL22趋化因子抑制剂,从而抑制Treg细胞的新型免疫增强策略提供了理论基础。

1.2 Th17细胞对MPE中的趋化机制和募集的影响 外周的初始CD4+T细胞在抗原刺激下分化为Th17细胞,并通过IL-23进一步扩增。Th17的发育与IL-23无关,但IL-23仍被认为是Th17维持和增殖的关键因素,其受体IL-23R在活化的Th17细胞中表达上调。IL-6、IL-21和TGF- β 是促进Th17分化的关键细胞因子,其通过信号传导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)3信号通路促进Th17转录调节因子的表达,引导CD4+T细胞分化为Th17谱系。STAT3信号通路的缺陷与IL-23R和Th17相关转录因子及效应细胞因子(IL-17A和IL-17F)的表达减少有关^[18]。Th17细胞产生IL-17、IL-21、IL-22、IL-26和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等促炎细胞因子。MPE中的Th17细胞数量较外周血中高^[19],研究^[20]表明:MPE中的Th17细胞数量可以预测伴有MPE的肺癌患者的死亡风险。研究^[21]显示:与心力衰竭胸腔积液比较,伴有MPE的肺癌患者的MPE中IL-17水平升高,且IL-17水平与患有MPE的肺癌患者的生存期呈负相关关系。以上研究表明:IL-17可作为MPE预后的潜在生物标志物。

循环中的高Th17细胞水平有助于MPE中Th17细胞的募集^[22]。肿瘤细胞和肿瘤衍生的成纤维细胞产生的单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)介导Th17细胞募集到MPE中^[23]。同时,MPE中的CCL20和CCL22含量较血清中高,且Th17细胞高表达CCL22和受体CCR4及CCL20的受体CCR6^[23]。抗CCL20和抗CCL22单克隆抗体单独或组合在体外可明显削弱MPE诱导的Th17细胞趋化性,其中组合使用表现出更明显的抑制效果。因此,CCL20和CCL22在诱导Th17细胞募集到MPE中起着关

键作用^[24-25]。总之,MPE中Th17细胞数量的增加与高CCL20和CCL22水平有关,Th17细胞可能成为生物标志物和治疗靶点。

1.3 Th9细胞对MPE的影响 Th9细胞在过敏性疾病中扮演着关键角色,其能够产生IL-9,从而促进过敏性炎症的发生。Th9细胞的谱系稳定性尚未完全明确^[26],在肺癌患者的MPE中,Th9细胞的数量减少,而MPE中Th9细胞水平的升高则预示着肺癌患者的生存期较短^[27]。在黑色素瘤患者的MPE中,Th9细胞数量增加,使用Th9细胞抑制剂治疗后,胸膜黑色素转移瘤的颜色由黑变白,MPE也随之减少^[28]。MPE中的Th9细胞表现出效应记忆型T细胞的特征,具有高CD45RO表达、低CD45RA和CD62L表达^[29]。研究^[30]显示:只有使用肿瘤特异性的Th9细胞才能有效治疗晚期肿瘤,并且不出现复发。Th9细胞除了能够直接靶向并杀伤表达特异性抗原的肿瘤细胞外,还具有其他类型T细胞所不具备的特性。其可以通过刺激肿瘤中的单核细胞释放I型干扰素,进而激活宿主自身的免疫系统,杀伤抗原丢失的肿瘤细胞,实现对肿瘤的彻底根除。目前,这种能够激活强大自身免疫系统杀伤能力的T细胞仅在Th9细胞治疗中被发现^[31]。

1.4 Th22细胞对MPE的影响 在TNF- α 、IL-6和IL-1 β 的刺激下,初始CD4+T细胞可分化为Th22细胞。尽管IL-22是Th22细胞的标志性细胞因子,Th22细胞也能分泌IL-13^[32]。IL-22已被证实与多种疾病有关,包括皮肤、肠道和关节的黏膜相关感染及炎症性疾病^[33]。Th22细胞分泌的IL-22参与调控上皮细胞的稳态,促进上皮细胞的再生和修复,维持肠道、肺和皮肤屏障的完整性。IL-22广泛参与细胞增殖和细胞周期的多种信号通路^[34]。在非小细胞肺癌并发MPE的病例中,血清中IL-22的表达水平较高,表明IL-22的过表达可能与肺癌的发生发展有关^[34]。肺癌患者MPE中的Th22细胞数量增加,IL-1 β 、IL-6和TNF- α 均可明显增强Th22细胞的分化^[35],而2种或3种上述细胞因子的组合对Th22细胞分化的促进作用更为明显。同时, γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)通过抑制分化减少Th22细胞的数量,并减少由其他细胞因子刺激的Th22细胞数量增加。多数MPE中的Th22细胞表现出效应记忆T细胞的特征,其高表达CD45RO及低表达CD45RA和CD62L^[36]。Th22

细胞可能通过 CCL20-CCR6、CCL22-CCR4 和/或 CCL27-CCR10 轴被募集到 MPE 中^[37]。研究^[38]显示: IL-22 的缺失会加重葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结直肠癌。然而, IL-22 对癌症发生发展的调控机制尚未完全阐明。研究者利用乳腺癌和肺癌 MPE 模型小鼠, 探究 IL-22/IL-22R1 信号轴对 MPE 进展的影响, 结果表明: IL-22 不影响乳腺癌和肺癌模型小鼠原发肿瘤的生长, 但 IL-22^{-/-}小鼠癌细胞转移减少, MPE 量也减少。

综上, Th22 细胞在与癌症相关的 MPE 中扮演着关键的调节角色, 其释放的 IL-22 分子与疾病的进展有着密切的联系。

2 Th 细胞互作在 MPE 中的调控机制

2.1 Treg 细胞在 MPE 中对 Th17 细胞生成和分化的抑制作用 在肺癌患者的 MPE 中, Treg 细胞和 Th17 细胞数量均有所增加, MPE 中 Treg 细胞如何调节 Th17 细胞的生成和分化已成为研究的热点。TGF- β 能够刺激初始 CD4⁺T 细胞中的 FOXP3 表达, 从而促进其转化为 Treg 细胞^[39], 表明 Treg 细胞可能以 TGF- β 依赖性方式影响 Th17 细胞的发育。OIDA 等^[40]研究发现: 较高的 Treg/Th17 比率与肺癌 MPE 患者的中位生存时间较短有关。尽管 MPE 中 Treg 和 Th17 细胞的数量均增加, 但 Treg 细胞的增加幅度大于 Th17 细胞^[41]。与肺癌患者比较, MPE 患者血液中 Treg/Th17 比率更低, 表明 Th17 与 Treg 细胞之间可能存在动态的相互作用^[42]。胸膜 Treg 细胞表达 Src 样衔接蛋白 (Src-like adaptor protein, SLAP), 与初始 CD4⁺T 和 Treg 细胞共培养导致 Th17 细胞数量减少, 而 Treg 细胞数量增加; 抗 SLAP 单克隆抗体的应用可使 Treg 细胞数量减少^[43]。因此, MPE 中 Treg 细胞可能以 SLAP 依赖性方式抑制 Th17 细胞的产生和分化。

2.2 Th17 与 Th1 细胞的相互作用及其在 MPE 中的调控作用 在肺癌 MPE 中, Th17 细胞数量与 Th1 细胞数量呈正相关关系^[41]。在 MPE 小鼠模型中, 与野生型小鼠比较, IFN- γ ^{-/-}小鼠 MPE 中 Th17 细胞数量明显增加, 存活率升高。而 IL-17^{-/-}小鼠 MPE 中 Th1 细胞数量增加, 存活率降低。体外实验^[42]表明: IFN- γ 缺陷通过抑制 STAT3 途径促进 Th17 细胞分化, 而 IL-17 缺陷通过抑制 STAT1 途径促进 Th1 细胞分化。上述研究结果表明: 在 MPE 小鼠模型中, IFN- γ 抑制 Th17 细胞的分化, 而 IL-17 抑制 Th1 细胞的分化。IL-17 抑制

MPE 形成并提高小鼠存活率, 而 IFN- γ 促进 MPE 形成并导致小鼠死亡^[44]。Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 可以通过调节 Th 细胞的产生、分化及功能来促进或抑制 MPE 的发展^[45]。

2.3 Th9 细胞在 MPE 中对 Treg 细胞功能的增强及对 Th17 细胞分化的诱导作用 IL-9 通过激活 STAT3 和 STAT5, 增强 Treg 细胞的功能并诱导 Th17 细胞分化^[46]。IL-17 促进 MPE 中 Th9 和 Th2 细胞分化, 抑制 MPE 形成, 并以 IL-9 依赖的方式提高小鼠存活率^[47]。Th9 细胞数量与 Th17 细胞数量呈负相关关系, 而 Th9 细胞数量与 Treg 细胞数量呈正相关关系, Th9 细胞的分化是 Treg 细胞通过上调转录因子 PU.1 的表达以 SLAP 依赖方式促进的。上述研究结果表明: TGF- β 是 Th9 和 Th17 细胞的关键调节因子。

2.4 Th9 细胞在 MPE 中对 Treg 细胞功能的提升及对 Th17 细胞分化的影响 IL-9 通过与其受体相互作用, 在肺癌细胞系 A549 和 SK-MES-1 细胞中促进 STAT3 的丝氨酸 727 位 (Ser727) 磷酸化, 而 IFN- γ 则倾向于在 STAT1 的酪氨酸 701 (Tyr701) 处磷酸化^[48]。IL-9 可通过 STAT3 信号激活促进肺癌细胞增殖, 而 STAT3 信号激活可被 IFN- γ 抑制。IFN- γ 还可通过激活 STAT1 信号传导诱导 A549 细胞凋亡^[47]。IL-9 和 IL-17 可通过 STAT3 信号激活促进 A549 细胞迁移, 而 IFN- γ 可通过 STAT1 信号激活抑制 A549 细胞迁移^[47]。总之, Th9 和 Th17 细胞与癌细胞迁移到胸膜间隙有关。在腹部恶性肿瘤中, 肿瘤细胞黏附于间皮, 该过程由细胞黏附分子 [细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)] 介导。IL-9 和 IFN- γ 上调胸膜间皮细胞 (pleural mesenchymal cells, PMCs) 和癌细胞上黏附分子的表达, 增强肺癌细胞对 PMCs 的黏附。STAT 抑制剂可以消除对肺癌细胞的上述作用, 表明 IL-9-STAT3 或 IFN- γ /STAT1 途径可以介导肺癌胸膜转移^[48]。体外迁移实验^[49]证实: MPE 和培养的干细胞培养上清液都可以诱导 Th9 细胞的迁移, 并且抗 CCL20 mAb 可明显抑制 MPE 或上清液刺激 Th9 细胞趋化的能力。

总之, Th9 细胞及其分泌的 IL-9 在调节 MPE 中的细胞增殖、迁移和黏附方面发挥关键作用。上述细胞通过激活特定的信号通路, 影响肺癌细胞的

生物学行为, 进而可能在肿瘤的胸膜转移过程中扮演重要角色。

2.5 Th22细胞及其细胞因子IL-22在MPE中的调控作用 A549细胞高表达IL-22R, MPE IL-22可明显促进A549细胞增殖。而IFN- γ 抑制A549细胞增殖, 并抑制IL-22介导的A549细胞增殖的增强。IL-22过表达保护肺癌细胞免于凋亡, 这是通过STAT3激活和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK) 1/2失活实现的^[48]。在另一项研究^[47]中未观察到IL-22对A549细胞凋亡存在影响, 但IL-22完全阻止IFN- γ 诱导的A549细胞凋亡。MPE IL-22在PMCs上清液的激活下增强A549细胞迁移, 支持了胸膜Th22细胞可能在癌细胞迁移到MPE中起作用的结论。而IFN- γ 能显著抑制A549细胞的迁移。恶性胸膜转移过程中的一个重要步骤是癌细胞黏附于PMCs。

在腹部恶性肿瘤中, 肿瘤细胞黏附于间皮是通过细胞黏附分子实现的。ICAM-1和VCAM-1在PMCs及A549细胞上高表达, IL-22和IFN- γ 可以通过上调ICAM-1、VCAM-1和白细胞功能相关抗原1(Leukocyte function associated antigen-1, LFA-1)的表达, 明显增强A549细胞与PMCs的黏附。上述研究显示: Th22细胞和IL-22上调在人类胸膜恶性环境的癌细胞免疫调节中起重要作用。

2.6 B细胞在MPE中对Th1和Th17细胞的调控作用 MPE中初始B细胞是主要的B细胞亚群, 并且其在MPE中的表达水平明显高于外周血液和脾脏中的同类细胞, 特别是在CD80、CD86、CD44、CD69和PD-L1等分子的表达上。初始B细胞的活化状态与CD4+T细胞的分化和增殖紧密相关, 而CD4+T细胞在MPE的发展中扮演着关键角色。MPE的形成机制涉及到初始B细胞对Th1和Th17细胞反应的调节作用^[47], 这一点在疾病的进程中尤为重要。

2.7 IL-10在MPE中对Th1和Th17细胞的调控作用 除Th17细胞外, $\gamma\delta$ T17细胞在MPE发展中也表现出抑制作用, IL-10可以抑制MPE中 $\gamma\delta$ T17细胞的积聚。IL-10抑制Th1细胞分化, 并通过CXCR3-CXCL10信号抑制Th1和Th17细胞向胸膜间隙的运输, 从而促进小鼠MPE的发展并加速MPE相关死亡^[44]。上述研究结果表明: IL-10以

miR-7116-5p依赖的方式积极促进G蛋白偶联受体55(G protein-coupled receptor 55, GPR55)的表达。此外, IL-10以ERK信号通路依赖的方式抑制GPR55介导的Th1细胞扩增, 导致MPE加重^[42]。

3 MPE的免疫治疗策略

随着肿瘤免疫疗法的兴起, 肿瘤被分为“热”肿瘤和“冷”肿瘤两类。“热”肿瘤对免疫治疗有更好的反应性, 而“冷”肿瘤由于存在大量免疫抑制细胞和细胞因子, 对免疫疗法的反应较差。MPE属于“冷”肿瘤的范畴, 因此, 将“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤成为肿瘤免疫治疗的新策略^[3]。过继性免疫细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)是一种从患者体内采集肿瘤反应性淋巴细胞, 在体外扩增培养后, 再输回患者体内进行治疗的方法; 通过该方式, 反应性T细胞能够通过识别和靶向肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)来根除肿瘤, 从而产生强烈的肿瘤免疫反应。ACT是临床应用最成熟的治疗方式之一, 而嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)的应用取得了令人满意的治疗效果。目前的第4代嵌合抗原受体含有核因子活化T细胞(nuclear factor of activated T cells, NFATs), 能够诱导大量细胞因子(IL-12、IL-9和IL-22)的产生, 以调节MPE肿瘤微环境^[32]。胸膜腔肿瘤特异性免疫应答具有激发潜力, 因此胸腔免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、免疫细胞治疗和免疫基因疗法也备受关注。ICI治疗涉及程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的药物^[43]。胸膜腔内注射抗PD-1单克隆抗体可能在MPE及原发瘤治疗中有效, 可增强局部细胞毒性T细胞活性。研究^[44]显示: 通过胸膜腔内注射抗PD-1药物, 对一些病例有积极的治疗效果。在胸腔内应用树突状细胞疫苗和肿瘤浸润淋巴细胞可能有效控制MPE。胸腔内应用含有腺病毒介导的单纯疱疹病毒胸苷激酶(adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase, ADV/TK)基因疗法表现出良好的效果和耐受性, MPE患者中疾病控制率达71%^[45]。CTLA-4是一种抑制性受体, 可下调T细胞活化的初始阶段。在

MPE中,当CTLA-4从细胞质动员到T细胞表面时,其与抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)上的受体CD80和CD86结合^[46]。目前,伊匹木单抗(Ipilimumab)是美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的唯一一种抗CTLA-4抗肿瘤药物。当PD-1与其配体PD-L1和PD-L2结合时,会特异性地将T细胞受体(T cell receptor, TCR)移出中央超分子活化簇,减少T细胞存活并抑制T细胞增殖和IFN- γ 、TNF- α 及IL-2的产生^[47]。PD-1抗体(nivolumab和pembrolizumab)和2种PD-L1抗体(atezolizumab和durvalumab)已用于治疗非小细胞肺癌MPE。

总之,免疫治疗正在成为MPE治疗中重要的治疗手段,包括ACT和胸腔内免疫治疗在内的多种研究方法,正在为MPE患者带来新的治疗希望和选择。上述治疗方法可通过激活和增强机体的抗肿瘤免疫反应,为改善MPE患者的预后提供了新的可能性。

4 结语和展望

ICIs通过恢复T细胞的功能,对免疫抑制肿瘤微环境产生影响,为癌症治疗开辟了新途径。在MPE的治疗中,ICIs的应用正逐渐成为研究的热点。本文综述了Treg、Th17、Th9和Th22等不同Th细胞亚群之间的相互作用,并探讨了其在MPE中的作用,为ICIs治疗MPE提供了新的思路。尽管已有研究对MPE中的免疫抑制性肿瘤微环境进行了探索,但仍有许多未知领域有待深入研究。特别是CD8⁺T细胞在MPE中的作用尚未得到充分研究,其在抗肿瘤免疫反应中扮演着重要角色。此外,B细胞在MPE形成中的潜在机制也值得进一步探索。B细胞不仅能够产生抗体,还能通过分泌细胞因子和呈递抗原等方式影响其他免疫细胞的功能,从而在肿瘤免疫中发挥作用。调节性B细胞对MPE发病机制中Th细胞功能和分化的影响,以及巨噬细胞M1和M2亚群与Th细胞之间的作用与MPE预后的相关性,都是未来研究的重要方向。对MPE亚细胞群的全面了解对于未来MPE的诊断和治疗至关重要。随着对MPE微环境中免疫细胞和细胞因子相互作用的深入理解,有望开发出更有效的治疗策略,如靶向特定免疫细胞或细胞因子的免疫疗法。结合局部治疗(胸腔内注射药物)等和全身治疗(ICIs)的联合疗法也可能为MPE患者提供更好的治疗效果。MPE的免疫微环境与多种

因素有关,包括肿瘤类型、肿瘤负担和先前治疗历史等。因此,未来MPE的治疗策略需要个体化,以适应不同患者的具体需求。随着免疫治疗和抗血管生成治疗的不断发展,MPE患者的治疗前景将更加光明。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

阿格尔参与资料收集和论文撰写,王芹和焦丽静参与研究指导和论文修改,周海伦、甘珊珊、韩阳和刘睿潮参与资料整理,龚亚斌参与研究指导、论文修改和提供研究经费。

[参考文献]

- [1] GAYEN S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management[J]. Am J Med, 2022, 135(10): 1188-1192.
- [2] WAHLA A S, UZBECK M, SAMEED Y A E L, et al. Managing malignant pleural effusion [J]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(2): 95-99.
- [3] WALKER S, MERCER R, MASKELL N, et al. Malignant pleural effusion management: keeping the flood gates shut[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6): 609-618.
- [4] LIU Y, WANG L L, SONG Q Q, et al. Intrapleural nano-immunotherapy promotes innate and adaptive immune responses to enhance anti-PD-L1 therapy for malignant pleural effusion [J]. Nat Nanotechnol, 2022, 17(2): 206-216.
- [5] QURESHI M, THAPA B, MURUGANANDAN S. A narrative review-management of malignant pleural effusion related to malignant pleural mesothelioma [J]. Heart Lung Circ, 2023, 32(5): 587-595.
- [6] ROOFCHAYEE N D, ADCOCK I M, MARJANI M, et al. T helper cell subsets in the pleural fluid of tuberculous patients differentiate patients with non-tuberculous pleural effusions[J]. Front Immunol, 2021, 12: 780453.
- [7] SONG Z H, LUO W Z, ZHENG H C, et al. Translational nanotherapeutics reprograms immune microenvironment in malignant pleural effusion of lung adenocarcinoma[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(12): e2100149.
- [8] WU X Z, ZHAI K, YI F S, et al. IL-10 promotes malignant pleural effusion in mice by regulating TH 1-and TH 17-cell differentiation and migration[J].

- Eur J Immunol, 2019, 49(4): 653-665.
- [9] ZHAI K, SHI X Y, YI F S, et al. IL-10 promotes malignant pleural effusion by regulating TH 1 response via an miR-7116-5p/GPR55/ERK pathway in mice[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(11): 1798-1809.
- [10] SHANG Q H, YU X Y, SUN Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: a new strategy for tumor immunotherapy [J]. Biomedicine Pharmacother, 2024, 170: 115976.
- [11] WU X Z, ZHOU Q, LIN H, et al. Immune regulation of toll-like receptor 2 engagement on CD4+T cells in murine models of malignant pleural effusion [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(3): 342-352.
- [12] CHEN W L, QIN Y Y, LIU S L. CCL20 signaling in the tumor microenvironment [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1231: 53-65.
- [13] FJAELEGAARD K, KOEFOD PETERSEN J, REUTER S, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) in suspected malignant pleural effusion. An updated systematic review and meta-analysis[J]. Lung Cancer, 2021, 162: 106-118.
- [14] ZHANG S J, CHEN L C, ZONG Y, et al. Research progress of tumor-derived extracellular vesicles in the treatment of malignant pleural effusion[J]. Cancer Med, 2023, 12(2): 983-994.
- [15] MEITEI H T, JADHAV N, LAL G. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(7): 102846.
- [16] ADDALA D N, RAHMAN N M, MALDONADO F. Personalized prognostication in malignant pleural effusion: the next step? [J]. Chest, 2021, 160(3): 805-806.
- [17] GEORGIEV P, CHARBONNIER L M, CHATILA T A. Regulatory T cells: the many faces of Foxp3[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(7): 623-640.
- [18] IVANOV I I, MCKENZIE B S, ZHOU L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [19] NIU Y R, ZHOU Q. Th17 cells and their related cytokines: vital players in progression of malignant pleural effusion[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(4): 194.
- [20] NGUYEN Q P, DENG T Z, WITHERDEN D A, et al. Origins of CD4+ circulating and tissue-resident memory T-cells[J]. Immunology, 2019, 157(1): 3-12.
- [21] PAIRMAN L, BECKERT L E L, DAGGER M, et al. Evaluation of pleural fluid cytology for the diagnosis of malignant pleural effusion: a retrospective cohort study[J]. Intern Med J, 2022, 52(7): 1154-1159.
- [22] HONG H S, MBAH N E, SHAN M R, et al. OXPHOS promotes apoptotic resistance and cellular persistence in TH17 cells in the periphery and tumor microenvironment[J]. Sci Immunol, 2022, 7(77): eabm8182.
- [23] CHANGCHIEN C Y, CHEN Y, CHANG H H, et al. Effect of malignant-associated pleural effusion on endothelial viability, motility and angiogenesis in lung cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(10): 3747-3758.
- [24] LEE A Y S, KÖRNER H. The CCR6-CCL20 axis in humoral immunity and T-B cell immunobiology [J]. Immunobiology, 2019, 224(3): 449-454.
- [25] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. The CCL20-CCR6 axis in cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5186.
- [26] ZHANG H, LI C H, HU F, et al. Auxiliary diagnostic value of tumor biomarkers in pleural fluid for lung cancer-associated malignant pleural effusion [J]. Respir Res, 2020, 21(1): 284.
- [27] ZHANG S, ZHANG Y, FENG W, et al. Prediction modeling using routine clinical parameters to stratify survival in malignant pleural mesothelioma patients complicated with malignant pleural effusion[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(24): 3304-3309.
- [28] XUE G, ZHENG N B, FANG J, et al. Adoptive cell therapy with tumor-specific Th9 cells induces viral mimicry to eliminate antigen-loss-variant tumor cells[J]. Cancer Cell, 2021, 39(12): 1610-1622.e9.
- [29] PORCEL J M. Diagnosis and characterization of malignant effusions through pleural fluid cytological examination[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(4): 362-368.
- [30] YU Y F, QIAN J, SHEN L, et al. Distinct profile of cell-free DNA in malignant pleural effusion of non-small cell lung cancer and its impact on clinical genetic testing [J]. Int J Med Sci, 2021, 18(6): 1510-1518.
- [31] BASHOUR S I, MANKIDY B J, LAZARUS D R. Update on the diagnosis and management of malignant pleural effusions[J]. Respir Med, 2022, 196: 106802.
- [32] LUO L S, DENG S, TANG W, et al. Monocytes subtypes from pleural effusion reveal biomarker candidates for the diagnosis of tuberculosis and malignancy[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(8): e24579.
- [33] FAN X, LIU Y Q, LIANG Z G, et al. Diagnostic value of six tumor markers for malignant pleural effusion in 1, 230 patients: a single-center retrospective study[J]. Pathol Oncol Res, 2022, 28: 1610280.

- [34] ZHANG Y X, LI W H, ZHAI J W, et al. Phenotypic and functional characterizations of CD8⁺T cell populations in malignant pleural effusion[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 417(1): 113212.
- [35] WANG S Y, AN J, HU X R, et al. Single-cell RNA sequencing reveals immune microenvironment of small cell lung cancer-associated malignant pleural effusion[J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(1): 98-103.
- [36] LI X X, BECHARA R, ZHAO J J, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [37] GORCZYNSKI R M. IL-17 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1240: 47-58.
- [38] BRIUKHOVETSKA D, SUAREZ-GOSALVEZ J, VOIGT C, et al. T cell-derived interleukin-22 drives the expression of CD155 by cancer cells to suppress NK cell function and promote metastasis[J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 143-161.e11.
- [39] NI H H, ZHANG H L, LI L, et al. T cell-intrinsic STING signaling promotes regulatory T cell induction and immunosuppression by upregulating FOXP3 transcription in cervical cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005151.
- [40] OIDA T, XU L L, WEINER H L, et al. TGF-beta-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺T cells is facilitated by CTLA-4 signaling[J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2331-2339.
- [41] YE Z J, ZHOU Q, GU Y Y, et al. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4⁺T cells in malignant pleural effusion[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6348-6354.
- [42] HUYEN PTHI, LI M Y, LI L, et al. Exploring the value of pleural fluid biomarkers for complementary pleural effusion disease examination [J]. *Comput Biol Chem*, 2021, 94: 107559.
- [43] ZHANG S W, GANG X K, YANG S, et al. The alterations in and the role of the Th17/treg balance in metabolic diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678355.
- [44] LIN H, TONG Z H, XU Q Q, et al. Interplay of Th1 and Th17 cells in murine models of malignant pleural effusion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(6): 697-706.
- [45] KOYI H, WILANDER E. Refined diagnosis of pleural effusions by immunocytochemistry of cell blocks [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(2): 669-673.
- [46] LEE P H, YANG T Y, CHEN K C, et al. Higher CD4/CD8 ratio of pleural effusion predicts better survival for lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9381.
- [47] TANO Z E, KIESGEN S, CHINTALA N K, et al. Ex vivo pleural effusion cultures to study chimeric antigen receptor T cell cytotoxicity in an immunocompetent environment[J]. *Cell Rep Methods*, 2023, 3(11): 100622.
- [48] GHANIM B, ROSENMAIR A, STOCKHAMMER P, et al. Tumour cell PD-L1 expression is prognostic in patients with malignant pleural effusion: the impact of C-reactive protein and immune-checkpoint inhibition[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5784.