

·综述·

T 细胞耗竭、失能和衰老状态及其与肿瘤免疫治疗的研究进展

鲍轶 莫娟芬

浙江省嘉兴市第二医院中心实验室, 嘉兴 314000

通信作者: 鲍轶, Email: ybao2011@gmail.com

【摘要】 在慢性病毒感染和恶性肿瘤状态下, 效应性 T 细胞发生耗竭、失能和衰老等改变。与正常效应性 T 细胞不同, 这些 T 细胞失去正常免疫应答功能, 导致免疫逃逸的发生。了解这些不同状态 T 细胞的表型及其调控机制, 通过单独或联合针对这些 T 细胞为靶点的免疫治疗研究, 为临床慢性感染和肿瘤治疗带来新的思路。本文就 T 细胞耗竭、T 细胞失能、T 细胞衰老及其不同功能状态与免疫治疗的研究进展进行了综述。

【关键词】 T 细胞; 免疫治疗

基金项目: 浙江省卫生医药计划(2016KYB292); 浙江省自然科学基金(LY16H070007); 国家自然科学基金(81101707)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.07.018

肿瘤传统治疗方法包括外科手术治疗、放疗和化疗, 虽然对部分肿瘤治疗有效, 但是放、化疗不良反应大, 而且治疗过程中发生肿瘤细胞化疗药物的耐药, 肿瘤复发和转移, 最终导致治疗失败。近几年以免疫检查点抑制剂程序性死亡因子(PD-1)抗体和嵌合型受体(CAR-T)淋巴细胞等免疫治疗的临床试验和应用, 无疑为肿瘤患者带来更多的希望。2018 年 6 月中国国家药品监督管理局正式批准抗 PD-1 纳武单抗(Opdivo, Nivolumab)在国内上市, 治疗特定的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者, 这为今后我们国家开展肿瘤免疫治疗提供了良好的契机。本文就肿瘤患者体内效应性 T 细胞, 特别是 CD8⁺ 细胞毒 T 细胞在肿瘤发生发展过程中呈现的不同状态: 包括 T 细胞耗竭(T cell exhaustion)、T 细胞失能(T cell anergy)以及 T 细胞衰老(T cell senescence)及其不同功能状态与免疫治疗相关性的研究进展综述如下。

1. 细胞毒 CD8⁺ T 细胞概述: T 细胞具有极强的可塑性, 根据其分化和功能的不同, T 细胞分为 CD4⁺ 辅助性 T 细胞, 包括了 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg)等亚型。CD8⁺ 细胞毒 T 细胞又分为初始 T 细胞(naive T cell, Tn), 效应 T 细胞(effect T cell, TE)以及记忆 T 细胞(memory T cell, TM), 其功能主要是获得性的免疫应答清除病毒感染和抵抗肿瘤。Tn 是一群未受到抗原刺激, 不具有增殖能力的 T 细胞, 也称未致敏 T 细胞; TE 具有特异性识别抗原递呈细胞所提呈抗原, 激活后发生增殖, 分化形成并通过分泌细胞因子, 参与免疫应答, 是真正具有细胞毒功能的效应细胞; TM 来自于效应 T 细胞, 包括了效应性记忆 T 细胞(TEM)和中枢性

记忆 T 细胞(TCM), 当病原体被清除后, 大多数效应细胞就会死亡, 而只有一小部分效应细胞会转化成长寿命的记忆细胞(TM), 虽然 TM 不再表达颗粒酶 B 和穿孔素等细胞毒细胞效应分子, 不过当再次遇到相同的病原体时, 编码这些分子的基因仍然可以被激活, 再度活化成效应 T 细胞, 发挥它们细胞毒功能^[1]。不过体内如果持续存在一些无法清除的病原体, 如乙型和丙型肝炎病毒慢性感染, 或存在恶性肿瘤细胞, 会使 CD8⁺ T 细胞受抗原长期刺激, 其细胞表面抑制性共刺激分子如 PD-1、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞衰减子(BTLA)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA4)等表达上调^[2], 效应 T 细胞失去正常活化和免疫应答功能, 发生免疫耐受现象。

2. T 细胞耗竭: (1) T 细胞耗竭概念: T 细胞耗竭是效应性 T 细胞获得性的失去其正常功能的状态, 通常由慢性感染和癌症引起。T 细胞, 特别是 CD8⁺ T 细胞受到慢性炎症病原体及其肿瘤抗原的长期刺激, 逐渐失去其原有的识别抗原、活化增殖、分泌白细胞介素-2(IL-2)的能力, 同时受到其他调节性 T 细胞(Treg)抑制, 最终使其效应功能缺失, 无法分化成 TM 以及完成肿瘤细胞杀伤或者病毒清除。通过基因谱及表观基因谱的研究, 发现这群耗竭 CD8⁺ T 细胞通过广泛重塑其增强子(Enhancer)和转录因子(TF)结合区域, 并且与正常的记忆性 CD8⁺ 的 T 细胞不同^[3]。(2) 耗竭性 T 细胞特征: 耗竭性 T 细胞最显著的特点是其效应性细胞毒功能的丢失, 关键转录因子表达改变, 上调或共表达多种抑制性分子受体, 以及细胞内代谢改变等^[4]。正常免疫状态下, 这些抑制性分子受体虽然可以一过性的表达在活化的

效应性 T 细胞表面,但很快随着 T 细胞的活化被下调,如果这些抑制性分子无法下调,持续高表达在效应性 CD8⁺ 细胞表面,这是 T 细胞耗竭的特征性改变。目前发现耗竭 T 细胞高表达抑制性分子包括 PD-1,CTLA4,淋巴细胞活化基因 3 蛋白(LAG3),和 T 细胞免疫球蛋白结构域和含黏蛋白结构域的蛋白 3(TIM3)等^[5],现有观点是共同存在于 T 细胞表面的抑制性分子越多, T 细胞耗竭越严重。(3) T 细胞耗竭过程中转录因子的作用:转录因子,特别是 Blimp-1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1)对 PD-1 等抑制性分子在效应 T 细胞表面的上调发挥了重要作用。Blimp-1 是一个具有 5 个锌指结构的蛋白,可以诱导成熟 B 淋巴细胞发育为浆细胞并分泌抗体的关键转录因子^[6],不过后续研究发现该转录分子也参与了效应性 T 细胞的终末分化^[7]。在急性感染过程中,Blimp-1 缺失的 CD8⁺ 细胞表面 PD-1 分子无法下调,而这一作用是通过 Blimp-1 直接抑制 PD-1 编码基因,以及间接抑制 PD-1 编码基因的促进子(Activator)完成的,因此这些结果提示 Blimp-1 是急性感染过程中抑制 PD-1 编码基因转录的关键分子^[8]。但与急性感染不同,在慢性病毒感染模型中,如果 CD8⁺ 长期受到病原体抗体刺激,Blimp-1 和 PD-1 均在 CD8⁺ 效应性 T 细胞内呈现出高表达,并且使 T 细胞正常分化受阻,无法完成细胞毒效应并发生耗竭^[9]。Blimp-1 在急性和慢性炎症中对 CD8⁺ 细胞 PD-1 不同表达调控作用的研究,使我们需要思考在慢性感染中高表达 Blimp-1 是由于 T 细胞处于耗竭状态所导致的结果,还是由于其高表达引起了 T 细胞耗竭,这是需要后续研究明确的。另外一个对 T 细胞耗竭起调控作用的转录因子是 T-bet,在慢性病毒感染中,通过敲除 CD8⁺ T 细胞内 T-bet 的表达,会引起体内病毒感染负荷增加,CD8⁺ T 细胞表面表达 PD-1 上调,提示 T-bet 在慢性病毒感染中对 T 细胞耗竭也有调控作用^[10],不过目前并不清楚 T-bet 是否在肿瘤患者 CD8⁺ 效应性 T 细胞发生下调引起 T 细胞耗竭。(4)临床针对 T 细胞耗竭治疗肿瘤价值:T 细胞耗竭被认为是广泛存在于各肿瘤的一种普遍现象,虽然目前不清楚真正不可逆效应性 T 细胞标志物,但是目前认为至少部分停留在某一阶段的 T 细胞耗竭是可以逆转的,这也是近几年获得广泛关注的针对免疫检查点抑制剂(Immune check point)的抗肿瘤治疗的关键机制^[11]。临床上通过阻止效应性 T 细胞 PD-1 和 CTLA4 抑制性信号通路,干预阻断免疫检查点来调控 CD8⁺ T 细胞耗竭状态,在多种肿瘤治疗实践中被证实有效。现在基于阻断免疫检查点的多个单克隆抗体被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于恶性黑色素瘤、肺癌等肿瘤治疗,而且有逐渐替代传统化疗的趋势,比如针对 CTLA4 为靶点的单克隆抗体易普利姆玛(ipilimumab),通过抑制 CTLA4 激活的通路,最终可以促进 T 细胞的活化及增殖,现已被临床批准用于治疗转移性或晚期黑色素瘤的治疗^[12]。近几年针对 PD-1/PD-L1 免疫检查点为靶点的抗 PD-1 或抗 PD-L1 单克隆抗体,如 Nivolumab(商品名 Opdivo)和 Pembrolizumab(商品名 Keytruda)等也相继批准用于治疗恶性黑色素瘤及非

小细胞肺癌,值得关注的是通过单独或联合使用这些单克隆抗体治疗有效的恶性肿瘤患者,可以获得长期的缓解率,生存获益^[13]。今年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议公布的一项大型临床 III 期临床试验(Keynote042)报告,在目标人群中(>1% 肿瘤细胞 PD-L1 阳性)使用 Pembrolizumab 单药优于目前的标准疗法化疗方案,显著延长了患者总生存期,死亡风险降低了 19%,提高了生活质量。如何更有效的通过联合或单独有效干预这些抑制性受体,逆转耗竭的效应性 T 细胞,使其恢复分泌 INF γ 和 IL-2 等细胞因子的功能,使这些免疫抑制剂获得最佳治疗肿瘤效果,是获得肿瘤患者长期缓解的关键因素。

3. T 细胞的失能(T cell anergy):(1)T 细胞失能概念:抗肿瘤免疫应答的关键作用是 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫应答。T 细胞活化受双信号的刺激,第一信号是 T 细胞受体(TCR)识别抗原肽-主要组织相容性复合体(MHC)分子复合物产生;第二信号为协同刺激信号(CD28)与其相应受体结合,导致 T 细胞活化^[14]。若 T 细胞第一信号 TCR 缺少适当的协同刺激信号,T 细胞活化受到抑制,会导致 T 细胞凋亡及抗原再刺激下的 T 细胞无反应性,也称 T 细胞失能。CD8⁺ T 细胞失能(T cell anergy)是指 CD8⁺ T 效应细胞缺乏第二协同信号刺激,T 细胞虽然处于存活状态,但是无增殖能力也不分泌 IL-2。(2)T 细胞活化协同刺激信号:目前发现的共刺激分子主要包括 CD28 及其家族成员。CD28 表达在 CD4⁺ 和部分 CD8⁺ T 细胞表面,初始 T 细胞表面 CD28 能与抗原递呈细胞上的配体 B7 (B7-1、B7-2)结合,CD28-B7 信号通路的激活,可以和第一信号一起使 T 细胞活化并促进 IL-2 分泌,因此 CD28-B7 被认为是 T 细胞活化最为基本的协同刺激信号^[15]。CD28 缺失的小鼠存在 T 细胞分化减少、细胞免疫功能低下^[16]。B7-1(CD80)和 B7-2(CD86)表达在活化的树突状细胞(DC)、B 细胞和活化的巨噬细胞(M ϕ)表面。B7-2 通常呈低表达状态,不过可以经诱导快速上调表达,而 CD28-B7 通路的过度活化也与许多自身免疫性疾病的发生密切相关,如系统性红斑狼疮。CD28 家族其他成员还包括诱导协同刺激分子(ICOS),ICOS 不能与 B7(B7-1, B7-2)结合,但与 B7 的另一家族成员 B7 相关蛋白结合^[15]。ICOS 在静息的 T 细胞表面不表达,但在 T 细胞活化后被诱导表达,通过与其配体结合可以使 T 细胞增殖和细胞因子的分泌,包括 IL-4、IL-10、IL-13^[15]。

淋巴细胞激活诱导受体 4-1BB,属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族成员,主要表达在活化 T 细胞表面,与其配体(4-1BBL)结合,促进 T 细胞活化、增殖、分泌 IL-2,虽然目前对 4-1BB 早于还是晚于 CD28/B7 信号通路提供早期 T 细胞活化信号还存在争论,不过 T 细胞需要 4-1BB/4-1BBL 信号通路的激活,持续提供效应性 T 细胞长期存活的信号,并保持其正常免疫应答功能^[17-18]。OX40 也属于 TNFR 家族成员之一,主要表达在活化 T 细胞表面,和其配体 OX40L 是 T 细胞晚期应答过程中保持效应性 T 细胞功能的一对重要的协调刺激分子,主要作用在效应性 T 细胞的晚期应答阶段,使

T 细胞长期存活,使用 OX40 敲除小鼠,CD8⁺T 细胞对病毒感染免疫应答低下,其增殖及细胞毒作用均受到抑制^[19]。(3) T 细胞失能过程中转录因子作用:T 细胞在活化过程中缺少协同刺激分子信号激活,T 细胞核因子(NFAT)在无转录因子 AP-1(activator protein-1)的情况下向细胞核内转移,导致编码 IL-2 基因和其他细胞因子基因的转录减少^[20]。虽然很多研究证明失能 T 细胞的存在,但其表型很大程度上是未知的,不过与 T 细胞耗竭不同的是,这些失能 T 细胞可能来源于初始 T 细胞,由于缺乏细胞活化必要的协同刺激信号,无法分泌 IL-2 等细胞因子而较早处于无效功能状态;而耗竭 T 细胞应该由活化的 T 细胞转变而来,因此这两群 T 细胞处于不同的 T 细胞活化阶段。(4) 临床针对 T 细胞失能治疗肿瘤价值:过继性 T 细胞免疫疗法作为一种治疗肿瘤的有效手段,近年来被广泛研究。随着应用肿瘤组织中浸润淋巴细胞(TIL)、嵌合型受体(CAR-T)淋巴细胞及自然杀伤细胞等免疫细胞体外扩增回输治疗进行了大量临床试验,过继性 T 细胞治疗展现出广阔的应用前景。在初始分离扩增的 TIL 中加入 4-1BB 单克隆抗体,可以使扩增的 TIL 数量增加,并且提供其杀肿瘤效应^[21]。另外通过单独或联合 4-1BB 调控 OX40 信号通路,也可以抑制肿瘤微环境中的调节性 T 细胞,增强肿瘤微环境中效应性 T 细胞的细胞毒作用^[21]。OX40 抗体联合 CTLA4 抗体进行肿瘤治疗,可以产生抗原特异性 CD8⁺T 细胞反应及增殖,保持效应功能和记忆 T 细胞持久性^[18]。

4. T 细胞衰老:(1) T 细胞衰老概念:肿瘤细胞与浸润至肿瘤组织中的淋巴细胞在微环境中竞争有限的葡萄糖,通过限制淋巴细胞对葡萄糖的获取。虽然 CD8⁺T 细胞在肿瘤微环境中的增殖及存活不是必须依赖有氧糖酵解,但是 CD8⁺T 细胞要保持其完整的细胞毒效应功能,必须通过有氧糖酵解获取能量^[22],而对于微环境中一些免疫抑制功能细胞如调节性 T 细胞和 M2 巨噬细胞,直接利用脂肪酸氧化而无需通过糖酵解获取能量,因此这些免疫细胞可以在低糖的环境中存活及发挥免疫抑制作用^[23-24]。目前研究认为这些浸润至肿瘤微环境中的 CD8⁺细胞毒细胞在肿瘤细胞和抑制性免疫细胞共同影响下,无法与增殖旺盛的肿瘤细胞竞争后获取足够的葡萄糖供能,逐渐转变成衰老 T 细胞。葡萄糖作为一种“能量信号”,它的下降将引起细胞内的能量分子 ATP 含量的下降,而另一种代表低能量状态的分子 AMP 水平的上升,而“能量开关”AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)的激活和失活是整个细胞能量平衡的关键。当细胞营养匮乏的时候,AMPK 激活会减慢细胞生长,降低新陈代谢^[25]。Liu 等^[26]报道发现肿瘤微环境中的 Treg 可能通过促进效应性 CD8⁺T 细胞内 AMPK 磷酸化,影响细胞毒 T 细胞内的能量代谢,导致这些 T 细胞进入衰老状态。(2) 衰老 T 细胞分子特征:衰老 T 细胞失去正常分裂增殖能力,但它不同于 T 细胞耗竭和 T 细胞失能,因为它具有独特的表型和功能,研究表明这群细胞表面下调 CD27 和 CD28,上调 CD57 及杀伤性细胞凝集素样受体 G1 (KLRG1),但是失能

T 细胞表面并没有像耗竭性 T 细胞那样上调 PD-1 和 Tim3,另外 Senescent T 细胞可以分泌 IL-6 及 IL-8 等炎症介质^[26]。(3) T 细胞衰老过程中转录因子作用:目前,T 细胞衰老的机制也不是很明确,对小鼠的研究发现,DNA 损伤可导致胸腺前体淋巴细胞从细胞周期中退出并发生衰老^[27],这一过程依赖于 P53-P21 通路,P21 蛋白是重要的细胞周期检查点蛋白,与细胞周期调控密切相关。最近的研究表明,信号传导及转录激活因子 1 (STAT1) 和 STAT3 也参与了双氧水(H₂O₂)和辐射诱导产生细胞衰老^[26],而 STAT1 和 STAT3 也在 Treg 诱导的 T 细胞衰老中起着重要的调控作用^[26]。(4) 临床针对衰老 T 细胞治疗肿瘤价值:肿瘤微环境中由肿瘤细胞和抑制性调节免疫细胞如 Treg 诱导产生的效应性 T 细胞衰老也是肿瘤细胞在机体内不被清除,是发生免疫耐受的机制之一。能否通过阻断效应性 T 细胞转向衰老或已经成为衰老的 T 细胞逆转,能使其重获识别和杀伤肿瘤细胞功能,是后续针对这群 T 细胞关键研究方向。通过阻断 T 细胞中核蛋白激酶 C 亚型 β 亚型 (PKC β) 共介导的 ATM 相关的 DNA 损伤,可以作为改变肿瘤 T 细胞衰老的靶点^[26]。ATM 蛋白最早发现于毛细血管扩张性共济失调症患者,是一种自动磷酸化蛋白,对 DNA 损伤的修复、细胞周期的调控及细胞凋亡都发挥着重要作用,ATM 功能异常表现出对电离辐射敏感和易患癌症^[28]。

另外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是细胞增殖重要信号通路,其激活通路包括 MAPK/ERK1/2、MAPK/P38 等,使用小分子抑制剂阻断这些信号通路可以是有效的手段来防止 T 细胞衰老^[29]。另外通过直接阻断肿瘤上的 PD-L1 信号,可以抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活性,降低肿瘤细胞糖酵解能力,阻断葡萄糖的利用,从而改变效应性 T 细胞与肿瘤细胞竞争能量时无法获取葡萄糖而进入衰老的局面。如果联合 PD-1 阻断剂和一些作用于 MAPK/ERK1/2 和 MAPK/P38 信号通路的小分子化学药物,可能会同时减轻肿瘤微环境中诱导产生的效应 T 细胞衰老和耗竭^[30]。

5. 总结和展望:T 细胞耗竭、T 细胞失能和 T 细胞衰老是效应性 T 细胞在肿瘤和慢性病毒感染过程中 T 细胞不同的表达阶段,浸润至肿瘤的效应性 CD8⁺T 细胞受到长期抗原刺激、或与肿瘤细胞竞争葡萄糖等能量失败等,最终结果是 T 细胞耗竭、失能或衰老而无法产生免疫应答,从而产生免疫耐受和逃逸。更加清楚的了解这些 T 细胞各自独有和(或)共同特点,将为临床联合应用针对各靶点的免疫治疗提供前期基础和临床依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Youngblood B, Hale JS, Kissick HT, et al. Effector CD8 T cells dedifferentiate into long-lived memory cells [J]. *Nature*, 2017, 552(7685):404-409. DOI: 10.1038/nature25144.
- [2] Crespo J, Sun H, Welling TH, et al. T cell anergy, exhaustion, senescence, and stemness in the tumor microenvironment [J].

- Curr Opin Immunol, 2013, 25(2): 214-221. DOI: 10.1016/j.coi.2012.12.003.
- [3] Sen DR, Kaminski J, Barnitz RA, et al. The epigenetic landscape of T cell exhaustion[J]. Science, 2016, 354(6316): 1165-1169. DOI:10.1126/science.aae0491.
 - [4] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 486-499. DOI: 10.1038/nri3862.
 - [5] Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8 + T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection [J]. Nat Immunol, 2009, 10(1): 29-37. DOI: 10.1038/ni.1679.
 - [6] Turner CA, Jr Mack DH, Davis MM. Blimp-1, a novel zinc finger-containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells [J]. Cell, 1994, 77(2):297-306.
 - [7] Martins G, Calame K. Regulation and functions of Blimp-1 in T and B lymphocytes [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 133-169. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090241.
 - [8] Lu P, Youngblood BA, Austin JW, et al. Blimp-1 represses CD8 T cell expression of PD-1 using a feed-forward transcriptional circuit during acute viral infection [J]. J Exp Med, 2014, 211(3):515-527.
 - [9] Speiser DE, Ho PC, Verdeil G. Regulatory circuits of T cell function in cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(10): 599-611. DOI: 10.1038/nri.2016.80.
 - [10] Kao C, Oestreich KJ, Paley MA, et al. Transcription factor T-bet represses expression of the inhibitory receptor PD-1 and sustains virus-specific CD8+ T cell responses during chronic infection [J]. Nat Immunol, 2011, 12(7): 663-671. DOI: 10.1038/ni.2046.
 - [11] Mayes PA, Hance KW, Hoos A. The promise and challenges of immune agonist antibody development in cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(7): 509-527. DOI: 10.1038 / nrd.2018.75.
 - [12] Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma [J]. Curr Top Med Chem, 2012, 12(1):61-66.
 - [13] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI:10.1126/science.aar4060.
 - [14] Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction[J]. Immunol Rev, 2009, 229(1): 12-26. DOI: 10.1111 / j.1600-065X.2009.00770.x.
 - [15] Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27: 591-619. DOI: 10.1146 / annurev.immunol.021908.132706.
 - [16] Shahinian A, Pfeffer K, Lee KP, et al. Differential T cell costimulatory requirements in CD28-deficient mice [J]. Science, 1993, 261(5121):609-612.
 - [17] Chu NR, DeBenedette MA, Stiernholm BJ, et al. Role of IL-12 and 4-1BB ligand in cytokine production by CD28+ and CD28-T cells [J]. J Immunol, 1997, 158(7):3081-3089.
 - [18] Linch SN, Kasiewicz MJ, McNamara MJ, et al. Combination OX40 agonism / CTLA-4 blockade with HER2 vaccination reverses T-cell anergy and promotes survival in tumor-bearing mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(3):E319-327. DOI: 10.1073/pnas.1510518113.
 - [19] Croft M. Control of immunity by the TNFR-related molecule OX40 (CD134) [J]. Annu Rev Immunol, 2010, 28:57-78. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101243.
 - [20] Delgoffe GM, Powell JD. Feeding an army: The metabolism of T cells in activation, anergy, and exhaustion [J]. Mol Immunol, 2015, 68(2 Pt C): 492-496. DOI: 10.1016 / j. molimm. 2015. 07. 026.
 - [21] Chacon JA, Sarnaik AA, Pilon-Thomas S, et al. Triggering co-stimulation directly in melanoma tumor fragments drives CD8(+) tumor-infiltrating lymphocyte expansion with improved effector-memory properties [J]. Oncoimmunology, 2015, 4(12): e1040219. DOI: 10.1080/2162402X.2015. 1040219.
 - [22] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression [J]. Cell, 2015, 162(6):1229-1241. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.016.
 - [23] Huang SC, Everts B, Ivanova Y, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages [J]. Nat Immunol, 2014, 15(9):846-855. DOI: 10.1038/ni.2956.
 - [24] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation [J]. Cell Metab, 2006, 4(1):13-24. DOI: 10.1016 / j.cmet.2006.05.011.
 - [25] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4):251-262. DOI: 10.1038/nrm3311.
 - [26] Liu X, Mo W, Ye J, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):249. DOI: 10.1038 / s41467-017-02689-5.
 - [27] Van Nguyen T, Puebla-Osorio N, Pang H, et al. DNA damage-induced cellular senescence is sufficient to suppress tumorigenesis: a mouse model [J]. J Exp Med, 2007, 204(6): 1453-1461. DOI: 10.1084/jem.20062453.
 - [28] Lukasiewicz A, Lange J, Keeney S, et al. Control of meiotic double-strand-break formation by ATM: local and global views [J]. Cell Cycle, 2018, 17(10): 1155-1172. DOI: 10.1080 / 15384101.2018.1464847.
 - [29] Ye J, Huang X, Hsueh EC, et al. Human regulatory T cells induce T-lymphocyte senescence [J]. Blood, 2012, 120(10): 2021-2031. DOI: 10.1182/blood-2012-03-416040.
 - [30] Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP Kinase Inhibition Promotes T Cell and Anti-tumor Activity in Combination with PD-L1 Checkpoint Blockade [J]. Immunity, 2016, 44(3): 609-621. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.01.024.

(收稿日期:2018-07-13)

(本文编辑:刘小梅)