

T 细胞衰老在血液系统恶性肿瘤及其免疫治疗中的研究进展

侯勇哲^{1,2,3}, 张琴², 吴涛², 赵霄晨¹, 何苗¹, 李芸芸^{1,2}, 白海¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院全军血液病中心, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730050; 3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃兰州 730050)

摘要: 衰老 T 细胞是一类缺乏抗原特异性反应的分化增殖末期的淋巴细胞。肿瘤细胞可以诱导 T 细胞衰老, 衰老 T 细胞的增殖能力被抑制和表现出衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 从而抑制机体免疫能力。血液系统恶性肿瘤患者的免疫功能常受损, 常规治疗后有复发风险。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 和嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 等免疫疗法在部分血液系统肿瘤中显示出较好的应用前景, 然而 T 细胞衰老可能是部分免疫疗法治疗失败的潜在原因, 阻断和恢复 T 细胞衰老的治疗方案可能是协同增强肿瘤免疫治疗的关键目标。全文对 T 细胞衰老的特征和机制, 以及 T 细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的表达及治疗策略进行综述。

关键词: T 细胞衰老; 免疫衰老; 嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞; 血液系统恶性肿瘤

中图分类号: R733; R392.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)02-0148-06
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.02.A010

Research Progress of T Cell Senescence and Its Relevance to Immunotherapy in Hematological Malignancies

HOU Yong-zhe^{1,2,3}, ZHANG Qin², WU Tao², ZHAO Xiao-chen¹, HE Miao¹, LI Yun-yun^{1,2}, BAI Hai¹

(1. The Blood Disease Center of the Whole Army, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China; 2. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China; 3. Gansu Provincial Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Senescent T cells are lymphocytes at terminal stage of proliferation and differentiation lacking antigen-specific response. Tumor cells can induce T cell senescence, and the proliferation of senescent T cells is inhibited showing senescence-associated secretory phenotype (SASP), leading to immunological potential inhibition in the body. Patients with hematological malignancies frequently have impaired immune systems with high risk of recurrence after routine treatment. Immunotherapy, such as checkpoint inhibitor (ICI) therapy, chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therap, has shown excellent clinical efficacy in some hematological malignancies. However, T cell senescence would be a potential factor in the failure of some immunotherapies, therefore, preventing and reversing T cell senescence may elicit synergistic effect for tumor immunotherapy. This article reviews the characteristics and mechanisms of T cell senescence, its expression in hematological malignancies and the relevance to therapeutic strategies.

Key words: T cell senescence; immunosenescence; chimeric antigen receptor T cell; hematological malignancies

健康个体的免疫系统可以及时识别、排斥和根

除抗原性异物、外来病原微生物及突变的肿瘤细胞等以维持机体内环境稳定^[1]。免疫衰老 (immunosenescence) 是指个体出现免疫系统功能失调, 丧失对炎症、损伤及感染的控制, 此时由于免疫监控作用减弱, 免疫系统不能及时清除异常细胞从而导致肿瘤细胞得以存活与进展^[2]。血液系统恶性肿瘤患者的

收稿日期: 2022-10-23; 修回日期: 2022-12-29

基金项目: 甘肃省白血病临床医学研究中心 (21JR7RA015); 甘肃省创新基地和人才计划基金资助项目 (21JR7RA013); 甘肃省应用基础研究基金资助项目 (2021YXKY066); 甘肃省 2022 年研究生“创新基金”项目; 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 2022 年院内课题 (2022YXKY015)

通信作者: 白海, E-mail: Baihai98@tom.com

免疫系统功能受损,治疗后复发概率大^[3]。近年来免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)及嵌合抗原受体基因修饰T细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)等多种免疫治疗的方法在实体肿瘤及部分血液系统恶性肿瘤治疗中展示出了希望。T细胞是清除肿瘤细胞最强大的免疫细胞,衰老的T细胞在肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)中具有免疫抑制作用,可能会影响恶性肿瘤中ICI及CAR-T等免疫疗法的效果^[4]。

最近研究发现在血液系统恶性肿瘤中存在T细胞衰老现象,考虑到T细胞衰老是T细胞功能失调的一种重要表现状态,T细胞衰老与血液系统恶性肿瘤可能具有协同作用^[5]。且由于T细胞衰老在肿瘤进展及治疗中起重要作用,故阐明T细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的治疗及预后价值,有助于免疫衰老人群免疫治疗方案的制定。因此,全文总结了T细胞衰老的特征和机制、T细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的表达以及T细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的治疗策略,以期进一步为血液系统恶性肿瘤的免疫疗法提供新思路。

1 T细胞衰老

1.1 T细胞衰老的特征

免疫衰老与免疫细胞消除肿瘤细胞的能力下降有关,其中T细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。成熟的T细胞具有免疫活性,可以发挥免疫调节等生物学功能,而衰老T细胞的T淋巴细胞受体(T cell receptor,TCR)受到损害从而抑制了TCR信号依赖性抗肿瘤免疫反应^[6]。衰老的T细胞体积变大及更扁平,高表达衰老相关- β -半乳糖苷酶(senescence-associated beta galactosidase,SA- β -gal)^[7],且由于端粒酶丧失、端粒长度缩短及DNA损伤增加,其细胞周期受到阻滞从而抑制了细胞增殖^[8]。T细胞衰老最重要的分子变化是CD27和CD28共刺激分子表达降低,CD27在T细胞维持细胞免疫中发挥重要作用;CD28是T细胞活化中重要的第二信号,缺失CD27和CD28将导致免疫能力降低。衰老的T细胞高表达杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1(killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1,KLRG1)和CD57等分子标志物^[9-10],KLRG1与细

胞连接信号转导相关,CD57与T细胞增殖损伤相关。其次,衰老T细胞表现出衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP),通过分泌促炎因子如白介素2(interleukin 2,IL-2)、IL-6、IL-8和干扰素- γ (interferon- γ ,IFN- γ),以及抑制性细胞因子IL-10和转化生长因子(transforming growth factor,TGF)等多种炎症介质促进TME的形成^[11]。除了通过SASP调节TME外,肿瘤可诱导衰老T细胞也可促进单核细胞及巨噬细胞生成促炎细胞因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF),促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞增殖和侵袭^[4,10,12]。衰老的T细胞功能下降、数量减少和增殖能力减弱最终丧失正常识别及清除体内肿瘤细胞的能力,形成的衰老微环境可能增加个体的患癌风险及促使肿瘤免疫逃逸^[13]。因此,预防T细胞衰老可能是抗肿瘤免疫治疗的有效策略。

1.2 T细胞衰老的机制

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)是调节T细胞衰老的关键信号通路,在T细胞衰老中,MAPK可被DNA损伤、代谢紊乱或环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)等激活,p38MAPK通过激活细胞周期调节分子p53、p21和p16从而抑制细胞周期进程,减缓或阻止DNA复制^[14]。此外,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)与转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白1形成的复合物也可以激活p38MAPK,并启动内源性DNA损伤应答,通过招募毛细血管扩张性共济失调突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated,ATM)导致T细胞衰老^[15]。调节性T淋巴细胞(regulatory T cell,Treg)通过激活T细胞中的p38MAPK和ERK1/2信号通路来诱导T细胞衰老,且MAPK信号、STAT1和STAT3信号可以与Treg细胞协同控制T细胞衰老。抑制T细胞MAPK信号通路可以阻止Treg细胞介导的T细胞衰老过程^[16]。

此外,线粒体功能障碍也是T细胞衰老的机制之一,研究表明CD8⁺T细胞衰老的速度比CD4⁺T细胞快,因为衰老CD8⁺T细胞中的线粒体丢失量比衰老CD4⁺T细胞更多,以至衰老的CD8⁺T细胞增殖代谢能力及正常功能减弱^[17]。发育成熟的衰老

CD8⁺ T 细胞优先依赖无氧酵解来产生能量,从而导致线粒体功能障碍和活性氧(reactive oxygen specie, ROS)的增加。ROS 的增加引起 DNA 损伤^[18],因此影响端粒长度及端粒酶功能。衰老 T 细胞严重依赖糖酵解来产生能力,免疫抑制细胞如 Treg 细胞与 T 细胞竞争葡萄糖,引发 ATM 相关的 DNA 损伤并诱导 T 细胞衰老^[8];肿瘤细胞及 TME 中的肿瘤浸润 T 细胞竞争性消耗葡萄糖也可以诱导 T 细胞衰老^[4]。除了对葡萄糖消耗的直接竞争外,葡萄糖代谢物可能参与调节 T 细胞衰老,肿瘤细胞也可以诱导应答 T 细胞衰老。Ye 等^[19]发现肿瘤来源的内源性 cAMP 导致 T 细胞 DNA 损伤及诱导 T 细胞衰老。激活肿瘤细胞中的 Toll 样受体 8 (Toll-like receptor 8, TLR8) 则能下调肿瘤来源 cAMP 的水平并阻断及逆转 T 细胞衰老过程,恢复了 T 细胞抗肿瘤能力。因此,进一步理解 T 细胞衰老的分子机制及其在 TME 中的功能改变,可以开拓肿瘤免疫疗法的视野。

2 T 细胞衰老与血液系统恶性肿瘤

血液系统恶性肿瘤的传统治疗方案包括放疗、化疗和异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)等,虽然大多数患者能从中获益,但仍会产生耐药和复发,导致治疗效果欠佳^[20]。血液系统恶性肿瘤中存在 T 细胞衰老现象,随着 T 细胞衰老的发生,肿瘤生长的风险增加。此外,肿瘤的存在会导致进一步的 T 细胞衰老。

2.1 T 细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的表达

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种不可治愈的浆细胞恶性肿瘤,肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞,60 岁以上的老年人好发,与机体免疫监视能力降低有关。Zelle-Rieser 等^[21]发现,MM 外周血中的循环 T 细胞和骨髓中的 T 细胞表现出免疫衰老的特征,CD8⁺ T 细胞表现出相关 T 细胞衰老分子表型(CD28⁻, CD57⁺),且骨髓内有更多数量的衰老 T 细胞,认为 MM 中 T 细胞衰老是机体抗肿瘤能力较差的表现。Suen 等^[22]发现 MM 患者表现出衰老 T 细胞表型的克隆扩增,衰老 T 细胞表现出 KLRG1⁺ 和 CD57⁺ 分子表型,而缺乏 CD28 分子表型,他们还发现衰老 T 细胞的端粒长度正常,认为 T 细胞衰老与端粒受损无关。此外,MM 中的衰老 T 细胞几乎不

表达 PD-1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 分子标志物,可能解释了靶向 PD-1 和 CTLA-4 信号通路的 ICI 对 MM 疗效不佳的原因^[23]。研究发现,MM 的治疗也会促进 T 细胞衰老及功能障碍,自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 后的 MM 患者体内 T 细胞衰老的数量增加,且可能与 ASCT 后的不良预后相关^[24]。Chung 等^[25]发现, T 细胞衰老是复发的一个重要特征, ASCT 治疗后复发患者中表达 CD57⁺ 的 T 细胞比例增加。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) 是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤,复发概率较高, T 细胞功能障碍是 AML 患者的免疫逃逸机制之一。Tan 等^[26]发现,与 AML 完全缓解组相比,新诊断 AML 患者表达 CD57 的 CD4⁺ T 细胞的百分比更高。且与 23 名健康对照者相比, AML 组中 CD57 在 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上的表达显著增加。Knaus 等^[27]在 AML 患者组和健康对照组中发现, AML 患者组 CD8⁺ T 细胞上的衰老标志物 CD57 表达增高、CD28 表达则下降。他们还发现 AML 细胞促进 T 细胞衰老,改变 T 细胞分子表型,最终阻碍 T 细胞正常杀伤功能。Tang 等^[28]发现, AML 患者中的 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞均表现出衰竭的特征,这些特征包括较低的增殖能力、IL-2 等促炎因子及分子标志物 CD57 的增加。且在 CD8⁺ T 细胞上 PD-1 的表达代表了较差的总生存期(overall survival, OS)和无事件生存期(event-free survival, EFS)。Christopoulos 等^[29]发现, B 淋巴细胞来源的慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 患者外周血中衰老 T 细胞(CD28⁻, CD57⁺)的数量增加。Nunes 等^[30]也发现,在 CLL 中,患者具有更多的衰老 CD8⁺ T 淋巴细胞,预后较差。

淋巴瘤是一种起源于淋巴造血系统的恶性肿瘤,分型多且部分亚型发病机制复杂,其进展与患者免疫功能失调相关。Christopoulos 等^[29]发现,滤泡性淋巴瘤患者外周血中衰老 T 细胞(CD28⁻, CD57⁺)的数量增加。Liu 等^[31]发现, EB 病毒阳性淋巴瘤患者与健康对照组相比较,外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面标志物 CD28 减少、而 CD57 增加及 KLRG1 增加,提示 EBV 相关淋巴瘤患者的 T 细胞衰老数量较健康对照组增加。

TME 通过多种途径促进 T 细胞衰老,在许多血液系统恶性肿瘤中观察到衰老 T 细胞的存在,表明其可能是肿瘤进展的重要因素。因此,预防和恢复 T 细胞衰老可能是肿瘤免疫治疗的新策略。

2.2 T 细胞在血液系统恶性肿瘤中的治疗策略

T 细胞衰老本身具有免疫抑制作用,可以介导抑制正常的免疫系统功能,肿瘤细胞可能通过诱导 T 细胞衰老而发生免疫逃逸^[32]。然而肿瘤细胞还可以利用如 PD-L1 等抑制性 B7 家族分子表达、Treg 细胞的异常表达等多种策略逃避机体免疫监视^[33]。目前,ICI 可以阻断如 PD-1/PD-L1 等抑制性受体及其配体的结合来恢复 T 细胞的抗肿瘤能力,从而使得多种 ICI 已被美国食品药品监督管理局批准用于非小细胞肺癌、肾细胞癌及淋巴瘤等肿瘤治疗^[34-36],如以 PD-1 为靶点的单克隆抗体纳武单抗(Nivolumab)和帕博利珠单抗(Pembrolizumab),通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路,最终促进 T 细胞的活化增殖及抗肿瘤作用,目前已被临床批准用于复发/难治性(re-lapsed/refractory, R/R)经典霍奇金淋巴瘤的治疗^[37]。值得注意的是,尽管通过单独或联合使用 ICI 可以有效治疗恶性肿瘤,使患者可以获得较好的缓解率和较长的生存时间^[38],但这种免疫疗法的效果因不同情况而异,这可能是由于 T 细胞在肿瘤发生发展过程中呈现出衰老等状态,T 细胞衰老会降低 ICI 的抗癌功能,因此 ICI 的治疗效果可能会受到影响。Liu 等^[39]发现,通过 MAPK 抑制剂中断 T 细胞衰老结合抗 PD-L1 检查点的治疗策略,可以协同增强体内抗肿瘤免疫治疗效果。

近年来如 CAR-T 细胞等免疫疗法在血液系统恶性肿瘤中逐渐受到青睐,但由于 CAR-T 细胞治疗依赖于患者从外周采集的 T 细胞的分离和扩增,其治疗效果主要取决于 T 细胞的正常功能^[40]。因此,衰老的 T 细胞一旦进入 AML 等血液肿瘤患者体内,可能会阻碍 CAR-T 细胞的活性,从而影响 CAR-T 细胞治疗的效果^[41]。Brudno 等^[42]发现,与输注前相比,CAR-T 细胞输注后,CAR-T 表达衰老分子标志物 KLRG-1 和 CD57,并丢失 CD28 的表达,认为 CAR-T 细胞治疗会促进其向 T 细胞衰老进展,导致体内 CAR-T 的持续性降低和活性减弱。Worel 等^[43]在 R/R 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现,输注 CAR-T 细胞治疗后,对治疗有反应的患者的衰老 T 细胞数

量低于无应答患者,他们认为衰老 T 细胞百分比比较低的个体更有可能对 CAR-T 细胞疗法有反应。因此,无论是在 CAR-T 细胞发育过程中还是在患者输注后,扭转 CAR-T 细胞衰老的治疗干预措施都将非常有益。

尽管针对 T 细胞的免疫疗法在部分血液系统恶性肿瘤的治疗上具有较好的疗效,但仍有部分患者没有表现出持续的临床反应或产生难以忍受的免疫相关不良事件。一种新的免疫治疗策略可能是逆转 T 细胞衰老,因为衰老 T 细胞清除肿瘤的能力受损,甚至可以促进肿瘤的进展。逆转 T 细胞衰老最核心的靶点是 p38MAPK,针对 p38MAPK 的抑制剂通过阻断 T 细胞内 p38MAPK 逆转了 DNA 损伤相关的 T 细胞衰老进程,且在骨髓增生异常综合征及 MM 的试验中,p38MAPK 抑制剂的安全性较好^[44]。Lanna 等^[15]在人类肿瘤中也发现,抑制 MAPK 信号通路可以恢复 T 细胞的细胞周期活性及增殖能力。另一种逆转 T 细胞衰老的方法是激活肿瘤细胞和 Treg 细胞中的 TLR8 信号传导。cAMP 抑制剂也可以通过重新激活 TLR8 信号从而抑制肿瘤诱导的 T 细胞衰老^[4]。TLR8 激动剂减少肿瘤细胞中 cAMP 的产生,抑制肿瘤源性 Tregs 的糖酵解,但不干扰效应 T 细胞代谢,从而防止 T 细胞的衰老^[44]。

因此,鉴于 T 细胞衰老在 TME 中的重要性,进一步研究衰老 T 细胞的功能变化及作用,可能会对免疫治疗产生积极影响,如 ICI 和 CAR-T 细胞疗法。通过了解 T 细胞衰老的机制,逆转 T 细胞衰老及恢复衰老 T 细胞的正常功能,从而有助于血液系统恶性肿瘤患者更好的长期缓解。

3 总结与展望

T 细胞衰老是一个复杂且不可避免的过程,可发生于血液系统恶性肿瘤中。T 细胞衰老是免疫衰老中的重要表现,在血液系统恶性肿瘤的免疫抑制和逃逸方面发挥着关键作用,为肿瘤免疫治疗提供新的思路。进一步研究 T 细胞衰老在血液系统恶性肿瘤中的潜在机制及在 TME 中肿瘤细胞诱导 T 细胞衰老的机制,采用预防和恢复 T 细胞衰老的治疗策略,将为 CAR-T 细胞和 ICI 等免疫疗法在血液系统恶性肿瘤中的应用提供新的视野。

参考文献:

- [1] Cunha LL, dos Santos Valsecchi VA, et al. Investigating population-level immunosenescence: from bench to bedside[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 949928.
- [2] Rodriguez JE, Naigeon M, Goldschmidt V, et al. Immunosenescence, inflammaging, and cancer immunotherapy efficacy[J]. *Exp Rev Anticancer Ther*, 2022, 13(1): 1–12.
- [3] Melanie EA, Upendarrao G, Devnah D, et al. Therapeutic benefits of selenium in hematological malignancies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7972.
- [4] Zhang J, He T, Xue L, et al. Senescent T cells: a potential biomarker and target for cancer therapy[J]. *EBioMedicine*, 2021, 68: 103409.
- [5] 谢泽萍, 文凤, 李伟, 等. 免疫衰老在肿瘤及其免疫疗法中的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(12): 934–940.
Xie ZP, Wen F, Li W, et al. Progress on roles of immunosenescence in tumor development and immunotherapy[J]. *China Cancer*, 2019, 28(12): 934–940.
- [6] Silva-santos B, Mensurado S, Coffelt SB. $\gamma\delta$ T cells: pleiotropic immune effectors with therapeutic potential in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(7): 392–404.
- [7] Liu X, Hoft DF, Peng G. Senescent T cells within suppressive tumor microenvironments: emerging target for tumor immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(3): 1073–1083.
- [8] 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): 1–16.
- [9] Lu Y, Ruan Y, Hong P, et al. T cell senescence: a crucial player in autoimmune diseases [J]. *Clin Immunol*, 2022, 23(2): 109202.
- [10] Berben L, Floris G, Wildiers H, et al. Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes[J]. *Cancer*, 2021, 13(6): 1400.
- [11] Kim KH, Pyo H, Lee H, et al. Association of T cell senescence with radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 115(2): 464–475.
- [12] Faget DV, Ren Q, Stewart SA. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 439–453.
- [13] 努尔曼古丽·买买提明, 张莉. 衰老微环境对肿瘤发生发展的影响及其机制 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(8): 756–761.
Nuersimanguli·Maimaitiming, Zhang L. The effects of aging microenvironment on tumor pathogenesis and development and the mechanisms [J]. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy*, 2022, 29(8): 756–761.
- [14] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75–95.
- [15] Lanna A, Henson SM, Escors D, et al. The kinase p38 activated by the metabolic regulator AMPK and scaffold TAB1 drives the senescence of human T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(10): 965–972.
- [16] Zhao Y, Shao Q, Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 27–35.
- [17] Callender LA, Carroll EC, Bober EA, et al. Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence[J]. *Aging Cell*, 2020, 19: e13067.
- [18] 李喜存, 赵家义. 活性氧在非小细胞肺癌肿瘤免疫中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(11): 1295–1298.
Li XC, Zhao JY. Role of reactive oxygen species in tumor immunity in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Biotherapy for Oncology*, 2020, 27(1): 1295–1298.
- [19] Ye J, Ma C, Hsueh EC, et al. TLR8 signaling enhances tumor immunity by preventing tumor-induced T-cell senescence[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(10): 1294–1311.
- [20] Johansen S, Blomberg B, Vo AK, et al. Weight gain during treatment course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, in patients with hematological malignancies, affects treatment outcome [J]. *Cytotherapy*, 2022, S1465–3249(22)00775–7.
- [21] Zelle-Rieser C, Thangavadivel S, Biedermann R, et al. T cells in multiple myeloma display features of exhaustion and senescence at the tumor site[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 1–12.
- [22] Suen H, Brown R, Yang S, et al. Multiple myeloma causes clonal T-cell immunosenescence: identification of potential novel targets for promoting tumour immunity and implications for checkpoint blockade[J]. *Leukemia*, 2016, 30(8): 1716–1724.
- [23] Hervás-Salcedo R, Martín-Antonio B. A journey through the inter-cellular interactions in the bone marrow in multiple myeloma: implications for the next generation of treatments[J]. *Cancer*, 2022, 14(15): 3796.
- [24] Cooke RE, Quinn KM, Quach H, et al. Conventional treatment for multiple myeloma drives premature aging phenotypes and metabolic dysfunction in T cells [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2153.

- [25] Chung DJ, Pronschinske KB, Shyer JA, et al. T-cell exhaustion in multiple myeloma relapse after autotransplant: optimal timing of immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(1):61–71.
- [26] Tan J, Chen S, Lu Y, et al. Higher PD-1 expression concurrent with exhausted CD8+ T cells in patients with *de novo* acute myeloid leukemia[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(5):463–470.
- [27] Knaus HA, Berglund S, Hackl H, et al. Signatures of CD8+ T cell dysfunction in AML patients and their reversibility with response to chemotherapy [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(21):e120974.
- [28] Tang L, Wu J, Li CG, et al. Characterization of immune dysfunction and identification of prognostic immune-related risk factors in acute myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7):1763–1772.
- [29] Christopoulos P, Pfeifer D, Bartholomé K, et al. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL [J]. *Blood*, 2011, 117(14):3836–3846.
- [30] Nunes C, Wong R, Mason M, et al. Expansion of a CD8(+) PD-1(+) replicative senescence phenotype in early stage CLL patients is associated with inverted CD4:CD8 ratios and disease progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3):678–687.
- [31] Liu H, Xu J, Wang L, et al. T cell exhaustion and senescence in Epstein-Barr virus-associated lymphoma patients[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(2):101–106.
- [32] Liu X, Si F, Bagley D, et al. Blockades of effector T cell senescence and exhaustion synergistically enhance antitumor immunity and immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(10):e005020.
- [33] Roma S, Camisaschi C, Mancuso P, et al. Dampening of cytotoxic innate lymphoid cells: a new tumour immune escape mechanism in B cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cell Immunol*, 2022, 382:104615.
- [34] Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, et al. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy—Lung-MAP S1800A[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(21):2295.
- [35] Grande E, Alonso-Gordoa T, Reig O, et al. Results from the INMUNOSUN-SOGUG trial: a prospective phase II study of sunitinib as a second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint-based combination therapy[J]. *ESMO Open*, 2022, 7(2):100463.
- [36] Takiar R, Karimi Y. Novel salvage therapy options for initial treatment of relapsed/refractory classical hodgkin's lymphoma: so many options, how to choose?[J]. *Cancer*, 2022, 14(14):3526.
- [37] Epperla N, Herrera AF, How I incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2021, 138:520–530.
- [38] Gao Z, Ling X, Shi C, et al. Tumor immune checkpoints and their associated inhibitors [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(10):823–843.
- [39] Liu X, Si F, Bagley D, et al. Blockades of effector T cell senescence and exhaustion synergistically enhance antitumor immunity and immunotherapy[J]. *J Immuno Ther Cancer*, 2022, 10(10):e005020.
- [40] 刘增萍, 傅晓康, 万荣雪, 等. 提高 CAR-T 细胞免疫疗法有效性和安全性的新策略 [J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(7):552–560.
- Liu ZP, Fu XK, Wan RX, et al. New strategies to improve efficiency and safety of chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy[J]. *China Cancer*, 2021, 30(7):552–560.
- [41] Stoczynska-Fidelus E, Węsierska M, Kierasińska A, et al. Role of senescence in tumorigenesis and anticancer therapy[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5969536.
- [42] Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2267–2280.
- [43] Worel N, Pfistershammer K, Pickl W, et al. Influence of CD27-CD28-T-cells on the therapeutic outcome in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after CART-infusion[J]. *Blood*, 2019, 134:1935.
- [44] Battram AM, Bachiller M, Martín-Antonio B. Senescence in the development and response to cancer with immunotherapy: a double-edged sword [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4346.