

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2026.02.0195

综述

新辅助化疗对卵巢癌腹膜转移灶 CD8⁺T 细胞的影响

张艺珊, 杜雪

(天津市人民医院, 南开大学第一附属医院妇科, 天津 300121)

摘要 新辅助化疗(NACT)可重塑晚期卵巢癌腹膜转移灶的免疫微环境,对 CD8⁺T 细胞产生复杂双向影响。一方面,NACT 可增加 CD8⁺T 细胞总体浸润促进其克隆扩增,并通过消除免疫抑制细胞间接增强抗肿瘤功能,与临床缓解率及生存期改善相关。另一方面,NACT 亦可诱导 CD8⁺T 细胞功能耗竭,表现为抑制性受体上调,且其与巨噬细胞等免疫抑制群体的相互作用增强,限制了抗肿瘤效果。NACT 后 CD8⁺T 细胞的密度、空间分布及功能状态是重要预后指标。NACT 联合免疫检查点抑制剂等治疗策略,可逆转 T 细胞耗竭、最大化其杀伤能力,是提高卵巢癌免疫治疗效果的关键方向。

关键词 CD8⁺T 细胞;新辅助化疗;卵巢癌;腹膜转移

中图分类号 R737.31

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2026)02-0195-04

CD8⁺T 细胞又称细胞毒性 T 淋巴细胞,是肿瘤免疫的重要组成部分。CD8⁺T 细胞与腹膜转移癌患者的预后相关^[1]。约 70% 的晚期卵巢癌患者确诊时已发生腹膜转移,卵巢癌腹膜转移往往形成广泛播散病灶、恶性腹水。但腹膜转移灶的免疫微环境可能不同于原发肿瘤,存在免疫抑制性细胞或分子,使得腹膜转移癌中的 CD8⁺T 细胞浸润具有空间异质性,普遍处于功能耗竭状态^[2]。在卵巢癌腹膜转移病灶中,CD8⁺T 细胞的浸润程度、空间分布及功能状态是重要的预后指标,但其关系并非绝对线性,需结合具体亚群和肿瘤微环境(TME)综合分析。

新辅助化疗(NACT)旨在缩小肿瘤、提高手术切除率、控制全身性疾病,更深刻重塑腹膜 TME^[3]。NACT 对卵巢癌(尤其是晚期患者)TME 中的 CD8⁺T 细胞可产生双向、动态的影响,既可能增强抗肿瘤免疫,又可能诱导抑制性变化,其效应取决于化疗方案、疗程、肿瘤异质性及患者免疫状态。

本文聚焦 NACT 对晚期卵巢癌腹膜转移灶 CD8⁺T 细胞的影响,阐明动态变化规律。通过优化联合治疗策略,最大化激活和利用内源性及过继性的 CD8⁺T 细胞抗肿瘤反应,克服 CD8⁺T 细胞的耗竭和功能障碍,增强其浸润和杀伤能力,是提高卵巢癌免疫治疗效果的核心。

1 NACT 促进 CD8⁺T 细胞数量与浸润增加、功能增强

卵巢癌腹膜转移病灶表现出明显“冷肿瘤”特征,瘤体内缺乏 CD8⁺T 细胞浸润,恶性腹水也富含免疫抑制细胞和细胞因子,从而为肿瘤细胞生长和转移提供了有利环境^[4]。抑制性 TME 在腹膜转移瘤的发

生、发展中起关键作用。因此,如将“冷肿瘤”转变为“热肿瘤”,并增加 CD8⁺T 细胞的浸润,可能增强抗肿瘤效果^[5]。传统的化疗药物如紫杉醇和卡铂可以促进免疫效应细胞的浸润,增强抗原呈递,并消除免疫抑制细胞^[6-7]。

Wang 等^[8]在小鼠卵巢癌模型中通过免疫荧光染色和共聚焦成像技术观察 CD8⁺T 细胞的浸润情况,发现低剂量吉西他滨治疗可增强招募自然杀伤细胞和 CD8⁺T 细胞的趋化因子的表达,CD8⁺T 细胞在腹腔内浸润数量增加并产生干扰素 γ (IFN γ)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)等细胞因子,延长小鼠的存活时间。另外该研究还发现,吉西他滨与免疫检查点阻断之间存在协同效应,吉西他滨联合细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)能进一步延长 CD8⁺T 细胞免疫应答持续时间并延长小鼠存活时间。另有研究发现,CD4⁺、CD8⁺、记忆 T 细胞等在卵巢癌腹膜转移小鼠腹水浸润免疫细胞亚群中占据优势分布^[9]。在腹膜转移癌患者中,肿瘤组织内具有较高数量 CD8⁺T 细胞的患者表现出更长的无进展生存期和总生存期。这表明 CD8⁺T 细胞的存在与腹膜转移癌患者的积极预后相关^[1]。

Mesnage 等^[9]对 83 例卵巢癌患者 NACT 前、NACT 后进行回顾性研究发现,NACT 后中位肿瘤浸润淋巴细胞从 20% 增加到 30%。Wang 等^[4]研究表明,NACT 后肿瘤组织及腹水中 CD8⁺T 细胞水平显著增加。在 GEICO 1205/NOVA 临床研究入组的 23 例应用紫杉醇和卡铂联合使用贝伐珠单抗抗体的晚期卵巢癌患者中,通过在匹配肿瘤样本中对淋巴细胞和髓系谱标志物进行免疫组化和多重免疫荧

光检测发现,肿瘤间质中 CD8⁺T 细胞数量显著增加,同时 CD4⁺T 细胞水平降低,并且效应/调节细胞比值(CD8⁺/CD4⁺FOXP3⁺)上调^[10],患者获得了更长的无进展生存期。Yu 等^[11]分析 111 例原发性卵巢癌患者的肿瘤组织样本中集落刺激因子 1 受体表达情况,并在多种小鼠模型中联合使用 CSF1R 抑制剂与紫杉醇进行体外实验,发现阻断集落刺激因子 1/集落刺激因子 1 受体或其下游信号通路,能够减少巨噬细胞在 TME 中的浸润,增加 CD8⁺T 细胞数量,有效抑制卵巢癌细胞增殖,诱导细胞周期停滞在 G1 期,促进细胞凋亡,抑制克隆形成,减少细胞迁移和侵袭能力,同时减少了腹水生成。联合用药组的平均存活时间显著长于紫杉醇组,卵巢癌细胞的凋亡率显著提升,不仅提高了小鼠生存率,还降低了肿瘤转移的风险。CSF1R 抑制剂 PLX3397 与一线化疗药物紫杉醇联用也是卵巢癌免疫治疗增敏的切入点。NACT 还可改变细胞状态和配体-受体相互作用,而靶向化疗诱导 TIGIT-NECTIN2 相互作用的免疫检查点阻断疗法能有效促进 CD8⁺T 细胞的激活,表明靶向巨噬细胞驱动的 CD8⁺T 细胞耗竭在晚期卵巢癌治疗中具有潜在应用价值^[12]。

NACT 可间接减少免疫抑制因子浸润,减轻其对 CD8⁺T 细胞的直接抑制。研究发现,效应调节性 T 细胞是 NACT 的关键应答者^[13]。NACT 通过优先杀伤调节性 T 细胞或骨髓来源的抑制性细胞等免疫抑制性细胞,间接增强抗肿瘤免疫反应。研究发现,NACT 后表达 PD-L1 的调节性 T 细胞浸润显著减少。抗 PD-1 的免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗联合卡铂和紫杉醇,能够恢复肿瘤特异性 T 细胞效应功能,在所有受试者中均观察到循环肿瘤 DNA 清除,后者与无进展生存期和总生存期延长相关^[14]。CD8⁺T 细胞分泌的 IFN γ 和 TNF α 具有抗肿瘤活性,二者联合作用可促进肿瘤细胞衰老^[15]。此外,IFN γ 还可以增强抗原提呈以及抑制肿瘤血管生成,在肿瘤免疫监视中也起着至关重要的作用。因此,NACT 可能重组了肿瘤与 TME 之间的相互作用网络,逆转了免疫抑制性 TME,并抑制了肿瘤的进展。

NACT 改变了 CD8⁺T 细胞的整体分布。NACT 后常观察到 CD8⁺T 细胞克隆扩增,表明对特定肿瘤抗原的免疫应答被激活或增强。研究显示,接受免疫检查点阻断治疗者,其外周部位表现出 CD8⁺T 细胞克隆扩增,并招募新的 T 细胞克隆到肿瘤^[16]。T 细胞受体的比例在 NACT 后显著升高,表明化疗后 T 细胞的多样性增加^[17]。此外,化疗后肿瘤突变负荷显著增加,这可能在一定程度上解释了治疗后 T 细胞

多样性的增加。

基于卵巢癌不同基因突变状态,CD8⁺T 数量与浸润、功能状态的变化也存在差异。在 BRCA1/2 突变或同源重组缺陷(HRD)阳性的卵巢癌组织中,高 CD8⁺T 细胞浸润(肿瘤内>50%区域的 CD8⁺T 细胞密度>21 个/mm²)占比显著更高(约 63%),而同源重组正常(HRP)肿瘤中,低 CD8⁺T 细胞浸润占比超 70%^[18]。Park 等^[19]等通过采集 117 例晚期卵巢癌患者肿瘤组织标本中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)并进行免疫表型及异质性特征分析发现,BRCA1/2 突变型肿瘤中的 CD8⁺TILs 比 BRCA1/2 野生型耗竭更为严重。应用 PD-1 抑制剂可恢复 BRCA1/2 野生型肿瘤中 CD8⁺TILs 活性。

约 50%的卵巢癌患者存在 HRD^[20]。在 HRD 的肿瘤中,NACT 前、后存在多种细胞状态的显著差异^[13]。Luo 等^[13]通过单细胞基因表达分析和 T 细胞受体谱分析,结合来自 80 例高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)样本的多模态验证数据集分析发现,增殖性 CD8⁺T 细胞和效应性调节性 T 细胞等在治疗前 HRD(+) TME 中活性较高,而在治疗后 HRD(+)肿瘤中显著下降。Aronson 等^[14]发现,HRD 与主要病理缓解相关,这可能归因于 HRD 和 BRCA 突变通常伴随良好预后及对铂类化疗和 PARP 抑制剂的敏感性增加。体外实验显示,铂类化疗上调 BRCA1 突变卵巢癌细胞环氧合酶(COX)/前列腺素 E₂(PGE₂)信号通路,使 PGE₂ 分泌量显著增加,而 PGE₂ 可抑制 TIL 的白细胞介素(IL)-2 信号通路和线粒体功能,削弱铂类化疗药物的免疫杀伤能力^[18]。

2 NACT 使 CD8⁺T 细胞耗竭与效应功能受损

CD8⁺T 细胞耗竭是指一种转录和表观遗传学上独特的 CD8⁺T 细胞分化状态,其特征是效应功能的减弱以及抑制性受体的表达增加^[21]。耗竭 CD8⁺T 细胞的一个典型特征为持续上调一系列免疫抑制性受体分子的表达,包括 PD-1、Tim-3、TIGIT 及 LAG3 等,这些分子也称为免疫检查点,可抑制 CD8⁺T 细胞应答,负向调控 T 细胞的效应功能。CD8⁺T 细胞在抑制性 TME 中常呈现“耗竭”状态,功能受损,即使数量增加,许多 CD8⁺T 细胞仍高表达 PD-1、Tim-3 等,提示深度耗竭状态未被完全逆转。单细胞测序数据显示,即便在早期(I 期)上皮性卵巢癌中,也已形成以 CD8⁺T 细胞功能障碍为特征的免疫抑制性微环境,提示在疾病早期阶段即应考虑 TME 重塑策略,以防止免疫耗竭状态的固化与扩展^[22]。肿瘤细胞表面的抗原刺激是 CD8⁺T 细胞在 TME 中功能失调的主要驱动因素。肿瘤细胞表面的抗原持续激

活免疫系统,将改变 T 细胞分化轨迹,产生前体耗竭 T 细胞(TPEX 细胞)和耗竭的 CD8⁺T 细胞(TEX 细胞)。持续刺激如慢性感染和进展性肿瘤,可导致 T 细胞功能的进行性丧失,这一过程被称为 T 细胞“耗竭”或“功能障碍”。肿瘤组织内持续存在的抗原刺激肿瘤特异性的 CD8⁺T 细胞;同时,包括免疫抑制细胞、免疫抑制性分子在内的多重因素在腹膜转移灶中显著富集,通过不同维度进一步抑制 CD8⁺T 细胞应答,最终使 CD8⁺T 细胞发生功能耗竭^[21, 23]。

化疗后 CD8⁺T 细胞和巨噬细胞获得新的细胞状态,且配体-受体相互作用从肿瘤细胞主导转变为巨噬细胞主导。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)在肿瘤进展和转移中起重要作用。NACT 后 TAMs 与 CD8⁺T 细胞的相互作用更加密切,而肿瘤细胞与 CD8⁺T 细胞发生相互作用的绝对频率不变(相对下降)。TAMs 通常分为两种主要类型:促炎型的 M1 型巨噬细胞和具有免疫抑制作用的 M2 型巨噬细胞。TAMs 的促肿瘤作用主要源于它们分泌的免疫抑制细胞因子而间接下调 T 细胞的效应功能。化疗会使 M1 型巨噬细胞激活并表达 NECTIN2,与表达 NECTIN2 相应配体 TIGIT 的 CD8⁺T 细胞在肿瘤外周间质发生相互作用,最终使 CD8⁺T 细胞进入耗竭状态。导致 CD8⁺T 细胞耗竭的巨噬细胞,是名为“Myelons”的免疫抑制性髓系细胞网络的一部分,这些髓系细胞不仅会相互串联,还会通过 NECTIN2-TIGIT 信号轴调控 CD8⁺T 细胞进入耗竭状态,应用 TIGIT 抑制剂阻断 NECTIN2-TIGIT 信号轴,有望逆转 CD8⁺T 细胞在化疗后的耗竭状态^[12]。

化疗可改变 TME 的空间格局,促使 CD8⁺T 细胞在空间上重新分布。化疗前 CD8⁺T 细胞主要接触肿瘤细胞,化疗后浸润显著增多的 CD8⁺T 细胞会广泛分布在髓系、间质细胞乃至肿瘤细胞为主的肿瘤-基质界面内,诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,促进肿瘤抗原的释放和 TME 中的 DAMPs 释放(包括钙网蛋白、热休克蛋白 70、热休克蛋白 90、ATP、膜联蛋白 A1 和高迁移率族蛋白 B1 等),招募树突状细胞并活化,促进 CD8⁺T 细胞向肿瘤-基质界面部位募集。但浸润到髓系肿瘤-基质界面的 CD8⁺T 细胞表现出耗竭和激活状态降低的表型^[12]。化疗不仅会导致各个肿瘤-基质界面的细胞构成发生显著改变,还会影响它们与其他细胞的相互作用。化疗使 CD8⁺T 细胞与髓系细胞的相互作用增强,而与肿瘤细胞的相互作用减少。化疗后 CD8⁺T 细胞主要接触 M2 型巨噬细胞和 CD4⁺T 细胞,M2 型巨噬细胞与 CD8⁺T 细胞间的相互作用增强与预后不良显著相

关,这种改变与患者“无铂间期”(PFI)较短有关^[5, 12]。

3 NACT 后 CD8⁺T 细胞变化与晚期卵巢癌的临床预后关系

肿瘤浸润淋巴细胞中的 CD8⁺T 细胞计数增加与卵巢癌预后相关,肿瘤中含有 T 细胞的患者 5 年生存率为 38%,而不含 T 细胞的 5 年生存率仅为 4.5%^[24-26]。NACT 后 CD8⁺T 细胞高浸润、功能活跃,通常获得更高的病理缓解率(尤其是完全缓解)、更长的无进展生存期和总生存期、更好的手术结局。高水平的 CD8⁺T 细胞与显著且持续的生存期改善存在密切关联。Hwang 等^[27]的荟萃分析显示,上皮内 CD8⁺T 细胞的缺乏与较差的生存率显著相关(总体风险比:2.24, 95% CI: 1.71~2.91)。NACT 后 sTIL 可预测 PFI, PFI ≥ 6 个月的患者 NACT 后 sTIL 较高(sTIL 为 28%, PFI < 6 个月为 18%)^[10]。

综上,NACT 可重塑晚期卵巢癌腹膜转移灶的免疫微环境,对核心抗肿瘤效应细胞 CD8⁺T 细胞产生复杂影响。尽管存在异质性,但主流证据表明 NACT 可增加 CD8⁺T 细胞的总体浸润(尤其瘤内),同时加剧其功能耗竭状态。NACT 后残余病灶中高密度的瘤内 CD8⁺T 细胞是预后良好的重要标志物,并可能预测对 NACT 的反应性。因此,可将免疫检查点抑制剂等免疫疗法整合进 NACT 策略。

参考文献:

- [1] ROTH L, HUYNH-RUSSO L, HEEB L, et al. CD8⁺T-cells restrict the development of peritoneal metastasis and support the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22324.
- [2] PISANO S, LENNA S, HEALEY G D, et al. Assessment of the immune landscapes of advanced ovarian cancer in an optimized *in vivo* model[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(10): e551.
- [3] VAN STEIN R M, AALBERS A, SONKE G S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian and colorectal cancer: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1231-1238.
- [4] WANG Q, WEN Y, BI B, et al. Oxygen/sulfate radicals-generating CaS(2)O(8) nanosensitizers induce PANoptosis and calcium overload for enhanced peritoneal metastasis immunotherapy[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2025, 70(11): 1804-1821.
- [5] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [6] PENG J, HAMANISHI J, MATSUMURA N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor- κ B to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(23): 5034-5045.
- [7] GALLUZZI L, HUMEAU J, BUQUE A, et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J].

- Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(12): 725–741.
- [8] WANG L, AMOOZGAR Z, HUANG J, et al. Decitabine enhances lymphocyte migration and function and synergizes with CTLA-4 blockade in a murine ovarian cancer model[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(9): 1030–1041.
- [9] MESNAGE S, AUGUSTE A, GENESTIE C, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) increases immune infiltration and programmed death–ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial ovarian cancer (EOC)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 651–657.
- [10] TAVIRA B, ISCAR T, MANSO L, et al. Analysis of tumor microenvironment changes after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer (GEICO-89T/MINOVA Study)[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(1): 176–186.
- [11] YU M, WU Y, LI Q, et al. Colony-stimulating factor-1 receptor inhibition combined with paclitaxel exerts effective antitumor effects in the treatment of ovarian cancer[J]. Genes Dis, 2024, 11(3): 100989.
- [12] LAUNONEN I M, NIEMIEC I, HINCAPIE-OTERO M, et al. Chemotherapy induces myeloid-driven spatially confined T cell exhaustion in ovarian cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(12): 2045–2063.
- [13] LUO Y, XIA Y, LIU D, et al. Neoadjuvant PARPi or chemotherapy in ovarian cancer informs targeting effector Treg cells for homologous-recombination-deficient tumors[J]. Cell, 2024, 187(18): 4905–4925.
- [14] ARONSON S L, THIJSEN B, LOPEZ-YURDA M, et al. Neo-adjuvant pembrolizumab in stage IV high-grade serous ovarian cancer: the phase II Neo-Pembro trial[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3520.
- [15] ZITVOGEL L, KROEMER G, eds. Oncoimmunology a practical guide for cancer immunotherapy[M]. Switzerland: Springer Cham, 2018: 31–33.
- [16] GEBHARDT T, PARK S L, PARISH I A. Stem-like exhausted and memory CD8⁺ T cells in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(11): 780–798.
- [17] XING X, SHI J, JIA Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the immune microenvironment in gastric cancer as determined by multiplex immunofluorescence and T cell receptor repertoire analysis[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(3): e003984.
- [18] GHISONI E, BENEDETTI F, MINASYAN A, et al. Myeloid cell networks govern re-establishment of original immune landscapes in recurrent ovarian cancer[J]. Cancer Cell, 2025, 43(8): 1568–1586.
- [19] PARK J, KIM J C, LEE Y J, et al. Unique immune characteristics and differential anti-PD-1-mediated reinvigoration potential of CD8⁺TILs based on BRCA1/2 mutation status in epithelial ovarian cancers[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(7): e009058.
- [20] REMPEL E, KLUCK K, BECK S, et al. Pan-cancer analysis of genomic scar patterns caused by homologous repair deficiency (HRD)[J]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1): 36.
- [21] MCLANE L M, ABDEL-HAKEEM M S, WHERRY E J. CD8⁺ T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 457–495.
- [22] WANG J, ZHOU C, HUANG P, et al. Single-cell transcription reveals the fibroblast heterogeneity and neural cells' significance in desmoid fibromatosis[J]. Cancer Sci, 2025, 116(10): 2774–2787.
- [23] SARIS J, LI Y A, BOOTSMA S, et al. Peritoneal resident macrophages constitute an immunosuppressive environment in peritoneal metastasized colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 3669.
- [24] ZHANG L, CONEJO-GARCIA J R, KATSAROS D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(3): 203–213.
- [25] SATO E, OLSON S H, AHN J, et al. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(51): 18538–18543.
- [26] GOODE E L, BLOCK M S, KALLI K R, et al. Dose-response association of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and survival time in high-grade serous ovarian cancer[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(12): e173290.
- [27] HWANG W T, ADAMS S F, TAHIROVIC E, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(2): 192–198.

(2025-07-14 收稿)