

CD57的分子特征、在T细胞和NK细胞亚群中的差异化表达与功能、在生理性免疫老化中的意义及其在多种疾病状态下的临床相关性

管心怡, 姜世锋*

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月14日

摘要

CD57是最早被鉴定的人类自然杀伤(natural killer, NK)细胞表面标志物之一, 长期以来被认为是淋巴细胞终末分化和免疫衰老的重要表型标志。近年来, 随着单细胞测序、多参数流式细胞术、空间转录组学等技术的发展, CD57的生物学意义得到了重新认识, 其功能已从单纯的免疫衰老标志扩展为参与淋巴细胞分化、功能调控及免疫稳态维持的重要分子。本文系统综述了CD57的分子结构和生物学特性, 重点总结了CD57在NK细胞、T细胞及NKT样细胞等淋巴细胞亚群中的差异化表达模式及功能特征, 并进一步分析了CD57+淋巴细胞在不同免疫微环境中表现出的功能异质性及其潜在分子调控机制。本文还阐述了CD57+淋巴细胞在生理性免疫老化中的双向调节作用, 即功能健全的CD57+淋巴细胞有助于维持免疫稳态和健康衰老, 而功能失调或过度积累的CD57+淋巴细胞则可促进炎症衰老及衰老相关疾病的发生发展。同时, 综述了CD57在自身免疫性疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病、生殖系统疾病及心血管疾病等多种疾病中的临床相关性及潜在应用价值。最后, 本文从分子机制解析、单细胞多组学研究、空间免疫微环境分析及临床转化研究等方面对CD57未来研究方向进行了展望, 以期CD57相关基础研究及临床应用提供理论参考。

关键词

CD57, 淋巴细胞, 免疫衰老, 免疫微环境, 临床相关性

*通讯作者。

文章引用: 管心怡, 姜世锋. CD57 的分子特征、在 T 细胞和 NK 细胞亚群中的差异化表达与功能、在生理性免疫老化中的意义及其在多种疾病状态下的临床相关性[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2961-2972.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641554

Molecular Characteristics of CD57, Differential Expression and Functional Profiles across T-Cell and NK-Cell Subsets, Implications in Physiological Immune Aging, and Clinical Correlations in Diverse Disease Contexts

Xinyi Guan, Shifeng Lou*

Department of Hematopathology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 14, 2026

Abstract

CD57 is one of the earliest identified surface markers of human natural killer (NK) cells and has long been considered an important phenotypic marker of lymphocyte terminal differentiation and immunosenescence. In recent years, with the development of single-cell sequencing, multiparameter flow cytometry, and spatial transcriptomics technologies, the biological significance of CD57 has been re-evaluated. Its role has expanded from a simple marker of immunosenescence to an important molecule involved in lymphocyte differentiation, functional regulation, and immune homeostasis. This review systematically summarizes the molecular structure and biological characteristics of CD57, with a particular focus on its differential expression patterns and functional features in lymphocyte subsets, including NK cells, T cells, and NKT-like cells. Furthermore, we discuss the functional heterogeneity of CD57⁺ lymphocytes in different immune microenvironments and the potential molecular mechanisms underlying their functional regulation. We also summarize the bidirectional regulatory role of CD57⁺ lymphocytes in physiological immunosenescence, in which functionally competent CD57⁺ lymphocytes contribute to immune homeostasis and healthy aging, whereas dysfunctional or excessively accumulated CD57⁺ lymphocytes may promote inflammaging and age-related diseases. In addition, the clinical relevance and potential applications of CD57 in various diseases, including autoimmune diseases, malignancies, metabolic diseases, reproductive system disorders, and cardiovascular diseases, are reviewed. Finally, future research directions are proposed from the perspectives of molecular mechanism studies, single-cell multi-omics, spatial immune microenvironment analysis, and clinical translational research, in order to provide theoretical insights for basic research and clinical applications related to CD57.

Keywords

CD57, Lymphocytes, Immunosenescence, Immune Microenvironment, Clinical Relevance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CD57 又叫 HNK-1、LEU-7, 是最早被发现的人类自然杀伤(natural killer, NK)细胞表面标志物之一, 自从发现以后, 它的主要定位一直被定为“免疫衰老和淋巴细胞终末分化”的经典标志物[1]。传统的观点认为 CD57 表达上升表明淋巴细胞已进入了末分化状态, 增殖力减退、功能活性降低, 这就是免疫衰老以及慢性抗原刺激的主要表现。但是近些年来由于单细胞测序技术、多参数流式细胞术的应用越来越广泛, 免疫代谢、肿瘤免疫、自身免疫病等领域的研究也日益深入, 有关 CD57 的生物学认识正在发生着全面的范式革新。最新的研究表明 CD57 并不是一个简单的免疫衰老的标签, 它参与淋巴细胞谱系的成熟分化、功能活性调节以及免疫稳态的维持, 它在不同的淋巴细胞亚群中有着很高的表达异质性以及功能多样性, 在生理性免疫老化、慢性感染、自身免疫病、恶性肿瘤等各种生理和病理过程中起着双向调控的作用[2]。目前关于 CD57 的研究已经由表型鉴定深入到分子机制的解析, 由标志物的探索扩展到靶向治疗的开发, 全方位地重新塑造了学界对于其生物学意义的认识。本文将对 CD57 的分子结构和生物学特性进行系统的梳理, 在不同的淋巴细胞亚群中它的差异表达及其功能特点, 生理性免疫老化中它所起的双向作用, 以及它在多种疾病中的临床相关性及转化价值进行系统的阐述, 以期给 CD57 的基础研究和临床应用提供全面的理论依据[3]。

2. CD57 的分子结构与生物学特征

CD57 是位于细胞表面的硫酸化糖蛋白抗原, 主要由 β 1, 3-葡萄糖醛酸转移酶和 β 1, 4-半乳糖基转移酶共同催化合成的 3-硫酸化葡萄糖醛酸 - 半乳糖 - 乙酰葡萄糖胺构成的三糖碳水化合物表位, 可以连接在糖蛋白或者糖脂的糖链末端, 广泛表达于人类造血细胞谱系的某些亚群表面。CD57 的表位表达不是由一个编码基因直接控制的, 而是受多个糖基转移酶、硫酸转移酶的编码基因共同调节的, 它的表达水平与细胞的分化阶段、活化程度、微环境刺激有关。CD57 表位可以和层粘连蛋白、选择素家族分子、细胞外基质蛋白等许多种配体结合, 参与淋巴细胞的黏附、迁移、归巢和跨膜信号传导过程, 是淋巴细胞与组织微环境相互作用的重要媒介。

流式细胞术是目前临床和基础研究中检测 CD57 表达最常用、最成熟的技术手段, 用荧光标记的抗 CD57 单克隆抗体可以实现对不同淋巴细胞亚群中 CD57 表达水平的精确测定, 并且还可以结合其他的表面标志物来完成对淋巴细胞亚群的精细分群和表型鉴定[4]。近几年来, 伴随着单细胞技术的迅速发展, 单细胞 RNA 测序、质谱流式、单细胞蛋白质组学等多维检测技术的出现, 使我们能够从单个细胞的水平上对 CD57⁺淋巴细胞进行表型、转录组、功能特征的综合解析, 从而克服了传统流式细胞术的检测局限性, 为深入研究 CD57⁺淋巴细胞的异质性提供了技术支持[5]。

3. CD57 在 T 细胞与 NK 细胞亚群中的差异化表达及功能特性

3.1. CD57 在 NK 细胞亚群中的表达与功能特性

NK 细胞是固有免疫系统的核心效应细胞, 根据表面 CD56 和 CD16 分子的表达水平, 可将人外周血 NK 细胞分为 CD56brightCD16dim/-和 CD56dimCD16⁺两大主要亚群, 其中 CD57 主要高表达于 CD56dimCD16⁺的 NK 细胞亚群表面。经典研究首次证实, CD57 是人类 NK 细胞成熟分级的核心标志物, 其在 CD56dimCD16⁺NK 细胞亚群中定义了一群功能独特的终末成熟 NK 细胞群体, 标志着 NK 细胞完成了从未成熟到终末成熟的完整分化过程[6]。根据 CD57 与抑制性受体 NKG2A 的表达组合, 可将 NK 细胞的成熟过程分为四个连续阶段: CD56brightNK 细胞(阶段 1) → CD56dimCD57-NKG2A⁺NK 细胞(阶段 2) → CD56dimCD57⁺NKG2A⁺NK 细胞(阶段 3) → CD56dimCD57⁺NKG2A-NK 细胞(阶段 4, 终末成熟), 随着 NK 细胞的逐渐成熟, CD57

的表达水平持续上调, 而 NKG2A 的表达逐渐丢失。

终末成熟的 CD57⁺NK 细胞有更强的细胞毒性作用, 胞内组成性高表达穿孔素、颗粒酶 B 等效应分子, 对肿瘤细胞、病毒感染细胞有很强的杀伤作用。体外实验表明, 酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼可以显著促进 NK 细胞的扩增, 而且可以优先扩增 NKG2A-CD57⁺的终末成熟 NK 细胞亚群, 这个亚群对于白血病细胞株 K562 的脱颗粒反应比 NKG2A⁺CD57-NK 细胞强很多, 再次证明 CD57⁺NK 细胞有更好的细胞毒功能[7]。传统的认知里, CD57 的表达常常同 NK 细胞的衰老、功能耗竭联系起来, 但是近些年来的研究显示, NK 细胞衰老、耗竭、无能这三种功能状态完全不同, CD57 的表达只代表 NK 细胞的终末成熟, 不是指功能耗竭, 稳态下的终末成熟的 CD57⁺ NK 细胞仍然具有很强的细胞毒作用和免疫监视功能[8]。另外 CD57 是人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染引起适应性 NK 细胞的主要标志物, HCMV 的持续抗原刺激可以促使 NK 细胞分化成 CD57⁺的适应性表型, 这些细胞不但拥有更强的抗病毒能力, 而且具备固有免疫的记忆功能, 对再次接触的抗原会产生迅速且强烈的反应, 在抗肿瘤免疫方面也有着不可忽视的作用[9]。

3.2. CD57 在 T 细胞亚群中的表达与功能特性

T 淋巴细胞谱系中 CD57 主要在 CD8⁺T 细胞亚群上表达, 在 CD4⁺T 细胞上表达很少, CD57 的表达增加提示 CD8⁺T 细胞已经进入终末分化阶段, 是抗原反复刺激、T 细胞活化后的表现。CD57⁺CD8⁺T 细胞又称为 NK 样 T 细胞, 它除了有 T 细胞受体(TCR)、CD3 分子之外, 还获得了部分 NK 细胞的表面标志物和功能特性, 可以不依赖 MHC-I 类分子来识别并杀伤靶细胞, 在抗病毒免疫、抗肿瘤免疫中起着重要的作用[10]。

传统研究当中, CD57 属于 T 细胞衰老的关键标志物之一, 衰老的 CD57⁺CD8⁺T 细胞表现出典型的衰老表型, 即 CD27、CD28 这些共刺激分子消失, 端粒长度明显变短, 端粒酶活性降低, 体外增殖能力受到严重限制, 而且能够大量产生促炎细胞因子, 参与到炎症衰老的形成与发展过程中[11]。T 细胞衰老的主要特点被深入探究之后发现, CD57 表达上升属于 T 细胞终末分化及衰老的普遍表型, 伴随着 TCR 信号传导效能降低, 效应功能衰退, 在老年人群外周血当中, CD57⁺CD8⁺T 细胞的比例明显提升, 这是免疫系统衰退的重要标志[12]。但是需要指出的是, CD57⁺CD8⁺T 细胞具有很高的功能异质性, 并不是所有的 CD57⁺T 细胞都会表现出功能衰退的表型, 在慢性病毒感染(HCMV、HIV)患者的体内, CD57⁺CD8⁺T 细胞是抗原特异性的效应 T 细胞, 可以高效杀伤感染的靶细胞, 控制病毒复制; 而在肿瘤微环境中, CD57⁺CD8⁺T 细胞常常会出现功能耗竭的情况, 不能有效地发挥抗肿瘤作用, 其功能状态与微环境中的免疫抑制信号有关。

值得进一步指出的是, CD57⁺T 细胞在不同病理生理情境中表现出“高效效应”与“功能耗竭”并存的现象, 其本质上并非由 CD57 单一分子决定, 而更可能是由抗原刺激模式、共刺激/共抑制信号平衡、转录调控程序以及微环境代谢压力共同塑造的结果[1][13]。现有研究认为, 持续性抗原暴露和慢性 TCR 信号刺激是 T 细胞耗竭形成的核心驱动因素之一; 在慢性感染或肿瘤微环境中, 长期而持续的 TCR 信号可激活 NFAT 主导的转录程序, 并进一步诱导 TOX、NR4A、BATF、IRF4 等与耗竭相关的转录因子表达, 上调 PD-1、TIM-3、LAG-3 等抑制性受体, 从而推动 T 细胞逐步进入功能受限的耗竭状态[13][14]。相较之下, 在急性或相对可控的病毒感染环境中, 若抗原刺激强度和持续时间处于可调控范围内, 同时具备适当的共刺激信号支持, 则 CD57⁺T 细胞仍可保留较强的细胞毒效应和抗病毒功能, 提示 CD57 更多反映的是终末分化状态, 而非必然等同于不可逆的功能衰竭[1]。此外, 共刺激/共抑制信号的动态平衡也可能是决定 CD57⁺T 细胞命运分化的重要环节。在肿瘤微环境中, PD-1/PD-L1、CTLA-4 及其他共抑制通路持续活化, 不仅削弱 TCR 下游信号传导, 还可抑制糖酵解、线粒体功能和细胞增殖能力, 从而加速

效应 T 细胞向耗竭表型偏移[13][15][16]。与此同时, 肿瘤微环境中的葡萄糖缺乏、乳酸堆积、缺氧、腺苷升高及脂质代谢紊乱等代谢压力, 会进一步限制 CD57⁺T 细胞的能量供应和效应分子合成, 使其逐渐失去持续杀伤能力[15][16]。因此, CD57⁺T 细胞是走向“高效效应”还是“功能耗竭”, 并不是由单一表型标志决定, 而是取决于“抗原刺激程序-免疫检查点信号-代谢微环境”三者共同构成的调控网络。未来应结合单细胞多组学、空间转录组学和功能实验, 对不同组织环境中 CD57⁺T 细胞的命运决定机制进行系统解析, 以揭示其由终末分化向耗竭或持续效应状态转换的关键分子基础[14][16]。

3.3. CD57 在 NKT 样细胞等其他淋巴细胞亚群中的表达与功能特性

NKT 样细胞(CD3⁺CD56⁺)是介于 T 细胞和 NK 细胞之间的固有样淋巴细胞亚群, 兼具适应性免疫的抗原特异性和固有免疫的快速应答特性, 在抗感染免疫、肿瘤免疫、自身免疫病中发挥着重要的调控作用。研究发现 CD57 在 NKT 样细胞表面表达水平随着年龄增长而明显上升, 并且和细胞分化成熟阶段有关, 与传统的 T 细胞相比, NKT 样细胞在衰老过程中有其特有的细胞保护蛋白表达模式和刺激敏感性, CD57 的表达水平会影响 NKT 样细胞的细胞毒性作用以及促炎因子的释放能力[17]。另外, CD57⁺NKT 样细胞的频率以及功能状态同许多疾病的发生和发展有着密切联系, 它能够分泌出各种各样的细胞因子来调节免疫稳态, 在慢性炎症、肿瘤免疫逃逸、自身免疫反应等方面起着双向调控的作用[18]。除了 NKT 样细胞之外, 在少数 $\gamma\delta$ T 细胞亚群中也存在 CD57 的表达, 它的功能特性仍需要进一步的研究。

4. CD57 在生理性免疫老化中的生物学意义

4.1. CD57 作为免疫衰老核心标志物的研究基础

经典的早期研究就证明, 随着年龄的增长, 人外周血中 T 淋巴细胞表面 CD57 等 NK 细胞标记物的表达水平逐渐升高, 说明终末分化效应/衰老 T 细胞不断增多, 第一次建立了 CD57 与免疫衰老的直接联系[19]。之后又有大量的研究证实了 CD57 是免疫衰老的核心标志物的循证依据, 不管是 NK 细胞还是 T 细胞, 其表面 CD57 的表达水平都会随着年龄的增长而明显上升, 并且和免疫系统功能的衰退程度有着密切联系。最新的研究系统地整理出 NK 细胞免疫衰老的表型特征, 确定 CD57 表达上调是 NK 细胞免疫衰老的主要表型, 伴随着细胞毒功能的降低、细胞因子分泌谱的紊乱以及对细胞因子刺激的应答能力的降低[20]。

在免疫年龄评价方面, CD57⁺淋巴细胞的出现率也被看作是免疫老化的重要标志物之一, 有研究显示, 外周血中 CD57⁺淋巴细胞的比例能较好地体现一个人的免疫老化情况, 而且它同端粒长度、炎症因子水平这些衰老标志物有着较好的联系, 属于评价免疫年龄的可靠指标[21]。2025 年最新的衰老免疫学生物标志物研究, 又把 CD57 加入了免疫衰老的主要标志物体系中, 证明它对于预测个体发生与衰老有关的疾病的风险、评价健康预期寿命等有着十分重要的临床意义[22]。

4.2. 年龄与 CMV 感染对 CD57⁺淋巴细胞的协同调控作用

CD57⁺淋巴细胞在老年人群中增多不是由于年龄增大引起的, 年龄增大和慢性 HCMV 感染是引起 CD57⁺淋巴细胞增殖的主要因素, 两者有很强的协同作用。HCMV 是人种中感染率很高的 β 疱疹病毒, 感染之后会在人体内形成终身潜伏感染, 低水平的抗原刺激会促使淋巴细胞变成 CD57⁺的终末分化表型。研究显示, 在健康人群当中, HCMV 血清阳性者外周血 CD57⁺NK 细胞数量明显多于 HCMV 血清阴性者, 并且这种差别在年轻人身上就已经存在, 随着年龄的增长, HCMV 感染对 CD57⁺NK 细胞的扩增作用也会越来越明显[23]。

在 T 细胞亚群中, HCMV 感染是引起 CD57⁺T 细胞增多的主要因素, 有研究显示, HCMV 血清阳性

的健康人无论年龄大小, 其外周血 CD57⁺CD8⁺T 细胞比例都比 HCMV 阴性者要高很多, 而且随着年龄的增长, 由于胸腺退化、T 细胞再生能力下降等原因, 初始 T 细胞的输出量减少, 使 CD57⁺衰老 T 细胞在外周血中含量增加[24]。衰老过程中 NK 细胞成熟及功能的研究也表明, HCMV 感染会一直对淋巴细胞进行抗原刺激, 从而促使淋巴细胞终末分化, CD57 表达水平上升, 而年龄相关免疫系统再生能力下降, 使衰老的 CD57⁺淋巴细胞不能被及时清除, 最终在外周大量堆积起来[25]。年龄、HCMV 感染都会对 CD57⁺淋巴细胞的功能产生影响, HCMV 血清阳性的老年个体中 CD57⁺淋巴细胞的功能异质性最明显, 有些细胞仍然保持较强的抗病毒功能, 有些细胞却表现出典型的衰老相关功能失调[26]。年龄相关 NK 细胞细胞毒性下降的机制研究也表明, 年龄增大造成的 NK 细胞成熟受阻, 加上 HCMV 感染引发的 CD57⁺NK 细胞功能紊乱, 二者联手致使老年群体的 NK 细胞免疫监视效能降低, 成了老年人群感染及肿瘤发病率攀升的关键免疫机制[27]。

4.3. CD57⁺淋巴细胞在健康衰老与衰老表型中的双向作用

长期以来, 学界对于 CD57⁺淋巴细胞在免疫老化中的认识一直被限制在“衰老细胞 = 功能衰退 = 促衰老”这样一个简单的框架里, 但是近年来的研究表明, CD57⁺淋巴细胞在健康衰老和衰老表型中起着双向调节的作用, 打破了以往的认知局限。

健康衰老和衰老韧性维持的时候, CD57⁺淋巴细胞起到很重要的免疫保护作用。研究表明, 长寿老人中功能健全的 CD57⁺NK 样 T 细胞频率比普通老年人群要高得多, 该类细胞具有很强的抗病毒、抗肿瘤免疫监视功能, 可以有效地清除衰老细胞、病原体和恶性细胞, 维持机体免疫稳态, 是成功衰老的重要免疫效应细胞和预测因子[28]。高龄健康老人的免疫特征研究显示, CD57⁺淋巴细胞的功能状态而不是单纯频率才是决定衰老韧性的重要因素, 在无慢性病、生活自理的高龄老人身上, CD57⁺淋巴细胞依然能保持较好的效应功能, 可以有效地控制慢性炎症水平, 减少衰老相关的疾病发生风险, 是健康衰老的免疫指纹[29]。

衰老相关功能衰退以及疾病发生时, CD57⁺衰老淋巴细胞过多就会产生消极影响。研究表明, 在衰老过程中 CD57⁺NK 细胞功能失调, 会使得机体抗感染、抗肿瘤的免疫监视功能明显降低, 而且功能失调的 CD57⁺淋巴细胞还会大量分泌促炎细胞因子, 加重全身的慢性低度炎症, 加速神经退行性疾病、心血管疾病、代谢性疾病等衰老相关疾病的出现与发展[30]。单细胞测序研究对于衰老免疫系统综合分析表明, 克隆性扩增的 GZMK⁺CD8⁺衰老 T 细胞是炎症衰老的保守标志, 这些细胞大部分高表达 CD57, 它们会不断分泌促炎细胞因子来引发全身多器官的慢性炎症损伤, 加快衰老表型的产生[31]。最新的研究显示, CD57⁺衰老淋巴细胞的增多, 会直接造成组织器官的慢性炎症损伤, 加快器官的退行性改变, 是衰老有关器官功能衰退的主要免疫机制[32]。

5. CD57 在疾病发生发展中的临床相关性与应用价值

5.1. 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病的主要病理机制就是机体免疫稳态失衡, 自身反应性淋巴细胞异常活化, 引起自身组织器官的免疫性损伤, CD57⁺淋巴细胞在其中起着双向调节的作用, 是自身免疫病病理过程的重要参与者。

原发性胆汁性胆管炎(PBC)属于一种主要影响到胆管上皮细胞的自身免疫性肝病, 研究表明, 在 PBC 患者的外周血以及肝脏组织当中, CD56^{dim}CD57⁺NK 细胞所占的比例以及功能存在明显异常状况, 这些细胞表现出异常的细胞毒性行为, 可以直接造成胆管上皮细胞的自身免疫性破坏, 并且还会释放出促炎细胞因子, 进一步加重肝脏的慢性炎症状况, 这就是 PBC 发病过程中的关键免疫机制[33]。系统性红斑

狼疮(SLE)是多系统受累的自身免疫性疾病,有研究显示,SLE患者血清中IFN- α 水平较高,会促使线粒体释放更多的活性氧来引起外周血中CD56dimCD57NK细胞凋亡,下调穿孔素的表达,从而抑制这些细胞的细胞毒作用,造成SLE患者对病毒和肿瘤的免疫监视能力降低,自身免疫反应一直被激活[34]。原发性硬化性胆管炎(PSC)患者肝内浸润的NK细胞CD57表达水平明显下降,CD57低表达的NK细胞有很强的杀伤作用,可造成胆管上皮细胞的破坏,因此CD57表达水平可以当作PSC病情活动度的生物标志物[35]。类风湿关节炎(RA)研究显示,RA患者外周血及关节滑液中的CD57⁺NK细胞比例同疾病活动度存在明显的正相关关系,CD57⁺NK细胞能分泌促炎细胞因子,促使关节滑膜的成纤维样细胞活化,加重关节的炎症反应和骨质破坏,是RA疾病发展的关键免疫细胞亚群[36]。另外,最新的研究表明,自身免疫性疾病和过敏性疾病中CD57⁺衰老淋巴细胞的含量同患者的生物制剂治疗反应有密切关系,可以成为评价治疗效果、指导个体化用药的潜在标志物[37]。

5.2. 恶性肿瘤

肿瘤免疫编辑过程中CD57⁺淋巴细胞属于肿瘤免疫微环境的重要组成成分,它在抗肿瘤免疫以及肿瘤免疫逃逸方面起着双向作用,在肿瘤预后判断、免疫治疗效果预测、靶向治疗研究等方面有着十分重要的临床意义。

晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)研究显示,患者的外周血中表达PD-L1的B细胞亚群同肿瘤进展危险存在明显的正相关联系,这些B细胞的免疫调节功能出现异常状况时,就会同肿瘤微环境中的CD57⁺NK细胞以及CD8⁺T细胞的功能失调紧密相连,CD57⁺淋巴细胞的功能耗竭会造成B细胞的抗肿瘤免疫调控能力消失,从而引发肿瘤的免疫逃逸[38]。对NSCLC肿瘤浸润的CD8⁺T细胞而言,按CD103、CD57表达情况可分成四类,肿瘤组织内CD57单阳性CD8⁺T细胞所占比例比癌旁或正常肺组织多,肿瘤组织中的CD57阳性CD8⁺T细胞TCR-PLC γ 1-ERK1/2信号通路激活水平也低得多,且细胞增殖速度减慢,杀伤效果变弱,属于一种重要的免疫逃逸机制[39]。在原发性食管癌的临床研究中发现,食管癌患者的肿瘤组织中CD57⁺NK细胞的浸润水平同患者的总生存时间存在明显的正相关关系,肿瘤组织中CD57⁺NK细胞浸润水平越低,患者的死亡风险就越高,多因素Cox回归分析表明,肿瘤组织中CD57⁺NK细胞浸润水平是食管癌患者预后的独立危险因素[40]。在卵巢癌研究中发现,卵巢癌组织中CD57的表达水平随着肿瘤恶性程度的提高而上升,但是肿瘤组织中CD57⁺NK细胞的浸润水平明显低于CD68⁺肿瘤相关巨噬细胞,说明卵巢癌肿瘤微环境中CD57⁺NK细胞的功能被严重抑制,不能起到有效的抗肿瘤免疫作用[41]。

近几年来,研究者们又发现CD57⁺衰老淋巴细胞在肿瘤发展中所起的作用,肿瘤微环境中持续的抗原刺激、代谢应激、免疫抑制信号等都会促使淋巴细胞发生CD57⁺衰老表型变化,衰老的CD57⁺NK细胞、T细胞效应功能严重下降,并且会释放出大量的促炎细胞因子,从而重新构建肿瘤免疫抑制微环境,加速肿瘤的发生与发展并导致远处转移[42]。同时CD57⁺衰老淋巴细胞全身累积,会造成机体免疫监视能力下降,是老年人群肿瘤发病率明显上升的重要免疫机制[43]。肿瘤免疫治疗领域中CD57⁺记忆样NK细胞的过继性细胞治疗被当作研究重点,有研究表明,CD57是记忆样NK细胞的主要表型标记物,具有记忆样特性的人CD57⁺NK细胞在体内能产生更旺盛的增殖、更强的抗肿瘤能力以及较长时间的存在状态,在血液系统肿瘤及实体瘤的过继性细胞疗法方面显示出较好的应用前景[44]。肿瘤微环境中CD57⁺衰老T细胞的增多,是免疫检查点抑制剂耐药的一个重要原因,针对衰老的CD57⁺淋巴细胞进行清除或者重新编程其衰老表型,恢复其抗肿瘤效应功能,可以明显提高免疫检查点抑制剂的效果,给晚期肿瘤治疗提供新的方法[45]。最新的研究又证明,重新激活CD57⁺淋巴细胞的衰老时钟,使其免疫功能得到恢复,再配合免疫治疗,可以明显改善晚期肿瘤患者的预后,给肿瘤免疫治疗开辟了新的道路[46]。

5.3. 代谢性疾病

代谢性疾病发生发展常常伴随着全身慢性低度炎症、免疫稳态失调, CD57⁺淋巴细胞起着重要的调节作用。在 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的动物实验研究中发现, T1DM 模型小鼠胰岛中 CD57 阳性细胞数量明显增加, 从链脲佐菌素造模后第 3 天开始上升, 第 14 天达到高峰, 其变化趋势和 CD3⁺T 细胞完全一致, 说明 CD57⁺NK 细胞和 T 细胞一起浸润胰岛, 共同介导胰岛 B 细胞的自身免疫性损伤, 是 T1DM 发生的重要免疫机制之一[47]。2 型糖尿病、肥胖等代谢性疾病研究显示, 患者外周血中 CD57⁺衰老 T 细胞比例明显增加, 这些细胞能释放大量促炎细胞因子, 加重脂肪组织、肝脏、胰腺的慢性炎症, 促使胰岛素抵抗产生并发展, CD57⁺淋巴细胞数量同糖尿病肾病、糖尿病心血管病变等并发症出现的风险存在关联, 有望成为并发症风险预估的可能指标[48]。

5.4. 生殖系统相关疾病

女性生殖系统中, 子宫内膜的免疫稳态是妊娠建立和维持的基础, CD57⁺NK 细胞是子宫内膜免疫微环境里最重要的淋巴细胞亚群, 数量及功能的异常同诸多生殖系统疾病以及不良妊娠结局存在关联。子宫腺肌病是育龄期女性常见的疾病, 常常伴发不孕和不良妊娠, 研究表明子宫腺肌病患者的位于子宫内膜 CD57 表达水平比正常对照组高, 说明 CD57⁺NK 细胞异常活化参与子宫腺肌病的发生发展, 也与子宫内膜容受性异常有关, 是子宫腺肌病患者不孕、不良妊娠的主要免疫机制[49]。多项研究表明, 复发性流产(RSA)患者的子宫内膜中有较高比例的 CD57⁺细胞, 并且患者的免疫系统处于异常状态, 导致再次怀孕失败, 通过多因素 Logistic 回归分析得知, 子宫内膜 CD57⁺细胞的数量属于决定 RSA 患者能否成功妊娠的重要危险因素, 子宫内膜 CD57⁺细胞的数量可以被用于 RSA 患者的妊娠预后预测, 而且可以给临床免疫治疗提供重要的参考依据[50]。

5.5. 心血管系统疾病

心血管疾病的发生发展同慢性炎症、免疫衰老有关, CD57⁺淋巴细胞对它的调控起着重要作用。研究表明, CD57⁺衰老淋巴细胞的增多是冠心病、主动脉瓣狭窄共有的免疫学特征, 这些细胞会分泌大量的促炎细胞因子, 加重血管内皮的炎症损伤, 加快粥样硬化斑块的形成和发展, 是心血管疾病发生发展的关键免疫因素[51]。在高血压、心力衰竭研究中发现, 患者外周血中 CD57⁺CD8⁺T 细胞比例明显升高, 这些细胞过度活化会直接导致心肌细胞的炎症损伤和心肌纤维化, 加重心力衰竭的发展, CD57⁺T 细胞比例同心力衰竭患者预后有密切联系, 可以成为患者死亡风险预测的潜在生物标志物[52]。

5.6. 神经系统疾病与其他慢性疾病

CD57⁺淋巴细胞在神经系统退行性疾病中也参与了疾病的病理过程。研究表明, 帕金森病患者的外周血中 CD57⁺衰老 T 细胞比例比健康对照组低很多, 在 HCMV 血清阳性的患者中, 这种差别更加明显, 说明 CD57⁺T 细胞的免疫衰老异常, 参与了帕金森病的神经炎症、神经退行性改变[53]。在肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征研究中发现, 患者的外周血中 CD57⁺NK 细胞、T 细胞比例及功能均出现异常变化, 表现为细胞毒功能降低、代谢谱紊乱, 是造成患者疲劳症状及全身免疫功能紊乱的主要原因, CD57⁺淋巴细胞检测可以作为慢性疲劳综合征诊断及病情评价的生物标志物[54]。

6. 总结与展望

综上所述, CD57 的生物学认识经历了从“NK 细胞表面标志物”到“免疫衰老标志物”, 再到“淋巴细胞分化与功能调控关键分子”的发展过程。现有研究表明, CD57 不仅是淋巴细胞终末分化和免疫衰

老的重要表型标志, 还参与淋巴细胞成熟、活化、细胞毒功能及免疫稳态调节过程, 并在 NK 细胞、CD8⁺T 细胞及 NKT 样细胞等多个淋巴细胞亚群中表现出明显的表达异质性和功能多样性。在生理性免疫老化过程中, CD57⁺淋巴细胞具有双向调节作用: 功能健全的 CD57⁺淋巴细胞有助于维持免疫稳态和健康衰老, 而功能失调或过度积累的 CD57⁺衰老淋巴细胞则可促进炎症衰老及多种衰老相关疾病的发生发展。此外, CD57 在自身免疫性疾病、恶性肿瘤、代谢性疾病、生殖系统疾病、心血管疾病及神经系统疾病中的表达水平和功能状态与疾病发生、发展及预后密切相关, 具有潜在的诊断和治疗靶点价值。

尽管目前关于 CD57 的研究已取得一定进展, 但仍存在若干关键科学问题有待进一步深入研究。首先, CD57 作为糖基化表位, 其糖基化修饰调控机制及其参与淋巴细胞信号转导的分子机制尚不明确, CD57 是否直接参与受体信号复合物的形成及其在免疫信号通路中的作用仍需进一步探索。其次, CD57⁺淋巴细胞具有显著的功能异质性, 目前对不同 CD57⁺淋巴细胞亚群的精细分型、转录特征、代谢特征及功能状态仍缺乏系统研究。再次, CD57 作为疾病生物标志物的临床价值尚缺乏大样本、多中心、长期随访的临床研究支持, 不同疾病中 CD57 的诊断阈值、预后评估标准及检测方法仍未统一, 限制了其临床转化应用。此外, 靶向 CD57⁺淋巴细胞的治疗策略仍处于探索阶段, 其安全性及有效性仍需进一步验证。

未来研究可围绕以下几个方向展开: 第一, 结合单细胞多组学、空间转录组学和空间蛋白组学技术, 在组织原位水平解析 CD57⁺淋巴细胞的空间分布特征及其与肿瘤细胞、抗原呈递细胞、成纤维细胞等细胞之间的相互作用网络, 从而揭示 CD57⁺细胞在组织微环境中的免疫调控机制; 第二, 通过单细胞转录组、表观组及代谢组联合分析, 系统解析不同 CD57⁺淋巴细胞亚群的分化轨迹、功能状态及分子调控网络, 建立 CD57⁺淋巴细胞分化与免疫衰老的分子调控模型; 第三, 开展大样本、多中心临床队列研究, 评估 CD57 在肿瘤免疫治疗、自身免疫病及衰老相关疾病中的诊断、预后预测及治疗反应评估价值, 并建立标准化检测流程和临床应用评价体系; 第四, 探索靶向 CD57⁺淋巴细胞的免疫治疗策略, 如衰老免疫细胞清除、免疫功能重编程、CAR-NK/CAR-T 细胞治疗及免疫代谢调控等, 为肿瘤、自身免疫病及衰老相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

总体而言, CD57 的生物学意义已超越传统免疫衰老标志物的范畴, 未来通过多组学技术、空间生物学及临床转化研究的深入结合, 有望系统阐明 CD57⁺淋巴细胞的分子调控机制及其在疾病中的作用, 为免疫相关疾病的诊断与治疗提供新的理论基础和干预靶点。

参考文献

- [1] Kared, H., Martelli, S., Ng, T.P., Pender, S.L.F. and Larbi, A. (2016) CD57 in Human Natural Killer Cells and T-Lymphocytes. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **65**, 441-452. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1803-z>
- [2] Vallejo-Bermúdez, I.M., Miranda-Echagüe, M.R., Fernández-Álvarez, S., Reina-Alfonso, I., Blanca-Pariente, L., Batista-Duharte, A., et al. (2026) CD57-Expressing Lymphocytes: From Chronic Viral Response to Age-Related Inflammation. *Cells*, **15**, Article 403. <https://doi.org/10.3390/cells15050403>
- [3] Nielsen, C.M., White, M.J., Goodier, M.R. and Riley, E.M. (2013) Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. *Frontiers in Immunology*, **4**, Article 422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00422>
- [4] 赵翔宇, 赵晓甦, 王亚哲, 常英军, 吕萌, 王洪涛, 韩婷婷, 黄晓军. 自然杀伤细胞表面杀伤免疫球蛋白样受体和 CD57 分子的表达及其功能[J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(1): 115-119.
- [5] Franzin, R., Stasi, A., Castellano, G. and Gesualdo, L. (2021) Methods for Characterization of Senescent Circulating and Tumor-Infiltrating T-Cells: An Overview from Multicolor Flow Cytometry to Single-Cell RNA Sequencing. In: *Methods in Molecular Biology*, Springer, 79-95. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1507-2_6
- [6] Lopez-Vergès, S., Milush, J.M., Pandey, S., York, V.A., Arakawa-Hoyt, J., Pircher, H., et al. (2010) CD57 Defines a Functionally Distinct Population of Mature NK Cells in the Human CD56dimCD16⁺ NK-Cell Subset. *Blood*, **116**, 3865-3874. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-282301>
- [7] 盛立霞, 王佳萍, 赖艳丽, 吴昊, 孙永城, 周淼, 欧阳桂芳, 黄河. 达沙替尼对 NK 细胞的体外扩增、细胞亚群、

受体表达及细胞毒功能的调节作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1762-1768.

- [8] Judge, S.J., Murphy, W.J. and Canter, R.J. (2020) Characterizing the Dysfunctional NK Cell: Assessing the Clinical Relevance of Exhaustion, Anergy, and Senescence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 49. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00049>
- [9] Gao, F., Zhou, Z., Lin, Y., Shu, G., Yin, G. and Zhang, T. (2022) Biology and Clinical Relevance of HCMV-Associated Adaptive NK Cells. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 830396. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830396>
- [10] Pita-López, M.L., Pera, A. and Solana, R. (2016) Adaptive Memory of Human NK-Like CD8⁺ T-Cells to Aging, and Viral and Tumor Antigens. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 616. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00616>
- [11] Zhang, H., Weyand, C.M. and Goronzy, J.J. (2021) Hallmarks of the Aging T-Cell System. *The FEBS Journal*, **288**, 7123-7142. <https://doi.org/10.1111/febs.15770>
- [12] Mittelbrunn, M. and Kroemer, G. (2021) Hallmarks of T Cell Aging. *Nature Immunology*, **22**, 687-698. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00927-z>
- [13] Blank, C.U., Haining, W.N., Held, W., Hogan, P.G., Kallies, A., Lugli, E., *et al.* (2019) Defining 'T Cell Exhaustion'. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 665-674. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0221-9>
- [14] Seo, W., Jerin, C. and Nishikawa, H. (2021) Transcriptional Regulatory Network for the Establishment of CD8⁺ T Cell Exhaustion. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 202-209. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00568-0>
- [15] Zheng, K., Zheng, X. and Yang, W. (2022) The Role of Metabolic Dysfunction in T-Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 843242. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843242>
- [16] Nair, R., Somasundaram, V., Kuriakose, A., Krishn, S.R., Raben, D., Salazar, R., *et al.* (2025) Deciphering T-Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment: Paving the Way for Innovative Solid Tumor Therapies. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1548234. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1548234>
- [17] Kaszubowska, L., Foerster, J. and Kmiec, Z. (2022) NKT-Like (CD3⁺CD56⁺) Cells Differ from T Cells in Expression Level of Cellular Protective Proteins and Sensitivity to Stimulation in the Process of Ageing. *Immunity & Ageing*, **19**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00274-z>
- [18] Almeida, J., Casanova, J.M., Santos-Rosa, M., Tarazona, R., Solana, R. and Rodrigues-Santos, P. (2023) Natural Killer T-Like Cells: Immunobiology and Role in Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2743. <https://doi.org/10.3390/ijms24032743>
- [19] Tarazona, R., DelaRosa, O., Alonso, C., Ostos, B., Espejo, J., Peña, J., *et al.* (2001) Increased Expression of NK Cell Markers on T Lymphocytes in Aging and Chronic Activation of the Immune System Reflects the Accumulation of Effector/Senescent T Cells. *Mechanisms of Ageing and Development*, **121**, 77-88. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(00\)00199-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(00)00199-8)
- [20] Guo, Z., Wu, F., Chen, Y., Xu, J. and Chen, Z. (2025) Phenotypes, Mechanisms, and Therapeutic Strategies of Natural Killer Cell Immunosenescence. *Immunity & Ageing*, **22**, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12979-025-00534-8>
- [21] Rybtsova, N., Berezina, T.N. and Rybtsov, S. (2023) Molecular Markers of Blood Cell Populations Can Help Estimate Aging of the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5708. <https://doi.org/10.3390/ijms24065708>
- [22] Wu, F., Mu, W., Markov, N.T., Fuentealba, M., Halaweh, H., Senchyna, F., *et al.* (2025) Immunological Biomarkers of Aging. *The Journal of Immunology*, **214**, 889-902. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkae036>
- [23] Lopez-Sejas, N., Campos, C., Hassouneh, F., Sanchez-Correa, B., Tarazona, R., Pera, A., *et al.* (2016) Effect of CMV and Aging on the Differential Expression of CD300A, CD161, T-Bet, and Eomes on NK Cell Subsets. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00476>
- [24] Formentini, M., Navas, A., Hassouneh, F., Lopez-Sejas, N., Alonso, C., Tarazona, R., *et al.* (2021) Impact of Cytomegalovirus and Age on T-Cell Subsets Defined by CD161, CD300a, and/or CD57 Expression in Healthy Andalusians. *The Journals of Gerontology: Series A*, **76**, 1946-1953. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab140>
- [25] Martelli, S. (2017) Maturation and Function of Natural Killer Cells during Aging. University of Southampton.
- [26] Hassouneh, F., Goldeck, D., Pera, A., van Heemst, D., Slagboom, P.E., Pawelec, G., *et al.* (2021) Functional Changes of T-Cell Subsets with Age and CMV Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9973. <https://doi.org/10.3390/ijms22189973>
- [27] Conway, J. (2020) Mechanisms Underlying Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity with Age. University of Birmingham.
- [28] Michel, J.J., Griffin, P. and Vallejo, A.N. (2016) Functionally Diverse NK-Like T Cells Are Effectors and Predictors of Successful Aging. *Frontiers in Immunology*, **7**, Article 530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00530>
- [29] Vallejo, A.N., Hamel Jr, D.L., Mueller, R.G., Ives, D.G., Michel, J.J., Boudreau, R.M., *et al.* (2011) NK-Like T Cells and Plasma Cytokines, but Not Anti-Viral Serology, Define Immune Fingerprints of Resilience and Mild Disability in

- Exceptional Aging. *PLOS ONE*, **6**, e26558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026558>
- [30] Qi, C. and Liu, Q. (2023) Natural Killer Cells in Aging and Age-Related Diseases. *Neurobiology of Disease*, **183**, Article 106156. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106156>
- [31] Mogilenko, D.A., Shpynov, O., Andhey, P.S., Arthur, L., Swain, A., Esaulova, E., *et al.* (2021) Comprehensive Profiling of an Aging Immune System Reveals Clonal GZMK⁺ CD8⁺ T Cells as Conserved Hallmark of Inflammaging. *Immunity*, **54**, 99-115.e12. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.005>
- [32] Kamroo, A., Kakroudi, M.H., Sarmadian, A.J., Firouzabadi, A., Mousavi, S., Yazdanpanah, N., *et al.* (2025) Immunosenescence and Organoids: Pathophysiology and Therapeutic Opportunities. *Immunity & Ageing*, **22**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12979-025-00530-y>
- [33] 梁睿雯. CD56dimCD57⁺NK 细胞在原发性胆汁性胆管炎中的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2025.
- [34] 赵祥格, 刘佳庆, 黄会娜, 陆智敏, 白自然, 李霞, 祁荆荆. 干扰素- α 介导系统性红斑狼疮外周血 CD56dimCD57⁺ 自然杀伤细胞功能的损伤[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(6): 975-981.
- [35] 余春晖, 刘斌. 自然杀伤细胞 CD57 表达降低可增强原发性硬化性胆管炎患者的细胞毒性[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(5): 552-553.
- [36] Coyle, C. (2022) NK Cell Subsets Define Disease Activity States in Rheumatoid Arthritis. King's College London.
- [37] Aitella, E., Azzellino, G., Cammisuli, B.A., De Benedictis, C., Di Mattia, D., Romano, C., *et al.* (2026) Immunosenescence and Allergy: Molecular and Cellular Links between Inflammaging, Neuro-Immune Aging, and Response to Biologic Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 1206. <https://doi.org/10.3390/ijms27031206>
- [38] 杨东恒. 晚期非小细胞肺癌患者外周血 B 细胞亚群动态变化与治疗反应的队列研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2025.
- [39] 王天来. 非小细胞肺癌中 CD103 和 CD57 标志的 CD8⁺T 细胞亚群 TCR 信号传导特征的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2024.
- [40] 周芳, 王建军, 卢红, 程传耀. 组织 CD68⁺巨噬细胞与 CD57⁺NK 细胞对原发性食管癌生存状况的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(1): 76-80.
- [41] 张丽红, 王医术, 翟颖仙, 周洪澜. MIF、CD68 和 CD57 在卵巢癌组织中的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(6): 1139-1141.
- [42] Qiu, Z., Li, Z., Zhang, C., Zhao, Q., Liu, Z., Cheng, Q., *et al.* (2025) NK Cell Senescence in Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Aging and Disease*, **17**, 1002-1033. <https://doi.org/10.14336/ad.2025.0053>
- [43] Lian, J., Yue, Y., Yu, W. and Zhang, Y. (2020) Immunosenescence: A Key Player in Cancer Development. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>
- [44] Arellano-Ballester, H., Zubiak, A., Dally, C., Orchard, K., Alrubayyi, A., Charalambous, X., *et al.* (2024) Proteomic and Phenotypic Characteristics of Memory-Like Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **12**, e008717. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008717>
- [45] Huang, L., Zhang, C., Jiang, A., Lin, A., Zhu, L., Mou, W., *et al.* (2025) T-Cell Senescence in the Tumor Microenvironment. *Cancer Immunology Research*, **13**, 618-632. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-24-0894>
- [46] Yang, H., Liu, D., Qiu, L., Wang, R., Zhang, C., Yu, D., *et al.* (2025) Reprogramming Cellular Senescence and Aging Clocks for Advanced Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 237. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02459-8>
- [47] 张璞, 梁文妹, 李占淳. 1 型糖尿病小鼠胰岛 CD3、CD57 阳性细胞表达改变的研究[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(2): 105-109.
- [48] Nga, H.T., Nguyen, T.L. and Yi, H. (2024) T-Cell Senescence in Human Metabolic Diseases. *Diabetes & Metabolism Journal*, **48**, 864-881. <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0140>
- [49] 马容. 聚焦超声消融手术对子宫腺肌病患者妊娠的影响及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [50] 董九华, 葛丽娜, 茹慧波, 张素芝, 孙洁, 杜丽荣. 复发性流产患者子宫内膜组织表达 CD57 分子的细胞数量与免疫功能及流产的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(5): 386-390.
- [51] Domínguez-del-Castillo, J.J., Álvarez-Heredia, P., Reina-Alfonso, I., Vallejo-Bermúdez, M., López-Romero, R., Moreno-Moreno, J.A., *et al.* (2025) Divergent Immune Pathways in Coronary Artery Disease and Aortic Stenosis: The Role of Chronic Inflammation and Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 5248. <https://doi.org/10.3390/ijms26115248>

- [52] Rai, A., Narisawa, M., Li, P., Piao, L., Li, Y., Yang, G., *et al.* (2020) Adaptive Immune Disorders in Hypertension and Heart Failure: Focusing on T-Cell Subset Activation and Clinical Implications. *Journal of Hypertension*, **38**, 1878-1889. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002456>
- [53] Vavilova, J.D., Boyko, A.A., Ponomareva, N.V., Fokin, V.F., Fedotova, E.Y., Streltsova, M.A., *et al.* (2021) Reduced Immunosenescence of Peripheral Blood T Cells in Parkinson's Disease with CMV Infection Background. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13119. <https://doi.org/10.3390/ijms222313119>
- [54] Maya, J. (2023) Surveying the Metabolic and Dysfunctional Profiles of T Cells and NK Cells in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 11937. <https://doi.org/10.3390/ijms241511937>