

CD4⁺ T与CD8⁺ T淋巴细胞水平作为非小细胞肺癌免疫治疗预后因素的价值评估

陈虹颖, 蒙 筑*

江苏省人民医院重庆医院肿瘤科, 重庆

收稿日期: 2026年6月17日; 录用日期: 2026年7月11日; 发布日期: 2026年7月21日

摘 要

免疫检查点抑制剂已成为非小细胞肺癌(NSCLC)的重要治疗手段, 但现有生物标志物(如PD-L1表达、肿瘤突变负荷)存在异质性大、难以动态监测等局限, 难以精准预测免疫治疗疗效。CD4⁺ T与CD8⁺ T淋巴细胞作为抗肿瘤免疫的核心细胞, 其水平、比值及动态变化可能反映机体免疫状态, 具有潜在的预后预测价值。本文梳理了外周血及肿瘤组织中CD4⁺ T与CD8⁺ T淋巴细胞及其亚群在NSCLC免疫治疗人群中的预后研究进展, 探讨评估其作为NSCLC免疫治疗预后因素的临床价值。

关键词

非小细胞肺癌, 免疫治疗, CD4⁺ T淋巴细胞, CD8⁺ T淋巴细胞, 预后生物标志物

Evaluation of CD4⁺ T and CD8⁺ T Lymphocyte Levels as Prognostic Factors for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Hongying Chen, Zhu Meng*

Department of Oncology, Chongqing Hospital of Jiangsu Province Hospital, Chongqing

Received: June 17, 2026; accepted: July 11, 2026; published: July 21, 2026

Abstract

Immune checkpoint inhibitors have become a crucial therapeutic modality for non-small cell lung

*通讯作者。

文章引用: 陈虹颖, 蒙筑. CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞水平作为非小细胞肺癌免疫治疗预后因素的价值评估[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1731-1739. DOI: 10.12677/acm.2026.1672696

cancer (NSCLC). However, existing biomarkers—such as PD-L1 expression and tumor mutational burden—have limitations including high heterogeneity and difficulty in dynamic monitoring, which hamper their ability to accurately predict immunotherapeutic efficacy. CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes, as core effector cells in antitumor immunity, may reflect the host immune status through their levels, ratios, and dynamic changes, thus holding potential prognostic and predictive value. This article reviews the current research progress on peripheral blood and tumor-infiltrating CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes and their subpopulations in NSCLC patients receiving immunotherapy, and discusses their clinical utility as prognostic factors for immunotherapy in NSCLC.

Keywords

Non-Small Cell Lung Cancer, Immunotherapy, CD4⁺ T Lymphocytes, CD8⁺ T Lymphocytes, Prognostic Biomarker

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

肺癌是全球发病率及死亡率最高的癌症[1], 非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有原发性肺癌的 80%~85% [2]。随着抗肿瘤治疗技术不断发展, 以程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体(PD-L1)抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂(ICIs)彻底改变了 NSCLC 的治疗格局[3], 其应用场景也从后线治疗推进至一线治疗、辅助乃至新辅助治疗阶段。免疫治疗虽让部分 NSCLC 患者的生存结局得到明显提升, 但不同患者对免疫治疗的应答存在较大个体差异, 能够实现长期临床获益的患者占比不足半数。即使在 PD-L1 $\geq 50\%$ 的高表达患者中, 客观缓解率也仅为 40%左右, 部分患者甚至出现超进展或原发耐药现象。

目前临床上广泛应用 PD-L1 表达水平和肿瘤突变负荷(TMB)两类标志物来筛选 NSCLC 免疫治疗获益人群[4] [5]。这类指标虽然能初步筛选出对免疫治疗有效的人群, 但整体诊断灵敏度与特异度并不理想 [5], 且存在检测费用高、检测周期长等问题[6]。更为关键的是, 两项指标均以肿瘤组织样本为主要检测载体, 难以实现治疗过程中的动态监测。

免疫检查点抑制剂的核心作用机制在于重启并激活机体自身的抗肿瘤免疫应答[7], 而 T 淋巴细胞是介导该免疫应答的核心效应细胞。现有研究证实, CD8⁺ T 淋巴细胞是抗肿瘤免疫反应的主要执行者, 其功能和数量状态与 NSCLC 患者的生存预后、免疫检查点抑制剂治疗应答效果密切相关[8]。除此之外, 肿瘤微环境中浸润的 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞的空间交互作用[9]、CD8⁺ T 淋巴细胞的糖酵解紊乱等代谢重编程特征[10], 以及 T 淋巴细胞受体的谱系多样性等新型研究方向, 目前已成为 NSCLC 免疫预后领域的研究热点。

本文旨在系统梳理 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞及其相关指标在接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者中的预后研究证据, 剖析当下研究存在的不足与现实挑战, 同时展望该方向后续的发展。

2. CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞的生物学基础及其在免疫治疗中的作用机制

2.1. CD8⁺ T 细胞

CD8⁺ T 细胞是机体适应性免疫应答中介导细胞毒作用的核心细胞。在肿瘤免疫微环境中, CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)通过 T 细胞受体(TCR)特异性识别肿瘤细胞表面 MHC-I 分子递呈的肿瘤抗原, 释

放穿孔素-颗粒酶通路和 Fas/FasL 介导的凋亡信号杀伤肿瘤细胞[11] [12]。在此过程中, CD4⁺ Th1 辅助 T 细胞可通过分泌干扰素- γ (IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 激活抗原提呈细胞[13], 有效促进 CD8⁺ T 细胞的活化与扩增。同时, IFN- γ 还可在一定程度上上调肿瘤细胞表面的 MHC-I 分子表达, 进一步增强 CD8⁺ T 淋巴细胞的抗肿瘤免疫效应。

然而, 在肿瘤慢性抗原持续刺激下, CD8⁺ T 细胞可能发生功能耗竭[14], 表现为 PD-1、CTLA-4、TIM-3 等多种免疫抑制性受体高表达, 逐步丧失增殖、杀伤及细胞因子分泌等效应功能。ICIs 可有效逆转 CD8⁺ T 淋巴细胞的耗竭表型[15], 恢复其正常的抗肿瘤免疫功能, 重塑机体抗肿瘤免疫屏障。因此, 具备数量充足、功能完整的可激活 T 细胞储备, 是 NSCLC 患者从免疫检查点抑制剂治疗中获益的重要基础[16]。

2.2. CD4⁺ T 淋巴细胞

CD4⁺ T 淋巴细胞是抗肿瘤免疫网络中重要的功能性调节细胞, 依靠不同分化亚群介导多样化的免疫调控作用。根据分化方向和功能特征, CD4⁺ T 淋巴细胞主要分为以下亚群: Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 和 IL-2, 促进 CD8⁺ T 细胞活化并维持其功能[17]; Th2 细胞在抗肿瘤免疫中的作用复杂, 多数研究证实其与患者不良预后相关, 但该细胞可抑制 Th1 型细胞免疫应答, 可在特定微环境条件下推动肿瘤进展。Th17 细胞具有促炎和促肿瘤的双重作用, 因为肿瘤类型不同和微环境异质性, 其对肿瘤预后的影响也不尽相同。调节性 T 细胞(Tregs)特异性表达 FOXP3, 一方面通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等免疫抑制因子削弱 CD8⁺ T 淋巴细胞的细胞毒活性[8], 另一方面通过高表达 CTLA-4 干扰抗原提呈细胞功能, 从而促进肿瘤免疫逃逸。总体而言, 功能正常、数量充足的 CD4⁺ T 细胞亚群平衡, 是维系机体高效抗肿瘤免疫应答的关键前提[18]。

2.3. CD4/CD8 比值及其免疫稳态意义

CD4/CD8 比值是评估机体整体免疫稳态水平的核心指标。正常生理状态下, 人体外周血 CD4⁺ T 细胞占比高于 CD8⁺ T 细胞, 二者比值维持在 1.5~2.0 的正常区间。该比值的异常波动可直接反映机体免疫功能的紊乱状态, 与肿瘤发生发展、疾病演变及临床预后密切相关[19]。其中, CD4/CD8 比值下降多提示机体免疫功能低下、CD4⁺ T 细胞数量不足[20]; 而比值异常升高, 往往与肿瘤微环境中 Tregs 相对富集、CD8⁺ T 细胞功能耗竭有关, 提示抗肿瘤免疫效应环节可能受限[21]。

董长鸿等于 2024 年回顾性分析了 88 例接受卡瑞利珠单抗治疗的晚期 NSCLC 患者, 随访结果显示, 治疗前基线 CD4/CD8 比值较高以及治疗后仍维持高水平的患者, 其中位无进展生存期和总生存期均显著延长[20]。该研究进一步证实, 稳定且适宜的 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞免疫平衡, 是机体产生高效抗肿瘤免疫应答、保障免疫治疗获益的重要基础。

3. CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞评估免疫治疗预后的临床证据

3.1. 外周血淋巴细胞水平的预后预测价值

外周血淋巴细胞亚群检测具备微创、可重复采样、检测体系标准化等诸多优势, 能够适配临床治疗全程的动态疗效监测需求, 现已在临床中广泛应用。国内外多项回顾性队列、前瞻性对照研究证实, NSCLC 患者免疫治疗基线水平、治疗周期中 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞数量、占比及比值变化, 具有潜在的预后预测价值[18] [21], 可用于辅助评估 NSCLC 患者的免疫治疗应答效果与远期生存预后。

3.2. 基线淋巴细胞指标的静态预测作用

基线外周血 CD4⁺ T 细胞占比较高、CD4/CD8 比值处于优势水平的晚期 NSCLC 患者, 在接受 PD-

1/PD-L1 抑制剂治疗后, 肿瘤客观缓解率显著提升, 无进展生存期与总生存期也可明显获益。一项纳入 5 项研究的荟萃分析[21]显示, 在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者中, 较高的基线 CD4/CD8 比值与更长的 PFS 显著相关(HR = 0.62, 95% CI: 0.49~0.79, $p < 0.001$), 但尚未发现其与 OS 存在明确的统计学相关性。

一项针对 79 例化疗联合免疫治疗的晚期 NSCLC 临床研究[22]发现, 对治疗产生应答的患者, 其治疗前 CD4⁺ T 细胞在总 T 细胞中的占比显著更高; 而治疗后患者的 CD8⁺ T 细胞占比及特异性 CD4/CD8 比值, 均与总生存期密切相关, 可作为评估该联合治疗方案预后的有效参考指标。

另有研究表明[23], 基线记忆表型 CD4⁺ T 淋巴细胞比例上升, 可独立预测免疫治疗无进展生存期延长, 多因素 Cox 回归分析显示, 在调整了体能评分、PD-L1 表达及 EGFR 突变状态等混杂因素后, CD4⁺ 记忆 T 细胞比例仍与更长的 PFS 独立相关。

3.3. 治疗期间淋巴细胞动态变化监测价值

相较于单一基线数值, 免疫治疗过程中淋巴细胞亚群动态波动, 能更真实反映药物作用效果, 可早期区分获益人群, 预警疾病超进展、耐药等不良结局。现有临床监测数据表明, 患者接受 2~4 周期免疫治疗后, 若外周血 CD4⁺ T 细胞占比、CD4/CD8 比值稳步上升, CD8⁺ T 细胞占比趋于稳定或适当回落, 提示免疫应答激活、肿瘤得到有效控制; 反之, 若治疗后 CD4⁺ T 细胞数量持续性下降、耗竭型 CD8⁺ T 细胞异常扩增, 患者发生治疗耐药与疾病进展的风险显著升高。值得注意的是, 治疗后 CD8⁺ T 细胞的变化模式在不同研究中存在差异[24], 而 CD4⁺ T 细胞及其比值的正向变化是目前认可度更高、一致性更强的良性预后指标。

一项纳入 70 例接受免疫单药治疗的病例随访研究发现, 发生肿瘤超进展的患者在治疗早期即出现 CD28 阴性 CD4⁺ T 细胞异常扩增, 该细胞扩增倍数可有效鉴别超进展病例, 检测灵敏度 70%、特异度 82%, 可为临床早期预判不良预后提供可靠依据[25]。

3.4. 与免疫相关不良事件的关联

免疫相关不良事件(irAEs)是 ICI 治疗的重要临床问题, 严重时可导致治疗中断。Miao 等的研究发现, 发生 1~2 级轻中度 irAEs 的 NSCLC 患者, 其 CD4⁺ T 细胞及其各亚群水平显著高于未出现不良反应的患者; 而 CD8⁺ T 与 CD38⁺ T 细胞虽与整体 irAEs 及 3~4 级重度 irAEs 的发生存在相关性, 但该指标的单独预测效能较为有限[26]。

单细胞测序进一步揭示了 irAEs 的复杂免疫细胞学基础, 提示髓系细胞在 irAEs 中发挥关键作用。Kim 等研究发现, 单核细胞中 IL1B、CXCL8、CXCL2 的表达上调及巨噬细胞中 TNF 的表达增加与重度 irAEs 密切相关[26]。相较于单一淋巴细胞指标, 联合监测淋巴细胞亚群与髓系细胞的表达特征, 能够更全面、精准地评估 NSCLC 患者免疫治疗期间的 irAEs 发生风险[26] [27]。

4. CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞与其他标志物联合应用价值

单纯依靠 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞指标开展预后评估, 易受到肿瘤异质性、临床治疗方案、患者基础疾病等多种因素干扰, 整体预测效能存在明显局限性[8]。将淋巴细胞相关参数与临床常规预后标志物联合应用, 可实现不同指标的优势互补, 搭建多维度、立体化的预后评估体系[28] [29], 有效提升 NSCLC 患者免疫治疗预后预测的精准度与可靠性[30] [31]。

4.1. 与 PD-L1 表达联合检测

PD-L1 是目前免疫治疗伴随诊断首选标志物, 但其存在组织检测异质性、部分阴性病例仍可获益等

临床缺陷。将病灶 PD-L1 表达水平与 CD8⁺ T 肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)密度相结合,可基于 Derraze 等[32]建立的四类肿瘤免疫表型体系完成患者分层,具体包括:I型适应性免疫抵抗(PD-L1 阳性、CD8⁺ TIL 高表达);II型免疫忽视(PD-L1、CD8⁺ TIL 双低表达);III型内在诱导(PD-L1 阳性、低 CD8⁺ TIL);IV型免疫耐受(PD-L1 阴性、高 CD8⁺ TIL)。一项纳入 13 项研究、2490 例患者的系统综述显示,PD-L1 与 CD8⁺ TILs 联合检测可较单一指标更有效地预测 PFS (HR 0.39)和 OS (HR 0.42)。

4.2. 与肿瘤突变负荷联合检测

肿瘤突变负荷(TMB)是评估免疫治疗疗效的重要预测指标[33]。研究表明,TMB 可影响肿瘤微环境中的 T 细胞分化状态,高 TMB 水平往往伴随 CD8⁺ T 细胞、活化记忆型 CD4⁺ T 细胞浸润数量增多。一项纳入 38 例接受帕博利珠单抗治疗的晚期 NSCLC 患者的研究显示,TMB、PD-L1 表达与 CD8⁺ T 细胞水平,均与 PD-1 抑制剂的治疗获益存在关联[34]。TRACERx 队列研究进一步阐释了 TMB 和 T 细胞分化紊乱的内在联系,发现高 TMB 会促使 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 细胞向功能异常表型转化[35]。另有数据表明,相较于低 TMB 人群,高 TMB 患者病灶内 CD8⁺ T 细胞与活化记忆型 CD4⁺ T 细胞的浸润程度明显更高[36]。基于此,已有学者提出将 TMB 与外周血淋巴细胞指标联合评估[37]的设想,以更全面地反映宿主免疫状态与肿瘤免疫原性的相互作用,但其临床价值仍有待前瞻性研究的进一步验证。

4.3. 与全身炎症指标联合应用

中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)可反映机体全身性炎症应激水平,与肿瘤进展、免疫治疗预后高度相关[38] [39]。现有临床数据显示,CD4/CD8 比值上升往往提示免疫治疗应答良好,而 NLR 升高则与不良预后相关[40]。因此,联合检测 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 淋巴细胞相关指标与 NLR、PLR 等炎症标志物,可从机体系统性免疫功能与全身炎症状态两个层面综合评估患者预后。

4.4. 与其他免疫细胞亚群的联合应用

除 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞外,其他免疫细胞亚群如自然杀伤(NK)细胞、B 细胞及树突状细胞等同样在抗肿瘤免疫中发挥重要作用。NK 细胞作为固有免疫的核心效应细胞,无需抗原提呈即可直接杀伤肿瘤细胞,其外周血水平与免疫治疗预后存在明显关联[41]。B 细胞可通过分泌抗肿瘤抗体及形成三级淋巴结构(TLS)增强局部免疫应答[42]。一项研究将 CD4⁺ T、CD8⁺ T、B 细胞及 NK 细胞的比例整合为淋巴细胞特征模型(LSM) [43],该模型在训练队列中预测免疫联合化疗疗效的曲线下面积(AUC)达 0.726,明显高于单一 PD-L1 表达(AUC = 0.58)或 TMB (AUC = 0.63)。该模型在验证队列中还展现出良好的稳定性与适用性,说明联合多项免疫细胞亚群指标,能够更完整地体现机体整体抗肿瘤免疫水平。尽管淋巴细胞特征模型等模型仍需前瞻性研究验证,但其为后续构建多参数预后评分系统提供了新的研究方向。

5. 临床应用现存挑战

5.1. 检测体系缺乏统一标准

目前临床主要采用流式细胞术完成淋巴细胞亚群检测,但不同医疗机构所使用的检测设备、荧光抗体组合、细胞设门策略及指标临界值设定并不一致,使得各项临床研究数据难以横向对比,相关研究结论可重复性不足,极大限制了淋巴细胞指标在 NSCLC 免疫治疗预后评估中的标准化解读与临床普及应用。

5.2. 干扰影响因素繁杂

淋巴细胞的数量与功能状态极易受到包括患者年龄[44]、基础感染性疾病[45]、自身免疫性疾病、放

化疗干预及糖皮质激素使用在内的多种临床因素干扰。其中, 化疗、放疗等传统抗肿瘤手段可造成淋巴细胞水平一过性抑制[43], 而免疫治疗本身也会重塑淋巴细胞亚群的分布特征与表型状态。此外, 糖皮质激素等合并用药可直接抑制 T 细胞活化[46], 进一步影响检测结果的准确性, 导致指标难以真实反映患者固有免疫状态。

5.3. 预后评判模型尚未成熟

尽管已有部分荟萃分析及多中心研究支持 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞指标的预后价值, 但将这一证据转化为临床常规可用的、标准化的量化评分模型, 仍缺乏大样本、前瞻性、长期随访的验证性研究。现阶段该领域内尚未形成统一公认的指标临界值与风险分层标准, 难以支撑规范化的临床预后评估与疗效预判。

6. 总结与展望

CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞是 NSCLC 抗肿瘤免疫调控网络的核心组成部分, 其细胞数量、比例结构、肿瘤浸润水平、亚群功能均与免疫检查点抑制剂治疗效果、患者生存预后紧密关联。基线高水平 CD4/CD8 比值、病灶高 CD8⁺T 淋巴细胞浸润, 且在治疗早期出现淋巴细胞亚群向有利方向发生动态演变, 均提示免疫治疗应答良好、远期生存获益显著。将淋巴细胞指标与经典肿瘤标志物、全身炎症指标联合构建多维度评估体系, 能够有效弥补单一指标缺陷, 进一步提升预后预判精准度, 为临床个体化免疫治疗方案制定提供可靠依据。

现阶段 CD4⁺T 与 CD8⁺T 淋巴细胞预后评估体系仍不完善, 存在检测标准不统一、干扰因素较多、评判模型不完善等诸多短板, 未来可依托多中心队列, 纳入拟接受一线免疫联合化疗的晚期 NSCLC 患者, 采集基线及治疗第 3、6、12 周的外周血单个核细胞, 整合单细胞 TCR 测序(scTCR-seq)与多重流式细胞术, 动态追踪 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞的活化、增殖及终末分化轨迹, 基于上述数据, 建立 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞动态变化率、CD4/CD8 比值及临床特征的列线图预测模型, 并在独立外部队列中验证其区分长期生存者的效能(AUC 目标值 > 0.80), 最终建立可供临床便捷使用的检测标准及风险分层评分系统, 构建稳定、可推广的多参数预后预测模型。随着空间转录组、多重免疫荧光、单细胞免疫组库等前沿技术的持续迭代与普及, 未来可深度解析淋巴细胞空间分布特征、细胞间相互作用机制、T 细胞耗竭逆转的分子调控通路, 进一步挖掘 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞的潜在临床价值。

依托便捷高效、标准化的淋巴细胞动态检测技术, 有望实现 NSCLC 免疫治疗获益人群精准筛选、治疗效果实时监测、不良预后早期预警, 有效推动肺癌免疫治疗向个体化、精准化方向稳步发展, 切实提升晚期 NSCLC 患者生存质量与长期生存率。

基金项目

重庆市綦江区科学技术局 2023 年度科技计划项目(项目编号: 2023068)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(4): 549-570.
- [3] Torabi, S., Yekzaman, E., Taherkhani, S., Talachi, N., Khoshnavesh, R., Khosravi, A., *et al.* (2025) Immune Cell-Based Therapies for Solid Tumors, Current Challenges and Therapeutic Advances. *Cell Communication and Signaling*, **24**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02632-y>

- [4] Di Federico, A., Alden, S.L., Smithy, J.W., Ricciuti, B., Alessi, J.V., Wang, X., *et al.* (2024) Inpatient Variation in PD-L1 Expression and Tumor Mutational Burden and the Impact on Outcomes to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **35**, 902-913. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.014>
- [5] Uruga, H. and Mino-Kenudson, M. (2021) Predictive Biomarkers for Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: PD-L1 and Beyond. *Virchows Archiv*, **478**, 31-44. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03030-8>
- [6] Pan, Y., Fu, Y., Zeng, Y., Liu, X., Peng, Y., Hu, C., *et al.* (2022) The Key to Immunotherapy: How to Choose Better Therapeutic Biomarkers for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00355-7>
- [7] Pardoll, D.M. (2012) The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **12**, 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [8] Liu, Y., Qin, D. and Fu, J. (2025) T Lymphocyte Heterogeneity in NSCLC: Implications for Biomarker Development and Therapeutic Innovation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1604310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1604310>
- [9] Yang, L., Geng, J., Yang, H., Zhao, M., Yuan, H., Yan, Y., *et al.* (2025) Closer Proximity of Pre-Treatment CD4⁺ T Cells to CD8⁺ T Cells Favor Response to Neoadjuvant Immunotherapy in Patients with PD-L1 Low-Expressing Non-Small Cell Lung Cancer. *Translational Lung Cancer Research*, **14**, 810-823. <https://doi.org/10.21037/tlcr-24-886>
- [10] Wen, H., Zhang, P., Zhao, J., Liu, Y., Wan, L., Li, H., *et al.* (2025) Metabolic Alterations Driven by LDHA in CD8⁺ T Cells Promote Immune Evasion and Therapy Resistance in NSCLC. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 24440. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87361-5>
- [11] Zhou, F. (2010) Perforin: More than Just a Pore-Forming Protein. *International Reviews of Immunology*, **29**, 56-76. <https://doi.org/10.3109/08830180903349644>
- [12] Lee, S., Bar-Haim, E., Machlenkin, A., Goldberger, O., Volovitz, I., Vadai, E., *et al.* (2004) *In Vivo* Rejection of Tumor Cells Dependent on CD8 Cells That Kill Independently of Perforin and FasL. *Cancer Gene Therapy*, **11**, 237-248. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700678>
- [13] Liu, S., Meng, Y., Liu, L., Lv, Y., Yu, W., Liu, T., *et al.* (2022) CD4⁺ T Cells Are Required to Improve the Efficacy of CIK Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 441. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04882-x>
- [14] Zhong, T., Sun, S., Zhao, M., Zhang, B. and Xiong, H. (2025) The Mechanisms and Clinical Significance of CD8⁺ T Cell Exhaustion in Anti-Tumor Immunity. *Cancer Biology & Medicine*, **22**, 460-480. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0628>
- [15] Liu, X., Xi, X., Xu, S., Chu, H., Hu, P., Li, D., *et al.* (2024) Targeting T Cell Exhaustion: Emerging Strategies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1507501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1507501>
- [16] Yang, Y., Jiang, H., Li, Y., Wu, F., Chen, Z., Zheng, G., *et al.* (2025) Pre-Treatment Peripheral Blood TCR Repertoire as a Predictor of Response in Patients with NSCLC Treated with Immunotherapy. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1105. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14523-z>
- [17] Laheurte, C., Dosset, M., Vernerey, D., Boullerot, L., Gaugler, B., Gravelin, E., *et al.* (2019) Distinct Prognostic Value of Circulating Anti-Telomerase CD4⁺ Th1 Immunity and Exhausted PD-1⁺/TIM-3⁺ T Cells in Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **121**, 405-416. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0531-5>
- [18] Zheng, Q.M., Li, Y.Y., Wang, Y.P., *et al.* (2025) Prognostic Significance of CD4⁺ Tumour Infiltrating Lymphocytes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Receiving PD-1/PD-L1 Inhibitors Therapy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **35**, 341-350. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2025.03.341>
- [19] Mao, X.D., Chen, S.Z., Shen, S.Q., *et al.* (2023) Clinical Significance of Regulatory T Cells and T Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood in Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **13**, 3091-3099.
- [20] Dong, C., Feng, Y., Jiang, Y., *et al.* (2024) Relationship between Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets and Prognosis of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Camrelizumab. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, **51**, 185-190.
- [21] Li, G.X., Zheng, Q.M., Li, Y.Y., *et al.* (2025) Correlation of Peripheral Blood CD4/CD8 Ratio with Efficacy and Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Receiving PD-1/PD-L1 Inhibitors. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **35**, 800-802.
- [22] Yang, X., Li, Q. and Zeng, T. (2024) Peripheral CD4⁺ T Cells Correlate with Response and Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Chemo-Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1364507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1364507>

- [23] Inomata, M., Matsumoto, M., Takata, N., Hayashi, K., Seto, Z., Hirai, T., *et al.* (2023) Peripheral CD4 Memory T Cells Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 10807. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37736-3>
- [24] Du, X., Wen, S., Shi, R., Xia, J., Wang, R., Zhang, Y., *et al.* (2023) Peripheral Blood Lymphocytes Differentiation Patterns in Responses/Outcomes to Immune Checkpoint Blockade Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10502-4>
- [25] Arasanz, H., Zuazo, M., Bocanegra, A., Gato, M., Martínez-Aguillo, M., Morilla, I., *et al.* (2020) Early Detection of Hyperprogressive Disease in Non-Small Cell Lung Cancer by Monitoring of Systemic T Cell Dynamics. *Cancers*, **12**, Article 344. <https://doi.org/10.3390/cancers12020344>
- [26] Miao, K., Zhang, X., Wang, H., Si, X., Ni, J., Zhong, W., *et al.* (2022) Corrigendum: Peripheral Blood Lymphocyte Subsets Predict the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 912180. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1111230>
- [27] Jia, Y., Wang, R., Shen, J., *et al.* (2025) Hematological Parameters as Predictors of Immune-Related Adverse Events: Risk Factor Analysis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Immunotherapy. *American Journal of Translational Research*, **17**, 4976-4985. <https://doi.org/10.62347/euhl7337>
- [28] Guo, Q., Cai, J., Zhou, L. and Cai, L. (2026) Ki-67 with Neutrophil-to-Lymphocyte and CD4-Positive/CD8-Positive Ratios Predicts Early Response in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Visualized Experiments*, No. 229, e70014. <https://doi.org/10.3791/70014>
- [29] Yin, T., Li, Y., Sun, Q., Yuan, Q., Zhu, S., Yu, J., *et al.* (2025) The Application of Peripheral Blood Immune Profiling in Personalized Treatment of Locally Advanced and Advanced Lung Cancer: A Nomogram Approach. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article ID: 1642829. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1642829>
- [30] Bai, X., Wang, X., Xu, H., Bai, Y., Chen, Q., Bi, S., *et al.* (2025) Combined Laboratory and Imaging Indicators to Construct Risk Models for Predicting Immunotherapy Efficacy and Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer: An Observational Study (STROBE Compliant). *Medicine*, **104**, e45224. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000045224>
- [31] 袁胜芳, 姬泽萱, 任婕, 等. 淋巴细胞亚群绝对计数联合临床特征建立免疫治疗晚期非小细胞肺癌生存预测模型[J]. 国际呼吸杂志, 2025, 45(11): 941-950.
- [32] Derraze, Y., Hashemi, S.M.S., Ulas, E.B., Ziesemer, K.A., Lissenberg-Witte, B., Radonic, T., *et al.* (2025) Evaluating the Significance of Combining PD-L1 and TILs as Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Immunotherapy: A Systematic Review. *BJC Reports*, **3**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00174-x>
- [33] Ghorani, E., Reading, J.L., Henry, J.Y., Massy, M.R.D., Rosenthal, R., Turati, V., *et al.* (2020) The T Cell Differentiation Landscape Is Shaped by Tumour Mutations in Lung Cancer. *Nature Cancer*, **1**, 546-561. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0066-y>
- [34] Hu-Lieskovan, S., Lisberg, A., Zaretsky, J.M., Grogan, T.R., Rizvi, H., Wells, D.K., *et al.* (2019) Tumor Characteristics Associated with Benefit from Pembrolizumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 5061-5068. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-4275>
- [35] Ghorani, E., Reading, J., Henry, J., Robert de Massy, M., Rosenthal, R., Turati, V., *et al.* (2020) P03.30 Tumor Mutations Drive Dysfunctional T Cell Differentiation in Lung Cancer. *E-Poster Presentations*, **8**. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-itoc7.68>
- [36] Cheng, T., Zhang, J., Liu, D., Lai, G. and Wen, X. (2021) Prognosis of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Lipid Metabolism Pathway Alterations to Immunotherapy. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 646362. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.646362>
- [37] Shi, S., Wang, Y., Wu, J., Zha, B., Li, P., Liu, Y., *et al.* (2024) Predictive Value of PD-L1 and TMB for Short-Term Efficacy Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer and Construction of Prediction Models. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article ID: 1342262. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1342262>
- [38] Horstman, I.M., Vinke, P.C., Suazo-Zepeda, E., Hiltermann, T.J.N., Heuvelmans, M.A., Corpeleijn, E., *et al.* (2024) The Association of Nutritional and Inflammatory Biomarkers with Overall Survival in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thoracic Cancer*, **15**, 1764-1771. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15401>
- [39] Su, H., Yu, C., Sun, G., Wang, B., Gao, Y., Liu, X., *et al.* (2024) Prognostic Value of Immunotherapy in Advanced NSCLC Based on Baseline and Dynamic Changes in HALP. *Biomolecules and Biomedicine*, **25**, 29-41. <https://doi.org/10.17305/bb.2024.10833>
- [40] 吕志芳, 王明, 程飞飞, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺与 PD-1 抑制剂免疫治疗肺癌疗效及 OS 的关系研究[J]. 河北医学, 2024, 30(9): 1483-1488.
- [41] McLaughlin, Q., Sojka, D.K., Kennedy, K., Piersma, S.J. and Sethakorn, N. (2025) Unleashing NK Cells for Cancer Immunotherapy in Lung Cancer: Biologic Challenges and Clinical Advances. *Journal of Experimental & Clinical*

-
- Cancer Research*, **44**, Article No. 251. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03503-7>
- [42] Suzuki, H., Maruya, Y., Inomata, S., *et al.* (2025) Clinical Significance and Future Prospects of Tertiary Lymphoid Structure in Lung Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, **52**, 628-632.
- [43] Song, L., Zeng, L., Xu, Q., Li, Y., Guo, W., Lin, S., *et al.* (2025) Lymphocyte Subset-Based Non-Invasive Biomarker Predicts Immunochemotherapy Efficacy in EGFR-TKI-Pretreated EGFR-Mutated NSCLC. *iScience*, **28**, Article 113211. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113211>
- [44] Tuosto, L., Gelibter, A., Strigari, L., Asquino, A., Siringo, M., Pace, A., *et al.* (2026) The Immunological Fitness of NSCLC Patients Drives the Response to Anti-Pd1-Based Immunotherapy Regardless of Age. *Journal of Translational Medicine*, **24**, Article No. 397. <https://doi.org/10.1186/s12967-026-07719-9>
- [45] 赵豆豆, 齐晖, 黄博, 等. 感染性肺炎与免疫相关间质性肺病中淋巴细胞亚群的表达[J]. 北京大学学报(医学版), 2026, 58(3): 624-630.
- [46] Albarracin Melo, L.T., Abdulkhakov, N., Han, I., El-Bizri, A., Brunner-Weinzierl, M., Schraven, B., *et al.* (2025) The Immunosuppressive Effect of Glucocorticoids in Human Primary T Cells Is Mainly Mediated via a Rapid Inhibition of the IL-2/IL-2R Signaling Axis. *Cell Communication and Signaling*, **23**, Article No. 268. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02266-0>