

T淋巴细胞自噬在抗肿瘤免疫治疗中的研究进展

时拥月, 李小波*

成都市第七人民医院呼吸与危重症医学科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘要

自噬作为一种在进化层面高度保守的生理机制, 依赖于溶酶体途径对细胞内物质进行降解与循环利用, 在维持细胞稳态及响应外界压力刺激方面扮演者不可或缺的角色。在抗肿瘤免疫领域, 自噬对T淋巴细胞的调控呈现高度复杂的情境依赖性。一方面, 自噬可以通过降解受损细胞器和错误折叠的蛋白聚集体, 并提供代谢中间产物, 从而为T细胞的生存、增殖及免疫记忆的建立提供重要支持; 另一方面, 自噬的过度激活也可促进调节性T细胞的免疫抑制功能, 甚至在肿瘤微环境的恶劣营养条件下, 通过“自噬性饥饿”来损害效应T细胞的功能。本文系统综述自噬调控CD8⁺细胞毒性T细胞、CD4⁺辅助T细胞、调节性T细胞(Treg)及嵌合抗原受体T (CAR-T)细胞命运与功能的最新研究进展, 重点探讨自噬在不同T细胞亚群中的差异化作用及其分子机制, 并总结靶向自噬联合免疫检查点抑制剂及代谢重编程策略在肿瘤免疫治疗中的临床应用前景。深刻认识T细胞自噬所具备的“双刃剑”双重属性, 对于探索能够精准调控自噬活性的创新免疫治疗手段具有关键指导意义。

关键词

T淋巴细胞, 自噬, 抗肿瘤免疫, 免疫治疗, CAR-T, 调节性T细胞, 代谢重编程

Research Progress of T Lymphocyte Autophagy in Anti-Tumor Immunotherapy

Yongyue Shi, Xiaobo Li*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan

Received: July 18, 2026; accepted: August 11, 2026; published: August 20, 2026

Abstract

Autophagy, as a highly conserved physiological mechanism at the evolutionary level, relies on the

*通讯作者。

文章引用: 时拥月, 李小波. T 淋巴细胞自噬在抗肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1848-1856.
DOI: 10.12677/acm.2026.1682970

lysosomal pathway to degrade and recycle intracellular substances, playing an indispensable role in maintaining cellular homeostasis and responding to external stress stimuli. In the field of anti-tumor immunity, the regulation of T lymphocytes by autophagy shows a highly complex context-dependent nature. On the one hand, autophagy can provide important support for the survival, proliferation and establishment of immune memory of T cells by degrading damaged organelles and misfolded protein aggregates and providing metabolic intermediates; On the other hand, excessive activation of autophagy can also promote the immunosuppressive function of regulatory T cells. Even under the harsh nutritional conditions of the tumor microenvironment, it can damage the function of effector T cells through “autophagic starvation”. This article systematically reviews the latest research progress on autophagy regulating the fate and function of CD8⁺ cytotoxic T cells, CD4⁺ helper T cells, regulatory T cells (Treg), and chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells, with a focus on exploring the differentiated role of autophagy in different T cell subsets and its molecular mechanisms. And summarize the clinical application prospects of targeted autophagy combined with immune checkpoint inhibitors and metabolic reprogramming strategies in tumor immunotherapy. A profound understanding of the “double-edged sword” dual attributes of T-cell autophagy is of crucial guiding significance for exploring innovative immunotherapy methods that can precisely regulate autophagic activity.

Keywords

T Lymphocytes, Autophagy, Anti-Tumor Immunity, Immunotherapy, CAR-T, Regulatory T Cells, Metabolic Reprogramming

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

在现代肿瘤治疗领域, 免疫疗法已树立起一座重要的里程碑。以免疫检查点阻断、过继性细胞回输以及肿瘤疫苗为代表的多种治疗策略已在多种实体瘤和血液系统肿瘤中获得了令人瞩目的长期临床获益[1][2]。然而, 临床上仍有相当比例的患者对其应答不佳, 或在治疗过程中逐渐出现耐药现象, 肿瘤的免疫逃逸机制依然是制约疗效的核心瓶颈[3]。在适应性免疫应答中, T 淋巴细胞扮演着核心效应细胞的角色, 其功能活性的高低直接关乎抗肿瘤免疫应答的最终结局。肿瘤微环境(TME)通过代谢限制、免疫抑制信号和持续性抗原刺激等多重机制, 严重损害 T 细胞的活性、持久性和记忆潜能[4][5]。

自噬作为一种依赖于溶酶体的细胞内物质降解与循环利用途径, 在细胞遭遇营养匮乏、低氧环境及氧化应激等压力时, 能够发挥至关重要的保护性功能[6][7]。近年来越来越多的研究揭示, 自噬不仅通过调控肿瘤细胞自身的免疫原性影响抗肿瘤免疫应答[8][9], 更直接调控免疫细胞——特别是 T 细胞——的代谢适应、分化命运和效应功能[10][11]。在 T 细胞中, 自噬严格调控其存活、激活、效应分化、记忆形成和衰竭过程, 功能影响横跨从胸腺发育到终末分化的全过程[2][4]。

然而, 自噬在不同 T 细胞亚群中的作用并非一成不变。对 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)而言, 适当水平的自噬有助于清除老化的线粒体、保持代谢平衡并促进记忆细胞的形成[12]; 然而, 在营养条件恶劣的肿瘤微环境(TME)中, 自噬的持续过度激活反而会将效应 T 细胞推向因“自噬性饥饿”所致的耗竭状态[13][14]。对 CD4⁺辅助 T 细胞而言, 自噬不仅参与调控不同辅助性 T 细胞(Th)亚群的分化谱系及其效应功能, 同时也是维持调节性 T 细胞(Treg)免疫抑制活性的重要环节——抑制肿瘤内 Treg 的自噬反而

可增强抗肿瘤免疫[15][16]。因此, 自噬在 T 细胞抗肿瘤免疫中扮演着“双刃剑”的角色, 如何精准调控 T 细胞自噬以最大化抗肿瘤效果、最小化免疫抑制副作用, 已成为肿瘤免疫治疗领域的前沿研究方向[8][17]。

本文将从分子机制入手, 系统梳理自噬在 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ 辅助 T 细胞、Treg 细胞以及 CAR-T 细胞中的最新研究进展, 探讨其在各亚群中的差异化调控效应, 并总结靶向自噬的免疫治疗策略及其临床转化前景。

2. T 细胞自噬的分子基础

自噬由一系列自噬相关(ATG)蛋白协同完成[1]。ATG12 在 ATG7 和 ATG10 这两种酶的催化作用下, 与 ATG5 结合生成 ATG5-12 复合物, 随后该复合物与 ATG16L1 进一步组装, 作为 E3 连接酶将 ATG8 家族蛋白(包括 LC3A、LC3B、LC3C、GABARAP、GABARAPL1 及 GATE-16)共价偶联至磷脂酰乙醇胺上, 促进自噬体膜的延伸与闭合[2]。成熟的自噬体随后与溶酶体融合, 从而完成对内部物质的降解与回收利用。选择性自噬受体 p62/SQSTM1 识别泛素化底物并将其桥接至 LC3, 是选择性自噬的关键衔接分子[18]。

在 T 细胞中, 自噬的调控不仅涉及经典的 PI3K/AKT/mTOR 和 AMPK 信号通路, 还与线粒体动力学、溶酶体营养感应及氧化还原稳态密切相关[3][12]。近年来, 位点特异性磷酸化、泛素化及乙酰化等翻译后修饰对 T 细胞自噬活性的精细调控机制也逐步被揭示[1][18]。理解 T 细胞自噬的分子基础, 是探讨其在抗肿瘤免疫中复杂功能的前提。

3. 自噬与 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞

CD8⁺ T 细胞是抗肿瘤免疫的核心执行者, 其功能状态——从初始激活到效应分化、记忆形成乃至终末耗竭——均受自噬的深刻调控[9][13]。

3.1. 自噬调控 CD8⁺ T 细胞的分化与记忆形成

自噬在 CD8⁺ T 细胞从初始状态向效应细胞和记忆细胞分化过程中发挥着基础性的代谢调控作用[13]。通过清除衰老的线粒体和蛋白聚集体, 自噬维持细胞内代谢稳态, 防止氧化应激损伤。记忆性 CD8⁺ T 细胞高度依赖自噬来维持长期的静止存活和备用呼吸容量[2][13]。

一项发表于 *Nature Cell Biology* 的研究揭示了自噬调控 CD8⁺ T 细胞早期命运决定的新颖机制。研究者通过小鼠线粒体顺序标记模型发现, 自噬通过调控线粒体在子代细胞中的不对称分配来决定 CD8⁺ T 细胞的早期分化命运: 自噬缺陷的 T 细胞无法清除有丝分裂前的衰老线粒体, 子代细胞对称继承这些衰老线粒体, 从而导致记忆潜能下降; 而自噬功能完整的 T 细胞能够不对称分配线粒体, 那些不继承衰老线粒体的子代细胞表现出更高的线粒体更新率和长期存活能力, 在抗原再刺激下可有效扩增[13]。该研究还发现, 随年龄增长而出现的自噬功能下降和不对称分裂能力减退, 可能是 T 细胞免疫随衰老而减弱的重要原因[13]。这一发现将自噬与 CD8⁺ T 细胞的早期命运决定直接联系起来, 为通过调控自噬改善 T 细胞记忆功能提供了新思路。

此外, 一项来自中国医学科学院张连军团队、于 2025 年 10 月发表于 *Immunity* 的研究发现, 三羧酸循环代谢中间物琥珀酸可显著增强 CD8⁺ T 细胞的干性维持和持久抗肿瘤能力[19]。机制上, 琥珀酸一方面增强氧化磷酸化活性和线粒体备用呼吸能力, 并通过上调 BNIP3 介导的线粒体自噬抑制线粒体活性氧积累和细胞凋亡; 另一方面通过上调 H3K4me3 组蛋白修饰促进干性相关基因(如 Tcf7)的染色质开放, 诱导 TCF-1 高表达的“干性样”CD8⁺ T 细胞分化[19]。琥珀酸预处理的 CD8⁺ T 细胞及人源 CAR-T 细胞在

过继转移后均表现出更优的体内持久性和肿瘤清除效果[19]。该研究将线粒体自噬与 CD8⁺ T 细胞的干性维持直接关联, 提出了“代谢干预 - 自噬激活 - 干性增强”的全新治疗策略框架。但需注意, 琥珀酸作为一种广谱代谢物, 其系统性应用可能影响其他免疫细胞(如髓系抑制细胞)的代谢状态, 潜在的脱靶效应尚未充分评估。

3.2. 自噬与 CD8⁺ T 细胞的衰竭

在慢性抗原刺激以及 TME 中持续性 T 细胞受体信号的驱动下, CD8⁺ T 细胞会逐渐进入终末耗竭阶段, 其主要特征包括效应功能的丧失、多种抑制性受体的上调表达和多层面的代谢紊乱[5] [14]。自噬在这一过程中发挥复杂的双重作用。

近期研究表明, TME 中钾离子(K⁺)的累积可通过溶酶体酸化和诱导自噬来损害 T 细胞的效应功能, 揭示了 TME 中的离子环境如何通过自噬通路间接调控 T 细胞的免疫应答[20]。与此同时, 肿瘤微环境中的乳酸等代谢产物也可以促进抑制性免疫细胞的增殖, 进一步强化对 CD8⁺ T 细胞的功能抑制[5] [9]。目前该领域的一个关键知识空白在于: 自噬从“支持性”转为“损害性”的临界阈值究竟由哪些因素决定? 是自噬通量的绝对值、持续时间, 还是与其他应激通路(如内质网应激、UPR)的协同作用? 这些问题尚无明确答案。

3.3. 自噬调控 CD8⁺ T 细胞功能的最新发现

调控自噬相关分子以优化 CD8⁺ T 细胞功能的研究也在不断推进。一项研究发现, 丝氨酸/苏氨酸激酶 Pim2 通过直接结合 p62 促进 T 细胞中自噬的诱导, Pim2 的缺失导致 p62 积累和自噬流受阻, 进而增强 T 细胞的效应分化和持久性[21]。这一发现提示, 靶向 Pim2-p62 自噬调控通路可能是增强 T 细胞抗肿瘤免疫的潜在策略[21]。

此外, 在 T 细胞分化层面, 自噬还可通过降解转录因子 PU.1 来负向调控 Th9 细胞的分化和抗肿瘤活性, 表明自噬在不同 T 细胞谱系中发挥着精细的“选择性抑制”功能[22]。

4. 自噬与 CD4⁺辅助 T 细胞

相较于 CD8⁺ T 细胞, 自噬在 CD4⁺ T 细胞中的研究相对滞后, 但近年来的突破性发现揭示了其独特且有时出人意料的功能[15]。

4.1. ATG5 缺失的复杂效应

2025 年 9 月发表于 *Frontiers in Immunology* 的一项研究发现, 在激活的 CD4⁺ T 细胞中条件性敲除 ATG5 (使用 OX40-Cre 小鼠模型以避免胸腺发育缺陷的干扰), 导致 CD4⁺ T 细胞活化受损和 Foxp3⁺调节性 T 细胞频率下降[15]。然而令人意外的是, ATG5 缺陷的 CD4⁺ T 细胞反而增强了对黑色素瘤的抗肿瘤应答[15]。这一发现揭示, 尽管自噬对 CD4⁺ T 细胞的正常活化和 Treg 的稳态维持不可或缺, 但抑制 CD4⁺ T 细胞中的自噬——特别是减少 Treg 的频率——反而可能释放更强的抗肿瘤免疫力[15][16]。但该研究存在局限: OX40-Cre 介导的敲除发生在 T 细胞活化之后, 无法排除自噬缺陷对早期活化事件的影响; 同时, 肿瘤模型中观察到的抗肿瘤效果究竟是源于 CD4⁺效应细胞自身功能的改变, 还是完全归因于 Treg 减少, 该研究未能通过共转移实验进行因果解离。

4.2. Vps34 在 T 细胞代谢和分化中的关键作用

在哺乳动物细胞内, Vps34 是唯一被鉴定出的 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶, 研究表明, 其在自噬体形成和胞内囊泡运输中发挥关键作用[23]。研究表明, Vps34 缺陷型 CD4⁺ T 细胞表现出细胞代谢受损, 活化

时活性线粒体数量减少, 进而影响 $CD4^+$ T 细胞向 Th 亚群的分化[23]。这些发现将 $CD4^+$ T 细胞的自噬与能量代谢和功能分化紧密联系, 揭示了自噬在 $CD4^+$ T 细胞谱系决定中的基础性角色[15] [23]。

5. 自噬与调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(Treg)作为维持机体免疫耐受和抑制异常免疫应答的关键细胞族群, 但在肿瘤微环境中, Treg 的富集和功能增强构成了抗肿瘤免疫的重要屏障[16] [24]。自噬在调节性 T 细胞的稳态维持及免疫抑制功能的过程中, 发挥着类似于“双刃剑”的复杂调控作用[25]。

5.1. 自噬支持 Treg 稳态与功能

Vps34 在 Treg 细胞的稳态和功能中发挥核心作用[23]。2025 年发表于 Cell Death & Differentiation 的研究发现, Treg 细胞特异性缺失 Vps34 导致小鼠发生致死性自身免疫炎症, 机制在于自噬受损引起线粒体呼吸过度增强和活性氧过量积累, 最终导致 Treg 细胞死亡[23]。同时, Vps34 通过自噬依赖机制来调节 Treg 中免疫抑制分子的表达, 其急性缺失可减少肿瘤浸润 Treg 的数量、增加效应 T 细胞比例并上调 $IFN-\gamma$ 表达, 从而抑制肿瘤生长[23]。以上研究表明, Treg 的自噬不仅是其生存所必需, 更是其维持免疫抑制功能的保障[23] [25]。

5.2. 靶向 Treg 自噬的新型策略

鉴于自噬对 Treg 免疫抑制功能的支持作用, 选择性抑制肿瘤浸润 Treg 的自噬活性成为一种有前景的免疫治疗策略[16] [24]。

葛根素作为一种天然异黄酮类化合物, 被鉴定为选择性免疫代谢调节剂。研究发现, 葛根素直接结合肿瘤浸润 Treg 中线粒体接触位点和嵴组织系统的核心亚基 MIC19, 导致 MIC19-MIC60 复合物破坏和嵴结构紊乱, 从而降低氧化磷酸化水平、削弱 Treg 的免疫抑制功能[24]。在体内, 葛根素减少肿瘤浸润 Treg 的浸润密度, 增强抗肿瘤免疫而不引起系统性毒性[24]。这一研究策略巧妙地将 Treg 的代谢依赖性与自噬调控结合起来, 为肝癌等实体瘤的免疫治疗提供了新思路。

另一项研究发现, TME 中的乳酸可驱动 Treg 的增殖, 而通过抑制 Vps34 阻断自噬则可减少肿瘤内 Treg 的积累, 提示代谢 - 自噬联合干预策略的潜在价值[16] [23]。但乳酸同时是多种免疫细胞的重要燃料, 干预乳酸信号可能会干扰巨噬细胞和 DC 的功能, 这种“全局代谢扰动”的风险需要在联合策略中进行精细化评估。

6. 自噬与 CAR-T 细胞治疗

嵌合抗原受体 T (CAR-T)细胞疗法在治疗血液系统恶性肿瘤方面已取得突破性进展, 但在实体瘤中仍面临持久性不足和 TME 免疫抑制的重大挑战[17] [26]。自噬调控在解决这一困境中展现出了独特价值, 但令人关注的是, 目前的研究得出了看似矛盾却又互补的结论[27]。

6.1. 自噬缺失增强 CAR-T 功能的突破性发现

2025 年 10 月发表于 bioRxiv 的研究提出了一个反直觉的发现: CAR-T 细胞的自噬缺失反而增强了其在实体瘤中的抗肿瘤功效[27]。该团队使用 CRISPR-Cas9 技术将 α FR CAR 表达盒敲入 ATG5 基因位点, 一步式生成自噬缺陷的 CAR-T 细胞。代谢组学分析显示, ATG5 敲除诱导了广泛的代谢重编程, 表现为葡萄糖和氨基酸摄取增加。功能上, ATG5 敲除的 CAR-T 细胞在患者来源的腹水体外模型中维持了高细胞毒活性, 并在体内实现了对卵巢肿瘤的优越和持久的肿瘤控制[27]。该研究提示, 在营养匮乏的 TME 中, T 细胞为应对生存压力而上调的自噬反而可能是一种“适应性失误”——自噬的过度激活消耗

了效应功能所需的代谢底物, 而阻断自噬则重新校准了 CAR-T 细胞的代谢经济, 使其更有效地发挥杀伤功能[27]。

6.2. 自噬增强作为 CAR-T 优化策略的另一视角

与上述研究形成对比的是, 另一批研究从增强自噬的角度优化 CAR-T 细胞功能[28]。研究者通过工程化表达胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和尿石素 A 来增强 CAR-T 细胞的自噬和线粒体自噬, 从而提高其持久性和抗肿瘤活性[28]。这些代谢重编程的 CAR-T 细胞中, CD8⁺记忆 T 细胞数量增加、体内持久性以及抗肿瘤活性显著增高[28]。这一策略的核心逻辑是: 适度的自噬激活有助于清除衰老线粒体、缓解内质网应激、维持代谢可塑性, 从而支持 CAR-T 细胞在 TME 中的长期生存[28] [29]。

6.3. 未来验证性实验方向

为厘清自噬在 CAR-T 中的最佳调控策略, 可设计以下交叉验证实验: (1) 同体系对照实验: 在相同的 CAR 构造(相同靶点、相同共刺激域)和相同的肿瘤模型中, 平行比较 ATG5 敲除、ATG5 过表达以及药理激活剂(如雷帕霉素或尿石素 A)对 CAR-T 功能的影响, 排除不同 CAR 骨架带来的混杂效应。(2) TME 营养梯度实验: 在不同营养条件的 TME (如低糖腹水 vs. 高脂皮下瘤 vs. 间歇性乏氧原位瘤)中, 分别测试自噬缺失和自噬增强策略的优劣, 绘制“自噬调控效果 vs. TME 代谢特征”的二维谱图。(3) 动态时序调控实验: 使用诱导性 ATG5 敲除系统(如 Cre-ER), 在 CAR-T 回输后不同时间点(早期效应期 vs. 晚期记忆期)开启或关闭自噬, 确定自噬功能最优的“时间窗口”。(4) 单细胞多组学分析: 对经不同自噬调控策略处理的 CAR-T 细胞进行单细胞转录组 + 代谢组联合测序, 鉴定出“自噬依赖型”和“自噬非依赖型”的功能亚群, 为后续的个性化调控提供生物标志物。

上述看似对立的发现实则反映了自噬在 CAR-T 细胞中的情境依赖性: “完全阻断”与“适度优化”两种策略分别适用于不同的干预阶段和 TME 条件[27] [28]。在肿瘤负荷较大、TME 极度营养匮乏的背景下, 持续的自噬激活可能转化为一种能量消耗的恶性循环, 此时阻断自噬可使 CAR-T 细胞“跳出饥饿困境”; 而在需要长期持久监视和记忆保护的场景中, 适度的自噬维持对 CAR-T 细胞的长期存活至关重要[29]。这一认识为 CAR-T 自噬调控策略的精细化设计指明了方向——未来的优化不应是简单的“激活”或“抑制”, 而应根据具体的 TME 特征和临床目标, 实现对自噬强度的动态适配与精准调控[17] [29]。

7. 自噬调控与免疫治疗联合策略

7.1. 自噬调节与免疫检查点抑制剂的协同

将自噬调节剂与免疫检查点抑制剂(ICI)联合使用, 以克服 ICI 耐药和扩大适应人群, 已成为临床前研究的热点领域[6] [30]。

在结直肠癌(CRC)中, ICI(特别是抗 PD-1/PD-L1)的疗效主要局限在高微卫星不稳定性(MSI-H)亚型中, 占 CRC 患者绝大多数的微卫星稳定(MSS)型 CRC 对 ICI 几乎无效[30]。通过小分子药物筛选, 研究者从天然产物中鉴定出千金藤素(cepharanthine, CEP), 该化合物能够通过阻碍自噬体与溶酶体的融合过程, 从而中断自噬流, 进而诱发内质网应激并启动免疫原性细胞死亡(ICD) [31]。在 MSS 型 CRC 小鼠模型中, CEP 与抗 PD-1 联合治疗明显提升了活化树突状细胞(DC)和 IFN γ ⁺ CD8⁺ T 细胞的比例, 并且减少了肿瘤内 Treg 的数量[31]。该研究强调, 通过自噬抑制诱导 ICD 来增敏 MSS 型 CRC 对 ICI 的反应, 是一条值得深入探索的转化路径[30] [31]。

另一项综述系统评价了自噬调节作为抗 PD-1/PD-L1 治疗辅助策略的价值, 指出自噬不仅影响肿瘤细胞自身的抗原呈递和免疫原性, 也深刻调控 T 细胞在 TME 中的功能状态, 因此自噬调节与 ICI 的合理组

合有望扩大免疫治疗的受益人群[6] [7]。

7.2. 自噬与免疫原性细胞死亡的交叉调控

免疫原性细胞死亡(ICD)属于一种受程序性调控的细胞死亡方式,其特点在于能够释放钙网蛋白、三磷酸腺苷(ATP)以及高迁移率族蛋白 B1 等损伤相关分子模式(DAMPs),启动肿瘤特异性 T 细胞应答[10] [11]。最新综述系统总结了自噬与 ICD 轴之间的复杂关系:自噬既可以促进 ICD(通过维持内质网应激、eIF2 α 磷酸化及分泌通路),也可能限制 ICD(通过降解 DAMPs、抗原货物和 MHC 分子),其净效应高度依赖于肿瘤类型、应激性质和自噬被调控的水平[10] [11]。这一发现提示,在以诱导 ICD 为目的的免疫化疗联合方案中,需要对自噬的调控方向和强度进行精细设计[11]。

7.3. 纳米技术与自噬靶向递送的新进展

纳米技术的介入为靶向 T 细胞自噬提供了更精准的递送手段。国家纳米科学中心设计了一种可调控肿瘤细胞内线粒体代谢过程的纳米诱导剂 mitoNIDs,通过促进线粒体与自噬相关蛋白 LC3 的邻近作用选择性降解肿瘤细胞内的线粒体,从而增强 CD8⁺ T 细胞的细胞毒性反应[32]。这种基于纳米诱导邻近技术的策略,为通过干预肿瘤细胞自噬来间接增强 T 细胞功能提供了新思路[32]。

8. 总结与展望

T 淋巴细胞自噬在抗肿瘤免疫治疗中的研究进展,揭示了一个复杂而精密的调控网络[8] [17]。从分子机制层面看,自噬通过调控线粒体质量、代谢适应和翻译后修饰网络,深度参与了从胸腺发育到终末分化的 T 细胞全生命周期调控[2] [3] [12]。从 T 细胞亚群层面看,自噬在不同细胞类型中发挥差异化效应:在 CD8⁺ T 细胞中,自噬精准控制线粒体不对称分配和记忆前体细胞命运[13];在 CD4⁺辅助 T 细胞中,自噬缺失虽抑制活化却可能通过减少 Treg 而增强抗肿瘤应答[15];在 Treg 中,自噬是维持其免疫抑制功能的必要条件[23] [25];在 CAR-T 细胞中,自噬的“完全阻断”与“适度激活”两种策略各有适用场景[27] [28]。

主要结论可以归纳如下:

第一,自噬是调控 T 细胞代谢适应与命运决定的枢纽机制。自噬通过清除衰老线粒体、调控线粒体不对称分配、维持氧化还原稳态等机制,在 T 细胞从静止到激活、从效应到记忆的全过程中发挥基础性调控作用[2] [13] [19]。

第二,自噬在抗肿瘤免疫中呈现“双刃剑”效应,不同 T 细胞亚群对自噬的反应高度情境依赖。对效应 T 细胞而言,适度自噬支持功能,过度自噬促进衰竭[5] [20];对调节性 T 细胞而言,自噬是维持免疫抑制功能的保障[23] [24]。这种看似对立实则统一的特性,为针对不同情境设计差异化的治疗策略开辟了新的可能[8]。

第三,靶向自噬的精准调控策略正在成为肿瘤免疫治疗的新前沿。天然产物筛选(如葛根素靶向 Treg 线粒体代谢[24]、千金藤素阻断自噬流诱导 ICD [31])、纳米递送技术[32]以及代谢干预(如琥珀酸激活线粒体自噬增强 T 细胞干性[19])等多条路径,均显示出将自噬调控与免疫治疗协同增效的巨大潜力[6] [7] [30]。

然而,T 细胞自噬研究领域仍面临诸多挑战。一方面,自噬调控的“阈值效应”尚未被精确界定——从生理性自噬到病理性自噬过度的临界点在哪里?如何在不同的 TME 条件下实现对自噬强度的精准调控?[17]另一方面,T 细胞自噬研究中“混杂变量”的控制仍是一大难题。大部分自噬相关基因的全局性敲除或胸腺早期条件敲除模型难以区分自噬在胸腺发育阶段与在外周成熟 T 细胞中的功能差异[15]。条

件性、可诱导性自噬调控模型的应用需要进一步推广[23]。

展望未来, 单细胞分辨率下的 T 细胞自噬动态图谱构建、自噬翻译后修饰的时空特异性调控机制解析、以及基于生物标志物的患者分层治疗策略开发, 将成为推动该领域从基础走向临床的关键步骤[8][17]。随着对这些问题的逐步回答, 精准调控 T 淋巴细胞自噬有望成为肿瘤免疫治疗中独立而强大的武器, 在提升现有免疫治疗效果、拓展适应人群、逆转耐药乃至开发全新治疗模式方面发挥不可替代的作用[6][7][29]。

参考文献

- [1] Jalouli, M., Harrath, A.H., Al-Zharani, M. and Rahman, M.A. (2026) Autophagy Modulation in Cancer Immunotherapy, Emerging Molecular Targets and Drug Selection Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 2183. <https://doi.org/10.3390/ijms27052183>
- [2] Chryplewicz, A., Scotton, J., Tichet, M., Zomer, A., Shchors, K., Joyce, J.A., *et al.* (2022) Cancer Cell Autophagy, Reprogrammed Macrophages, and Remodeled Vasculature in Glioblastoma Triggers Tumor Immunity. *Cancer Cell*, **40**, 1111-1127.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.014>
- [3] de Souza, A.S.C., Gonçalves, L.B., Lepique, A.P. and de Araujo-Souza, P.S. (2020) The Role of Autophagy in Tumor Immunology—Complex Mechanisms That May Be Explored Therapeutically. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 603661. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.603661>
- [4] Duan, Z., Shi, Y., Lin, Q., Hamaï, A., Mehrpour, M. and Gong, C. (2022) Autophagy-Associated Immunogenic Modulation and Its Applications in Cancer Therapy. *Cells*, **11**, Article 2324. <https://doi.org/10.3390/cells11152324>
- [5] Xia, Y., Gao, B. and Zhang, X. (2022) Targeting Mitochondrial Quality Control of T Cells: Regulating the Immune Response in HCC. *Front Oncol*, **12**. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.993437>
- [6] Komatsu-Hirota, S., Tabata, K., Sou, Y., Kakuta, S., Sakamaki, J., Tsuchiya, H., *et al.* (2026) Phosphorylation Tunes P62 Condensates to Drive Autophagic Degradation of Ubiquitinated Proteins. *The EMBO Journal*, **45**, 4061-4093. <https://doi.org/10.1038/s44318-026-00785-1>
- [7] Levine, B. and Kroemer, G. (2019) Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective. *Cell*, **176**, 11-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.048>
- [8] Matsushita, M. and Moriwaki, M. (2026) Autophagy Modulates Immunogenic Cell Death in Cancer. *Cancers*, **18**, Article 205. <https://doi.org/10.3390/cancers18020205>
- [9] Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L. and Kroemer, G. (2017) Immunogenic Cell Death in Cancer and Infectious Disease. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 97-111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>
- [10] Deretic, V. (2021) Autophagy in Inflammation, Infection, and Immunometabolism. *Immunity*, **54**, 437-453. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.018>
- [11] Ma, Y., Galluzzi, L., Zitvogel, L. and Kroemer, G. (2013) Autophagy and Cellular Immune Responses. *Immunity*, **39**, 211-227. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.017>
- [12] Borsa, M., Lechuga-Vieco, A.V., Kayvanjoo, A.H., Jenkins, E., Yazicioglu, Y., Compeer, E.B., *et al.* (2025) Autophagy-Regulated Mitochondrial Inheritance Controls Early CD8⁺ T Cell Fate Commitment. *Nature Cell Biology*, **28**, 66-81. <https://doi.org/10.1038/s41556-025-01835-2>
- [13] Pizzimenti, C., Fiorentino, V., Ruggeri, C., Franchina, M., Ercoli, A., Tuccari, G., *et al.* (2024) Autophagy Involvement in Non-Neoplastic and Neoplastic Endometrial Pathology: The State of the Art with a Focus on Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12118. <https://doi.org/10.3390/ijms252212118>
- [14] Vardhana, S.A., Hwee, M.A., Berisa, M., Wells, D.K., Yost, K.E., King, B., *et al.* (2020) Impaired Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Limits the Self-Renewal of T Cells Exposed to Persistent Antigen. *Nature Immunology*, **21**, 1022-1033. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0725-2>
- [15] Plaza-Sirvent, C., Bessen, C., Bronietzki, A.W., Klages, K., Schuster, M., Huehn, J., *et al.* (2025) Loss of ATG5 Impairs CD4⁺ T Cell Activation and Promotes Anti-Tumor Responses. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1284391. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1284391>
- [16] Basurto-Olvera, P., Serrano, H. and Maldonado-Bernal, C. (2025) Regulatory T Cells in Cancer: From Immunosuppression to Therapeutic Targeting. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1703211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1703211>
- [17] Chen, J., Gao, S., Zhang, X., Li, N., Yu, Y., Wang, L., *et al.* (2025) Autophagy-Targeting Stapled Peptide Utilizes Macropinocytosis for Cell Entry to Potentiate Anti-Proliferative Autosis in Small-Cell Lung Cancer. *Pharmaceutics*, **17**,

- Article 1521. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17121521>
- [18] Kim, Y.J., Lee, H.H., Jung, T.Y., *et al.* (2026) The Roles of SQSTM1/p62 in Selective Autophagy and Oncogenic Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 2342. <https://doi.org/10.3390/ijms27052342>
 - [19] Ma, K., Cheng, H., Wang, L., Xiao, H., Liu, F., Yang, Y., *et al.* (2025) Succinate Preserves CD8+ T Cell Fitness to Augment Antitumor Immunity. *Immunity*, **58**, 2505-2523.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.07.017>
 - [20] Khezri, R. and Rusten, T.E. (2019) Autophagy and Tumorigenesis in Drosophila. In: Deng, W.M., Ed., *The Drosophila Model in Cancer*, Springer, 113-127. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23629-8_7
 - [21] Tian, L., Wu, Y., Choi, H., Yang, K. and Yu, X. (2023) Pim2 Negatively Regulates T-Cell Immune Responses through Modulating Autophagy. *The Journal of Immunology*, **210**, 148.11-148.11. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.210.suppl.148.11>
 - [22] Jeong, J., Choi, Y.J. and Lee, H.K. (2022) The Role of Autophagy in the Function of CD4+ T Cells and the Development of Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 860146. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860146>
 - [23] Feng, P., Yang, Q., Luo, L., Guan, Z., Fu, J., Zhao, M., *et al.* (2024) Vps34 Sustains Treg Cell Survival and Function via Regulating Intracellular Redox Homeostasis. *Cell Death & Differentiation*, **31**, 1519-1533. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01353-y>
 - [24] Li, Y., Song, Z., Ding, J., Zhou, Y., Huang, T., Qian, Q., *et al.* (2025) Puerarin Targets MIC19 to Suppress Mitochondrial Metabolism of Tumor-Infiltrating Tregs and Enhance Anti-Tumor Immunity. *Advanced Science*, **13**, e12793. <https://doi.org/10.1002/advs.202512793>
 - [25] Zhang, J., Chen, L., Xiong, F., Zhang, S., Huang, K., Zhang, Z., *et al.* (2019) Autophagy in Regulatory T Cells: A Double-Edged Sword in Disease Settings. *Molecular Immunology*, **109**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.004>
 - [26] Xia, A.L., Wang, X.C., Lu, Y.J., *et al.* (2024) Chimeric-Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy for Solid Tumors: Challenges and Opportunities. *Oncotarget*, **8**, 90521-90531. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19361>
 - [27] Carleton, G.A., Levesque, S., Zacharias, L.G., *et al.* (2025) Autophagy Disruption Primes CAR-T Cell Metabolism for Sustained Rejection of Ovarian Tumors. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.10.09.681473>
 - [28] Akhtar, A., Shakir, M., Ansari, M.S., Divya, Faizan, M.I., Chauhan, V., *et al.* (2025) Bioengineering the Metabolic Network of CAR T Cells with GLP-1 and Urolithin a Increases Persistence and Long-Term Anti-Tumor Activity. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article ID: 102021. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102021>
 - [29] De Mitri, F., Giansanti, M., Melaiu, O., Haas, D., Ebert, S., Tumino, N., *et al.* (2025) Correction: Inhibition of Autophagy Enhances the Antitumor Efficacy of T/CAR T Cell against Neuroblastoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03492-7>
 - [30] ALKhomeiri, N., Eljack, S. and Saber-Ayad, M.M. (2025) Perspectives of Targeting Autophagy as an Adjuvant to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Colorectal Cancer Treatment. *Cells*, **14**, Article 745. <https://doi.org/10.3390/cells14100745>
 - [31] Zhao, M., Nie, J., Ye, A., Liu, C., Li, X., Yang, Z., *et al.* (2025) Impaired Autophagy by Cepharanthine Induces Immunogenic Cell Death and Enhances Anti-PD-1 Response in MSS-Type Colorectal Cancer. *Oncogene*, **44**, 3171-3182. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03488-9>
 - [32] Ren, H., Deng, Z., Lu, S., Zhang, J., Liu, W. and Tan, J. (2026) Dual-Targeting Cuproptosis and Mitophagy via a Flavopiridol-Copper Nanoplatform Potentiates Immunotherapy against Uveal Melanoma. *Advanced Science*, **13**, e21183. <https://doi.org/10.1002/advs.202521183>