



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目: T 细胞免疫稳态在脑肿瘤中的研究进展
作者: 吴亚博, 许玉珉, 刘源, 闫化雨, 杨鑫, 刘诗雨, 刘畅
收稿日期: 2026-04-28
网络首发日期: 2026-06-16
引用格式: 吴亚博, 许玉珉, 刘源, 闫化雨, 杨鑫, 刘诗雨, 刘畅. T 细胞免疫稳态在脑肿瘤中的研究进展[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260616.1138.002>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

T 细胞免疫稳态在脑肿瘤中的研究进展

吴亚博^{1,2}, 许玉珉^{1,2,3}✉, 刘源^{1,2}, 闫化雨^{1,2}, 杨鑫^{1,2}, 刘诗雨^{1,2}, 刘畅^{1,2}

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病科, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; 3.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450046)

*通信作者 许玉珉 (1989—), 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合防治脑病研究。E-mail: xuyumin6688@163.com

摘要 脑肿瘤包括原发性脑肿瘤和转移性脑肿瘤, 是中枢神经系统领域中最具挑战性的疾病之一。作为人体免疫系统的重要组成部分, T 细胞免疫稳态与脑肿瘤之间的联系越来越受到关注。本综述简要介绍了不同种类 T 细胞的特征及免疫机制, 并重点总结了脑内 T 细胞免疫稳态与原发性脑肿瘤如胶质母细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤, 以及肺癌转移性脑肿瘤、乳腺癌转移性脑肿瘤的相关研究, 旨在揭示 T 细胞免疫稳态与脑肿瘤疾病进展之间的相互作用机制, 推动脑肿瘤病机阐释、临床治疗策略更新及相关药物开发。

关键词 脑肿瘤; T 细胞; 免疫; 原发性脑肿瘤; 转移性脑肿瘤

Research progress on T-cell immune homeostasis in brain tumors

WU Yabo^{1,2}, XU Yumin^{1,2,3}✉, LIU Yuan^{1,2}, YAN Huayu^{1,2}, YANG Xin^{1,2}, LIU Shiyu^{1,2}, LIU Chang^{1,2}

(1. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.; 2. the First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046; 3. Henan Province Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046)

Abstract Brain tumors, including primary brain tumors and metastatic brain tumors, are one of the most challenging diseases in the field of central nervous system. As an important component of the human immune system, the connection between T-cell immune homeostasis and brain tumors has been attracting increasing attention. This review briefly introduces the characteristics and immune mechanisms of different types of T cells, and focuses on summarizing the related research on T cell immune homeostasis in the brain and primary brain tumors such as glioblastoma, meningioma, medulloblastoma, pituitary adenoma, vestibular schwannoma, primary central nervous system lymphoma, as well as lung cancer metastatic brain tumors and breast cancer metastatic brain tumors. The aim is to reveal the interaction mechanism between T cell immune homeostasis and brain tumor disease progression, promote the elucidation of brain tumor pathogenesis, update clinical treatment strategies, and develop related drugs.

Key words brain tumors; T cells; immunity; primary brain tumor; metastatic brain tumor

脑肿瘤是中枢神经系统难治性疾病之一, 约占全部肿瘤发病率的 1.6%和死亡率的 2.5%, 且患者的中位生存期仅约 20 个月^[1]。尽管与其它常见肿瘤疾病相比, 脑肿瘤的发病率并不算高, 但一方面随着当前肿瘤患病人数持续攀升, 脑肿瘤的发病人数也不断升高; 另一方面由于脑肿瘤特别是脑恶性肿瘤的病理机制尚未完全揭示、治疗靶点仍不清晰、脑内存在血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 和肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 免疫抑制等特殊解剖与免疫学特征, 其临床干预疗效多不理想^[2,3]。因此, 深入研究脑肿瘤病理机制并寻找新的治疗靶点值得重视。

T 淋巴细胞 (简称 T 细胞) 主要负责识别、杀伤异常细胞 (如病毒感染细胞、肿瘤细胞等) 并调

收稿日期: 2026-04-28

基金项目: 河南省博士后基金项目 (HN2022083); 2025 年度河南省科技研发计划联合基金 (252301420107); 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ202302101); 2023 年度河南省卫生健康委国家中医药传承创新中心科研专项 (2023ZXZX1004)。

作者简介: 吴亚博 (2002—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治脑病研究。E-mail: zxy5yb@163.com

网络首发时间: 2026-06-16 13:49:37 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260616.1138.002>

控整体免疫反应，是人体适应性免疫系统的核心细胞类型^[4]。近年来，研究发现 T 细胞的免疫稳态失衡在肿瘤发病机制中起重要作用，越来越多的研究开始聚焦肿瘤领域 T 细胞免疫稳态的干预治疗^[5,6]。因此，本文综述了 T 细胞免疫稳态的相关作用机制及其免疫稳态在原发性或转移性脑肿瘤中的研究进展，以期推动脑肿瘤病机阐释、临床治疗策略更新及药物开发。

1 脑肿瘤概述

脑肿瘤又称颅内肿瘤，是指发生于颅腔内的神经系统肿瘤，可起源于脑组织、脑膜、神经、血管等颅内组织，或由身体其他部位的肿瘤转移而来。根据来源不同，脑肿瘤可分为原发性脑肿瘤和转移性脑肿瘤，其中原发性脑肿瘤包括胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme, GBM）、脑膜瘤、髓母细胞瘤（medulloblastoma, MB）、垂体腺瘤（pituitary adenoma, PA）、前庭神经鞘瘤（vestibular schwannoma, VS）、原发性中枢神经系统淋巴瘤（primary central nervous system lymphoma, PCNSL）等多种良性、恶性肿瘤，转移性脑肿瘤则多发于肺癌、乳腺癌^[7]。目前脑肿瘤多以手术切除为主要治疗手段，或配合放射、化学治疗，但由于肿瘤生长常浸润正常脑组织，完全切除难度大，且颅内手术易损伤脑内复杂的神经网络结构，导致神经功能障碍，加之放化疗的疗效有限、副作用较多，因而临床对行之有效的新型脑肿瘤疗法较为迫切。

2 脑内 T 细胞免疫机制

2.1 T 细胞分类及功能

T 细胞起源于骨髓淋巴样干细胞，在胸腺中发育成熟，是适应性免疫系统的核心组成部分，其主要介导细胞免疫，在抗感染、抗肿瘤免疫、移植排斥及自身免疫调控中发挥关键作用。成熟 T 细胞的细胞膜表面分化抗原（CD 分子）不同，如 CD3、CD4、CD8、CD28、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）、程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1, PD-1）、肿瘤坏死因子受体超家族成员 9（tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, 4-1BB）、CD25、CD45 等，且根据 T 细胞分化方向与生物学功能不同，可分为细胞毒性 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte, CTL）、辅助性 T 细胞（T helper cell, Th）、调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）和记忆 T 细胞（memory T cell, Tm）。

2.1.1 CTL

CTL 绝大多数为 CD8⁺ T 细胞，能识别靶细胞表面主要组织相容性复合体 I 类分子（major histocompatibility complex class I, MHC-I）提呈的内源性抗原肽，精准杀伤病毒感染细胞及肿瘤细胞等异常细胞。其作用机制主要通过释放穿孔素在靶细胞膜形成孔道，进而使颗粒酶进入胞内启动半胱天冬氨酸蛋白酶（cysteine-aspartic protease, Caspase）凋亡通路，或借助凋亡相关因子（factor-associated suicide, Fas）/Fas 配体（fas ligand, FasL）途径诱导靶细胞凋亡，且单个 CTL 通过 Fas/FasL 途径可在自身不受损伤的情况下连续杀伤多个靶细胞^[8]。此外，活化后的 CTL 不仅能分泌干扰素- γ （interferon- γ , IFN- γ ）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- α 等细胞因子发挥抑制病原体增殖、增强局部免疫应答的作用，而且部分活化细胞还可分化为记忆性 CD8⁺ T 细胞，提供长期免疫保护。在 TME 中，CTL 还是发挥核心抗肿瘤效应的关键细胞，但其易受 TME 免疫抑制的影响而耗竭，丧失或减弱抗肿瘤免疫应答效应，从而导致肿瘤细胞逃避免疫攻击并迅速生长。

2.1.2 Th

Th 几乎均为 CD4⁺ T 细胞，能在 MHC-II 提呈的外源性抗原肽刺激下分化为 1 型辅助性 T 细胞（T helper cell 1, Th1）、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cell, Tfh）等功能亚群参与调控 CD8⁺ T 细胞、巨噬细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞等的免疫应答。其中，Th1 细胞以分泌 IFN- γ 、白细胞介素（interleukin, IL）-2、TNF 为特征，主导细胞免疫并增强 CD8⁺ CTL 功能，在抗肿瘤免疫中发挥关键作用；Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-5 等细胞因子，主要介导体液免疫与过敏反应，还可抑制 Th1/CTL 的抗肿瘤效应，常与肿瘤免疫抑制相关；Th17 细胞主要通过产生 IL-17 家族

细胞因子驱动炎症反应,在肿瘤中呈现促炎与促瘤的双重效应;Tfh 细胞定位于淋巴滤泡,能通过分泌 IL-21 等细胞因子调控 B 淋巴细胞活化与抗体产生,参与适应性体液免疫应答^[9]。

2.1.3 Treg

叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, Foxp3) 被公认为是 Treg 的谱系特异性主控转录因子,其表达与否是鉴定 Treg 的“金标准”。经典 Treg 主要为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T 细胞,具有免疫抑制功能,能维持免疫耐受、防止自身免疫,但其又在 TME 中强烈抑制抗肿瘤免疫反应,是肿瘤免疫逃逸的关键。生理情况下,Treg 的免疫抑制机制主要通过分泌 IL-10、转化生长因子- β 、IL-35 等抑制性细胞因子、细胞直接接触抑制以及与效应 T 细胞竞争性耗竭 IL-2 等方式,广泛抑制 CD4⁺或 CD8⁺效应 T 细胞、NK 细胞及抗原提呈细胞的活化与功能,从而控制过度炎症反应、维持自身免疫耐受^[10,11]。然而,在 TME 中,Treg 大量浸润并形成显著的免疫抑制网络,可显著削弱 CD8⁺ CTL 与 Th1 细胞介导的抗肿瘤免疫应答,促进肿瘤免疫逃逸,进而降低免疫治疗疗效,并与患者不良预后密切相关。

2.1.4 Tm

Tm 可由 CD4⁺或 CD8⁺效应 T 细胞活化后进一步分化形成,是一类长寿命、强应答的 T 细胞亚群,正常处于静息状态,直到再次遇到相同抗原入侵时会产生快速而强烈的免疫应答,是介导长期免疫记忆与快速免疫应答的重要细胞。根据表型与定位,Tm 可分为中枢记忆 T 细胞、效应记忆 T 细胞及组织驻留记忆 T 细胞 (tissue-resident memory T cell, TRM),参与全身免疫应答、快速效应反应与局部免疫防御,也是疫苗发挥长效保护作用的重要细胞学基础。

2.2 脑内 T 细胞免疫稳态

大脑历来被认为是一个“免疫豁免”区域,在生理状态下,脑内 T 细胞是以 CD8⁺ TRM 为主,CD4⁺ TRM 及 Treg 数量相对较少,且脑内 T 细胞多位于脑膜、脉络丛与脑脊液等部位,脑实质内罕见^[12,13]。值得注意的是,YOSHIDA 等^[14]在小鼠和人类模型研究中证实脑实质内特定核团—穹窿下器官 (subfornical organ, SFO) 是经典 CD4⁺ T 细胞的驻留部位,且这些驻留 T 细胞不仅在解剖分布上集中于脑实质内 SFO 区域,它们的转录组与功能特征也显著区别于脑膜 T 细胞,还能高表达组织驻留标志物 (如 CXCR6 趋化因子受体 6),并稳定分泌 IFN- γ ,在维持中枢神经系统稳态、调节摄食/饮水相关行为及适应性生理反应中发挥关键作用。进一步研究表明,SFO 中的驻留 T 细胞主要来源于胃肠道与脂肪组织,通过循环系统迁移定植于脑内,并参与构建“肠-脂肪-脑”免疫轴,这一发现否定了“健康脑实质基本不存在 T 细胞”的传统认知,明确特定 CD4⁺ T 细胞亚群可在无炎症或病理状态下生理性驻留于脑实质特定区域^[14,15]。由此可知,长期以来被认为与外周免疫系统相互隔绝的大脑,其在全身免疫网络中承担的作用被显著低估。

由于脑内 T 细胞的重要性与特殊性,其在中枢神经系统稳态与疾病中扮演着复杂而关键的角色。一方面,脑内 T 细胞参与免疫监视,负责维持中枢神经系统的稳态,还通过分泌 IFN- γ 等细胞因子参与神经胶质调控、神经保护及行为适应等。另一方面,脑内 T 细胞通过塑造抑制性免疫微环境以维持脑内免疫低反应性,进而限制自身对健康细胞的损伤并预防自身免疫性疾病发生^[16]。而当脑肿瘤发生时,患者脑内 T 细胞免疫稳态往往处于失衡状态,表现为 TME 免疫抑制过度,导致 T 细胞抗肿瘤免疫反应减弱,从而加速脑肿瘤进展。脑膜淋巴系统的主要功能结构为脑膜淋巴管 (meningeal lymphatic vessels, MLVs),是存在于中枢神经系统内由淋巴管内皮细胞构成的管道网络,能通过大脑硬脑膜-颈淋巴结 (cervical lymph nodes, CLNs) 产生交互作用,主要负责脑脊液引流、废物清除与中枢免疫监视等^[17]。值得注意的是,T 细胞可通过 MLVs 完成脑内与外周免疫系统的物质交换与免疫循环,且在肿瘤应激刺激下,MLVs 还能调节 T 细胞的免疫应答,是维持脑内 T 细胞免疫稳态的重要作用机制之一。T 细胞耗竭指在慢性抗原持续刺激 (如慢性病毒感染、TME 形成) 下,以 CD8⁺ CTL 为主的 T 细胞发生效应子功能受损、增殖潜力降低、抑制性受体 (inhibitory receptors, IRs) 如 CTLA-4、PD-1、4-1BB 等表达增加及细胞编程改变等变化,逐渐丧失免疫效应的过程^[18]。尽管 T 细胞耗竭有助于抑制自身免疫性疾病中异常 T 细胞造成的损伤,但它也会限制细胞对持续感染和肿瘤的

反应能力,从而导致肿瘤等疾病进展。此外, Treg 在维持脑内免疫抑制及与 T 细胞各亚群之间相互作用中发挥重要作用,其稳态失衡更容易促进肿瘤细胞的增殖和迁移,显著加速肿瘤恶化进展^[19,20]。综上可知, T 细胞各亚群间的免疫稳态深刻影响着脑肿瘤 TME 的免疫格局及抗肿瘤免疫效应,对维持正常脑功能至关重要(图 1)。

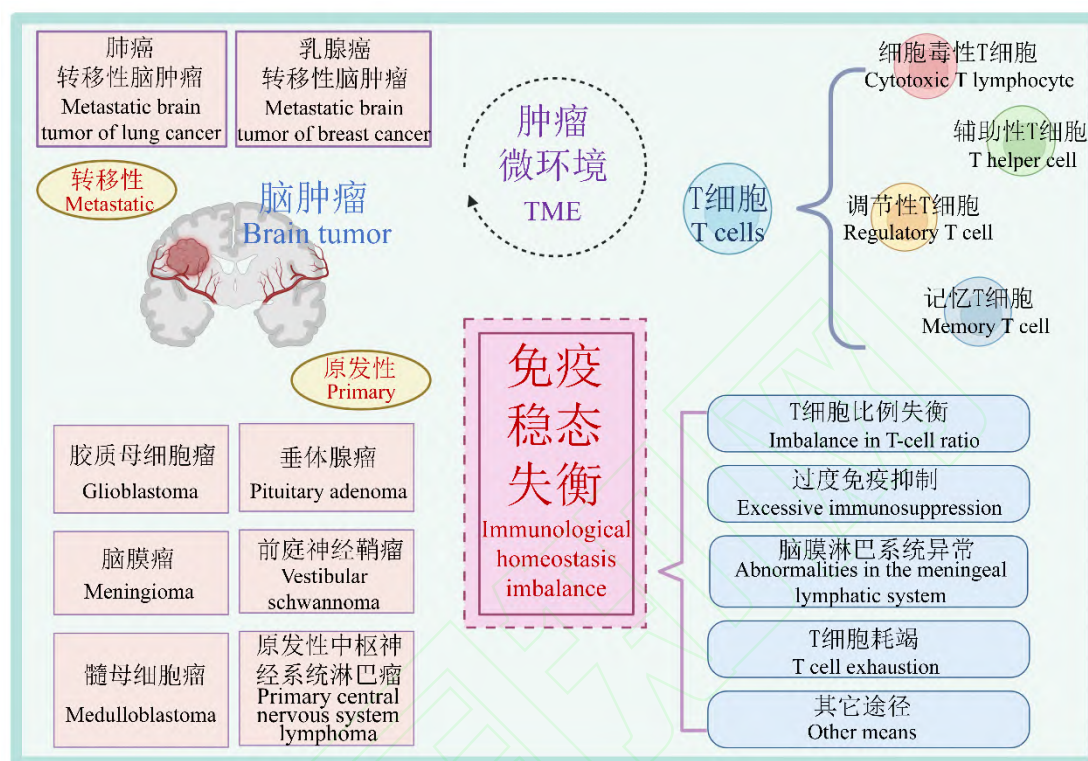


图 1 T 细胞免疫与脑肿瘤的关系
Figure 1 Relationship between T-cell immunity and brain tumors

3 T 细胞免疫稳态与脑肿瘤

3.1 原发性脑肿瘤

3.1.1 GBM

GBM 是恶性程度最高的胶质瘤,属于 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中的 IV 级肿瘤,死亡率极高,且目前尚无根治手段。研究表明,GBM 的 TME 中 T 细胞免疫稳态出现异常,具体可能是通过 GBM 衍生因子、上调 IRs (亦称免疫检查点分子) 等途径介导 T 细胞抑制所导致的,且 GBM 微环境中不同的 T 细胞亚群均受到了影响,如 $CD8^+$ T 细胞抑制且耗竭、Th1/Th2 比例失衡、大量 Tregs 浸润等,共同提示 GBM 中 T 细胞稳态失调^[21,22]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 是 T 细胞表面的一种免疫检查点分子,而 HLA-B 相关转录本 3 (HLA-B-associated transcript 3, BAT3) 能结合 TIM-3,从而阻止过度免疫抑制。研究显示,与来自健康供体相比,GBM 患者体内活化 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞表面 TIM-3 显著升高,但 BAT3 表达降低^[23],这表明 GBM 介导 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的免疫抑制至少部分是由于 TIM-3 和 BAT3 表达稳态失调所引起的。同样,淋巴细胞激活基因 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG3) 也是一种免疫检查点分子,能促进 T 细胞耗竭并帮助肿瘤逃避免疫监视。HUANG 等^[24]研究发现,在复发 GBM 患者中,肿瘤浸润 T 细胞耗竭程度更高,进一步研究显示,LAG3 是复发性 GBM 中 T 细胞耗竭的关键驱动因子,并可能在 GBM 复发过程中发挥重要作用。

此外,肿瘤细胞能利用免疫逃逸机制上调程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-

L1) 的表达并通过与 PD-1 结合以抑制效应 T 细胞, 这使得 PD-L1 成为实体瘤的可靠、通用靶点。研究人员以人源化抗 PD-L1 单克隆抗体为靶向基础, 构建了一种新型 PD-L1 嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR), 命名为 MC9999, 并基于该 CAR 开发了抗 PD-1/PD-L1 的 CAR-T 细胞疗法。进一步实验表明, 经静脉输注 MC9999 CAR-T 细胞可跨越 BBB 并通过同时靶向肿瘤细胞和免疫抑制细胞有效清除实验小鼠脑内异种移植的 LN229 细胞系 GBM, 且实验还使用 GBM 患者来源的 MC9999 CAR-T 细胞验证了 MC9999 的抗肿瘤作用^[25], 这些发现证实 MC9999 CAR-T 细胞免疫疗法在针对 GBM 等实体瘤中的潜力。值得关注的是, MEI 等^[26]发现了一种独特的单核细胞来源的肿瘤相关巨噬细胞亚群, 该亚群能高表达免疫抑制基因 *SIGLEC9* 编码蛋白唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 9 (sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 9, Siglec-9), 并优先在抗 PD-1/PD-L1 治疗无应答者中积累。随后, 动物实验证实敲除小鼠同源基因 *Siglece* 能通过抗原呈递、分泌趋化因子和共刺激因子相互作用直接激活 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞以增强 T 细胞免疫应答, 且与抗 PD-1/PD-L1 疗法产生协同作用, 显著抑制 GBM 模型小鼠肿瘤生长并延长其生存期^[26]。进一步研究显示, Siglec-9 可能是巨噬细胞上的一种免疫检查点分子, 且靶向 Siglec-9 能协同 PD-1/PD-L1 免疫疗法增强抗 GBM 的疗效。这些研究结果表明 GBM 能通过破坏脑内 T 细胞稳态平衡来介导抑制性 TME, 这可能是 GBM 恶化进展的重要原因之一, 同时靶向 T 细胞的免疫策略初显疗效。

3.1.2 脑膜瘤

脑膜瘤起源于蛛网膜帽状细胞, 大部分病理学表现为良性, 是成人最常见脑肿瘤之一, 按 WHO 中枢神经系统肿瘤分类可分为 I~III 级。脑膜瘤 TME 中免疫浸润以髓系细胞 (如肿瘤相关巨噬细胞) 为主导, 而 T 细胞相对稀少, 单细胞分析结果进一步显示, 脑膜瘤中 T 细胞比例显著低于外周血, 而脑膜组织 T 细胞则呈现出介于两者之间的免疫谱^[27]。这一现象表明脑膜瘤 T 细胞的免疫稳态可能处于失衡状态, 并影响 TME 异常。神经纤维瘤病 2 型 (neurofibromatosis type 2, NF2) 基因失活会驱动脑膜瘤发生, WANG 等^[28]在敲低 NF2 相关脑膜瘤细胞中 *PD-L1* 基因后, 观察到肿瘤细胞增殖被显著抑制, 凋亡率也升高。且当 T 细胞与小分子干扰 RNA 靶向程序性死亡配体 1 (small interfering RNA targeting programmed death-ligand 1, siPD-L1) 转染的 NF2 相关脑膜瘤细胞共培养时, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表面活化标志物 CD69 的表达部分被逆转升高, CD8⁺ T 细胞杀死 siPD-L1 转染肿瘤细胞的能力部分恢复。此外, 该研究还发现磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路参与调控 PD-L1 表达, 抗 PD-L1 抗体联合 mTOR 抑制剂可能在抗肿瘤免疫中发挥协同作用, 从而抑制肿瘤细胞增殖。

值得注意的是, 间皮素是一种包括脑膜瘤在内的多种中胚层来源实体瘤中过表达的糖蛋白, RAMAPRIYAN 等^[29]研究表明间皮素特异性 CAR-T 细胞在体外实验中表现出强大的细胞毒性、T 细胞活化和细胞因子分泌, 有效清除了患者源性类器官型肿瘤球状体; 且在人源异种移植的脑膜瘤小鼠模型中, 间皮素 CAR-T 细胞治疗产生了显著的肿瘤消退和生存期延长。这一研究表明间皮素作为脑膜瘤的潜在 CAR-T 细胞治疗靶点, 显示出确切的临床前疗效。与此类似, 纽约食管鳞状细胞癌抗原 1 (New York esophageal squamous cell carcinoma 1, NY-ESO-1) 在恶性脑膜瘤中高度表达, 研究表明, 靶向 NY-ESO-1 的 T 细胞受体转导 T 细胞 (TCR-T) 在体外实验中可诱导恶性脑膜瘤细胞溶解, 其疗效与 NY-ESO-1 表达相关, 这显示出靶向 NY-ESO-1 的 T 细胞免疫疗法在治疗恶性脑膜瘤中的优势^[30]。*POLE* 基因是编码 DNA 聚合酶 ϵ 催化亚基的核心基因, 直接决定 DNA 复制的高保真性与基因组稳定性。研究显示, 突变型 *POLE* 与脑膜瘤患者 CD8⁺ T 细胞浸润增加和生存期延长存在关联, 这表明 *POLE* 基因突变可能通过介导新抗原呈现增加, 从而增强 CD8⁺ T 细胞诱导的肿瘤细胞凋亡^[31]。另外, 有研究证实 *MDK* 是脑膜瘤复发相关亚群的关键基因, 高 *MDK* 表达的脑膜瘤患者表现出 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润减少, 导致 T 细胞免疫稳态破坏、免疫抑制增强, 进而加速脑膜瘤进展^[32], 表明靶向 *MDK* 可能是脑膜瘤的潜在治疗手段。以上研究表明脑膜瘤中存在 T 细胞稳态失衡, 且靶向脑膜瘤 T 细胞的疗法在动物实验中得到初步验证。

3.1.3 MB

MB 起源于小脑早期神经祖细胞，是儿童期最常见的恶性原发性脑肿瘤，属于 WHO IV 级胚胎性肿瘤。MB 具有低突变负荷、免疫细胞浸润有限及免疫微环境抑制等特点^[33]，研究人员采用组织微阵列多重免疫荧光染色技术评估了 249 例原发性 MB 患儿肿瘤样本中 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、巨噬细胞和免疫检查点的密度，并探讨了免疫细胞密度与生存结局之间的潜在关系。结果显示 CD4⁺ T 细胞高度浸润提示预后良好；而 M2 型巨噬细胞、NK 细胞、B 细胞高度浸润且 CTLA-4 高表达则与预后不良相关^[34]。与此相同，另一项纳入 72 例 MB 患者的研究也证实 CD4⁺ T 细胞数量增加与 MB 患者的良好预后表现成正相关^[35]。值得关注的是，ABDEL FATTAH 等^[36]研究发现 YAP1 缺失显著延长了雄性而非雌性音猬因子（sonic hedgehog, SHH）信号激活型 MB 模型的生存期，机制上可能与 YAP1 激活免疫检查点分子 CD276 表达以介导雄性 CD8⁺ T 细胞抑制有关。这项研究提供了 YAP1 和 CD276 在 MB 免疫抑制中具有性别偏向功能的证据，并强调了生物性别在癌症免疫稳态调节中重要作用。

近年来，越来越多的研究表明，CAR-T 细胞疗法在 MB 治疗领域具有很大应用潜力^[33]。丝氨酸-亮氨酸-亮氨酸（serine-leucine-leucine, SLL）是黑色素瘤优先表达抗原（preferentially expressed antigen in melanoma, PRAME）蛋白上的人类白细胞抗原-A*02（human leukocyte antigen-A*02, HLA-A*02）限制性抗原肽，能被 HLA-A*02 分子呈递在肿瘤细胞表面。研究表明，PRAME 在 MB 患者活检组织中广泛表达，且其高表达与较差的总生存期相关，而靶向 PRAME 抗原 SLL 表位的 TCR-T 细胞（SLL TCR-T 细胞）能够有效杀伤 HLA-A*02⁺ DAOY 人 MB 细胞系细胞以及原代 HLA-A*02⁺ MB 细胞，并在 MB 原位小鼠模型中控制了肿瘤的生长^[37]。此外，为防止意外的 T 细胞相关毒性，研究人员将诱导型 *Caspase-9* 基因与 SLL TCR 融合，这种安全开关能够迅速清除基因修饰的 T 细胞，显示出更好的 MB 治疗潜力^[37]。与此同时，CICCONE 等^[38]使用包含 iC9 的 CAR-GD2.CD28.4-1BB ζ （CAR.GD2）-T 细胞靶向二唾液酸神经节苷脂 GD2 阳性 MB 细胞，结果显示，在 MB 原位小鼠模型中，静脉注射 CAR-GD2-T 细胞可显著控制肿瘤生长，延长治疗小鼠的总体生存期。这些研究结果显示 T 细胞对 MB 疾病进展的重要影响，以及靶向干预 T 细胞治疗 MB 的有益性。

3.1.4 PA

PA 是起源于腺垂体的良性神经内分泌肿瘤，为鞍区最常见的肿瘤，多为 WHO I 级，可分为功能性（如泌乳素型、生长激素型）和无功能性垂体腺瘤。前者可异常分泌激素，引发闭经泌乳、肢端肥大、库欣综合征等内分泌紊乱症状；后者常因体积增大压迫视神经、正常垂体组织，导致视力下降、视野缺损及垂体功能减退。依据 WHO 2022 分类标准，新的命名体系将垂体腺瘤更新为垂体神经内分泌肿瘤（pituitary neuroendocrine tumors, PitNETs），以更准确反映其神经内分泌细胞起源及从惰性生长至侵袭性、转移性病变的广谱异质性生物学行为。

研究表明，功能性 PitNETs 富含 T 细胞，并高表达免疫抑制分子 CD38、PD-1 和 PD-L1，且在基于功能性 PitNETs 患者来源的原代培养细胞中，PD-1 阻断疗法与肿瘤靶向治疗相结合，可诱导肿瘤细胞周期阻滞、促进肿瘤细胞凋亡^[39]。此外，基于 117 例 PitNETs 样本基因表达谱的无监督分层聚类分析结果，研究人员成功鉴定出 3 种不同的 PitNETs 分子亚型。进一步的免疫谱分析揭示了每种亚型的独特模式：I 组树突状细胞数量较高，CD8⁺ T 细胞数量较少；II 组单核细胞和巨噬细胞数量较多；III 组 T 细胞水平升高，表明 PitNETs 不同亚型间存在明显免疫浸润差异^[40]。与此同时，MEI 等^[41]采用免疫组织化学方法评估了 72 例 PitNETs 中免疫调节标志物表达及淋巴细胞浸润、巨噬细胞浸润和血管生成情况，结果表明，免疫细胞浸润水平和免疫抑制检查点分子表达水平与 PitNETs 的功能状态有关，且功能性肿瘤可能具有特别强的免疫抑制性微环境。这些研究表明 PA 中存在着复杂的 T 细胞免疫微环境，可能与其发病或进展有关。

3.1.5 VS

VS 又称听神经瘤，是起源于前庭神经施万细胞的良性颅内肿瘤，早期表现多以单侧听力下降、耳鸣及平衡障碍为主。NF2 相关神经鞘瘤病（NF2-related schwannomatosis, NF2-SWN）是一种遗传易感性综合征，其特征为双侧 VS 的发生。然而，尽管单侧 VS 多散发于非 NF2-SWN 患者，但现有

研究发现 *NF2-SWN* 和单侧散发性 VS 在信号通路、基因表达、细胞类型丰度等方面均无显著差异, 两者的肿瘤免疫微环境具有很强的相似性^[42]。神经鞘瘤中存在安东尼 A 型 (antoni type A, Antoni A) 和安东尼 B 型 (antoni type B, Antoni B) 两种典型组织区域, 一项针对 *NF2-SWN* 患者临床标注 VS 样本的研究结果表明, 在 Antoni A 区, T 细胞与肿瘤相关巨噬细胞的共定位似乎限制了 T 细胞与致瘤性 Schwann 细胞的相互作用。而在 Antoni B 区, 上述空间格局发生改变, T 细胞可与 PD-L1⁺ Schwann 细胞发生相互作用^[43]。这显示出 *NF2-SWN* 中 T 细胞调控的微环境依赖性模式, 表明 T 细胞免疫疗法可能是 VS 的潜在治疗策略。

与此同时, 另一项研究发现, *NF2-SWN* 分为免疫富集型和免疫耗竭型两个亚组, 且前者预后显著优于后者, 同样提示免疫治疗在 VS 中的潜力^[44]。有趣的是, 与脑膜瘤相比, VS 的 TME 中免疫细胞的占比更大, 并且包含更多的替代激活巨噬细胞。然而, 这些替代激活巨噬细胞以及其他免疫细胞亚型 (如 CD8⁺ T 细胞和经典激活巨噬细胞) 在 VS 中的活性可能低于脑膜瘤^[45]。此外, 由于不同 VS 的进展速度存在较大差异, 研究人员采用多重免疫荧光技术对 17 例仅接受次全切除术治疗的散发性 VS 患者标本进行免疫微环境特征分析。转录组分析结果显示, 与进展缓慢或无进展型 VS 相比, 快速进展型 VS 中 CD4⁺、CD8⁺、CD20⁺和 CD68⁺免疫细胞显著富集, 但同时 RNA 数据显示出其抗病毒先天免疫反应上调及 T 细胞衰老, 这表明尽管存在丰富的适应性免疫反应, 但 T 细胞免疫衰老可能与 VS 的快速进展相关, 病毒感染也可能是驱动因素^[46]。综上可知, VS 的 TME 中 T 细胞稳态异常, 可能是治疗 VS 的潜在靶点。

3.1.6 PCNSL

PCNSL 是一种少见的高度恶性非霍奇金淋巴瘤, 多为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 其在人免疫缺陷病毒感染人群中的发病率显著高于正常人群。研究表明, PCNSL 的 TME 中免疫细胞浸润数量明显较低, 且免疫检查点分子过度表达, 进而形成免疫抑制性 TME^[47]。在另一项研究中, 研究人员发现 PCNSL 中恶性 B 细胞簇在转录水平与空间分布上存在肿瘤内异质性, 同时还观察到 T 细胞耗竭相关标志物显著表达, 且这些标志物与高度恶性的 B 细胞簇共定位^[48], 提示靶向 T 细胞耗竭的免疫疗法可能是 PCNSL 的潜在治疗方案。CHOQUET 等^[49]通过一项回顾性研究发现纳入的 CAR-T 细胞治疗组的疗效终点显著优于对照组 (中位无进展生存期: 3 个月; 中位总生存期: 4.7 个月; $P < 0.001$), 证实 CAR-T 细胞在治疗复发性 PCNSL 方面的显著疗效, 且具有一定耐受性。

富马酸二甲氨基米舍利内酯 (dimethylaminomichelolide fumarate, ACT001) 能够穿过 BBB 并作用于中枢神经系统, 体外实验表明, ACT001 能抑制 PCNSL 细胞增殖并诱导其凋亡, 还能显著抑制 PD-1/PD-L1 的表达并恢复 T 细胞功能, 从而阻止肿瘤细胞的免疫逃逸。非肥胖糖尿病重症联合免疫缺陷 γ 链小鼠 (NOD scid gamma mouse, NSG) 是 PCNSL 体内研究的常用宿主, 进一步的体内实验证实, ACT001 与 T 细胞联合输注可有效抑制 NSG 小鼠中 PCNSL 肿瘤的生长^[50]。值得注意的是, 研究发现较高的副拟杆菌水平与 PCNSL 患者脑脊液中 CD8⁺ T 细胞浸润增强相关, 提示 PCNSL 患者肠道菌群与免疫稳态之间可能存在联系^[51]。此外, 研究发现 PCNSL 模型小鼠中巨噬细胞和小胶质细胞对于抗肿瘤免疫至关重要, 能够通过显著增强 T 细胞 PD-1 免疫检查点阻断疗法抑制免疫逃避, 尤其是在肿瘤细胞保留 MHC-I 类分子表达的情况下^[52]。这体现了巨噬细胞和 T 细胞在免疫治疗中的相互作用, 可能对 PCNSL 免疫治疗策略带来新启发。以上研究结果表明, PCNSL 中 T 细胞稳态失衡, 会形成免疫抑制性 TME, 进一步加剧肿瘤恶化, 而靶向 T 细胞的免疫疗法显示出一定治疗潜力。

3.2 转移性脑肿瘤

3.2.1 肺癌

肺癌, 全称原发性支气管肺癌, 是起源于支气管黏膜或腺体的最常见肺部原发性恶性肿瘤, 按组织病理学分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 两大类。其中, NSCLC 占肺癌患者的大多数, 包括肺腺癌、肺鳞癌、大细胞癌等, 而 SCLC 占比虽不足 1/5, 但生长快、转移早, 恶性度极高。转移性脑肿瘤是 NSCLC 患者的常见并发症, 有研究表明, 肺癌可以通过系统性诱导 T 细胞稳态失调, 对抗潜在的肿瘤免疫应答^[53], 这可

能是肺癌进展及脑转移的重要原因之一。与此相关, 研究人员通过研究分析 NSCLC 脑转移患者的生物样本得出, 与 NSCLC 原发肿瘤灶相比, 转移性脑肿瘤中 $CD8^+$ T 细胞浸润较少, 表明脑转移瘤中存在免疫抑制微环境。进一步研究发现反应性星形胶质细胞和肿瘤相关巨噬细胞在 NSCLC 脑转移中至关重要, 并在促进肿瘤进展和免疫逃逸中发挥一定作用^[54]。

与此同时, 研究发现针对 PD-1/PD-L1 的免疫疗法在 NSCLC 脑转移的治疗中发挥积极作用, 而来源于原发肿瘤和深部 CLNs 的活化 CTL 向颅内迁移的环节对于该免疫疗法的疗效至关重要, 且研究人员还发现这种迁移是由 $IFN-\gamma$ 驱动的^[55]。同样地, 靶向免疫检查点分子 B7 同源蛋白 3 (B7-homolog 3, B7-H3) 的 CAR (B7-H3.CAR) -T 细胞在体外对肿瘤细胞系和肺癌类器官均表现出抗肿瘤活性, 且在原位和转移性 NSCLC 异种移植模型中也观察到了类似的体内抗肿瘤活性。进一步研究表明, B7-H3.CAR-T 细胞中 C-C 趋化因子受体 2b 型 (C-C chemokine receptor type 2b, CCR2b) 的共表达显著提高了其穿过 BBB 的能力, 从而增强了其对转移性脑肿瘤病灶的抗肿瘤活性。这些发现表明, 通过 CCR2b 共表达增强 T 细胞趋化性, 有望提高脑转移实体瘤患者过继性 T 细胞疗法的疗效^[56]。此外, 为了探究 T 细胞在大脑保护性免疫抑制与肿瘤导向性免疫激活之间可能产生的组织特异性冲突中的潜在作用, 研究人员对原发性或转移性脑肿瘤患者的 T 细胞进行多组学分析, 结果表明最显著的差异出现在转移性脑肿瘤患者亚组中, 特征是 $CD39^+$ 潜在肿瘤反应性 T (potentially tumor-reactive T, pTRT) 细胞的积累。而且在该亚组中, pTRT 细胞的丰度与原发性肺癌相当, 而其他所有脑肿瘤的 pTRT 细胞水平较低, 与原发性乳腺癌相似^[57]。这表明 T 细胞免疫应答在转移性脑肿瘤不同亚组间的异质性, 可能为免疫治疗的分层提供信息。以上研究结果表明肺癌转移性脑肿瘤的 T 细胞免疫稳态环境存在异常, 可能是肿瘤发生转移及进展的原因之一, 而靶向 T 细胞的免疫疗法具有较大治疗潜力。

3.2.2 乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 起源于乳腺上皮细胞, 具有高度异质性, 易发生局部侵袭与远处转移。其中, 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 表达与否是影响乳腺癌恶性程度与多发转移的关键因素。已知乳腺癌脑转移高发于 ER 阴性 (ER^-) 的患者, MUSTAFA 等^[58]通过比较发生脑转移和脑外其它器官转移的 ER^- 原发乳腺癌患者基因表达谱之间的差异, 发现 T 细胞可能促进乳腺癌脑转移的形成。进一步研究表明, T 细胞能通过诱导鸟苷酸结合蛋白 1 (guanylate-binding protein 1, GBP1) 表达, 从而提高乳腺癌细胞穿越 BBB 的能力, 促使乳腺癌细胞向脑内转移。与之相关的是, PEDROSA 等^[59]研究证实, $CD8^+$ T 细胞对乳腺癌细胞脑转移表现出最强的相关作用, 主要通过分泌 $IFN-\gamma$ 激活肿瘤细胞 JAK 激酶-信号转导与转录激活因子 1 通路并诱导 GBP1 高表达, 进而显著增强肿瘤细胞跨 BBB 迁移与颅内定植能力, 且研究人员利用乳腺癌患者的基因表达数据验证了这些发现。WISCHNEWSKI 等^[60]在研究乳腺癌-脑肿瘤转移时发现 $CD8^+$ T 细胞在乳腺原发癌灶中表现出杀伤肿瘤活性, 但对同源乳腺癌细胞转移的脑肿瘤毒性却受到局部抑制, 进一步的转录组分析与功能研究证实, 中性粒细胞及髓样细胞表达触发受体 2 介导脑内局部 T 细胞免疫抑制是造成这一差异的关键因素。

CT/荧光双模态成像显示, 通过脑池内注射 α -磷脂纳米探针 (α -phospholipid nanoparticles, α -PLNPs) 可有效标记并长距离追踪从 MLVs 到外周引流 CLNs 的脑膜淋巴通路。有趣的是, 通过颈部皮下注射 α -PLNPs 也可成功标记从 CLNs 到 MLVs 的反向通路, 从而实现将免疫调节剂无创递送至脑膜淋巴系统。基于此, 研究人员用携带蜂毒肽的 α -M-PLNPs 来调控脑膜淋巴逆向通路, 通过激活乳腺癌脑转移模型小鼠 CLNs 中的抗原呈递细胞并促进 $CD8^+$ T 细胞向转移性脑肿瘤的迁移, 有效抑制了乳腺癌脑转移进展, 并延长了小鼠的生存期^[61]。这项研究凸显了脑膜淋巴逆向通路在转移性脑肿瘤免疫治疗中的潜力, 该通路有望成为一种无需通过 BBB 递送药物的新型中枢神经系统疾病治疗策略。同样地, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 在 ER^- 、 PR^- 、 $HER2^-$ 的三阴性乳腺癌脑转移 (triple-negative breast cancer brain metastasis, TNBC-BM) 细胞模型中表达升高。

为此, 研究人员设计了 EGFR806 CAR-T 细胞构建体, 该构建体是第二代抗 EGFR CAR-T 细胞, 包含临床相关的 806 号单克隆抗体肿瘤特异性单链可变区片段、胞内 4-1BB 共刺激结构域和白细胞分化抗原 3 ζ 链。实验证实, EGFR806 CAR-T 细胞治疗有效清除了 TNBC-BM 小鼠的转移性脑肿瘤, 并延长了实验小鼠的生存期, 且在目前针对原发性脑肿瘤患者的临床试验中未观察到明显的毒性^[62], 提示 EGFR806 CAR-T 细胞在 TNBC-BM 治疗中的应用潜力。此外, 有研究表明 *BOC*、*SPOCK2* 和 *GJD3* 基因的过表达可能与乳腺癌脑转移相关, 但仍需进一步研究以确定它们的具体功能及其作为脑转移生物标志物的潜在价值^[63]。这些研究表明 T 细胞在乳腺癌脑转移中可能发挥重要作用, 且针对 T 细胞的靶向免疫治疗在动物模型中得到初步验证。

4 总结

本综述基于脑肿瘤的异常免疫微环境, 聚焦脑内 T 细胞免疫机制, 系统介绍了各类 T 细胞免疫功能及脑内 T 细胞免疫稳态现状, 并重点阐述了原发性脑肿瘤 (GBM、脑膜瘤、MB、PA、VS、PCNSL) 和转移性脑肿瘤 (肺癌、乳腺癌) 中存在的 T 细胞免疫稳态失衡及靶向 T 细胞免疫疗法的相关研究进展, 旨在强调 T 细胞免疫稳态在脑肿瘤发病及进展中的重要作用、推动脑肿瘤相关免疫疗法研究及临床药物开发。然而, 本文仍存在一些不足之处: (1) T 细胞种类复杂、功能多样且具有交叉性, 因而其命名与分类尚不统一, 阻碍了目前对 T 细胞效应机制的深入研究。(2) 动物和细胞实验并不能完全替代真实人体研究和临床试验, 后续还需要更高级别的临床研究证据支持。(3) 脑肿瘤存在高度异质性, 免疫治疗策略与实验结果仍需更多肿瘤样本及不同亚组进行验证与优化。(4) 由于大脑组织结构的特殊性及内部复杂性, 脑内免疫作用机制及其与外周免疫环境之间的相互作用关系还有待进一步阐释。(5) 受限于当前实验仪器精度及技术水平, 原发性或转移性脑肿瘤免疫微环境的动态追踪及分析较为困难。(6) 脑肿瘤的预后呈现两极分化, 是否存在某些 T 细胞在免疫微环境中的关键差异导致了良恶性脑肿瘤不同的预后结局尚需挖掘。

参考文献:

- [1] ZHAO Y, YUE P, PENG Y, et al. Recent advances in drug delivery systems for targeting brain tumors [J]. Drug Deliv, 2023, 30(1): 1-18.
- [2] RASHEED S, REHMAN K, AKASH M S H. An insight into the risk factors of brain tumors and their therapeutic interventions [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112119.
- [3] BUNSE L, BUNSE T, KILIAN M, et al. The immunology of brain tumors [J]. Sci Immunol, 2025, 10(112): eads0449.
- [4] WU Y, YUAN M, WANG C, et al. T lymphocyte cell: A pivotal player in lung cancer [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1102778.
- [5] LI Z, YANG F, LU S, et al. Neuroimmunology-driven CAR T-cell therapeutics for gliomas: translational challenges and clinical trial paradigm innovation [J]. Cancer Lett, 2025, 631: 217928.
- [6] ZEBLEY C C, ZEHN D, GOTTSCHALK S, et al. T cell dysfunction and therapeutic intervention in cancer [J]. Nat Immunol, 2024, 25(8): 1344-1354.
- [7] BARDEN M M, OMURO A M. Top advances of the year: neuro-oncology [J]. Cancer, 2023, 129(10): 1467-1472.
- [8] ZHU J, YANG W, ZHOU X, et al. High glucose enhances cytotoxic T lymphocyte-mediated cytotoxicity [J]. Front Immunol, 2021, 12: 689337.
- [9] SILVA M J A, RIBEIRO L R, LIMA K V B, et al. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 infection: a systematic review [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1001198.
- [10] SAKAGUCHI S, MIKAMI N, WING J B, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 541-566.
- [11] BLUESTONE J A, MCKENZIE B S, BEILKE J, et al. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1166135.
- [12] SMOLDERS J, HSIAO C C, HUITINGA I, et al. Resident T cells in the healthy and multiple sclerosis brain [J]. Trends Immunol, 2026, 47(4): 297-306.
- [13] HSIAO C C, ENGELBURG H J, RIP J, et al. Acquisition of residency programs by T cells entering the human brain [J]. Cell Rep, 2025, 44(7): 115960.
- [14] YOSHIDA T M, NGUYEN M, ZHANG L, et al. The subfornical organ is a nucleus for gut-derived T cells that regulate behaviour [J]. Nature, 2025, 643(8071): 499-508.
- [15] HA B, CAO X. Gut-derived brain T cells modulate behavior via IFN- γ [J]. Trends Pharmacol Sci, 2025, 46(9): 826-828.
- [16] SMOLDERS J, VAN LUIJN M M, HSIAO C C, et al. T-cell surveillance of the human brain in health and multiple sclerosis [J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(6): 855-867.
- [17] YOSHIDA T M, WANG A, HAFNER D A. Basic principles of neuroimmunology [J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(5): 685-695.
- [18] BAESSLER A, VIGNALI D A A. T cell exhaustion [J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42: 179-206.
- [19] LISTON A, PASCIUTO E, FITZGERALD D C, et al. Brain regulatory T cells [J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(5): 326-337.
- [20] PAN Y, ZHOU H, SUN Z, et al. Regulatory T cells in solid tumor immunotherapy: effect, mechanism and clinical application [J]. Cell Death Dis, 2025, 16: 277.
- [21] WANG H, ZHOU H, XU J, et al. Different T-cell subsets in glioblastoma multiforme and targeted immunotherapy [J]. Cancer Lett, 2021, 496: 134-143.

- [22] LUNING R, FRENCH P J, VANBILLOEN W J F, et al. T cell immunity in glioma and potential implications for immunotherapy: a systematic review [J]. *Neuro Oncol*, 2026, 28(2): 334-352.
- [23] AHMADY F, CURPEN P, PERRIMAN L, et al. Reduced T and NK cell activity in glioblastoma patients correlates with TIM-3 and BAT3 dysregulation [J]. *Cells*, 2024, 13(21): 1777.
- [24] HUANG H, LI C, YOU H, et al. Radiation-induced glioblastoma stem cell-mediated T cell exhaustion via EGR1-Gal3-LAG3 axis in glioblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2026, 636: 218125.
- [25] LUO Y, GADD M E, QIE Y, et al. Solid cancer-directed CAR T cell therapy that attacks both tumor and immunosuppressive cells via targeting PD-L1 [J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(4): 200891.
- [26] MEI Y, WANG X, ZHANG J, et al. Siglec-9 acts as an immune-checkpoint molecule on macrophages in glioblastoma, restricting T-cell priming and immunotherapy response [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(9): 1273-1291.
- [27] GUO X, MOYNIHAN Z A, DRIVER J, et al. Meningioma microenvironment harbors a rich immune landscape that evolves with biological state [J]. *Neuro Oncol*, 2026, 28(5): 1193-1208.
- [28] WANG Y, ZHANG C, YAN M, et al. PD-L1 regulates tumor proliferation and T-cell function in NF2-associated meningiomas [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6): e14784.
- [29] RAMAPRIYAN R, BARKER F G, RICHARDSON L G, et al. Mesothelin is a surface antigen present on human meningioma and can be effectively targeted by CAR T-cells [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(12): 3104-3118.
- [30] SUN M Z, CONTRERAS E, TREGER J, et al. Immunotherapeutic targeting of NY-ESO-1 in malignant meningiomas with TCR-transduced T-cells [J]. *J Neuro Oncol*, 2025, 175(3): 1079-1089.
- [31] RUTLAND J W, DULLEA J T, GILL C M, et al. Association of mutations in DNA polymerase Epsilon with increased CD8+ cell infiltration and prolonged progression-free survival in patients with meningiomas [J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 52(2): E7.
- [32] LI P R, CHEN F Y, SONG L R, et al. Midkine as a novel prognostic and therapeutic target in meningioma: insights from single-cell analysis and organoid-based drug validation [J]. *J Transl Med*, 2026, 24(1): 535.
- [33] EISEMANN T, WECHSLER-REYA R J. Coming in from the cold: overcoming the hostile immune microenvironment of medulloblastoma [J]. *Genes Dev*, 2022, 36(9/10): 514-532.
- [34] CHEN M, SHI X, WANG Y, et al. Profiling tumour-infiltrating immune cells in a large paediatric medulloblastoma cohort: a retrospective analysis [J]. *eBioMedicine*, 2025, 122: 106043.
- [35] ZHANG J, REN S, LI S, et al. CD4 T cells correlate with better prognosis in medulloblastoma [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1593329.
- [36] ABDELFAHATTAH N, NATARAJAN S, TRAN H N, et al. Male-biased Yap1-Cd276/B7-H3 axis for immune evasion in medulloblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2026, 44(4): 760-776.e8.
- [37] ORLANDO D, MIELE E, DE ANGELIS B, et al. Adoptive immunotherapy using PRAME-specific T cells in medulloblastoma [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(12): 3337-3349.
- [38] CICCONE R, QUINTARELLI C, CAMERA A, et al. GD2-targeting CAR T-cell therapy for patients with GD2+ medulloblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(11): 2545-2557.
- [39] GUO X, CHANG M, LI W, et al. Immune atlas of pituitary neuroendocrine tumors highlights endocrine-driven immune signature and therapeutic implication [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 115584.
- [40] PENG J, YUAN L, KANG P, et al. Comprehensive transcriptomic analysis identifies three distinct subtypes of pituitary adenomas: insights into tumor behavior, prognosis, and stem cell characteristics [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 892.
- [41] MEI Y, BI W L, AGOLIA J, et al. Immune profiling of pituitary tumors reveals variations in immune infiltration and checkpoint molecule expression [J]. *Pituitary*, 2021, 24(3): 359-373.
- [42] GREGORY G E, JONES A P, HALEY M J, et al. The comparable tumour microenvironment in sporadic and NF2-related schwannomatosis vestibular schwannoma [J]. *Brain Commun*, 2023, 5(4): fcad197.
- [43] JONES A P, HALEY M J, MEADOWS M H, et al. Spatial mapping of immune cell environments in NF2-related schwannomatosis vestibular schwannoma [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 2944.
- [44] ZHAO F, TENG X F, ZHANG J, et al. Multiplatform molecular analyses reveal two molecular subgroups of NF2-related schwannomatosis vestibular schwannomas with distinct tumour microenvironment and therapeutic vulnerabilities [J]. *Acta Neuropathol*, 2025, 149(1): 47.
- [45] GREGORY G E, HALEY M J, JONES A P, et al. The tumour immune microenvironment is enriched but suppressed in vestibular schwannoma compared to meningioma: therapeutic implications for NF2-related schwannomatosis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1): 256.
- [46] AMIT M, XIE T, GLEBER-NETTO F O, et al. Distinct immune signature predicts progression of vestibular schwannoma and unveils a possible viral etiology [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 292.
- [47] JIN Q, JIANG H, HAN Y, et al. Tumor microenvironment in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2425131.
- [48] HEMING M, HAESSNER S, WOLBERT J, et al. Intratumor heterogeneity and T cell exhaustion in primary CNS lymphoma [J]. *Genome Med*, 2022, 14(1): 109.
- [49] CHOQUET S, SOUSSAIN C, AZAR N, et al. CAR T-cell therapy induces a high rate of prolonged remission in relapsed primary CNS lymphoma: Real-life results of the LOC network [J]. *Am J Hematol*, 2024, 99(7): 1240-1249.
- [50] LIU Z, WANG G, LIU H, et al. ACT001 inhibits primary central nervous system lymphoma tumor growth by enhancing the anti-tumor effect of T cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117133.
- [51] HERNÁNDEZ-VERDIN I, KIRASIC E, MOKHTARI K, et al. Gut microbiome modulates the outcome in primary central nervous system lymphoma patients undergoing chemotherapy: an ancillary study from the BLOCAGE trial [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(8): 2090-2104.
- [52] PAGÈS-GELI C, MEDINA-GIL D, FERNÁNDEZ-GUZMÁN P, et al. Immune evasion in primary central nervous system lymphoma: macrophage and T cell roles in response to immunotherapy [PP/OL]. *Haematologica*(2026-04-23)[2026-04-28]. <https://haematologica.org/article/view/14138>. <https://doi.org/10.3324/haematol.2025.300015>.
- [53] LEE S W, YUN J S, KIM Y J, et al. Progressive accumulation of circulating CD27-CD28-effector/memory CD8+ T cells in patients with lung cancer blunts responses to immune checkpoint inhibitor therapy [J]. *Exp Mol Med*, 2025, 57(5): 1005-1016.
- [54] VILARIÑO N, BRUNA J, BOSCH-BARRERA J, et al. Immunotherapy in NSCLC patients with brain metastases. Understanding brain tumor microenvironment and dissecting outcomes from immune checkpoint blockade in the clinic [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 89: 102067.
- [55] ZHOU S, XIE J, HUANG Z, et al. Anti-PD-(L)1 immunotherapy for brain metastases in non-small cell lung cancer: Mechanisms, advances, and challenges [J]. *Cancer Lett*, 2021, 502: 166-179.
- [56] LI H, HARRISON E B, LI H, et al. Targeting brain lesions of non-small cell lung cancer by enhancing CCL2-mediated CAR-T cell

- migration [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 2154.
- [57] WISCHNEWSKI V, MAAS R R, ARUFFO P G, et al. Phenotypic diversity of T cells in human primary and metastatic brain tumors revealed by multiomic interrogation [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(6): 908-924.
- [58] MUSTAFA D A M, PEDROSA R M S M, SMID M, et al. T lymphocytes facilitate brain metastasis of breast cancer by inducing Guanylate-Binding Protein 1 expression [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(4): 581-599.
- [59] PEDROSA R M S M, KROS J M, SCHRIJVER B, et al. T lymphocyte-derived IFN- γ facilitates breast cancer cells to pass the blood-brain barrier: an in vitro study corroborating translational data [J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e36598.
- [60] WISCHNEWSKI V, GUERRERO ARUFFO P, MASSARA M, et al. The local microenvironment suppresses the synergy between irradiation and anti-PD1 therapy in breast-to-brain metastasis [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(3): 115427.
- [61] DAI Y, YU X, ZHAO Y, et al. Targeted modulation of the meningeal lymphatic reverse pathway for immunotherapy of breast cancer brain metastases [J]. *ACS Nano*, 2025, 19(4): 4830-4844.
- [62] SUBHAM S, JEPPSON J D, WORCESTER C, et al. EGFR as a potent CAR T target in triple negative breast cancer brain metastases [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(1): 57-69.
- [63] PEDROSA R M S M, WISMANS L V, SINKE R, et al. Differential expression of BOC, SPOCK2, and GJD3 is associated with brain metastasis of ER-negative breast cancers [J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2982.