DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202626022

·综述·

$CD8^+$ T 细胞亚群在慢性鼻窦炎中的免疫调控作用及其研究进展

吕昊轩,赵玉林

(郑州大学第一附属医院 鼻科,河南 郑州 450052)

摘 要:慢性鼻窦炎(CRS)是耳鼻咽喉头颈外科的常见病和多发病,其特征为病程超过 12 周的鼻窦黏膜慢性炎症。CRS 发病机制复杂,免疫调节在其中起着关键作用。$CD8^+$T 细胞作为适应性免疫的重要组成部分,近年来其在 CRS 鼻内免疫微环境中的异质性与功能备受关注。本文以 $CD8^+$T 细胞不同亚群的分类体系为基础,总结了 $CD8^+$T 细胞在不同类型 CRS 中的分布特征、炎性微环境对其分化的调控作用、不同亚群的功能及细胞因子分泌特征,并探讨了组织驻留记忆 T 细胞(TRM)、干细胞样记忆性 T 细胞(TSCM)及颗粒酶 K(GZMK)介导的补体激活功能在 CRS 免疫病理中的潜在作用。本文旨在为深入理解 CRS 的免疫发病机制提供新视角,并为未来基于免疫细胞的精准诊断与治疗策略提供新思路。

关 键 词:慢性鼻窦炎;$CD8^+$T 细胞;免疫微环境

中图分类号:R765.4^+1

Research advances in the immunoregulatory roles of $CD8^+$ T cell subsets in chronic rhinosinusitis

LYU Haoxuan, ZHAO Yulin

(*Department of Rhinology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou* 450052, *China*)

Abstract: Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common and frequently encountered otorhinolaryngologic disease. It is characterized by persistent sinonasal symptoms with mucosal inflammation lasting more than 12 weeks. The pathogenesis of CRS is complex, and immune regulation plays a pivotal role in this process. As a critical component of the adaptive immune system, the heterogeneity and function of $CD8^+$ T cells within the CRS intranasal immune microenvironment have garnered significant attention. Based on the classification system of distinct $CD8^+$T cells subsets, this review summarizes recent research advances regarding $CD8^+$T cells in CRS. It covers their distribution characteristics across different CRS subtypes, the regulatory effects of the inflammatory microenvironment in their differentiation, the functions of various subsets, and their cytokine secretion profiles. Furthermore, it discusses the potential roles of tissue-resident memory T cells (TRM), stem cell-like memory T cells (TSCM), and granzyme K (GZMK)-mediated complement activation in the immunopathology of CRS. This review aims to provide new perspectives for a deeper understanding of the immune pathogenesis of CRS, as well as to offer novel insights for future precision diagnosis and therapeutic strategies based on immune cells.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; $CD8^+$T cells; Immune microenvironment

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是鼻窦黏膜的慢性炎症,病程超过 12 周[1],是耳鼻咽喉头颈外科的常见病和多发病[2-3]。慢性鼻窦炎的发病机制复杂,涉及环境因素、遗传易感性、上皮屏障

基金项目:国家自然科学基金项目(82071023)。
第一作者简介:吕昊轩,男,在读硕士研究生。
通信作者简介:赵玉林,男,博士,主任医师。

功能损伤、微生物感染及免疫失调等多方面因素。T淋巴细胞作为适应性免疫的关键效应细胞,根据细胞表面分化抗原的不同,可分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞两大亚群,通过分泌细胞因子与细胞毒性作用等参与CRS的炎症调控。近期突破性研究揭示,在复发性鼻息肉中克隆扩增的组织驻留颗粒酶K(granzyme K, GZMK)CD8⁺T细胞可通过分泌GZMK直接激活补体系统,以非细胞毒性方式驱动2型炎症与组织损伤[4]。该发现更新了对CD8⁺T细胞的传统认知,为深入解析CRS的发病机制奠定了新的研究框架。本综述介绍了目前常见的CD8⁺T细胞及其不同亚群的分类,并总结了CD8⁺T细胞在CRS中的研究进展。

1 CD8⁺T细胞及其亚群的分类

1.1 基于分化程度的分类

CD8⁺T细胞的功能取决于分化程度,初始CD8⁺T细胞受到同源抗原的刺激时增殖分化,获得特定的迁移与效应功能[5]。基于表面标志物CD45RA和趋化因子受体CCR7将T细胞划分为初始T细胞、中央记忆T细胞(central memory T cells, TCM)、效应记忆T细胞(effector memory T cells, TEM)和终末分化效应记忆T细胞(terminally differentiated effector memory T cells, TEMRA)[6]。初始T细胞在胸腺发育成熟进入外周循环后,尚未接触特异性抗原,高表达CD45RA、CCR7和CD27[7]。初始T细胞在血液和次级淋巴器官之间循环,增殖潜能与可塑性强,但在活化前保持功能静息状态[8]。抗原刺激后,部分初始T细胞表型重塑,下调CD45RA并转换为CD45RO,最终分化为TCM[9]。TCM仍保持CCR7和CD27的高表达,主要富集于次级淋巴器官,增殖能力强,再次遭遇抗原时可快速扩增并分化为效应细胞。TEM主要分布在外周非淋巴组织中,可在炎症信号引导下直接迁移至感染或损伤部位,释放细胞因子或发挥细胞毒性作用实现效应功能[10]。TEM主要来源于TCM分化或初次应答直接生成,因其表面缺乏CCR7表达[11],故能脱离淋巴循环,迁移至非淋巴组织发挥作用。反复抗原刺激可驱动TEM进一步分化为TEMRA,其特征为CCR7表达缺失及CD45RA重新表达[12]。TEMRA作为分化程度最高的T细胞亚群,高表达穿孔素和颗粒酶,介导强效细胞毒性效应,但增殖能力受限。

1.2 基于功能的分类

CD8⁺T细胞可根据其特定的细胞因子分泌谱和功能,划分为不同的效应亚群,主要包括1型细胞毒性T细胞(type 1 cytotoxic T cells, Tc1)、2型细胞毒性T细胞(type 2 cytotoxic T cells, Tc2)、17型细胞毒性T细胞(type 17 cytotoxic T cells, Tc17)以及CD8⁺调节性T细胞(CD8⁺ regulatory T cells, CD8⁺ Treg)[13-14]。在白细胞介素(interleukin, IL)-12和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)等细胞因子诱导下,CD8⁺T细胞上调转录因子T-bet表达,分化为Tc1[15]。Tc1是典型的细胞毒性T细胞,其高表达穿孔素与颗粒酶,介导靶细胞杀伤,并分泌IFN-γ和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)发挥免疫调节功能[16]。在CRS中,Tc1与1型炎症反应相关,其分泌的IFN-γ可激活巨噬细胞,进而参与非嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis, nECRS)的发病进程[17]。IL-4可驱动CD8⁺T细胞上调转录因子GATA-3表达,分化为Tc2细胞。Tc2细胞毒性水平较低,但可分泌典型的2型细胞因子(IL-4、IL-5)和IL-13,进而与2型辅助性T细胞(T helper 2 cells, Th2)、2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cells, ILC2)协同驱动2型免疫反应,加剧气道炎性反应[18-19]。在IL-6、IL-21以及转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)的诱导下,CD8⁺T细胞上调转录因子RORγt表达,分化为Tc17[20]。Tc17通过分泌IL-17A、IL-17F与IL-22,诱导CXC趋化因子释放,招募中性粒细胞至感染或损伤部位[21]。Tc17细胞分泌的IL-17A等因子可介导3型免疫反应,破坏nECRS的黏膜上皮屏障并维持局部炎症[22]。除上述效应亚群外,CD8⁺T细胞可分化为CD8⁺Treg,其在维持免疫耐受及抑制免疫系统过度激活方面发挥关键作用。在TGF-β等抑制性因子作用下,部分CD8⁺T细胞可上调转录因子FoxP3或Eomes,分化为CD8⁺Treg[23]。该亚群可维持黏膜免疫应答稳态,其数量减少或功能缺陷可导致免疫抑制失衡,推动疾病慢性化进程[24]。

1.3 其他类型的CD8⁺T细胞

高维流式细胞术及单细胞转录组测序等技术的应用,揭示了CRS中存在高度异质的CD8⁺T细胞亚群。其中干细胞样记忆性T细胞(stem cell-like memory T cells, TSCM)和组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cells, TRM)因其在长期免

疫应答及局部炎症维持中的潜在功能备受关注。TSCM 是记忆 T 细胞中最原始的亚群,表达 CD45RA 和 CCR7 等标志物,具有干细胞特性,是其他记忆细胞亚群的重要前体[25]。TSCM 可由初始 T 细胞受到特定刺激分化产生,其发育过程主要受 Wnt/β-catenin 信号通路调控。激活的 Wnt 信号促使 β-catenin 入核,启动干性与记忆基因程序,进而抑制效应分化、促进记忆形成,从而维持 TSCM 的多向分化潜能[26]。TSCM 凭借其自我更新能力在体内长期维持,并通过缓慢的自我复制稳定细胞池的规模[27];当再次遭遇抗原时,可迅速增殖分化为效应细胞,介导二次免疫应答,构成长期免疫记忆的细胞基础[28]。TRM 是一种独特的记忆细胞,在初次感染消退后,由局部组织中的部分效应 T 细胞分化而来[29]。在局部微环境信号驱动下,记忆前体细胞或活化效应 T 细胞分化为 TRM,二者上调组织驻留相关基因,同时下调 S1PR1、KLF2 及 CCR7 等循环相关分子的表达,使 TRM 长期定植于非淋巴组织[30]。TRM 通过表达 CD69、CD103 等组织驻留标志物实现其在组织中的稳定存留,并借助 CXCR6、CCR5 等趋化因子受体完成组织内的迁移与定位[31]。TRM 主要定植于黏膜组织中,是黏膜免疫防御的基石[32],其功能具有双重性:一方面在识别和清除反复入侵的病原体(如细菌和病毒)中发挥保护性作用;另一方面在慢性疾病中可被炎症因子等反复激活,持续释放 IFN-γ 等促炎细胞因子,推动疾病的进程。

2　CD8⁺T 细胞在 CRS 中的研究进展

2.1　CD8⁺T 细胞在不同类型 CRS 中的分布

多项研究一致证实,相较于健康对照组,CRS 患者的鼻窦黏膜中存在显著的 T 淋巴细胞浸润,其中 CD8⁺T 细胞是其重要组成部分[33-35]。在不同类型的 CRS 中 CD8⁺T 细胞的浸润数量存在差异。部分研究显示在慢性鼻窦炎伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP)患者的黏膜和息肉组织中,CD8⁺T 细胞的比例显著高于慢性鼻窦炎不伴鼻息肉(chronic rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP)患者及健康对照组[36-38],提示 CD8⁺T 细胞与鼻息肉相关。然而,由于样本异质性或类型划分标准不同,有报道指出上述差异并无统计学意义[39]。在变应性真菌性鼻窦炎患者中也观察到 CD8⁺T 细胞比例升高,但此类患者中 CD8⁺T 细胞的效应功能存在明显缺陷[40-41]。CD8⁺T 细胞的数量异常并不仅限于鼻腔息肉和黏膜组织,研究显示在所有 CRS 患者中鼻窦黏膜的 CD8⁺T 细胞比例显著高于外周血[42]。Treg 在 CRS 中具有组织特异性,在不同患者的外周血中 CD4⁺Treg 和 CD8⁺Treg 的比例无显著差异,而在 CRS 黏膜中 CD4⁺Treg 和活化 T 辅助细胞的比例较高,但在 CRSwNP 中 CD8⁺Treg 的数量减少[24]。当前研究虽多侧重于描述 CD8⁺T 细胞亚群分布特征,却已明确其是 CRS 局部免疫微环境中的重要组成部分,为深入探索各亚群的具体作用机制奠定了基础。

2.2　炎性微环境对 CD8⁺T 细胞分化的调控

Ickrath 等[43]采用体外共培养模型证实,鼻息肉组织可显著增强外周淋巴细胞的活性并促进 CD8⁺T 细胞富集,该发现提示鼻息肉对 CD8⁺T 细胞有调节作用。对 CD8⁺T 细胞亚群的进一步分析显示,其在外周血与局部组织中的分布存在差异。在 CRSwNP 患者外周血 CD8⁺T 细胞中,TCM 水平较高,TEM 水平较低;而在 CRSwNP 患者息肉组织 CD8⁺T 细胞中,初始 T 细胞、TCM 显著减少,TEM 和 TEMRA 的百分比显著增加[44-45],这一分布差异提示鼻息肉局部微环境驱动 CD8⁺T 细胞从初始表型向效应/记忆表型转化。陈晓红等[46]通过比较不同 CRS 亚型发现,与 CRSwNP 组相比,CRSsNP 组黏膜中效应性 CD8⁺T 细胞数量较多,记忆性 CD8⁺T 细胞较少,这提示 CD8⁺T 细胞向记忆表型的分化可能主要受 CRS 局部微环境影响,并不完全依赖于息肉组织。进一步研究发现非嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, nECRSwNP)组患者中 IL-17A 的表达显著高于嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, ECRSwNP)组,尽管两组间 CD8⁺与 CD4⁺T 细胞的比例无明显差异,但 nECRSwNP 组的 CD8⁺与 CD4⁺T 细胞向 Tc17/Th17 分化的潜能更强[46],提示 nECRSwNP 特有的炎性微环境可驱动 Tc17 细胞分化。上述研究阐明,CRS 中的炎性微环境可以调节 CD8⁺T 细胞向不同功能亚型分化。CRS 炎症微环境中的多种细胞因子和转录因子相互作用调节 CD8⁺T 细胞分化[47-48]。T-bet 在 CRS 黏膜中显著上调,且与活化的 CD8⁺T 细胞正相关[49-50],其通过激活效应基因(如 *IFNG* 和 *GZMB*)并抑制记忆相关基因(如 *IL7R*),驱动 CD8⁺T 细胞向终末效应细胞分化[51]。而巨噬细胞

和树突细胞分泌的IL-12可激活STAT4信号通路促进T-bet表达,也可与I型干扰素协同作用,共同促进效应和记忆分化[52-53]。这些研究证明CRS炎性微环境可调控$CD8^+$T细胞的分化,深入解析这些机制将为CRS精准免疫治疗提供新靶点。

2.3 $CD8^+$T细胞的功能特征与细胞因子分泌

作为经典的细胞毒性细胞,$CD8^+$T细胞主要通过释放穿孔素和颗粒酶介导靶细胞凋亡,穿孔素在靶细胞膜上形成孔道后,颗粒酶进入细胞并激活caspase通路,诱导细胞凋亡[54-55]。此外,$CD8^+$T细胞可通过Fas/FasL途径或分泌IFN-γ、TNF-α等因子增强细胞毒性作用[56]。多项研究表明在过敏性鼻炎等上呼吸道疾病中$CD8^+$T细胞的细胞毒性功能参与了对病原体(金黄色葡萄球菌、真菌等)的免疫应答,导致上皮细胞损伤和组织重塑,进而加剧慢性炎症进展[57-58]。然而,在CRS中,多项关于$CD8^+$T细胞毒性作用的研究结果与预想不符。尽管CRSwNP患者鼻息肉中存在大量的$CD8^+$T细胞浸润,但穿孔素和颗粒酶B的表达水平显著降低,细胞毒性功能存在缺陷[34, 59],这一功能障碍可能与慢性炎症微环境中的持续抗原刺激导致$CD8^+$T细胞功能耗竭有关。除细胞毒性外,$CD8^+$T细胞分泌的细胞因子在CRS的病理过程中也发挥着重要作用。IFN-γ作为典型的1型炎症细胞因子,可招募活化巨噬细胞与中性粒细胞,上调上皮细胞黏附分子表达,加剧炎症细胞浸润和组织损伤[60]。$CD8^+$T细胞是产生IFN-γ等1型炎症因子的主要细胞来源。临床研究发现,在部分CRSwNP患者的黏膜组织中,$CD8^+$T细胞中IFN-γ的表达水平较高;进一步体外实验证实,用超抗原刺激分离的$CD8^+$T细胞可显著上调IFN-γ表达[36]。组织重塑是慢性鼻窦炎的一项重要病理改变,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类依赖锌离子的内肽酶,在基底膜和细胞外基质的降解中起关键作用[61-62];有研究发现$CD8^+$T细胞是IL-17A的主要生产者之一,在CRSwNP患者鼻组织中Tc17分泌的IL-17A通过激活NF-κB信号通路上调MMP-9表达,介导组织结构的破坏与重塑[63-64],这揭示了$CD8^+$T细胞可通过分泌细胞因子影响组织重塑参与疾病进程。

2.4 特殊亚群$CD8^+$T细胞(TRM、TSCM)的作用

TRM长期驻留在非淋巴组织,在黏膜表面的病毒免疫中起到重要作用[65-67]。在呼吸道黏膜中,TRM以$CD4^+$亚群为主,参与协调性免疫应答[68-69]。有报道表明,在CRSwNP患者中,鼻息肉中$CD69^+$S1PR1-TRM的频率显著高于外周血的频率,且在鼻息肉中$CD8^+$T细胞的$CD69^+$S1PR1-TRM频率显著高于$CD4^+$T细胞的频率[70]。这一发现提示$CD8^+$TRM是鼻息肉发病机制中的潜在因素。王蕾等[71]利用质谱流式细胞术分析了对照组和不同亚型CRS中的免疫微环境,发现在ECRSwNP中$CD8^+$TRM的T-bet和CD103表达降低。T-bet是调控$CD8^+$T细胞分化为Tc1的转录因子,研究发现$CD103^+$TRM可能延缓CRSwNP的进展,而$CD8^+$TRM细胞的耗竭被视为ECRSwNP的特征之一[72-73]。因此,深入探究$CD8^+$ TRM细胞耗竭的机制,有望为CRS的靶向治疗提供新思路。有研究报道在CRS中$CD8^+$$CD103^+$TRM与组织嗜酸性粒细胞增多及病毒感染有关,但未进一步探讨其因果关系[74]。TSCM是一种罕见的记忆淋巴细胞亚群,其具有干细胞样的自我更新能力。有学者发现了一种表达CXCR5、PD-1,但不表达TIM-3的干细胞样细胞毒性$CD8^+$T细胞亚群(即$CXCR5^+$ $TIM\text{-}3^-PD\text{-}1^+$ TSCM)[75]。PD-1是免疫球蛋白超家族的55 kDa I型跨膜蛋白,在免疫耐受和T细胞功能调节中起重要作用[76-78]。该亚群在CRS患者的外周血和鼻腔组织中的水平均显著高于健康对照组,且其水平与CRS的疾病严重程度(通过Lund-Mackay评分评估)、炎症状态及病程时长显著相关[75]。该发现提示这一亚群可通过免疫调节参与疾病进程,而诱导这些细胞耗竭可作为CRS的潜在治疗策略。一项针对肺癌患者的研究对$CXCR5^+TIM\text{-}3^-CD8^+$T细胞进行抑制性和共刺激性受体分析,发现PD-1、TIGIT和CD27可成为免疫治疗的潜在靶点[79]。这些研究发现了一些罕见的$CD8^+$T细胞亚群在CRS中的作用,并揭示了多个潜在的免疫治疗靶点,为疾病提供了新的研究方向。

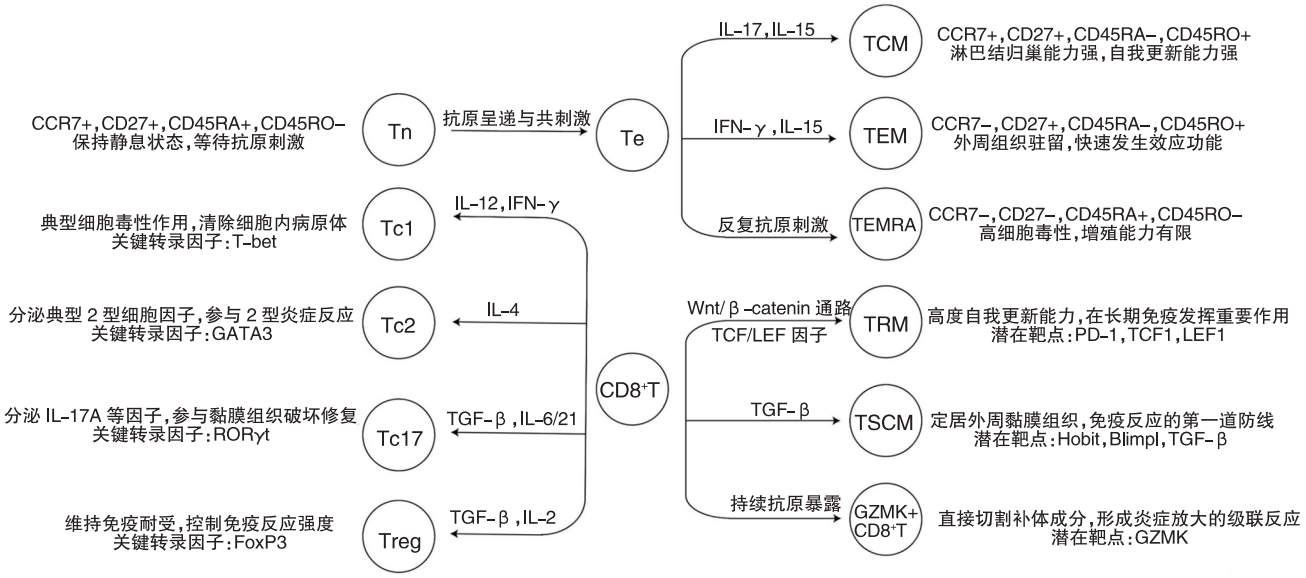
2.5 GZMK与补体激活功能

GZMK是一种丝氨酸蛋白酶,主要储存于细胞毒性T淋巴细胞和自然杀伤细胞的分泌颗粒中,早期有研究证明$GZMK^+CD8^+$T细胞与炎症之间存在联系[80-81]。有研究通过单细胞分析、空间转录组学和T细胞受体测序发现鼻息肉中$GZMK^+CD8^+$T细胞数量增加,且该亚群有别于传统的$GZMB^+CD8^+$T细胞;进一步分析发现$GZMK^+CD8^+$T细胞可通过CXCR4-CXCL12轴与成纤维细胞相互作用,诱导产生中性粒细胞趋化因子,加剧鼻息肉中的中性粒细胞炎症[82]。进一步机制研究表明,GZMK是一种丝

氨酸蛋白酶,其不仅能将 C3 裂解为 C3a 和 C3b,还能靶向 C2 和 C4,促进经典 C3 转化酶 C4b2a 的产生[4]。这一发现首次将 CD8⁺T 细胞来源的 GZMK 与补体级联激活直接联系起来,为 CRS 的复发机制提供了全新视角。传统上认为,补体通过 3 种途径(经典途径、凝集素途径和替代途径)形成 C3 转化酶,进而裂解 C3 生成 C3a,并组装 C5 转化酶产生 C5a, C3a 和 C5a 可通过中性粒细胞表面的 C3aR/C5aR 激活 ERK/p38 MAPK 和 PI3K-Akt 通路,诱导 IL-6、TNF-α 释放,形成正反馈环路,不断招募免疫细胞至病灶,加剧局部炎症[83-85]。而 GZMK 可绕过传统途径,直接切割多种关键的补体成分,激活下游信号通路,放大炎症级联反应[86]。GZMK 的致病作用具有广谱性,除 CRS 外,其在银屑病、脓毒症等多种疾病中均被证实存在异常高表达;动物实验证实,*GZMK* 基因敲除可缓解疾病进展并提高生存率[87-88],提示其可能是驱动多种炎症性疾病的共同因素。上述研究揭示了 GZMK⁺CD8⁺T 细胞在鼻息肉组织炎症中的驱动作用,这些细胞可在外周血和病灶之间循环,受到刺激时迅速募集至鼻息肉中加剧炎症反应,进而导致 CRS 反复发作。这些突破性发现为难治性 CRSwNP 新疗法的开发提供了分子和细胞靶点,也为其他慢性气道炎症性疾病(如哮喘、慢性阻塞性肺疾病)的治疗提供了新的研究思路。

3　总结与展望

近年来,CD8⁺T 细胞在 CRS 领域的研究取得显著进展,研究重心已从单纯的细胞数量分布转向对其功能多样性及不同亚群的深入探索(图 1)。其中 GZMK⁺CD8⁺T 细胞这一突破性的发现为阐释 CRS 的复发机制提供了新方向。这些细胞在 CRS 复发中扮演核心角色,它们在外周血和病灶间循环,表达 GZMK 激活补体级联反应,驱动炎症反复发生。这些新发现提示以 PD-1、GZMK、CXCR4 等为代表的 CD8⁺T 细胞信号通路可能成为 CRS 免疫治疗的新靶点。这些进展为揭示 CRS 免疫病理机制提供了新的思路,未来将以各种亚型 CD8⁺T 细胞的生物标志物为基础,研究这些细胞的起源与分化机制、细胞间相互作用的网络并开发 CD8⁺T 细胞相关的动物模型;同时开展临床研究进行临床转化,验证 PD-1、GZMK、CXCR4 等靶点在临床中诊断和治疗的可行性,开发相关靶向药物,并探索其与传统药物和生物制剂的联合治疗策略等,期望发现更有效的疾病诊断和治疗手段,改善患者的生活质量。



注:Tn(初始 T 细胞);Te(效应 T 细胞);TCM(中央记忆 T 细胞);TEM(效应记忆 T 细胞);TEMRA(终末分化效应记忆 T 细胞);Tc1(1 型细胞毒性 T 细胞);Tc2(2 型细胞毒性 T 细胞);Tc17(17 型细胞毒性 T 细胞);Treg(调节性 T 细胞);TRM(组织驻留记忆 T 细胞);TSCM(干细胞样记忆性 T 细胞)。

图 1　CD8⁺T 细胞的分类和作用机制

作者贡献声明：吕昊轩负责论文构思、课题设计、稿件撰写、图表绘制、文献检索；赵玉林负责课题整体指导、稿件修改、学术内容审核。

利益冲突声明：所有作者均声明无任何利益冲突。

参考文献：

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2024)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2025，60(3)：221-249.

[2] Zawadzka-Głos L. Microbiota and antibiotic therapy in rhinosinusitis[J]. Otolaryngol Pol，2023，77(5)：36-42.

[3] Shi J B，Fu Q L，Zhang H，et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis：results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities[J]. Allergy，2015，70(5)：533-539.

[4] Lan F，Li J Z，Miao W X，et al. GZMK-expressing $CD8^+$ T cells promote recurrent airway inflammatory diseases[J]. Nature，2025，638(8050)：490-498.

[5] Seder R A，Ahmed R. Similarities and differences in $CD4^+$ and $CD8^+$ effector and memory T cell generation[J]. Nat Immunol，2003，4(9)：835-842.

[6] Kwok S J J，Forward S，Fahlberg M D，et al. High-dimensional multi-pass flow cytometry via spectrally encoded cellular barcoding[J]. Nat Biomed Eng，2024，8(3)：310-324.

[7] Sallusto F，Geginat J，Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets：Function，Generation，and maintenance[J]. Annu Rev Immunol，2004，22：745-763.

[8] López-Cantillo G，Urueña C，Camacho B A，et al. CAR-T cell performance：How to improve their persistence?[J]. Front Immunol，2022，13：878209.

[9] Imbratta C，Reid T D，Toefy A，et al. OMIP-101：27-color flow cytometry panel for immunophenotyping of major leukocyte populations in fixed whole blood[J]. Cytometry A，2024，105(3)：165-170.

[10] Masopust D，Vezys V，Marzo A L，et al. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue[J]. Science，2001，291(5512)：2413-2417.

[11] Wherry E J，Teichgräber V，Becker T C，et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets[J]. Nat Immunol，2003，4(3)：225-234.

[12] Mahnke Y D，Brodie T M，Sallusto F，et al. The who's who of T-cell differentiation：Human memory T-cell subsets[J]. Eur J Immunol，2013，43(11)：2797-2809.

[13] Zygmunt B，Veldhoen M. T helper cell differentiation more than just cytokines[J]. Adv Immunol，2011，109：159-196.

[14] Baharlou R，Atashzar M R，Vasmehjani A A，et al. Reduced levels of T-helper 17-associated cytokines in the serum of patients with breast cancer：Indicators for following the course of disease[J]. Cent Eur J Immunol，2016，41(1)：78-85.

[15] Wang H，Li J D，Han Q Y，et al. IL-12 influence mTOR to modulate $CD8^+$ T cells differentiation through T-bet and eomesodermin in response to invasive pulmonary aspergillosis[J]. Int J Med Sci，2017，14(10)：977-983.

[16] St Paul M，Ohashi P S. The roles of $CD8^+$ T cell subsets in antitumor immunity[J]. Trends Cell Biol，2020，30(9)：695-704.

[17] Bachert C，Zhang N，Hellings P W，et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol，2018，141(5)：1543-1551.

[18] Cao P P，Wang Z C，Schleimer R P，et al. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes[J]. Ann Allergy Asthma Immunol，2019，122(1)：33-40.

[19] 姚丽君，熊俊，胡菡，等. 2型固有淋巴细胞介导辅助型T细胞2免疫调控变应性鼻炎的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2025，31(3)：34-39.

[20] Huber M，Heink S，Grothe H，et al. A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity[J]. Eur J Immunol，2009，39(7)：1716-1725.

[21] McAllister F，Henry A，Kreindler J L，et al. Role of IL-17A，IL-17F，and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium：Implications for airway inflammation in cystic fibrosis[J]. J Immunol，2005，175(1)：404-412.

[22] Oka A，Kanai K，Higaki T，et al. Macroarray expression analysis of cytokines and prostaglandin metabolism-related genes in chronic rhinosinusitis[J]. J Allergy Clin Immunol Glob，2023，2(3)：100123.

[23] Mishra S，Liao W，Liu Y，et al. TGF-β and Eomes control the homeostasis of $CD8^+$ regulatory T cells[J]. J Exp Med，2021，218(1)：e20200030.

[24] Pant H，Hughes A，Schembri M，et al. $CD4^+$ and $CD8^+$ regulatory T cells in chronic rhinosinusitis mucosa[J]. Am J Rhinol Allergy，2014，28(2)：83-89.

[25] Gattinoni L，Speiser D E，Lichterfeld M，et al. T memory stem cells in health and disease[J]. Nat Med，2017，23(1)：18-27.

[26] Kim S，Kim H，Tan A，et al. The distinct role of Tcfs and Lef1 in the self-renewal or differentiation of mouse embryonic stem cells[J]. Int J Stem Cells，2020，13(2)：192-201.

[27] Lugli E，Dominguez M H，Gattinoni L，et al. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory[J]. J Clin Invest，2013，123(2)：594-599.

[28] Li Y J，Wu D Q，Yang X J，et al. Immunotherapeutic potential of T memory stem cells[J]. Front Oncol，2021，11：723888.

[29] Topham D J，Reilly E C. Tissue-resident memory $CD8^+$ T cells：From phenotype to function[J]. Front Immunol，2018，9：515.

[30] Dijkgraaf F E，Kok L，Schumacher T N M. Formation of tissue-resident $CD8^+$ T-cell memory[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2021，13(8)：a038117.

[31] Frieser D，Pignata A，Khajavi L，et al. Tissue-resident $CD8^+$ T cells drive compartmentalized and chronic autoimmune damage

against CNS neurons[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(640): eabl6157.

[32] Schluns K S, Klonowski K D. Protecting the borders: Tissue-resident memory T cells on the front line[J]. Front Immunol, 2015, 6: 90.

[33] Onerci M, Elsurer C, Guzel E E, et al. Distribution of inflammatory cells, adhesion molecules, intermediate filaments, and chemokine receptors in subgroups of nasal polyp patients[J]. Am J Rhinol Allergy, 2011, 25(5): e176-e180.

[34] Ma J, Shi L L, Deng Y K, et al. CD8(+) T cells with distinct cytokine-producing features and low cytotoxic activity in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Clin Exp Allergy, 2016, 46(9): 1162-1175.

[35] Muluk N B, Koç C, Atasoy P. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis[J]. J Otolaryngol, 2004, 33(4): 235-242.

[36] Cho K S, Kim C S, Lee H S, et al. Role of interferon-gamma-producing T cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with staphylococcal superantigen[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 39(5): 600-605.

[37] Cao P P, Li H B, Wang B F, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(3): 478-484.

[38] Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, et al. Characterization of T-cell subpopulations in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis[J]. Allergy Rhinol (Providence), 2017, 8(3): 139-147.

[39] Sharma S, Watanabe S, Sivam A, et al. Peripheral blood and tissue T regulatory cells in chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2012, 26(5): 371-379.

[40] Pant H, Beroukas D, Kette F E, et al. Nasal polyp cell populations and fungal-specific peripheral blood lymphocyte proliferation in allergic fungal sinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2009, 23(5): 453-460.

[41] Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis[J]. Allergy Rhinol (Providence), 2014, 5(3): 146-156.

[42] Pant H, Hughes A, Miljkovic D, et al. Accumulation of effector memory $CD8^+$ T cells in nasal polyps[J]. Am J Rhinol Allergy, 2013, 27(5): e117-e126.

[43] Ickrath P, Scherzad A, Kleinsasser N, et al. Influence of nasal polyp tissue on the differentiation and activation of T lymphocytes in a co-culture system[J]. Biomed Rep, 2019, 10(2): 119-126.

[44] Zahran A M, El-Badaway O, Elsayh I K I, et al. Delineation of T cell subsets in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2022, 42(5): 441-449.

[45] Soklic T K, Silar M, Rijavec M, et al. $CD3^+CD4^-CD8^-$ mucosal T cells are associated with uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(3): 1235-1237.

[46] 陈晓红, 常利红, 黄健聪, 等. 白细胞介素 17A 在非嗜酸性粒细胞性慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的表达及来源研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(6): 604-610.

[47] Lennard C M, Mann E A, Sun L L, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: Response to systemic corticosteroids[J]. Am J Rhinol, 2000, 14(6): 367-373.

[48] Yoshikawa M, Wada K, Yoshimura T, et al. Increased CXCL10 expression in nasal fibroblasts from patients with refractory chronic rhinosinusitis and asthma[J]. Allergol Int, 2013, 62(4): 495-502.

[49] Shi J, Fan Y, Xu R, et al. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2009, 19(4): 276-282.

[50] Soklic T K, Rijavec M, Silar M, et al. Transcription factors gene expression in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Radiol Oncol, 2019, 53(3): 323-330.

[51] Intlekofer A M, Takemoto N, Kao C, et al. Requirement for T-bet in the aberrant differentiation of unhelped memory $CD8^+$ T cells[J]. J Exp Med, 2007, 204(9): 2015-2021.

[52] Ramos H J, Davis A M, Cole A G, et al. Reciprocal responsiveness to interleukin-12 and interferon-alpha specifies human $CD8^+$ effector versus central memory T-cell fates[J]. Blood, 2009, 113(22): 5516-5525.

[53] Shah S, Grotenbreg G M, Rivera A, et al. An extrafollicular pathway for the generation of effector CD8(+) T cells driven by the proinflammatory cytokine, IL-12[J]. Elife, 2015, 4: e09017.

[54] Pipkin M E, Lieberman J. Delivering the kiss of death: Progress on understanding how perforin works[J]. Curr Opin Immunol, 2007, 19(3): 301-308.

[55] Voskoboinik I, Whisstock J C, Trapani J A. Perforin and granzymes: Function, dysfunction and human pathology[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(6): 388-400.

[56] Jorgovanovic D, Song M J, Wang L P, et al. Roles of IFN-γ in tumor progression and regression: A review[J]. Biomark Res, 2020, 8(1): 49.

[57] Qiu S Q, Du Y, Duan X B, et al. Cytotoxic T lymphocytes mediate chronic inflammation of the nasal mucosa of patients with atypical allergic rhinitis[J]. N Am J Med Sci, 2011, 3(8): 378-383.

[58] Qiu S Q, Duan X B, Geng X R, et al. Antigen-specific activities of $CD8^+$ T cells in the nasal mucosa of patients with nasal allergy[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2012, 30(2): 107-113.

[59] Smith S E, Schlosser R J, Yawn J R, et al. Sinonasal T-cell expression of cytotoxic mediators granzyme B and perforin is reduced in patients with chronic rhinosinusitis[J]. Am J Rhinol Allergy, 2017, 31(6): 352-356.

[60] 李延忠, 房振胜, 杜志华, 等. 促炎细胞因子在慢性鼻窦炎发病中的作用[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(2): 68-70, 129.

[61] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: Structure, function, and biochemistry[J]. Circ Res, 2003, 92(8): 827-839.

[62] Lu L, Feng M, Gu J, et al. Restoration of intrahepatic regulatory T cells through MMP-9/13-dependent activation of TGF-β is critical for immune homeostasis following acute liver injury[J]. J Mol Cell Biol, 2013, 5(6): 369-379.
[63] Chen X H, Chang L H, Li X, et al. Tc17/IL-17A up-regulated the expression of MMP-9 via NF-κB pathway in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2121.
[64] 张容, 彭益, 谭钰思, 等. 白细胞介素-17A在慢性鼻窦炎发病机制中的作用研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2024, 30(4): 29-33, 43.
[65] Schenkel J M, Fraser K A, Beura L K, et al. T cell memory. Resident memory CD8$^+$ T cells trigger protective innate and adaptive immune responses[J]. Science, 2014, 346(6205): 98-101.
[66] Jiang X D, Clark R A, Liu L Z, et al. Skin infection generates non-migratory memory CD8$^+$ T(RM) cells providing global skin immunity[J]. Nature, 2012, 483(7388): 227-231.
[67] Mackay L K, Stock A T, Ma J Z, et al. Long-lived epithelial immunity by tissue-resident memory T (TRM) cells in the absence of persisting local antigen presentation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(18): 7037-7042.
[68] Purwar R, Campbell J, Murphy G, et al. Resident memory T cells (TRM) are abundant in human lung: Diversity, function, and antigen specificity[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16245.
[69] Sathaliyawala T, Kubota M, Yudanin N, et al. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue-resident memory T cell subsets[J]. Immunity, 2013, 38(1): 187-197.
[70] Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, et al. Accumulation of CD69$^+$ tissue-resident memory T cells in the nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(2): 1116-1124.
[71] 王蕾, 王威清, 奥登苏日塔, 等. 基于质谱流式技术分析慢性鼻窦炎伴鼻息肉的免疫微环境细胞构成特征[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 59(6): 532-542.
[72] Wang W Q, Xu Y, Wang L, et al. Single-cell profiling identifies mechanisms of inflammatory heterogeneity in chronic rhinosinusitis [J]. Nat Immunol, 2022, 23(10): 1484-1494.
[73] Yu S F, Wang K, Cao C, et al. Tissue-resident memory T cells exhibit phenotypically and functionally heterogeneous in human physiological and pathological nasal mucosa[J]. Clin Immunol, 2024, 258: 109860.
[74] Goggin R K, Bennett C A, Ramezanpour M, et al. Association between viral infection and increased mucosal eosinophils and CD8$^+$ CD103$^+$ T cells in chronic rhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(8): 978-980.
[75] Liu Z C, Zhao Z X, Xie H X, et al. CXCR5$^+$TIM-3-PD-1$^+$ stem-like cytotoxic CD8$^+$ T cells: Elevated in chronic rhinosinusitis and associated with disease severity[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1295309.
[76] Nishimura H, Honjo T. PD-1: An inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance[J]. Trends Immunol, 2001, 22(5): 265-268.
[77] Corry D B, Grünig G, Hadeiba H, et al. Requirements for allergen-induced airway hyperreactivity in T and B cell-deficient mice [J]. Mol Med, 1998, 4(5): 344-355.
[78] Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance[J]. Trends Immunol, 2006, 27(4): 195-201.
[79] Brummelman J, Mazza E M C, Alvisi G, et al. High-dimensional single cell analysis identifies stem-like cytotoxic CD8$^+$ T cells infiltrating human tumors[J]. J Exp Med, 2018, 215(10): 2520-2535.
[80] Mogilenko D A, Shpynov O, Andhey P S, et al. Comprehensive profiling of an aging immune system reveals clonal GZMK$^+$ CD8$^+$ T cells as conserved hallmark of inflammaging [J]. Immunity, 2021, 54(1): 99-115. e12.
[81] Jonsson A H, Zhang F, Dunlap G, et al. Granzyme K$^+$ CD8$^+$ T cells form a core population in inflamed human tissue[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(649): eabo0686.
[82] Guo C L, Wang C S, Wang Z C, et al. Granzyme K$^+$CD8$^+$ T cells interact with fibroblasts to promote neutrophilic inflammation in nasal polyps[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 10413.
[83] Ji M D, Lu Y L, Zhao C H, et al. C5a induces the synthesis of IL-6 and TNF-α in rat glomerular mesangial cells through MAPK signaling pathways[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0161867.
[84] Hao J, Meng L Q, Xu P C, et al. p38MAPK, ERK and PI3K signaling pathways are involved in C5a-primed neutrophils for ANCA-mediated activation [J]. PLoS One, 2012, 7(5): e38317.
[85] Fischer W H, Jagels M A, Hugli T E. Regulation of IL-6 synthesis in human peripheral blood mononuclear cells by C3a and C3a (desArg)[J]. J Immunol, 1999, 162(1): 453-459.
[86] Donado C A, Jonsson A H, Theisen E, et al. Granzyme K drives a newly-intentified pathway of complement activation[EB/OL]. (2024-05-26)[2026-01-20]. https://doi.org/10.1101/2024.05.22.595315.
[87] Richardson K C, Aubert A, Turner C T, et al. Granzyme K mediates IL-23-dependent inflammation and keratinocyte proliferation in psoriasis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1398120.
[88] Garzón-Tituaña M, Arias M A, Sierra-Monzón J L, et al. The multifaceted function of granzymes in sepsis: Some facts and a lot to discover[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1054.

(收稿日期:2026-01-20)

本文引用格式:吕昊轩,赵玉林. CD8$^+$T细胞亚群在慢性鼻窦炎中的免疫调控作用及其研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2026, 32(5): 141-148. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202626022

Cite this article as: LYU Haoxuan, ZHAO Yulin. Research advances in the immunoregulatory roles of CD8$^+$T cell subsets in chronic rhinosinusitis[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2026, 32(5): 141-148. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202626022