·实验研究·

记忆 T 细胞在 NCG 小鼠体内的生物分布研究

秦筱津[1,2],代彩玲[2],温玉莹[2],郭健敏[2],段小群[1*],杨　威[1,2*]

(1 桂林医科大学药学院,桂林 541199; 2 广州湾区生物医药研究院/广东莱恩医药研究院有限公司/广东省药物非临床评价与研究重点实验室/国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心/广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心/从化区抗感染药物研究与评价工程技术研究中心,广州 510990)

[**摘要**] **目的**:利用经方法学验证的 qPCR 技术及活体成像技术,系统研究记忆 T 细胞在非移植瘤与移植瘤 NCG 小鼠模型中的动态组织分布及其肿瘤靶向特性。**方法**:取 144 只 NCG 小鼠,随机分为移植瘤与非移植瘤阴性对照组及记忆 T 细胞注射液组,给药组给予记忆 T 细胞 1×10^7 cells·只$^{-1}$,阴性对照组不给药。于给药后 1、3、7、14、21 及 28 d 进行活体成像,并于各时间点采集各组织或体液,通过 qPCR 定量分析记忆 T 细胞基因组分布。**结果**:非移植瘤小鼠中,记忆 T 细胞早期(1 ~ 3 d)主要分布于肺脏、脾脏、肝脏等高血流灌注器官,随后逐渐减少,d 14 基本清除。移植瘤组早期分布与非移植瘤组相似,d 14 后出现的显著肿瘤富集持续至 d 28,非靶组织细胞浓度同步下降。**结论**:记忆 T 细胞在无抗原刺激下呈快速清除趋势,而在肿瘤存在时则表现出抗原驱动性肿瘤归巢与长期驻留能力。

[**关键词**] 记忆 T 细胞;生物分布;肿瘤靶向;qPCR 技术;过继细胞疗法

[**中图分类号**] R967　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003 - 3734(2026)08 - 0875 - 07

Memory T cells biodistribution in NCG mice

QIN Xiao-jin[1,2], DAI Cai-ling[2], WEN Yu-ying[2], GUO Jian-min[2], DUAN Xiao-qun[1*], YANG Wei[1,2*]

(1 *School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin* 541199, *China*; 2 *Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-clinical Evaluation and Research, Non-clinical Evaluation Sub-center for Traditional Chinese Medicine of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Conghua District Anti-infective Drug Research and Evaluation Engineering and Technology Research Center, Guangzhou* 510990, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically investigate the dynamic tissue distribution and tumor-targeting characteristics of memory T cells in non-tumor-bearing and tumor-bearing NCG mouse models using validated qPCR and *in vivo* imaging techniques. **Methods**: A total of 144 NCG mice were randomly divided into non-tumor-bearing control, tumor-bearing control, non-tumor-bearing treatment, and tumor-bearing treatment groups. The treatment groups received a single intravenous injection of 1×10^7 memory T cells per mouse, while the control groups re-

[**基金项目**] 国家科技创业领军人才资助项目(SQ2024RA3E000198);国家科技重大专项资助项目:新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项(2025ZD01904602);桂林医科大学科研启动专项资助项目(GLMU2025RC019)

[**作者简介**] 秦筱津,女,硕士研究生,主要从事细胞药物研究。E-mail:1608830324@qq.com。

[**通讯作者**] *段小群,男,教授,博士生导师,主要从事药理学研究。E-mail:robortduan@163.com。*杨威,男,教授级高级工程师,博士生导师,主要从事药理毒理研究。E-mail:yangwei0719@163.com。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.012

ceived vehicle only. *In vivo* imaging was performed on days 1, 3, 7, 14, 21, and 28 post-administration. Tissues and body fluids were collected at the same time points, and the genomic distribution of memory T cells was quantified by qPCR. **Results**: In non-tumor-bearing mice, memory T cells were initially (day 1 ~ 3) distributed mainly in highly perfused organs such as the lung, spleen, and liver, followed by a rapid decline and near clearance by day 14. In tumor-bearing mice, the early distribution pattern resembled that in non-tumor-bearing animals; however, starting from day 14 onward, significant tumor enrichment was observed and persisted until day 28, accompanied by a concurrent decrease in cell concentrations in non-target tissues. **Conclusion**: Memory T cells demonstrate a trend of rapid clearance in the absence of antigenic stimulation, whereas in the presence of tumor, they exhibit antigen-driven tumor homing and long-term persistence capabilities.

[**Key words**] memory T cells; biodistribution; tumor targeting; qPCR technique; adoptive cell therapy

过继性细胞免疫治疗作为肿瘤免疫治疗的关键策略之一,通过体外改造与扩增免疫细胞并回输至患者体内,赋予其特异性识别与杀伤肿瘤的能力。在各类效应细胞中,记忆 T 细胞根据其归巢特性和功能可分为中央记忆 T 细胞(central memory T cells,TCM)、效应记忆 T 细胞(effector memory T cells,TEM)和干细胞样记忆性 T 细胞(stem cell memory T cells,TSCM)[1]。记忆 T 细胞因其独特的生物学特性而备受关注,主要包括:① 具备长期存活与自我更新能力,能够为机体提供持久的免疫保护;② 具有较低的激活阈值,可在抗原再刺激后迅速分化为效应细胞,通过高效分泌细胞因子及介导细胞毒性反应发挥作用;③ 其在静息状态下依赖脂肪酸氧化与氧化磷酸化代谢途径,这种代谢适应性是其长期存活与功能维持的重要基础[2]。上述特性共同奠定了记忆 T 细胞实现长期肿瘤控制的理论基础。

本研究选取三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)模型,以此评估记忆 T 细胞的体内分布。TNBC 因缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)表达,常规靶向治疗手段有限,患者预后相对较差,成为细胞免疫治疗探索的重要领域[3-4]。其中,MDA-MB-468 细胞系是 TNBC 的典型代表,其常高表达人表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等肿瘤相关抗原,为研究记忆 T 细胞的抗原特异性靶向行为提供了理想的生物学背景[5]。

在此背景下,开展细胞治疗产品的体内生物分布研究具有重要科学意义与临床价值。该研究不仅是临床前药效与安全性评价的重要组成部分,也为评估细胞在体内的存活、迁移、靶向定位效率以及潜在脱靶风险提供关键依据[6-7]。遵循 ICH S12 等指导原则的非临床生物分布研究,对于细胞治疗产品的开发至关重要[8]。因此,本研究基于 ICH S12 指导原则通过平行对比非移植瘤与 MDA-MB-468 移植瘤 NCG 小鼠模型,旨在系统阐明记忆 T 细胞的全身分布动态,并重点解析对于 TNBC 模型的肿瘤归巢能力,以期为该治疗策略的后续开发与临床转化提供实验基础。

材料与方法

1 实验动物

SPF 级 NCG 小鼠 144 只,雌雄各半,4 ~ 6 周龄,雌性体质量 17.9 ~ 20.8 g,雄性体质量 20.5 ~ 24.8 g,购自广东药康生物科技有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(粤)2020-0054,实验动物质量合格证号:No. 44824700045243。实验动物均饲养于广东莱恩医药研究院有限公司,环境温度 20 ~ 26 ℃,日温差不超过 4 ℃,相对湿度 30% ~ 70%,12 ~ 14 h 照明/10 ~ 12 h 黑暗明暗交替,适应性饲养 5 d 后开始实验。本实验动物使用的动物数量根据 ICH S12《基因治疗产品非临床生物分布的考虑》和《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》要求确定,能满足统计学检验的要求。本实验均以科研为目的对小鼠进行养殖和使用,实验开展前已获动物管理与使用委员会伦理审查批准(编号为 IACUC:IA-PK2024038-01)。

2 细胞株

人乳腺癌细胞株 MDA-MB-468 来源于美国模式培养物集存库(ATCC,货号:HTB-132™),实验所用细胞代数为 P13。细胞培养方法:培养基为添加 10% FBS 的 DMEM 培养基/Leibovitz's L-15 培养基,细胞密度达到 80% ~ 90% 即可按 1∶3进行传代培

养。离心条件为 200 × g、20 ℃、6 min。

3 主要试剂和仪器

主要试剂：记忆 T 细胞注射液（江苏谱新生物医药有限公司，批号：QUPW-C-202409002），于液氮（≤ −130 ℃）储存，有效期 9 个月，经检验符合相关质量标准；活体成像荧光染料 DiR（MCE 公司，批号：306525）；EASY Dilution（Takara 公司，批号：AME0517A）；Nuclease-Free Water（BioSharp 公司，批号：29724015V）；hUTY-3（400 bp）标准品（自行构建，批号：IGEA9934-1）。

主要仪器：BCE2201-1CCN、BCE224-1CCN、BSA-224S 型电子天平（Sartorius 公司）；Countstar Rigel S2 型荧光细胞分析仪（Countstar 公司）；IVIS Lumina LT 型小动物活体成像系统（PerkinElmer 公司）；Light Cycler 480 型实时荧光定量 PCR 仪（Roche 公司）；Synergy LX 型多功能酶标仪（BioTek 公司）。

4 细胞注射液的配制

记忆 T 细胞注射液：于液氮中迅速取出细胞置于 37 ℃ 水浴中复溶，复溶后将细胞合并转移至 50 mL 离心管，加入 3 ~ 10 倍体积预冷的完全培养基，500 × g 离心 5 min。取适量细胞冻存液重悬合并细胞，混匀，细胞计数仪计数，计算活细胞密度。取一定量的细胞悬液，加所需体积的冻存液稀释、混匀后计数，将细胞悬液活细胞密度调整为相应密度，备用。

5 qPCR 检测方法学验证

本研究建立的 qPCR 方法在正式检测前已对关键指标进行验证。验证内容包括标准曲线的线性与范围、精密度、准确度、特异性及基质稳定性。标准曲线线性范围为 $5 \times 10^1 \sim 5 \times 10^7$ copies·反应$^{-1}$，定量下限为 5×10^1 copies·反应$^{-1}$。相关系数（R^2）≥ 0.98，扩增效率为 80% ~ 120%。质控样本的批内/批间精密度（coefficient of variation，CV）≤ 30%，平均准确度（回收率）为 50% ~ 200%。特异性验证证实空白基质无非特异性扩增，加标样本回收率合格。样本在不同储存条件下（短期、长期、冻融）的稳定性符合要求。所有验证指标均满足生物分析要求，表明该方法适用于后续组织分布定量分析。

6 生物分布实验

实验设以下 4 组：阴性对照组（非移植瘤，n = 12）、记忆 T 细胞组（非移植瘤，n = 60）、模型对照组（移植瘤，n = 12）及记忆 T 细胞组（移植瘤，n = 60）。所有组别雌雄各半，按时间点分配动物（对照组 2 只·时间点$^{-1}$，给药组 10 只·时间点$^{-1}$）。移植瘤模型于右侧腋下皮下接种 0.1 mL 肿瘤细胞（1×10^7 cells·只$^{-1}$）。接种 7 d 后，触及明显瘤块（体积约 80 ~ 100 mm^3），成瘤率约 97%。待肿瘤生长稳定后，于分组次日对所有给药组小鼠经尾静脉单次注射 1×10^7 cells·只$^{-1}$的记忆 T 细胞。于给药后 d 1、d 3、d 7、d 14、d 21 及 d 28 进行活体成像系统动态观察记忆 T 细胞的全身分布，并采集大脑、脊髓、骨骼肌、睾丸、附睾、卵巢、膀胱、淋巴结、小肠、肝脏、肾脏、脾脏、心脏、肺脏、肿瘤、骨髓等组织或体液，通过经验证 qPCR 方法定量分析记忆 T 细胞分布。

7 检测方法

7.1 引物/探针准备 引物/探针在使用前离心，根据说明书每管加入相应量 Nuclease-Free Water，配制成浓度为 100 μmol·L^{-1}的溶液，涡旋混匀 30 s 后待用。溶解好的引物/探针浓度为 100 μmol·L^{-1}，按 10 倍稀释后使用。

7.2 组织/血液 DNA 提取 组织与血液样本均采用磁珠法在全自动核酸提取仪上完成 DNA 提取。组织样本经剪碎后，加入裂解液与蛋白酶 K 进行匀浆，随后经 RNase A 处理并于 60 ℃ 消化。血液样本直接加入含裂解液的深孔板，并加入蛋白酶 K 与 RNase A。所有样本均按仪器设定程序进行裂解、结合、洗涤与洗脱，最终获得纯化 DNA。

7.3 标准曲线溶液配制 向标准品原液中加入 EASY Dilution 稀释液，稀释调整拷贝数至 $5.0 \times 10^1 \sim 5.0 \times 10^9$ copies·μL^{-1}的 9 个系列浓度标准品工作液。空白对照为 EASY Dilution 稀释液。

7.4 质控样本配制 向超高浓度的标准品储备液（5×10^8 copies·μL^{-1}）加入 EASY Dilution 稀释，配制高（QCH，4×10^7 copies·μL^{-1}）、中（QCM，4×10^4 copies·μL^{-1}）、低（QCL，4×10^2 copies·μL^{-1}）3 个不同浓度的质控样品溶液，用于建立标准曲线并监控实验质量。

7.5 反应体系配制 使用 20 μL 反应体系，分别设置标准品反应与样本反应。

标准品反应体系：将 1 μL 系列浓度标准品（$5.0 \times 10^1 \sim 5.0 \times 10^7$ copies·反应$^{-1}$）与 8 μL 小鼠空白肝脏 DNA、0.8 μL 引物、0.2 μL 探针及 10 μL 预混液混合。

样本反应体系：将 8 μL 待测样本 DNA（400 ng·反应$^{-1}$）与 0.8 μL 引物、0.2 μL 探针及 10 μL 预混液混合，用水补足体积至 20 μL。

7.6 反应条件 污染消化：50 ℃，2 min；预变性：

95 ℃,5 min;变性及退火延伸:95 ℃,10 s;60 ℃,30 s;40 cycles;仪器降温:40 ℃,30 s。

8 数据统计与处理

运用 Excel 进行统计分析,以 Cp 值为纵坐标,浓度的对数为横坐标,建立标准曲线,PCR 整体扩增效率 $=10^{-1/k}-1$(k 为斜率),根据标准曲线回算浓度。在不同组别中,对记忆 T 细胞浓度计算平均值 ± 标准差。运用 GraphPad Prism 10.4.2(GraphPad)进行作图。

结　果

1 活体成像动态分布结果

活体成像显示,记忆 T 细胞输注后 d 1,荧光信号主要富集于小鼠肝脏区域。输注初期(1 ~ 7 d),肝脏及骨髓区域信号持续较强;此后信号逐渐减弱,至观察末期 d 28 已显著下降(见图 1)。

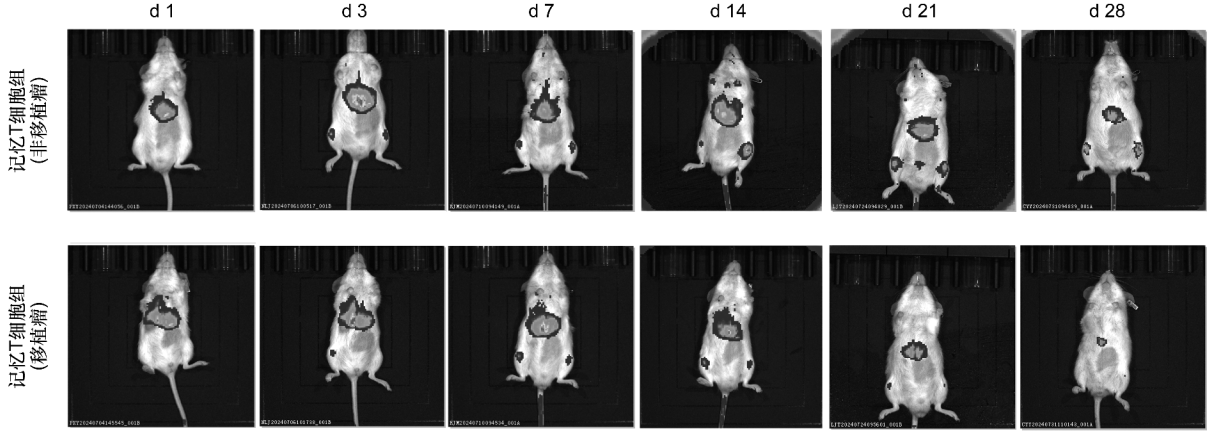


图 1　记忆 T 细胞在 NCG 小鼠体内的活体全身成像动态

2 qPCR 方法学验证结果

qPCR 方法学验证结果表明,所建立的方法各项关键指标均符合预设的生物分析标准(见表 1)。该方法在特异性、精密度、准确度及稳定性方面表现良好,能够准确定量各组织中记忆 T 细胞的基因组分布。

表 1　qPCR 方法学验证结果

验证项目	指标	接受标准	结果
标准曲线线性	线性范围/copies·反应$^{-1}$	5×10^{1} ~ 5×10^{7}	5×10^{1} ~ 5×10^{7}
	相关系数(R^2)	≥0.98	≥0.999(批间范围:0.999 7 ~ 1.000 0)
	扩增效率	80% ~ 120%	87.12% ~ 90.02%
精密度(CV%)	批内精密度(QCH、QCM、QCL)	≤30%	2.35% ~ 16.42%
	批间精密度(QCH、QCM、QCL)	≤30%	7.61% ~ 12.42%
	批内精密度(ULOQ、LLOQ)	≤45%	3.59% ~ 23.73%
	批间精密度(ULOQ、LLOQ)	≤45%	8.45% ~ 25.84%
准确度(回收率)	准确度(ULOQ、QCH、QCM、QCL、LLOQ)	50% ~ 200%	62.86% ~ 126.23%
特异性与专属性	空白样本(Cp 值)	Cp 值≥35 或无 Cp 值	无 Cp 值
	空白基质加标样本(回收率)	50% ~ 200%	72.78% ~ 124.72%
稳定性(回收率)	空白肝脏 + 记忆 T 细胞(-60 ℃,2 ~ 8 周)	50% ~ 200%	87.77% ~ 93.38%
	空白全血 + 记忆 T 细胞(-60 ℃,2 ~ 8 周)	50% ~ 200%	81.07% ~ 160.33%
	QCH(2 ~ 8 ℃ 4 h、-60 ℃ 2 ~ 4 周以上、冻融 3 个循环)	50% ~ 200%	80.39% ~ 88.10%
	QCL(2 ~ 8 ℃ 4 h、-60 ℃ 2 ~ 4 周以上、冻融 3 个循环)	50% ~ 200%	67.24% ~ 86.00%

3 体质量与肿瘤体积变化

在实验期内,模型对照组(移植瘤)和记忆 T 细胞组(移植瘤)小鼠的体质量变化平稳,未出现显著的体质量下降(见图 2)。肿瘤生长监测结果显示,模型对照组(移植瘤)的肿瘤体积随时间增加持续增长。自 d 14 起,两组间的肿瘤体积差异逐渐扩大并持续至 d 28(见图 3)。

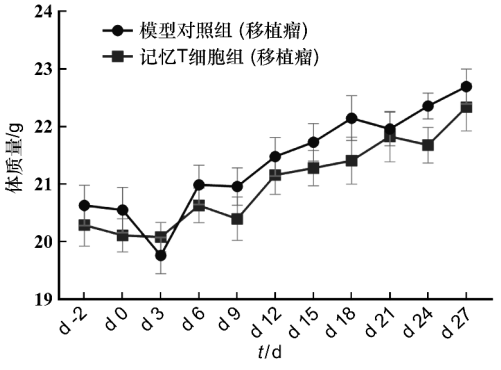


图 2 模型对照组(移植瘤)和记忆 T 细胞组(移植瘤)的体质量变化

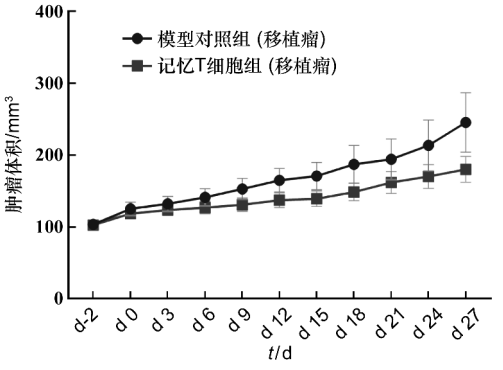


图 3 模型对照组(移植瘤)和记忆 T 细胞组(移植瘤)的肿瘤体积变化

4 对照组记忆 T 细胞的检测结果

在整个实验期间,阴性对照组(非移植瘤)及模型对照组(移植瘤)动物的各组织中在对应时间点均未检测出记忆 T 细胞含量,表明实验系统无交叉污染或非特异性扩增。

5 给药组记忆 T 细胞的分布

记忆 T 细胞在非移植瘤与移植瘤 NCG 小鼠体内的分布呈现显著差异(见图 4 和图 5)。输注后初期(1 ~ 7 d),细胞在两组中均主要分布于肺脏、脾脏、肝脏等高灌注器官。此后,非移植瘤组中细胞信号迅速下降,d 14 基本清除;移植瘤组自 d 14 起则出现明显的肿瘤组织富集,并持续至 d 28(见表 2)。

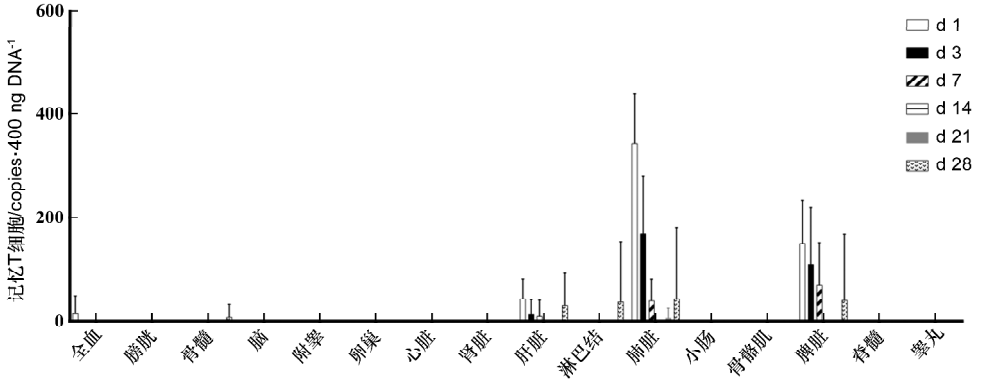


图 4 记忆 T 细胞在记忆 T 细胞组(非移植瘤)小鼠各组织中的分布

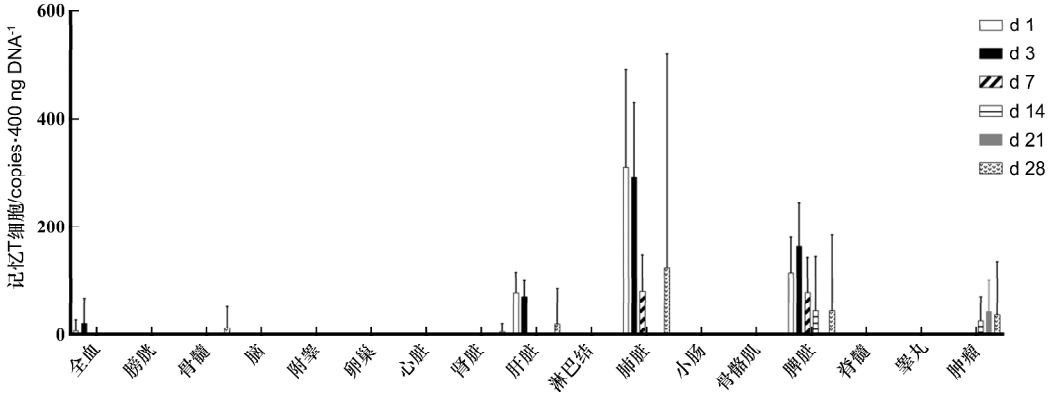


图 5 记忆 T 细胞在记忆 T 细胞组(移植瘤)小鼠各组织中的分布

表 2 记忆 T 细胞在 NCG 小鼠体内的分布动态

时间段/d	非移植瘤组	移植瘤组
0 ~ 2	肺脏、脾脏、肝脏为主	肺脏、脾脏、肝脏为主
3 ~ 7	集中于肺脏、脾脏	肺脏、脾脏为主,肿瘤内可见信号
7 ~ 14	基本清除	肿瘤内显著富集,非靶组织下降
14 ~ 28	仅肺脏有微量残留,最终清除	肿瘤内富集持续,长期驻留

讨　论

本研究通过整合活体成像与 qPCR 技术,从实时动态观察与精确定量 2 个层面,系统分析了记忆 T 细胞在 NCG 小鼠体内的动态分布,进一步揭示了其在有无抗原刺激下的显著分布差异。

所有定量数据均基于经过充分验证的 qPCR 方法获得。该方法在线性、精密度、准确度、特异性及稳定性方面均符合生物分析要求,确保了后续组织分布定量结果的可靠性。活体成像观察为早期分布提供了直观参考,其结果与 qPCR 早期趋势相符,共同表明输注后细胞首先分布于肝脏、脾脏、肺脏等高灌注器官。

本研究首次通过平行比较记忆 T 细胞在非移植瘤与移植瘤 NCG 小鼠模型中的全身动态分布,系统揭示了其在抗原驱动下由全身扩散向肿瘤特异性归巢与长期驻留的转换过程。这一发现不仅为记忆 T 细胞的肿瘤靶向性提供了直接的体内药动学证据,也凸显了其在缺乏抗原刺激下被快速清除的安全性特征。

记忆 T 细胞在输注初期的分布特征是其内在异质性与机体血流动力学共同作用的结果。输注初期(1 ~ 3 d),细胞主要分布于肺脏、脾脏、肝脏等高血流灌注器官。该分布模式不仅与血流动力学因素相关,也与输注细胞池中 TEM 与 TCM 亚型的归巢特性密切相关。TEM 细胞通常高表达趋化因子受体(如 CCR5、CXCR3),使其倾向于归巢至外周组织以执行免疫监视功能;而 TCM 细胞则通过 CCR7 与 CD62L 介导归巢至次级淋巴器官[9-11]。因此,早期分布反映了不同亚型 T 细胞的组织趋向性与初始滞留特征。

决定记忆 T 细胞最终命运的并非初始的分布格局,而是持续的抗原信号,抗原特异性信号对记忆 T 细胞的分布与存活起核心调控作用。记忆 T 细胞的存活与功能维持高度依赖抗原信号与细胞因子支持。在非移植瘤小鼠中,由于缺乏持续性抗原刺激及关键存活信号(如 IL-7、IL-15),记忆 T 细胞无法启动长期存活程序,最终被免疫系统清除[12-13]。这一"快速清除"模式符合免疫学基本规律,也印证了 ICH S12 指导原则中关于非靶向细胞产品体内行为的预期。而移植瘤小鼠在实验期间体质量保持稳定,说明记忆 T 细胞输注具有良好的系统耐受性。MDA-MB-468 移植瘤模型数据显示,中后期(14 ~ 28 d)细胞在非靶组织中迅速减少,在肿瘤组织中形成特异性富集,体现了一个完整的抗原特异性免疫应答过程。与此分布特征相呼应,记忆 T 细胞治疗组的肿瘤生长在给药后期受到明显抑制,初步印证了该细胞制剂在实现肿瘤靶向分布的同时,具备体内抗肿瘤活性。这一过程可能包括:① 肿瘤微环境中分泌的 CXCL9、CXCL10 等趋化因子招募表达 CXCR3 的抗原特异性 T 细胞至肿瘤部位[14];② 抵达肿瘤的 T 细胞通过 T 细胞受体识别 MDA-MB-468 细胞表面呈递的抗原,被重新激活[15];③ 被激活的抗原特异性克隆发生剧烈增殖,并分化为效应细胞,从而在数量上显著提升肿瘤内的 T 细胞浓度;④ 其中一部分效应细胞可能进一步分化为组织驻留记忆 T 细胞(tissue resident memory T cells,TRM),长期驻留于肿瘤组织,不再进入循环,这可能是 d 28 时肿瘤部位仍能检测到 T 细胞的重要原因[16]。

本研究的局限性在于:① 在本研究中虽然观察到了记忆 T 细胞向肿瘤的特异性归巢,并推测 CXCL9、CXCL10 等趋化因子在此过程中发挥了关键作用,但并未对肿瘤微环境中这些趋化因子的表达水平进行直接检测。因此,无法在本模型体系中直接证实该趋化因子-受体轴是驱动 T 细胞浸润的主要机制。在后续研究中可采用酶联免疫吸附实验对肿瘤组织中趋化因子的蛋白表达水平进行定量分析结合免疫组织化学在肿瘤组织切片上进行定位分析;② 本研究未对输注的记忆 T 细胞进行亚群分选与分别追踪,因此无法精确解析 TCM、TEM 等不同亚群在分布、归巢和持久性方面的具体贡献。未来研究可结合流式分选与单细胞测序技术,进一步深化

对不同亚群行为的理解。

本研究的结果在转化医学层面具有重要意义。所观察到的抗原依赖性分布特征表现为:在 MDA-MB-468 移植瘤模型中记忆 T 细胞实现高效肿瘤富集与长期驻留,同时在非靶组织中快速清除。这为该记忆 T 细胞注射液提供了关键的临床前药动学与安全性依据,并直接支持其用于治疗 TNBC 等难治性实体瘤的潜力。相关数据也为后续临床试验中给药方案(如剂量与输注间隔)的设计提供了实验基础。

综上所述,记忆 T 细胞在非移植瘤宿主中呈现快速清除趋势,而在肿瘤存在条件下则表现出显著的抗原驱动性肿瘤归巢与长期驻留能力。这种从“全身分布”到“靶向富集”的转变,不仅验证了记忆 T 细胞的免疫监视机制与精准杀伤潜力,也为其在过继性细胞治疗中的优势提供了重要的体内实验证据,为后续的机制深入探索与临床开发奠定了坚实的理论基础。

[参 考 文 献]

[1] LIU QJ, SUN ZJ, CHEN LG. Memory T cells: strategies for optimizing tumor immunotherapy[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(8): 549 – 564.

[2] LI YJ, WU DQ, YANG XJ, *et al*. Immunotherapeutic potential of T memory stem cells[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 723888.

[3] LI Y, ZHANG HJ, MERKHER Y, *et al*. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.

[4] KEENAN TE, TOLANEY SM. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 479 – 489.

[5] AZIMI I, PETERSEN RM, THOMPSON EW, *et al*. Hypoxia-induced reactive oxygen species mediate N-cadherin and SERPINE1 expression, EGFR signalling and motility in MDA-MB-468 breast cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15140.

[6] STEBBINGS R, ARMOUR G, PETTIS V, *et al*. AZD1222 (ChAdOx1 nCov-19): a Single-Dose biodistribution study in mice[J]. *Vaccine*, 2022, 40(2): 192 – 195.

[7] NAKAYAMA M, MORIYA Y, UENO H, *et al*. Considerations in biodistribution evaluation of iPSC-derived cell therapy: a pancreatic islet cell case study[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2025, 33(3): 101538.

[8] ICH. ICH Guideline S12: Nonclinical Biodistribution Considerations for Gene Therapy Products[EB/OL]. [2024 – 09 – 25]. https://www.fda.gov/media/167605/download.

[9] KOBAYASHI N, KONDO T, TAKATA H, *et al*. Functional and phenotypic analysis of human memory CD8 + T cells expressing CXCR3[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(2): 320 – 329.

[10] SALLUSTO F, LENIG D, FÖRSTER R, *et al*. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions[J]. *Nature*, 1999, 401(6754): 708 – 712.

[11] GREGOR CE, FOENG J, COMERFORD I, *et al*. Chemokine-driven CD4$^+$ T cell homing: new concepts and recent advances[J]. *Adv Immunol*, 2017, 135: 119 – 181.

[12] TIEU R, ZENG Q, ZHAO DQ, *et al*. Tissue-resident memory T cell maintenance during antigen persistence requires both cognate antigen and interleukin-15[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(82): eadd8454.

[13] SURH CD, SPRENT J. Homeostasis of naive and memory T cells[J]. *Immunity*, 2008, 29(6): 848 – 862.

[14] MIKUCKI ME, FISHER DT, MATSUZAKI J, *et al*. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7458.

[15] LEE MY, JEON JW, SIEVERS C, *et al*. Antigen processing and presentation in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001111.

[16] MASOPUST D, SOERENS AG. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 521 – 546.

编辑:毕晓帆/接受日期:2026 – 02 – 02