

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.015

消化系统肿瘤过继性免疫细胞治疗中存在的问题与解决思路

Issues and solutions in adoptive immune cell therapy for gastrointestinal tumors

徐斌 综述; 蒋敬庭 审阅(苏州大学 附属第三医院肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] 消化系统肿瘤因早期诊断率低、异质性高,加之治疗仍以手术、放化疗为主,缺乏有效治疗手段,患者预后欠佳。虽然靶向药物和免疫检查点抑制剂(ICI)的应用为消化道肿瘤的治疗提供了新的手段,但仅有部分患者对治疗产生响应。目前,过继性细胞免疫疗法(ACT)在抗肿瘤治疗领域不断创新并取得了重要进展。因此,在了解ACT治疗作用机制的基础上,进一步分析其在消化系统肿瘤治疗过程中存在的问题,总结采取的针对性措施及优化方案,有望为消化系统肿瘤ACT治疗提供参考,并形成新的策略。

[关键词] 消化系统肿瘤;过继性细胞免疫治疗;CAR-T;TCR-T

[中图分类号] R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0338-06

消化系统肿瘤由于其微环境的复杂性和异质性,手术、放化疗等传统治疗的效果欠佳^[1]。近年来,随着对肿瘤免疫微环境的深入研究,免疫细胞疗法作为肿瘤治疗的新兴策略,展现出较强的抗肿瘤潜力和独特的优势。过继性细胞免疫疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)疗法将患者体内的免疫细胞在体外进行激活、扩增及基因工程改造等处理后,再给患者进行回输治疗,以增强机体对肿瘤的免疫应答。目前,该疗法已逐渐成为肿瘤治疗研究热点之一^[2-3]。探索ACT疗法在消化系统肿瘤中的应用,对于改善患者预后具有重要意义。

1 非靶向性免疫细胞疗法在消化系统肿瘤中的应用

1.1 淋巴因子激活杀伤细胞(lymphokine activated killer cell, LAK)疗法

ROSENBERG等^[4]报道了LAK疗法,该方法是首个用于肿瘤治疗的免疫细胞疗法。LAK细胞回输治疗可降低肿瘤患者免疫抑制反应,降低部分患者术后转移的概率^[5]。但由于该疗法治疗过程中使用了高剂量IL-2会导致患者产生严重不良反应,致使该疗法被逐渐淘汰。

1.2 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)疗法

TIL疗法治疗恶性黑色素瘤患者的疗效显著^[6-10],但TIL疗法在消化系统肿瘤的研究较少,且缺乏大样本量的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)证据的支持。一项TIL治疗原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者的临床研究^[11]表明,治疗后患者血浆中 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha,

TNF- α)水平升高,治疗期间80%的患者(12/15)未出现复发。另一项针对转移性结直肠癌(mCRC)的研究^[12]显示,患者TIL细胞中出现了针对KRAS G12D突变的多克隆CD8⁺T细胞,输注该突变型TIL细胞后,肺转移灶均明显缩小。此外,从自体癌性胸腔积液中获取的TIL在体外培养中获得抗肿瘤表型,可杀伤胸腔内的肿瘤细胞,减少胸腔积液中的肿瘤细胞数量,促进溶栓再生小血管和淋巴管,提高治疗效果,为晚期消化道肿瘤胸腔积液治疗提供新的策略^[13-14]。目前,TIL疗法的临床推广应用仍然存在一些制约因素,如患者在临床上无法获取足够的肿瘤组织进行供体筛选和扩增培养;TIL细胞功能耗竭会影响治疗效果;TIL疗法的制备过程复杂,成本较高,在体外分离、扩增过程耗时较长。针对这些制约因素,有必要制订更加完善的组织样本管理规范,保证患者选择TIL治疗的权利;为增加TIL抗肿瘤的反应性,逆转细胞的抑制状态,可在TIL培养初期及在TIL输注后联合ICI治疗^[15-16];简化TIL制备流程,使其易于推广。

1.3 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cell, CIK)疗法

CIK细胞于上世纪90年代初期首次被报道,当时研究人员发现可通过在体外使用细胞因子如

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No.82303164, No.81972869);江苏省重点研发计划专项资金项目临床前沿技术(No.BE2022719);江苏省医学重点学科(No.YXZDXK202236);常州市应用基础研究计划(No.CJ20220229)

[作者简介] 徐斌(1982—),男,博士,副研究员,主要从事肿瘤生物免疫治疗及肿瘤免疫学研究。E-mail: binx@suda.edu.cn

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

IFN- γ 、CD3 单克隆抗体以及 IL-2 的组合来诱导外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)产生 CIK 细胞, 并且 CIK 细胞的一些特征具有良好的临床转化潜力^[17]。

在消化道肿瘤中, CIK 疗法常作为放化疗、靶向及 ICI 治疗的联合方案之一。多项化疗联合 CIK 治疗对比单独化疗的研究^[18-19]显示, 联合治疗组在安全性和有效性方面均得到显著提升。一项涉及 6 743 名 CRC 患者共 70 项研究的 Meta 分析^[20]显示, 与非 CIK 治疗组相比, CIK 治疗组在总生存期(overall survival, OS)、无进展生存期(progression free survival, PFS)和客观反应率(objective response rate, ORR)方面均有显著改善, 且毒副作用未见增加。在一项多中心、开放标签、随机对照的 III 期临床试验^[21]中, 研究了 XELOX(卡培他滨加奥沙利铂)联合贝伐珠单抗(抗 VEGF-A 抗体)以及自体 PD-1 阻断激活的 DC-CIK(PD1-T)细胞免疫疗法作为一线治疗在先前未经治疗的 mCRC 患者中的疗效和不良事件。结果显示, 免疫治疗组在 OS 及 PFS 上均有显著优势; 在安全性方面, 3 级或更高级别的不良事件在免疫治疗组和对照组中的发生率分别为 20.0% 和 23.5%, 未报告与毒性相关的死亡。对于肝细胞癌(HCC)患者, 特别是肿瘤直径 ≤ 5 cm 的患者, 射频消融(RFA)、经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)和自体 CIK 细胞免疫治疗的三联疗法显示出显著效果。研究^[22-24]表明, 这种联合治疗方案可以降低 HBV 复发风险, 提高疾病控制率, 延长 OS 和 PFS 且无严重不良反应。

CIK 疗法的组织特异性及靶向性仍然欠佳, 但易于获取及扩增能力较强的特征使其成为基因工程改造的理想细胞类型, 今后有望通过基因工程改造提高 CIK 细胞的靶向性, 提高抗肿瘤效能。

1.4 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)

NK 细胞起源于造血干细胞, 并在骨髓或胸腺的特定微环境中分化成熟, 是固有免疫系统中的关键效应细胞。人类 NK 细胞根据其表面标志物 CD56 的表达水平被分为 CD56^{dim} 和 CD56^{bright} 两个亚群。CD56^{dim} NK 细胞主要分布在外周血中, 能够通过表达颗粒酶和穿孔素直接对肿瘤细胞造成杀伤作用; 而 CD56^{bright} NK 细胞则主要定位于淋巴器官, 不表达穿孔素, 但能产生 IFN- γ 、TNF- α 、IL-12、IL-15 和 IL-18 等细胞因子, 在免疫调节中发挥重要的作用^[25], 对于维持机体的免疫防御和平衡有着重要意义。

NK 细胞在抗肿瘤和抗病毒免疫反应中均发挥关键作用。研究^[26]显示, 肿瘤细胞会采用多种策略来逃避 CD8⁺ T 细胞的识别, 但 NK 细胞不受影响, 仍然能够识别并攻击肿瘤细胞。NK 细胞表达肿瘤坏死

因子(TNF)相关凋亡诱导配体家族(TNF related apoptosis-inducing ligand family, TRAIL)和 Fas 配体(FASL/CD95L), 分别与靶细胞中的 TRAIL 受体和 FAS 相互作用并引发凋亡^[27]。此外, NK 细胞表面的 CD16(Fc γ IIIa)分子可以识别 IgG1 抗体上的 Fc, 并触发(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)效应^[28]。

NK 细胞的来源包括外周血、脐带血、多能干细胞和 NK 细胞系^[29], NK 细胞杀伤肿瘤的主要作用机制已基本明确, 然而, NK 细胞在肿瘤治疗中仍面临一些问题和挑战。NK 细胞在体内的持久性和活性是限制其疗效的关键因素。为提高 NK 细胞的持久性和活性, 研究者试图通过基因工程改造技术来增强其功能, 例如通过表达嵌合抗原受体(CAR)或趋化因子受体来促进其在肿瘤组织中的浸润水平。通过双特异性或三特异性抗体来进一步增强 NK 细胞的靶向性, 促进更有效和持久的抗肿瘤效应。通过优化细胞培养和扩增技术, 提高 NK 细胞的产量和质量。

1.5 $\gamma\delta$ T 细胞

$\gamma\delta$ T 细胞是一类特殊的 T 细胞群体, 占循环 T 细胞群体的 1%~10%。区别于常见的 $\alpha\beta$ T 细胞, 其 TCR 由 γ 链和 δ 链组成, 根据 δ 链的不同, 人 $\gamma\delta$ T 细胞主要分为 V δ 1、V δ 2 和 V δ 3 T 细胞 3 个亚群, 并具有非 MHC 限制性抗肿瘤效应。 $\gamma\delta$ T 细胞在人体组织中广泛分布, 包括皮肤、肠道和黏膜, 是先天免疫与适应性免疫之间的桥梁^[30]。 $\gamma\delta$ T 细胞的主要功能包括快速识别病毒、细菌和真菌感染并做出相应反应; 通过分泌穿孔素和颗粒酶引发靶细胞裂解; 分泌多种细胞因子, 如 IFN- γ 和 TNF- α 等, 调动和增强多种免疫细胞(如 DC、NK 和 CD8⁺ T 细胞)的抗肿瘤活性, 通过 Fas/FasL 和 ADCC 等机制杀伤肿瘤细胞。研究^[31-32]表明, 肿瘤细胞表面嗜乳脂蛋白(butyrophilin, BTN)过表达, $\gamma\delta$ T 细胞通过识别细胞膜 BTN 复合物来区分肿瘤细胞和正常细胞, 提高其抗肿瘤的靶向性。然而, $\gamma\delta$ T 细胞在特定情况下也会促进肿瘤的发生发展, 这与其分泌 IL-17、抑制 DC 细胞成熟以及表达 PD-L1 等有关^[33]。

$\gamma\delta$ T 细胞在消化系统肿瘤中发挥着复杂而重要的作用。实验^[34]表明, 焦磷酸盐联合 IL-2 可激活 $\gamma\delta$ T 细胞, 增强其杀伤胃癌细胞的能力。对于肝癌, $\gamma\delta$ T 细胞疗效可能受到调节性 T 细胞的抑制, 异体 V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T 细胞回输可弥补这种功能缺失^[35]。在结肠癌中, 体外培养的 V δ 1⁺ T 细胞及腹腔积液分离的 V γ 9⁺V δ 2⁺ T 细胞对结肠癌细胞系均具有抑制作用^[36], 但某些亚型如 B7-H3⁺ $\gamma\delta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T17 可能促进肿瘤生长^[37]。人 $\gamma\delta$ T 细胞对胰腺癌细胞的杀伤敏感性由癌细胞上

表达的 ICAM-1 或 ICAM-2 所决定。因此,调节肿瘤细胞 ICAM 表达水平可能成为 $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤免疫治疗的又一策略^[38]。 $\gamma\delta$ T 细胞对食管癌细胞的杀伤作用主要与肿瘤细胞表面 HSP 的表达有关。 $\gamma\delta$ T 细胞能够识别肿瘤细胞表面的 HSP-60 和 HSP-70,对自体 and 异体食管癌细胞均有细胞毒性^[39]。然而, $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤研究仍然面临着一些困境,如靶向性较差、扩增效率较低等,或可通过基因工程手段,将特定的 $\gamma\delta$ T 细胞受体(TCR)或嵌合抗原受体(CAR)引入 $\gamma\delta$ T 细胞,以提高其对特定肿瘤抗原的识别和攻击能力;另外,可进一步研究和开发更有效的体外扩增技术,以提高 $\gamma\delta$ T 细胞的数量和质量,同时保持其疗效。

2 靶向性免疫细胞疗法在消化系统肿瘤中的应用

2.1 CAR-T 细胞免疫疗法对消化系统肿瘤的治疗

CAR-T 细胞疗法是通过基因工程手段,将能够识别和结合特异性肿瘤抗原的单链抗体与 T 细胞内的信号分子进行融合,通过病毒载体或转座子系统转染 T 细胞,使 T 细胞表面表达嵌合抗原受体,从而特异性识别和结合肿瘤细胞表面的抗原并杀伤肿瘤细胞。目前,该疗法在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着良好的疗效。然而,将 CAR-T 细胞疗法应用于实体瘤仍面临诸多挑战,实体瘤的微环境存在免疫抑制性,肿瘤基质通常较为致密,阻碍了 CAR-T 细胞的渗透和扩散,缺乏相应趋化因子也影响其趋化到目标肿瘤组织^[40-41]。此外,CAR-T 细胞治疗可能引发严重的毒副反应,如细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和 CAR-T 细胞相关脑病综合征(CAR-T cell relevant encephalopathy syndrome, CRES),在实体瘤中这些毒性更加难以预测和管理^[42]。

针对上述问题,研发双特异性 CAR-T 细胞、改善肿瘤微环境、应用组合疗法以及开发具有安全开关的 CAR-T 细胞等有待进一步研究。CAR-T 细胞治疗实体瘤的困难之一是如何突破实体瘤所形成的独特物理屏障。研究^[43]表明,透明质酸合酶(hyaluronic acid synthase, HAS)的表达与包括胃癌在内的多种实体肿瘤患者的生存率呈负相关,透明质酸(HA)通过限制 CAR-T 细胞迁移,影响其抗肿瘤活性。针对这种机制,研究者通过用组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)信号肽替换人透明质酸酶 PH20 信号肽,并附加 IgG2 Fc 片段,构建了一种分泌型的人类透明质酸酶 PH20(称为 sPH20-IgG2)。sPH20-IgG2 的过表达增强了 CAR-T 细胞在含 HA 的基质中的通过性,且不影响 CAR-T 细胞的细胞毒性及细胞因子分泌,该策略增强了 CAR-T 细胞针对实

体肿瘤的抗肿瘤活性。研究者利用间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的肿瘤趋向性,通过基因改造同时赋予其释放 IL-7 和 IL-12 的能力,增强了 CAR-T 细胞的靶向性及抗肿瘤活性^[44]。此外,针对 CD30 和 CEA 的双靶点 CAR-T 细胞展现出更强的促炎能力和更高的细胞毒性,提升了杀伤 CRC 细胞的能力^[45]。应用 IL-10 单抗解除免疫抑制的策略,促进了 CAR-T 细胞的增殖并增强了抗癌活性^[46]。这些策略针对不同机制完善 CAR-T 细胞疗法,从而提高其疗效。另有研究者开发了 CAR-NK 和 CAR-巨噬细胞(CAR-M)。CAR-NK 细胞相较于传统的 CAR-T 细胞,细胞来源更为广泛,使用异体细胞进行治疗时,引发移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的风险显著降低^[47]。此外,激活的 NK 细胞主要释放 IFN- γ 和 TNF- α ,不易引起 CRS 及严重的神经毒性。CAR-M 具有抗原特异性吞噬作用并能递呈抗原肽,可作为 CAR-T 疗法的重要补充^[48]。

2.2 TCR-T 细胞治疗在消化系统肿瘤中的应用

TCR-T 疗法是近年来备受瞩目的免疫治疗技术之一。TCR-T 疗法相比 CAR-T 疗法具有以下优势:TCR-T 可识别更多种类的肿瘤抗原,包括胞内和胞外抗原以及肿瘤新抗原;TCR-T 对低浓度靶抗原更敏感,适用于实体瘤治疗;TCR-T 疗法导致的细胞因子释放综合征风险较低。随着针对新抗原和病毒蛋白的 TCR-T 疗法的发展,以及首个用于治疗不可切除或转移性葡萄膜黑色素瘤的 TCR-T 疗法 Kimmtrak 获批的成功,TCR-T 疗法在实体瘤治疗领域显示出较好的潜力^[49]。

在消化系统肿瘤中,免疫抑制性肿瘤微环境仍然是抗肿瘤细胞免疫治疗的一大障碍。过表达转录因子 c-Jun 可以增强 AFP158 特异性 TCR-T 细胞在 HCC 模型中的扩增、抗肿瘤活性和持久性。与单纯表达 AFP158-TCR 的 T 细胞相比,同时过表达 c-Jun 的 TCR-JUN T 细胞具有更强的抗肿瘤活性及抗耗竭能力^[50]。此外,从 CRC 患者 TIL 细胞中分离得到特异性识别 KRAS G12V 8-16 肽(KVA11-01)的高亲和力 TCR,可有效杀伤 KRAS G12V 和 HLA-A*11:01 阳性肿瘤细胞,抑制裸鼠皮下移植瘤生长,且对正常组织无损伤,这一发现为 KRAS G12V 突变患者的治疗提供了新靶点^[51]。微卫星稳定性(MSS)CRC 患者由于其“冷”肿瘤特性,对免疫检查点抑制剂治疗反应率低。去甲基胞嘧啶(decitabine)可通过上调肿瘤相关抗原(TAAs)和 HLA 分子,将“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤。NY-ESO-1 可被低剂量去甲基胞嘧啶诱导表达,成为 TCR-T 细胞的理想靶点,与去甲基胞嘧啶和 NY-ESO-1 TCR-T 细胞联合应用,可显著增强体内外

对NY-ESO-1、HLA-A2阳性肿瘤细胞的杀伤活性,延长患者生存期^[52]。通过进一步优化TCR-T细胞的功能

和安全性,结合肿瘤微环境调控等手段,TCR-T细胞疗法将为治疗消化道肿瘤提供新手段。

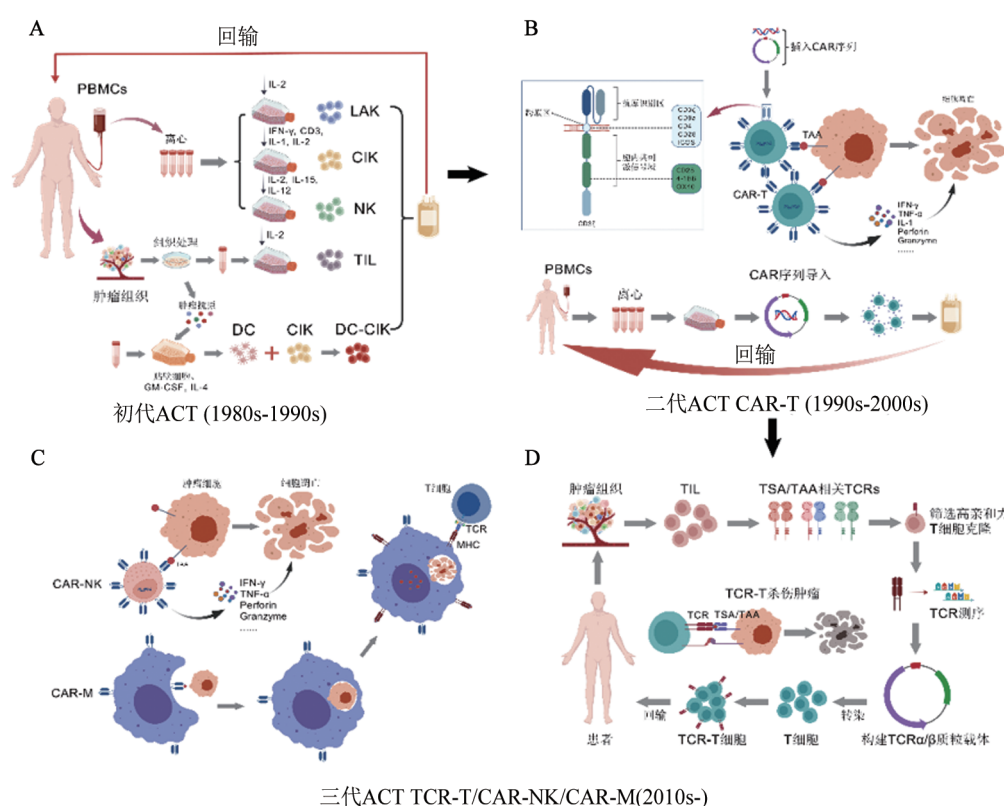


图1 过继性免疫细胞治疗发展

3 总结和展望

ACT疗法在消化系统肿瘤治疗中均表现出良好的疗效和发展潜力。但一些技术仍处于早期研究阶段,且面临诸多挑战,如寻找理想的肿瘤抗原、优化T细胞功能和管理毒副反应等。随着对肿瘤免疫微环境的深入理解以及细胞治疗技术的进步,如联合放化疗、免疫检查点抑制剂以及开发新靶点和新给药途径,将进一步增强ACT疗法的抗肿瘤效果。随着技术的进步,ACT疗法在消化系统肿瘤的治疗中将发挥更大的作用,为患者带来更好的预后和生活质量。

[参考文献]

- [1] WANG M D, XU X J, WANG K C, *et al.* Conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine: current status, challenges and opportunities[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(7):2159-2169. DOI: 10.1111/cas.16194.
- [2] GUHA P, HEATHERTON K R, O'CONNELL K P, *et al.* Assessing the future of solid tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomedicine*, 2022, 10 (3): 655[2025-01-05]. <https://www.mdpi.com/2227-9059/>

10/3/655. DOI: 10.3390/biomedicine10030655.

- [3] DROUGKAS K, KARAMPINOS K, KARAVOLIAS I, *et al.* CAR-T cell therapy in pancreatic and biliary tract cancers: an updated review of clinical trials[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2024, 55(3):990-1003. DOI: 10.1007/s12029-024-01054-2.
- [4] ROSENBERG S A, LOTZE M T, MUUL L M, *et al.* A new approach to the therapy of cancer based on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2[J]. *Surgery*, 1986, 100 (2):262-272.
- [5] YAMAGUCHI Y, HIHARA J, HIRONAKA K, *et al.* Postoperative immunosuppression cascade and immunotherapy using lymphokine-activated killer cells for patients with esophageal cancer: possible application for compensatory anti-inflammatory response syndrome [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15 (4):895-901.
- [6] ROSENBERG S A, YANG J C, SHERRY R M, *et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (13):4550-4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116.
- [7] DAFNI U, MICHIELIN O, LLUESMA S M, *et al.* Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30 (12): 1902-1913. DOI: 10.1093/annonc/mdz398.

- [8] CHANDRAN S S, SOMERVILLE R P T, YANG J C, *et al.* Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (6):792-802. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30251-6.
- [9] SARNAIK A A, HAMID O, KHUSHALANI N I, *et al.* Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39 (24):2656-2666. DOI: 10.1200/JCO.21.00612.
- [10] VAN DEN BERG J H, HEEMSKERK B, VAN ROOIJ N, *et al.* Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (2): e000848[2025-01-12]. <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e000848>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000848.
- [11] JIANG S S, TANG Y, ZHANG Y J, *et al.* A phase I clinical trial utilizing autologous tumor-infiltrating lymphocytes in patients with primary hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (38): 41339-41349. DOI: 10.18632/oncotarget.5463.
- [12] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, *et al.* T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (23):2255-2262. DOI: 10.1056/NEJMoa1609279.
- [13] 蒋敬庭, 吴昌平, 吴爱珍. TIL 治疗癌性胸水的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床*, 1999, 22 (3):226.
- [14] 蒋敬庭, 吴昌平, 邓海峰, 等. 癌性胸水肿瘤浸润淋巴细胞表型分析[J]. *上海医学检验杂志*, 1999, 14(3):164-165.
- [15] CREELAN B C, WANG C, TEER J K, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27 (8):1410-1418. DOI: 10.1038/s41591-021-01462-y.
- [16] WANG C, LI M, WEI R, *et al.* Adoptive transfer of TILs plus anti-PD1 therapy: an alternative combination therapy for treating metastatic osteosarcoma[J/OL]. *J Bone Oncol*, 2020, 25:100332[2025-01-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212137420300877?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jbo.2020.100332.
- [17] SCHMIDT-WOLF I G, LEFTEROVA P, MEHTA B A, *et al.* Phenotypic characterization and identification of effector cells involved in tumor cell recognition of cytokine-induced killer cells [J]. *Exp Hematol*, 1993, 21 (13):1673-1679.
- [18] MA X, PENG L, WANG J, *et al.* Autologous CIK cells combined with chemotherapy as the first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric cancer is safe and feasible[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14:1267369[2025-01-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1267369/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1267369.
- [19] LI Y, WANG C, XU M, *et al.* Preoperative NLR for predicting survival rate after radical resection combined with adjuvant immunotherapy with CIK and postoperative chemotherapy in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143 (5):861-871. DOI: 10.1007/s00432-016-2330-1.
- [20] LI C M Y, TOMITA Y, DHAKAL B, *et al.* Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11 (4): e006764[2025-01-05]. <https://jitc.bmj.com/content/11/4/e006764>. DOI: 10.1136/jitc-2023-006764.
- [21] PAN Q Z, ZHAO J J, LIU L, *et al.* XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) plus bevacizumab (anti-VEGF-A antibody) with or without adoptive cell immunotherapy in the treatment of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1):79[2025-01-05]. <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01788-2>. DOI: 10.1038/s41392-024-01788-2.
- [22] 潘国政, 徐教邦, 郝龙, 等. 射频消融及肝动脉化疗栓塞术后杀伤细胞回输对肝癌患者预后的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (9):689-692. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.09.005.
- [23] HUANG Z M, LI W, LI S, *et al.* Cytokine-induced killer cells in combination with transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Immunother*, 2013, 36 (5):287-293. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3182948452.
- [24] 黄丽惜, 周启明, 夏建川. 微创联合自体CIK细胞治疗原发性肝癌的安全性及有效性评价[J]. *广东医学*, 2007, 28 (9):1466-1468.
- [25] RAMÍREZ-LABRADA A, PESINI C, SANTIAGO L, *et al.* All about (NK cell-mediated) death in two acts and an unexpected encore: initiation, execution and activation of adaptive immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13:896228[2025-01-10]. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.896228/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.896228.
- [26] CERWENKA A, LANIER L L. Natural killers join the fight against cancer[J]. *Science*, 2018, 359 (6383): 1460-1461. DOI: 10.1126/science.aat2184.
- [27] MARTÍN-ANTONIO B, SUÑE G, PEREZ-AMILL L, *et al.* Natural killer cells: angels and devils for immunotherapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (9):1868[2025-01-01]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/9/1868>. DOI: 10.3390/ijms18091868.
- [28] LANIER L L. NK cell recognition[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 225-274. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526.
- [29] MASKALENKO N A, ZHIGAREV D, CAMPBELL K S. Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21 (8):559-577. DOI: 10.1038/s41573-022-00413-7.
- [30] ZHU R, YAN Q, WANG Y, *et al.* Biological characteristics of $\gamma\delta$ T cells and application in tumor immunotherapy[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 1077419[2025-01-02]. <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.1077419/full>. DOI: 10.3389/fgene.2022.1077419.
- [31] MAMEDOV M R, VEDOVA S, FREIMER J W, *et al.* CRISPR screens decode cancer cell pathways that trigger gammadelta T cell detection[J]. *Nature*, 2023, 621 (7977): 188-195. DOI: 10.1038/s41586-023-06482-x.
- [32] 赵跃祺, 张建民, 陈慧, 等. 2023 年 $\gamma\delta$ T 细胞肿瘤治疗领域重大进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31 (3):211-218. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.001.
- [33] DALEY D, ZAMBIRINIS C P, SEIFERT L, *et al.* $\gamma\delta$ T cells support pancreatic oncogenesis by restraining alphabeta T cell activation[J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1485-1499. DOI: 10.1016/j.cell.2016.07.046.
- [34] MAO C, MOU X, ZHOU Y, *et al.* Tumor-activated TCR $\gamma\delta^+$ T cells from gastric cancer patients induce the antitumor immune response of TCR $\alpha\beta^+$ T cells via their antigen-presenting cell-like effects[J/OL]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 593562[2025-01-10]. <https://>

- onlinelibrary. wiley. com/doi/10.1155/2014/593562. DOI: 10.1155/2014/593562.
- [35] HE W, HU Y, CHEN D, *et al.* Hepatocellular carcinoma-infiltrating $\gamma\delta$ T cells are functionally defected and allogenic V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T cell can be a promising complement[J/OL]. Clin Transl Med, 2022, 12 (4): e800[2025-01-05]. <https://onlinelibrary. wiley. com/doi/10.1002/ctm2.800>. DOI: 10.1002/ctm2.800.
- [36] HARMON C, ZABOROWSKI A, MOORE H, *et al.* $\gamma\delta$ T cell dichotomy with opposing cytotoxic and wound healing functions in human solid tumors[J]. Nat Cancer, 2023, 4 (8): 1122-1137. DOI: 10.1038/s43018-023-00589-w.
- [37] LU H, SHI T, WANG M, *et al.* B7-H3 inhibits the IFN- γ -dependent cytotoxicity of V γ 9V δ 2 T cells against colon cancer cells[J/OL]. Oncoimmunology, 2020, 9 (1): 1748991[2025-01-10]. <https://www. tandfonline. com/doi/full/10.1080/2162402X. 2020.1748991>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1748991.
- [38] LIU Z, GUO B, LOPEZ R D. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 or ICAM-2 is critical in determining sensitivity of pancreatic cancer cells to cytolysis by human gammadelta-T cells: implications in the design of gammadelta-T-cell-based immunotherapies for pancreatic cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24 (5): 900-911. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05668.x.
- [39] THOMAS M L, SAMANT U C, DESHPANDE R K, *et al.* gammadelta T cells lyse autologous and allogenic oesophageal tumours: involvement of heat-shock proteins in the tumour cell lysis [J]. Cancer Immunol Immunother, 2000, 48 (11): 653-659. DOI: 10.1007/s002620050014.
- [40] 武少贤, 蒋敬庭. 基于肿瘤微环境的CAR-T细胞疗法研究现状[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36 (9): 1031-1036. DOI: 10.3969/j. issn.1000-484X.2020.09.002.
- [41] GUZMAN G, REED M R, BIELAMOWICZ K, *et al.* CAR-T therapies in solid tumors: opportunities and challenges[J]. Curr Oncol Rep, 2023, 25 (5): 479-489. DOI: 10.1007/s11912-023-01380-x.
- [42] 刘兆楠, 韩为东, 蒋敬庭. CAR-T细胞治疗的神经毒性副反应处理新策略[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26 (6): 617-622. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.001.
- [43] ZHAO R, CUI Y, ZHENG Y, *et al.* Human hyaluronidase PH20 potentiates the antitumor activities of mesothelin-specific CAR-T cells against gastric cancer[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 660488[2025-01-05]. <https://www. frontiersin. org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.660488/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.660488.
- [44] HOMBACH A A, GEUMANN U, GÜNTHER C, *et al.* IL7-IL12 engineered mesenchymal stem cells (MSCs) improve A CAR T cell attack against colorectal cancer cells[J/OL]. Cells, 2020, 9 (4): 873[2025-01-05]. <https://www. mdpi. com/2073-4409/9/4/873>. DOI: 10.3390/cells9040873.
- [45] HOMBACH A A, RAPPL G, ABKEN H. Blocking CD30 on T Cells by a dual specific CAR for CD30 and colon cancer antigens improves the CAR T cell response against CD30⁺ tumors[J]. Mol Ther, 2019, 27 (10): 1825-1835. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.06.007.
- [46] SULLIVAN K M, JIANG X, GUHA P, *et al.* Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases[J]. Gut, 2023, 72 (2): 325-337. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325808.
- [47] XIE G, DONG H, LIANG Y, *et al.* CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer[J/OL]. EBioMedicine, 2020, 59: 102975 [2025-02-01]. <https://www. sciencedirect. com/science/article/pii/S2352396420303510? via% 3Dihub>. DOI: 10.1016/j. ebiom. 2020. 102975.
- [48] WANG S, YANG Y, MA P, *et al.* CAR-macrophage: an extensive immune enhancer to fight cancer[J/OL]. EBioMedicine, 2022, 76: 103873[2025-01-05]. <https://www. sciencedirect. com/science/article/pii/S2352396422000573? via% 3Dihub>. DOI: 10.1016/j. ebiom. 2022.103873.
- [49] NATHAN P, HASSEL J C, RUTKOWSKI P, *et al.* Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma[J]. N Engl J Med, 2021, 385 (13): 1196-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
- [50] HUSSEIN M S, LI Q, MAO R, *et al.* TCR T cells overexpressing c-Jun have better functionality with improved tumor infiltration and persistence in hepatocellular carcinoma[J/OL]. Front Immunol, 2023, 14: 1114770[2025-01-25]. <https://www. frontiersin. org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1114770/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1114770.
- [51] 程晓静, 蒋栋, 张连海, 等. KRAS G12V 特异性 T 细胞受体治疗恶性肿瘤的临床前研究[J]. 北京大学学报: 医学版, 2022, 54 (5): 884-895. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.016.
- [52] YU G, WANG W, HE X, *et al.* Synergistic therapeutic effects of low dose decitabine and NY-ESO-1 specific TCR-T cells for the colorectal cancer with microsatellite stability[J/OL]. Front Oncol, 2022, 12: 895103[2025-01-20]. <https://www. frontiersin. org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc. 2022.895103/full>. DOI: 10.3389/fonc.2022.895103.
- [收稿日期] 2024-04-27 [修回日期] 2025-03-12
[本文编辑] 郁晓路