

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.013

## IL-15 激动剂在实体瘤免疫治疗中的研究进展

### Research progress on interleukin-15 agonists in solid tumor immunotherapy

刘姝彤 综述; 刘宝瑞, 刘芹 审阅(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210008)

**[摘要]** 白细胞介素-15(IL-15)是4- $\alpha$ 螺旋束细胞因子家族成员,主要由活化的单核细胞和树突状细胞(DC)分泌等,可通过调控NK细胞和T细胞的发育、稳态及功能,目前已经成为肿瘤免疫治疗的研究热点。然而,由于IL-15的靶向性不足、体内半衰期短及潜在的毒性作用等限制了其在实体瘤免疫治疗中的广泛应用。本文聚焦IL-15激动剂的结构改造与功能优化,重点剖析其在实体瘤治疗中进行的靶向性优化、长循环及多功能设计等改造策略,总结其在临床研究中与免疫检查点抑制剂(ICI)、过继细胞疗法等联合应用的最新研究进展,为推动IL-15激动剂的临床转化提供了新的思路与理论依据。

**[关键词]** IL-15; 激动剂; 实体瘤; 免疫治疗; 联合疗法

**[中图分类号]** R392.12; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 10-1090-08

白细胞介素-15(interleukin-15, IL-15)主要由活化的单核细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)分泌<sup>[1]</sup>,通过调控自然杀伤(natural killer, NK)细胞与T细胞的存活、增殖及效应功能,在肿瘤治疗免疫中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。与传统免疫治疗靶点IL-2相比,IL-15具有显著优势:其反式提呈机制可诱导持久的免疫激活,并避免了调节性T(regulatory T, Treg)细胞激活和毛细血管渗漏等毒性反应<sup>[3-4]</sup>,为实体瘤治疗提供了更安全的策略。然而,IL-15在免疫治疗中仍面临着诸多挑战:(1)IL-15单体在体内的半衰期短于40 min<sup>[5]</sup>,频繁给药导致患者依从性差且成本增加;(2)IL-15的全身暴露可能引发剂量依赖性毒性,包括器官损伤、细胞因子风暴等风险<sup>[6]</sup>;(3)肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)呈高表达、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )分泌、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)浸润等因素造成免疫抑制微环境;(4)IL-15靶向性不足导致的脱靶效应仍是关键问题。为突破瓶颈,研究者通过结构改造开发了一系列IL-15激动剂,包括靶向性优化分子、长循环制剂及多功能融合蛋白等,并探索其与其他疗法的联合应用,显著提升了治疗效果与安全性。基于此,本文聚焦IL-15激动剂的结构改造策略,系统总结其与免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、过继细胞疗法等联合应用的研究进展,旨在阐明IL-15激动剂在实体瘤免疫治疗中的潜力与挑战,为推动其临床转化及制定高效低毒的治疗方案提供参考。

## 1 IL-15的生物学特性及作用机制

### 1.1 IL-15受体结构与信号转导

IL-15受体由IL-15R $\alpha$ 、IL-15R $\beta$ 和IL-15R $\gamma$ c 3个亚基组成。IL-15R $\alpha$ 是IL-15的特异性结合亚基,IL-15R $\beta$ 和IL-15R $\gamma$ c是与IL-15和IL-2共同使用的受体成分<sup>[7]</sup>。IL-15的信号转导主要通过顺式提呈和反式提呈2种方式实现(图1)<sup>[8]</sup>。顺式提呈时,IL-15能以高亲和力激活靶细胞表达的三聚体受体,在IL-15R $\alpha$ 缺乏时,IL-15仍通过与异二聚体IL-15R $\beta$  $\gamma$ c以中等亲和力结合触发信号<sup>[9]</sup>。反式提呈则存在两种情形:其一,在旁分泌表达模型中,细胞分泌的可溶性IL-15(soluble IL-15, sIL-15)与辅助细胞表面的IL-15R $\alpha$ 结合,随后被提呈至T细胞和NK细胞等靶细胞的IL-15R $\beta$  $\gamma$ c;其二,在自分泌表达模型中,IL-15和IL-15R $\alpha$ 在同一细胞中产生并以高亲和力结合形成稳定的复合物,IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物通过内体再循环、反式提呈等过程,被提呈给T细胞和NK细胞等靶细胞上的IL-15R $\beta$  $\gamma$ c复合物。研究<sup>[10-11]</sup>证实,反式提呈是IL-15在体内转导信号并支持NK细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞发育及功能的主要机制。这两种提呈模式的动力学特征显著不同:顺式提呈诱导快速和瞬时反应,而反式提呈诱导较慢、更持久的反应<sup>[12]</sup>。在肿瘤免疫治疗领域应用IL-15时,这种由反式提呈诱导的持久效应尤为关键。

**[基金项目]** “十四五”江苏省医学重点学科(No. ZDXK202233)

**[作者简介]** 刘姝彤(2001—),女,硕士生,主要从事胃癌发生发展的机制及治疗研究

**[通信作者]** 刘芹(扫码获取作者联系方式)



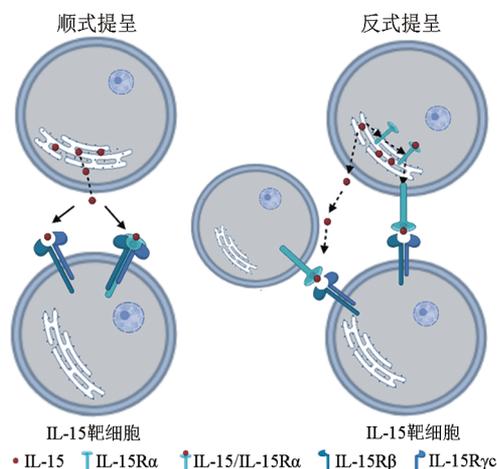


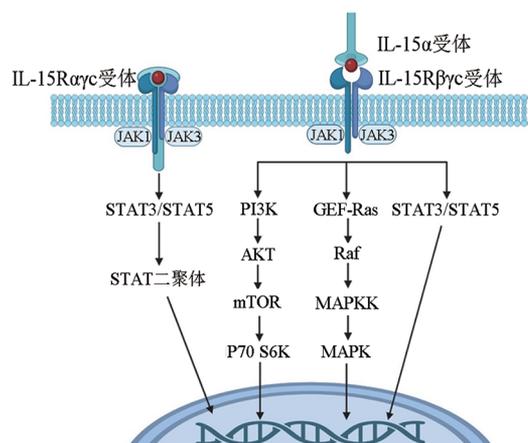
图1 IL-15 顺式提呈及反式提呈示意图(根据文献[2]绘制, 已获作者授权)

## 1.2 对免疫细胞的调控作用

IL-15 对 T 细胞的调控主要通过激活 Janus 激酶/信号转导子/转录激活子 (JAK/STAT) 和 Ras/Raf/MAPK 信号通路实现(图 2)。IL-15 与 IL-15R $\alpha$  结合后, 激活 JAK1 和 JAK3, 进而磷酸化 STAT3 和 STAT5, 触发 src 相关酪氨酸激酶的磷酸化及 B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 的激活。此外, IL-15 通过激活 Ras/Raf/MAPK 通路, 刺激细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的增殖并增强其细胞毒性功能<sup>[13]</sup>; 通过促进线粒体生物发生和肉碱棕榈酰转移酶的表达, 优化 CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细胞的线粒体备用呼吸能力与氧化代谢, 从而支持其存活与扩增<sup>[14]</sup>; 通过诱导 CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细胞分泌穿孔素、颗粒酶 B 及干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 进一步增强其抗肿瘤效应<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明, 缺氧条件下, IL-15 可增加肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 中记忆祖细胞亚群, 减少终末分化, 增强体内抗肿瘤持久性。

IL-15 在 NK 细胞的存活、成熟、增殖及抗病毒活性中发挥核心作用。通过与 NK 细胞表面的 IL-15R 结合, IL-15 激活 Ras/Raf/MAPK、STAT5 和 mTOR 3 条关键信号通路<sup>[17]</sup>; 同时, 通过非依赖 STAT5 的 IL-15/AKT/XBP1 通路增强效应功能<sup>[18]</sup>。具体而言, IL-15 与 IL-15R $\beta$  结合后, 诱导 JAK1 激活, 进而通过  $\beta$  链磷酸化 STAT3, 并通过  $\gamma$  链激活 JAK3/STAT5。磷酸化的 STAT3 和 STAT5 进一步激活 Bcl-2 和髓样细胞白血病-1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1), 从而调控 NK 细胞的增殖与存活<sup>[14]</sup>。在生理条件下, 内源性 IL-15 以低水平表达, 促进 NK 细胞的发育并维持成熟静息 NK 细胞的存活。Bcl-2 家族蛋白 (包括 Bcl-2 和 MCL-1) 是 IL-15 调控 NK 细胞存活的关键分子: Bcl-2 在静息 NK 细胞中高表达, 维持细胞稳态;

而 MCL-1 在 NK 细胞的整个生命周期中持续表达, 对静息和增殖状态下的 NK 细胞存活均至关重要<sup>[19]</sup>。



MAPKK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase); GEF: 鸟苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor)。

图2 IL-15 受体及下游信号通路示意图(根据文献[4]绘制, 已获作者授权)

## 2 IL-15 激动剂的研发策略

IL-15 的结构改造与功能优化至关重要。本节主要介绍 IL-15 激动剂在实体瘤治疗中进行的靶向性优化、长循环改造、多功能设计等改造策略, 以及在临床前阶段的创新型联合应用策略。

### 2.1 靶向性优化

#### 2.1.1 抗体靶向型激动剂

IL-15 反式提呈形成的 IL-15/IL-15R $\alpha$  复合物的体内活性比游离 IL-15 高出约 50 倍。基于这一特性, 由 IL-15 通过 20 个氨基酸连接子与 IL-15R $\alpha$  的氨基末端寿司 (sushi) 结构域融合而成的首个 IL-15/IL-15R $\alpha$  融合蛋白诞生, 命名为 RLI, 并在小鼠黑色素瘤的肺和肝转移模型中展现出优异的治疗效果<sup>[20]</sup>。为进一步提高靶向性, 研究者<sup>[21-22]</sup>将 RLI 与抗 GD2 抗体结合。GD2 是一种在多种神经胚层肿瘤中高表达的唾液酸鞘糖脂抗原, 抗 GD2-RLI 在小鼠神经母细胞瘤肝转移模型中完全抑制了转移进展, 同时因抗体的引入显著延长了药物的半衰期, 降低了给药剂量, 展现出广阔的应用前景。

#### 2.1.2 条件激活性 IL-15 前药

前体 IL-15 (pro-IL-15)<sup>[23]</sup> 利用了 IL-15 的反式提呈特性, 首先将 IL-15 与 IL-15R $\alpha$  sushi 结构域融合显著提高其活性, 并通过二聚化融合可结晶片段 (fragment crystallizable, Fc) 延长其半衰期, 生成了 IL-15/IL-15R $\alpha$ -Fc。而实验结果显示, 剂量稍增加就

会导致严重的全身毒性。研究者利用肿瘤细胞和肿瘤相关巨噬细胞高表达的基质金属蛋白酶-14 (matrix metalloproteinase 14, MMP-14), 设计了一种新型 pro-IL-15 分子。pro-IL-15 通过 MMP-14 可切割肽连接体将 IL-15R $\beta$  的细胞外结构域融合至 IL-15/IL-15R $\alpha$ -Fc 的氨基末端, 从而阻断其活性。这一设计使得 pro-IL-15 仅在 MMP-14 富集的 TME 中被切割并释放活性 IL-15, 从而实现精准靶向。与 IL-15/IL-15R $\alpha$ -Fc 相比, pro-IL-15 不仅能够高效激活肿瘤内 CD8 $^+$  T 细胞, 还避免了 NK 细胞和 T 细胞的外周扩增, 显著降低了器官损伤和炎症反应的风险。

## 2.2 长循环改造

### 2.2.1 水凝胶缓释系统

甲基丙烯酸甲酯-苯乙烯共聚物水凝胶 (methyl methacrylate-styrene copolymer hydrogel, MS) 是一种高分子聚合物水凝胶体系, 可作为药物缓释载体, 在体内缓慢释放负载药物, 延长药效。HANGASKY 等<sup>[24]</sup>开发的 MS-IL-15 通过四聚乙二醇水凝胶包裹 IL-15, 皮下注射后形成药物储库, 初始半衰期达 168 h, 5 d 后维持 30 h 半衰期, 显著减少了给药频率。MS-IL-15 在 NK 细胞和 CD8 $^+$  T 细胞驱动的小鼠肿瘤模型中展现出显著的抗肿瘤疗效。

HANGASKY 等<sup>[25]</sup>制备了 RLI 的长效偶联物 MS-RLI, 其半衰期延长至 30 h, 并在 EO771 原位肿瘤模型中表现出显著抗肿瘤活性。然而, 该偶联物同时也会导致严重的注射部位毒性, 提示瘤内给药可能是最合适的给药途径。

一种基于肽的超分子丝 (supramolecular filament, SF) 水凝胶, 用于局部递送抗程序性死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1) 抗体和 IL-15<sup>[26]</sup>。该水凝胶可在肿瘤内注射后原位凝胶化, 通过 MMP-2 响应性释放药物。实验显示, 水凝胶显著延长了 IL-15 在肿瘤内的滞留时间, 7 d 保留率达 64.2%, 并促进其向肿瘤深部渗透。该研究为 IL-15 与 ICI 的联合递送提供了新型平台, 通过精准时空调控增强了疗效并降低了全身毒性。

OXL/IL-15 TG 由奥沙利铂脂质体 (oxaliplatin loaded liposome, OXL)、IL-15 和热敏水凝胶 (thermosensitive gel, TG) 组成<sup>[27]</sup>。奥沙利铂杀伤肿瘤细胞并诱导免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 效应, 激活 T 细胞, IL-15 激活 NK 细胞。载体促进免疫细胞浸润、减轻耗竭, 实现药物持续释放与靶向递送, 从而提升疗效并降低对正常组织的损伤, 在小鼠模型中安全性良好, 对主要器官无明显毒性。

### 2.2.2 聚乙二醇化

NKTR-255 是一种新型聚乙二醇偶联的重组人 IL-15 (recombinant human IL-15, rhIL-15), 其清除率显著降低, 半衰期延长, 药代动力学特性优于 rhIL-15<sup>[28]</sup>。目前, NKTR-255 已在复发或难治性血液系统恶性肿瘤中开展多项临床试验<sup>[29-31]</sup>。NKTR-255 可显著增强 NK 细胞的活性和持久性。

### 2.3 多功能设计融合蛋白

ALT-803 (现称为 N-803) 通过将 IL-15 第 72 位的天冬酰胺替换为天冬氨酸 (IL-15N72D), 将 IL-15N72D 与 IL-15R $\alpha$  的 sushi 结构域及 Fc 片段中共表达, 通过简易高效的纯化工艺实现了规模化生产, 并在动物模型中展现出显著的抗肿瘤活性<sup>[32-34]</sup>。N-809 是一种双功能分子, 由 N-803 与双位点  $\alpha$ PD-L1 融合而成, 能同时阻断 PD-L1 并诱导 IL-15 依赖性免疫效应。在 4T1 乳腺癌模型中, 皮下注射 N-809 显著抑制肿瘤生长并减少小鼠的肺转移, 提高了小鼠的生存率。

抗 PD-1/IL-15 融合蛋白, 通过 MMP 敏感连接子偶联抗 PD-1 抗体与 IL-15/IL-15R $\alpha$ , 改造 Fc 段延长半衰期, 靶向激活 TME 中 PD-1 $^+$  淋巴细胞。体外实验结果<sup>[35]</sup>显示, 该药剂量依赖性促进 PD-1 $^+$  CD8 $^+$ /CD4 $^+$  T 细胞增殖, 其中 CD4 $^+$  效应记忆 T 细胞最为敏感; 据此, 推荐首个人体试验剂量 0.003 mg/kg 静脉注射, 每 3 周 1 次, 可在维持疗效的同时降低脱靶毒性。

抗 4-1BB/IL-15 融合蛋白<sup>[36]</sup>, 通过 MMP 可切割连接子偶联抗 4-1BB 抗体与 IL-15, 实现肿瘤内 Treg 细胞的精准耗竭与 CD8 $^+$  T 细胞的特异性激活。在 MC38/B16F10 细胞模型中, 其抑瘤效果优于游离抗体与 IL-15 联用, 可降低外周 NK 细胞过度激活毒性, 与 PD-L1 抑制剂联用可逆转 PD-1 耐药, 诱导系统性免疫记忆, 为晚期实体瘤提供了一种高效低毒的全新治疗范式。

HCW9218 是一种基于可溶性组织因子 (soluble tissue factor, sTF) 支架技术构建的异二聚体双功能融合分子, 其结构包含 TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$  受体 II 胞外域、人 sTF 胞外域、IL-15, 以及 IL-15R $\alpha$  的 sushi 结构域。HCW9218 通过结合并隔离免疫抑制性细胞因子 TGF- $\beta$ , 并激活 IL-15 下游通路, 能有效激活小鼠和人的 NK 细胞与 CD8 $^+$  T 细胞, 促进细胞增殖与代谢并增强抗肿瘤细胞毒性<sup>[37]</sup>。HCW9218 针对晚期胰腺癌患者的 I b/II 期临床试验正在进行中 (NCT05322408)。

### 2.4 临床前联合应用探索

#### 2.4.1 IL-15 与 STING 激动剂联用

干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 通路通过细胞质 DNA 感应诱导 IFN- $\alpha$  和 IFN- $\beta$  的产生, 从而促进 DC 成熟及 NK 细胞活化<sup>[38-39]</sup>; IL-15 则刺激 NK 和 T 细胞增殖并上调 IFN- $\gamma$ ,

两者在前列腺癌模型中展现协同效应<sup>[40]</sup>。共培养实验结果<sup>[40]</sup>显示,联合使用显著增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤活性;荷瘤小鼠瘤内注射后,58%~67%的单侧肿瘤完全消退,50%的双侧肿瘤模型诱导远隔免疫效应<sup>[41]</sup>。上述研究提示,IL-15与STING激动剂可通过互补的细胞因子网络重塑抗肿瘤免疫应答。

#### 2.4.2 IL-15与CD40激动剂联用

CD40激动剂能够将免疫原性冷肿瘤免疫微环境转化为热炎症微环境<sup>[42]</sup>,但其单独使用时疗效持续时间较短。CD40激动剂可上调DC表面IL-15R $\alpha$ 的表达,从而增强IL-15的作用。值得注意的是,与IL-15联用时,CD40激动剂的剂量可降低至原剂量的1/8而不影响疗效。联合治疗促进T细胞和NK细胞向肿瘤组织浸润,并显著增加CD8<sup>+</sup>T细胞/Treg细胞的比例。此外,肿瘤引流淋巴结中具有交叉提呈能力的CD103<sup>+</sup>DC数量也显著增加<sup>[43]</sup>。

### 3 新型递送系统的探索

#### 3.1 溶瘤病毒载体

溶瘤病毒是一类新型免疫治疗剂,能够特异性感染并杀伤肿瘤细胞,直接破坏肿瘤组织<sup>[44]</sup>。AdIL15是一种搭载小鼠IL-15基因、由hTERT启动子调控的e1acr2缺陷腺病毒<sup>[45]</sup>。瘤内注射AdIL15后,病毒在肿瘤细胞内成功复制并表达IL-15,通过增加TIL的数量、激活DC中的STING通路,促进TME的血管正常化及三级淋巴结构的形成,从而发挥抗肿瘤作用。

基于单纯疱疹病毒I型改造的溶瘤病毒oHSV1-IL15B (oncolytic herpes simplex virus type 1 expressing IL-15/IL-15R $\alpha$  complex)可携带IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物,与表达抗PD-1抗体的oHSV1-aPD1联合用于结肠癌治疗<sup>[46]</sup>。联合治疗显著抑制小鼠CT26结肠癌肿瘤生长,还能增加CD8<sup>+</sup>T细胞和CD4<sup>+</sup>T细胞比例、增强免疫细胞杀伤能力,重塑肿瘤免疫微环境。

#### 3.2 纳米递送技术

DoxFILN<sup>[47]</sup>是一种核壳结构纳米囊泡,其膜表面展示IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物,核心为载多柔比星的铁蛋白(doxorubicin-loaded ferritin, Dox-Fn)。在酸性TME中,DoxFILN发生脱壳,释放Dox-Fn和膜结合IL-15c。其中,Dox-Fn通过靶向癌细胞表面的转铁蛋白受体1释放多柔比星,诱导ICD;而膜结合IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物则通过识别并激活IL-15R $\beta\gamma$ c,促进CTL和NK细胞的增殖与活化。在三阴性乳腺癌小鼠模型<sup>[47]</sup>中,DoxFILN显著提高肿瘤内CTL和NK细胞的密度与活性,有效抑制肿瘤生长并延长小鼠生

存期,并且未观察到明显的毒性,为肿瘤化疗免疫联合治疗提供了新的策略。

Nano-SA是一种可靶向肿瘤释放的稳定纳米制剂<sup>[48]</sup>,通过将IL-15/IL-15R $\alpha$ 复合物封装在pH敏感聚合物中,能够在血液循环中保持稳定,并在肿瘤酸性微环境中释放活性复合物。在小鼠结肠癌模型中,Nano-SA显著增强了抗肿瘤免疫信号,减少了脱靶效应,实现了高效且安全的免疫治疗。

#### 3.3 其他递送方式的探索

REBHUN等<sup>[49]</sup>通过犬类动物模型评估了吸入rhIL-15的疗效与安全性。研究纳入了21只患有黑色素瘤或骨肉瘤肺转移的犬,采用吸入rhIL-15的方式以减少全身毒性。结果显示,在剂量为50  $\mu$ g时,实验动物出现转移性黑色素瘤坏死或脓肿,从而确定携带肿瘤的犬吸入rhIL-15的最大耐受剂量为50  $\mu$ g Bid。这一研究为rhIL-15吸入疗法在人体中的进一步探索奠定了基础。

### 4 IL-15激动剂的联合疗法

#### 4.1 与ICI联用

2015年,rhIL-15首次进入人体试验,但其疗效有限,最佳反应仅为疾病稳定<sup>[50]</sup>。近年来,通过工程化改构IL-15激动剂并辅以联合应用策略,扭转了这一形势。

一项I b期临床研究<sup>[51]</sup>评估了ALT-803联合纳武利尤单抗在晚期非小细胞肺癌患者中的疗效与安全性。结果显示,ALT-803耐受性良好,且未增加与纳武利尤单抗联合治疗相关的不良反应(treatment-related adverse event, TRAE),在21例患者中,16例(76%)实现了疾病控制。目前,ALT-803与其他ICI联合治疗多种实体瘤的疗效正在进一步评估中<sup>[52]</sup>。

RLI又称SOT101,2025年开展了SOT101与帕博利珠单抗联用的人体I/I b期临床试验<sup>[53]</sup>,纳入51例实体瘤患者,在单药及联合治疗中均观察到抗肿瘤治疗疗效。所有患者均出现至少1次TRAE,常见的有发热、注射部位反应、寒战等,多为1或2级。在患者外周血中,可促进NK细胞、NKT细胞、记忆和效应记忆CD8<sup>+</sup>T细胞及CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖,且不显著增加Treg细胞数量或比例。

#### 4.2 与过继细胞疗法联用

IL-15及其激动剂被广泛应用于多种肿瘤特异性细胞治疗中,尤其是与嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)工程相结合。实体瘤嵌合抗原受体基因修饰T淋巴细胞(chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte, CAR-T细胞)疗法受限于TGF- $\beta$ 介导的免疫抑制,研究者<sup>[54]</sup>设计含反向细胞

因子受体 (inverted cytokine receptor, ICR) 的 CAR-T 细胞, 将 TGF-βR II 胞外域与 IL-15Rα 胞内域融合构建 TB15 受体并靶向 EGFR。TME 中 TB15 受体与 TGF-β 结合后, 将抑制性信号转为 IL-15 刺激性信号, 阻断 TGF-β 抑制通路并激活 IL-15 信号, 并经动物实验证明 CAR/TB15 T 细胞显著增强了在高 TGF-β 实体瘤中的持久性和抗肿瘤功能, 为突破实体瘤 CAR-T 细胞治疗瓶颈提供了新策略。

### 4.3 与卡介苗联用

ALT-803 与卡介苗联合治疗在非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 中取得了显著成果。一项 I b 期临床试验结果<sup>[55]</sup>显示, 接受 ALT-803 联合卡介苗治疗的 9 例 NMIBC 患者在

12 个月时均达到完全缓解。相比之下, 单独使用卡介苗治疗的患者通常在 12 个月内有 50% 的复发率。实验中未观察到剂量限制性毒性, 所有 TRAE 均为 1~2 级, 主要包括高血压、血尿、尿频和疲劳, 且均可控<sup>[56]</sup>。基于其卓越疗效, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予该联合疗法突破性疗法认定, 表明 ALT-803 与卡介苗联合治疗在 NMIBC 中具有广阔的应用前景。

IL-15 激动剂与多种疗法的协同应用已成为突破实体瘤免疫抑制微环境的关键策略, 并在临床试验中取得进展。表 1 总结了近年来正在进行中的基于 IL-15 的抗肿瘤药物临床试验进展, 涵盖多种联合方案及肿瘤类型。

表 1 IL-15 抗肿瘤药物临床试验进展概况

药物名称	药物类型	联合用药	肿瘤类型	临床阶段	NCT 编号
N-803	融合蛋白	ETBX-071 + M-CENK + 放疗	前列腺癌	II 期	NCT06765954
N-803	融合蛋白	M-CENK + 吉西他滨	卵巢癌	II 期	NCT06710288
N-803	融合蛋白	帕博利珠单抗 + 仑伐替尼 + AdHER2DC 疫苗	子宫内膜癌	I / II 期	NCT06253494
N-803	融合蛋白	西妥昔单抗 + PD-L1 T-haNK	头颈癌	II 期	NCT06239220
N-803	融合蛋白	瑞替凡利单抗 + TriAdeno 疫苗 + SX-682	结直肠癌	I / II 期	NCT06149481
FL115	融合蛋白	无	实体瘤	II 期	NCT06130722
OBX-115	工程化 TIL	无	黑色素瘤	I / II 期	NCT06060613
IL15-TransDC	DC 疫苗	无	胰腺癌、食管癌、肝细胞癌、卵巢癌	I / II 期	NCT05964361
SN301A	CAR-NK 细胞	无	肝细胞癌	I 期	NCT06652243
TS-2021	溶瘤病毒	无	恶性胶质瘤	I 期	NCT06585527
TROP2-CAR-NK 细胞	CAR-NK 细胞	西妥昔单抗 + 氟达拉滨 + 环磷酰胺	结直肠癌	I 期	NCT06358430
FT536	CAR-NK 细胞	氟达拉滨 + 环磷酰胺	卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌	I 期	NCT06342986
CAR.70/IL15-NK 细胞	CAR-NK 细胞	氟达拉滨 + 环磷酰胺	肾细胞癌、间皮瘤和骨肉瘤	I / II 期	NCT05703854
NKTR-255	融合蛋白	C-TIL051 + 帕博利珠单抗	非小细胞肺癌	I 期	NCT05676749
NKTR-255	融合蛋白	阿维鲁单抗	尿路上皮癌	II 期	NCT05327530
JK08	融合蛋白	帕博利珠单抗、仑伐替尼	实体瘤	I / II 期	NCT05620134
iC9.GD2.CAR.IL-15 T 细胞	CAR-T 细胞	无	肺癌	I 期	NCT05620342
iC9.GD2.CAR.IL-15 T 细胞	CAR-T 细胞	氟达拉滨 + 环磷酰胺	神经母细胞瘤、骨肉瘤	I 期	NCT03721068
IAP0971	融合蛋白	无	实体瘤	I / II 期	NCT05396391
COH06	CAR-NK 细胞	阿替利珠单抗	非小细胞肺癌	I 期	NCT05334329
HCW9218	融合蛋白	无	实体瘤	I 期	NCT05322408

数据引用自 <https://clinicaltrials.gov/>。

## 5 结 语

众多 IL-15 激动剂通过结构优化显著提升了其靶向性和长效性, 临床前和临床研究分别在多种肿瘤模型和肿瘤患者中验证了 IL-15 激动剂的有效性和安全性。为克服实体瘤微环境的免疫抑制屏障, 联合治疗成为关键策略。IL-15 与 ICI 联用可逆转免疫检查点耐药性, 多项研究显示, 该疗法可在 ICI 耐药患者中再次出现控制肿瘤的效果, 为 ICI 反应不佳的肿瘤患者提供了用药选择方案。通过创新性的 CAR 工程化改造则能突破 TGF- $\beta$  等抑制因子限制, 重塑免疫微环境。然而, IL-15 激动剂临床应用仍受限于剂量依赖性毒性及全身免疫过度激活的风险, 尤其在缺乏精准递送系统时可能引发器官损伤; 同时, 由于 NK 细胞对 IL-15 生存信号的过度依赖导致过早耗竭, NK 细胞分化为终末成熟亚群, 活化、细胞毒性和增殖活性显著受损。这表明, 在实际应用中应避免 IL-15 激动剂长期刺激的方案, 并慎重确定用药频率。未来仍需通过跨学科合作, 整合纳米技术、基因工程与临床医学, 进一步开发微环境响应型递送系统以降低毒性, 整合多功能分子设计, 同时推动大规模临床试验验证长期疗效, 促使 IL-15 激动剂从实验室向临床的高效转化, 实现实体瘤免疫治疗的突破。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明无任何与本研究相关的利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] DOHERTY T M, SEDER R A, SHER A. Induction and regulation of IL-15 expression in murine macrophages[J]. *J Immunol*, 1996, 156(2): 735-741.
- [2] VAHIDI S, ZABETI TOUCHAEI A, SAMADANI A A. IL-15 as a key regulator in NK cell-mediated immunotherapy for cancer: from bench to bedside[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112156 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38669950/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112156.
- [3] WALDMANN T A, DUBOIS S, MILJKOVIC M D, *et al.* IL-15 in the combination immunotherapy of cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 868 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508818/>. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00868.
- [4] CAI M H, HUANG X, HUANG X T, *et al.* Research progress of interleukin-15 in cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1184703 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251333/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1184703.
- [5] WU J. IL-15 agonists: the cancer cure cytokine[J/OL]. *J Mol Genet Med*, 2013, 7: 85 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24587813/>. DOI: 10.4172/1747-0862.1000085.
- [6] CHRISTODOULOU I, HO W J, MARPLE A, *et al.* Engineering CAR-NK cells to secrete IL-15 sustains their anti-AML functionality but is associated with systemic toxicities[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003894 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34896980/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003894.
- [7] DUBOIS S, MARINER J, WALDMANN T A, *et al.* IL-15Ralph recycles and presents IL-15 in trans to neighboring cells[J]. *Immunity*, 2002, 17(5): 537-547. DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00429-6.
- [8] MA A, KOKA R, BURKETT P. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis[J]. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 657-679. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090727.
- [9] CARSON W E, GIRI J G, LINDEMANN M J, *et al.* Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(4): 1395-1403. DOI: 10.1084/jem.180.4.1395.
- [10] BURKETT P R, KOKA R, CHIEN M, *et al.* Coordinate expression and trans presentation of interleukin (IL) -15Ralph and IL-15 supports natural killer cell and memory CD8<sup>+</sup> T cell homeostasis[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(7): 825-834. DOI: 10.1084/jem.20041389.
- [11] MORTIER E, ADVINCULA R, KIM L, *et al.* Macrophage- and dendritic-cell-derived interleukin-15 receptor alpha supports homeostasis of distinct CD8<sup>+</sup> T cell subsets[J]. *Immunity*, 2009, 31(5): 811-822. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.09.017.
- [12] PERDREAU H, MORTIER E, BOUCHAUD G, *et al.* Different dynamics of IL-15R activation following IL-15 Cis- or trans-presentation[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2010, 21(4): 297-307. DOI: 10.1684/ecn.2010.0207.
- [13] JOHNSTON J A, BACON C M, FINBLOOM D S, *et al.* Tyrosine phosphorylation and activation of STAT5, STAT3, and Janus kinases by interleukins 2 and 15[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(19): 8705-8709. DOI: 10.1073/pnas.92.19.8705.
- [14] VAN DER WINDT G J W, EVERTS B, CHANG C H, *et al.* Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8<sup>+</sup> T cell memory development[J]. *Immunity*, 2012, 36(1): 68-78. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.12.007.
- [15] LIU K B, CATALFAMO M, LI Y, *et al.* IL-15 mimics T cell receptor crosslinking in the induction of cellular proliferation, gene expression, and cytotoxicity in CD8<sup>+</sup> memory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(9): 6192-6197. DOI: 10.1073/pnas.092675799.
- [16] SUN Z, XU A T, WU Z J, *et al.* Effect of hypoxia-induced mIL15 expression on expansion and memory progenitor stem-like TILs *in vitro* [J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1450245 [2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39650651/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1450245.
- [17] MARÇAIS A, CHERFELS-VICINI J, VIANT C, *et al.* The metabolic checkpoint kinase mTOR is essential for IL-15 signaling during the development and activation of NK cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(8): 749-757. DOI: 10.1038/ni.2936.
- [18] WANG Y F, ZHANG Y B, YI P, *et al.* The IL-15-AKT-XBP1s signaling pathway contributes to effector functions and survival in human NK cells[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(1): 10-17. DOI: 10.1038/s41590-018-0265-1.
- [19] CARSON W E, FEHNIGER T A, HALDAR S, *et al.* A potential role for interleukin-15 in the regulation of human natural killer cell survival[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(5): 937-943. DOI: 10.1172/

- JCI119258.
- [20] BESSARD A, SOLÉ V, BOUCHAUD G, *et al.* High antitumor activity of RLI, an interleukin-15 (IL-15)-IL-15 receptor alpha fusion protein, in metastatic melanoma and colorectal cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(9): 2736-2745. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0275.
- [21] VINCENT M, BESSARD A, COCHONNEAU D, *et al.* Tumor targeting of the IL-15 superagonist RLI by an anti-GD2 antibody strongly enhances its antitumor potency[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(3): 757-765. DOI: 10.1002/ijc.28059.
- [22] NGUYEN R, ZHANG X Y, SUN M, *et al.* Anti-GD2 antibodies conjugated to IL15 and IL21 mediate potent antitumor cytotoxicity against neuroblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(17): 3785-3796. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0717.
- [23] GUO J Y, LIANG Y, XUE D Y, *et al.* Tumor-conditional IL-15 pro-cytokine reactivates anti-tumor immunity with limited toxicity[J]. *Cell Res*, 2021, 31(11): 1190-1198. DOI: 10.1038/s41422-021-00543-4.
- [24] HANGASKY J A, CHEN W, DUBOIS S P, *et al.* A very long-acting IL-15: implications for the immunotherapy of cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e004104[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101947/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-004104.
- [25] HANGASKY J A, FERNÁNDEZ R D V, STELLAS D, *et al.* Leveraging long-acting IL-15 agonists for intratumoral delivery and enhanced antimetastatic activity[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1458145[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39559362/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1458145.
- [26] WANG F H, SU H, WANG Z Y, *et al.* Supramolecular filament hydrogel as a universal immunomodulator carrier for immunotherapy combinations[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(11): 10651-10664. DOI: 10.1021/acsnano.3c01748.
- [27] JIANG D D, NIE H Q, WANG Z A, *et al.* Developing oxaliplatin and IL-15 co-carried gels as drug depots to enable triple-interlocked combination therapy for colorectal cancer[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 241: 113996[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38850745/>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.113996.
- [28] MIYAZAKI T, MAITI M, HENNESSY M, *et al.* NKTR-255, a novel polymer-conjugated rhIL-15 with potent antitumor efficacy [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002024[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001523/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-002024.
- [29] SHAH N, PERALES MA, TURTLE C J, *et al.* Phase I study protocol: NKTR-255 as monotherapy or combined with daratumumab or rituximab in hematologic malignancies[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(27): 3549-3560. DOI: 10.2217/fon-2021-0576.
- [30] HIRAYAMA A V, CHOU C K, MIYAZAKI T, *et al.* A novel polymer-conjugated human IL-15 improves efficacy of CD19-targeted CAR T-cell immunotherapy[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(11): 2479-2493. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008697.
- [31] SRINAGESH H, JACKSON C, SHIRAZ P, *et al.* A phase I clinical trial of NKTR-255 with CD19-22 CAR T-cell therapy for refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2024, 144(16): 1689-1698. DOI: 10.1182/blood.2024024952.
- [32] HAN K P, ZHU X Y, LIU B, *et al.* IL-15: IL-15 receptor alpha superagonist complex: high-level co-expression in recombinant mammalian cells, purification and characterization[J]. *Cytokine*, 2011, 56(3): 804-810. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.09.028.
- [33] KNUDSON K M, HICKS K C, ALTER S, *et al.* Mechanisms involved in IL-15 superagonist enhancement of anti-PD-L1 therapy [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 82[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898149/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0551-y.
- [34] KNUDSON K M, HICKS K C, OZAWA Y, *et al.* Functional and mechanistic advantage of the use of a bifunctional anti-PD-L1/IL-15 superagonist[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000493[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303618/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000493.
- [35] YADAV R, SCHUBBERT S, HOLDER P G, *et al.* Translational PK/PD and the first-in-human dose selection of a PD1/IL15: an engineered recombinant targeted cytokine for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1380000[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38887559/>. DOI: 10.3389/fphar.2024.1380000.
- [36] CAI Y, HAN Z, SHEN J, *et al.* Concurrent intratumoural Treg cell depletion and CD8<sup>+</sup> T cell expansion via a cleavable anti-4-1BB-interleukin-15 fusion protein[J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9(6): 952-966. DOI: 10.1038/s41551-024-01303-6.
- [37] LIU B, ZHU X Y, KONG L, *et al.* Bifunctional TGF- $\beta$  trap/IL-15 protein complex elicits potent NK cell and CD8<sup>+</sup> T cell immunity against solid tumors[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(10): 2949-2962. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.06.001.
- [38] NICOLAI C J, WOLF N, CHANG I C, *et al.* NK cells mediate clearance of CD8<sup>+</sup> T cell-resistant tumors in response to STING agonists [J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(45): eaaz2738[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198222/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaz2738.
- [39] 陈沛林, 詹苏彤, 吕镗烽. STING在肿瘤微环境下的多重功能与临床价值[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2025, 32(2): 206-212. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.009.
- [40] ESTEVES A M, PAPAEOVANGELOU E, DASGUPTA P, *et al.* Combination of interleukin-15 with a STING agonist, ADU-S100 analog: a potential immunotherapy for prostate cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 621550[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777767/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.621550.
- [41] PAPAEOVANGELOU E, ESTEVES A M, DASGUPTA P, *et al.* Cytotoxic IL-15 synergizes with the STING agonist ADU-S100 to eliminate prostate tumors and confer durable immunity in mouse models [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1196829[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37465665/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1196829.
- [42] VONDERHEIDE R H. The immune revolution: a case for priming, not checkpoint[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 563-569. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.008.
- [43] VAN AUDENAERDE J R, MARCQ E, VON SCHEIDT B, *et al.* Novel combination immunotherapy for pancreatic cancer: potent anti-tumor effects with CD40 agonist and interleukin-15 treatment [J/OL]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(8): e1165[2025-04-09]. DOI: 10.1002/cti.2.1165.
- [44] 肖月, 陈玮琳. 溶瘤病毒抗神经胶质瘤治疗研究中的问题与对策

- [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(4): 286-295. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.002.
- [45] HE T, HAO Z X, LIN M J, *et al.* Oncolytic adenovirus promotes vascular normalization and nonclassical tertiary lymphoid structure formation through STING-mediated DC activation[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2093054[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821382/>. DOI: 10.1080/2162402X.2022.2093054.
- [46] HU Z F, LI Y X, YANG J S, *et al.* Improved antitumor effectiveness of oncolytic HSV-1 viruses engineered with IL-15/IL-15R $\alpha$  complex combined with oncolytic HSV-1-*apD1* targets colon cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 23671[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39389985/>. DOI: 10.1038/s41598-024-72888-w.
- [47] ZHAI Y H, ZHANG W, WANG J M, *et al.* Interleukin 15-presenting nanovesicles with doxorubicin-loaded ferritin cores for cancer immunochemotherapy[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(4): e2409194[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39625860/>. DOI: 10.1002/advs.202409194.
- [48] CHEN P W, LI S W, NAGAOKA K, *et al.* Nanoenabled IL-15 superagonist via conditionally stabilized protein-protein interactions eradicates solid tumors by precise immunomodulation[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(47): 32431-32444. DOI: 10.1021/jacs.4c08327.
- [49] REBHUN R B, YORK D, CRUZ S M, *et al.* Inhaled recombinant human IL-15 in dogs with naturally occurring pulmonary metastases from osteosarcoma or melanoma: a phase I study of clinical activity and correlates of response[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(6): e004493[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35680383/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-004493.
- [50] CONLON K C, LUGLI E, WELLES H C, *et al.* Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 74-82. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.3329.
- [51] WRANGLE J M, VELCHETI V, PATEL M R, *et al.* ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase I b trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 694-704. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30148-7.
- [52] LUI G, MINNAR C M, SOON-SHIONG P, *et al.* Exploiting an interleukin-15 heterodimeric agonist (N803) for effective immunotherapy of solid malignancies[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(12): 1611[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371081/>. DOI: 10.3390/cells12121611.
- [53] CHAMPIAT S, GARRALDA E, GALVAO V, *et al.* Nanrilkefusp alfa (SOT101), an IL-15 receptor  $\beta\gamma$  superagonist, as a single agent or with anti-PD-1 in patients with advanced cancers[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(2): 101967[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39933529/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.101967.
- [54] ZHENG S, CHE X, ZHANG K, *et al.* Potentiating CAR-T cell function in the immunosuppressive tumor microenvironment by inverting the TGF- $\beta$  signal[J]. *Mol Ther*, 2025, 33(2): 688-702. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.12.014.
- [55] FARAH N B, GHANEM R, AMR M. Treatment efficacy and tolerability of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-RIVM strain: induction and maintenance protocol in high grade and recurrent low grade non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) [J/OL]. *BMC Urol*, 2014, 14: 11[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468269/>. DOI: 10.1186/1471-2490-14-11.
- [56] ROSSER C J, TIKHONENKOV S, NIX J W, *et al.* Safety, tolerability, and long-term clinical outcomes of an IL-15 analogue (N-803) admixed with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) for the treatment of bladder cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1912885[2025-04-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33996264/>. DOI: 10.1080/2162402X.2021.1912885.

[收稿日期] 2025-04-10

[修回日期] 2025-08-01

[本文编辑] 党瑞山