

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.001

· 院士论坛 ·

肿瘤免疫细胞治疗：前景与挑战

施明¹, 谢云波^{1,2}, 王福生^{1,2} (1. 解放军总医院第五医学中心 感染病医学部, 北京 100039; 2. 解放军总医院解放军医学院, 北京 100853)



王福生 中国科学院院士, 中国医学科学院学部委员, 主任医师、教授, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部主任, 国家感染性疾病临床医学研究中心主任。国务院学位委员会第八届学科评议组专家、国家及军队生物安全专家组专家, 中华医学会感染病学分会候任主任委员。国家杰出青年基金获得者, 国家自然科学基金创新研究群体带头人, 全国创新争先奖获得者, 全国优秀科技工作者, 全国抗击新型冠状病毒肺炎疫情先进个人, 全国优秀共产党员。长期从事感染病的临床诊治、转化研究及生物安全工作, 圆满完成抗击 SARS、援塞抗埃和抗击新型冠状病毒肺炎等多起重大疫情临床救治任务。擅长病毒性肝炎、艾滋病和疑难危重肝病的临床诊治工作, 结合临床难题开展研究, 开拓了疑难肝病和艾滋病等疾病细胞治疗与研究的新方向。



施明 医学博士, 研究员、博士生导师, 解放军总医院第五医学中心感染病医学部研究所所长。兼任中国免疫学会感染免疫分会副主任委员、中国研究型医院学会感染病学专业委员会常委、中国研究型医院学会生物治疗专业委员会常委, *Infectious Disease & Immunity*、《传染病信息杂志》编委。主要从事重大、新突发传染病发病机制, 以及免疫细胞、干细胞治疗临床研究。牵头主持国家重点研发计划项目, 承担国家传染病防治重大专项、国家高技术研究发展计划(863计划)项目、国家自然科学基金面上项目、军队医学科技重点项目、军队临床高新技术重大项目等十余项课题。发表 SCI 收录论文 70 余篇, 其中细胞治疗临床研究论文 10 余篇。获国家科技进步二等奖、中华医学科技一等奖、军队医疗成果一等奖和二等奖等多项科研成果奖。

[摘要] 免疫细胞治疗通过修复患者机体免疫系统、激发免疫功能成为肿瘤的一种新的治疗方法, 已经被证实具有较好的安全性, 在部分肿瘤患者中取得了良好的治疗效果。本文聚焦近年来国内外开展的 CAR-T 细胞、TCR-T 细胞、NK 细胞、TIL 等免疫细胞治疗方法在肿瘤中的临床安全性和有效性, 同时从技术、产业化、政策等三个层面, 提出中国免疫细胞治疗领域存在的关键问题、挑战及相应的解决策略, 包括原创性基础理论研究的加强, 新技术的应用和转化, 细胞产品制备及临床研究的规范, 先进的自动化、工业化细胞生产工艺体系的完善, 细胞治疗产业上游产品保障, 创新能力强的高水平科研、临床研究队伍的培养和壮大, 以及与细胞治疗技术发展相适应的政策法规、科学监管体系的建立和完善等。这些问题的解决, 可确保中国免疫细胞治疗的良性发展。

[关键词] 肿瘤; 免疫细胞治疗; 临床试验; 安全性; 有效性

[中图分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)01-0001-09

Immune cell therapy for tumor: prospects and challenges

SHI Ming¹, XIE Yunbo^{1,2}, WANG Fusheng^{1,2} (1. Department of Infectious Disease Medicine, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Chinese PLA Medical School, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] Immune cell therapy has become a new therapeutic method for tumors by repairing the immune system and stimulating the immune function of patients, and it has been proved to have good safety and favorable therapeutic effects in some tumor patients. This paper focuses on the clinical safety and effectiveness of immune cell therapies including CAR-T cells, TCR-T cells, NK cells and TIL,

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82070617); 国家重点研发计划(No. 2022YFC2304402)

[作者简介] 施明(1966—), 男, 博士, 研究员、博士生导师, 主要从事传染病发病机制、免疫细胞及干细胞治疗研究。E-mail: shiming302@sina.com

[通信作者] 王福生, E-mail: fswang302@163.com

etc. in tumor treatment at home and abroad in recent years. At the same time, from three aspects of technology, industrialization and policy, we put forward the key problems, challenges and corresponding solutions in the field of immune cell therapy in China, including the strengthening of original basic theoretical research, the application and transformation of new technologies, the standardization of cell product preparation and clinical research, the improvement of automated and industrialized cell production process systems, the guarantee of upstream products in the cell therapy industry, the cultivation and expansion of high-level scientific research and clinical research teams with strong innovation ability, and the establishment and improvement of policies, regulations and scientific supervision system that are compatible with the development of cell therapy technology. Solving of these problems can ensure the benign development of immune cell therapy in China.

[Key words] tumor; immune cell therapy; clinical trial; safety; effectiveness

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(1): 1-9. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.01.001]

肿瘤是困扰现代医学的棘手难题, 尽管放疗、化疗和手术等治疗方式在控制和治疗某些恶性肿瘤方面取得了一些成功, 但肿瘤治疗仍面临多重复杂困境, 例如缺乏特异性治疗及个体化治疗手段、治疗不良反应较多、肿瘤异质性和肿瘤耐药等。随着细胞生物学和免疫学的发展, 细胞治疗作为一种新兴的治疗策略正在迅速崛起。细胞治疗是利用患者自身或外源性的细胞, 通过基因改造、扩增或激活增强免疫系统功能或直接攻击肿瘤细胞, 成为肿瘤治疗的一项重要手段。肿瘤免疫细胞治疗作为一种新的肿瘤治疗策略, 以其潜在的革命性作用而备受瞩目。免疫细胞治疗利用患者自身的免疫系统来识别、攻击和清除肿瘤细胞, 与传统治疗方法相比, 具有更为个性化和精准的特点。其中, 嵌合抗原受体T (CAR-T) 细胞疗法作为一种最为突出的免疫细胞治疗策略, 已在急性B细胞淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤等血液系统肿瘤的治疗中获得了令人鼓舞的临床疗效^[1-3]。此外, 工程化T细胞受体T (TCR-T) 细胞、肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)、NK 细胞、细胞因子诱导的杀伤 (CIK) 细胞等细胞疗法的研究也引起了广泛的关注, 在肿瘤治疗领域显示出良好的前景。近年来, 随着基因编辑等生物学技术的飞速发展, 免疫细胞治疗也迎来了高速发展期, 国际上CAR-T、TCR-T 细胞等疗法新注册临床试验项目也随之大幅提升 (图1)。

尽管细胞治疗在肿瘤治疗中显示出了巨大的潜力, 但仍然面临诸多挑战。耐药性、免疫抑制、治疗不良反应等问题仍然限制了细胞治疗在临床中的应用。目前, 国际上注册的免疫细胞治疗临床研究大部分集中在 I、II 期, 或者同时开展 I、II 期研究, III、IV 期研究较少 (图2)。此外, 个体化治疗策略的开发和实施也需要克服技术、成本和伦理等多重障碍。本文旨在论述细胞治疗在肿瘤治疗中的进展、挑战和前景。通过分析国内外现有的研究成果和未来的发展趋势, 探讨细胞治疗作为一种创新和前瞻性的治疗策略, 以及克服传统治疗方法的限制和改善肿瘤治疗效果的重要性。

1 基于CAR的免疫细胞治疗的临床安全性和有效性

由于基因工程和免疫疗法等相关技术的进步, CAR-T 细胞免疫疗法在肿瘤治疗中取得了令人瞩目的效果, 逐渐成为恶性血液病和实体瘤的有效治疗方法。从2017年8月和10月的tisagenlecleucel (Kymriah) 和 axicabtagene ciloleucel (Yescarta) 首次获得美国FDA批准用于治疗白血病和淋巴瘤, 到最新第五代CAR-T细胞的开发和临床应用, 该治疗技术在肿瘤的免疫治疗中显示出良好的治疗效果, 尤其是在复发性难治性和/或复发性恶性肿瘤患者的治疗中发挥了重要作用。

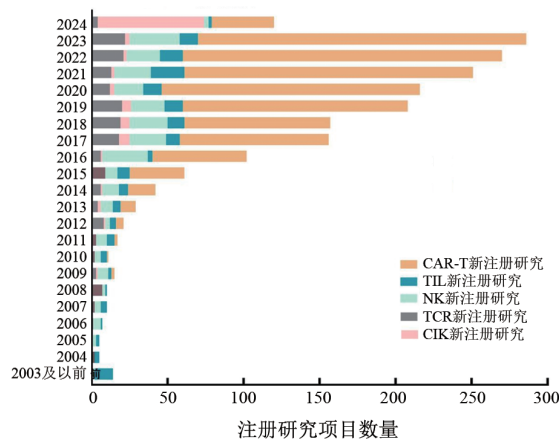


图1 每年新注册的免疫细胞治疗肿瘤临床试验项目

1.1 靶向CD19的CAR-T细胞治疗

CD19是一种B淋巴细胞特异性表面抗原, 在B细胞谱系的成熟细胞中表达。抗CD19 CAR-T细胞疗法在复发性/难治性急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患者中显示出显著的抗肿瘤活性和令人振奋的完全缓解 (CR) 率。继2012年4月输注抗CD19 CAR-T细胞后, ALL患儿首次治疗成功^[4-5], 全球多家研究机构报道CD19 CAR-T细胞疗法对ALL患者是一种安全且有前途的治疗方法^[6-7]。一项纳入了35项研究、854例患者使用抗

CD19 CAR-T细胞治疗复发或难治性ALL的meta分析结果^[8]表明,854例患者中有242例(26%)出现3级或更严重的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),532例患者中有97例(12%)发生3级或更严重的神经毒性。在不同的抗CD19 CAR-T细胞构建体之间,CR或有CRS或神经毒性的患者比例无显著差异。CR率为80%,自体T细胞来源的CR率高于同种异体T细胞来源的CAR-T细胞治疗。

1.2 其他靶点的CAR-T细胞治疗

除了CD19以外,还有许多靶点被应用于CAR-T细胞疗法临床研究,包括B细胞成熟抗原(B-cell

maturation antigen,BCMA)、CD22、CD7、CD20等(表1)。靶向BCMA的CAR-T细胞疗法是多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)的新兴治疗选择,640例患者使用了23种不同的CAR-T细胞产品^[9],合并总缓解率为80.5%,其中44.8%为CR。CD138是骨髓瘤细胞表面抗原,其表达与MM患者浆细胞增殖和存活水平呈正相关。解放军总医院韩卫东教授团队^[10]开展的I期剂量递增CART-138试验使用抗CD138自体CAR-T细胞产品作为5例复发转移性MM患者的单药治疗,结果显示,治疗总体耐受性良好,5例患者中有4例病情稳定超过3个月,但是无患者出现CR。

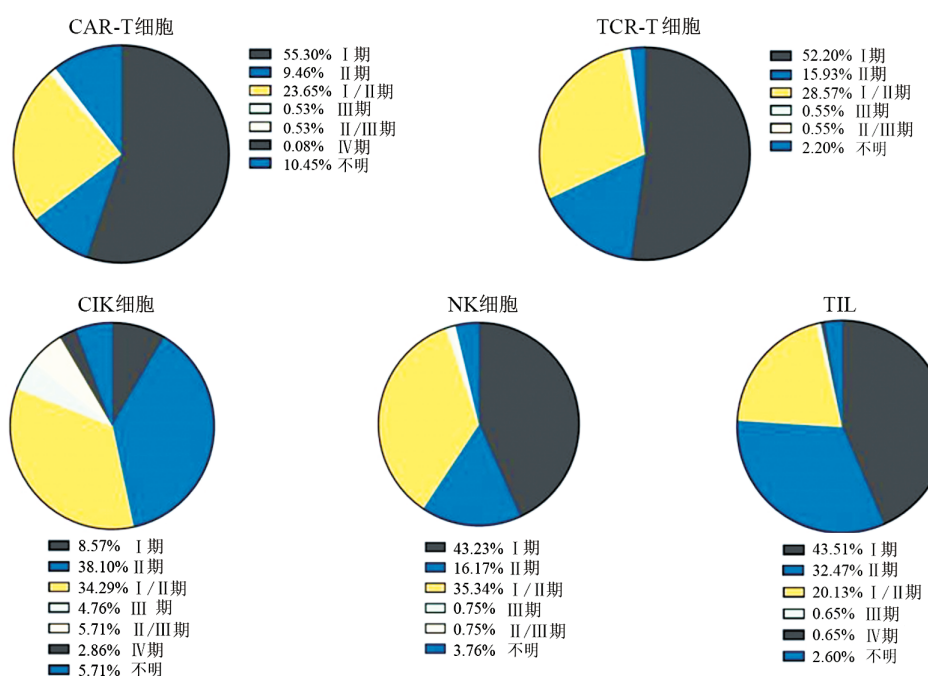


图2 常见的免疫细胞治疗肿瘤临床研究不同研究阶段的注册项目

表1 CAR-T及TCR-T细胞治疗肿瘤临床试验中的常见靶点

CAR-T细胞临床试验			TCR-T细胞临床试验		
靶点	研究数量/项	占比/%	靶点	研究数量/项	占比/%
CD19	345	26.3	NY-ESO-1	45	24.7
BCMA	121	9.2	HPV	23	12.6
CD22	80	6.1	MAGE	18	9.9
CD7	47	3.6	EBV	15	8.2
CD20	59	4.5	gp100	9	4.9
GPC3	26	2.0	HBV	8	4.4
CD30	23	1.8	MART-1	8	4.4
Mesothelin	20	1.5	CMV	7	3.8
GD2	18	1.4	KRAS	5	2.7
B7-H3	16	1.2	KK-LC-1	5	2.7

GPC3: 磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3);MSLN:间皮素(mesothelin);GD2:双唾液酸神经节苷脂(disialoganglioside);NY-ESO-1: 纽约食管鳞状细胞癌1(New York esophageal squamous cell carcinoma 1);MART-1:T细胞识别的黑色素瘤相关抗原-1(melanoma-associated antigen recognized by T cells 1);CMV:巨细胞病毒(cytomegalovirus);KK-LC-1:北九州肺癌抗原1(Kita-Kyushu lung cancer antigen-1)。

由于靶向特异性和肿瘤免疫抑制微环境的限制, CAR-T细胞治疗实体瘤的进展相当缓慢。目前, GPC3、GD2、HER2、B7-H3和 claudin 18.2是CAR-T细胞治疗实体瘤的主要靶点, 包括胶质瘤、结直肠癌、宫颈癌、胰腺癌和肺癌。然而, 这些CAR-T细胞治疗均处于I期或II期临床试验, 发表的数据^[4-5]显示, 实体瘤中CAR-T细胞治疗的反应率低于血液系统肿瘤, 尽管在体外和异种小鼠模型中对EGFRvIII阳性肿瘤细胞疗效良好。因此, CAR-T细胞治疗实体瘤的临床应用还有很长的路要走。此外, 随着CAR-T细胞治疗的发展, 其在治疗其他疾病方面的潜力逐渐显现。例如, 靶向人类免疫缺陷病毒(HIV)表面蛋白的CAR-T细胞治疗在人源化小鼠中几乎消除了HIV, 抗gp120 CAR-T细胞治疗正在HIV患者中进行试验(NCT04648046)。CAR修饰的Treg(CAR-Treg)细胞可以发挥特异性的免疫调节功能, 避免器官移植后移植物抗宿主病的发生^[6]。此外, CAR-Treg细胞治疗自身免疫性疾病的潜力, 特别是系统性红斑狼疮, 近年来已经被关注并开始了临床试验^[7]。

1.3 CAR-NK细胞治疗

目前, CAR-NK细胞疗法还处于研究的早期阶段。虽然近年来相关临床试验的数量迅速增加, 但几乎无临床数据发表。CAR-NK细胞的临床研究主要集中在血液系统肿瘤中, 同时也尝试治疗实体瘤。这些临床研究大部分仅处于I期, 少数处于II期。血液系统肿瘤相关抗原(如CD19、CD33、BCMA和CD22)和实体瘤相关抗原(如NKG2DL、PD-L1、ROBO1和5T4)常用于此类临床试验。已发表的数据表明, CAR-NK细胞治疗具有临床应用潜力。根据MAJZNER等^[8]在2020年发表的I/II期临床试验数据, 11例CD19阳性淋巴瘤患者中有8例(73%)对异基因UCB-derived CD19 CAR-NK细胞治疗有反应, 其中7例CR。这些结果显示了CAR-NK细胞治疗的有效性和安全性, 以及从异体NK细胞生成CAR-NK细胞的可行性。然而, CAR-NK细胞治疗的临床疗效需要进一步评估。

2 TCR-T细胞治疗的临床安全性和有效性

TCR-T细胞治疗的研究进展近年来越来越受到关注, 许多研究正走向临床试验。目前, 有接近200项TCR-T细胞治疗临床试验在国际临床试验网站上注册, 但大部分仍处于I期或II期, 涉及多种实体瘤, 如黑色素瘤、肝细胞癌、肺癌、宫颈癌等, 覆盖的肿瘤抗原类型包括肿瘤突变新抗原、组织分化抗原、癌睾丸抗原、病毒抗原、过表达抗原等。值得注意的是, 许多TCR-T临床方案包括输注前的淋巴细胞清除, 可以促进T细胞植入和改善持久性, 已在早期过继细胞疗

法试验中得到证明。

2.1 靶向肿瘤相关抗原(TAA)的TCR-T细胞治疗

目前, 针对TAA的TCR-T细胞研究主要包括靶向MART-1、NY-ESO-1、WT-1、MAGE-A4和MAGE-A3等抗原的HLA-A2限制性TCR-T细胞。

2006年, MORGAN等^[11]进行了TCR-T细胞疗法在临床试验中的首次尝试, 利用逆转录病毒载体将MART-1特异性TCR基因转入17例转移性黑色素瘤患者的外周血淋巴细胞中, 经体外扩增回输至患者体内后, 发现2例患者的转移性黑色素瘤持续客观缓解。2014年, CHODON等^[12]报道了MART-1特异性TCR-T细胞治疗转移性黑色素瘤患者的临床研究结果(NCT00910650), 69%(9/13)患者实现了肿瘤消退。他们还发现, 新鲜制备的MART-1特异性TCR-T细胞比冷冻保存的MART-1特异性TCR-T细胞在体内具有更高的持久性。在使用新鲜而非冷冻保存的TCR-T细胞时, 在DC疫苗辅助治疗组中观察到体内TCR-T细胞进一步扩增。

目前, 针对NY-ESO-1抗原的TCR-T细胞临床研究最为广泛。该研究主要针对HLA-A*02:01限制性表位SLLMWITQC, 该表位是NY-ESO-1的特异性TCR-T细胞的主要靶点。ROBBINS等^[13]在2011年报道了针对NY-ESO-1和LAGE-1抗原的特异性TCR-T细胞治疗滑膜肉瘤和转移性黑色素瘤患者的临床研究结果(NCT00670748), 观察到9例患者中有1例滑膜肉瘤患者出现了持续18个月的部分缓解(PR), 而2例黑色素瘤患者表现出肿瘤完全消退。该团队在2015年更新了该TCR-T细胞疗法的临床试验结果, 发现61%的滑膜肉瘤患者和55%的黑色素瘤患者表现出客观临床响应^[14]。D'ANGELO等^[15]在2018年报道, 在滑膜肉瘤患者中评估了NY-ESO-1和LAGE-1抗原特异性TCR-T细胞的治疗效果(NCT01343043), 在50%的患者中观察到临床响应, 其中1例CR, 5例PR。NY-ESO-1和LAGE-1抗原不仅在实体瘤中表达, 在血液系统肿瘤(如MM)中也表达。RAPOPORT等^[16]在2015年报道, 在晚期MM患者中评估了NY-ESO-1和LAGE-1抗原特异性TCR-T细胞的治疗效果(NCT01352286), 发现70%的患者接近CR, 2例PR。因此, 靶向NY-ESO-1的TCR-T细胞治疗具有较高的安全性, 且对于滑膜肉瘤、黑色素瘤、MM等具有显著的临床治疗效果。在2023年, HONG等^[17]报道了TCR-T细胞药物治疗滑膜肉瘤、卵巢癌、头颈癌等实体瘤的I期临床试验(NCT03132922)结果, 38例患者的ORR为24%, 在滑膜肉瘤患者中达到了44%。

由于TAA在不同实体瘤中广泛表达, 使得以TAA为靶点的TCR-T细胞治疗在多种实体瘤中具有广泛

的应用前景,但是目前的临床研究表明其在不同实体瘤中的治疗效果存在较大差异。随着NY-ESO-1和MAGE-A4抗原等特异性TCR-T细胞在滑膜肉瘤及卵巢癌等多种肿瘤中临床试验不断取得积极进展,将为更多TAA相关的TCR-T细胞临床研究提供重要参考。

2.2 靶向病毒抗原的TCR-T细胞治疗

除了NY-ESO-1和MAGE-A4抗原,病毒抗原也成为TCR-T细胞治疗的重要靶点。人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和EB病毒等病毒抗原在多种类型肿瘤中表达,病毒抗原与自身抗原相比,其免疫原性更高,TCR识别特异性更强。因此,TCR-T细胞治疗在这些肿瘤中具有广泛的应用前景。

DORAN等^[18]报道了针对HPV-16病毒E629-38抗原多肽的特异性TCR-T细胞治疗转移性HPV相关上皮癌的临床试验结果,取得了良好的疗效。2017年,NAGARSHETH等^[19]开展了HPV-E711-19抗原多肽特异性TCR-T细胞治疗HLA-A*02:01基因型HPV-16相关肿瘤患者的临床研究(NCT02858310),共有12例患者接受了TCR-T细胞输注治疗,其中,6例患者表现出客观肿瘤缓解;3例患者表现出一个或多个肿瘤完全消退。这两项研究均取得了较好的临床治疗结果,展现了TCR-T细胞疗法在治疗HPV阳性肿瘤中潜在的应用前景。在一项针对转移性宫颈癌患者的临床研究(NCT01585428)^[20]中,2例患者接受HPV E6和E7抗原反应性TIL输注治疗后实现了CR。

此外,TCR-T细胞疗法在HBV相关肝细胞癌治疗中也展现了潜在的应用前景^[21],展现出良好的抗病毒能力和体内耐受性^[22]。王福生院士团队^[23]在一项I期临床试验(NCT03899415)中评估了HBV特异性TCR-T细胞(LioCyx-M004)治疗8例HLA-A*02:01和HLA-CW*08:01基因型晚期HBV相关肝细胞癌患者的疗效和安全性。所有患者接受HBV-TCR-T细胞输注治疗后均表现出HBV DNA水平的降低或维持稳定,其中,7例患者血清HBsAg水平下降或维持稳定,1例患者实现了持续27.7个月的PR。这些结果表明,HBV特异性TCR-T细胞具有良好的抗病毒能力和体内耐受性。因此,TCR-T细胞在治疗多种类型肿瘤中都具有显著的临床治疗效果,为更多TAA相关的TCR-T细胞临床研究提供了重要参考。

2.3 靶向肿瘤突变新抗原的TCR-T细胞治疗

近年来,肿瘤免疫治疗领域备受关注,特别是肿瘤突变新抗原的研究。临床研究发现,高突变负荷的黑色素瘤和肺癌等肿瘤对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)PD-1抗体有更高的响应率^[24],这些肿瘤突变能够产生更多的肿

瘤突变新抗原,并被HLA分子提呈产生免疫原性^[25]。肿瘤突变新抗原特异性T细胞是ICI发挥效应的重要基础^[26-27]。

KRAS基因是目前研究最清楚的肿瘤驱动基因之一,KRAS突变在多种肿瘤中发生,包括90%的胰腺导管腺癌^[28]、40%的结直肠癌^[29]和20%的肺腺癌^[30]。研究人员从1例转移性结直肠癌患者的TIL中分离出靶向HLA-C08:02限制性KRAS-G12D抗原的特异性T细胞,经体外扩增培养后回输至该患者体内,患者肿瘤负荷显著降低,表明KRAS特异性T细胞具有潜在的肿瘤治疗价值^[31]。随后,他们报道了针对HLA-C08:02限制性KRAS-G12D九肽(GADGVGKSA)的TCR基因和KRAS-G12D十肽(GADGVGKSAL)的TCR基因靶向KRAS-G12D突变抗原特异性TCR-T细胞治疗1例转移性胰腺癌患者的积极临床研究结果。该患者治疗后第6个月肿瘤病灶缩小了72%,在细胞移植6个月后,这些工程化的T细胞占患者所有循环外周血T细胞的2%以上^[32]。上述研究结果表明,靶向KRAS突变的TCR-T细胞对于治疗KRAS突变的肿瘤具有潜在的治疗价值。

3 非基因编辑的免疫细胞治疗的临床安全性和有效性

CIK细胞、NK细胞和LAK细胞通过非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性途径介导肿瘤消退,然而,TIL和T细胞可以在MHC限制性杀伤途径中发挥作用。

3.1 TIL治疗

在这今为止研究的大多数肿瘤类型中,肿瘤内T细胞浸润较高是一个很好的预后因素,可以预测更长的无病生存期(原发肿瘤手术切除后)和/或更好的OS^[33-34],提示TIL治疗多种实体瘤的潜力。TIL治疗始于20世纪80年代^[35],在过去的30多年中,数百例黑色素瘤患者接受了TIL疗法的临床试验^[36],包括最近的III期临床试验^[37]。通过长期随访,有明确的证据表明,TIL治疗黑色素瘤可以实现长期CR^[38]。尽管TIL治疗的反应似乎不那么持久,但它代表了这种难以治疗疾病未来可能的治疗选择。近年来,黑色素瘤的治疗手段发生了显著的变化,CTLA-4抑制剂和PD-1抑制剂成为转移性黑色素瘤患者的标准一线治疗,因此,在过去十年中,TIL治疗的试验主要是在二线或二线治疗中进行的。然而,新的临床研究表明,TIL治疗在免疫制剂治疗时代仍是可选的重要治疗方式。SARNAIK等^[39]在既往接受过ICI和BRAF±MEK靶向药物治疗的晚期黑色素瘤患者中进行了一项II期多中心临床研究,结果显示了TIL治疗无法切除的

III、IV期黑色素瘤患者的令人信服的疗效,66例患者ORR为36%[95%CI(25,49)],有2例CR和22例PR。疾病控制率(DCR)为80%[95%CI(69,89)];在抗PD-1或PD-L1治疗原发难治性亚组中,ORR和DCR分别为41%[95%CI(26,57)]和81%[95%CI(66,91)]。ROHAAN等^[37]进行的一项3期、多中心、开放标签的试验中,纳入168例III或IV期皮肤黑色素瘤患者,84例接受TIL、84例接受伊匹木单抗(ipilimumab)治疗,结果显示,TIL组患者的中位PFS为7.2个月,伊匹木单抗组患者的中位PFS为3.1个月,分别有49%和21%的患者达到客观缓解;TIL组的中位OS为25.8个月,伊匹木单抗组的中位OS为18.9个月。

另外,TIL治疗目前正在扩展到其他类型的实体瘤患者,最有希望的结果是在HPV相关恶性肿瘤^[40]、非小细胞肺癌^[41]和乳腺癌^[42]。然而,TIL对非黑色素瘤的疗效仍有待观察^[43]。尽管TIL治疗在大多数非黑色素瘤肿瘤中的疗效和持久性仍无法与在黑色素瘤中获得的疗效相比,但有希望的创新策略值得进一步开发。

3.2 NK细胞治疗

由于NK细胞具有天然的杀伤肿瘤细胞的能力,并且不会诱发移植物抗宿主病、CRS或免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxic syndrome, ICANS),基于NK细胞的抗肿瘤免疫疗法已得到了广泛研究。目前,有多项NK细胞或CAR-NK细胞治疗肿瘤的临床试验开展,包括血液系统肿瘤(如淋巴瘤、白血病)和实体瘤(如黑色素瘤、神经母细胞瘤、胃癌、卵巢癌和乳腺癌)。基于NK细胞疗法治疗血液系统肿瘤(如AML)的安全性和有效性已经得到充分证实^[44]。研究者正在开发改善NK细胞治疗反应的新方法,如CAR-NK细胞治疗复发和难治性AML的临床试验^[45],CD19靶向CAR-NK细胞治疗CD19阳性淋巴瘤的临床试验等^[46]。另外,还有许多正在进行的临床试验来评估肿瘤靶向CAR-NK细胞的安全性和有效性,包括使用HER2特异性CAR-NK细胞治疗晚期或转移HER2阳性实体瘤(NCT04319757),使用黏蛋白1(MUC1)特异性CAR-pNK细胞治疗MUC1阳性复发或难治性实体瘤(NCT02839954)等。

然而,NK细胞疗法仍有许多挑战需要克服,例如体内持久性有限、对实体瘤的浸润有限及靶向性过于广泛等。目前,有多种策略被用于开发下一代NK细胞疗法和组合,包括阻断抑制信号、增强靶标识别、增加效应功能和持久性等^[47]。

3.3 CIK细胞治疗

CIK细胞是体外扩增的多克隆T效应细胞的异质

性亚群,具有NK细胞和T细胞的特性,对多种肿瘤靶细胞具有有效的非MHC限制性细胞毒性。对CIK细胞疗法的初步临床研究提供了令人鼓舞的结果,并揭示其结合标准治疗方法的协同抗肿瘤作用。与此同时,CIK细胞质量控制和数量不足及夸大宣传等问题不断出现。因此,原卫计委于2016年5月停止了CIK细胞疗法的临床应用^[48]。

国际上已进行了大量使用CIK细胞治疗血液系统肿瘤和实体瘤的临床试验,CIK细胞可用于血液系统肿瘤和实体瘤的过继性细胞治疗,具有良好的临床反应,例如延长患者OS和PFS^[49]。由于CIK细胞缺乏针对肿瘤抗原的特异性,因此与DC、CTL等一起使用可以更好地靶向抗原。DC-CIK细胞组合显示出强的抗肿瘤活性,抑制肿瘤细胞的增殖^[50]。但仍需要更多的临床研究来证明CIK细胞疗法的有效性。

然而,CIK细胞疗法的主要问题是在使用细胞时缺乏精确度。近年来,对CIK细胞与传统化疗、细胞因子、DC、ICI和基因工程方法的联合策略开展了广泛研究,与单独使用CIK细胞相比,它们带来了更好的临床响应^[51],因此,CIK细胞联合其他疗法或许是未来肿瘤免疫治疗有前途的途径之一。

4 免疫细胞治疗的困境与挑战及对策

近年来针对各种疾病的细胞治疗研究取得了重大进展,提供安全性好、治疗效果佳、价廉的细胞产品,不断满足患者的治疗需求,是社会的共同期盼,但目前依旧存在许多挑战。

在技术层面,随着细胞基因工程、组织工程、免疫学、分子生物学技术等快速发展,细胞治疗技术也愈发成熟,新的细胞治疗技术也将不断出现,加强细胞治疗基础研究和临床应用研究,解决临床转化过程中存在的问题是目前面临的诸多挑战之一。安全性,尤其是免疫细胞疗法的不良反应,仍是临床应用面临的挑战;亟需制定细胞产品制备的标准操作规程、细胞治疗伦理、标准化临床方案(包括细胞质控、剂量、输注途径、适应证、疗程、评价指标等),需要开展规范的多中心、随机、双盲证据等级高的临床研究,提高临床研究质量,制定专家共识或诊疗指南,满足临床需求;要增强科技创新能力,特别是原始创新能力,发展细胞治疗新技术,要从分子、细胞、组织和整体水平探讨细胞治疗各种疾病的机制,确保细胞治疗产业健康可持续发展。

在产业化层面,中国众多生物技术企业具备相对完整的产业链条,技术储备丰富、行业竞争能力强,为细胞治疗产业化发展提供了动能,但细胞治疗核心技术有待突破,先进的自动化、工业化的细胞

生产工艺体系尚待完善, 细胞治疗产业的上游, 如设备供应商、材料供应商、试剂供应商则应能提供符合临床要求的产品, 创新能力强的高水平科研和临床研究队伍还需培养和壮大。

在政策层面, 随着细胞治疗技术的不断发展, 需要建立与之相适应的政策法规, 以及相对完善的科学监管体系。针对肿瘤免疫细胞治疗, 中国政府有关部门也相继出台了相关法规和指导原则, 而建立成熟和完善的监管体制更是重中之重。目前, 中国肿瘤免疫细胞治疗为双轨制监管, 一方面可以通过药物临床试验来进行申报药品; 另一方面免疫细胞可以通过技术备案的方式开展临床研究, 而行业主管部门如何进行监管, 保证免疫细胞治疗市场应用有序进行仍然是一大挑战。2015年以来, 国家陆续出台了《干细胞临床研究管理办法》及其相关规范、指导原则等配套指导性文件, 促进了中国干细胞临床研究快速发展, 有不少产品通过申报新药临床试验进入临床试验阶段。免疫细胞临床研究的监管借鉴干细胞的管理办法, 为中国免疫细胞治疗规范化产业化发展提供了政策性保障。可喜的是, 至2023年底已有多个免疫细胞临床研究项目通过了国家卫生健康委员会科教司的备案, 可以正式开展相关临床研究。当然, 国家也要对细胞治疗的政策法规进行进一步的细化和完善, 建立合理、有效、符合中国国情的管理模式, 引导和促进中国免疫细胞治疗良性、有序、稳步地向前发展。

[参考文献]

- [1] SHAH N N, LEE D W, YATES B, *et al.* Long-term follow-up of CD19-CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15): 1650-1659. DOI: 10.1200/JCO.20.02262.
- [2] ZHANG J Q, HU Y X, YANG J X, *et al.* Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL [J/OL]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9452296/>. DOI: 10.1038/s41586-022-05140-y.
- [3] SHALABI H, QIN H Y, SU A, *et al.* CD19/22 CAR T cells in children and young adults with B-ALL: phase 1 results and development of a novel bicistronic CAR[J]. *Blood*, 2022, 140(5): 451-463. DOI: 10.1182/blood.2022015795.
- [4] GRUPP S A, KALOS M, BARRETT D, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia[J/OL]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058440/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1215134.
- [5] ROSENBAUM L. Tragedy, perseverance, and chance—the story of CAR-T therapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1313-1315. DOI: 10.1056/NEJMp1711886.
- [6] MAUDE S L, LAETSCH T W, BUECHNER J, *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
- [7] GARDNER R A, FINNEY O, ANNESLEY C, *et al.* Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults[J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3322-3331. DOI: 10.1182/blood-2017-02-769208.
- [8] MAJZNER R G, MACKALL C L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1219-1226. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.
- [9] ROEX G, TIMMERS M, WOUTERS K, *et al.* Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 164[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713173/>. DOI: 10.1186/s13045-020-01001-1.
- [10] GUO B, CHEN M X, HAN Q W, *et al.* CD138-directed adoptive immunotherapy of chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells for multiple myeloma[J]. *J Cell Immunother*, 2016, 2(1): 28-35. DOI: 10.1016/j.jocit.2014.11.001.
- [11] MORGAN R A, DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, *et al.* Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes[J]. *Science*, 2006, 314(5796): 126-129. DOI: 10.1126/science.1129003.
- [12] CHODON T, COMIN-ANDUIX B, CHMIELOWSKI B, *et al.* Adoptive transfer of MART-1 T-cell receptor transgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma [J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2457-2465[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070853/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3017.
- [13] ROBBINS P F, MORGAN R A, FELDMAN S A, *et al.* Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): 917-924[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068063/>. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2537.
- [14] ROBBINS P F, KASSIM S H, TRAN T L, *et al.* A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: long-term follow-up and correlates with response[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(5): 1019-1027[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4361810/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2708.
- [15] D'ANGELO S P, MELCHIORI L, MERCHANT M S, *et al.* Antitumor activity associated with prolonged persistence of adoptively transferred NY-ESO-1^{c259T} cells in synovial sarcoma[J/OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 944-957[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8092079/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1417.
- [16] RAPOPORT A P, STADTMAUER E A, BINDER-SCHOLL G K, *et al.* NY-ESO-1-specific TCR-engineered T cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 914-921. DOI: 10.1038/nm.3910.
- [17] HONG D S, VAN TINE B A, BISWAS S, *et al.* Autologous T cell therapy for MAGE-A4⁺ solid cancers in HLA-A*02⁺ patients: a phase 1 trial[J/OL]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 104-114[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9873554/>. DOI: 10.1038/s41591-022-02128-z.
- [18] DORAN S L, STEVANOVIĆ S, ADHIKARY S, *et al.* T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers:

- a first-in-human, phase I / II study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(30): 2759-2768[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800280/>. DOI: 10.1200/JCO.18.02424.
- [19] NAGARSHETH N B, NORBERG S M, SINKOE A L, *et al.* TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers[J/OL]. *Nat Med*, 2021, 27(3): 419-425[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9620481/>. DOI: 10.1038/s41591-020-01225-1.
- [20] STEVANOVIĆ S, DRAPER L M, LANGHAN M M, *et al.* Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14): 1543-1550[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417725/>. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9093.
- [21] HAFEZI M, TAN A, BERTOLETTI A. Personalized armored TCR-redirected T cell therapy for liver/organ transplant with recurrent cancer [J/OL]. *Cells*, 2021, 10(8): 1861[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8393584/>. DOI: 10.3390/cells10081861.
- [22] TAN A T, YANG N H, LEE KRISHNAMOORTHY T, *et al.* Use of expression profiles of HBV-DNA integrated into genomes of hepatocellular carcinoma cells to select T cells for immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1862-1876.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.251.
- [23] MENG F P, ZHAO J F, TAN A T, *et al.* Immunotherapy of HBV-related advanced hepatocellular carcinoma with short-term HBV-specific TCR expressed T cells: results of dose escalation, phase I trial[J/OL]. *Hepatol Int*, 2021, 15(6): 1402-1412[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8651587/>. DOI: 10.1007/s12072-021-10250-2.
- [24] CHAN T A, YARCHOAN M, JAFFEE E, *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 44-56[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336005/>. DOI: 10.1093/annonc/mdy495.
- [25] YARCHOAN M, JOHNSON B A 3rd, LUTZ E R, *et al.* Targeting neoantigens to augment antitumor immunity[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 569[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28835723/>. DOI: 10.1038/nrc.2017.74.
- [26] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, *et al.* Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase I b glioblastoma trial[J/OL]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546179/>. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.
- [27] SAHIN U, DERHOVANESEAN E, MILLER M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226. DOI: 10.1038/nature23003.
- [28] PIRLOG R, CALIN G A. KRAS mutations as essential promoters of lymphangiogenesis via extracellular vesicles in pancreatic cancer [J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(14): e161454[2024-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35838046/>. DOI: 10.1172/JCI161454.
- [29] ZHU G M, PEI L J, XIA H W, *et al.* Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 143[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571891/>. DOI: 10.1186/s12943-021-01441-4.
- [30] RECK M, CARBONE D P, GARASSINO M, *et al.* Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1101-1110. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.001.
- [31] TRAN E, ROBBINS P F, LU Y C, *et al.* T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23): 2255-2262[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5178827/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1609279.
- [32] LEIDNER R, SANJUAN SILVA N, HUANG H Y, *et al.* Neoantigen T-cell receptor gene therapy in pancreatic cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2022, 386(22): 2112-2119[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9531755/>. DOI: 10.1056/NEJMoa2119662.
- [33] MELSSEN M M, SHEYBANI N D, LEICK K M, *et al.* Barriers to immune cell infiltration in tumors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(4): e006401[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10124321/>. DOI: 10.1136/jitc-2022-006401.
- [34] BRUNI D, ANGELL H K, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(11): 662-680. DOI: 10.1038/s41568-020-0285-7.
- [35] ROSENBERG S A, PACKARD B S, AEBERSOLD P M, *et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report[J]. *N Engl J Med*, 1988, 319(25): 1676-1680. DOI: 10.1056/NEJM19881223192527.
- [36] MONBERG T J, BORCH T H, SVANE I M, *et al.* TIL therapy: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(17): 3275-3283. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2428.
- [37] ROHAAN M W, BORCH T H, VAN DEN BERG J H, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(23): 2113-2125. DOI: 10.1056/NEJMoa2210233.
- [38] BRUMMEL K, EERKENS A L, BRUYN M D, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection [J/OL]. *Br J Cancer*, 2023, 128(3): 451-458[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9938191/>. DOI: 10.1038/s41416-022-02119-4.
- [39] SARNAIK A A, HAMID O, KHUSHALANI N I, *et al.* Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2656-2666[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376325/>. DOI: 10.1200/JCO.21.00612.
- [40] UPPALURI R, CAMPBELL K M, EGLOFF A M, *et al.* Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicenter, phase II trial[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19): 5140-5152[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547532/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695.
- [41] CREELAN B C, WANG C, TEER J K, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase I trial[J/OL]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1410-1418[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509078/>. DOI: 10.1038/s41591-021-01462-y.
- [42] ZACHARAKIS N, HUQ L M, SEITTER S J, *et al.* Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16): 1741-1754[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pmc/articles/PMC9148699/. DOI: 10.1200/JCO.21.02170.
- [43] KVERNELAND A H, CHAMBERLAIN C A, BORCH T H, *et al.* Adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes supported by checkpoint inhibition across multiple solid cancer types[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(10): e003499[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491427/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-003499.
- [44] MYERS J A, MILLER J S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2): 85-100. DOI: 10.1038/s41571-020-0426-7.
- [45] ALBINGER N, PFEIFER R, NITSCHKE M, *et al.* Primary CD33-targeting CAR-NK cells for the treatment of acute myeloid leukemia[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2022, 12(4): 61[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007937/>. DOI: 10.1038/s41408-022-00660-2.
- [46] LIU E L, MARIN D, BANERJEE P, *et al.* Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J/OL]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-553[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101242/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [47] BERRIEN-ELLIOTT M M, JACOBS M T, FEHNIGER T A. Allogeneic natural killer cell therapy[J]. *Blood*, 2023, 141(8): 856-868. DOI: 10.1182/blood.2022016200.
- [48] MENG Y M, YU Z F, WU Y F, *et al.* Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: from preparation and testing to clinical application[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(6): 1-9[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5489295/>. DOI: 10.1080/21645515.2017.1285987.
- [49] SCHMIDT-WOLF I G, FINKE S, TROJANECK B, *et al.* Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma[J/OL]. *Br J Cancer*, 1999, 81(6): 1009-1016[2024-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362953/>. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690800.
- [50] MA Y, ZHANG Z, TANG L, *et al.* Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis[J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(4): 483-493. DOI: 10.3109/14653249.2011.649185.
- [51] SHIRJANG S, ALIZADEH N, MANSOORI B, *et al.* Promising immunotherapy: highlighting cytokine-induced killer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 8863-8883. DOI: 10.1002/jcb.28250.

[收稿日期] 2024-01-07

[修回日期] 2024-01-16

[本文编辑] 黄静怡, 党瑞山