

• 慢病专题:癌症 •

肿瘤免疫治疗:从机制探索到临床精准化治疗*

周 旭¹,董 睿^{1#},陈家乐²,郑晓青²,周 洁^{1,2△}(1. 天津医科大学基础医学院免疫学系,天津 300070;2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科/
免疫炎症与肿瘤重点实验室,重庆 400016)

周洁,教授,博士生导师。国家杰出青年基金获得者,国务院政府特殊津贴专家。

天津市免疫学会理事长,中国免疫学会常务理事。

重庆市卫生健康委员会免疫炎症与肿瘤重点实验室主任。

以通信作者发表高水平论文 40 余篇。

[摘 要] 近年来,肿瘤免疫疗法在临床应用中取得突破性进展,显著延长了部分晚期癌症患者的生存期,并提高了其生存质量。目前免疫治疗策略主要包括免疫检查点抑制剂、过继细胞疗法、溶瘤病毒、肿瘤疫苗及细胞因子等,这些疗法通过多种机制增强肿瘤细胞的免疫原性、激活效应性免疫细胞、重塑肿瘤微环境,并提升机体免疫系统的整体功能。然而,免疫耐受与免疫耗竭、肿瘤细胞的高度异质性及个体差异性等因素导致的肿瘤细胞免疫逃逸,极大限制了免疫疗法的疗效。联合免疫治疗及个体化治疗策略显示出巨大潜力,通过精准干预,将缺乏免疫细胞浸润的“冷”肿瘤转化为免疫活跃的“热”肿瘤,可实现多重协同抗肿瘤效应。未来应聚焦精准化联合治疗方案、治疗安全性优化、个体化诊疗策略及高效靶向递送技术的研发,以推动肿瘤免疫治疗朝着更高疗效和更佳可控性的方向迈进。

[关键词] 肿瘤免疫治疗; 免疫检查点; CAR-T 细胞治疗; 溶瘤病毒; 肿瘤疫苗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.001

中图法分类号:R730.51;R730.3

文章编号:1009-5519(2025)11-2497-09

文献标识码:A

Tumor immunotherapy: from mechanism exploration to clinical precision treatment*

ZHOU Xu¹, DONG Rui^{1#}, CHEN Jiale², ZHENG Xiaoqing², ZHOU Jie^{1,2△}

(1. Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Oncology/Key Laboratory of Immune Inflammation and Oncology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] In recent years, tumor immunotherapy has achieved breakthrough progress in clinical applications, significantly extending survival periods for some advanced cancer patients while improving their quality of life. Currently, immunotherapy strategies mainly include immune checkpoint inhibitors, adoptive cell therapy, oncolytic viruses, tumor vaccines, and cytokines, etc. These therapies enhance the immunogenicity of tumor cells, activate effector immune cells, remodel the tumor microenvironment, and improve the overall function of the body's immune system through multiple mechanisms. However, the immune escape of tumor cells caused by immune tolerance and exhaustion, the high heterogeneity of tumor cells, and individual differences greatly limit the efficacy of immunotherapy. Combined immunotherapy and individualized treatment

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81925018;82130049;82430055)。

作者简介:周旭(1996—),博士研究生在读,主要从事肿瘤免疫的研究;董睿(1997—),博士研究生在读,主要从事母婴免疫的研究。

共同第一作者。△ 通信作者, E-mail: zhoujie@tmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251016.1317.004\(2025-10-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251016.1317.004(2025-10-16))

strategies have shown great potential. Through precise intervention, “cold” tumors lacking immune cell infiltration can be transformed into “hot” tumors with active immunity, achieving multiple synergistic anti-tumor effects. In the future, we should focus on the research and development of precise combination therapy, treatment safety optimization, individualized diagnosis and treatment strategies, and efficient targeted delivery technologies, in order to promote the advancement of tumor immunotherapy towards higher efficacy and better controllability.

[Key words] Tumor immunotherapy; Immune checkpoints; CAR-T cell therapy; Oncolytic viruses; Tumor vaccines

19 世纪, WILHELM BUSCH 和 FRIEDRICH FEHLEISEN 首次观察到丹毒感染后, 肿瘤可自发性消退的现象, 提示免疫系统与肿瘤发生之间存在潜在关联, 为利用机体免疫系统治疗肿瘤奠定了理论基础。随后, “肿瘤免疫疗法之父”——威廉·科利 (WILLIAM COLEY) 发现丹毒感染与肉瘤患者预后改善相关, 并尝试应用由热灭活脓性沙雷菌和黏质沙雷菌提取物制成的“Coley’s 毒素”进行治疗, 取得一定疗效。然而, 由于当时缺乏科学严谨性及可重复性, 加之放疗和化疗的迅速发展, 该疗法未能广泛应用于临床^[1-2]。

进入 20 世纪, 随着免疫学、分子生物学及肿瘤学研究的不断深入, 肿瘤免疫治疗理念被正式提出并取得一系列重大进展^[1-2]。近年来, 细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 抑制剂 (2011 年批准)、嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 疗法 (2017 年上市) 及个体化新抗原疫苗的突破, 标志着肿瘤免疫治疗从“非特异性免疫激活”迈向“靶向免疫调控”阶段, 其显著疗效深刻改变了肿瘤治疗的格局^[3]。需要指出的是, 受肿瘤高度异质性与患者个体差异的影响, 当前免疫治疗仅使部分患者获益。随着新靶点的发现与检测技术的进步, 免疫疗法在精准分层中的应用范围有望进一步扩大。本文系统综述了肿瘤免疫治疗的核心机制、主要策略、关键瓶颈及代表性进展, 以为临床精准化实践提供理论参考。

1 肿瘤免疫治疗的基本机制与主要策略

肿瘤的分子特征之一为体细胞突变负荷升高, 导致异常或新生蛋白质分子的产生。这些产物携带宿主未曾耐受的抗原表位, 易被免疫系统识别为“非己”。此类新出现且未纳入中枢耐受的抗原决定簇被统称为“新抗原”。机体可依赖新抗原介导的免疫识别来区分肿瘤细胞与正常细胞, 从而触发特异性抗肿瘤免疫应答^[4]。

经典的“肿瘤-免疫循环”包括以下环节: 肿瘤相关抗原的释放、抗原提呈、引流淋巴结内 T 细胞的启动与活化、效应 T 细胞向肿瘤病灶迁移、浸润肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 以及对肿瘤细胞的特异性识别与杀伤^[5-7]。由此可见, T 细胞在抗

肿瘤免疫中居于核心地位。T 细胞完全活化依赖“两信号模型”: (1) T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 识别抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 表面主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子所提呈的抗原肽; (2) 共刺激受体 CD28 与 APC 表面的 B7 家族配体 (CD80/CD86) 结合, 增强 T 细胞的活化与克隆扩增^[8-9]。基于新抗原-APC-T 细胞轴的免疫生物学机制, 调控肿瘤抗原提呈与效应 T 细胞功能已成为肿瘤免疫治疗的理论与实践基础。

癌肿瘤免疫循环是一个可自我延续的周期性过程, 依赖于免疫刺激因子的持续积累以增强 T 细胞应答, 同时也受抑制性因子调控。这些因子可触发免疫调节反馈机制, 阻碍免疫应答进程或限制免疫效应强度。该循环包括 7 个关键步骤: 癌细胞释放抗原、APCs 摄取抗原、APCs 迁移至淋巴器官并加工提呈抗原、T 细胞在淋巴器官中被激活、细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic t lymphocytes, CTLs) 浸润肿瘤组织、CTLs 识别并锚定肿瘤细胞、肿瘤细胞被杀伤。

肿瘤细胞及多种促炎细胞和免疫抑制细胞共同构成 TME。CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞、CD4⁺ I 型辅助 T (T helper, Th1) 细胞和自然杀伤细胞可以使肿瘤细胞受到免疫监视, 而耐受性树突状细胞、髓源抑制细胞 (myeloid-derived suppressive cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM)、CD4⁺ II 型辅助 T (T helper, Th2) 细胞和调节性 T 细胞 (regulatory T, Treg) 等通过各种机制, 抑制免疫反应。

MDSCs 是在肿瘤或炎症等异常情况下, 由异质性未成熟髓系细胞组成的细胞群, 根据其密度、形态和表型, 在人体和小鼠中主要被分为两大亚群: 单核 MDSCs (M-MDSCs) 和粒细胞/多形核 MDSCs (G-MDSCs/PMN-MDSCs)^[10-11]。在肿瘤微环境中 MDSCs 发挥免疫抑制功能, 并通过诱导各种因子促进肿瘤生长, 包括白细胞介素 (interleukin, IL)-6、 γ -干扰素 (interferon, IFN)、IL-1 β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 和血管内皮生长因子 (vascular endothe-

lial growth factor, VEGF)^[12]。MDSCs 通过分泌多种影响 T 细胞活性的因子来调节氨基酸代谢: MDSCs 表达精氨酸酶-1 (arginase1, ARG1), 水解微环境精氨酸, 导致 CD8⁺ T 细胞 TCR ζ 链降解及细胞周期阻滞 (G₀/G₁ 期), 从而抑制 T 细胞增殖和功能^[13]; 释放半胱氨酸酶 (如 Cathepsin S), 降解胞外半胱氨酸, 阻断 T 细胞合成谷胱甘肽, 导致氧化应激累积与凋亡; 分泌吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO), 消耗色氨酸生成犬尿氨酸, 诱导 T 细胞自噬、细胞周期阻滞和凋亡^[12-14]。

Treg 细胞以转录因子核蛋白 P3 (forkhead box protein 3, FOXP3) 的表达为特征, 是免疫系统的重要组成部分。TME 中, Treg 高表达 CTLA-4 竞争性结合树突状细胞 (dendritic cell, DC) 的 CD80/86, 诱导 IDO 介导的色氨酸耗竭, 阻断 T 细胞活化^[15]; 通过淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3) 干扰 MHC-II 抗原呈递; 分泌转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 诱导 Treg 分化并激活肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 形成物理屏障, 释放 IL-10/IL-35 抑制 DC 成熟并扩增抑制性 T 细胞亚群; 依赖 CD39/CD73 水解 ATP 生成腺苷, 激活 T 细胞 A2aR 抑制信号, 同时高表达 CD25, 剥夺 IL-2, 诱发效应 T 细胞凋亡^[16]。Treg 还与 MDSCs (通过 CCL5/TGF- β 招募)、M2 型巨噬细胞 (通过 Gal-1/IL-10 极化) 形成协同网络, 并借外泌体 miR-155/146a 远程抑制免疫应答^[17-18]。

近年来, 研究者基于 TME 的免疫特征提出了“冷热”肿瘤分类模型, 其直接关联免疫治疗疗效预测。“热”肿瘤 (免疫炎症型) 指肿瘤微环境中存在大量浸润的免疫活性细胞 (尤其是 CD8⁺ T 细胞), 形成“免疫炎症状态”。以高表达免疫检查点分子 [如程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1)], 富含树突状细胞、NK 细胞等抗原呈递与杀伤细胞为特征。“热”肿瘤如黑色素瘤、非小细胞肺癌等, 患者大多对程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD-1) 及其 PD-L1 抑制剂等免疫单药治疗敏感。而“冷”肿瘤 (免疫荒漠型) 指肿瘤微环境中缺乏免疫细胞浸润, 呈现“免疫排斥”或“免疫静默”状态。其关键特征为 T 细胞稀少或无法穿透肿瘤基质, 富集 Treg、MDSCs、TAM 等抑制性 T 细胞。胰腺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌等为常见的“冷”肿瘤, 免疫治疗单药缓解率通常低于 10%, 需联合干预^[19-21]。

“冷”肿瘤向“热”肿瘤的转化是提升免疫治疗响应的关键策略, 这一过程可通过免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 诱导剂 (如放疗、化疗) 触发肿瘤细胞释放损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 包括 ATP、

HMGB1 和钙网蛋白, 直接激活 DC, 并促进肿瘤新抗原的交叉呈递^[22]; 联合阻断 TGF- β 信号通路 (Galunisertib) 与 CSF-1R 通路 (Pexidartinib) 可将 M2 型巨噬细胞活化为促炎的 M1 型, 并减少基质纤维化屏障, 使 T 细胞穿透率提高 50%, 实现免疫抑制微环境的靶向解除^[23]; 使用 STING 激动剂 (如 ADU-S100) 激活 cGAS-STING 通路, 诱导 I 型干扰素分泌, 促进 CD8⁺ T 细胞向肿瘤核心迁移, 达到 T 细胞募集与功能活化的目的^[24]; 使用双特异性抗体 (如 PD-1 $\times$ CTLA-4 双抗), 同时解除多重免疫检查点的抑制^[25-26]。通过以上方案, 从多维度重塑 TME, 实现从“免疫静默”到“免疫激活”的状态转变。

目前, 肿瘤免疫治疗临床与转化研究中常用策略包括: 免疫检查点抑制治疗、过继性细胞治疗、溶瘤病毒治疗、治疗性肿瘤疫苗及细胞因子治疗等^[27]。

1.1 免疫检查点治疗 (immune checkpoint therapy, ICT) 治疗 ICT 通过阻断或调控免疫系统中的抑制性信号通路, 以恢复机体抗肿瘤免疫功能。“免疫检查点”指免疫系统中一系列抑制性通路, 其主要功能是维持自身耐受并调控免疫反应的强度与持续时间。肿瘤细胞可激活这些检查点通路以诱导免疫耐受, 进而逃避免疫监视, 尤其影响肿瘤抗原特异性 T 细胞的功能^[28]。在进化过程中, 部分保守的 T 细胞活化负调控因子作为“检查点分子”被保留, 以限制过度或异常免疫反应。大多数免疫检查点都依赖配体-受体相互作用启动, 因此可通过抗体阻断或使用重组配体/受体进行调控。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 能够阻断免疫细胞表面的检查点信号, 从而增强肿瘤浸润 T 淋巴细胞的功能, 促进抗肿瘤效应。临床与基础研究表明: 针对 CTLA-4、PD-1、PD-L1 的 ICT 显示出显著的抗肿瘤疗效^[1]。CTLA-4 主要在免疫应答的初始激活阶段 (淋巴结内) 与 CD28 竞争性结合 APC 上的共刺激分子 B7 (CD80/CD86), 抑制 T 细胞激活所需的第二信号, 导致 T 细胞失能或凋亡; 而 PD-1 则主要在免疫应答的效应阶段 (外周组织/肿瘤微环境), 结合配体 PD-L1/PD-L2 (表达于肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞), 传递抑制性信号, 降低 T 细胞活性^[29]。此外, LAG-3、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, TIM-3) 及 T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, TIGIT) 等新型免疫检查点分子也在基础与临床研究中显示出潜在治疗价值^[8]。

尽管 ICT 在多种肿瘤中显示出显著疗效, 但仍面临两大挑战: 治疗耐药和免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)^[9]。ICT 耐药与肿瘤

细胞自身因素及 TME 密切相关。肿瘤细胞的内在机制包括肿瘤特异性遗传改变、染色质重塑、致癌信号通路异常等,导致免疫原性下降、抗原提呈缺陷、新抗原缺失及表观遗传重编程,从而增加耐药风险;TME 相关外在因素包括:细胞外基质及其衍生因子的改变、MDSCs 和 TAMs 的积聚^[30],以及免疫抑制性分子或促炎性细胞因子的异常表达。irAEs 可累及全身多个器官系统,表现多样,包括胃肠道反应、甲状腺功能异常、心肌炎等 70 余种不同病理反应^[31-32]。其发生与特定免疫细胞亚群及相关细胞因子的异常活化密切相关。此外,自身耐受丧失、分子模拟及补体介导的炎症反应也可能参与发病。

1.2 过继性细胞治疗 (Adoptive cell therapies, ACT) ACT 是指将体外扩增并经功能优化后的自体或同种异体免疫细胞回输至患者体内,以实现高效的抗肿瘤杀伤。目前临床应用最广泛的 ACT 策略包

括肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)疗法、基因修饰的 T 细胞疗法,如表达特异性转基因 TCR 的 T 细胞(TCR-T)或 CAR-T^[33-37]。与依赖 MHC 提呈的 TIL 或 TCR-T 细胞不同,CAR-T 细胞通过其嵌合受体可直接识别肿瘤相关抗原,从而实现对肿瘤细胞的高效靶向杀伤。截至 2024 年底,CAR-T 细胞疗法已在血液系统恶性肿瘤治疗中取得突破性进展。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准 6 种 CAR-T 细胞产品,靶向 CD19 或 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA),适应证覆盖 B 细胞急性淋巴细胞白血病、大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病以及多发性骨髓瘤^[38](表 1)。与标准化疗或干细胞移植相比,CAR-T 细胞治疗能够显著延长无治疗缓解期,部分患者甚至可获得持久缓解,体现出突破性的临床疗效^[39]。

表 1 已上市的 CAR-T 细胞产品^[38]

CAR-T 细胞产品	抗原靶点	适应证	肿瘤完全或部分缓解率(%)	生存期预测
替沙仑赛 (商品名:Kymriah)	CD19	儿童或青少年 B 细胞急性淋巴细胞白血病	82.0	63.0%患者总生存期:36.0 个月
		大 B 细胞淋巴瘤	53.0	50.0%患者总生存期:11.1 个月
		滤泡样淋巴瘤细胞瘤	86.2	87.7%患者总生存期:24.0 个月
阿基仑赛注射液 (商品名:奕凯达)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	83.0	42.6%患者预测总生存期:60.0 个月
		滤泡样淋巴瘤细胞瘤	94.0	76.0%患者预测总生存期:36.0 个月
布瑞基奥仑赛 (商品名:布瑞基奥仑赛注射液)	CD19	套细胞淋巴瘤	91.0	中位生存期:46.6 个月
		成人 B 细胞急性淋巴细胞白血病	71.0	中位生存期:25.4 个月
利基迈仑赛 (商品名:Breyanzi)	CD19	大 B 细胞淋巴瘤	73.0	50.5% 预测总生存期:24.0 个月
		慢性淋巴细胞白血病	48.0	中位生存期:43.0 个月
		滤泡性淋巴瘤	97.0	93.0%患者总生存期:12.0 个月
		套细胞淋巴瘤	83.0	中位生存期:18.2 个月
艾基维仑赛 (商品名:阿贝卡玛)	BCMA	多发性骨髓瘤	73.0	预测中位生存期:19.4 个月
西达基奥仑赛 (商品名:卡非佐米)	BCMA	多发性骨髓瘤	98.0	70.4%患者总生存期:27.0 个月

尽管 CAR-T 细胞治疗在血液系统恶性肿瘤中疗效显著,但仍面临三方面挑战:(1)持续性与功能维持不足;(2)原发/继发耐药;(3)治疗相关毒性。CAR-T 细胞的体内持续性受多因素影响,包括记忆性 T 细胞亚群的维持、T 细胞耗竭及细胞因子信号的动态调控等。肿瘤细胞通过抗原逃逸(如靶抗原表达下调或缺失等)规避免疫清除,是导致耐药的重要机制^[40]。治疗相关毒性主要与活化的 T 细胞及髓系细胞大量释放促炎细胞因子有关,典型表现包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)、免疫效应细

胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)及噬血细胞性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS)等。克服这些挑战成为目前 CAR-T 在血液系统肿瘤治疗中的主要目标。

在实体瘤中,因肿瘤组织结构致密、固有免疫原性较低、可靶抗原有限且高度异质,以及代谢紊乱与免疫抑制性 TME 等多重因素的影响,CAR-T 细胞治疗的疗效明显低于血液系统恶性肿瘤^[35]。但随着工

程化技术的进步及联合治疗策略的探索, CAR-T 细胞疗法在实体瘤中的应用开始进入临床研究阶段。例如, 靶向 Claudin18.2 的 CAR-T 细胞在胃肠道肿瘤 I 期临床试验(CT041-CG4006)中显示出初步疗效与可控安全性^[41]; 靶向 GD2 的 CAR-T 在高危或复发难治性神经母细胞瘤 I/II 期临床试验(NCT03373097)中取得积极结果, 长期随访提示其在部分患者中具有可持续的抗肿瘤活性和良好耐受性^[42]。除 CAR-T 外, 嵌合抗原受体自然杀伤细胞(CAR-NK)及嵌合抗原受体树突状细胞(CAR-DC)等新型工程化免疫细胞治疗也在血液系统及实体肿瘤中逐步开展探索, 显示出良好的应用前景^[43-45]。

1.3 溶瘤病毒(oncolytic viruses, OV)疗法 OV 是一种新兴的肿瘤疗法, 具有肿瘤细胞选择性复制、携带多个真核转基因有效载荷、诱导 ICD 和促进抗肿瘤免疫等优势, 且与其他疗法产生毒性重叠, 安全性较好^[46-47]。OV 可利用其诱导 ICD 的固有能力, 从天然病毒物种中被筛选出来, 亦可通过基因工程改造(删除或修饰病毒基因)以增强肿瘤选择性、复制能力、免疫原性并限制致病性^[48]。至今, 全球已有四种 OV 和一种非 OV 被批准用于癌症治疗。其中, Talimogene Laherparepvec(T-VEC)作为一种工程化 1 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus type 1, HSV1), 能够优先在肿瘤细胞中复制并诱导抗肿瘤免疫反应, 于 2015 年获 FDA 全面批准, 是目前 FDA 批准的唯一 OV 疗法。一项前瞻性研究中, T-VEC 显著改善了持久缓解率(durable response rate, DRR)、客观缓解率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。但受免疫耐药、抗病毒反应、肿瘤逃逸及给药方式等影响, OV 的临床应用仍然受限^[49]。

2025 年初, 研究者将新城疫病毒(newcastle disease virus, NDV)作为载体插入猪的 $\alpha 1, 3$ -半乳糖基转移酶($\alpha 1, 3$ GT)基因, 成功构建新型病毒 NDV-GT。该病毒在感染肿瘤细胞后, 可使其表面表达异种抗原 α Gal(α -半乳糖抗原), 触发超急性免疫排斥反应, 引导免疫系统精准清除肿瘤细胞。一项临床研究显示: 23 例晚期耐药肿瘤患者接受 NDV-GT 治疗后, 约 90% 患者实现疾病控制(肿瘤缩小或疾病稳定), 且未观察到严重不良反应或明显的免疫中和抗体生成, 提示该策略具有良好的安全性与潜在抗肿瘤潜力^[50]。总体而言, OV 疗法有望通过优化病毒载体设计与递送方式, 成为肿瘤免疫治疗的重要突破口。

1.4 其他

1.4.1 肿瘤疫苗(cancer vaccines) 肿瘤疫苗通过识别癌细胞产生的特异性新抗原, 激活宿主免疫系统, 诱导强大且精准的抗肿瘤免疫应答^[51]。肿瘤疫苗

通常依赖外源性给药选定肿瘤抗原, 并结合树突状细胞的激活, 或直接将 DC 作为疫苗载体, 辅佐剂以增强免疫刺激效应^[52]。成功的治疗性疫苗需满足以下关键原则: 向 DC 递送高质量、高剂量的肿瘤抗原以实现 DC 充分激活; 诱导强烈且持久的 CD4⁺ T 辅助细胞和 CTLs 反应; 促进 TME 中淋巴细胞浸润, 确保免疫反应的稳定性和长期维持。具体策略包括通过肿瘤相关抗原和佐剂激活 DC 及效应 T 细胞, 或接种载有特定肿瘤抗原的自体 DC。此外, 原位疫苗注射(in situ vaccines, ISVs)可提高肿瘤抗原的可获得性, 增强局部免疫激活^[53-54]。近期临床研究显示: 针对黑色素瘤的 mRNA-4157 新抗原疫苗(NCT03897881)^[55], 及针对胰腺癌的个体化 RNA 新抗原疫苗(NCT04161755)^[56], 均报告了显著的 T 细胞特异性免疫反应和肿瘤控制的临床证据, 显示出肿瘤疫苗在肿瘤治疗中的应用前景。

1.4.2 细胞因子治疗 细胞因子是介导细胞间通信的信号蛋白, 在调节免疫反应、维持组织稳态及控制 TME 中发挥核心作用。其在生理与病理状态下(如肿瘤、感染及炎症疾病)具有双重功能。细胞因子种类广泛, 包括 ILs、IFNs、TNFs、趋化因子及生长因子等(如 IL-1 β 、TGF- β 、VEGF 和 EGF), 通过调控 TME 中的免疫细胞浸润、血管生成及细胞增殖/凋亡, 直接影响肿瘤生长、转移及治疗响应^[57]。绝大多数细胞因子通过结合异二聚体受体激活 JAK-STAT 信号通路, 实现免疫细胞的激活、增殖和功能调控; 少部分细胞因子则通过非 JAK-STAT 途径传递信号, 如 TGF- β 家族通过 SMAD 通路调控基因转录, TNF 家族通过 NF- κ B 通路调节炎症与细胞凋亡, 形成复杂的网络调控肿瘤免疫微环境^[58]。

基于上述机制, 细胞因子已成为肿瘤治疗的重要靶点。靶向过度表达或抑制性细胞因子的阻断剂, 可缓解免疫抑制、重塑 TME; 基于细胞因子的治疗(如重组 IFN、IL-2、IL-15)可直接增强效应 T 细胞与 NK 细胞的功能; 工程化细胞因子疗法通过融合蛋白或靶向递送策略, 可提升局部免疫激活效应, 同时降低全身毒性, 为克服传统疗法的耐药性、激活“冷”肿瘤提供新路径^[59-61]。

2 联合治疗策略及最新进展

单一免疫疗法在多种实体瘤及部分血液肿瘤中的疗效有限, 面临耐药和低应答率等问题, 因此联合治疗成为提升疗效和延长生存的关键手段。联合治疗的核心目标是将免疫“冷”肿瘤转化为免疫“热”肿瘤, 增强肿瘤内效应 T 细胞浸润, 同时抑制或重塑免疫抑制微环境(如 Treg、MDSCs 及 TAM), 实现系统性抗肿瘤反应^[30, 45, 62-67]。当前联合策略可概括为以下 5 类。

2.1 增强肿瘤抗原呈递和免疫原性 该策略旨在克

服“冷”肿瘤的免疫耐受^[3,64]。放疗和特定化疗药物可通过诱导 ICD, 释放肿瘤抗原及危险信号分子, 吸引并激活 DC, 增强抗原呈递^[68]。OV 如 T-VEC 或 NDV-GT 可选择性裂解肿瘤细胞, 同时递送免疫刺激因子或异种抗原, 触发超急性免疫排斥反应, 激活效应 T 细胞^[47]; 肿瘤疫苗及 ISVs 通过直接或 DC 递送肿瘤特异性抗原, 诱导强烈且持久的 Th 与 CTL 应答, 促进“冷”肿瘤向“热”肿瘤转化^[52]。

2.2 免疫检查点联合 单药 ICI 的疗效受限于 T 细胞耗竭、免疫抑制性微环境及肿瘤抗原异质性^[9]。联合治疗可通过多通路协同增强抗肿瘤免疫: 一方面, PD-1/PD-L1 抑制剂可恢复耗竭 T 细胞功能, 提升肿瘤浸润效应 T 细胞活性; 另一方面, 联合 CTLA-4、LAG-3 抑制剂或 JAK 通路抑制剂可促进初始 T 细胞活化、减弱免疫抑制信号并改善 TME^[62,69]。临床研究显示, 多种联合方案在黑色素瘤、非小细胞肺癌和霍奇金淋巴瘤中均能提高 ORR 及 PFS。2024 年两项 II 期临床研究表明, JAK 抑制剂联合 PD-1 抑制剂可使上述肿瘤的 ORR 提高至 45%~50%, 并显著延长 PFS^[70-71]。此外, ICI 与 OV 或肿瘤疫苗联合, 可进一步扩大 T 细胞反应并增强系统性免疫应答^[72-75]。免疫检查点联合策略不仅为提升单药疗效提供有效途径, 也为多模态组合疗法提供机制基础和临床可行性。

2.3 ACT 联合免疫调控 该策略旨在强化 ACT 的持久性和抗肿瘤能力: 通过与 ICI 如抗 PD-1/PD-L1、CTLA-4 抗体联用, 逆转 T 细胞耗竭, 恢复效应 T 细胞功能, 提高 ACT 在实体瘤中的浸润和杀伤效率^[67,76]。同时, 联合促炎细胞因子(如 IL-15、IL-21 或 GM-CSF)或工程化细胞因子信号调控, 可促进 T 细胞扩增、延长记忆 T 细胞寿命, 重塑 TME, 抑制免疫抑制细胞(如 Treg、MDSCs)功能或促进其向免疫激活表型转化^[44,77]。ACT 与 OV 或肿瘤疫苗联合可增加靶向抗原的可见性, 诱导系统性抗肿瘤免疫, 形成“内源免疫+外源效应”的协同杀伤^[78-81]。临床早期研究显示, CAR-T 联合抗 PD-1 治疗在胸膜间皮瘤或血液肿瘤中可显著提高应答率和疾病控制率, 且安全性可控^[82], 为 ACT 在实体瘤中的应用提供了新路径。

2.4 细胞因子与 OV 联合 该联合策略通过双重机制放大抗肿瘤免疫: 一方面, OV 选择性感染和裂解肿瘤细胞, 释放肿瘤抗原并诱导 ICD, 提供天然疫苗样信号; 另一方面, 促炎细胞因子进一步激活 DC、增强 T 细胞募集与效应功能, 并改善 TME 中免疫抑制状态。工程化 OV 可携带细胞因子或诱导其局部表达, 在维持全身安全性的同时实现肿瘤特异性免疫增强^[83-85]。临床研究显示, T-VEC(其本身编码 GM-CSF)在黑色素瘤局部治疗中不仅提高了 DRR 和

ORR, 也显著增强了肿瘤内 T 细胞浸润和系统性免疫应答^[58]。这一组合策略兼具直接溶瘤效应与免疫重编程作用, 为难治性肿瘤提供了可行且可控的治疗方案, 为整合 ICI 或 ACT 等多模态联合治疗奠定了基础。

2.5 多模态联合策略 该策略通过同时作用于 TME 的多个环节, 实现协同增效目的。结合 ICI、ACT、OV、肿瘤疫苗及细胞因子治疗, 可解决单一疗法面临的耐药和免疫逃逸问题。例如, 化疗或放疗可诱导肿瘤细胞释放新抗原和危险信号, 提高抗原呈递效率, 从而使“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤; OV 和肿瘤疫苗进一步增强抗原特异性 T 细胞的激活和肿瘤内浸润; ACT(如 CAR-T)可直接提供高效效应细胞, 增强局部杀伤; 细胞因子可改善 TME 中的免疫活性, 抑制 Treg 和 MDSCs, 并放大效应 T 细胞反应^[62,64]。

多模态联合在一定程度上克服肿瘤抗原异质性、T 细胞耗竭及免疫抑制性 TME 等多重障碍, 实现系统性免疫增强与局部肿瘤控制。未来, 该策略有望为难治性或晚期肿瘤提供更精准的治疗途径, 并为整合人工智能辅助的个体化方案与纳米药物递送系统奠定基础。

3 未来展望与精准化实践

肿瘤免疫治疗从 19 世纪非特异性免疫激活(如 Coley's 毒素)发展为以 ICI、ACT、OV 及肿瘤疫苗为核心的精准化治疗体系。ICI 通过阻断免疫检查点通路显著改善晚期肿瘤患者生存, 但面临耐药性与免疫毒性挑战; CAR-T 在血液瘤中疗效显著, 但存在功能持续性和治疗毒性等挑战, 且在实体瘤中仍受限; OV 疗法(如 T-VEC)兼具直接溶瘤与免疫激活功能, 新型 NDV-GT 病毒通过表达 α Gal 触发超急性免疫排斥, 在晚期肿瘤中取得良好疗效; 肿瘤疫苗则依托新抗原预测向个体化治疗迈进。未来肿瘤免疫治疗有望从以下方面取得突破: 探索新靶点, 开发 TIM-3/LAG-3 等新一代抑制剂及多疗法协同机制(如 OV 联合 ICI 增强抗原释放); 改进新技术, 通过改造 CAR-T 穿透实体瘤能力、优化 OV 靶向性(如 NDV-GT 平台)及 AI 驱动疫苗设计, 攻克耐药难题; 推进临床精准化, 建立多组学生物标志物预测体系与毒性防控方案; 加强跨学科转化, 加速 NDV-GT 等创新疗法的临床应用。随着机制研究的深化与个体化策略的升级, 肿瘤免疫治疗有望实现从延长生命向肿瘤根治的跨越, 打开肿瘤治疗新格局。

参考文献

[1] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(11): 651-668.

- [2] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821.
- [3] YANG K L, HALIMA A, CHAN T A. Antigen presentation in cancer: mechanisms and clinical implications for immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(9): 604-623.
- [4] SAHIN U, TÜRECI Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360.
- [5] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10.
- [6] GILES J R, GLOBIG A M, KAECH S M, et al. CD8⁺ T cells in the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2231-2253.
- [7] OLIVEIRA G, WU C J. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(5): 295-316.
- [8] SHARMA P, GOSWAMI S, RAYCHAUDHURI D, et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1652-1669.
- [9] SUN Q, HONG Z Y, ZHANG C, et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 320.
- [10] VEGLIA F, SANSEVIERO E, GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(8): 485-498.
- [11] WU S Y, CHIANG C S. Distinct role of CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C⁺ myeloid-derived cells on the progression of the primary tumor and therapy-associated recurrent brain tumor[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 51.
- [12] HE S Y, ZHENG L, QI C J. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the tumor microenvironment and their targeting in cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 5.
- [13] HEUVERS M E, MUSKENS F, BEZEMER K, et al. Arginase-1 mRNA expression correlates with myeloid-derived suppressor cell levels in peripheral blood of NSCLC patients[J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 468-474.
- [14] YU J P, DU W J, YAN F, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3783-3797.
- [15] GLASNER A, PLITAS G. Tumor resident regulatory T cells[J]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101476.
- [16] SHI L S, FENG M, DU S C, et al. Adenosine generated by regulatory T cells induces CD8⁺ T cell exhaustion in gastric cancer through a2aR pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4093214.
- [17] YAN Y H, HUANG L, LIU Y M, et al. Metabolic profiles of regulatory T cells and their adaptations to the tumor microenvironment: implications for antitumor immunity[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 104.
- [18] LIU X, HARTMAN C L, LI L Y, et al. Reprogramming lipid metabolism prevents effector T cell senescence and enhances tumor immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(587): eaaz6314.
- [19] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [20] WU B, ZHANG B, LI B W, et al. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9(1): 274.
- [21] KHOSRAVI G R, MOSTAFAVI S, BASTAN S, et al. Immunologic tumor microenvironment modulators for turning cold tumors hot[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(5): 521-553.
- [22] INDINI A, MASSI D, PIRRO M, et al. Targeting inflamed and non-inflamed melanomas: biological background and clinical challenges[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 477-490.
- [23] MAIER A, PEILLE A L, VUAROQUEAUX V, et al. Anti-tumor activity of the TGF- β receptor kinase inhibitor galunisertib (LY2157299 monohydrate) in patient-derived tumor xenografts[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38(2): 131-144.
- [24] JNEID B, BOCHNAKIAN A, HOFFMANN C, et al. Selective sting stimulation in dendritic cells primes antitumor T cell responses[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(79): eabn6612.
- [25] NI J J, ZHANG Z Z, GE M J, et al. Immune-based combination therapy to convert immunologically cold tumors into hot tumors: an update and new insights[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2): 288-307.
- [26] TANG Y, CUI G, LIU H, et al. Converting “cold” to “hot”: epigenetics strategies to improve immune therapy effect by regulating tumor-associated immune suppressive cells[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(6): 601-636.
- [27] ZHANG M Y, LIU C J, TU J, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 136.
- [28] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [29] WEI S C, LEVINE J H, COGDILL A P, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133. e17.
- [30] LASSER S A, OZBAY KURT F G, ARKHYPOV I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 147-164.
- [31] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Im-

mune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 158-168.

[32] PALASKAS N L, ALI H J, KOUTROUMPAKIS E, et al. Cardiovascular toxicity of immune therapies for cancer[J]. *BMJ*, 2024, 385: e075859.

[33] PARIKH R H, LONIAL S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: a comprehensive review of current data and implications for clinical practice[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 275-285.

[34] LABANIEH L, MACKALL C L. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation[J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 635-648.

[35] ABKEN H. CAR-T cell therapies in gastrointestinal cancers: current clinical trials and strategies to overcome challenges[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(7): 463-480.

[36] BAKER D J, ARANY Z, BAUR J A, et al. CAR-T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug[J]. *Nature*, 2023, 619(7971): 707-715.

[37] CHAN J D, LAI J Y, SLANEY C Y, et al. Cellular networks controlling T cell persistence in adoptive cell therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(12): 769-784.

[38] BRUDNO J N, MAUS M V, HINRICHS C S. CAR-T cells and T-cell therapies for cancer: a translational science review[J]. *JAMA*, 2024, 332(22): 1924-1935.

[39] TANG L, HUANG Z P, MEI H, et al. Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 306.

[40] MAJZNER R G, MACKALL C L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1219-1226.

[41] QI C S, LIU C, GONG J F, et al. Claudin18, 2-specific CAR-T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial final results[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2224-2234.

[42] DEL BUFALO F, DE ANGELIS B, CARUANA I, et al. GD2-CART01 for relapsed or refractory high-risk neuroblastoma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1284-1295.

[43] FINCK A V, BLANCHARD T, ROSELLE C P, et al. Engineered cellular immunotherapies in cancer and beyond[J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 678-689.

[44] USLU U, CASTELLI S, JUNE C H. CAR-T cell combination therapies to treat cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1319-1325.

[45] AZEEZ S S, YASHOOA R K, SMAIL S W, et al. Advancing CAR-based cell therapies for solid tumours: challenges, therapeutic strategies, and perspectives[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 191.

[46] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, et al. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160-177.

[47] LIN D N, SHEN Y N, LIANG T B. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 156.

[48] ILKOW C S, SWIFT S L, BELL J C, et al. From scourge to cure: tumour-selective viral pathogenesis as a new strategy against cancer[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(1): e1003836.

[49] ALWITHENANI A, HENGSWAT P, CHIOCCA E A. Oncolytic viruses as cancer therapeutics: from mechanistic insights to clinical translation[J]. *Mol Ther*, 2025, 33(5): 2217-2228.

[50] ZHONG L P, GAN L, WANG B, et al. Hyperacute rejection-engineered oncolytic virus for interventional clinical trial in refractory cancer patients[J]. *Cell*, 2025, 188(4): 1119-1136. e23.

[51] DREW L, MACDONALD A. How to build a cancer vaccine? [J]. *Nature*, 2024, 627(28): S34-S35.

[52] BLASS E, OTT P A. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(4): 215-229.

[53] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, et al. Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378.

[54] KATSIKIS P D, ISHII K J, SCHLIEHE C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(3): 213-227.

[55] WEBER J S, CARLINO M S, KHATTAK A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 632-644.

[56] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144-150.

[57] BRIUKHOVETSKA D, DÖRR J, ENDRES S, et al. Interleukins in cancer: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(8): 481-499.

[58] KURESHI C T, DOUGAN S K. Cytokines in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 15-35.

[59] WANG M N, CHEN S Y, HE X M, et al. Targeting inflammation as cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 13.

[60] SAXTON R A, GLASSMAN C R, GARCIA K C. Emerging principles of cytokine pharmacology and therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(1): 21-37.

[61] YI M, LI T Y, NIU M K, et al. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 176.

[62] ZHU S M, ZHANG T, ZHENG L, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 156.

[63] MERIC-BERNSTAM F, LARKIN J, TABERNERO J, et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations[J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 1010-1022.

[64] BUTTERFIELD L H, NAJJAR Y G. Immunotherapy combination approaches: mechanisms, biomarkers and clinical observations[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(6): 399-416.

[65] LIU D, WU L L, XU X L, et al. Regimens combining radiation and immunotherapy for cancer: latest updates from 2024 ASCO Annual Meeting[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 84.

[66] KUBLI S P, BERGER T, ARAUJO D V, et al. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(12): 899-919.

[67] SRIVASTAVA S, FURLAN S N, JAEGER-RUCKSTUHL C A, et al. Immunogenic chemotherapy enhances recruitment of CAR-T cells to lung tumors and improves antitumor efficacy when combined with checkpoint blockade[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 193-208. e10.

[68] GUO S Y, YAO Y H, TANG Y, et al. Radiation-induced tumor immune microenvironments and potential targets for combination therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 205.

[69] TOPALIAN S L, FORDE P M, EMENS L A, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade: a window of opportunity to advance cancer immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(9): 1551-1566.

[70] ZAK J, PRATUMCHAI I, MARRO B S, et al. JAK inhibition enhances checkpoint blockade immunotherapy in patients with Hodgkin lymphoma[J]. *Science*, 2024, 384(6702): eade8520.

[71] MATHEW D, MARMARELIS M E, FOLEY C, et al. Combined JAK inhibition and PD-1 immunotherapy for non-small cell lung cancer patients[J]. *Science*, 2024, 384(6702): eadf1329.

[72] LI S J, SUN Z J. Fueling immune checkpoint blockade with oncolytic viruses: current paradigms and challenges ahead[J]. *Cancer Lett*, 2022, 550: 215937.

[73] REN Y, MIAO J M, WANG Y Y, et al. Oncolytic viruses combined with immune checkpoint therapy for colorectal cancer is a promising treatment option[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 961796.

[74] SAHIN U, OEHM P, DERHOVANESSIAN E, et al. An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma[J]. *Nature*, 2020, 585(7823): 107-112.

[75] RAPPAPORT A R, KYI C, LANE M N A, et al. A shared neoantigen vaccine combined with immune checkpoint blockade for advanced metastatic solid tumors: phase 1 trial interim results[J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1013-1022.

[76] ZHOU D, ZHU X, XIAO Y. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 69.

[77] BAGLEY S J, BINDER Z A, LAMRANI L, et al. Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(3): 517-531.

[78] PARK A K, FONG Y, KIM S I, et al. Effective combination immunotherapy using oncolytic viruses to deliver CAR targets to solid tumors[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(559): eaaz1863.

[79] REZAEI R, ESMAEILI GOUVARCHIN GHALEH H, FARZANEHPOUR M, et al. Combination therapy with CAR T cells and oncolytic viruses: a new era in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(6): 647-660.

[80] HUA Y J, LIU Y L, WEN K, et al. Potentially improved response of COVID-19 vaccinated nasopharyngeal cancer patients to combination therapy with anti-PD-1 blockade and chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1): 121-123.

[81] EVGIN L, KOTTKE T, TONNE J, et al. Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(640): eabn2231.

[82] ADUSUMILLI P S, ZAUDERER M G, RIVIÈRE I, et al. A phase I trial of regional Mesothelin-Targeted CAR t-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2748-2763.

[83] MA R, LU T, LI Z L, et al. An oncolytic virus expressing IL15/IL15R α combined with off-the-shelf EGFR-CAR NK cells targets glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3635-3648.

[84] WANG G Q, ZHANG Z L, ZHONG K H, et al. CXCL11-armed oncolytic adenoviruses enhance CAR-T cell therapeutic efficacy and reprogram tumor microenvironment in glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(1): 134-153.

[85] BOMMAREDDY P K, WAKIMOTO H, MARTUZA R L, et al. Oncolytic herpes simplex virus expressing IL-2 controls glioblastoma growth and improves survival[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(4): e008880.

(收稿日期: 2025-05-26 修回日期: 2025-09-23)