

综述

DOI: 10.11724/jdmu.2023.06.11

肝细胞癌靶向T细胞免疫治疗的研究进展

林豪男¹, 梁易璇^{1,2}, 赵王强^{1,2}, 王天麒¹, 曹君葳^{1,2}, 王长森¹

(1. 大连医科大学附属第一医院 普外科, 辽宁 大连 116011; 2. 大连医科大学 中西医结合学院, 辽宁 大连 116044)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)是一种发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤,当前临床采用的T细胞免疫单药治疗方式并不理想,且有较多不良反应。为增强治疗效果、减少不良反应、降低死亡率,本文总结了近年来靶向T细胞免疫治疗,综述不同类型的免疫检查点抑制剂(ICIs)联合治疗、ICIs与局部治疗联用、过继性细胞免疫治疗(ACT)与ICIs联合治疗及改变肿瘤微环境(TME)等治疗方法,为HCC免疫治疗提供多药物及多手段联合治疗的新思路。

[关键词] 肝细胞癌;T细胞免疫治疗;不良反应

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A 文章编号:1671-7295(2023)06-0532-06

Research progress on targeted T cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma

LIN Haonan¹, LIANG Yixuan^{1,2}, ZHAO Wangqiang^{1,2}, WANG Tianqi¹, CAO Junwei^{1,2}, WANG Changmiao¹

(1. Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China; 2. School of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant neoplasm with high morbidity and mortality. The current clinical use of T cell immunotherapy as a monotherapy for HCC is not ideal and is associated with many adverse reactions. In order to enhance treatment efficacy, reduce adverse reactions, and decrease mortality, this article analyzes the recent advancements in targeted T cell immunotherapy. It reviews various therapeutic approaches, including combination therapies with different types of immune checkpoint inhibitors, the combination of immune checkpoint inhibitors with radiotherapy, adoptive cellular immunotherapy combined with immunization checkpoint inhibitors, strategies to alter the tumor microenvironment. These approaches provide new insights into the multimodal and multitargeted combination therapy for immune treatment of HCC.

[Keywords] hepatocellular carcinoma; T cell based immunotherapy; adverse reactions

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一,约占原发性肝癌的90%,中国HCC患者人数占世界HCC患者总数的近50%,每年死亡人数约30万~40万,在全球位居前列^[1]。HCC的常见诱因有乙型肝炎病毒(HBV)和/或丙型肝炎病毒(HCV)感染、酗酒、非酒精性脂肪性肝炎、其他原因引起的肝硬化以及肝癌家族史等^[2]。我国大多数HCC患者由于起病隐匿,发现较晚,确诊时已是晚期,常规治疗手段有限。但随着对细胞免疫体系的进一步研究和临床实践证明,细胞免疫治疗是治疗实体瘤

有效和安全的方法,可使患者生存期明显延长,且其毒性患者可耐受。

T淋巴细胞在适应性免疫反应中扮演着重要角色,不仅是免疫反应的协调细胞,也是免疫响应的关键细胞。T淋巴细胞最初源于骨髓的祖细胞,随后转移到胸腺进行生长、成熟和特异性选择,最终输出至外围区域。这些细胞在经过活化、克隆扩增和分化之后,被命名为细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)。当这些细胞与特定的肿瘤肽识别组织相容性复合体(MHC) I类复合物相遇时,能

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774082)

第一作者简介:林豪男(1994-),男,硕士研究生。E-mail: 954550407@qq.com

通信作者:王长森,教授。E-mail: wangchangmiaodl@sina.com

够有针对性地消灭肿瘤细胞。此外,研究还发现 CD4⁺T 细胞在识别 MHC-II 型肿瘤抗原时,能够增强其抗肿瘤的效果^[3]。本文通过对 HCC 靶向 T 细胞免疫治疗的研究现状进行总结,综述免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗、过继性细胞免疫治疗 (adoptive cell therapy, ACT)、联合免疫治疗以及改变肝癌微环境等治疗方法,为肝癌的临床治疗提供新思路。

1 ICIs 治疗

ICIs 是免疫系统调节器,可以通过激活免疫反应,改善肿瘤细胞对免疫系统的抑制,起到抗肿瘤的效果。目前,ICIs 已被批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌和肝癌等多种肿瘤的治疗,但 ICIs 并不能帮助每一位患者,有极少数患者在 ICIs 的作用下会发生超进展 (hyperprogressive disease, HPD),从而导致病情迅速恶化^[4-5]。ICIs 包括程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 抑制剂和免疫球蛋白家族的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 抑制剂等。为避免出现不良反应,且不额外增加药物不良反应,学者推荐使用 ICIs 联合治疗,以提高其抗肿瘤的效果^[6-8]。目前,临床上常见有 PD-1 抑制剂和淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG-3) 抑制剂、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain containing protein 3, TIM-3) 抑制剂、吡啶胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 抑制剂及局部治疗联合使用的方法。

1.1 PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联用

有临床前试验表明,PD-1 抑制剂与 CTLA-4 抑制剂联用较单一用药抑瘤效果明显^[5]。在 I/II 期 CheckMate-040 开放性试验中,研究者采用 PD-1 抑制剂纳武单抗 (Nivolumab) 和 CTLA-4 抑制剂伊匹单抗 (Ipilimumab) 联合治疗肝癌,效果更佳,中位总生存期 (overall survival, OS) 为 22.8 个月^[9]。该疗法 2020 年 3 月 11 日获得 FDA 批准,可用于曾接受过索拉非尼治疗的 HCC 患者,其联合用药的 III 期 CheckMate-9DW 试验正在进行中,有望给 HCC 患者提供更优解的治疗方案^[10]。

1.2 PD-1 抑制剂与 LAG-3 抑制剂联用

有研究显示,PD-1 抑制剂和 LAG-3 抑制剂联用既能恢复效应性 T 细胞的功能,又能提高调节性 T 细胞的活力,进而起到加强肿瘤细胞免疫应答的作用^[11]。Li 等^[12] 提取 35 例 HCC 患者及 20 例健康志愿者外周

血中的 CD8⁺T 细胞,进行 LAG-3 基因检测,结果显示 LAG-3 可负调控 HBV 特异性 CD8⁺T 细胞。Zelba 等^[13] 发现 PD-1 抑制剂和 LAG-3 抑制剂联用,可以增加 T 淋巴细胞抵抗肾细胞癌的能力。

1.3 PD-1 抑制剂与 TIM-3 抑制剂联用

PD-1 抑制剂与 TIM-3 抑制剂联用可以解决单用 PD-1 抑制剂产生的耐药性问题^[14]。Curigliano 等^[15] 在 219 位实体瘤患者参加的 I / II 期临床试验中发现, TIM-3 抑制剂 Sabatolimab 和 PD-1 抑制剂 Spartalizumab 联合使用增加了抗肿瘤效果,且没有增加联合用药的不良反应。但因大部分患者为卵巢癌和结直肠癌,对肝癌的疗效仍需要进一步的临床验证。Baumeister 等^[16] 的研究中发现, CD39⁺嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T Cell, CAR-T) 在治疗肿瘤时,会使 CAR-T 抗肿瘤功能减退,发生耗竭现象,但用短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 分别 3 次敲除 PD-1、TIM-3 和 LAG-3 基因,可增强 CD39⁺CAR-T 细胞的抗肿瘤活性,间接表明 PD-1、TIM-3 和 LAG-3 抑制剂抗肿瘤是有效的。

1.4 CTLA-4 抑制剂与 IDO 抑制剂联用

Holmgaard 等^[17] 在小鼠实验中发现,当 CTLA-4 抑制剂与 IDO 抑制剂联用时,可以延长 HCC 小鼠生存时间。Brown 等^[18] 在皮下和原位 HCC 小鼠模型中发现,IDO 抑制剂可以使耐药的 HCC 对 CTLA-4 抑制剂的敏感性增加,进而提高治疗效果。小鼠模型实验的成功证明这种治疗方式是切实可靠的。

1.5 CTLA-4 抑制剂与 LAG-3 抑制剂联用

研究表明,CTLA-4 抑制剂与 LAG-3 抑制剂是通过重新激活 T 淋巴细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 的信号传导通路和 T 淋巴细胞的细胞周期,从而诱导机体产生免疫应答,发挥抗肿瘤作用。但是具体的药物联合试验尚在进行中^[16],所以它们联用对肝癌的治疗效果仍需进一步检验。

1.6 ICIs 与局部治疗联用

相关研究表明,ICIs 联合动脉灌注化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 对肝癌患者的疗效显著。CTLA-4 联合射频消融或 CTLA-4 联合 TACE 可以延长进展期肝癌患者的无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和 OS^[19]。在其他药物与放射治疗结合方面,Scheiner 等^[20] 在前期研究中,使用 PD-1 抑制剂纳武单抗联合放射治疗 5 例晚期 HCC 患者,结果显示,客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 100%,且肿瘤直径显著缩小,缩小率的中位数为 38.7%。虽然病例数较少,但可以看出 ICIs 联合局部治疗的效果高于单药治疗。

2 ACT

ACT是把体外经过特殊处理的免疫细胞输入体内,增强宿主抗肿瘤能力的治疗方法,常用于晚期或顽固性肿瘤的治疗。主要有3种获得过继性T细胞的方法:(1)从患者肿瘤标本中获取肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL);(2)从患者外周血分离扩增的自身T细胞(endogenous T cells, ETCs);(3)通过细胞受体基因工程改造T细胞(T cell receptor gene engineered T cells, TCR-T)或经转基因载体构建CAR-T^[21]。

2.1 TIL疗法

TIL过继免疫疗法是一种被动增强患者免疫功能的治疗方法,其通过细胞因子刺激肿瘤组织后,产生具有抗肿瘤的特异性CD8⁺T、CD4⁺T淋巴细胞,促使它们在体外克隆增殖,再回输给肿瘤患者。此方法需要8周左右进行自身体外扩增,可能导致部分患者错过最佳治疗时间^[22],故并不作为首选治疗方案。李江等^[23]在TIL联合PD-L1抑制剂治疗晚期肝癌患者的临床研究发现,一些患者转移病灶及部分坏死灶消失,表明TIL过继免疫治疗对部分实体肿瘤有较好的治疗效果。

2.2 ETCs疗法

ETCs疗法是将杀伤肿瘤的T细胞,从患者外周血中分离,进行体外扩增,再回输到患者体内,以达到免疫治疗的临床效果。在临床研究中,常选用特异性CD8⁺T细胞或CD4⁺T细胞进行过继免疫治疗。它们在体外扩增后,可获得大量符合临床标准的特殊T淋巴细胞。同时,相关研究表明CD4⁺T对CD8⁺T细胞具有协同作用,CD4⁺T可以通过直接活化CD8⁺T细胞,或通过释放干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)等炎症因子,促进CD8⁺T细胞抗肿瘤能力,并且进一步聚集或刺激固有炎症细胞,使它们一起在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中发挥抗肿瘤作用^[24]。杨岩丽等^[25]对64例原发性肝癌患者进行ETCs过继免疫治疗,发现此方法可以增加患者无复发生存时间。Hunder等^[26]从1例黑色素瘤患者体内提取具有抗纽约食管鳞状细胞癌1(New York esophageal squamous cell carcinoma 1, NY-ESO-1)抗原的CD4⁺T细胞,扩增后回输到患者体内,成功使患者瘤体缩小。虽然治疗效果较好,但整个治疗过程需要4~5周,可能会导致患者错过最佳治疗窗口期,故其临床应用方面仍需进一步探索。

2.3 TCR-T疗法

研究人员通过对肿瘤患者的TIL细胞进行特定

筛选,得到一批反应性高、亲和性好的T淋巴细胞。在此基础上,再筛选出可特异性识别肿瘤抗原的TCR,利用DNA重组技术,将表达特异性TCR的基因转染到患者的T淋巴细胞中,得到TCR基因修饰的T淋巴细胞,并经扩增后回输给患者,以重建机体的抗肿瘤体系。Spear等^[27]研究表明,HCV-1406TCR修饰的T细胞能够在HCV患者的肝癌细胞株中与CD8不依赖型抗原特异性结合,发挥抗肿瘤作用。Kah等^[28]通过mRNA电穿孔技术,构建了能瞬时表达HBV特异性TCR的T细胞。将该方法构建的T细胞应用于乙肝小鼠后,其血清中丙氨酸转氨酶、凋亡标志物及炎症因子水平均明显下降。尽管TCR-T细胞疗法已经得到了广泛的研究和临床验证,但肿瘤细胞可以改变自身的MHC,使TCR-T不能对其识别,从而减弱TCR-T细胞抗肿瘤效应,使其疗效不能达到预期水平。如何有效地发挥TCR-T在癌症治疗中的作用,主要有2个方案:(1)进行TCR亲和力的优化,目前TCR-T并非针对所有患者都有效,由于TCR与MHC之间的结合相对较弱,因此在筛选时需要找到更具亲和力的TCR,加强对肿瘤的认识作用;(2)减少外源性和内源性TCR双链错配,因为错配会导致自身反应性T细胞的生成,从而诱发自身免疫反应^[29]。

2.4 CAR-T疗法

CAR-T疗法是利用基因工程,把特异性抗原识别区和激活T细胞信号的遗传物质转导到T细胞内。T细胞能特异性地结合肿瘤细胞表面的抗原,激活其效应性T细胞,从而达到杀灭肿瘤细胞的目的,并且T细胞与肿瘤细胞的靶向性结合过程不依赖于调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)和MHC,避免因MHC抑制而引起的免疫逃逸^[30-31]。但其在精准性、高效性和快速性上还是与CAR-T有一定的差距。目前CAR-T已经发展到了第四代,世界范围内的CAR-T研究多集中在具有共同刺激因子的CAR-T上。而共同刺激因子最具代表性的是CD28和4-1BB。研究显示,CD28能引起快速的抗肿瘤效应,但持续时间不长;4-1BB对肿瘤细胞的清除速率很低,但是能够引起持续的高强度反应^[31-32]。所以如何将两者的优势结合是今后的研究重点。Zou等^[33]的研究发现,CD39⁺的HBVs-CAR-T细胞对共同培养的HCC类器官有较强的杀伤作用,可促使更多HCC类器官发生凋亡。Dai等^[34]对21例晚期肝癌患者进行I期和II期CART-133 T细胞治疗发现,患者中位OS为12个月,中位PFS为6.8个月,说明CART-133细胞疗法对晚期肝癌患者效果显著。在联合治疗方面,CAR-T也有较好的效果。Wu等^[35]前期研究发现,以磷脂酰肌

醇蛋白聚糖 3 为靶点的 CAR-T 细胞与索拉非尼联用可显著降低肝癌小鼠小体积肿瘤的大小, 而对大体积肿瘤无明显抑制作用。并且 Brown 等^[36] 发表于《新英格兰医学杂志》的一项关于 CAR-T 细胞疗法的研究结果显示, CAR-T 细胞经多次输注后可完全缓解恶性神经胶质瘤, 为 CAR-T 细胞用于肝癌的临床治疗奠定了基础。虽然当前 FDA 获批的 CAR-T 细胞都是患者自身来源的, 不存在同种异体排斥和移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 的风险, 但是 CAR-T 细胞获得难度较大, 细胞质量参差不齐^[37]。为解决这个问题, 常采用健康捐献者的细胞生产 CAR-T 产品, 但 CAR-T 疗法的不良反应也是不可避免的。在 CD19 靶向 CAR-T 细胞疗法的患者中, 大多数都会发生细胞因子风暴 (cytokine storm) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS) 等情况^[38-40]。在 CAR-T 治疗肝癌时, 由于 HBV 复制以共价闭环结构的 DNA 为模板, 使一般 CAR-T 不能有效定位, 所以需要构建具有共价环状 DNA 的 CAR-T。它们可以对病毒感染的肝脏进行定位, 并对 HBV 的复制进行特异性识别, 将 HBV 杀死, 发挥出强大的抗肿瘤效果^[41], 但实体瘤会被一层被膜包裹覆盖, 使得 T 淋巴细胞产生的杀伤性细胞因子很难渗透到肿瘤内部。

3 T 细胞在肝癌微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的作用

TME 主要由细胞组分和非细胞组分构成。细胞组分有肿瘤细胞、肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC)、肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAF)、TIL 等。非细胞组分有细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、细胞因子、细胞趋化因子和蛋白水解酶等。目前普遍认为, TME 对肿瘤的发展和意义治疗意义重大, 缺氧是形成 TME 所必需的一环。Suthen 等^[42] 发现缺氧会使 Treg 与 2 型常规树突状细胞 (dendritic cell 2, DC2) 相互作用, 导致 DC2 上人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 缺失, 产生促肿瘤增殖的 TME。Lin 等^[43] 发现肿瘤细胞释放的白细胞介素 (interleukin, IL) 1 α , 可以抑制 CD8⁺T 细胞的杀伤能力, 还可以通过依赖趋化因子 CXC 受体 2 (CXC receptor 2, CXCR2), 促进髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 向 TME 的聚集, 加速肿瘤细胞的免疫逃逸。证明 TME 对 T 细胞的杀伤作用至关重要, 也为今后通过改变 TME, 进而抑制肿瘤细胞的研究提供了新思路。

HCC 的 TME 中存在着 Treg、MDSCs 等免疫抑制

细胞, 可帮助肿瘤细胞免疫逃逸, 从而使 HCC 的细胞免疫疗效不显著。为了解决此问题, 可以通过 TCR-T 细胞产生膜锚定的 IL-12 (membrane-anchored IL-12, aIL-12), 增强肿瘤细胞 INF- γ 的表达, 进而提高 TCR-T 对肿瘤的杀伤效应^[44]; 或在 T 细胞表面增加集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF1) 受体, 从而提高 T 细胞的抗肿瘤作用。但是亲和力增强的 TCR-T 会对正常组织造成损害, 产生脱靶效应。同时, 在正常组织中表达的抗原, 也会与被转移的 T 细胞上的肿瘤抗原发生交叉反应, 从而导致患者死亡, 故对 TCR-T 抗原的筛选是关键^[45]。

4 总结与展望

目前在肝癌的临床治疗中, T 细胞靶向免疫治疗有较好的疗效, 但其弊端也很明显, 如何减少不良反应、解决个体性差异、减轻患者经济负担都需要进一步探讨, 通过建立联合用药的治疗方案, 配合手术等外科治疗, 可以有助于改善这些问题。总之, 目前在免疫治疗快速发展的基础上, 可以为肝癌患者提供更多治疗方案。

参考文献:

- [1] Liu DM, Song TQ. Changes in and challenges regarding the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in China [J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 142-147. DOI: 10.5582/bst.2021.01083.
- [2] Hou JL, Zhao W, Lee C, et al. Outcomes of long-term treatment of chronic HBV infection with entecavir or other agents from a randomized trial in 24 countries [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 457-467.e21. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.010.
- [3] Chang J. MHC multimer: a molecular toolbox for immunologists [J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5): 328-334. DOI: 10.14348/molcells.2021.0052.
- [4] Chen J, Jiang CC, Jin L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 409-416. DOI: 10.1093/annonc/mdv615.
- [5] Fulgenzi CAM, Talbot T, Murray SM, et al. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(10): 1-19. DOI: 10.1007/s11864-021-00886-5.
- [6] Li B, Yan C, Zhu JM, et al. Anti-PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy employed in treating hepatitis B virus infection-related advanced hepatocellular carcinoma: a literature review [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1037. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01037.
- [7] Liu ZY, Liu X, Liang JX, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future prospects [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 765101. DOI: 10.3389/fimmu.2021.765101.

- [8] Naimi A, Mohammed RN, Raji A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 44. DOI: [10.1186/s12964-022-00854-y](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00854-y).
- [9] Kudo M. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma in an aging society: 2020 update[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 640-662. DOI: [10.1159/000511001](https://doi.org/10.1159/000511001).
- [10] Saung MT, Pelosof L, Casak S, et al. FDA approval summary: nivolumab plus ipilimumab for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. *Oncologist*, 2021, 26(9): 797-806. DOI: [10.1002/onco.13819](https://doi.org/10.1002/onco.13819).
- [11] Zhulai G, Oleinik E. Targeting regulatory T cells in anti-PD-1/PD-L1 cancer immunotherapy[J]. *Scand J Immunol*, 2022, 95(3): e13129. DOI: [10.1111/sji.13129](https://doi.org/10.1111/sji.13129).
- [12] Li FJ, Zhang Y, Jin GX, et al. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients[J]. *Immunol Lett*, 2013, 150(1-2): 116-122. DOI: [10.1016/j.imlet.2012.12.004](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2012.12.004).
- [13] Zelba H, Bedke J, Hennenlotter J, et al. PD-1 and LAG-3 dominate checkpoint receptor-mediated T-cell inhibition in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(11): 1891-1899. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-19-0146](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0146).
- [14] Singh A, Beechinor RJ, Huynh JC, et al. Immunotherapy updates in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(9): 2164. DOI: [10.3390/cancers13092164](https://doi.org/10.3390/cancers13092164).
- [15] Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, et al. Phase I/II clinical trial of sapatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3620-3629. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-4746](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4746).
- [16] Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 539-573. DOI: [10.1146/annurev-immunol-032414-112049](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049).
- [17] Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(7): 1389-1402. DOI: [10.1084/jem.20130066](https://doi.org/10.1084/jem.20130066).
- [18] Brown ZJ, Yu SJ, Heinrich B, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase provides adaptive resistance to immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(8): 1305-1315. DOI: [10.1007/s00262-018-2190-4](https://doi.org/10.1007/s00262-018-2190-4).
- [19] Sprinzl MF, Galle PR. Current progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(3): 482-484. DOI: [10.1016/j.jhep.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.009).
- [20] Scheiner B, Kirstein MM, Hucke F, et al. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: efficacy and safety data from an international multicentre real-world cohort[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(10): 1323-1333. DOI: [10.1111/apt.15245](https://doi.org/10.1111/apt.15245).
- [21] Yee C, Lizee G, Schueneman AJ. Endogenous T-cell therapy: clinical experience[J]. *Cancer J*, 2015, 21(6): 492-500. DOI: [10.1097/PPO.000000000000158](https://doi.org/10.1097/PPO.000000000000158).
- [22] Johnson LA, June CH. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 38-58. DOI: [10.1038/cr.2016.154](https://doi.org/10.1038/cr.2016.154).
- [23] 李江, 陈耀兵, 陈丽君, 等. 自体肿瘤浸润淋巴细胞联合抗程序性死亡受体-1单抗治疗晚期肝癌的临床研究[J]. *临床外科杂志*, 2021, 29(8): 743-747. DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2021.08.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2021.08.014).
- [24] 马艳品, 郭佳, 闫军. T细胞过继免疫治疗在肿瘤治疗中的临床研究进展[J]. *北京医学*, 2018, 40(4): 355-358. DOI: [10.15932/j.0253-9713.2018.04.018](https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2018.04.018).
- [25] 杨岩丽, 廖丽, 张婧, 等. 活化自体淋巴细胞过继性免疫治疗在原发性肝细胞癌中的疗效观察[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(11): 1098-1106. DOI: [10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.007](https://doi.org/10.3872/j.issn.1007-385x.2021.11.007).
- [26] Hunder NN, Wallen H, Cao JH, et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25): 2698-2703. DOI: [10.1056/nejmoa0800251](https://doi.org/10.1056/nejmoa0800251).
- [27] Spear TT, Callender GG, Roszkowski JJ, et al. TCR gene-modified T cells can efficiently treat established hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma tumors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(3): 293-304. DOI: [10.1007/s00262-016-1800-2](https://doi.org/10.1007/s00262-016-1800-2).
- [28] Kah J, Koh S, Volz T, et al. Lymphocytes transiently expressing virus-specific T cell receptors reduce hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(8): 3177-3188. DOI: [10.1172/JCI93024](https://doi.org/10.1172/JCI93024).
- [29] 胡伟, 何美芳. TCR-T细胞免疫疗法治疗肝细胞癌的研究现状及策略[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2021, 15(2): 152-156. DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2021.02.017](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2021.02.017).
- [30] Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 379-393. DOI: [10.1038/s41571-021-00476-2](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00476-2).
- [31] Sun L, Gao F, Gao ZH, et al. Shed antigen-induced blocking effect on CAR-T cells targeting Glypican-3 in Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(4): e001875. DOI: [10.1136/jitc-2020-001875](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001875).
- [32] Cappell KM, Kochenderfer JN. A comparison of chimeric antigen receptors containing CD28 versus 4-1BB costimulatory domains[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 715-727. DOI: [10.1038/s41571-021-00530-z](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00530-z).
- [33] Zou F, Tan JZ, Liu T, et al. The CD39⁺ HBV surface protein-targeted CAR-T and personalized tumor-reactive CD8⁺ T cells exhibit potent anti-HCC activity[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1794-1807. DOI: [10.1016/j.ymthe.2021.01.021](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.01.021).

- [34] Dai HR, Tong C, Shi DW, et al. Efficacy and biomarker analysis of CD133-directed CAR T cells in advanced hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase II trial [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1846926. DOI: [10.1080/2162402X.2020.1846926](https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1846926).
- [35] Wu XQ, Luo H, Shi BZ, et al. Combined antitumor effects of sorafenib and GPC3-CAR T cells in mouse models of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther*, 2019, 27(8): 1483-1494. DOI: [10.1016/j.yymthe.2019.04.020](https://doi.org/10.1016/j.yymthe.2019.04.020).
- [36] Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2561-2569. DOI: [10.1056/nejmoa1610497](https://doi.org/10.1056/nejmoa1610497).
- [37] Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(3): 147-167. DOI: [10.1038/s41571-019-0297-y](https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y).
- [38] Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459. DOI: [10.1056/nejmoa1709919](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709919).
- [39] Benjamin R, Graham C, Yallop D, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies [J]. *Lancet*, 2020, 396(10266): 1885-1894. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32334-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32334-5).
- [40] Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2): 85-96. DOI: [10.1038/s41577-021-00547-6](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6).
- [41] Chen Y, E CY, Gong ZW, et al. Chimeric antigen receptor-engineered T-cell therapy for liver cancer [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(4): 301-309. DOI: [10.1016/j.hbpd.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.05.005).
- [42] Suthen S, Lim CJ, Nguyen PHD, et al. Hypoxia-driven immunosuppression by Treg and type-2 conventional dendritic cells in HCC [J]. *Hepatology*, 2022, 76(5): 1329-1344. DOI: [10.1002/hep.32419](https://doi.org/10.1002/hep.32419).
- [43] Lin DD, Mei Y, Lei L, et al. Immune suppressive function of IL-1 α release in the tumor microenvironment regulated by calpain 1 [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2088467. DOI: [10.1080/2162402X.2022.2088467](https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2088467).
- [44] Zhang L, Davies JS, Serna C, et al. Enhanced efficacy and limited systemic cytokine exposure with membrane-anchored interleukin-12 T-cell therapy in murine tumor models [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000210. DOI: [10.1136/jitc-2019-000210](https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000210).
- [45] 芮魏, 刘光娜, 童丹, 等. TCR-T细胞疗法的开发与产业化 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(21): 2443-2449. DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2020.21.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2020.21.008).

(收稿日期: 2023-07-04; 修回日期: 2023-12-02)

(上接第 531 页)

- [37] Zhang N, Zhu LL, Wu XX, et al. The regulation of Ero1-alpha in homocysteine-induced macrophage apoptosis and vulnerable plaque formation in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 334: 39-47. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.015](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.015).
- [38] Chen JY, Song CX, Lei SY, et al. CTRP9 induces macrophages polarization into M1 phenotype through activating JNK pathway and enhances VSMCs apoptosis in macrophages and VSMCs co-culture system [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(1): 112194. DOI: [10.1016/j.yexcr.2020.112194](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112194).
- [39] Cai YH, Wen JM, Ma SW, et al. Huang-Lian-Jie-du Decoction attenuates atherosclerosis and increases plaque stability in high-fat diet-induced ApoE^{-/-} mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting M2 macrophage polarization [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 666449. DOI: [10.3389/fphys.2021.666449](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.666449).
- [40] Liao JW, Xie YP, Lin QY, et al. Immunoproteasome subunit β 5i regulates diet-induced atherosclerosis through altering MERTK-mediated efferocytosis in ApoE knockout mice [J]. *J Pathol*, 2020, 250(3): 275-287. DOI: [10.1002/path.5368](https://doi.org/10.1002/path.5368).

(收稿日期: 2023-07-16; 修回日期: 2023-12-02)