

# 细胞治疗技术分类和发展历程

陆茗旸 董鹏 张建民 陈慧 何维

**摘要** 细胞治疗是利用患者自体(或同种异体)的细胞,对组织、器官进行修复的治疗方法。然而因为细胞是一个成分复杂、精细调控的活的有机整体,要将其用作药物面临着很大的挑战。因此细胞治疗虽有百年历史,但直到 2017 年第一个嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法获批上市,才标志着现代医学进入细胞治疗时代。细胞治疗主要包括干细胞治疗和免疫细胞治疗。干细胞应用广泛,不同来源的干细胞产品为多种神经系统、免疫系统相关复杂难治的疾病的的治疗提供了有效途径。随着 CAR-T 细胞疗法在肿瘤免疫治疗中的成功,多种免疫细胞治疗技术得到了迅猛发展,成为恶性肿瘤治疗领域的研究热点,并逐渐扩大到其他的疾病治疗领域。近年来我国在细胞治疗领域研发水平取得了长足的发展,然而这些细胞治疗技术仍面临着诸多挑战。与传统分子药物比较,细胞治疗是一种高技术型的创新性疾病治疗方案,本文对整个细胞治疗技术的分类、发展历程和最新的研究进展及挑战进行综述,希望能为整个行业的快速发展提供助力。

**关键词** 细胞治疗 干细胞 免疫细胞

**中图分类号** R392

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.07.032

利用药物作为手段对疾病进行干预是医学研究的重要目标之一。历史上,以合成阿司匹林和重组人胰岛素为里程碑,人们先后开启了化学药物治疗和生物药物治疗时代。2017 年,嵌合抗原受体 T 细胞产品 Kymriah 的推出标志着人类迈向细胞治疗新时代。

细胞治疗(cell therapy)是以自体或同种异体的细胞为载体,以外源基因表达蛋白为作用分子,对组织、器官进行修复的治疗方法。细胞是人体结构功能的基本单位,与分子药物比较,它能够整体应对更复杂的疾病。细胞治疗以细胞工程、抗体工程、基因工程技术和合成生物学为技术支撑,近年来发展迅速。目前细胞治疗领域面临诸多挑战,对质控、安全性评价、疗效评价和监管提出了更高的要求。同样由于细

胞治疗巨大的潜力,其在未来医疗健康领域研究中充满了机遇。

## 一、干细胞治疗

干细胞具有再生为各种组织器官和人体细胞的潜能,干细胞治疗通过将健康干细胞移植至患者体内,修复或替换受损细胞或组织,达到治疗疾病的目的。常用的干细胞分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSC)和诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)。

胚胎干细胞具有无限增殖、自我更新和多向分化的特性,是全能干细胞。但由于胚胎干细胞来源存在破坏胚胎的伦理道德问题,因此人们一直在致力于寻找各类替代方案<sup>[1]</sup>。

间充质干细胞是成体干细胞,具有高扩增能力、多分化潜能,能修复多种组织器官。常见的间充质干细胞类型有骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞和脐带血间充质干细胞等。间充质干细胞输入途径多样、免疫排斥反应低、取材方便且涉及伦理问题少<sup>[2]</sup>。1995 年, Lazarus 等展示间充质干细胞在临床移植治疗中的安全性;2004 年报道 MSC 有效治疗移植物抗宿主患者;2010 年,首个间充质干细胞产品用于治疗皮下组织缺损;2012 年,首例异体脐带血间充质干细胞制剂,针对退行性关节炎 Cartistem 治疗上市。目前,全球共批准 10 种间充质干细胞产品(表 1),主要用于组织修复和免疫调节。

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC3602004);国家自然科学基金资助项目(32270915, U20A20374, 31970843, 82071791, 81972886);北京市科委中关村管委会创新药方向课题(Z221100007922040);中国医学科学院创新工程项目(2021-12M-1-035);细胞生态海河实验室创新基金资助项目(22HHXBS00028);江苏省常州市科技支撑计划项目(CE20215008)。

作者单位:100005 T 细胞与免疫治疗重点实验室、医学生物学重点实验室、中国医学科学院基础医学研究所、北京协和医学院基础学院(陆茗旸、张建民、陈慧、何维);213000 常州西太湖细胞治疗前沿技术研究院(董鹏);300020 天津,细胞生态海河实验室(张建民、陈慧);101111 北京佳德和细胞治疗技术有限公司(张建民、陈慧)

通信作者:张建民, 电子信箱: jzhang@ibms.pumc.edu.cn; 陈慧, 电子信箱: chenhui@ibms.pumc.edu.cn; 何维, 电子信箱: hewei@ibms.pumc.edu.cn

表 1 全球获批间充质干细胞产品

产品名	来源	适应证	获批时间(年)	获批地点	制造商
Queencell	自体脂肪	皮下组织缺损	2010	韩国	Anterogen 公司
Cellgram	自体骨髓	急性心肌梗死	2011	韩国	Pharmicell 公司
Cartistem	异体脐血	退行性骨关节炎	2012	韩国	Medipost 公司
Cupistem	自体脂肪	克罗恩病合并复杂肛周瘻	2012	韩国	Anterogen 公司
Prochymal	异体骨髓	急性移植物抗宿主病	2012	加拿大	Mesoblast 有限公司
NeuroNata - R	自体骨髓	肌萎缩侧索硬化	2014	韩国	Corestem 公司
TEMCELL	异体骨髓	急性移植物抗宿主病	2015	日本	JCR Pharmaceuticals 公司
Stempeucel	异体骨髓	血栓闭塞性动脉炎	2017	印度(有条件批准)	Stempeutics Research 公司
			2020	印度(全面上市)	
Stemirac	自体骨髓	脊髓损伤	2018	日本(有条件批准)	Unique Access Medical
Alofisel	自体脂肪	克罗恩病合并复杂肛周瘻	2018	欧盟	TiGenix 公司
			2021	日本	Takeda Pharmaceutical 公司

造血干细胞也是一种成体干细胞,具有分化成各类成熟血细胞的潜能。造血干细胞来源包括骨髓、胎盘、脐带和外周血。造血干细胞移植技术广泛应用于血液系统疾病和自身免疫疾病,由于需要严格配型,

部分患者可能无法使用造血干细胞治疗,但其仍为血液系统疾病治疗带来了新方向<sup>[3]</sup>。目前全球已批准 8 种脐血产品,2 种基于自体造血干细胞的基因疗法和 1 种现货型造血干细胞疗法产品(表 2)。

表 2 全球获批造血干细胞产品

产品名	来源	适应证	获批时间(年)	获批地点	制造商
HEMACORD	脐带血	造血干细胞移植	2011	美国	纽约血液中心
-	脐带血	造血干细胞移植	2012	美国	科罗拉多大学脐血库
Ducord	脐带血	造血干细胞移植	2012	美国	杜克大学医学院
-	脐带血	造血干细胞移植	2013	美国	LifeSouth
ALLOCORD	脐带血	造血干细胞移植	2013	美国	SSM Health Cardinal Glennon 儿童医院
-	脐带血	造血干细胞移植	2016	美国	Bloodworks
Clevercord	脐带血	造血干细胞移植	2016	美国	克利夫兰脐血中心
Strimvelis	自体	ADA - SCID	2016	欧盟	葛兰素史克公司
-	脐带血	造血干细胞移植	2018	美国	MD 安德森脐血库
ZYNTEGLO	自体	输血依赖性地中海贫血	2019	欧盟	蓝鸟生物公司
OMISIRGE	现货型	造血干细胞移植	2023	美国	Gamida Cell 有限公司

诱导多能干细胞是通过导入特定转录因子将终末分化的体细胞重编程为多能性干细胞。2006 年,Shinya Yamanaka 报道将 4 种转录因子引入小鼠成纤维细胞,诱导其产生具有全能性的诱导多能干细胞,并因此在 2012 年被授予诺贝尔生理学或医学奖。诱导多能干细胞在各领域都引发了广泛关注,其避免了相关伦理问题,免疫排斥风险低,目前正尝试将诱导多能干细胞分化免疫细胞用于肿瘤免疫治疗。但如何避免整合性病毒和致癌性外源基因带来的安全隐患仍是诱导多能干细胞研究领域亟待突破的瓶颈<sup>[4]</sup>。

## 二、免疫细胞治疗

不同于干细胞治疗,免疫细胞治疗正处于起步期。2013 年肿瘤免疫治疗被《科学》杂志评为年度科

学突破,以嵌合抗原受体 T 细胞为代表的细胞过继免疫治疗是其中重要部分。

细胞过继免疫治疗(adoptive T cell transfer, ACT)是通过将体外活化扩增的、天然的、或通过基因工程技术修饰的免疫细胞回输体内,发挥抗肿瘤免疫反应的方法。常用免疫细胞包括混合淋巴细胞、天然或基因工程修饰的固有免疫细胞、肿瘤抗原特异性的 TCR - T 细胞和 CAR - T 细胞。

1. 混合淋巴细胞:早期的细胞过继免疫治疗都使用混合淋巴细胞体系,包括淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine - activated killer, LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine - induced killer, CIK)。

LAK细胞具有广谱抗癌作用,其主要为自然杀伤细胞和T细胞,1985年自体LAK细胞与白细胞介素(interleukin, IL)-2治疗转移性肿瘤,开启ACT肿瘤治疗先河。同样,因大量使用IL-2, LAK细胞治疗存在严重毒性不良反应。

1986年首次从肿瘤组织中分离出TIL,其抗肿瘤效果是LAK细胞的50~100倍。TIL的主要成分以CD8<sup>+</sup>T细胞为主。TIL具有优越的趋化性、肿瘤渗透性及多靶点靶向,特异性强,疗效好,但定制化程度高,生产要求高且操作复杂,不利于大规模应用<sup>[5,6]</sup>。

CIK细胞是一种通过体外CD3抗体联合多细胞因子激活的非MHC限制性的强大抗肿瘤活性的异质细胞群,其增殖倍数和杀毒活力均优于LAK细胞,目前国内已有超百家医疗单位开展CIK细胞技术的相关研究<sup>[7]</sup>。

2. 天然或基因工程修饰的固有免疫细胞:自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT)、 $\gamma\delta$ T细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞(macrophage, M $\phi$ )都属于固有免疫细胞。与T细胞比较,它们能优势定植于实体肿瘤高发组织区域,或成为实体瘤治疗的重要方式,因此越来越受到关注。

除了天然的细胞以外,基因工程改造的策略(如CAR-NK、CAR-NKT、CAR- $\gamma\delta$ T、CAR-M、CAR-DC等)也在研发中,并有良好前景。非MHC限制性的优势,使得基因工程同种异体固有免疫细胞有望制成现货产品,打破免疫细胞治疗“个体化定制”的技术壁垒,为“通用”疗法提供可能。

(1)NK细胞: NK细胞是重要的固有免疫细胞,占循环淋巴细胞的10%~15%,其对靶细胞的杀伤不需要特异性激活,对肿瘤细胞具有非MHC限制性的杀伤作用。

将特异性靶向肿瘤的CAR分子导入天然NK细胞构建的CAR-NK细胞具有肿瘤浸润能力,不仅通过CAR分子识别肿瘤,而且通过NK细胞受体自身来杀伤肿瘤<sup>[8]</sup>。2005年,靶向CD19的CAR-NK细胞被首次报道,目前CAR-NK细胞治疗处于临床试验阶段, CAR-NK细胞疗法仍面临如NK细胞的体外扩增、抗原丢失和肿瘤微环境对细胞体内活性的影响等挑战<sup>[9]</sup>。

(2)NKT细胞: NKT细胞同时具有T细胞受体 and NK细胞受体,其表达半恒定的TCR链,能识别CD1分子递呈的脂类抗原和糖脂 $\alpha$ -GalCer。NKT能大

量产生细胞因子,发挥免疫调节作用,并具有类似NK细胞的细胞毒性作用<sup>[10]</sup>。

目前活化NKT细胞的免疫治疗策略包括给予 $\alpha$ -GalCer或递呈 $\alpha$ -GalCer的DC体内活化NKT细胞以及过继回输体外活化的NKT细胞。同时诸如CAR-NKT细胞等也在研发中,已有靶向CSPG4、GD2和CD19的CAR-NKT细胞,基于NKT细胞的全新联合治疗策略正在探索阶段,有望在未来取得突破<sup>[11]</sup>。

(3) $\gamma\delta$ T细胞:  $\gamma\delta$ T细胞是一类特殊的固有免疫样T细胞,在外周血中数量较少,却优势分布于组织中。肿瘤患者肿瘤组织浸润的淋巴细胞中 $\gamma\delta$ T细胞的含量与患者预后呈正相关<sup>[12]</sup>。 $\gamma\delta$ T细胞的MHC非限制性的“泛肿瘤”快速杀伤优势和体外扩增便利性,使其成为同种异体细胞治疗产品的理想候选。

基于 $\gamma\delta$ T细胞的疗法主要包括:通过使用抗体或双磷酸盐抗原体内选择性扩增以及过继细胞免疫治疗,通过体外扩增回输自体或同种异体治疗<sup>[13]</sup>。 $\gamma\delta$ T细胞疗法临床表现出良好的安全性,主要挑战在于固有免疫属性让其体内扩增能力有限,且易受肿瘤微环境影响,被诱导成促肿瘤的表型<sup>[14,15]</sup>。

近年来,许多进行现货同种异体天然 $\gamma\delta$ T细胞产品和基因工程产品的管线正在积极布局,已经有众多候选 $\gamma\delta$ T疗法取得了积极的进展。最快的候选产品已进入2b/3期临床试验阶段,并有望在未来几年内获批上市。

(1)DC: DC是在体内功能最强的抗原递呈细胞,能有效激活初始T细胞的抗肿瘤免疫应答。基于DC的免疫疗法中,最为成熟的是DC疫苗。2010年第一款靶向晚期前列腺癌Provence的DC疫苗就被FDA批准上市<sup>[16]</sup>。此外,充分利用DC的活化能力,激活非特异性的CIK细胞(DC-CIK),肿瘤特异性更强的TIL(DC-TIL),联合应用的治疗实效更佳<sup>[17]</sup>;为DC装载CAR分子,使其特异性靶向肿瘤细胞,递呈抗原的CAR-DC技术在小鼠试验中取得了良好的治疗效果。

(2)M $\phi$ : M $\phi$ 负责吞噬和调节作用,主要分为M1型(促炎型)和M2型(抑炎型)两种。2014年,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)首次被提出,它类似于M2型细胞,主要促进肿瘤生长和转移,在肿瘤微环境中数量最多的免疫细胞,具有很强的可塑性,逐渐成为肿瘤治疗的潜在靶点<sup>[18]</sup>。

2022年,首个靶向作用复发性或转移性的Her-

2 阳性实体瘤的 CAR - M 临床试验表明 CAR - M 疗法可以改变实体瘤微环境并影响骨髓细胞和 T 细胞的组成<sup>[19]</sup>;浙江大学开发的 iPSC 来源的靶向 CD19 或间皮素的 CAR - M 细胞,在小鼠血液肿瘤和实体肿瘤模型中显示出抑瘤能力<sup>[20]</sup>。尽管起步较晚, CAR - M 疗法被认为是具有潜力的抗肿瘤前沿技术之一,为实体瘤治疗开辟了新的可能性。

3. 肿瘤抗原特异性的 TCR - T 细胞和嵌合抗原受体 CAR - T 细胞:与固有免疫细胞比较, T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤更特异且持久。然而,因为肿瘤特异性 T 细胞的比例低,因此需要通过体外改造,产生大量能特异性识别肿瘤的 T 细胞。TCR - T 和 CAR - T 是最常见的两种 T 细胞基因工程化改造策略。

(1) TCR - T 细胞: TCR - T 疗法通过基因重组,将特异性识别肿瘤抗原的外源 TCR 分子导入天然 T 细胞,从而有效识别和杀伤肿瘤细胞。2002 年,首个用肿瘤相关抗原 MART - 1 特异性 TCR 基因修饰的 T 细胞过继治疗肿瘤患者,开启了 TCR - T 细胞治疗的先河。TCR - T 识别抗原要求相应的 MHC 分子,导致其只适合个体化治疗。但在实体瘤治疗方面, TCR - T 疗法能靶向更多胞内的肿瘤相关抗原<sup>[21]</sup>。2021 年 ASCO 大会上,针对 MAGE - A4 抗原的

TCR - T 疗法被证明在多种实体瘤类型有效<sup>[22]</sup>;2022 年,首个获得 FDA 批准的 TCR - T 疗法 Kimmtrak 出现,用于 HLA - A \* 02:01 阳性的无法切除或转移性葡萄膜黑色素瘤(mUM)成人患者。

目前,全球 TCR - T 疗法仍在研发和临床验证,涉及如 NY - ESO - 1、gp100、HBV、OVA、WT - 1 和 p53 等多靶点,修饰的细胞类型包括 PBMC、TIL、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、iPSC 诱导分化的 T 细胞、脐带血来源的 T 细胞、Treg 细胞等。TCR - T 疗法的适应证包括黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌等 12 种肿瘤,以及 CMV 感染、HPV 感染、自身免疫性脑炎和 1 型糖尿病等 4 种其他疾病。

(2) CAR - T 细胞: CAR - T 细胞疗法自 1989 年被研发以来已经经历从第 1 代到第 3 代的蜕变,疗效逐渐提高,它是免疫细胞治疗领域中最具前景的发展方向之一。

2017 年,来自诺华和吉利德的两款 CAR - T 产品相继问世,2017 年也被成为免疫细胞治疗元年。2021 年 6 月,国内首款细胞疗法,靶向 CD19 CAR - T 阿基伦塞注射液获批上市。目前,全球已有 8 款 CAR - T 疗法上市,其中 6 款靶向 CD19,2 款靶向 BCMA,这些疗法主要用于治疗血液系统恶性肿瘤(表 3)。

表 3 全球获批免疫细胞产品

产品名	细胞	靶点	适应证	获批时间(年)	获批地点	制造商
Yescarta	CAR - T	CD19	ALL	2017	美国	Kite Pharma 公司
			DLBCL	2018	欧盟	Kite Pharma 公司
				2019	加拿大	Kite Pharma 公司
Tescarta	CAR - T	CD19	MCL	2020	美国	Kite Pharma 公司
Kymriah	CAR - T	CD19	NHL	2017	美国	Novartis 有限公司
				2018	欧盟、加拿大	Novartis 有限公司
				2019	澳大利亚、以色列、瑞士	Novartis 有限公司
Breyanzi	CAR - T	CD19	DLBCL	2021	美国	Bristol Myers Squibb 公司
Abecma	CAR - T	BCMA	MM	2021	美国	Bristol Myers Squibb 公司
奕凯达	CAR - T	CD19	LBCL	2021	中国	复星凯特生物科技有限公司
倍诺达	CAR - T	CD19	LBCL	2021	中国	上海药明巨诺生物科技有限公司
Carvykti	CAR - T	BCMA	MM	2022	美国	Legend Biotech 公司
ImmunCell - LC	CIK		肝癌、脑瘤和胰腺癌	2007	韩国	Green Cross Cell 公司
				2018	美国	Green Cross Cell 公司
Provenge	DC		激素难治性前列腺癌	2010	美国	Dendreon 公司
CreaVax - RCC	DC		转移性肾细胞癌	2007	韩国	JW CreaGene 公司
APCeden	DC		前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌、非小细胞肺癌	2017	印度	APAC Biotech 公司
Kimmtrak	TCR - T	gp100	HLA - A * 02:01 阳性的无法切除或转移性葡萄膜黑色素瘤	2022	美国、欧盟、加拿大、澳大利亚、英国	Immunocore Holdings plc 公司

与 TCR 分子不同,表达人工合成的 CAR 分子使得在识别肿瘤抗原时不依赖 MHC,直接靶向肿瘤细胞的表面抗原,但只有不到 10% 的抗原蛋白会表达于肿瘤细胞表面,因此 CAR-T 的抗原选择范围有限<sup>[23]</sup>。目前最常用的靶点为针对血液肿瘤的 CD19 和 BCMA;而实体瘤因为异质性,缺乏特异性抗原靶点,因此 CAR-T 细胞在实体瘤领域的发展受限。

而安全性一直是 CAR-T 细胞发展的一大难题,输注后引起不良反应,细胞因子释放综合征和神经毒性等,目前研究人员正在寻找一系列例如添加自杀基因等应对方案,并还在探索<sup>[24]</sup>。2022 年,华东师范大学张楫钦等<sup>[25]</sup>成功研发了新一代非病毒的 CAR-T 技术,大大提升了复发难治性非霍奇金淋巴瘤治疗缓解率。

此外,CAR-T 治疗另一个亟待解决的问题是定制化生产的高昂治疗费用。通用型 CAR-T 疗法被认为是降低成本的一种解决办法。随着临床经验的积累和科学研究的不断探索,通过基因编辑技术应用于研发通用型 CAR-T 从而降低成本,实现更广泛的

应用,期待免疫细胞治疗方法的出现为患者带来更有效、更广泛、更安全的治疗选择。

### 三、展望

在中国,干细胞治疗产品正处于“类双轨制”监管阶段。药品监管要求企业完成 3 期临床试验后上市销售,医疗技术监管则要求完成两委局备案的临床研究。目前干细胞临床研究和转化逐渐以药品管理为主。

因胚胎干细胞伦理问题、造血干细胞配型几率和诱导多能干细胞安全隐患,间充质干细胞产品成为干细胞治疗核心。截至 2023 年 3 月,全国共有 140 家研究机构通过干细胞临床研究机构审核备案,111 个干细胞临床研究项目通过审核备案,75% 的项目涉及间充质干细胞。另外,国家药品评审中心受理了 42 项干细胞药物 IND 注册,30 项进入临床试验,其中 80% 为间充质干细胞,干细胞的研究是一条漫长且成果斐然的道路(图 1),为难治性疾病治疗提供了有效途径,更佳临床疗效值得期待。

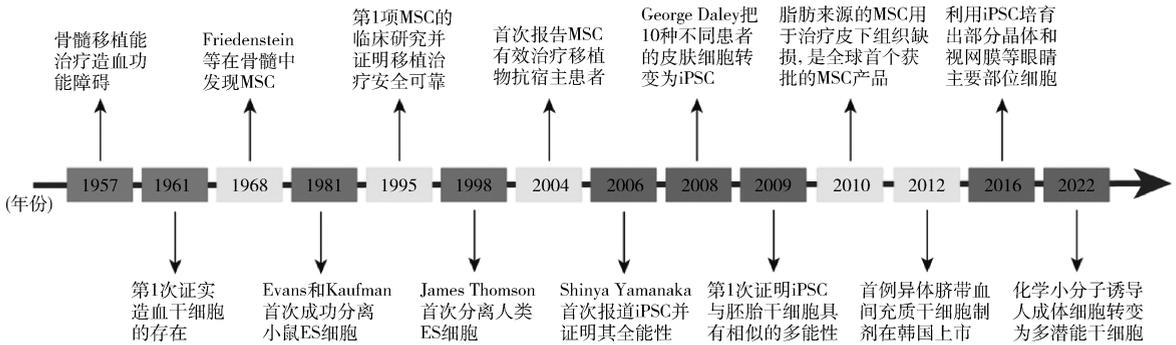


图 1 干细胞研究发展时间轴

免疫细胞治疗虽然起步较晚,但进展迅速(图 2),在中国发展尤为迅猛,其中 CAR-T 疗法的成功不可没。截至 2023 年 3 月,135 项免疫细胞疗法

获得 CDE 受理,其中 CAR-T 占 52%。中国在免疫细胞治疗研发水平上仅次于美国。

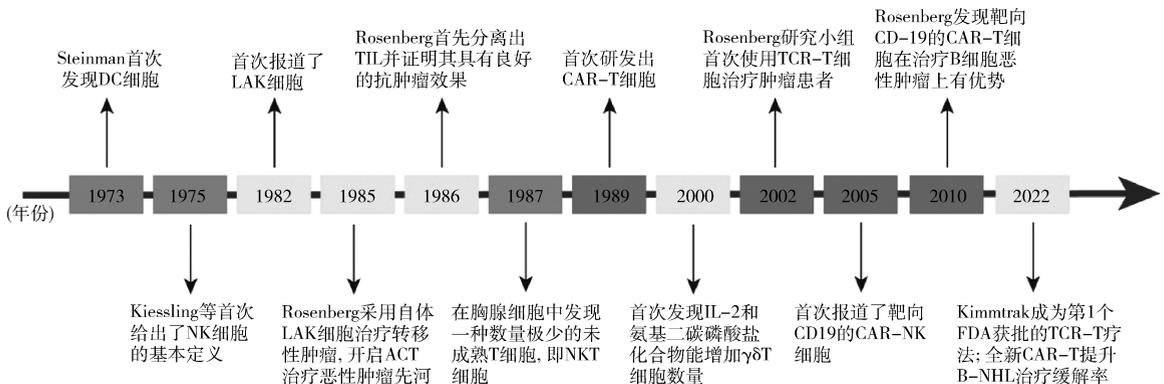


图 2 免疫细胞治疗研究发展时间轴

虽然发展迅猛,但免疫细胞治疗仍属于个体化治疗,实现标准化难度较高。管理规范 and 行业标准尚未出台,行业处于试验研究和布局发展阶段。然而,免疫细胞治疗已成为恶性肿瘤治疗研究的热点领域。随着政策支持、技术突破和肿瘤发生率上升,相信未来免疫细胞疗法有望诞生多款重磅药物,开拓更大的肿瘤免疫市场。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- Chen G, Yin S, Zeng H, *et al.* Regulation of embryonic stem cell self-renewal [J]. *Life*: Basel, 2022, 12(8): 1151
- Cai H, Guo H. Mesenchymal stem cells and their exocytotic vesicles [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 20, 24(3): 2085
- Lee-Six H, Øbro NF, Shepherd MS, *et al.* Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations [J]. *Nature*, 2018, 561(7724): 473-478
- Rowe RG, Daley GQ. Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(7): 377-388
- López-Díaz de Cerio A, García-Muñoz R, Pena E, *et al.* Maintenance therapy with ex vivo expanded lymphokine-activated killer cells and rituximab in patients with follicular lymphoma is safe and may delay disease progression [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6): 1064-1073
- Kazemi MH, Sadri M, Najafi A. *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: it takes two to tango? [J]. *Front Immunol*, 2022, 28(13): 1018962
- Pan QZ, Gu JM, Zhao JJ, *et al.* Retrospective analysis of the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy combined with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Transl Immunology*, 2020, 9(2): e1113
- Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: clinical transformation and future prospects [J]. *Cancer Lett*, 2020, 1(472): 175-180
- White LG, Goy HE, Rose AJ, *et al.* Controlling cell trafficking: addressing failures in CAR T and NK cell therapy of solid tumours [J]. *Cancers*: Basel, 2022, 14(4): 978
- Nelson A, Lukacs JD, Johnston B. The current landscape of NKT cell immunotherapy and the hills ahead[J]. *Cancers*: Basel, 2021, 13(20): 5174
- Heczey A, Courtney AN, Montalbano A, *et al.* Anti-GD2 CAR-NKT cells in patients with relapsed or refractory neuroblastoma: an interim analysis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(11): 1686-1690
- Payne KK, Mine JA, Biswas S, *et al.* BTN3A1 governs antitumor responses by coordinating  $\alpha\beta$  and  $\gamma\delta$  T cells [J]. *Science*, 2020, 369(6506): 942-949
- Yazdanifar M, Barbarito G, Bertaina A, *et al.*  $\gamma\delta$  T cells: the ideal tool for cancer immunotherapy[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1305
- Reis BS, Darcy PW, Khan IZ, *et al.* TCR-V $\gamma\delta$  usage distinguishes protumor from antitumor intestinal  $\gamma\delta$  T cell subsets [J]. *Science*, 2022, 377(6603): 276-284
- de Vries NL, van de Haar J, Veninga V, *et al.*  $\gamma\delta$  T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects [J]. *Nature*, 2023, 613(7945): 743-750
- Yu J, Sun H, Cao W, *et al.* Research progress on dendritic cell vaccines in cancer immunotherapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 3
- 胡博文, 杜玲玉, 杨勇. DC-CIK 免疫治疗联合化疗对晚期肺癌患者的疗效及对血清 miR-137 miR-155 水平的影响 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(4): 304-309
- Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, *et al.* Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195
- Ye Z, Chen J, Zhao X, *et al.* In vitro engineering chimeric antigen receptor macrophages and T cells by lipid nanoparticle-mediated mRNA delivery [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(2): 722-733
- Zhang L, Tian L, Dai X, *et al.* Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 153
- Sun Y, Li F, Sonnemann H, *et al.* Evolution of CD8<sup>+</sup> T cell receptor (TCR) engineered therapies for the treatment of cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2379
- Hong DS, Van Tine BA, Biswas S, *et al.* Autologous T cell therapy for MAGE-A4+ solid cancers in HLA-A\*02+ patients: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(1): 104-114
- Hernández-López A, Téllez-González MA, Mondragón-Terán P, *et al.* Chimeric antigen receptor-T cells: a pharmaceutical scope [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 20(12): 720692
- Chen J, Qiu S, Li W, *et al.* Tuning charge density of chimeric antigen receptor optimizes tonic signaling and CAR-T cell fitness [J]. *Cell Res*, 2023, 33(5): 341-354
- Zhang J, Hu Y, Yang J, *et al.* Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369-374

(收稿日期: 2023-05-04)

(修回日期: 2023-05-11)