

· 综述 ·

肿瘤浸润淋巴细胞治疗实体瘤及血液肿瘤的研究进展

韦丽娅 肖扬

【摘要】 近年来,免疫疗法在肿瘤治疗中进展迅速,其中免疫细胞的过继免疫治疗在实体瘤及血液肿瘤的治疗越来越受重视。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)是继淋巴因子激活杀伤细胞之后发现的一种新型免疫活性细胞,在不需要大量白细胞介素-2(IL-2)诱导的情况下即可展现出很强的特异性和有效性。本文探讨TIL的生物学特点及临床应用的挑战,和其在实体瘤及血液肿瘤的研究进展,并展望未来的发展方向。

【关键词】 肿瘤浸润淋巴细胞; 实体瘤; 血液肿瘤; 临床试验

Progress in tumor-infiltrating lymphocytes therapy for solid and hematologic malignancies

Wei Liya, Xiao Yang. Department of Hematology, Shenzhen Qianhai Shekou Pilot Free Trade Zone Hospital, Shenzhen 518067, China

Corresponding author: Xiao Yang, Email: jdxiao111@163.com

【Abstract】 In recent years, immunotherapy has made remarkable advances in cancer treatment, with adoptive cellular immunotherapy gaining increasing attention in both solid and hematologic malignancies. Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), identified after lymphokine-activated killer cells, represent a novel population of immune-active cells that exhibit strong specificity and efficacy without the need for extensive interleukin-2 (IL-2) induction. This review summarizes the biological characteristics of TIL, highlights the challenges associated with their clinical application, examines recent advances in both solid and hematologic malignancies, and outlines potential future directions in the field.

【Key words】 Tumor-infiltrating lymphocytes; Solid tumors; Hematologic malignancies; Clinical trial

1987年,美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的Rosenberg实验室报告称,从6例黑色素瘤患者体内提取的自体肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL),可以在体外使用重组白介素-2(interleukin-2, IL-2)进行培养和扩增,并用于过继性免疫治疗^[1]。近40年前这项初步研究报告发表以来,已经开展数十项用于治疗实体瘤的TIL临床研究。近期,美国食品药品监督管理局批准Lifileucel用于治疗对免疫检查点抑制剂无反应的黑色素瘤患者,是对NCI早期开创性工作的重要验证,证明过继性TIL治疗可以在晚期实体瘤中发挥作用。本综述总结TIL的生物学特点和临床应用的挑战,讨论TIL疗法在实体瘤和血液肿瘤的研究进展,并展望下一代TIL疗法的未来发展方向。

1 检索策略与时间界定

本综述依据系统文献检索结果撰写。文献检索于

PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)和万方数据库,检索时间范围为1987年1月至2025年9月。

检索策略采用主题词与自由词相结合的方式,中文检索词包括:“肿瘤浸润淋巴细胞”“TIL”“实体瘤”“血液肿瘤”“临床试验”“免疫治疗”;英文检索词包括:“tumor-infiltrating lymphocytes”“TIL therapy”“solid tumor”“hematologic malignancy”“clinical research”“immunotherapy”等。关键词之间以“AND”“OR”逻辑符号组合,以确保检索结果的全面性和特异性。

文献纳入标准:(1)研究主题明确,内容与TIL治疗实体瘤或血液肿瘤相关;(2)研究类型为基础研究、临床研究或系统综述;(3)文献内容完整,具有明确的研究方法、结果与结论;(4)发表语言为中文或英文。文献排除标准:(1)与TIL无关的其他免疫细胞治疗研究(如CAR-T、CIK等);(2)缺乏实验数据、结果不完整或重复发表的研究;(3)会议摘要、简讯、预印本及无法获取全文的文献。

此外,为确保综述内容的前沿性与系统性,本研究还对ClinicalTrials.gov与中国临床试验注册中心(ChiCTR)中2021年至2025年期间注册的TIL相关临床试验进行补充检索与分析。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.06.006

基金项目: 2023年南山区卫生健康局一般项目(NS2023047)

作者单位: 518067 深圳市前海蛇口自贸区医院血液内科

通信作者: 肖扬, Email: idxiao111@163.com

2 TIL 的生物学特点和制备

TIL 起源于骨髓中的造血干细胞,分化为共同的淋巴样祖细胞,随后迁移至胸腺进行 T 细胞发育。在胸腺中, T 细胞经历 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 基因重排、阳性与阴性选择,并定向分化为细胞毒性 T 细胞 ($CD8^+$ T 细胞) 和辅助性 T 细胞 ($CD4^+$ T 细胞)。成熟的初始 T 细胞进入外周循环,当在肿瘤引流淋巴结中遇到树突状细胞呈递的肿瘤抗原时被激活。抗原识别驱动其克隆性扩增并分化为效应 T 细胞,其中部分效应 T 细胞迁移至肿瘤组织——进入肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的 T 细胞即被称为 TIL^[2]。

TCR 与抗原结合后,与 CD3 复合体协同传导信号,激活 TIL,触发抗原特异性免疫应答。活化的 TIL 通过多途径增强杀伤功能:上调 CD107a 促进脱颗粒,分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 诱导 caspase-3、Bak 和 Fas 等凋亡蛋白表达^[3]。同时, TIL 分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、穿孔素和颗粒酶 B,分别通过死亡受体通路、线粒体功能紊乱及活性氧积累,协同促进癌细胞凋亡^[4]。除此之外, TCR 信号上调 TIL 表面死亡配体 (TRAIL 和 FasL) 的表达,分别与其受体结合激活 caspase-8、caspase-10 和 caspase-3 级联反应。caspase-8 经 Bid-Bax/Bak 通路诱导线粒体外膜通透化与细胞色素 C 释放, FasL-Fas 结合则通过 MAPK、NF- κ B 及 caspase 信号共同驱动癌细胞死亡^[5]。综合来看, TIL 依靠细胞因子分泌、颗粒酶/穿孔素介导的细胞毒作用以及死亡受体信号传导,共同构建多层次、互补性的抗肿瘤机制。

标准 TIL 制备由 Rosenberg 实验室奠定:从手术切除的 $1.5\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 肿瘤组织开始,经酶消化、分块培养数周,筛选高 IFN- γ 分泌克隆后进行 14~16 d 快速扩增,总周期通常 5~6 周^[6]。疗效关键在于 T 细胞具有中央记忆或效应记忆表型、较长端粒及表达 IL-7 受体^[7]。该方法的主要限制为培养周期长,仅适用于进展缓慢患者;低肿瘤负荷 (tumor mutational burden, TMB) 或高风险部位患者手术获取肿瘤组织困难,并发症及排期延迟进一步限制适用性^[8]。近期技术突破包括:采用封闭自动化系统,将制造周期缩短至约 22 d,临床中位“手术到回输”时间 33 d;用粗针穿刺活检替代手术取材,降低侵袭性、缩短决策到治疗时间;通过 TCR 基因转移至外周血单个核细胞快速生成寡克隆抗肿瘤 T 细胞,已在黑色素瘤、乳腺癌和结直肠癌等实体瘤中显示潜力^[9]。技术优化提升 TIL 疗法在快速进展患者中的可及性和总体疗效。

3 TIL 临床应用的挑战

当前限制 TIL 疗法广泛应用的主要问题是克隆扩增与持久性,单细胞 RNA 测序和 TCR 测序研究表明, TIL 在体外扩增过程中呈现明显的克隆异质性:部分克隆在早期扩增后因功能耗竭、代谢压力或程序性凋亡而逐渐衰退,而持续扩增的克隆往往表现出更高的细胞毒性潜能和抗肿瘤活

性。克隆动态变化不仅影响最终的 TIL 群体组成,也可能导致输注后疗效不稳定^[10]。另一个值得关注的问题是 TME 中的低氧、酸性环境、高钾离子浓度、免疫抑制代谢物以及生物能量失调等因素可抑制 TCR 信号传导,阻断葡萄糖代谢途径,降低线粒体活性,从而诱导 TIL 进入功能失活或耗竭状态。同时,肿瘤相关免疫抑制细胞以及免疫检查点分子的高表达,也进一步削弱 TIL 的持久免疫反应能力^[11]。此外,临床上常通过补充 IL-2 支持 TIL 的活性和细胞毒性,但 IL-2 在体内应用可能伴随较高风险,例如诱发细胞因子风暴、毛细血管渗漏综合征、心肺功能损伤以及免疫抑制等不良反应,从而限制其广泛使用^[12]。综上所述, TIL 疗法的未来发展亟需在体外扩增优化、克隆多样性维持、TME 适应性重塑以及安全高效的细胞因子支持系统等方面实现突破,以提升其临床可控性与长期抗肿瘤效应。

4 TIL 在实体瘤中的研究进展

黑色素瘤是 TIL 疗法研究最为成熟的肿瘤类型, Rosenberg 等^[13]早期研究显示, TIL 回输增强患者的免疫反应与长期缓解能力,其在 3 个队列的 93 例患者中总体客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 56 %,完全缓解率 (complete response rate, CRR) 为 22 %。进一步分析发现, TIL 端粒较长、 $CD8^+ CD27^+$ 比例较高及体内持续性增强均与更优疗效相关。在随后开展的 III 期多中心临床试验中, Rohaan 等^[14]将 TIL 疗法与伊匹木单抗 (Ipilimumab) 进行比较,共入组 168 例晚期黑色素瘤患者,其中 86 % 对抗 PD-1 治疗耐药。结果显示, TIL 的中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 为 7.2 个月,优于 Ipilimumab 组的 3.1 个月; ORR 分别为 49 % 和 21 %,中位总生存期 (median overall survival, mOS) 分别为 25.8 个月与 18.9 个月。基于上述研究成果, TIL 疗法逐渐进入产业化阶段。自体 TIL 产品 Lifileucel 在 C-144-01 关键性临床试验中获得突破性进展并于美国获批^[15]。该研究纳入 153 例既往多线治疗失败的晚期黑色素瘤患者,长期随访结果显示, ORR 为 31.4 % (CRR 5.9 %, PRR 25.5 %), 79.3 % 患者出现 TMB 下降,其中部分患者部分缓解 (partial response, PR) 转为 CR。中位应答持续时间为 36.5 个月, 5 年总生存率为 19.7 %^[16]。主要不良事件与淋巴细胞清除方案及 IL-2 相关,均在 30 d 内恢复至 ≤ 2 级。该结果证实 TIL 疗法在黑色素瘤中的长期临床获益与安全性可控。

在免疫检查点抑制剂治疗耐药的晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中, TIL 疗法亦显示出潜在疗效。Creelan 等^[17]研究表明, TIL 联合纳武单抗 (Nivolumab) 治疗 13 例可评估患者中, 3 例达到 CR, 其中 2 例 CR 持续超过 1.5 年,肿瘤总体缩小 35 %。进一步分析显示,治疗后可检测到针对多种肿瘤突变的新抗原特异性 T 细胞,并在应答者外周血中持续存在,提示 TIL 能够诱导针对多突变抗原的持久性免疫反应,为免疫耐药 NSCLC 提供新的治疗策略。

Rosenberg 团队的研究首次证实,在 TMB 较低的实体瘤中, TIL 同样可介导抗肿瘤反应。其报道的晚期胆管癌病例中, CD4⁺ TIL 可直接识别肿瘤抗原并诱导肿瘤退缩^[18]。随后,在 KRAS G12D 突变型结直肠癌中, TIL 治疗使患者获得 PR^[19]。而在晚期宫颈癌研究中,持续缓解患者的 TIL 主要识别新抗原或癌/ 辜抗原,而非单纯 HPV 特异性 TIL^[20-22]。上述研究表明,在 TMB 较低的实体瘤中,通过富集新抗原特异性 TIL 亦可实现临床反应。进一步研究显示,经改良的 TIL 疗法在局部复发性宫颈癌中亦具有良好疗效。Guo 等^[23]在无需饲养细胞和外源 IL-2 的扩增体系下完成 14 例输注治疗, ORR 达 36 %,其中 3 例获得 CR,分别持续 19.5 个月、15.4 个月和 5.2 个月。TCR 克隆型重叠度及 CD8⁺/CD4⁺ 比率变化与临床获益密切相关。

Zacharakis 等^[24]报道 1 例 ER⁺/HER2⁻ 乳腺癌患者,在接受富含新抗原特异性 TIL 治疗后 CR 超过 22 个月。单细胞测序显示,这些 TIL 靶向 2 个克隆性和 2 个亚克隆性新抗原,提示即使在传统免疫“冷”肿瘤中,克隆选择的 TIL 亦可实现持久疗效。然而,在后续试验中,仅少数患者能获得可扩增且高反应性的 TIL,反映出个体差异与技术瓶颈,在 6 例接受治疗的患者中,3 例患者观察到肿瘤消退,1 例获得 > 5.5 年的 CR,另外 2 例患者仅获得持续 6 个月和 10 个月的 PR^[25]。

在 Rosenberg 团队对 91 例转移性胃肠道癌患者的 II 期研究中,18 例未经筛选的 TIL 未见疗效,39 例筛选的针对新生抗原 TIL 中有 3 例缓解(7.7 %),联合帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗后,34 例中 8 例缓解(23.5 %),显示 TIL 筛选与免疫检查点抑制剂联合策略可增强疗效^[26]。

总体来看, TIL 疗法在高 TMB 肿瘤(如黑色素瘤、

NSCLC) 中已实现显著临床反应,而在低 TMB 上皮性癌中,需通过富集新抗原特异性 TIL 提升疗效,全球研究正从传统的非筛选 TIL 向“精准筛选+ 个体化扩增”方向发展(表 1)。目前,中国在该领域的研究进展迅速:截至 2025 年,国内已登记 8 项 TIL 相关临床试验(表 2),而在 ClinicalTrials.gov 注册的中国项目多达 34 项(排除撤回及观察性研究)(表 3),涵盖肺癌、肝癌、宫颈癌和胃癌等多种实体瘤,显示出 TIL 疗法在本土化与产业化方向的积极布局。

5 TIL 在血液肿瘤中的研究进展

在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) 研究中, Wei 等^[27]发现 50 %骨髓样本可分离到 TIL, TIL 高表达 CD137、PD-1,具备较强抗 AML 活性,并可在 IL-7、IL-15 条件下成功扩增。Cao 等^[28]进一步证实,AML 来源的 CD3⁺ TIL 在体外扩增后可对自体 AML 细胞产生细胞毒性,经基因工程改造表达 CYP27B1 基因后能在小鼠骨髓中定植并靶向白血病细胞。上述研究表明, AML 中存在可扩增且具抗肿瘤活性的 TIL,为其过继细胞治疗提供理论与实验基础。

在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 研究中, Zamora 等^[29]报道儿科患者体内存在能够识别肿瘤相关新抗原(包括来自 ETV6::RUNX1 的“公共新抗原”)的 CD8⁺ T 细胞。单细胞分析显示, TIL 呈异质性且以少数优势克隆为主,表明即使在 TMB 较低的 ALL 中,仍可诱导强有力的抗肿瘤免疫反应,支持发展以新抗原识别为核心的免疫治疗策略。

在 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, BCL) 研究中, Apollonio 等^[30]发现成纤维性网状细胞重塑可阻碍 TIL 浸

表 1 实体瘤肿瘤浸润淋巴细胞临床试验汇总表

癌种	患者/ 队列	TIL 特点	疗效指标
黑色素瘤	93 例	未筛选自体 TIL	总体 ORR 56 %, CRR 22 %, 5 年 OS 率 29 %
黑色素瘤	168 例	未筛选 TIL	TIL 组 ORR 49 %, mPFS 7.2 个月, mOS 25.8 个月; Ipilimumab 组 ORR 21 %, mPFS 3.1 个月, mOS 18.9 个月
黑色素瘤	153 例	自体 TIL	总体 ORR 31.4 %, CRR 5.9 %, mOS 13.9 个月, 5 年 OS 率 19.7 %
NSCLC	20 例	自体 TIL	可评估的 13 例患者中 3 例患者缓解, 2 例 CR 持续时间 > 1.5 年
胆管癌	1 例	新抗原特异性 TIL	肿瘤缩小, 持续获益 > 6 个月
结肠癌	1 例	KRAS G12D 特异性 TIL	PR 9 个月
结肠癌	22 例	敲除 CISH 的 TILs	可评估的 12 例患者中 ORR 为 50 %, 2 例 28 d 时疾病稳定, 4 例维持至 56 d
胃肠道癌	91 例	选择性 TIL	未筛选 TIL 组: 无缓解; 筛选 TIL 组: 7.7 % 缓解; 筛选 TIL + Pembrolizumab 组: 23.5 % 缓解
宫颈癌	9 例	HPV 16/18 反应性 TIL	3 例患者出现客观肿瘤应答, 2 例 CR, 分别持续 22 个月和 15 个月
宫颈癌	14 例	改良 TIL	总体 ORR 36 %, 其中 3 例 CR, 分别持续 19.5 个月、15.4 个月和 5.2 个月
乳腺癌	1 例	新抗原特异性 TIL	CR 持续时间 > 22 个月
乳腺癌	42 例	新抗原特异性 TIL	3 例患者出现客观肿瘤消退, 1 例获得大于 5.5 年的 CR, 2 例仅获得了持续 6 个月和 10 个月的 PR

注: TIL 为肿瘤浸润淋巴细胞; NSCLC 为非小细胞肺癌; HPV 为人乳头瘤病毒; ORR 为客观缓解率; CRR 为完全缓解率; OS 为总生存期; mPFS 为中位无进展生存期; mOS 为中位总生存期; CR 为完全缓解; PR 为部分缓解

表 2 肿瘤浸润淋巴细胞中国临床试验注册项目

注册号	项目名称	机构名称	注册时间
ChiCTR2100044420	E/S (c) TIL (基因修饰的肿瘤浸润淋巴细胞) 治疗恶性实体肿瘤安全性和有效性的临床研究	郑州大学第一附属医院	2021.03
ChiCTR2100045007	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 治疗转移 / 复发的晚期实体瘤的单中心、单臂 I 期临床研究	徐州医科大学附属医院	2021.04
ChiCTR2100046175	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 联合 PD-1 单抗治疗复发 / 转移的非小细胞肺癌的单臂开放性临床研究	中国科学技术大学附属第一医院	2021.05
ChiCTR2100052853	肿瘤浸润淋巴细胞治疗晚期肺腺癌的安全性和疗效评估	复旦大学附属华东医院	2021.11
ChiCTR2100054761	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GT201) 治疗转移 / 复发的晚期实体瘤的单中心、单臂 I 期临床研究	浙江大学医学院附属第一医院	2021.12
ChiCTR2100054763	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 治疗转移 / 复发的晚期实体瘤的单中心、单臂 I 期临床研究	苏州大学附属第一医院	2021.12
ChiCTR2200058937	一项开放、单臂、S (c) TIL (基因修饰的肿瘤浸润淋巴细胞) 治疗妇科恶性肿瘤的安全性、药代动力学特征和有效性的 II a 期临床研究	中国医学科学院北京协和医院，妇科肿瘤中心	2022.04
ChiCTR2200063835	HS-IT101 自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 注射液治疗晚期实体瘤的安全性和有效性的临床研究	青岛大学附属医院	2022.09

润并抑制 CD8⁺ T 细胞功能,靶向纤维母细胞活化蛋白或联合双特异性抗体可恢复 TIL 活性。临床上,高立全等^[31]报道 TIL 回输在难治复发 BCL 中安全可行,部分患者获得持久 CR。此外,研究发现原发性皮肤弥漫大 B 细胞淋巴瘤-腿型中 TIL (CD3⁺ Ki-67⁺) 丰度与更长 PFS 相关,而惰性型病例中 TIL 分布局限以 CD4⁺ 为主,提示 TIL 数量与功能状态可能影响预后^[32]。上述研究提示 TIL 在 BCL 中具有治疗潜力。

总体而言,尽管研究提示 TIL 在血液肿瘤中具有潜在的抗肿瘤活性,但其研究仍处早期探索阶段,总体样本量有限,临床数据缺乏,且血液肿瘤的特殊微环境可能进一步限制 TIL 的扩增和功能发挥。因此,未来研究需进一步系统评估 TIL 疗法在血液肿瘤中的可行性与安全性,并通过基因工程改造及微环境重塑等策略,以期临床转化奠定坚实基础。

6 TIL 的未来展望

6.1 与 TIL 疗效相关的关键细胞亚群解析

过去十年,单细胞分析和生物信息学推动对免疫细胞亚群的解析。研究发现,大多数新抗原特异性 CD8⁺ TIL 处于由 TOX 等转录因子调控的耗竭状态(伴随 PD-1、TIM-3、LAG-3 和 CD39 等标志物),但少数具“干性”的 CD8⁺ 效应/记忆 T 细胞可介导持久抗肿瘤反应^[33]。NCI 的一项研究用单细胞分析比较 TIL 治疗中 CR 患者与无缓解患者,CR 患者体内 CD39⁺ CD69⁺ 干性 T 细胞比例更高,并与更长生存期相关^[34]。在免疫检查点抑制剂耐药的黑色素瘤中,单细胞转录组学进一步揭示,新抗原特异性 CD4⁺ T/CD8⁺ T 细胞在肿瘤中更易耗竭,基因特征谱可提升其识别率^[35]。卵巢癌研究发现,CD137 是最能特异性标记“耗竭”T 细胞反应性的分子^[36]。OBX-115 是具有高比例“干细胞样”TIL 和低比例耗竭标志物的输注产品^[37]。OBX-115 中使用的可调控 mbIL15 结构包含长而灵活的连接体,允许 IL15 以顺式和反

式方式与 IL2Rb 和 IL2Rg 受体结合,实现按需提供细胞因子维持 TIL 的持久性。

总体来看,识别不同 T 细胞亚群正推动 TIL 疗法优化,理想的 TME 应兼具高淋巴细胞浸润,又保留可转化为效应细胞的干性记忆 T 细胞。

6.2 基因工程化 TIL 策略的进展

近年来,随着 CRISPR 和 TALENs 等基因编辑技术的发展,基因改造变得更加高效、精确且可靠^[38]。使用 siRNA 敲低主要耗竭 CD8⁺ T 细胞中表达的转录调控因子 DNA 结合抑制因子 3 (ID3),增强对肺腺癌细胞的杀伤作用^[39]。在转移性结直肠癌患者中,采用 CRISPR-Cas9 敲除 CISH 的 TIL 策略,在完成回输的 12 例患者 ORR 为 50 %,2 例 28 d 时疾病稳定,4 例维持 56 d^[40]。CRISPR-Cas9 工程化的 SOCS1 TIL (KSQ-001 产品)在小鼠中表现出增强细胞因子的反应和抗肿瘤活性^[41]。CRISPR 编辑的 PD-1 TIL 疗法正在黑色素瘤中进行测试,CRISPR-Cas9 敲除 TIL 中的 PD-1 使细胞表面 PD-1 表达量减少 87.53 %^[42]。CoStAR 等创新平台是一种 CD28/CD40 嵌合共刺激受体,通过在 TCR 结合存在时提供肿瘤特异性共刺激信号,增强 TIL 的功能、持久性和抗肿瘤活性,同时降低对外源 IL-2 的依赖^[43]。自然杀伤细胞颗粒蛋白-7 (NKG7) 可提高小鼠肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤活性^[44]。敲除核受体亚家族四组 A (NR4a1 和 NR4a2) 的 CD8⁺ TIL 可增加 TCF1⁺ 干细胞样前体细胞,促进糖酵解和氧化磷酸化,增强 TIL 在 TME 中的持久性^[45]。药理抑制或 CRISPR 敲除 PI3K 和 AKT 可增加激活效应 CD8⁺ TIL 的数量,增加 CD39⁺ CD69⁺ 记忆 T 细胞,维持 TCF1 表达以保持 T 细胞干性,增加 IFN-γ 和 TNF-α 产生,并增强对肿瘤的裂解^[46]。四跨膜蛋白分子如 CD81 和 CD82 作为共刺激调节因子,增强激活标志物 (CD25、CD69) 的表达,并通过持续的 IL-2 信号传导和转录变化使 T 细胞分化为中央记忆亚群 (CCR7⁺ CD45RA⁻)^[47]。糖基化黏蛋白样蛋白

表 3 中国肿瘤浸润淋巴细胞 ClinicalTrials.gov 注册项目

注册号	研究题目	开始时间 / 状态
NCT06828328	基因编辑的 GC203 TIL 在胰腺导管腺癌中的研究	202502/ 招募
NCT06819280	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GT301) 用于治疗晚期结直肠癌患者	202406/ 招募
NCT06703398	多中心、随机、对照、开放标签的 II 期临床试验: 自体肿瘤浸润淋巴细胞 (GC101 TIL) 用于晚期实体瘤患者	202412/ 招募
NCT06640582	TIL 联合 Pembrolizumab 治疗包括神经胶质瘤和脑膜瘤在内的晚期脑瘤	202410/ 招募
NCT06538012	TIL 联合 Pembrolizumab 治疗晚期或转移性难治性肺癌	202408/ 招募
NCT06532812	TIL 联合免疫治疗治疗晚期或转移性难治性乳腺癌	202408/ 招募
NCT06532799	TIL 联合 Pembrolizumab 治疗晚期或转移性难治性胃癌和食管癌	202409/ 招募
NCT06530303	生物肿瘤浸润淋巴细胞联合免疫治疗结直肠癌	202409/ 招募
NCT06519669	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GT201) 用于治疗晚期肺癌患者	202407/ 招募
NCT06491225	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (GTB-001 注射液) 用于治疗晚期肺腺癌患者	202407/ 招募
NCT06488950	TIL 研究用于治疗晚期实体瘤	202304/ 招募
NCT06473961	自体 GC101 TIL 注射的 I b 期研究, 用于治疗 NSCLC	202410/ 招募
NCT06463522	自体肿瘤浸润淋巴细胞治疗晚期肝细胞癌的安全性和有效性研究	202407/ 招募
NCT06453057	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (GT307) 用于治疗晚期实体瘤患者	202407/ 招募
NCT06375187	工程化肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GC203 TIL) 用于治疗晚期实体瘤	202405/ 招募
NCT06334783	TIL 治疗晚期实体瘤患者	202305/ 招募
NCT06241781	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (GT101 注射液) 治疗复发宫颈癌的研究	202404/ 招募
NCT06145802	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GT316) 用于治疗晚期实体瘤 (妇科肿瘤) 的临床研究	202303/ 招募
NCT06120712	自体 GC101 TIL 注射的 I b 期研究, 用于治疗晚期黑色素瘤 (MIZAR-002)	202311/ 招募
NCT06094426	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射用于治疗晚期实体瘤	202302/ 招募
NCT06088472	TIL 注射用于治疗转移性或复发性实体瘤	202104/ 完成
NCT06084299	使用肿瘤浸润淋巴细胞的免疫治疗用于治疗晚期肝癌患者	202005/ 招募
NCT05878028	L-TIL 联合 Tislelizumab 治疗 PD1 抗体耐药的 NSCLC	202209/ 招募
NCT05831033	自体肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 治疗晚期实体瘤患者的安全性和有效性	202305/ 招募
NCT05729399	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GT201) 治疗晚期实体瘤的临床研究	202209/ 招募
NCT05417750	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液 (GC101 TIL) 的 I 期研究, 用于治疗晚期恶性实体瘤	202207/ 招募
NCT05142475	TIL 用于治疗晚期乳腺癌的研究	202111/ 招募
NCT05098184	TIL 用于治疗晚期黑色素瘤的研究	202109/ 招募
NCT05098197	TIL 用于治疗晚期肝胆胰肿瘤的研究	202109/ 招募
NCT05087745	TIL 用于治疗晚期实体瘤的临床研究	202112/ 招募
NCT04960072	TIL 用于治疗消化道肿瘤的研究	202106/ 完成
NCT04943913	TIL 用于治疗脑胶质瘤的研究	202105/ 完成
NCT04842812	工程化 TILs/CAR-TILs 用于治疗晚期实体瘤	202101/ 招募
NCT04766320	TIL 用于治疗妇科肿瘤的研究	202101/ 完成

注: TIL 为肿瘤浸润淋巴细胞; NSCLC 为非小细胞肺癌

(TMEM123) 在 CD8⁺ TIL 中的表达促进 TIL 的激活、迁移、透壁运动和肿瘤内聚集^[48]。
目前, 还有临床前研究正在探索直接靶向转化生长因子 β 受体 2, 以期应用于卵巢癌、乳腺癌和结直肠癌治疗^[49]。

Islam 等^[50] 通过将 TIL 与自体肿瘤细胞共培养并分选 CD8⁺ PD-1⁺ 4-1BB⁺ 群体, 再行 iPSC 重编程, 使其“重获年轻”并保留肿瘤特异性 TCR, 从而获得携带多种抗原反应性的 iPSC 克隆。Wang 等^[51] 在肺癌 TIL 试验中发现, 无获益者的

肿瘤反应性克隆功能失调、缺乏干性,且外周抗原特异性克隆随时间衰减并与进展相关,提示适应性抵抗。Yu 等^[52]则通过慢病毒改造 TIL (TIGIT shRNA、IL-7-PD-L1 融合蛋白、HuEGFRt 分子开关),提升 TIL 的存活率和扩增能力,降低 IL-2 依赖性,并在小鼠模型中抑制肿瘤生长,显示临床潜力。

7 结语

TIL 治疗在高 TMB 中显示出较强的抗肿瘤活性和安全可控性,具有“干性”记忆表型的 TIL 在体内长期存活并维持抗肿瘤效应,是实现持久疗效的关键。基因改造技术可增强 TIL 功能与持久性,而针对新抗原的克隆选择或共刺激信号增强可提升低 TMB 应答率。未来研究需优化 TIL 筛选与扩增,克服 TME 抑制,发展个性化基因改造策略,拓展低 TMB 实体瘤和血液肿瘤的适应证,以实现更广泛和持久的临床获益。综合来看,TIL 治疗作为下一代过继性细胞疗法,具有重要临床潜力,其疗效可通过精准克隆选择、基因改造及 TME 调控进一步提升。

参 考 文 献

- Muul LM, Spiess PJ, Director EP, et al. Identification of specific cytolytic immune responses against autologous tumor in humans bearing malignant melanoma[J]. *J Immunol*, 1987, 138(3):989-995.
- Shafer P, Kelly LM, Hoyos V. Cancer therapy with TCR-engineered T cells: current strategies, challenges, and prospects[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:835762.
- Sano E, Kazaana A, Tadakuma H, et al. Interleukin-6 sensitizes TNF- α and TRAIL/Apo2L dependent cell death through upregulation of death receptors in human cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(7):119037.
- Upadhyay R, Boiarsky JA, Pantsulaia G, et al. A critical role for fas-mediated off-target tumor killing in T-cell immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(3):599-613.
- Montinaro A, Walczak H. Harnessing TRAIL-induced cell death for cancer therapy: a long walk with thrilling discoveries[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2):237-249.
- Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10):2346-2357.
- Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M, et al. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24):6758-6770.
- Hopewell EL, Cox C, Pilon-Thomas S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: Streamlining a complex manufacturing process[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(3):307-314.
- Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12):e005755.
- Qu R, Kluger Y, Yang J, et al. Longitudinal single-cell analysis of a patient receiving adoptive cell therapy reveals potential mechanisms of treatment failure[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):219.
- Verma NK, Wong BHS, Poh ZS, et al. Obstacles for T-lymphocytes in the tumour microenvironment: therapeutic challenges, advances and opportunities beyond immune checkpoint[J]. *EBioMedicine*, 2022, 83:104216.
- Jin Y, Dong Y, Zhang J, et al. The toxicity of cell therapy: mechanism, manifestations, and challenges[J]. *J Appl Toxicol*, 2021, 41(5):659-667.
- Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4550-4557.
- Rohaani MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(23):2113-2125.
- Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24):2656-2666.
- Medina T, Chesney JA, Kluger HM, et al. Long-term efficacy and safety of lifileucel tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy in patients with advanced melanoma: a 5-year analysis of the C-144-01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 2:101200JCO2500765.
- Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1410-1418.
- Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4⁺ T cells in a patient with epithelial cancer[J]. *Science*, 2014, 344(6184):641-645.
- Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-Cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(23):2255-2262.
- Stevanović S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1543-1550.
- Stevanović S, Pasetto A, Helman SR, et al. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer[J]. *Science*, 2017, 356(6334):200-205.
- Stevanović S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5):1486-1493.
- Guo J, Wang C, Luo N, et al. IL-2-free tumor-infiltrating lymphocyte therapy with PD-1 blockade demonstrates potent efficacy in advanced gynecologic cancer[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):207.
- Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):724-730.
- Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, et al. Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16):1741-1754.
- Lowery FJ, Goff SL, Gasmi B, et al. Neoantigen-specific tumor-infiltrating lymphocytes in gastrointestinal cancers: a phase 2 trial[J]. *Nat Med*, 2025, 31(6):1994-2003.
- Wei L, Wang Z, Zhang Z, et al. Assessment of the presence and anti-tumor potential of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:3187-3196.
- Cao H, Kim DH, Howard A, et al. Ex vivo isolation, expansion and bioengineering of CCR7⁺ CD95⁺/or CD62L⁺ CD45RA⁺ tumor infiltrating lymphocytes from acute myeloid leukemia patients' bone

- marrow[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(12):1252-1260.
- 29 Zamora AE, Crawford JC, Allen EK, et al. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia generate abundant and functional neoantigen-specific CD8⁺ T cell responses[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498):eaat8549.
- 30 Apollonio B, Spada F, Petrov N, et al. Tumor-activated lymph node fibroblasts suppress T cell function in diffuse large B cell lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(13):e166070.
- 31 高全立, 韩露, 徐本玲, 等. 应用肿瘤浸润淋巴细胞治疗难治复发B细胞淋巴瘤3例报告 [C]. 第十四届全国肿瘤生物治疗大会论文集, 2015.
- 32 Menguy S, Prochazkova-Carlotti M, Azzi-Martin L, et al. Proliferative tumor-infiltrating lymphocytes' abundance within the microenvironment impacts clinical outcome in cutaneous B-Cell lymphomas[J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(1):124-133.e3.
- 33 Oliveira G, Stromhaug K, Klaeger S, et al. Phenotype, specificity and avidity of antitumor CD8⁺ T cells in melanoma[J]. *Nature*, 2021, 596(7870):119-125.
- 34 Seitter SJ, Sherry RM, Yang JC, et al. Impact of prior treatment on the efficacy of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(19):5289-5298.
- 35 Lowery FJ, Krishna S, Yossef R, et al. Molecular signatures of antitumor neoantigen-reactive T cells from metastatic human cancers[J]. *Science*, 2022, 375(6583):877-884.
- 36 Ye Q, Song DG, Poussin M, et al. CD137 accurately identifies and enriches for naturally occurring tumor-reactive T cells in tumor[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1):44-55.
- 37 Bernatchez C, Balasubramanian P, Cressman EN, et al. Minimally invasive tumor tissue procurement is feasible for clinical manufacturing of OBX-115 engineered tumor-infiltrating lymphocytes(TIL)[J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(6):S154-155.
- 38 Katti A, Diaz BJ, Caragine CM, et al. CRISPR in cancer biology and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(5):259-279.
- 39 Lipp JJ, Wang L, Yang H, et al. Functional and molecular characterization of PD1⁺ tumor-infiltrating lymphocytes from lung cancer patients[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1):2019466.
- 40 Lou E, Choudhry MS, Starr TK, et al. Targeting the intracellular immune checkpoint CISH with CRISPR-Cas9-edited T cells in patients with metastatic colorectal cancer: a first-in-human, single-centre, phase I trial[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(5):559-570.
- 41 Schlabach MR, Lin S, Colleser ZR, et al. Rational design of a SOCS1-edited tumor-infiltrating lymphocyte therapy using CRISPR/Cas9 screens[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(24):e163096.
- 42 Chamberlain CA, Bennett EP, Kverneland AH, et al. Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24:417-428.
- 43 Kalaitidou M, Moon OR, Sykorova M, et al. Signaling via a CD28/CD40 chimeric costimulatory antigen receptor (CoStARTM), targeting folate receptor alpha, enhances T cell activity and augments tumor reactivity of tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1256491.
- 44 Wen T, Barham W, Li Y, et al. NKG7 is a T-cell-Intrinsic therapeutic target for improving antitumor cytotoxicity and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(2):162-181.
- 45 Srirat T, Hayakawa T, Mise-Omata S, et al. NR4a1/2 deletion promotes accumulation of TCF1⁺ stem-like precursors of exhausted CD8⁺ T cells in the tumor microenvironment[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(3):113898.
- 46 Feng H, Qiu L, Shi Z, et al. Modulation of intracellular kinase signaling to improve TIL stemness and function for adoptive cell therapy[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3):3313-3327.
- 47 Na K, Lee S, Kim DK, et al. CD81 and CD82 expressing tumor-infiltrating lymphocytes in the NSCLC tumor microenvironment play a crucial role in T-cell activation and cytokine production[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1336246.
- 48 Pesce E, Cordiglieri C, Bombaci M, et al. TMEM123 a key player in immune surveillance of colorectal cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1194087.
- 49 Fix SM, Forget MA, Sakellariou-Thompson D, et al. CRISPR-mediated TGFBR2 knockout renders human ovarian cancer tumor-infiltrating lymphocytes resistant to TGF- β signaling[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7):e003750.
- 50 Islam SMR, Maeda T, Tamaoki N, et al. Reprogramming of tumor-reactive tumor-infiltrating lymphocytes to human-induced pluripotent stem cells[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(5):917-932.
- 51 Wang C, Yu X, Teer JK, et al. Impaired T cell and neoantigen retention in time-serial analysis of metastatic non-small cell lung cancer in patients unresponsive to TIL cell therapy[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(5):801-819.
- 52 Yu Z, Guo Z, Jiang B, et al. IL-7-PD-L1 nano-antibody mediated "zipper" effect augments the tumoricidal activity of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1):112.

(收稿日期: 2025-08-25)

(本文编辑: 蔡晓珍)

韦丽娅, 肖扬. 肿瘤浸润淋巴细胞治疗实体瘤及血液肿瘤的研究进展 [J/OL]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2025, 15(6): 361-367.