

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.033

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250327.0939.008\(2025-03-27\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250327.0939.008(2025-03-27))

CAR-T 疗法联合治疗在实体肿瘤中的应用研究进展*

高锦莉¹, 蔡新培¹, 徐芹芹^{2△}

(1. 青海大学研究生院, 西宁 810000; 2. 青海省人民医院肿瘤内科, 西宁 810000)

[摘要] 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法通过基因工程手段修饰人的 T 细胞使其特异性识别肿瘤细胞表面抗原的抗体与激活 T 细胞所需的信号分子连接, 来增强 T 细胞对肿瘤的特异性杀伤。目前在血液系统肿瘤治疗中效果明显, 但在实体肿瘤中尚面临着诸多挑战, 其有效性受到抗原阴性肿瘤细胞的耐药性、肿瘤微环境中的免疫抑制、T 细胞免疫功能耗竭等影响。该文将目前 CAR-T 疗法联合治疗的应用情况作一综述, 旨在为实体肿瘤的治疗提供新思路。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞; 射频消融; 免疫抑制剂; 溶瘤病毒; 肿瘤

[中图法分类号] R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)07-1719-05

Research progress on the application of CAR-T combination therapy in solid tumors*

GAO Jinli¹, CAI Xinpei¹, XU Qinqin^{2△}

(1. Graduate School of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China; 2. Department of Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

[Abstract] Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) immunotherapy utilizes genetic engineering to modify human T cells, enabling them to specifically recognize antigens on tumor cell surfaces through antibodies and to link with signaling molecules necessary for T-cell activation, thereby enhancing the T cells' specific cytotoxic activity against tumors. Currently, it demonstrates significant efficacy in the treatment of hematological tumors; however, numerous challenges remain in treating solid tumors, as its effectiveness is influenced by drug resistance of antigen-negative tumor cells, immune suppression in the tumor microenvironment, and exhaustion of T cell immune function. This article provides a review of the application of current combination therapies utilizing CAR-T cell therapy, aiming to offer novel approaches for the treatment of solid tumors.

[Key words] chimeric antigen receptor T-cell; radiofrequency ablation; immunosuppressants; oncolytic virus; tumor

肿瘤是目前全世界面临的重要健康问题, 其年发病率和病死率不断上升。抗肿瘤免疫疗法通过调节免疫系统增强其识别和破坏肿瘤细胞的能力, 为肿瘤治疗提供了重大进展^[1]。嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法通过识别并结合肿瘤细胞表面的特定抗原, 从而引导 T 细胞精准杀伤肿瘤细胞。此方法目前在血液肿瘤治疗方面展现出巨大的潜力, 然而, CAR-T 疗法在实体肿瘤治疗中仍存在问题, 如肿瘤微环境局限性、细胞因子释放综合征和脱靶效应等。针对这些问题, 本文将综述 CAR-T 疗法联合射频消融、免疫检查点抑制剂、放疗等在实体肿瘤治疗中的应用, 以期为解决实体肿瘤治疗中的挑战提供有效的解决方案。

1 CAR-T 疗法在实体肿瘤中的研究现状

目前, 利用 CAR-T 疗法治疗实体肿瘤的临床试验正在进行中, 包括胶质母细胞瘤^[2]、肺癌^[3]、肝癌^[4]、肾癌^[5]、胃癌^[6]、乳腺癌^[7]、结直肠癌^[8]、前列腺癌^[9]和神经母细胞瘤^[10]等。这对肿瘤治疗提供了新思路, 但也存在局限性。主要归因于几个因素: (1) 缺乏肿瘤特异性抗原。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)在实体肿瘤中的靶点较多, 如肝细胞癌中的磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican-3, GPC3)、胶质母细胞瘤中的人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、胰腺癌中的 CLDN18.2 和前列腺癌中的前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)^[11-13]。

* 基金项目: 青海省科技计划项目(2022-ZJ-733, 2022-ZJ-915)。△ 通信作者, E-mail: 13997075521@163.com。

因此,针对实体肿瘤的 CAR-T 疗法只能设计为针对此类非特异性肿瘤相关抗原的疗法。由于缺乏肿瘤特异性抗原,CAR-T 疗法的困境在于因“脱靶效应”而攻击正常细胞^[14]。(2)实体肿瘤的复杂微环境影响了肿瘤生物学和治疗反应性。实体肿瘤基质结构形成的物理屏障对于成功浸润肿瘤组织的 CAR-T 仍需要克服多种障碍。一方面是代谢障碍,包括肿瘤微环境中的氧化应激、养分剥夺、缺氧状态及异常代谢积累的酸性 pH 等。另一方面是免疫抑制性因素,包括可溶性的免疫抑制性分子(如二脂酰甘油激酶和 SHP-1)和抑制性细胞因子[如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-10 等],以及免疫检查点信号通路的激活,不仅对 T 细胞的功能产生明显抑制,还通过分泌促血管性、抗炎性因子等来促进肿瘤细胞的增殖、血管新生及迁移^[15-16]。(3)T 细胞内在的负性调节机制,如免疫抑制性受体[如程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)]或分子的上调,导致 T 细胞活化抑制甚至功能降低^[17]。肿瘤微环境中存在的免疫抑制性细胞,如调节性 T 细胞和髓源性抑制细胞,以及免疫抑制配体,如程序性死亡受体-配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1),都可能抑制固有的抗肿瘤免疫反应^[18-19]。上述原因使得实体肿瘤中 CAR-T 疗法的研究进展缓慢。因此,科学家们提出了 CAR-T 疗法联合射频消融、免疫检查点抑制剂、放疗、溶瘤病毒等策略改善 CAR-T 疗效。

2 联合治疗

2.1 CAR-T 疗法联合射频消融

随着医学发展,实体肿瘤的局部治疗逐渐走向微创化、介入化、精准化。肿瘤消融术是一种继外科切除、根治放疗之后具有治愈潜力的成像引导微创治疗手段,通过超声波、CT 或核磁共振成像引导,将针状探针插入实体肿瘤。化疗、乙醇、微波、无线电波、激光或冷冻剂通过该探针进入瘤体,杀死肿瘤细胞^[20]。与化疗、放疗和常规手术相比,肿瘤消融具有侵入性小、更有效、更安全、成本效益高、适应证范围大等优点^[21-24]。

目前,射频消融也已成为转移性或复发性肿瘤实现无瘤状态(tumor-free state, NED)或缓解症状和癌性骨痛的一种成熟的局部治疗方法^[25-27]。同时,与手术切除肿瘤不同,射频消融局部温度达 60℃ 以上时细胞膜融合,诱导细胞凝固性坏死的发生。可增强肿瘤特异性 T 细胞的活性,肿瘤病灶射频消融后破坏肿瘤微环境,暴露多肿瘤抗原,增加抗原提呈细胞的抗原负载、迁移和成熟,并激活 T 淋巴细胞,为提高 CAR-T 疗效提供了理论基础,进而可能激活或增强机体的抗肿瘤免疫反应。虽然消融治疗是局部破坏

肿瘤肿块的有效方法,但对于晚期和播散性肿瘤的治疗,它仍然是一种姑息性措施。因此希望通过使用肿瘤内免疫刺激剂来增强消融治疗诱导的潜在抗肿瘤免疫反应来改善这一局限性^[28-31]。有研究探讨了 CT 引导下射频消融术对晚期肺腺癌治疗的临床效果,结果显示 CT 引导下射频消融术对于晚期肺腺癌患者疗效佳,安全性高,可增强患者免疫力,提高患者生活质量^[32]。

2.2 CAR-T 疗法联合免疫检查点抑制剂

免疫检查点是一组信号通路分子,具有调节免疫反应持续性的能力,包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)、淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)和 PD-1,它们都在实体肿瘤的肿瘤微环境中发挥关键作用^[33-36]。免疫检查点通路可以被肿瘤细胞激活,从而抑制抗肿瘤免疫反应,然而免疫检查点抑制剂可以抑制此通路,从而增强 CAR-T 功能,激活免疫反应,促进肿瘤细胞的清除^[37]。此外免疫检查点抑制剂可激活 CAR-T 的抗肿瘤免疫功能,导致抑制性细胞因子分泌减少,还能缓解肿瘤微环境的抑制作用^[38-39]。同时,免疫检查点抑制剂还能激活肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)的功能,增强其抗肿瘤能力^[40]。

人工培养的 CAR-T 不仅可以准确定位肿瘤细胞,还能释放多种有效的抗肿瘤因子,如 IL-2、IL-12 和 IL-18,从而实现更加有效的抗肿瘤治疗^[41-42]。免疫检查点抑制剂消除了对免疫系统的抑制,增强了 T 细胞识别及消除肿瘤细胞的能力,包括 KEYNOTE-240 和 CheckMate-040 试验在内的临床研究已经证实了诸如帕博力珠单抗和纳武利尤单抗等免疫检查点抑制剂在晚期肝癌患者中增强抗原呈递和培养抗肿瘤免疫的有效性,不仅能够重新激活耗尽的 CD8⁺ T 细胞,还可放大肿瘤抗原特异性免疫反应。过继性 T 细胞疗法涉及患者来源 T 细胞的体外扩增和修饰,以增强其抗原识别和细胞毒性活性,通过直接将高度特异的 T 细胞注入患者体内来增强抗原呈递,对抗肿瘤诱导的免疫抑制并增强肿瘤根除的潜力^[43]。一项针对 CAR-T 和帕博力珠单抗治疗胶质母细胞瘤的表皮生长因子受体变体 III(EGFRv III)的 I 期试验(NCT03726515)证实了安全性,在总共 7 例接受治疗的患者中显示出有限的疗效。这项试验是在单用 EGFRv III 特异性 CAR-T 疗法后胶质母细胞瘤切除标本中 PD-L1 明显上调的相关试验(NCT02209376)后启动的,表明肿瘤内抑制性标志物的上调只是导致耐药的几种机制之一。另一项研究靶向间皮素的 CAR-T 与抗 PD-1 疗法联合治疗 18 例恶性胸膜间皮瘤患者的 I 期试验(NCT02414269)也取得了满意的

疗效。诸如以上临床前研究已经证实了这种方法的抗肿瘤增强功效,但 CAR-T 疗法联合免疫检查点抑制剂与某些不良反应有关,包括皮肤毒性、胃肠道反应和细胞因子释放综合征。为了解决这些问题,CAR-T 疗法联合免疫检查点抑制剂的策略正在被探索,以抵消免疫抑制和增强治疗效果,通过密切监测从而确保患者的安全。目前进行的确定最佳抗原和开发有效、安全的 CAR-T 构建体的研究对于完善和扩大 CAR-T 疗法在实体肿瘤治疗中的效用至关重要。

2.3 CAR-T 疗法联合放疗

放疗可通过细胞凋亡和坏死直接杀死癌细胞,诱导树突状细胞成熟活化,促进肿瘤抗原提呈。放疗后,损伤相关分子模式和 INF- γ 被释放,导致 CAR-T 向肿瘤的迁移和浸润增加。因此,CAR-T 疗法与联合放疗具有协同抗肿瘤的作用。YU 等^[44]研究表明,放疗可以减少骨髓细胞的数量,从而增加肝 T 细胞的浸润,促进 Ki67⁺、IFN-g⁺ 等细胞因子的释放,明显改善免疫微环境。同样,还有研究证实放疗能破坏调节性 T 细胞、肿瘤相关成纤维细胞等免疫抑制细胞,从而与 CAR-T 协同作用,减少 T 细胞衰竭^[45-46]。

已经证明影响 CAR-T 功能的其他免疫抑制亚群是肿瘤相关巨噬细胞,其被肿瘤细胞吸收并极化为抗炎的 M2 样表型,并能够产生抑制性介质(即 TGF- β 、吲哚胺 2,3-双加氧酶 IDO),而通过抗 CD40 激动剂或阻断黑色素瘤缺乏因子 2 炎症体可将肿瘤相关巨噬细胞重新布线至促炎表型以改善 CAR-T 免疫疗法的性能。CAR-T 向肿瘤微环境的有效运输在癌症治疗中起着重要作用,研究者发现放疗可以重塑肿瘤内部的血管来增强 T 细胞向肿瘤的浸润^[47]。此外,放疗可以明显增加胶质母细胞瘤中自然杀伤群 2-成员 D (natural killer cell group 2D, NKG2D) 配体,促进 NKG2D CAR-T 向肿瘤细胞的浸润。因此,放疗通过调节淋巴细胞去除、抗原释放、T 细胞浸润和运输来提高 CAR-T 疗法的效率。然而,放疗与 CAR-T 疗法的疗效受治疗剂量、免疫微环境和肿瘤类型的影响,这需要进一步研究以彻底了解 CAR-T 疗法联合放疗的潜在机制。

2.4 CAR-T 疗法联合溶瘤病毒

溶瘤病毒是一种新兴的肿瘤免疫治疗方法,使用天然或经过基因修饰的病毒特异性感染和裂解肿瘤细胞,而不损伤正常细胞。除了直接溶瘤作用外,溶瘤病毒还可诱导免疫原性细胞死亡,促进抗肿瘤免疫等优势,且其毒性反应很小并与其他肿瘤治疗药物重叠,故安全性良好。溶瘤病毒在肿瘤细胞中复制以诱导高度炎症肿瘤微环境、先天性和适应性抗肿瘤免疫反应,有助于逆转实体肿瘤对 T 细胞疗法的抑制。溶

瘤病毒也越来越多地与其他免疫疗法联合使用,且可以通过基因修饰产生各种治疗药物,如 IL、抗体和肿瘤抑制因子^[48]。

溶瘤病毒可以从多个方面增强 CAR-T/T 细胞受体工程化 T 细胞(T cell receptor-engineered T cells, TCR-T)疗法在实体肿瘤中的疗效,能够促进细胞因子(如肿瘤坏死因子、IL-2 和 IL-15)和趋化因子(如 CXCL9 和 CXCL10)分泌,继而增强 T 细胞浸润于肿瘤微环境,并促进 T 细胞增殖和活化。编码 IL-17 的溶瘤腺病毒和靶向 B7H3 的 CAR-T 联合,不仅促进 T 细胞增殖,也增强 B7H3-CAR-T 在胶质母细胞瘤中的治疗效果。关于肿瘤微环境,它可以被表征为免疫学上的“冷”或“热”。“冷”肿瘤微环境的典型特征是炎症免疫细胞少,免疫抑制性肿瘤微环境,而“热”肿瘤微环境与激活的免疫细胞的较高反应率相关。溶瘤病毒感染的肿瘤更容易被免疫系统识别和攻击,通过杀死肿瘤细胞、释放抗原和将先天效应细胞募集到肿瘤部位,将免疫原性“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤^[49]。此外,溶瘤病毒还能克服肿瘤细胞抗原丢失或异质性^[50]。CAR-T 可将溶瘤病毒递送至肿瘤,并显示出肿瘤靶向特性。将溶瘤病毒装载到肿瘤特异性 T 细胞上,同时释放到肿瘤微环境,随后的肿瘤溶解吸引更多的 CAR-T,从而建立正反馈循环^[51-52]。CAR-T 疗法联合溶瘤病毒在临床前研究中显示出克服肿瘤免疫抑制的潜力,临床试验正在评估该组合在实体肿瘤中的疗效。

3 小 结

尽管大多数已发表的临床试验患者数量较少,但 CAR-T 疗法联合治疗在实体肿瘤中已显示出应用前景。目前肿瘤治疗方法优势各不相同,因此可以从不同方面弥补 CAR-T 疗法的不足,所以迫切需要研究并阐明不同实体肿瘤需要攻克的难关及治疗效果差的影响因素,以采用最优的联合方案进行治疗,通过针对肿瘤免疫系统多个途径以改善治疗结果。

参考文献

[1] PAPAIOANNOU N E, BENIATA O V, VIT-SOS P, et al. Harnessing the immune system to improve cancer therapy[J]. Ann Transl Med, 2016, 4: 261.

[2] NOOR L, UPADHYAY A, JOSHI V. Role of T lymphocytes in glioma immune microenvironment: two sides of a coin[J]. Biology (Basel), 2024, 13(10): 846.

[3] MA H Y, DAS J, PRENDERGAST C, et al. Advances in CAR-T cell therapy for non-small

- cell lung cancer [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(11):9019-9038.
- [4] CHAKRABORTY E, SARKAR D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11):2798.
 - [5] SUMANTA P, BEN T, JOHN H, et al. CTX130 allogeneic CRISPR-Cas9-engineered chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 1 COBALT-RCC study [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(Suppl. 2):A584.
 - [6] LUO T H, LU Z M, WU Z E, et al. Targeting EpCAM via CAR T-cells is an effective treatment for gastric cancer patients and subsequent toll-like receptor signaling activation in CD36⁺ monocyte underlies the resulting cytokine release syndrome [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(Suppl. 7):CT069.
 - [7] BAMDAD C C, MORTIMER J E, YUAN Y, et al. Phase I first-in-human MUC1* targeted autologous CAR T cells for the treatment of metastatic breast cancers [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(Suppl. 7):CT096.
 - [8] LIEU C H, FAKIH M, SURANA R, et al. A phase 1 dose escalation study of a novel coupled CAR T cell therapy, GCC19CART, for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl. 16):e15572.
 - [9] JIANG Y, WEN W, YANG F, et al. Prospect of prostate cancer treatment: armed CAR-T or combination therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(4):967.
 - [10] SAFARZADEH K P, SAFARZADEH K P, AHMADI N M, et al. Recent advances in solid tumor CAR-T cell therapy: driving tumor cells from hero to zero? [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:795164.
 - [11] LI H, HUANG Y, JIANG D Q, et al. Antitumor activity of EGFR-specific CAR-T cells against non-small-cell lung cancer cells in vitro and in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):177.
 - [12] 刘娇, 涂晓璇, 刘璐璐, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗恶性实体瘤新进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(2):175-184.
 - [13] STRECKER M I, WLOTZKA K, STRASSHEIMER F, et al. AAV-mediated gene transfer of a checkpoint inhibitor in combination with HER2-targeted CAR-NK cells as experimental therapy for glioblastoma [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1):2127508.
 - [14] KAZAZIAN K, DEMICCO E G, DE PERROT M, et al. Toward better understanding and management of solitary fibrous tumor [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2022, 31(3):459-483.
 - [15] RODRIGUEZ-GARCIA A, LYNN R C, POUS-SIN M, et al. CART cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):877.
 - [16] 马金燕, 杨勇, 王昀. CAR-T 的发展历程及实体瘤治疗难点 [J]. *药学研究*, 2020, 39(9):531-535.
 - [17] GUMBER D, WANG L D. Improving CAR-T immunotherapy: overcoming the challenges of T cell exhaustion [J]. *EBioMedicine*, 2022, 77:103941.
 - [18] DAEI S A, MOHAMED K L, SARKESH A, et al. The current landscape of CAR-T-cell therapy for solid tumors: mechanisms, research progress, challenges, and counterstrategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1113882.
 - [19] XIAO Z, TODD L, HUANG L, et al. Desmoplastic stroma restricts T cell extravasation and mediates immune exclusion and immunosuppression in solid tumors [J]. *Nat Commun*, 2023, 14:5110.
 - [20] BAGCHEE-CLARK A, HWANG A, MILOVANOVIC L. Image-guided tumor ablative therapies [M/OL]. Cham: Springer, 2022: 75-94. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-12023-7_10.
 - [21] CHEVALLIER O, ZHAO K, MARINELLI B, et al. Image-guided percutaneous locoregional therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2023, 12(2):17.
 - [22] ZHANG Y, LI Z, HUANG Y, et al. Amplifying cancer treatment: advances in tumor immunotherapy and nanoparticle-based hyperthermia [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1258786.
 - [23] KONG C, CHEN X. Combined photodynamic and photothermal therapy and immunotherapy for cancer treatment: a review [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17:6427-6446.

- [24] KOK H P, CRESSMAN E N K, CELEN W, et al. Heating technology for malignant tumors: a review[J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1): 711-741.
- [25] UMAKOSHI N, MATSUI Y, TOMITA K, et al. Image-guided ablation therapies for extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(14): 3665.
- [26] PAPALEXIS N, PARMEGGIANI A, PETA G, et al. Minimally invasive interventional procedures for metastatic bone disease: a comprehensive review[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(6): 4155-4177.
- [27] SOBHANI S, DADABHOY A, GHOREIFI A, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound for prostate cancer after radiation failure: a narrative review [J]. *Curr Oncol*, 2024, 31(7): 3669-3681.
- [28] LERNER E C, EDWARDS R M, WILKINSON D S, et al. Laser ablation: heating up the anti-tumor response in the intracranial compartment [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 185: 114311.
- [29] ZHAO Y, BAI J, WANG X, et al. Treatment strategies for recurrent hepatocellular carcinoma patients: ablation and its combination patterns[J]. *J Cancer*, 2024, 15(8): 2193-2205.
- [30] CONG R, MA X H, WANG S, et al. Application of ablative therapy for intrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma following hepatectomy[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(1): 9-18.
- [31] LI S, XU F, REN X, et al. H₂S-reactivating antitumor immune response after microwave thermal therapy for long-term tumor suppression [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(19): 19242-19253.
- [32] 冯沛贝, 冯帆, 闫晓倩, 等. CT 引导下射频消融术治疗晚期肺腺癌疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2020, 37(1): 63-67.
- [33] CHAMOTO K, AL-HABSI M, HONJO T. Role of PD-1 in immunity and diseases[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 410: 75-97.
- [34] OKIYAMA N, TANAKA R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(2): 169-178.
- [35] GENOVA C, DELLEPIANE C, CARREGA P, et al. Therapeutic implications of tumor micro-environment in lung cancer: focus on immune checkpoint blockade[J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 799455.
- [36] QIU J, CHENG Z, JIANG Z, et al. Immunomodulatory precision: a narrative review exploring the critical role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5490.
- [37] MAREI H E, HASAN A, POZZOLI G, et al. Cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs): potential, mechanisms of resistance, and strategies for reinvigorating T cell responsiveness when resistance is acquired[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23: 64.
- [38] LI C, TEIXEIRA A F, ZHU H J, et al. Cancer associated-fibroblast-derived exosomes in cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20: 154.
- [39] PENG Z, TONG Z, REN Z, et al. Cancer-associated fibroblasts and its derived exosomes: a new perspective for reshaping the tumor micro-environment[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 66.
- [40] LISI L, LACAL P M, MARTIRE M, et al. Clinical experience with CTLA-4 blockade for cancer immunotherapy: from the monospecific monoclonal antibody ipilimumab to probodies and bispecific molecules targeting the tumor micro-environment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 105997.
- [41] JUNE C H, O'CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359: 1361-1365.
- [42] KESHAVARZ A, SALEHI A, KHOSRAVI S, et al. Recent findings on chimeric antigen receptor (CAR)-engineered immune cell therapy in solid tumors and hematological malignancies [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 482.
- [43] NING J, WANG Y, TAO Z. The complex role of immune cells in antigen presentation and regulation of T-cell responses in hepatocellular carcinoma: progress, challenges, and future directions[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1483834.
- [44] YU J, GREEN M D, LI S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination [J]. *Nat Med*, 2021, 27: 152-164.
- [45] SMITH E L, MAILANKODY (下转第 1728 页)