

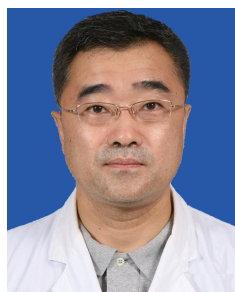
DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.001

T 淋巴细胞归巢：实体肿瘤过继性细胞治疗的关键因素

谭思怡, 孟凡岩, 刘宝瑞 (南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心 暨 南京大学 临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)



孟凡岩 副研究员、硕士生导师, 曾在美国 Karmanos 癌症研究所进行博士后研究工作, 任江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会委员。主要从事肿瘤免疫相关的基础与临床研究, 主持国家自然科学基金面上项目 3 项及“十三五南京市卫生青年人才培养工程”等省市级科研基金项目 6 项, 参与国家自然科学基金重点项目、国家重点研发计划等多个项目。获得已授权专利 2 项。参编中英文专著各 1 部, 为英文专著所写章节的通信作者。任 *Cytotherapy* 等英文学术期刊的特约审稿人。发表 SCI 论文等共计 30 余篇, 其中以第一作者身份在 *Adv Funct Mater*、*Nat Commun* 和 *Cancer Res* 杂志发表论文 4 篇。



刘宝瑞 主任医师、教授、博士生导师, 美国 MD、Anderson Cancer Center 博士后, 南京大学医学院附属鼓楼医院副院长、肿瘤中心主任, 南京大学临床肿瘤研究所所长; 中国医师奖获得者、全国医药卫生系统先进个人、江苏省有突出贡献专家。兼任中国抗癌协会肿瘤整合分会副主委、江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗分会主委、中国老年医学学会肿瘤分会副会长等职。主要从事消化系统肿瘤的个体化药物治疗及靶向免疫治疗, 主持科技部重大专项、国家自然科学基金项目 9 项 (含国际合作研究重大项目和重点项目各 1 项)。获国家发明专利 10 项, 获中华医学科技二、三等奖和教育部科技进步二等奖等多个奖项。主编《临床肿瘤学》等学术专著 5 部, 以第一或通信作者身份发表 SCI 论文 183 篇。

[摘要] 近年来, 肿瘤免疫治疗迅速发展, 其中以 T 淋巴细胞(T 细胞)为主体的过继细胞治疗在临床上取得了一定的疗效, 成为最具潜力的免疫治疗方法之一。T 细胞归巢主要包括滚动、黏附、外渗和趋化等一系列过程。然而, 在实体瘤中存在物理屏障、趋化因子不匹配、血管异常、免疫抑制微环境等因素限制了过继性细胞治疗的疗效。通过改善细胞表面的趋化因子受体、嵌插靶向肽、改进给药方式以及采用联合放疗、免疫检查点阻断剂、肿瘤疫苗、双特异性抗体等治疗方法, 可进一步改善 T 细胞的归巢能力。本文主要对 T 细胞归巢过程、T 细胞靶向肿瘤部位的影响因素以及相关治疗策略做总结与展望。

[关键词] 实体瘤; T 淋巴细胞归巢; 趋化因子; 过继性细胞治疗

[中图分类号] R730.51; R730.58 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)02-0103-06

T lymphocyte homing: a critical factor of adoptive cell therapy for solid tumors

TAN Siyi, MENG Fanyan, LIU Baorui (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] In recent years, tumor immunotherapy has developed rapidly, among which T-cell-based adoptive cell therapy has achieved certain clinical effect and become one of the most potential immunotherapeutics. T cell infiltration mainly includes rolling, adhesion, extravasation and chemotaxis etc. However, there are physical barriers, chemokine mismatch, vascular abnormalities, immunosuppressive microenvironment and other factors that limit the efficacy of adoptive cell therapy. The homing ability of T cells can be further improved by optimizing the chemokine receptor on the cell surface, inserting targeted peptide, improving the way of

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81872146); 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20191114); 南京市卫生青年人才培养工程资助项目(No. QRX17038)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81872146), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20191114), and the Youth Talent Cultivation Project for Health System in Nanjing City (No. QRX17038)

[作者简介] 谭思怡(1992-), 女, 硕士, 主要从事肿瘤个体化治疗及精准放疗相关研究, E-mail: tansiyinju@163.com

[通信作者] 刘宝瑞(LIU Baorui, corresponding author), E-mail: baoruilu@nju.edu.cn; 孟凡岩(MENG Fanyan, co-corresponding author), E-mail: fanyanmeng@hotmail.com

administration, and adopting combined treatment of radiotherapy, immune checkpoint blocker, tumor vaccine and bispecific antibody, etc. This review mainly summarizes the process of T cell infiltration, the influencing factors of T cell targeting tumor site and the relevant treatment strategies, as well as gives a prospection for future research.

[Key words] solid tumor; T-lymphocyte homing; chemokines; adoptive cell therapy

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(2): 103-108. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.02.001]

近年来,肿瘤免疫治疗发展迅速,其中过继性细胞治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)、免疫检查点阻断疗法、肿瘤疫苗以及双特异性抗体等治疗方法均取得了一定的临床疗效。然而在实体瘤发展过程中,实体肿瘤组织的物理屏障、趋化因子分泌量减少、黏附分子表达水平下降、血管异常和内皮细胞无能以及肿瘤微环境中存在大量免疫抑制细胞、免疫抑制分子等因素阻碍了T淋巴细胞(T细胞)归巢,限制了肿瘤免疫治疗的疗效^[1]。既往研究^[2]表明,肿瘤浸润T淋巴细胞(tumor-infiltrating T lymphocyte, TIL)与临床预后呈正相关。在过继性细胞治疗中,回输的T细胞中仅有1%~2%真正浸润到肿瘤组织中^[3]。活化的T细胞不能有效靶向穿透到肿瘤实质,成为限制过继性细胞治疗发挥有效抗肿瘤作用的关键因素。

1 T细胞归巢的过程

T细胞在抗肿瘤的免疫反应中发挥着重要作用。肿瘤抗原被抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)提呈在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子上,并被同源性T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)识别,激活内源性T细胞。T淋巴细胞归巢是指血液中的淋巴细胞选择性的穿透毛细血管后高内皮微静脉定向迁移进入肿瘤组织的过程。T细胞从外周循环系统向肿瘤组织的归巢包含滚动、黏附、迁移等一系列复杂过程。受抗原刺激后,原始淋巴细胞活化成为效应T细胞,效应T细胞表面的归巢分子表达增加、穿透分子表达减少。在L-选择素、P-选择素和E-选择素等的介导下,选择素依赖的T细胞与内皮细胞接触,促进T细胞在内皮细胞上黏附和滚动,从而触发T细胞表面趋化因子受体的表达。趋化因子(CXCL9、CXCL10)与T细胞上的同源G蛋白偶联受体(CXCR3/CCR5等)结合,诱导细胞内信号通路级联反应,从而导致与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)结合的淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function associated antigen, LFA)和与血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)结合的整合素家族的

晚期抗原4(late antigen-4, VLA-4)的表达和激活。整合素与黏附分子受体结合,T细胞在趋化梯度作用下进入血管外基质,T细胞完成归巢过程^[2-6]。

2 影响T细胞归巢的因素

2.1 趋化因子与其配体的不匹配

趋化因子属于具有趋化功能的信号蛋白,通过与其同源受体结合来指导细胞的运输和迁移。然而在实体瘤中,活化的T细胞表面趋化因子受体的表达并不总是与肿瘤部位的同源趋化因子表达相匹配^[7-8]。在大多数实体瘤中,趋化因子表达下调,如结肠癌不表达CCL2、CCL4和CCL5^[4]。在部分实体肿瘤中,抑制性趋化因子表达上调,如卵巢癌肿瘤组织局部缺氧诱导因子1促进免疫抑制CXCL12表达,从而促进肿瘤生长^[9]。因此,趋化因子配体在肿瘤中的表达与肿瘤微环境中TIL的存在密切相关。在肿瘤免疫治疗中,调节趋化因子及其配体的表达可以增加T细胞归巢,增强抗肿瘤效果。

2.2 血管异常及其内皮细胞无能

血管由内衬血管壁的内皮细胞层和血管周细胞(亦称壁细胞)组成^[10]。一方面,在肿瘤组织中,周细胞会缺失或者变得松散,导致肿瘤血管比正常血管更容易渗漏,而不规则血流导致T细胞黏附率降低,迁移至肿瘤部位的能力减弱。既往研究^[11]报道,抗血管生成治疗通过促进周细胞募集使肿瘤血管正常化,从而促进CD8⁺T细胞的浸润。肿瘤血管内皮细胞亦可阻碍T细胞有效迁移至肿瘤部位。内皮细胞表达的半乳糖酸-1抑制T细胞在内皮细胞间的迁移^[12]。内皮细胞亦可下调ICAM-1和VCAM-1表达,导致效应T淋巴细胞无法穿过内皮细胞到达肿瘤部位^[13]。另一方面,肿瘤血管生成涉及多种生长因子,其中最重要的是VEGF家族。VEGF可以下调或抑制黏附分子(ICAM-1、VCAM-1和CD34)表达,从而抑制T细胞与内皮细胞的黏附,亦称内皮细胞无能^[5]。靶向VEGF/VEGFR不仅能抑制新生血管的生长,还可以使血管系统正常化,增加肿瘤微环境中T细胞的浸润。肿瘤来源的VEGF、IL-10和前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)协同诱导肿瘤血管内皮细胞Fas配体(Fas ligand, FasL)表达,诱导T细胞死亡,从而间接降低T细

胞浸润, 而在正常脉管系统中没有 FasL 表达^[14]。总之, 肿瘤能制造细胞屏障和分子屏障来阻碍 T 细胞高效进入肿瘤内部, 理解这些过程中潜在的机制有利于开发新的抗肿瘤治疗方法。

2.3 肿瘤免疫抑制微环境

伴随着肿瘤的发生发展, 肿瘤部位的大多数肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 都表现出活跃的表型, 分泌胶原蛋白沉积于血管周围, 促进肿瘤基质致密屏障结构的形成, 阻碍 T 细胞向肿瘤部位运输^[3]。肿瘤微环境中亦存在的大量免疫抑制细胞 (MDSC、肿瘤相关巨噬细胞、调节性 T 细胞), 微环境中部分细胞还会通过分泌具有免疫抑制性的细胞因子 (IL-10、TGF- β 和 VEGF 等) 和表达免疫抑制性分子 (如 PD-1、CTLA-4、T 细胞免疫球蛋白、TIM-3、LAG3 等) 阻碍 T 淋巴细胞浸润, 负性调控抗肿瘤免疫应答^[15-16]。MDSC 产生的活性氮物质 (reactive nitrogen species, RNS) 亦可导致 TCR 复合物的降解, 从而降低 T 细胞反应^[17]。乙酰肝素酶 (heparanase, HPSE) 可降解肿瘤基质的主要成分硫酸乙酰肝素蛋白聚糖, CARUANA 等^[18]发现, 体外培养的 T 细胞缺乏 HPSE 的表达, 该团队改造了 CAR-T 细胞以表达 HPSE, 显示出超强的基质降解能力, 从而促进了 T 细胞的浸润和抗肿瘤活性。因而, 深入探讨解除肿瘤组织局部免疫抑制微环境的具体措施, 可进一步提高肿瘤免疫治疗的疗效。

3 增强实体肿瘤 T 细胞归巢的策略

3.1 促进 T 细胞表面趋化因子受体的表达

由于活化的 T 细胞表面趋化因子受体与肿瘤部位同源趋化因子不匹配, 故可以考虑诱导或增强 T 细胞表面匹配的趋化因子受体表达。例如, CXCR2 配体在人类肝细胞癌的肿瘤组织和细胞系中呈现相对高的表达水平, 然而人外周 T 细胞和肝癌浸润性 T 细胞均缺乏 CXCR2 的表达。表达 CXCR2 的 CAR-T 细胞的细胞毒性不变, 但在体外的迁移能力却显著提高。在异种移植肿瘤模型中, CAR-T 细胞表达 CXCR2 可以显著促进过继细胞归巢, 增强抗肿瘤作用^[19]。日本的科学家团队通过将 IL-17 以及 CCL19 基因转入 CAR-T 细胞制备出能够有效杀伤肿瘤的“超级 CAR-T 细胞”, 这种超级 CAR-T 细胞能够有效招募 T 细胞和 DC, 让荷瘤小鼠几乎 100% 存活^[20]。表达 CCL5 和 GD2 的 CAR-T 细胞的溶瘤腺病毒载体可有效控制小鼠成神经细胞瘤的进展, 同时改善 CAR-T 细胞的浸润^[21]。表达 NKG2D 的 CAR-T 细胞能够以 CXCR3 依赖的方式在肿

瘤部位招募和激活内源性抗原特异性 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞, 从而实现对 ID8 卵巢癌细胞的抑制^[22]。总之, 可以通过基因修饰技术改造 T 细胞表达特定的趋化因子, 增强 T 细胞归巢能力并改善其抗肿瘤作用。

3.2 放射治疗

局部放射治疗可在多个方面促进 T 细胞的浸润和功能。放疗通过介导 DNA 损伤诱导肿瘤细胞凋亡和坏死, 释放肿瘤抗原, 产生原位疫苗效应, 促进免疫识别; 放疗可产生多种趋化因子、细胞因子、黏附分子, 有助于效应 T 细胞迁移至肿瘤组织发挥免疫效应, 使“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”^[23]。放疗可诱导肿瘤局部的趋化因子表达增加, 如 CXCL9、CXCL10、CXCL16 和 CCL5, 促进 T 细胞迁移^[24]。动物模型的局部放射治疗导致肿瘤局部形成炎性微环境、血管正常化, 血管表面 E-选择素、P-选择素及黏附分子 VCAM-1、ICAM-1 的表达上调, 诱导更多的效应 T 细胞趋化至肿瘤部位^[25-27]。过继细胞治疗联合局部放疗可增强抗肿瘤效果。临床前研究^[28]表明, 利用亚治疗剂量的局部放疗联合 chNKG2D T 细胞治疗可促进 CAR-T 细胞向肿瘤部位的迁移, 证明了 CAR-T 疗法与放疗联合使用的有效性和协同性。然而, 放射治疗会增加肿瘤微环境中 PD-1 及 PD-L1 的表达, 因此, 采用 PD-1/PD-L1 阻断剂联合放疗对于抗肿瘤治疗是必要的。在肿瘤的综合治疗中, 放疗可以创造有利于 T 细胞归巢的肿瘤局部微环境。

3.3 免疫检查点阻断疗法

免疫检查点阻断疗法使药物特异性结合 T 细胞的免疫检查点, 从而阻断抑制性信号的传递, 使 T 细胞重新激活。免疫检查点主要包括 CTLA-4、PD-1 及 PD-L1。在正常的稳态中, 这些抑制分子参与生命活动以防止过度的炎症和自身免疫。然而, 在肿瘤微环境中, 这些分子过表达并促进免疫耐受。阻断这些分子可以恢复抗肿瘤免疫, 提高患者的生存率^[29-30]。在肿瘤微环境中, TIL 表面的 PD-1 表达上调, 抑制 T 细胞功能。临床前实验^[31]表明, PD-1 阻断剂可能通过促进转移 T 细胞的增殖来增加肿瘤微环境中的 IFN- γ 水平, 从而改善 CXCL9 和 CXCL10 依赖性 T 细胞的转运。在黑色素瘤小鼠模型中, 在肿瘤疫苗的基础上联合 PD-1 和 CTLA-4 阻断剂可增加 B16 黑色素瘤细胞移植瘤内的浸润性 T 细胞, 促进其分泌 IFN- γ , 并减少调节性 T 细胞和髓样细胞, 提高抗肿瘤效果^[32]。目前, 免疫检查点阻断剂主要以与放疗、过继细胞治疗、肿瘤疫苗联合的方式使用, 增强 T 细胞功能, 从而

进一步增强淋巴细胞的浸润和归巢。

3.4 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗能够利用肿瘤细胞或肿瘤抗原物质诱导机体的特异性免疫反应, 增强机体的抗肿瘤能力, 主要包括肽疫苗、DNA疫苗、RNA疫苗^[33]。LU等^[34]发现, 在乳腺癌模型中, 将人脐静脉内皮细胞疫苗与低剂量多西他赛联用, 接受治疗的小鼠肿瘤组织中CD8⁺T细胞浸润明显增强。宾夕法尼亚大学佩尔曼医学院的研究团队^[35]发现, MEDI0457 DNA疫苗可以提高局部晚期HPV相关头颈部鳞癌患者中HPV相关的特异性CD8⁺T细胞的数量及其免疫杀伤能力, 并且安全性良好, 该疫苗联合PD-1治疗显著延长了肿瘤患者的无病生存期。MA等^[36]设计了一种两亲疫苗, 该疫苗由两部分组成, 一端能激活T细胞的肿瘤抗原, 另一端则能与血液中的白蛋白结合, 中间由脂类物质连接, 可提高肿瘤局部的CAR-T细胞数量近200倍, 多种抗肿瘤功能提升5~10倍。这些研究表明, 肿瘤疫苗能显著提高T细胞的归巢能力, 且联合治疗效果更好。

3.5 双特异性抗体

双特异性单链抗体, 亦称双特异性T细胞衔接器(bispecific T cell engagers, BiTE), 其具有2个抗原结合部位, 其中一段能特异性结合细胞表面的肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA), 另一段则通过CD3 β 亚基与T细胞结合, 促进T细胞靶向肿瘤, 进一步使T细胞活化、增殖并杀伤肿瘤细胞^[37]。LI等^[38]在小鼠模型中验证: BiTE anti-HER2/CD3抗体不仅富集了肿瘤内CD8⁺T细胞, 而且增强了CD8⁺T细胞的活化。在给药2 h后, 瘤内CXCL-9和CXCL-11表达显著上调; 给药第7天, 循环CXCR3⁺CD8⁺T细胞的比例从最初的约30%增加到80%, 且一直维持到第21天。临床前模型表明, 针对EpCAM阳性肿瘤细胞以及EGFR阳性的TCR-T细胞的抗EpCAM+抗EGFR BiTE可以增加工程化T细胞的肿瘤内浸润, 且延长生存期^[39]。许多BiTE已在临床试验中进行了测试, 包括抗EpCAM(NCT00836654)、抗HER2(NCT00522457)和抗MRD(NCT00560794)的BiTE^[40]。以上研究证实, BiTE可以有效提高T细胞的浸润能力, 促进T细胞归巢, 是未来免疫治疗发展的方向。

3.6 瘤内给药

过继细胞治疗的靶抗原多为肿瘤相关抗原, 不仅在肿瘤组织中高表达, 且在正常组织中亦有不同程度的表达, 全身静脉给药, 不仅过继细胞归巢不佳, 还存在严重的脱靶效应^[41]。临床前研究^[42]发

现, 瘤内局部注射瞬时表达IL-2的特异性工程化细胞CD8⁺T, 结果显示, 原位肿瘤完全消退, 远隔肿瘤亦完全消退, 提示瘤内注射过继细胞, 提高了病灶局部过继细胞浓度, 且诱导了全身免疫反应, 增强了抗肿瘤效果。恶性黑色素瘤模型显示, 瘤内局部注射凝胶包裹的IL-12复合物, 可显著控制原位肿瘤及远位肿瘤的生长, 且肿瘤局部自然杀伤细胞及CD8⁺T细胞浸润显著增加^[43]。总之, 瘤内给药不仅可以提高药物在病灶局部的浓度, 引起全身免疫反应, 也可以减少脱靶效应。

3.7 细胞表面修饰肿瘤穿透肽

肿瘤穿透肽(tumor penetrating peptide, TPP)是一类由9个氨基酸残基组成的环肽, 可以促进小分子药物、抗体、纳米微球和治疗性病毒等药物渗透进肿瘤组织内部。肿瘤穿透肽iRGD具有RGD域和CendR基序。RGD序列已被证实与肿瘤血管内皮细胞和各种肿瘤细胞中广泛表达的整合素 $\alpha v\beta 3$ 或 $\alpha v\beta 5$ 结合, 然后通过细胞表面相关蛋白酶进行蛋白质裂解, 暴露出CendR基序。该裂解而截短的肽失去了对整合素的亲和力, 并与神经肽-1(neuropilin-1, NRP-1)结合, 从而触发与之结合或与之共同传递的化合物的渗透。笔者课题组利用iRGD和DSPE-PEG-Mal反应制备出iRGD细胞膜插件DSPE-PEG-iRGD, 将其修饰在T细胞表面, 可以有效地促进T细胞在肿瘤组织的归巢, 联合PD-1敲除技术可以显著地抑制肿瘤生长^[44]。

4 结 语

免疫治疗是当今肿瘤治疗的重要手段, T细胞高效归巢至肿瘤组织是过继性细胞治疗成功的关键一步。由于实体肿瘤没有明确的解剖结构, 且高度异质性和肿瘤微环境的复杂性, 因此T细胞归巢相关机制探索及解决策略存在困难。目前认为, 趋化因子的不匹配、血管异常、内皮细胞无能、肿瘤局部抑制微环境等是阻碍T细胞高效归巢的主要因素。虽然过继细胞治疗、放射治疗、免疫检查点阻断疗法、肿瘤疫苗和双特异性抗体等免疫治疗方法已在各方面证实可以提高T细胞浸润, 但从T细胞归巢的阻碍因素多样性考虑, 各种免疫疗法联合效果可能会更佳。目前已有采用过继细胞治疗联合一种或两种免疫疗法的综合治疗的先例, 其效果相对于单一免疫疗法效果更好。那么, 是否联合的免疫疗法种类越多, 疗效越好? 免疫疗法的联合如何选择, 其不良反应是否可控? 目前, 已在临床上探索各种免疫疗法的联合使用, 期望未来有更多、更进一步的临床试验加以验证, 造福肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] TIAN Y G, LI Y L, SHAO Y P, et al. Gene modification strategies for next-generation CAR T cells against solid cancers[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 54 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236186/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00890-6.
- [2] SLANEY C Y, KERSHAW M H, DARCY P K. Trafficking of T cells into tumors[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24): 7168-7174. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2458.
- [3] VIGNALI D, KALLIKOURDIS M. Improving homing in T cell therapy[J/OL]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 36: 107-116 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28690108/>. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2017.06.009.
- [4] PESKE J D, WOODS A B, ENGELHARD V H. Control of CD8 T-cell infiltration into tumors by vasculature and micro-environment[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 263-307 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4638417/>. DOI: 10.1016/bs.acr.2015.05.001.
- [5] SACKSTEIN R, SCHATTON T, BARTHEL S R. T-lymphocyte homing: an underappreciated yet critical hurdle for successful cancer immunotherapy[J/OL]. *Lab Invest*, 2017, 97(6): 669-697 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446300/>. DOI: 10.1038/labinvest.2017.25.
- [6] CHHEDA Z S, SHARMA R K, JALA V R, et al. Chemoattractant receptors BLT1 and CXCR3 regulate antitumor immunity by facilitating CD8⁺ T cell migration into tumors[J]. *J Immunol*, 2016, 197(5): 2016-2026. DOI: 10.4049/jimmunol.1502376.
- [7] BAGLEY S J, O'ROURKE D M. Clinical investigation of CAR T cells for solid tumors: Lessons learned and future directions[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2020, 205: 107419 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31629009/>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107419.
- [8] KOHLI K, PILLARISETTY V G, KIM T S. Key chemokines direct migration of immune cells in solid tumors[J/OL]. *Cancer Gene Ther*, 2021, Online ahead of print [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33603130/>. DOI: 10.1038/s41417-021-00303-x.
- [9] KRYCZEK I, LANGE A, MOTTRAM P, et al. CXCL12 and vascular endothelial growth factor synergistically induce neoangiogenesis in human ovarian cancers[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 465-472. DOI: 10.4049/jimmunol.1502376.
- [10] DANGAJ D, BRUAND M, GRIMM A J, et al. Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T cell engraftment and immune attack in solid tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 885-900.e10 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6961655/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.004.
- [11] RAZA A, FRANKLIN M J, DUDEK A Z. Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(8): 593-598. DOI: 10.1002/ajh.21745.
- [12] AGER A, WATSON H A, WEHENKEL S C, et al. Homing to solid cancers: a vascular checkpoint in adoptive cell therapy using CAR T-cells[J/OL]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(2): 377-385 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264496/>. DOI: 10.1042/BST20150254.
- [13] HE J L, BAUM L G. Endothelial cell expression of galectin-1 induced by prostate cancer cells inhibits T-cell transendothelial migration[J]. *Lab Invest*, 2006, 86(6): 578-590. DOI: 10.1038/labinvest.3700420.
- [14] MOTZ G T, SANTORO S P, WANG L P, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J/OL]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607-615 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4060245/>. DOI: 10.1038/nm.3541.
- [15] YANG J, YAN J, LIU B R. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 978 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943566/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00978.
- [16] GASSER S, LIM L H K, CHEUNG F S G. The role of the tumour microenvironment in immunotherapy[J/OL]. *Endocr - Relat Cancer*, 2017, 24(12): T283-T295 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754821/>. DOI: 10.1530/ERC-17-0146.
- [17] NAGARAJ S, GUPTA K, PISAREV V, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8⁺ T cell tolerance in cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2007, 13(7): 828-835 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2135607/>. DOI: 10.1038/nm1609.
- [18] CARUANA I, SAVOLDO B, HOYOS V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirectioned T lymphocytes[J/OL]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425589/>. DOI: 10.1038/nm.3833.
- [19] LIU G N, RUI W, ZHENG H L, et al. CXCR2-modified CAR-T cells have enhanced trafficking ability that improves treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(5): 712-724. DOI: 10.1002/eji.201948457.
- [20] ADACHI K, KANO Y, NAGAI T, et al. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4): 346-351. DOI: 10.1038/nbt.4086.
- [21] NISHIO N, DIACONU I, LIU H, et al. Armed oncolytic virus enhances immune functions of chimeric antigen receptor-modified T cells in solid tumors[J/OL]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5195-5205 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167556/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0697.
- [22] SPEAR P, BARBER A, SENTMAN C L. Collaboration of chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells and host T cells for optimal elimination of established ovarian tumors[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(4): e23564 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654581/>. DOI: 10.4161/onci.23564.
- [23] MCLAUGHLIN M, PATIN E C, PEDERSEN M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 203-217. DOI: 10.1038/s41568-020-0246-1.
- [24] ARINA A, CORRALES L, BRONTE V. Enhancing T cell therapy by overcoming the immunosuppressive tumor micro-environment[J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(1): 54-63. DOI:

- 10.1016/j.smim.2016.01.002.
- [25] LUGADE A A, MORAN J P, GERBER S A, et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor[J]. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7516-7523. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7516.
- [26] LUGADE A A, SORENSEN E W, GERBER S A, et al. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2008, 180(5): 3132-3139. DOI: 10.4049/jimmunol.180.5.3132.
- [27] KLUG F, PRAKASH H, HUBER P E, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(5): 589-602. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.09.014.
- [28] WEISS T, WELLER M, GUCKENBERGER M, et al. NKG2D-based CAR T cells and radiotherapy exert synergistic efficacy in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4): 1031-1043. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1788.
- [29] DENG L F, LIANG H, BURNETTE B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J/OL]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687-695 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904601/>. DOI: 10.1172/JCI67313.
- [30] BOURKE J M, O'SULLIVAN M, KHATTAK M A. Management of adverse events related to new cancer immunotherapy (immune checkpoint inhibitors)[J]. *Med J Aust*, 2016, 205(9): 418-424. DOI: 10.5694/mja16.00586.
- [31] PENG W Y, LIU C W, XU C Y, et al. PD-1 blockade enhances T-cell migration to tumors by elevating IFN- γ inducible chemokines[J/OL]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5209-5218 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476734/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1187.
- [32] CURRAN M A, MONTALVO W, YAGITA H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(9): 4275-4280 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840093/>. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
- [33] MELIEF C J M, VAN HALL T, ARENS R, et al. Therapeutic cancer vaccines[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3401-3412. DOI: 10.1172/jci80009.
- [34] LU M Y, YAO Q S, LIU H, et al. Combination of human umbilical vein endothelial cell vaccine and docetaxel generates synergistic anti-breast cancer effects[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(7): 464-471. DOI: 10.1089/cbr.2018.2721.
- [35] AGGARWAL C, COHEN R B, MORROW M P, et al. Immunotherapy targeting HPV16/18 generates potent immune responses in HPV-associated head and neck cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 110-124 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320307/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1763.
- [36] MA L Y, DICHWALKAR T, CHANG J Y H, et al. Enhanced CAR-T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor[J/OL]. *Science*, 2019, 365(6449): 162-168 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6800571/>. DOI: 10.1126/science.aav8692.
- [37] KLINGER M, BENJAMIN J, KISCHEL R, et al. Harnessing T cells to fight cancer with BiTE[®] antibody constructs--past developments and future directions[J]. *Immunol Rev*, 2016, 270(1): 193-208. DOI: 10.1111/imr.12393.
- [38] LI J, YBARRA R, MAK J, et al. IFN γ -induced chemokines are required for CXCR3-mediated T-cell recruitment and antitumor efficacy of anti-HER2/CD3 bispecific antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6447-6458. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1139.
- [39] KOBOLD S, STEFFEN J, CHALOUPEKA M, et al. Selective bispecific T cell recruiting antibody and antitumor activity of adoptive T cell transfer[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1): 364 [2021-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424197/>. DOI: 10.1093/jnci/dju364.
- [40] ZHANG J, ENDRES S, KOBOLD S. Enhancing tumor T cell infiltration to enable cancer immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(3): 201-213. DOI: 10.2217/imt-2018-0111.
- [41] HONG W X, HAEBE S, LEE A S, et al. Intratumoral immunotherapy for early-stage solid tumors[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3091-3099 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439755/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3642.
- [42] ETXEBERRIA I, BOLAÑOS E, QUETGLAS J I, et al. Intratumor adoptive transfer of IL-12 mRNA transiently engineered antitumor CD8⁺T cells[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(6): 613-629. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.10.006.
- [43] HWANG M P, FECEK R J, QIN T Y, et al. Single injection of IL-12 coacervate as an effective therapy against B16-F10 melanoma in mice[J/OL]. *J Control Release*, 2020, 318: 270-278 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7045464/>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.035.
- [44] DING N Q, ZOU Z Y, SHA H Z, et al. iRGD synergizes with PD-1 knockout immunotherapy by enhancing lymphocyte infiltration in gastric cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1336 [2021-03-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6430780/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09296-6.

[收稿日期] 2020-09-04

[修回日期] 2021-02-23

[本文编辑] 黄静怡