

本文引用:王瑶,李铁鹏,何美颖,等.肿瘤免疫检查点抑制剂联合过继性细胞免疫治疗研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(10):988-991. DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.017.

【综述】

## 肿瘤免疫检查点抑制剂联合过继性细胞免疫治疗研究进展

王瑶<sup>1,2</sup>, 李铁鹏<sup>1</sup>, 何美颖<sup>1</sup>, 高全立<sup>1</sup>

(1. 郑州大学附属肿瘤医院暨河南省肿瘤医院免疫治疗科,河南 郑州 450008;2. 新乡医学院基础医学院,河南 新乡 453003)

**摘要:** 免疫检查点抑制剂的应用为肿瘤临床治疗提供了新方法,然而,仍有大量患者难以从免疫检查点抑制剂治疗中获益。在免疫检查点抑制剂的基础上探索新的联合治疗方案是当前肿瘤治疗的一大热点,其中,过继性细胞免疫治疗是联合免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的重要选择。本文对肿瘤免疫检查点抑制剂联合过继性细胞免疫治疗的最新研究进展进行综述。

**关键词:** 肿瘤免疫治疗;免疫检查点抑制剂;过继性细胞免疫治疗

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2022)10-0988-04

### Research progress of tumor immune checkpoint inhibitor combined with adoptive cellular immunotherapy

WANG Yao<sup>1,2</sup>, LI Tiepeng<sup>1</sup>, HE Meijie<sup>1</sup>, GAO Quanli<sup>1</sup>

(1. Department of Immunotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, Henan Province, China; 2. Basic Medical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

**Abstract:** The application of immune checkpoint inhibitor provides a new method for tumor clinical treatment, however, a large number of patients still struggle to benefit from immune checkpoint inhibitor therapy. Exploring new combination therapy options based on immune checkpoint inhibitors is a hot spot in current tumor therapy. Among them, adoptive cellular immunotherapy is an important option for the treatment of tumors in combination with immune checkpoint inhibitors. This article reviews the latest research progress of immune checkpoint inhibitors combined with adoptive cellular immunotherapy for tumors.

**Key words:** tumor immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; adoptive cellular immunotherapy

肿瘤免疫治疗是通过调控免疫系统激活抗肿瘤免疫反应来识别和攻击癌细胞的方法<sup>[1]</sup>。2013年美国 *Science* 杂志将肿瘤免疫治疗评选为年度十大科学突破<sup>[2]</sup>。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 和过继性细胞免疫治疗 (adoptive cellular immunotherapy, ACI) 均属于肿瘤免疫治疗,近年来 ICIs 和 ACI 发展迅速,极大改变了肿瘤治疗的现状。

免疫检查点是维持免疫稳态和预防自身免疫的重要免疫调节因子。正常情况下,免疫检查点允许免疫系统对感染和恶性肿瘤作出反应,同时也可作为免疫细胞过度活化的“刹车”,避免免疫系统对正

常组织造成损伤和破坏。然而,一些免疫检查点如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1) 和程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 等,在肿瘤微环境中表达明显上调,与相关配体或受体结合后,可介导免疫抑制通路的异常活化,使肿瘤细胞免受免疫细胞的监视,促进肿瘤细胞增殖和疾病进展<sup>[3]</sup>。ICIs 可阻断免疫检查点与相关配体或受体间的相互作用,调节自体免疫反应从而发挥抗肿瘤作用,这为肿瘤患者带来了希望。但是,单独采用 ICIs 治疗肿瘤患者疗效有限<sup>[4]</sup>,部分原因在于其依赖预先存在的内源性抗肿瘤免疫,因此,需要注意患者自身的免疫能力<sup>[5]</sup>。实际上,很大一部分肿瘤患者存在免疫缺陷或免疫力低下<sup>[6]</sup>。因此,在 ICIs 基础上探索新的联合治疗方案是当前肿瘤治疗的一大热点。

ACI 具有抑制、杀伤肿瘤细胞和辅助免疫调节的作用<sup>[7]</sup>, ACI 是将机体的免疫活性细胞在体外进行基因修饰或诱导筛选,使免疫活性细胞具有肿瘤杀伤活性后再扩增到一定的数量后,回输至患者体

DOI:10.7683/xyxyxb.2022.10.017

收稿日期:2021-08-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81902902);河南省医学科技攻关基金资助项目(编号:SBGJ202002027);河南省重点研发与推广专项基金资助项目(编号:212102310750,222102310050)。

作者简介:王瑶(1989-),女,河南商丘人,硕士研究生在读,主管技师,主要从事恶性肿瘤免疫治疗方向的基础研究。

通信作者:高全立(1969-),男,河南南阳人,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事恶性肿瘤免疫治疗方向的基础研究;E-mail: gaoquanli@aliyun.com。

内。目前,依据 ACI 回输的细胞是否具有肿瘤靶向性,分为肿瘤特异性细胞治疗和肿瘤非特异性细胞治疗<sup>[8]</sup>。本文就 ICI 联合 ACI 治疗肿瘤的最新研究进展进行综述,以期为临床肿瘤的治疗提供新的方法。

## 1 ICI 联合肿瘤特异性细胞治疗

肿瘤特异性细胞治疗是对肿瘤细胞具有靶向杀伤作用的细胞治疗,以基因工程 T 淋巴细胞和肿瘤浸润 T 淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 为主。其中基因工程 T 淋巴细胞治疗包括嵌合抗原受体修饰 T 细胞 (chimeric antigen receptor modified T cell, CAR-T) 和 T 细胞受体工程 T 细胞 (T cell receptor-engineered T cell, TCR-T)。ICI 对肿瘤治疗的疗效依赖于肿瘤特异性细胞的存在,而肿瘤特异性细胞的抗肿瘤活性受肿瘤微环境中免疫抑制途径的影响<sup>[9]</sup>。因此,ICI 联合肿瘤特异性细胞治疗可增加治疗应答率。

**1.1 ICI 联合 CAR-T** 不依赖于主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 限制性的方式发挥抗肿瘤活性的 CAR-T 在治疗血液系统恶性肿瘤中展现出强大的抗肿瘤疗效,但复发率仍然较高,且在实体瘤中疗效相对逊色<sup>[10-11]</sup>。研究发现,在制备 CAR-T 时,患者自身 T 细胞上 PD-1 的表达水平会影响所制备 CAR-T 的杀伤功能<sup>[12]</sup>。此外,免疫抑制性环境也会影响 CAR-T 的疗效<sup>[9]</sup>。早期动物实验显示,抗 PD-1 抗体联合 CAR-T 可使小鼠肿瘤微环境中骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 的百分比显著下降<sup>[13]</sup>。在临床治疗中,使用 CAR-T 治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 患者,若病情进展后给予抗 PD-1 抗体治疗,可使病情得到缓解<sup>[14]</sup>。抗 PD-1 抗体联合 CAR-T 在治疗实体肿瘤的 I 期临床试验中也取得了令人瞩目的治疗效果<sup>[15]</sup>。这提示 PD-1/PD-L1 通路在 CAR-T 治疗中可能发挥关键作用。鉴于全身应用 ICI 有可能会产生严重的免疫相关不良反应<sup>[16]</sup>。RAFIQ 等<sup>[17]</sup>通过对 CAR-T 进行基因改造,使 CAR-T 具有旁分泌和自分泌抗 PD-1 抗体单链可变片段 (single chain fragment variable, scFv) 的能力,结果发现,经基因改造的 CAR-T 与 CAR-T 联合抗 PD-1 抗体疗效相似甚至更好;但是,这种方法需要对 CAR-T 进行基因改造,且 PD-1 ScFv 分泌很难控制,因此其有效性和安全性需要更多的验证。

**1.2 ICI 联合 TCR-T** T 细胞通过 T 细胞表面受体 (T cell receptor, TCR) 特异性识别靶细胞表面相

应的抗原肽-MHC 分子复合物,从而发挥免疫效应。但靶抗原特异性的 T 细胞含量较低,且对相应抗原的亲合力存在差异。为克服这些障碍,TCR-T 技术应运而生,且取得了十分显著的临床疗效<sup>[18-19]</sup>。体外实验发现,淋巴细胞活化因子-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 和 PD-1 的双重阻断可以有效地增加 NY-ESO-1 特异性 T 细胞的比例和细胞因子的产生,这表明通过靶向这些抑制性受体, NY-ESO-1 特异性 T 细胞的抗肿瘤功能可能得到改善,从而产生更好的临床疗效<sup>[20]</sup>。此外,有研究采用抗 PD-1 抗体联合 gp100 特异性 TCR-T 细胞治疗表达 gp100 的肿瘤小鼠,结果显示,该方法提高了 T 细胞向肿瘤部位的迁移能力,促进了肿瘤消退<sup>[21]</sup>。ICI 与基因工程 T 细胞联合可提高治疗肿瘤有效率,但是,联合治疗需要关注靶向毒性、脱靶毒性、神经毒性和细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 等不良反应<sup>[22-23]</sup>。

**1.3 ICI 联合 TILs** TILs 治疗是通过外科手术切除肿瘤组织,采用机械法或酶消化法处理肿瘤组织后,将 TILs 从肿瘤组织中分离出来,经体外活化、扩增,回输至患者体内发挥抗肿瘤作用的治疗方法,其在恶性黑色素瘤中具有显著疗效<sup>[24]</sup>。但 TILs 对肿瘤细胞的杀伤作用取决于肿瘤微环境的免疫状态。在肿瘤微环境中存在着许多免疫抑制性因子。研究发现,2/3 的 CD8<sup>+</sup> TILs 表达 PD-1,并且 1/3 ~ 1/2 的 CD8<sup>+</sup> TILs 共表达 PD-1 和 CTLA-4,这将限制 TILs 对肿瘤细胞的杀伤能力。采用抗 PD-1 抗体和抗 CTLA-4 抗体联合体外预处理共表达 PD-1 和 CTLA-4 的 CD8<sup>+</sup> TILs,可逆转 TILs 功能障碍,且 PD-1/PD-L1 通路的阻断使肿瘤中调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 表达水平降低<sup>[25]</sup>。另外,抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体的临床疗效与 PD-L1 表达水平及 TILs 浸润程度相关。有研究发现,PD-L1 和 TILs 阳性表达患者最有可能对 PD-1/PD-L1 通路阻断产生反应<sup>[26]</sup>。NGUYEN 等<sup>[27]</sup>在临床研究发现,TILs 治疗后可促使转移性黑色素瘤患者对抗 PD-1 抗体产生持续性应答,提示 TILs 治疗和抗 PD-1 抗体治疗肿瘤可能存在协同作用。需要注意的是,并不是所有患者都可以获得肿瘤组织以进行 TILs 治疗,而且 TILs 体外培养周期较长,据统计有 20% ~ 40% 患者 TILs 扩增失败或在 TILs 回输之前疾病快速进展<sup>[28-29]</sup>。TILs 治疗肿瘤的局限性可能会影响与 ICI 的联合应用。

## 2 ICI 联合肿瘤非特异性细胞治疗

ICI 除了联合肿瘤特异性细胞治疗肿瘤效果良

好外,与肿瘤非特异性细胞联合治疗同样具有良好的应用前景。以自然杀伤(nature killer, NK)细胞和细胞因子诱导杀伤(cytokine-induced killer, CIK)细胞为主的肿瘤非特异细胞治疗在肿瘤治疗方面展现出良好的治疗效果。

**2.1 ICI联合NK细胞** NK细胞是由造血干细胞分化而来的具有直接杀伤功能的固有免疫细胞,是机体抗感染、抗肿瘤的第一道防线。研究显示, NK细胞在ICIs治疗中具有重要作用<sup>[30-31]</sup>。NK细胞缺失会导致抗PD-1抗体的抗肿瘤活性降低<sup>[30-31]</sup>。此外, NK细胞常浸润黑色素瘤和肺癌,这有助于ICIs治疗<sup>[32]</sup>。一项抗PD-1抗体联合NK细胞治疗晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床试验结果显示,联合方案优于单用抗PD-1抗体,且多次回输NK细胞的患者总生存期高于单次回输NK细胞的患者(18.5个月比13.5个月)<sup>[33]</sup>。CICHOCKI等<sup>[34]</sup>在诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)来源的NK细胞联合抗PD-1抗体的研究中,同样观察到联合治疗的强大抗肿瘤活性。经过几十年的探索, NK细胞已经可实现在体外大规模扩增,且细胞表型、数量、杀伤能力已基本能满足临床应用,这将有利于进一步推进ICIs联合NK细胞在肿瘤治疗上的发展进程。

**2.2 ICI联合CIK细胞** CIK细胞是一群不受MHC限制性的异质细胞,因细胞表面多共表达CD3和CD56分子,故又称为NK细胞样T淋巴细胞<sup>[35]</sup>。目前, CIK细胞在针对实体瘤和血液系统恶性肿瘤的临床试验中显示出了较好的治疗效果<sup>[36-37]</sup>。但有研究发现,在CIK细胞特别是CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T细胞亚群中,免疫抑制性分子表达上调,且肿瘤细胞表面PD-L1分子的表达对CIK细胞的活性具有抑制作用<sup>[38]</sup>。因此, ICIs联合CIK细胞治疗可使CIK细胞的抗肿瘤活性增强<sup>[39]</sup>。一项抗PD-1抗体联合CIK细胞治疗NSCLC的回顾性研究显示,联合治疗可增加CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T细胞数量, NSCLC患者客观缓解率显著高于单用抗PD-1抗体(42.9%比9.1%),且免疫相关不良事件的发生率没有增加<sup>[40]</sup>。另一项对CIK细胞培养方法进行改良的研究中,采用自体树突状细胞刺激CIK细胞后联合抗PD-1抗体治疗,结果发现,31例肿瘤患者(包括肝癌在内的多种实体瘤)中有7例得到客观缓解,疾病控制率达到64.5%<sup>[6]</sup>。但也有研究显示, ICIs联合CIK细胞治疗会导致患者出现食欲下降、发热、乏力以及皮疹等不良反应<sup>[41]</sup>。因此, ICIs联合CIK细胞治疗肿瘤在用药时间、浓度及毒副作用方面需要更多的临床研究,以便获得更加安全和有

效的治疗效果。

### 3 结语

综上所述,在ICIs治疗基础之上联合肿瘤特异性及非特异性ACI治疗肿瘤,尽管在制备方式及作用机制方面存在差异,但疾病的治疗效果得到提高,同时没有发生严重的治疗相关不良反应,说明ACI是ICIs联合治疗肿瘤的重要选择之一。但是,目前公布的数据较少,覆盖病种较局限,未来仍然需要大量的临床试验来进行验证其联合治疗的有效性、安全性、最佳剂量和时间。

#### 参考文献:

- [1] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(2):6-104.
- [2] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342(6165):1432-1433.
- [3] MARIN-ACEVEDO J A, DHOLARIA B, SOYANO A E, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):39.
- [4] KONE, BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45:13-29.
- [5] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):568-571.
- [6] CHEN C L, PAN Q Z, WENG D S, et al. Safety and activity of PD-1 blockade-activated DC-CIK cells in patients with advanced solid tumors[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4):e1417721.
- [7] YUAN Z, YANG H, WEI Y. Combined induction with anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies provides synergistic antitumor effects in DC-CIK cells in renal carcinoma cell lines[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(1):123-132.
- [8] 李雪芹, 王少彬, 陈俊辉. 肿瘤特异性过继T细胞免疫治疗技术进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(10):1935-1939.
- [9] LI X Q, WANG S B, CHEN J H. Technological advances in adoptive cellular immunotherapy using tumor specific T lymphocytes[J]. *Med Recap*, 2017, 23(10):1935-1939.
- [10] SONG Y, LIU Q, ZUO T, et al. Combined antitumor effects of anti-EGFR variant III CAR-T cell therapy and PD-1 checkpoint blockade on glioblastoma in mouse model[J]. *Cell Immunol*, 2020, 352:104112.
- [11] HAY K A, GAUTHIER J, HIRAYAMA A V, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR-T cells[J]. *Blood*, 2019, 133(15):1652-1663.
- [12] REN P P, LI M, LI T F, et al. Anti-EGFRvIII chimeric antigen receptor-modified T cells for adoptive cell therapy of glioblastoma[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(14):2113-2116.
- [13] ZHANG R, DENG Q, JIANG Y Y, et al. Effect and changes in PD-1 expression of CD19 CAR-T cells from T cells highly expressing PD-1 combined with reduced dose PD-1 inhibitor[J].

- Oncol Rep*,2019,41(6):3455-3463.
- [13] JOHN L B,DEVAUD C,DUONG C P,*et al.* Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells[J]. *Clin Cancer Res*,2013,9(20):5636-5646.
- [14] CHONG E A,MELENHORST J J,LACEY S F,*et al.* PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells; refueling the CAR [J]. *Blood*,2017,129(8):1039-1041.
- [15] ADUSUMILLI P S,ZAUDERER M G,RIVIERE I,*et al.* A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab [J]. *Cancer Discov*,2021,11(11):2748-2763.
- [16] RAMOS-CASALS M,BRAHMER J R,CALLAHAN M K,*et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*,2020,6(1):38.
- [17] RAFIQ S,YEKU O O,JACKSON H J,*et al.* Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy *in vivo*[J]. *Nat Biotechnol*,2018,36(9):847-856.
- [18] 董强刚. 抗原特异性 T 细胞过继免疫治疗的临床研究:现状与前景展望[J]. *中国细胞生物学学报*,2018,40(S1):2269-2280.
- DONG Q G. Adoptive immunotherapy with antigen-specific T cells in clinic:current advances and future directions[J]. *Chin J Cell Biol*,2018,40(13):2269-2280
- [19] RAMACHANDRAN I,LOWTHER D E,DRYER-MINNERLY R,*et al.* Systemic and local immunity following adoptive transfer of NY-ESO-1 SPEAR T cells in synovial sarcoma[J]. *J Immunother Cancer*,2019,7(1):276.
- [20] MATSUZAKI J,GNJATIC S,MHAWECH-FAUCEGLIA P,*et al.* Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8<sup>+</sup> T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD-1 in human ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2010,107(17):7875-7880.
- [21] PENG W,LIU C,XU C,*et al.* PD-1 blockade enhances T-cell migration to tumors by elevating IFN- $\gamma$  inducible chemokines[J]. *Cancer Res*,2012,72(20):5209-5218.
- [22] MORGAN R A,CHINNASAMY N,ABATE-DAGA D,*et al.* Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy[J]. *J Immunother*,2013,36(2):133-151.
- [23] HIRAYAMA A V,TURTLE C J. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy[J]. *Am J Hematol*,2019,94(S1):S42-S49.
- [24] ROHAAN M W,VAN DEN BERG J H,KVISTBORG P,*et al.* Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option [J]. *J Immunother Cancer*,2018,6(1):102.
- [25] DURAISWAMY J,KALUZA K M,FREEMAN G J,*et al.* Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors[J]. *Cancer Res*,2013,73(12):3591-3603.
- [26] TENG M W L,NGIOW S F,RIBAS A,*et al.* Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1 [J]. *Cancer Res*,2015,75(11):2139-2145.
- [27] NGUYEN L T,SAIBIL S D,SOTOV V,*et al.* Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2019,68(5):773-785.
- [28] BESSER M J,SHAPIRA-FROMMER R,ITZHAKI O,*et al.* Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies [J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(17):4792-4800.
- [29] DUDLEY M E,GROSS C A,LANGHAN M M,*et al.* CD8<sup>+</sup> enriched "young" tumor infiltrating lymphocytes can mediate regression of metastatic melanoma [J]. *Clin Cancer Res*,2010,16(24):6122-6131.
- [30] BARRY K C,HSU J,BROZ M L,*et al.* A natural killer-dendritic cell axis defines checkpoint therapy-responsive tumor microenvironments [J]. *Nat Med*,2018,24(8):1178-1191.
- [31] HSU J,HODGINS J J,MARATHE M,*et al.* Contribution of NK cells to immunotherapy mediated by PD-1/PD-L1 blockade [J]. *J Clin Invest*,2018,128(10):4654-4668.
- [32] KON E,BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success [J]. *Drug Resist Updat*,2019,45:13-29.
- [33] LIN M,LUO H,LIANG S,*et al.* Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *J Clin Invest*,2020,130(5):2560-2569.
- [34] CICHOCKI F,BJORDAHL R,GAIDAROVA S,*et al.* iPSC-derived NK cells maintain high cytotoxicity and enhance *in vivo* tumor control in concert with T cells and anti-PD-1 therapy [J]. *Sci Transl Med*,2020,12(568):5618.
- [35] MATA-MOLANES J J,SUREDA GONZALEZ M,VALENZUELA JIMENEZ B,*et al.* Cancer immunotherapy with cytokine-induced killer cells [J]. *Target Oncol*,2017,12(3):289-299.
- [36] ZHANG Y,ELLINGER J,RITTER M,*et al.* Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of renal cell carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(9):2471.
- [37] ZHANG Y,SCHMIDT-WOLF I G H. Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy [J]. *J Cell Physiol*,2020,235(12):9291-9303.
- [38] ZHANG L,WANG J,WEI F,*et al.* Profiling the dynamic expression of checkpoint molecules on cytokine-induced killer cells from non-small-cell lung cancer patients [J]. *Oncotarget*,2016,7(28):43604-43615.
- [39] DAI C,LIN F,GENG R,*et al.* Implication of combined PD-L1/PD-1 blockade with cytokine-induced killer cells as a synergistic immunotherapy for gastrointestinal cancer [J]. *Oncotarget*,2016,7(9):10332-10344.
- [40] HAN Y,MU D,LIU T,*et al.* Autologous cytokine-induced killer (CIK) cells enhance the clinical response to PD-1 blocking antibodies in patients with advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study [J]. *Thorac Cancer*,2021,12(2):145-152.
- [41] ZHAO L,HAN L,ZHANG Y,*et al.* Combination of PD-1 blockade and RetroNectin<sup>®</sup>-activated cytokine-induced killer in preheavily treated non-small-cell lung cancer: a retrospective study [J]. *Immunotherapy*,2018,10(15):1315-1323.