中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：过继细胞治疗介导免疫重建的研究进展
作者：刘洋呈，董泽君，曹伊敏，郭一凡，马一凡，张彩勤，师长宏
收稿日期：2026-06-02
网络首发日期：2026-10-14
引用格式：刘洋呈，董泽君，曹伊敏，郭一凡，马一凡，张彩勤，师长宏．过继细胞治疗介导免疫重建的研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．
https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261013.1650.016

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

过继细胞治疗介导免疫重建的研究进展

刘洋呈[1#]，董泽君[2,3#]，曹伊敏[1]，郭一凡[4]，马一凡[3]，张彩勤[3✉]，师长宏[3✉]

（1. 空军军医大学基础医学院二大队八队，西安 710032；2. 甘肃中医药大学，兰州 730000；3. 空军军医大学实验动物中心，西安 710032；4. 空军军医大学基础医学院三大队十二队，西安 710032）

*通信作者 师长宏（1973—），男，博士，教授，博士生导师，研究方向：人源化动物模型的创制与应用。E-mail:changhong@fmmu.edu.cn 张彩勤（1982—），女，博士，副教授，硕士生导师，研究方向：人源化动物模型的创制与应用。E-mail:zhangcaiqin@fmmu.edu.cn

摘要 免疫重建旨在恢复机体的免疫稳态与功能，是多种疾病治疗策略的核心环节。过继细胞治疗（ACT）作为一种创新性治疗手段，通过将免疫细胞在体外激活、基因工程修饰及功能增强后，回输入机体，重塑免疫应答网络，从而提升机体免疫系统对肿瘤或其他病理状态的识别与清除能力。该技术在恶性肿瘤、免疫缺陷病及感染性疾病治疗中展现出广阔的应用前景。本文系统综述了近年来 ACT 领域的主要研究进展，重点探讨了 ACT 作用的机制、临床转化的突破以及免疫重建的技术优化，阐明 ACT 正从一种肿瘤特异性疗法，发展为可用于重建或调节多种病理状态下免疫功能的多领域治疗手段，其技术优化和联合策略是推动 ACT 从实验室研究向临床应用转化的关键因素。

关键词 过继细胞治疗；免疫重建；嵌合抗原受体 T 细胞；临床转化；免疫治疗

中图分类号 R730.51;R392.1;R457.7 文献标志码 A

Research progress on adoptive cell therapy-mediated immune reconstitution

LIU Yangcheng[1 #], DONG Zejun[2 ,3 #], CAO Yimin[1], GUO Yifan[4], MA Yifan[3], ZHANG Caiqin[3 ✉], SHI Changhong[3✉]

（1. The Eighth Team of the Second Battalion of the Basic Medical College of the Air Force Medical University, Xi'an 710032; 2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000;3. Laboratory Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032;4. The Twelfth Team of the Third Battalion of the Basic Medical College of the Air Force Medical University, Xi'an 710032）

Abstract Immune reconstruction, which aims to restore immune homeostasis and physiological immune function, serves as a core component of therapeutic strategies for a variety of diseases. As an innovative therapeutic modality, adoptive cell therapy (ACT) primarily functions through the *ex vivo* activation, genetic engineering modification, and functional enhancement of immune cells. The engineered immune cells are subsequently infused back into the host to reshape the immune response network, thereby improving the ability of the immune system to recognize and eliminate tumors and other pathological lesions. This therapeutic approach has shown broad application prospects in the treatment of malignant tumors, immunodeficiency disorders, and infectious diseases. This article systematically reviews the major research advances of ACT in recent years. It focuses on the novel mechanisms underlying ACT-mediated therapeutic effects, breakthroughs in clinical translation, and technical optimization strategies for immune reconstruction. This review clarify that ACT is evolving from a tumor-specific therapeutic strategy into a versatile intervention capable of reconstructing and regulating immune function under multiple pathological conditions. Furthermore, technical optimization and combination strategy are identified as the key driver for the translational progression of ACT from basic laboratory research to clinical practice.

Key words adoptive cell therapy; immune reconstitution; chimeric antigen receptor T cells; clinical translation; immunotherapy

过继细胞治疗（adoptive cell therapy，ACT）是指将患者自体或异体的免疫细胞在体外进行激活、扩增和基因改造后，再回输到患者体内，以增强其抗肿瘤或抗感染免疫功能的一种疗法[1, 2]。免疫重建则是恢复或建立机体正常免疫功能的过程，对于肿瘤清除、感染控制及自身免疫平衡至关重

收稿日期：2026-06-02

基金项目：国家自然科学基金(32570629)；陕西省创新能力支撑计划项目(2024CX-GXPT-41)。

作者简介：刘洋呈（2004—），女，本科，研究方向：疾病动物模型。E-mail:limounteeth@163.com 董泽君（2000—），女，在读硕士研究生，研究方向：肿瘤免疫治疗。E-mail:2983890496@qq.com

网络首发时间：2026-10-14 10:42:18 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20261013.1650.016

要[3]。近年来，随着嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）疗法在血液肿瘤中的成功应用，ACT 的研究重点已延伸至实体瘤、自身免疫病及感染性疾病领域，其核心目标也从单纯的肿瘤杀伤转向更为复杂和持久的系统性免疫重建[4, 5]。

在机制研究方面，多聚焦于阐明免疫重建的动态过程及其对疾病转归的决定性作用。例如，不同基因类型的造血干细胞移植后，可促进小鼠免疫平衡的恢复，这对于预防白血病的复发至关重要[6, 7]。应用流式细胞术、多组学分析及 T 细胞受体（T cell receptor，TCR）谱系分析等技术，可以全面揭示移植后免疫系统的动态变化，并识别与并发症相关的免疫细胞亚群及潜在生物标志物，判断免疫重建是否成功[8, 9]。也有研究证实胸腺内 T 细胞前体细胞的过继转移可以促进小鼠的胸腺功能重建，为改善移植后免疫恢复提供了新思路[10, 11]。上述机制层面的深入解析，为开发更有效的干预策略奠定了理论基础。

在临床转化方面，ACT 的应用已超出传统的血液肿瘤范畴[12]。针对实体瘤的 ACT 治疗是该领域面临的最大挑战。CAR-T 疗法在实体瘤中疗效有限，但过继肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes，TIL）的疗法已在转移性黑色素瘤等免疫原性肿瘤中取得了新进展[13, 14]，也有一些工程化 T 细胞过继疗法在实体瘤中获得早期临床效果[15, 16]。这些进展标志着 ACT 正从一种肿瘤特异性疗法，发展为可用于重建或调节多种病理状态下免疫功能的多领域治疗手段，而技术的优化是推动 ACT 从实验室研究向临床应用转化的关键因素。本综述将围绕机制探究、临床转化与技术优化 3 个层面进行系统阐述。

1. ACT 的作用机制新认知

ACT 的疗效提升依赖于对 3 个核心角度的调控：效应细胞亚群的功能异质性及协同调控机制揭示了不同类型 T 细胞、固有免疫细胞亚群在抗肿瘤免疫应答中的特异性功能；肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）的可塑性重编程效应阐释了过继细胞逆转免疫抑制性微环境、激活系统性抗肿瘤免疫网络的核心作用；过继细胞体内形成的表观遗传-代谢调控机制阐明了靶向表观遗传修饰与代谢通路赋予过继细胞长效记忆特性和功能持久性的策略。上述三方面调控存在相互的逻辑关联，共同构成了 ACT 的核心理论基础与技术路径（图 1）。

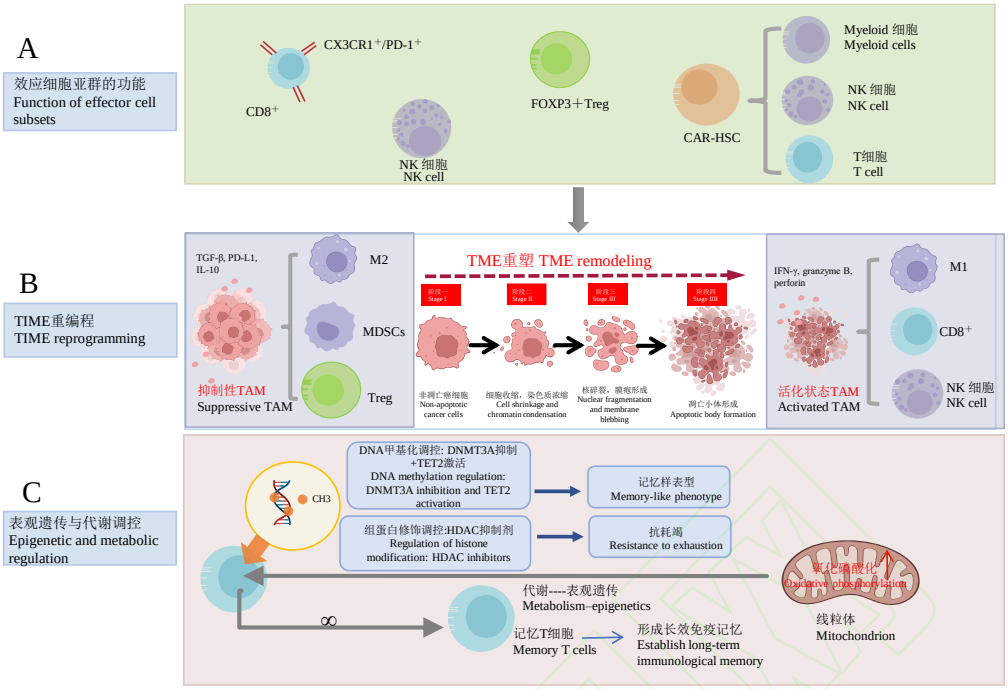

图 1 ACT 介导免疫重建的核心机制示意图

Figure 1 Schematic illustration of the core mechanisms underlying adoptive cell therapy-mediated immune reconstitution

注：A：效应细胞亚群的功能。过继回输的效应细胞包括 C-X3-C 趋化因子受体 1（C-X3-C motif chemokine receptor 1，CX3CR1）/程序性死亡受体 1（programmed cell death protein 1，PD-1）细胞、调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）及自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）、$CD8^+$ T 及可多谱系分化为 T、NK、髓系细胞的嵌合抗原受体修饰的造血干细胞（chimeric antigen receptor-modified hematopoietic stem cells，CAR-HSC）；B：肿瘤免疫微环境（tumor immune microenvironment，TIME）重塑使肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophages，TAM）从抑制表型转为活化表型：初始状态肿瘤细胞分泌转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）、白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10），富集 M2 型巨噬细胞、髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSCs）、Treg 形成免疫抑制微环境；经重塑后肿瘤细胞发生凋亡，微环境募集 M1 型巨噬细胞、$CD8^+$ T 细胞、NK 细胞并分泌干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）、颗粒酶 B（granzyme B）、穿孔素（perforin），实现“冷”肿瘤向“热”肿瘤的转变；C：表观遗传与代谢调控。DNA 甲基化包括甲基胞嘧啶双加氧酶 2（tet methylcytosine dioxygenase 2，TET2）或 DNA 甲基转移酶 3（DNA methyltransferase 3 alpha，DNMT3A），以及组蛋白修饰，如组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）抑制剂调控 T 细胞分化；线粒体氧化磷酸化通过代谢-表观遗传轴促进记忆 T 细胞形成，实现长效免疫。

Note. A, Functions of effector cell subsets. The adoptively transferred effector cells include C-X3-C motif chemokine receptor 1 (CX3CR1)/programmed cell death protein 1 (PD-1) cells, regulatory T cells (Treg), natural killer cells (NK), $CD8^+$ T cells, and chimeric antigen receptor-modified hematopoietic stem cells (CAR-HSC), which are capable of multi-lineage differentiation into T cells, NK cells and myeloid cells. B, Remodeling of the tumor immune microenvironment (TIME) reprograms tumor-associated macrophages (TAM) from an immunosuppressive phenotype to an activated phenotype. In the basal state, tumor cells secrete transforming growth factor-β (TGF-β), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and interleukin-10 (IL-10), enriching M2-type macrophages, myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), and Treg to establish an immunosuppressive microenvironment. Upon remodeling, tumor cells undergo apoptosis; the microenvironment recruits M1-type macrophages, $CD8^+$ T cells, and NK cells, which secrete interferon-γ (IFN-γ), granzyme B, and perforin, thereby converting "cold" tumors into "hot" tumors. C, Epigenetic and metabolic regulation. DNA methylation regulators, including tet methylcytosine dioxygenase 2 (TET2) and DNA methyltransferase 3 alpha (DNMT3A), as well as histone modifications such as histone deacetylase (HDAC) inhibitors, modulate T cell differentiation. Mitochondrial oxidative phosphorylation promotes the formation of memory T cells via the metabolism-epigenetics axis to sustain long-term immunity.

1.1 效应细胞亚群的功能异质性及协同机制

近年来，随着单细胞分析技术的迅速发展，研究者发现 ACT 所用的效应细胞并非均一的细胞群体，同一类细胞内部存在表型与功能的分化差异[17, 18]。该现象称为异质性，它在 T 细胞中表现得尤为突出[19, 20]。研究表明，肿瘤浸润的 $CD8^+$ T 细胞并非均质群体，而是由多个具有不同转录谱和功能特征的亚群组成[21-23]。在黑色素瘤中，携带 CX3CR1 的 $CD8^+$ T 细胞和表达 PD-1 的耗竭性 T 细胞在基因表达上存在明显差异，可能代表不同的分化路径和功能状态[24]。T 细胞的异质性直接影响了过继治疗的效果，因为不同亚群在体内的持久性、扩增能力和最终的抗肿瘤效力上存在显著差异[18, 24]。不同的 Treg 细胞也展现出显著的异质性，其功能受发育来源（胸腺来源或外周诱导）、活化状态（初

始或效应）以及组织定位（淋巴组织或外周组织）等多个维度的共同调控[25, 26]。因此对 Treg 亚群进行精细化划分对于下一代过继细胞疗法的设计具有关键意义。通过在特定病理微环境中选择功能最为匹配的 Treg 亚群，有望提升治疗的靶向性和疗效[25, 27]。此外，T 细胞亚群的功能状态受到炎症环境的动态调控。例如，在 IL-6 刺激作用下，人叉头框蛋白 P3（forkhead box protein P3，FOXP3）$^+$ Treg 细胞可分化为功能各异的细胞亚群；其中 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白（T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains，TIGIT）$^+$ Treg 细胞可维持较强的免疫抑制能力，而 TIGIT$^-$ Treg 细胞可进一步向效应样表型转化，丧失免疫抑制功能。该现象反映了 Treg 细胞的功能可塑性，同时提示过继输注 Treg 在体内的功能维持是影响治疗效果的重要因素[28, 29]。

固有免疫细胞经工程化改造后，在过继治疗中展现出与适应性免疫协同的巨大潜力，为适应性免疫细胞的疗法提供了重要补充。以 NK 细胞为例，在肿瘤免疫监视中扮演着关键角色，特别是在人类白细胞抗原表达下调的免疫检查点抑制剂耐药肿瘤中，NK 细胞的效应功能反而增强[30-32]。最新的研究不仅关注了 NK 细胞本身，还探索了其分泌的细胞外囊泡的功能。从患者来源的 NK 细胞获取的细胞外囊泡，能够直接杀伤非小细胞肺癌类器官，并显著降低所需化疗药物的剂量[33]。更重要的是，这些囊泡能够重塑 TME[34]，特别是在共培养实验中使类器官浸润的免疫细胞群发生有利转变，即 CD4$^+$ T 细胞减少而 CD56$^+$ NK 细胞增多，体现了固有免疫细胞产物的直接杀伤和免疫调节双重作用，与适应性免疫系统协同促进抗肿瘤免疫重建[33]。

过继回输的细胞群体并非单独存在，其内部以及与宿主微环境之间存在复杂的细胞间通讯网络[35]。这些细胞间交互作用在调控整体治疗效果和免疫记忆形成的过程中发挥着重要作用。比如在胶质母细胞瘤中，恶性肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用塑造了一个免疫抑制性微环境，其中细胞外基质的改变和信号通路的激活共同促进了肿瘤的进展和治疗抵抗[36]。对于过继治疗的 T 细胞而言，其分化和功能状态受到组织内特定生态位的严格调控。因此，深入解析过继细胞内部及其与宿主组织间复杂的通讯网络，对重建长期稳定的治疗性免疫微环境，具有关键性作用。

1.2 TIME 的重编程效应

传统上，ACT 的直接杀伤作用源于对 TIME 的系统性重塑[37]（见图 1）。过继输入的效应细胞不仅能直接清除肿瘤细胞，还能通过分泌多种细胞因子和趋化因子，改变肿瘤局部的免疫细胞组成和功能状态，从而将免疫抑制性的“冷”肿瘤转化为免疫活化的“热”肿瘤[38, 39]。这种重塑效应超越了单纯的细胞毒性，涉及对 TME 中复杂细胞网络的干预[40]。例如，在黑色素瘤模型中，过继转移的 T 细胞能够主动“重组”肿瘤组织，通过动态改变细胞间的空间相互作用，将免疫抑制性微环境转变为支持抗肿瘤免疫的微环境[41, 42]。这种系统性重塑的关键机制之一是通过效应细胞分泌的因子，如 IFN-γ 重新极化肿瘤内的髓系细胞。研究表明，将 IL-12 通过表面锚定的方式连接到过继 T 细胞上，可以优先在肿瘤局部驱动 IFN-γ 的产生，并显著重塑抑制性的 TME，包括将单核细胞来源的 MDSCs 重新极化为活化的炎症效应细胞，从而增强抗肿瘤活性[43, 44]。此外，通过将免疫调节药物以脂质体载体形式递送至过继 CD8$^+$ T 细胞，可显著降低 TME 中多形核 MDSCs、M2 型巨噬细胞及 Treg 的比例，同时提高肿瘤浸润淋巴细胞中细胞毒性 CD8$^+$ T 细胞的比例，从而有效逆转肿瘤相关免疫抑制状态[45]。这些结果表明，ACT 能够通过多层次、动态调控 TME，为其实现长期治疗效果提供机制依据。

以 CAR-HSC 疗法为例，该策略实现了从源头的免疫重建[46, 47]。过继移植后，CAR-HSC 能在体内长期存活并实现多谱系分化，持续产生携带 CAR 的 T 细胞、NK 细胞及髓系细胞。这些细胞通过协同作用，动态调节 TIME[46]。例如，增加具有杀伤功能的 CD8$^+$ T 细胞和 M1 型巨噬细胞的浸润，同时减少免疫抑制性的 Treg 和 M2 型巨噬细胞的比例。这就从源头重建免疫系统，从而克服传统 CAR-T 细胞在实体瘤中面临的持久性不足和免疫抑制微环境等挑战[46]。也可通过工程化策略改造 CAR-T 细胞重塑 TME 以增强 ACT 的疗效。例如，磷脂酰肌醇蛋白聚糖 2（glypican 2，GPC2）是一种细胞膜表面糖蛋白，在神经母细胞瘤、部分脑肿瘤等高表达。在神经母细胞瘤的小鼠模型中，采用经基因工程改造、专门识别肿瘤细胞膜上 GPC2 蛋白的 GPC2 CAR-T 细胞治疗可显著重编程 TME，提升免疫治疗效果[48]。其机制在于工程化的 GPC2 CAR-T 细胞表达的 CXCR2 的能够利用 TME 中的

趋化因子，增强向肿瘤的迁移，并减少 TME 中的 MDSCs 水平，从而增强疗效[48]。类似地，在肾细胞癌的人源化小鼠模型中，工程化分泌抗 PD-L1 单克隆抗体的碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX）靶向 CAR-T 细胞，展现出活跃的抗肿瘤免疫力，促进对肿瘤细胞的杀伤毒性，减少 M2 巨噬细胞和耗竭性 $CD8^+$ T 细胞等免疫抑制成分[49]。这些研究体现了通过基因工程赋予过继细胞主动重塑 TME 能力的设计思路。此外，利用细菌生物材料等外源性手段也可协同增强 ACT，重塑 TME，为 ACT 应用于实体瘤治疗提供了新的策略[50, 51]。这些协同策略指向同一个目标：即通过持续产生或联合引入能够调控 TME 的免疫细胞，实现对 TME 细胞组成和功能的长期改造。

1.3 体内持久性与记忆性形成的表观遗传调控

ACT 中的 CAR-T 疗法，其临床疗效与回输细胞在体内的持久性和形成长效免疫记忆的能力密切相关[52, 53]。研究表明，表观遗传调控在这一过程中扮演着核心角色。T 细胞在体外的扩增过程会显著改变其表观遗传图谱，包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰，这些改变直接影响其回输后的功能状态和命运[54]。例如，在慢性淋巴细胞白血病中，抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞在与白血病细胞共存的条件下被激活时，会经历显著的表观遗传重编程，导致其偏向于分化为短寿命效应细胞，并损害其记忆反应能力[55]。这种由疾病微环境诱导的表观遗传改变，是导致过继 T 细胞疗法在患者中效果不佳的原因之一。因此，干预这一过程对于优化细胞治疗至关重要。

通过精准调控关键的表观遗传修饰酶，可以定向塑造过继细胞的命运，赋予其更强的干细胞样特性和持久性[56]。研究表明，靶向 TET2 或 DNMT3A 等 DNA 甲基化调节因子，能够使 CAR-T 细胞偏向于记忆样、非耗竭状态，从而表现出更强的抗肿瘤活性[57, 58]。例如，使用临床批准的 DNA 甲基转移酶抑制剂吉西他滨处理 CAR-T 细胞，能够通过表观遗传重编程增强其抗肿瘤活性、细胞因子产生和增殖能力，并使其在体内建立有效的反应[59]。除了 DNA 甲基化，组蛋白修饰也是关键靶点。I 类组蛋白去乙酰化酶抑制剂被证实可以通过激活 Wnt/β-catenin 通路，增强 CAR-T 细胞的记忆维持和抗耗竭能力，从而诱导持续的体内外抗肿瘤疗效[60]。此外，转录因子 PRDM1 被鉴定为与终末 T 细胞分化相关的关键表观遗传基因，敲除后可以刺激 CAR-T 细胞维持早期记忆性表型，增强在体内的疗效[61]。

代谢重编程与表观遗传重塑之间存在协同作用，共同决定效应细胞向记忆性细胞的分化[62]。T 细胞的分化、记忆形成和耗竭受到表观遗传修饰的严格调控，而这些修饰本身又受到细胞代谢状态的影响[63]。例如，在 CAR-T 细胞中，使用糖酵解或磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin，PI3K/Akt/mTOR）通路抑制剂来促进氧化磷酸化，可以驱动细胞向耗竭程度更低的记忆表型转化，如分化为中央记忆性 T 细胞[64]。这种代谢状态的改变会通过影响乙酰辅酶 A、α-酮戊二酸等代谢物的利用，进而调控组蛋白乙酰化、DNA 甲基化等表观遗传修饰，从而重塑基因表达程序[64, 65]。在 $CD8^+$ T 细胞耗竭过程中，存在一种由营养物质调控的组蛋白调控模式：细胞代谢从醋酸盐依赖性转向柠檬酸盐依赖性[66]。这一代谢转换通过影响组蛋白乙酰转移酶的底物选择性，分别调控耗竭相关基因与效应、记忆相关基因的组蛋白乙酰化水平，从而决定细胞命运。线粒体代谢的质量控制系统，在调节 $CD8^+$ T 细胞的命运和抗肿瘤免疫中也至关重要，靶向线粒体代谢以促进 T 细胞记忆形成和代谢适应性是改善癌症免疫治疗的一个有效策略[66, 67]。因此，将代谢干预与表观遗传调控相结合，是优化 ACT 的关键。

2. 针对实体瘤的临床转化突破

2.1 克服 TME 抑制的策略

为了克服 TME 对 ACT 的抑制作用，研究者开发了多种策略。其中，对过继细胞进行基因工程改造以增强其功能是核心方向之一[68]。例如，通过 CRISPR-Cas9 基因编辑技术敲除 T 细胞中的免疫检查点基因，可以有效解除对 TME 的抑制。一项针对肝细胞癌的研究表明，利用 CRISPR/Cas9 敲除 $CD8^+$ T 细胞中的 SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 1（Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1，SHP-1）基因，能够显著提升其效应记忆 T 细胞比例，增强 IFN-γ、颗粒酶 B 和穿孔

素的分泌，并在体外和体内模型中展现出更强的抗肿瘤细胞毒性[69]。此外，构建 CAR-T 细胞，使其共表达细胞因子或细胞因子受体，这也是抵抗免疫抑制微环境的有效手段[70, 71]。例如，一项研究利用转录激活因子样效应物核酸酶（transcription activator-like effector nuclease，TALEN）基因编辑技术构建了可调控的双靶向 CAR-T 细胞，该细胞能够同时靶向肿瘤相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast，CAF）并诱导其表达针对肿瘤相关抗原，从而实现靶向依赖性激活。此机制显著增强了 CAR-T 细胞对实体瘤的细胞毒性作用[72]。除了直接改造免疫细胞，联合使用其他疗法以物理或生化方式改善 TME 也是另一条重要途径[2]。包括联合靶向肿瘤微血管、CAF 或使用小分子药物。例如，将敲除 *SHP-1* 的 T 细胞与他汀类药物联合使用，可以通过上调脂质代谢通路产生协同作用，在肝癌患者来源异种移植模型（patient-derived xenograft，PDX）中显著增强抗肿瘤活性[69]。针对 CAF，有研究者设计了靶向成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein，FAP）的 CAR-T 细胞，可以清除 TME 中抑制性的 CAF，从而改善 T 细胞浸润和功能[73]。这些联合策略通过多靶点干预，从不同层面突破 TME 的免疫抑制屏障。

2.2 新靶点探索与多靶点协同

针对实体瘤异质性和抗原逃逸的挑战，新靶点的探索已成为 ACT 领域的关键发展方向。研究发现，相较于传统靶点，一些在肿瘤细胞上表达相对均一且具有较高肿瘤特异性的新抗原，为实体瘤治疗提供了新的突破口[74]。例如，在侵袭性强的小细胞肺癌中，B7 同源蛋白 3（B7 homolog 3，B7-H3）等靶点具有较高的表达水平，使其成为开发抗体偶联药物以及 CAR-T 疗法的理想靶点[75-77]。此外，在头颈部鳞状细胞癌等具有高突变负荷的肿瘤中，由体细胞突变产生的新抗原因其仅在肿瘤细胞中表达且具有免疫原性，也成为精准免疫治疗的特异性靶标，相关的新抗原疫苗和过继细胞疗法正在与免疫检查点抑制剂联合进行早期临床试验[78]。在肉瘤研究领域，尽管针对纽约食管鳞状细胞癌 1（New York esophageal squamous cell carcinoma 1，NY-ESO-1）和黑色素瘤相关抗原 A4（melanoma-associated antigen A4，MAGE-A4）的 TCR 工程化 T 细胞疗法已显示出效能，但为了实现更广泛和持久的疗效，发现新靶点仍是未来的优先方向[79]。这些新靶点的发现和验证，为克服实体瘤的异质性、提高治疗的精准度奠定了重要基础。

为了进一步提高对肿瘤细胞识别的特异性并降低对正常组织的脱靶毒性，双靶点、串联 CAR 和逻辑门控 CAR 系统等先进策略被广泛应用。这些多靶点协同策略可通过更复杂的识别逻辑来区分肿瘤细胞与正常细胞。例如，逻辑门控 CAR 系统，要求 T 细胞只有在同时识别两个肿瘤相关抗原时才会被完全激活，这极大地增强了对肿瘤细胞的特异性识别[80]。在针对实体瘤的 CAR-T 疗法开发中，研究人员正致力于设计多靶点 CAR 和双特异性 T 细胞衔接器，以应对肿瘤的分子异质性和抗原逃逸问题[81]。这些创新设计不仅仅局限于 T 细胞疗法，也应用于嵌合抗原受体自然杀伤细胞（chimeric antigen receptor natural killer cell，CAR-NK）疗法中，通过基于 NK 细胞的固有特性以及与肿瘤细胞的相互作用优化 CAR 设计，发展了多抗原的策略，以提升疗效并避免自身反应性[82]。通过整合这些多靶点协同机制，细胞疗法有望在复杂的 TME 中实现更精准、更安全的抗肿瘤效应。

通用型 CAR-T 细胞在实体瘤治疗研究中取得了显著进展，但其主要挑战在于如何通过多基因编辑技术克服宿主免疫排斥反应及移植物抗宿主病（graft-versus-host disease，GVHD）的发生[83]。为了实现这一目标，研究者们采用了多种基因编辑策略来改造供体来源的 T 细胞。例如，通过消除 TCR 的表达，可以防止 GVHD 的发生，但这也可能导致细胞表面 CD3 表达的缺失，从而影响其与某些治疗性抗体的协同作用[84]。为此，有研究利用诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cell，iPSC）平台，通过多重基因编辑，成功构建了不表达 TCR 但通过融合受体重新表达 CD3 功能的 CAR-T 细胞，为无需额外补充双特异性抗体的通用型疗法提供了思路[85, 86]。此外，基于人诱导 iPSC 的 NK 细胞疗法，因其遗传操作便捷而成为通用性免疫细胞的有力替代方案。通过基因工程改造，可显著提升 NK 细胞的适应能力、代谢效率、靶向特异性及杀伤效力，有效解决了传统 NK 细胞疗法因供体差异带来的疗效不稳定问题[87]。这些技术进步为开发可规模化生产的细胞疗法治疗实体瘤提供了现实可行的路径，有望解决自体细胞疗法制造周期长、成本高昂的瓶颈。

2.3ACT 在免疫缺陷病与感染性疾病中的应用

在感染性疾病领域，特别是针对造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）后巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）、EB 病毒（epstein-barr virus，EBV）或人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）等具有显著免疫逃逸特征的潜伏感染病原体[88-91]，ACT 的研究策略已从非特异性的淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine-activated killer cells，LAK），逐步转向高度靶向的病毒特异性细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL），以及经 CAR、TCR 基因工程改造的 T 细胞[37, 92]。经基因修饰的免疫细胞可穿透病毒诱导形成的局部免疫抑制性微环境，精准识别并清除抗原低表达的潜伏感染细胞；同时分泌 IL-2、IFN-γ 等关键细胞因子，重建抗原交叉呈递激活通路，逆转慢性感染诱发的 T 细胞耗竭与功能缺陷[92, 93]。然而，该过程中的免疫重建并非简单的数量恢复，而是涉及效应记忆与中央记忆 T 细胞亚群比例的精细调控以及固有免疫与适应性免疫信号通路的时序性整合[89, 94]。免疫重建能否实现理想疗效，核心取决于三大要素：输注细胞的干细胞样特性、宿主淋巴微环境中维持免疫细胞稳态的细胞因子供给水平，以及持续性抗原刺激是否会诱发免疫病理损伤。因此，当前临床转化研究正逐步将 ACT 从单一靶向清除效应的短期干预手段，拓展为具备动态调控能力的长期免疫稳态重塑策略，通过联合细胞因子支持、检查点调控及代谢重塑手段，在确保抗病原体效力的同时，最小化 GVHD 和免疫重建炎症综合征（immune reconstitution inflammatory syndrome，IRIS）等不良反应，从而真正实现针对免疫缺陷与难治性感染的个性化、动态化功能性治愈[95, 96]。

3.ACT 介导免疫重建的技术优化

3.1 供体细胞的来源、制备与移植剂量

供体细胞的来源与类型是构建 ACT 实验技术体系的基础，决定了实验模型的适用性与研究结果的可靠性。目前实验中常用的细胞主要来源于自体细胞、同种异体细胞两大类[97]。自体细胞是目前肿瘤免疫细胞过继实验中最常用的类型，简单来说就是“取患者自身的细胞，治患者自身的肿瘤”，核心优势是组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）完全匹配，能有效避免移植排斥反应和 GVHD，同时细胞能精准识别自身肿瘤抗原，抗肿瘤特异性更强[98]。实验中最常用的自体细胞包括 TIL、外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）诱导的效应细胞，如 CIK 细胞、CAR-T 细胞[37]。在操作过程中，TIL 的获取首先需要通过手术或穿刺方式提取肿瘤组织。接下来采用胶原酶 IV 与 DNA 酶 I 的联合消化分离细胞。分离出浸润在肿瘤组织中的淋巴细胞，再经体外 IL-2、CD3/CD28 磁珠共刺激培养，筛选并扩增具有肿瘤杀伤活性的细胞亚群，TIL 的核心特点是肿瘤特异性高，能识别肿瘤细胞表面的特异性抗原，在黑色素瘤、肺癌等实体瘤的实验研究中应用广泛，也是目前实体瘤 ACT 研究的热点细胞类型[99]。而 PBMC 来源的效应细胞，获取就相对简单。只需采集患者外周血，通过密度梯度离心分离出 PBMC，再经体外诱导、活化、扩增，得到 CIK 细胞、CAR-T 细胞等，其中 CAR-T 细胞需通过基因工程技术修饰，使其表达 CAR，增强对肿瘤细胞的靶向识别能力，目前在血液肿瘤实验中应用最为成熟[100]。靶向 CD19、B 细胞成熟抗原（B cell maturation antigen，BCMA）的 CAR-T 细胞已实现临床转化。

同种异体细胞是从健康供体获取免疫细胞，经体外诱导、扩增后，移植到肿瘤模型体内[101]。目前常用的供体细胞包括健康供体的 PBMC、NK 细胞、T 细胞，以及脐带血来源的免疫细胞、iPSC 分化的免疫细胞等，目前同种异体 CAR-T 细胞已成为研究热点[102]。通过基因编辑技术敲除供体 T 细胞中的 TCR 或 MHC 相关基因，能够有效降低 GVHD 的发生风险，同时保持其对肿瘤的杀伤活性[98]。自体 CAR-T 方案虽可实现抗肿瘤治疗，但难以满足研究需求[103]。而脐带血来源的免疫细胞具有免疫原性低、增殖能力强、来源广泛的优势[104]，iPSC 来源的免疫细胞可实现标准化、规模化制备，有望解决同种异体细胞来源的标准化问题，为实验研究提供更稳定的细胞来源。

细胞分离技术的选择对于获得高纯度、高活性的目标细胞亚群至关重要。密度梯度离心是初步分离 PBMCs 或脾脏单个核细胞的常用方法。为了获得更高纯度的特定亚群，免疫磁珠分选和流式细胞

分选技术被广泛应用。例如，在研究 B 细胞亚群功能时，常采用流式分选技术分离 B1a 和 B1b 细胞[105, 106]。在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）研究中，为了探究特定 T 细胞亚群的作用，研究者通过流式细胞术分选出 $CD4^+$效应记忆 T 细胞和 $CD8^+$记忆 T 细胞进行过继转移实验[107]。

过继细胞的回输剂量需依据细胞类型与输注方案设计。不同过继细胞亚群的肿瘤杀伤活性、体内增殖潜能存在异质性，该异质性会影响剂量选择与疗效评估[37]；移植方式（如静脉输注、瘤内注射、腹腔输注）也会影响细胞在体内的分布和存活情况[108]。在血液肿瘤小鼠模型中，CAR-T 细胞的常用输注剂量为 1×10^6~1×10^7/只。CAR-T 细胞具有较强的靶向性和增殖能力，低剂量即可实现有效肿瘤杀伤[109]。但过高剂量可能引发细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS），表现为发热、体质量下降和器官损伤等，进而影响模型动物存活率[110]。相比之下，CIK 细胞和 NK 细胞的靶向性相对较弱，且其肿瘤杀伤活性低于 CAR-T 细胞，因此其输注剂量较高，通常设定在 1×10^7~1×10^8/只[111]。在实体瘤模型中，由于肿瘤组织存在物理屏障，过继细胞往往难以有效浸润，因此所需的输注剂量通常高于血液肿瘤模型。同时，结合瘤内注射的方式可以提高局部细胞浓度，增强肿瘤杀伤效果。例如，在实体瘤小鼠模型中，TIL 细胞的静脉输注剂量为 5×10^6~5×10^7/只，而通过瘤内注射，剂量可以降低至 1×10^6~5×10^6/只，从而在保证杀伤效果的同时减少全身不良反应[112]。此外，模型动物的体质量和免疫状态在剂量设定中起着重要作用。例如，对于体质量较轻或免疫功能低下的小鼠，需适当降低剂量以防止不良反应。对于免疫功能正常的小鼠，可根据实验需求适当提高剂量[113]。建议在实验前开展预实验，设置不同剂量梯度，观察模型动物存活和肿瘤生长情况，以筛选最优剂量，这是确保实验成功的关键步骤。

3.2 受体小鼠的辐照预处理与处理流程

辐照处理是细胞过继实验技术中的关键步骤。通常采用 X 射线或 γ 射线对受体小鼠进行全身辐照（total body irradiation, TBI），剂量一般为亚致死或致死范围，目的在于清除宿主的免疫细胞及造血空间，同时抑制宿主的免疫排斥反应[113]。在小鼠肿瘤模型中，过继细胞移植前的辐照剂量通常设定为 4~10 Gy[114]。其中，同种异体细胞移植时的辐照剂量较高，通常为 6~10 Gy，以充分抑制免疫排斥反应；而自体细胞移植则采用较低剂量，通常为 4~6 Gy，主要目的是抑制轻微排斥反应，同时保留一定的免疫功能，以降低感染风险[113]。针对肿瘤部位局部辐照的剂量通常为 5~10 Gy，在细胞移植前 1~3 d 进行。这种处理不仅能够直接杀伤肿瘤细胞，还可以诱导肿瘤抗原释放，增强过继细胞的杀伤效果[115]。TBI 在细胞移植前 24~48 h 进行，能全面抑制机体免疫系统，适用于同种异体细胞移植或在自体细胞移植效果不佳的情况[114]。需要注意的是，辐照处理后动物免疫功能受抑制，实验过程中需加强饲养管理，避免感染，同时密切观察模型动物的体质量和精神状态，若出现体质量明显下降、精神萎靡等情况，需及时处理，必要时终止实验。另外，辐照剂量需根据模型动物的品系、体质量进行调整，例如裸鼠、免疫缺陷小鼠的辐照剂量可适当降低至 2 至 4 Gy，避免辐照过度导致动物死亡[116]。

3.3 细胞重建成功的评价体系

在小鼠移植模型中，定期采集受体小鼠的外周血并通过流式细胞术分析供体来源细胞的比例，是动态评估重建效果的主要技术方法[113]。主要检测指标包括：一是细胞存活时间，通过流式细胞术监测外周血、脾脏和肿瘤组织中移植细胞的比例，通常在 7~21 d 内进行，存活时间越长，表明抗肿瘤效果越好；二是细胞定植情况，采用免疫组织化学和免疫荧光技术评估移植细胞在肿瘤组织中的浸润程度，浸润能力强的细胞通常具有较好的杀伤效果；三是细胞增殖能力，通过 BrdU 标记和 Ki-67 染色等方法评估过继细胞在体内的增殖状况，增殖能力强的细胞其抗肿瘤持续性更好。这些指标的综合评估有助于深入理解细胞移植后的动态变化及其对肿瘤治疗的影响。除细胞存活指标外，还可通过多项检测评价体系的体内肿瘤杀伤作用。可采用游标卡尺定期测量荷瘤动物肿瘤组织的长径与短径，依照肿瘤体积计算公式：肿瘤体积=长径×短径^2/2，计算肿瘤体积，连续监测 14~21 d 并绘制肿瘤生长曲线，肿瘤生长速度减慢、体积显著缩小，可直观反映良好的肿瘤杀伤效果。实验结束后，对实验动物进行安乐处理，剥离完整肿瘤组织并称量瘤体质量，结果显示与对照组相比干预组肿瘤重量显著降

低，验证了过继细胞可有效抑瘤。此外，可借助末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法（terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling，TUNEL）染色、流式细胞术等技术检测肿瘤细胞凋亡水平，以此评价肿瘤杀伤能力，通过显微镜观测 TUNEL 染色切片并统计凋亡细胞占比，或利用流式细胞术检测 Annexin V 阳性细胞比例，均可定量表征肿瘤细胞凋亡程度，凋亡水平越高，代表干预手段的肿瘤杀伤效能越强。

4 小结与展望

4.1ACT 的优势

ACT 作为免疫治疗的重要分支，其核心优点是能够创造出精准、杀伤力强且带来长期缓解的“活药物”。与传统放化疗的非选择性细胞毒性作用相比，ACT 通过基因工程改造或体外筛选，赋予免疫细胞对肿瘤抗原的高特异性识别能力，从而实现对靶细胞的特异性清除[113]。以 CAR-T 为代表的 ACT，已在血液系统恶性肿瘤中展现出显著的临床疗效，部分患者已获得治愈或缓解[113]。近年来，随着对免疫重建机制的深入理解，ACT 的治疗目标已从单纯的肿瘤杀伤拓展至系统性免疫稳态的重建[39]。例如，CAR-HSC 疗法能够在体内实现多谱系分化，持续产生具有抗肿瘤活性的 T 细胞、NK 细胞及髓系细胞，从而从源头重塑 TME[46]。此外，代谢增强型 CAR-T、表观遗传调控修饰的 T 细胞等新一代产品，进一步提升了效应细胞在体内的持久性与抗耗竭能力。同种异体来源的细胞，如通用型嵌合抗原受体 T 细胞（universal chimeric antigen receptor T-cell，UCAR-T）、iPSC 来源的免疫细胞具备可批量制备、活性可控、免疫原性低等优势，可以突破自体细胞来源受限、制备周期长等瓶颈[117]。总体而言，ACT 凭借其特异性靶向杀伤、微环境重编程及记忆性免疫维持的 3 个重要特征，正逐步发展为一种具备广泛适应症潜力的免疫重建策略。

4.2ACT 的局限

ACT 应用于实体瘤面临多重严峻挑战，其疗效瓶颈主要源于靶抗原的局限性和 TME 的强烈抑制。首先，实体瘤普遍缺乏肿瘤特异性高且均匀表达的靶抗原[117]。大多数靶点为肿瘤相关抗原，在正常组织中也有一定水平表达，这直接导致了靶向非肿瘤组织的脱靶毒性风险[118]。同时，肿瘤的异质性和抗原丢失现象使得单一靶点的疗法极易引发抗原逃逸，从而导致治疗失败[81]。其次，复杂的 TME 构成了多重物理和免疫抑制屏障，严重削弱了过继 T 细胞的浸润、存活和功能[81]。物理屏障包括致密的细胞外基质和纤维化间质，阻碍了 T 细胞向肿瘤的迁移和浸润[119]。TME 中富含 Treg、MDSCs 等免疫抑制细胞，并高表达 PD-L1、TGF-β 等抑制性分子，共同营造了一个免疫抑制的微环境[120, 121]。即使制备流程中产生的 T 细胞在体外功能强大，回输后也难以适应并克服这种恶劣的微环境，易发生功能耗竭，导致体内疗效降低[122]。因此，如何克服 TME 的抑制，是提升实体瘤疗效的核心问题[123]。

在技术层面，自体细胞来源有明显的局限性。比如，晚期肿瘤患者自身免疫功能低下，外周血或肿瘤组织中能分离到的有效免疫细胞数量少、活性差，部分患者甚至无法分离出足够数量的细胞，体外扩增难度大[124]；另外，自体细胞制备周期较长，通常需要 2 周左右，对于疾病进展快速的肿瘤模型，可能无法及时完成细胞制备与移植[125]。辐照处理能显著提升过继细胞实验的效果，但也存在一定的局限性：一是辐照会对模型动物的正常组织造成损伤，尤其是骨髓、胃肠道等对辐照敏感的组织，可能导致模型动物出现骨髓抑制、腹泻等不良反应，影响实验的顺利进行；二是辐照抑制机体免疫功能的同时，也可能降低机体对肿瘤的内源性免疫应答，如果过继细胞杀伤效果不佳，可能导致肿瘤快速复发；三是部分肿瘤细胞对辐照不敏感，辐照无法有效杀伤肿瘤细胞，此时辐照处理的效果会不佳，甚至无法达到预期目的。因此，实验中需根据肿瘤模型的特点，判断是否需要进行辐照处理，并选择合适的辐照剂量和处理时机，必要时可结合化疗、免疫检查点抑制剂等手段，优化实验方案。

4.3ACT 的未来发展趋势

尽管 ACT 在血液肿瘤中取得了突破性进展，但在实体瘤中的应用仍面临多重障碍，包括肿瘤抗原异质性、免疫抑制性 TME 以及 T 细胞向肿瘤部位的归巢和浸润困难等[124]。为克服这些挑战，一系

列创新策略正在被探索。联合治疗是核心方向之一，例如将过继 T 细胞疗法与免疫检查点抑制剂联用，在阻断抑制性信号通路的同时，改善输注 T 细胞的功能并克服 TME 的免疫抑制[124]。此外，针对 TME 的其他策略，如与抗血管生成药物或基质降解酶联用，也被认为可以改善 T 细胞的浸润[126]。临床前和临床研究已显示，局部给药（如瘤内、腔内或区域动脉灌注）途径能够使输注的 T 细胞更直接地接触 TME，从而确保其活化和扩增，目前已有结果显示具有良好的抗肿瘤反应[127]。该方式提高肿瘤局部效应细胞浓度，同时降低全身性毒副反应[127]。CAR-巨噬细胞（CAR-macrophage，CAR-M）、CAR-NK 等新型工程化细胞体系，以及 CRISPR-Cas9 基因编辑技术，有效改善 T 细胞功能、重塑 TME、提升实体瘤抗肿瘤疗效并降低全身毒副作用[128, 129]。除肿瘤治疗外，ACT 在慢性病毒感染与免疫缺陷疾病领域具备重要研发价值。针对 HIV、EB 病毒等慢性感染引发的机体抗病毒免疫耗竭、潜伏病毒不易清除等难题，病毒特异性 ACT 可重塑抗病毒免疫应答，改善细胞功能是当前核心研发方向[130, 131]。通过基因编辑技术改造 TCR 或 CAR，使其识别保守表位，从而覆盖病毒逃逸突变株；同时，引入组织特异性归巢受体以增强工程化 T 细胞对病毒潜伏储库的定向迁移能力。在此基础上，联合使用免疫检查点抑制剂或 Toll 样受体（Toll-like receptors, TLR）激动剂，在慢性感染所致的耗竭 TME 中恢复 T 细胞持久功能，同时探索 ACT 后实现持续性免疫监视的策略，并建立以细胞因子谱和活化标志物为指征的安全调控方案，以避免过度炎症反应，有望实现对实体瘤及其他难治性疾病的有效免疫重建。

刘洋呈，董泽君，曹伊敏，等. 过继细胞治疗介导免疫重建的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志，2026, 36(21): 00 – 00.

Liu YC, Dong ZJ, Cao YM, et al. Research progress on adoptive cell therapy-mediated immune reconstitution [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(21): 00 – 00.

参考文献

[1] Kirtane K, Elmariah H, Chung C H, et al. Adoptive cellular therapy in solid tumor malignancies: review of the literature and challenges ahead [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002723.
[2] Liu S, Jiang W, Sheng J, et al. Adoptive cell therapy for cancer: combination strategies and biomarkers [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1603792.
[3] Van Den Brink M R M, Velardi E, Perales M A. Immune reconstitution following stem cell transplantation [J]. Hematology, 2015, 2015(1): 215-219.
[4] Oisakede E O, Atitebi O, Daniel R I A, et al. Immunotherapy-mediated cancer reversion: Possibilities and prospects [J]. Crit Rev Oncol, 2026, 218: 105103.
[5] Rosenberg S A, Restifo N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2015, 348(6230): 62-68.
[6] Guo H, Guo L, Wang B, et al. Distinct immune homeostasis remodeling patterns after HLA-matched and haploidentical transplantation [J]. Adv Sci, 2024, 11(39): 2400544.
[7] Li C M, Wang Q Y, Chen Z G, et al. Immune reconstruction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: rules, mechanisms, and applications [J]. Ann Hematol, 2026, 105(4): 162.
[8] Seo K, Choi J K. Comprehensive analysis of TCR and BCR repertoires: insights into methodologies, challenges, and applications [J]. Genom Inform, 2025, 23(1): 6.
[9] Yu X, Peng N, Pan W, et al. Decoding adaptive immunity: advanced strategies in T and B cell repertoire analysis [J]. J Transl Med, 2026, 24(1): 393.
[10] Mohtashami M, Li Y R, Lee C R, et al. Thymus reconstitution in young and aged mice is facilitated by *in vitro*-generated progenitor T cells [J]. Front Immunol, 2022, 13: 926773.
[11] Granadier D, Acenas D, Dudakov J A. Endogenous thymic regeneration: restoring T cell production following injury [J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(6): 407-424.
[12] Kaeuferle T, Deisenberger L, Jablonowski L, et al. CRISPR-Cas9-mediated glucocorticoid resistance in virus-specific T cells for adoptive T cell therapy posttransplantation [J]. Mol Ther, 2020, 28(9): 1965-1973.
[13] Zugasti I, Espinosa-Aroca L, Fidyt K, et al. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 210.
[14] Du B, Qin J, Lin B, et al. CAR-T therapy in solid tumors [J]. Cancer Cell, 2025, 43(4): 665-679.
[15] Albarrán V, San Román M, Pozas J, et al. Adoptive T cell therapy for solid tumors: current landscape and future challenges [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1352805.
[16] 张亚静， 周鹏辉． TCR-T 细胞治疗实体肿瘤的研究进展 [J]． 中国细胞生物学学报， 2025， 47（3）： 730-741．
Zhang Y J, Zhou P H. Research progress of TCR-T cells for the treatment of solid tumors [J]. Chin J Cell Biol, 2025, 47(3): 730-741.
[17] Bai Z, Lundh S, Kim D, et al. Single-cell multiomics dissection of basal and antigen-specific activation states of CD19-targeted CAR T cells [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(5): e002328.
[18] Zhu Q, Zhao X, Zhang Y, et al. Single cell multi-omics reveal intra-cell-line heterogeneity across human cancer cell lines [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 8170.
[19] Nathan A, Baglaenko Y, Fonseka C Y, et al. Multimodal single-cell approaches shed light on T cell heterogeneity [J]. Curr Opin Immunol, 2019, 61: 17-25.
[20] 胡静涵， 胡懿凡， 蒋俊锋， 等． 单细胞转录组测序技术及其在肿瘤研究中的应用进展 [J]． 海军军医大学学报， 2023， 44

（7）： 800-807.
Hu J H, Hu Y F, Jun J F, et al. Single-cell transcriptome sequencing and its application in tumor research: recent progress [J]. Acad J Nav Med Univ, 2023, 44(7): 800-807.
[21] Van Der Leun A M, Thommen D S, Schumacher T N. CD8$^+$ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis [J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(4): 218-232.
[22] Zheng L, Qin S, Si W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells [J]. Science, 2021, 374(6574): abe6474.
[23] Sun Y, Yinwang E, Wang S, et al. Phenotypic and spatial heterogeneity of CD8$^+$ tumour infiltrating lymphocytes [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 193.
[24] Ishigaki H, Yamauchi T, Long M D, et al. Generation, transcriptomic states, and clinical relevance of CX3CR1$^+$ CD8 T cells in melanoma [J]. Cancer Res Commun, 2024, 4(7): 1802-1814.
[25] Wang L, Liang Y, Zhao C, et al. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 345.
[26] Terry L V, Oo Y H. The next frontier of regulatory T cells: promising immunotherapy for autoimmune diseases and organ transplantations [J]. Front Immunol, 2020, 11: 565518.
[27] Ferreira L M R, Muller Y D, Bluestone J A, et al. Next-generation regulatory T cell therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(10): 749-769.
[28] Yi G, Zhao Y, Xie F, et al. Single-cell RNA-seq unveils critical regulators of human FOXP3$^+$ regulatory T cell stability [J]. Sci Bull, 2020, 65(13): 1114-1124.
[29] Hori S. Lineage stability and phenotypic plasticity of Foxp3$^+$ regulatory T cells [J]. Immunol Rev, 2014, 259(1): 159-172.
[30] Lin A, Ye P, Li Z, et al. Natural killer cell immune checkpoints and their therapeutic targeting in cancer treatment [J]. Research, 2025, 8: 723.
[31] Li Y, Li Z, Tang Y, et al. Unlocking the therapeutic potential of the NKG2A-HLA-E immune checkpoint pathway in T cells and NK cells for cancer immunotherapy [J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(10): e009934.
[32] 王赛飞， 荀敬， 武雪亮， 等. NK 细胞及其免疫疗法在肿瘤免疫治疗中的应用 [J]. 中国实验动物学报， 2023， 31（11）： 1479-1484.
Wang S F, Xun J, Wu X L, et al. Application of NK cells and their immunotherapy in tumor immunotherapy [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1479-1484.
[33] Palade J, Alsop E, Tang N, et al. NK cell-derived extracellular vesicles enhance cytotoxicity and immune cell recruitment in non-small cell lung cancer [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1633010.
[34] Wu F, Xie M, Hun M, et al. Natural killer cell-derived extracellular vesicles: novel players in cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 658698.
[35] Lopez D, Tyson D R, Hong T. Intercellular signaling reinforces single-cell level phenotypic transitions and facilitates robust re-equilibrium of heterogeneous cancer cell populations [J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 386.
[36] Sun R, Kim A H. The multifaceted mechanisms of malignant glioblastoma progression and clinical implications [J]. Cancer Metastasis Rev, 2022, 41(4): 871-898.
[37] Qian J, Liu Y. Recent advances in adoptive cell therapy for cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2025, 16.: 1665488.
[38] Liu Y T, Sun Z J. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration [J]. Theranostics, 2021, 11(11): 5365-5386.
[39] Ruan L, Wang L. Adoptive cell therapy against tumor immune evasion: mechanisms, innovations, and future directions [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1530541.
[40] Pherez-Farah A, Boncompagni G, Chudnovskiy A, et al. The bidirectional interplay between T cell-based immunotherapies and the tumor microenvironment [J]. Cancer Immunol Res, 2025, 13(4): 463-475.
[41] Hickey J W, Haist M, Horowitz N, et al. T cell-mediated curation and restructuring of tumor tissue coordinates an effective immune response [J]. Cell Rep, 2023, 42(12): 113494.
[42] Barras D, Ghisoni E, Chiffelle J, et al. Response to tumor-infiltrating lymphocyte adoptive therapy is associated with preexisting CD8$^+$ T-myeloid cell networks in melanoma [J]. Sci Immunol, 2024, 9(92): eadg7995.
[43] Jones D S 2nd, Nardozzi J D, Sackton K L, et al. Cell surface-tethered IL-12 repolarizes the tumor immune microenvironment to enhance the efficacy of adoptive T cell therapy [J]. Sci Adv, 2022, 8(17): eabi8075.
[44] Kerkar S P, Goldszmid R S, Muranski P, et al. IL-12 triggers a programmatic change in dysfunctional myeloid-derived cells within mouse tumors [J]. J Clin Invest, 2011, 121(12): 4746-4757.
[45] Liu S, Liu H, Song X, et al. Adoptive CD8$^+$ T-cell grafted with liposomal immunotherapy drugs to counteract the immune suppressive tumor microenvironment and enhance therapy for melanoma [J]. Nanoscale, 2021, 13(37): 15789-15803.
[46] Wang T, Liu P, Zhang D, et al. Chimeric antigen receptor modified hematopoietic stem cells (CAR-HSCs) arm all immune forces for anti-tumor in mice [J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 124.
[47] Chen Z, Hu Y, Mei H. Advances in CAR-engineered immune cell generation: engineering approaches and sourcing strategies [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(35): e2303215.
[48] Giudice A M, Roth S L, Matlaga S, et al. Reprogramming the neuroblastoma tumor immune microenvironment to enhance GPC2 CAR T cells [J]. Mol Ther, 2025, 33(9): 4552-4569.
[49] Wang Y, Cho J W, Kastrunes G, et al. Immune-restoring CAR-T cells display antitumor activity and reverse immunosuppressive TME in a humanized ccRCC mouse model [J]. iScience, 2024, 27(2): 108879.
[50] Zhu C, Sun Z, Wu Q, et al. Engineered bacterial biomaterials for augmenting adoptive immune cell therapy against solid tumors [J]. Adv Mater, 2026, 38(16): e22140.
[51] Sun M, Yang J, Li L, et al. Engineered bacteria potentiate cancer immunotherapy [J]. Chin Chem Lett, 2025, 36(9): 111093.
[52] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies [J]. Blood Cancer J, 2021, 11(4): 69.
[53] Premchandani T, Qutub M, Tatode A, et al. Engineering CAR-T cells for solid tumors: bispecific antigen targeting, tumor microenvironment modulation, and toxicity control [J]. Immunol Res, 2025, 73(1): 135.
[54] Akbari B, Hosseini Z, Shahabinejad P, et al. Metabolic and epigenetic orchestration of (CAR) T cell fate and function [J]. Cancer Lett, 2022, 550: 215948.
[55] Martens A W J, Kavazović I, Krapić M, et al. Chronic lymphocytic leukemia presence impairs antigen-specific CD8$^+$ T-cell responses through epigenetic reprogramming towards short-lived effectors [J]. Leukemia, 2023, 37(3): 606-616.
[56] Kang T G, Lan X, Mi T, et al. Epigenetic regulators of clonal hematopoiesis control CD8 T cell stemness during immunotherapy [J]. Science,

2024, 386(6718): eadl4492.
[57] Qin D, Lei Y, Shu P, et al. Supercharging CAR-T cells through transcriptional and epigenetic armoring [J]. Theranostics, 2025, 15(8): 3345-3367.
[58] Prinzing B, Zebley C C, Petersen C T, et al. Deleting DNMT3A in CAR T cells prevents exhaustion and enhances antitumor activity [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(620): eabh0272.
[59] Wang Y, Tong C, Dai H, et al. Low-dose decitabine priming endows CAR T cells with enhanced and persistent antitumour potential via epigenetic reprogramming [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 409.
[60] Zhu M, Han Y, Gu T, et al. Class I HDAC inhibitors enhance antitumor efficacy and persistence of CAR-T cells by activation of the Wnt pathway [J]. Cell Rep, 2024, 43(4): 114065.
[61] Yoshikawa T, Wu Z, Inoue S, et al. Genetic ablation of PRDM1 in antitumor T cells enhances therapeutic efficacy of adoptive immunotherapy [J]. Blood, 2022, 139(14): 2156-2172.
[62] Møller S H, Hsueh P C, Yu Y R, et al. Metabolic programs tailor T cell immunity in viral infection, cancer, and aging [J]. Cell Metab, 2022, 34(3): 378-395.
[63] Franco F, Jaccard A, Romero P, et al. Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion [J]. Nat Metab, 2020, 2(10): 1001-1012.
[64] Frlic T, Pavlin M. Metabolic reprogramming of CAR T cells: a new frontier in cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1688995.
[65] Si X, Shao M, Teng X, et al. Mitochondrial isocitrate dehydrogenase impedes CAR T cell function by restraining antioxidant metabolism and histone acetylation [J]. Cell Metab, 2024, 36(1): 176-192.e10.
[66] Ma S, Dahabieh M S, Mann T H, et al. Nutrient-driven histone code determines exhausted $CD8^+$ T cell fates [J]. Science, 2025, 387(6734): eadj3020.
[67] Li W, Zhang L. Rewiring mitochondrial metabolism for $CD8^+$ T cell memory formation and effective cancer immunotherapy [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1834.
[68] Ito Y, Inoue S, Kagoya Y. Gene editing technology to improve antitumor T-cell functions in adoptive immunotherapy [J]. Inflamm Regen, 2024, 44(1): 13.
[69] Liu H, Ge W, Yu X, et al. CRISPR/Cas9-mediated SHP-1-knockout T cells combined with simvastatin enhances anti-tumor activity in humanized-PDX HCC model [J]. iScience, 2025, 28(4): 112266.
[70] Tang L, Pan S, Wei X, et al. Arming CAR-T cells with cytokines and more: Innovations in the fourth-generation CAR-T development [J]. Mol Ther, 2023, 31(11): 3146-3162.
[71] Zheng S, Che X, Zhang K, et al. Potentiating CAR-T cell function in the immunosuppressive tumor microenvironment by inverting the TGF-β signal [J]. Mol Ther, 2025, 33(2): 688-702.
[72] Dharani S, Cho H, Fernandez J P, et al. TALEN-edited allogeneic inducible dual CAR T cells enable effective targeting of solid tumors while mitigating off-tumor toxicity [J]. Mol Ther, 2024, 32(11): 3915-3931.
[73] Liu Y, Sun Y, Wang P, et al. FAP-targeted CAR-T suppresses MDSCs recruitment to improve the antitumor efficacy of claudin18.2-targeted CAR-T against pancreatic cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 255.
[74] Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 9.
[75] Feustel K, Martin J, Falchook G S. B7-H3 inhibitors in oncology clinical trials: a review [J]. J Immunother Precis Oncol, 2024, 7(1): 53-66.
[76] Mielcarska S, Kot A, Dawidowicz M, et al. B7-H3 in cancer immunotherapy—prospects and challenges: a review of the literature [J]. Cells, 2025, 14(15): 1209.
[77] Li N, Zhang C, Li X, et al. Targeting B7-H3 in solid tumors: Development and evaluation of novel CAR-T Cell therapy [J]. Immunobiology, 2025, 230(3): 152888.
[78] Sun S, Liu L, Zhang J, et al. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives [J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 84.
[79] Oliva-Ramirez J, Milewski D, Banks L, et al. Future directions and priorities for cellular therapy in sarcoma: a report from the strategic advances in sarcoma science cell therapy breakout [J]. Cancers, 2025, 17(18): 3068.
[80] Hamieh M, Mansilla-Soto J, Rivière I, et al. Programming CAR T cell tumor recognition: tuned antigen sensing and logic gating [J]. Cancer Discov, 2023, 13(4): 829-843.
[81] Majzner R G, MacKall C L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy [J]. Cancer Discov, 2018, 8(10): 1219-1226.
[82] Cianga V A, Antohe I, Minciună C, et al. Engineering immunity with CAR-NK cells: advancing the frontiers of cancer immunotherapy [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1738558.
[83] Jiang N, Yang Z, Miao H, et al. Recent advances in universal chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 82.
[84] Kapetanovic E, Weber C R, Bruand M, et al. Engineered allogeneic T cells decoupling T-cell-receptor and CD3 signalling enhance the antitumour activity of bispecific antibodies [J]. Nat Biomed Eng, 2024, 8(12): 1665-1681.
[85] Lu D, Peralta E, Chu H Y, et al. Abstract 5240: Novel CD3-Fusion Receptor enables combination of T-cell engagers and allogeneic CAR T cells to promote enhanced antitumor activity and overcome antigen escape [J]. Cancer Res, 2024, 84(6_Supplement): 5240.
[86] Peralta E, Lu D, Landon M, et al. Abstract 5513: Chimeric CD3 fusion receptors expressed on iPSC-derived universal TCR-less CAR-T and-NK cells synergize with bispecific engagers to enhance antitumor activity and limit antigen escape [J]. Cancer Res, 2022, 82(12_Supplement): 5513.
[87] Romanini N, Netsrithong R, Themeli M, et al. Challenges and opportunities of human iPSC-derived NK as “Off-the-shelf” cellular therapies [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 327.
[88] Lee P H, Keller M D, Hanley P J, et al. Virus-specific T cell therapies for HIV: lessons learned from hematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 298.
[89] Degli-Esposti M A, Hill G R. Immune control of cytomegalovirus reactivation in stem cell transplantation [J]. Blood, 2022, 139(9): 1277-1288.
[90] Jensen B O, Knops E, Cords L, et al. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Nat Med, 2023, 29(3): 583-587.
[91] Salgado M, Kwon M, Gálvez C, et al. Mechanisms that contribute to a profound reduction of the HIV-1 reservoir after allogeneic stem cell transplant [J]. Ann Intern Med, 2018, 169(10): 674-683.
[92] Micklethwaite K P, Savoldo B, Hanley P J, et al. Derivation of human T lymphocytes from cord blood and peripheral blood with antiviral and antileukemic specificity from a single culture as protection against infection and relapse after stem cell transplantation [J]. Blood, 2010, 115(13): 2695-2703.

[93] Walker R E, Bechtel C M, Natarajan V, et al. Long-term *in vivo* survival of receptor-modified syngeneic T cells in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. Blood, 2000, 96(2): 467-474.
[94] Yanir A, Schulz A, Lawitschka A, et al. Immune reconstitution after allogeneic haematopoietic cell transplantation: from observational studies to targeted interventions [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 786017.
[95] Zheng Z, Chen Z, Zhang Z, et al. Metabolic reprogramming of CAR-T cells: a multi-pronged strategy to conquer the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. Cell Commun Signal, 2026, 24(1): 287.
[96] Zhou H, Zhao X, Zhang R, et al. Low-dose IL-2 mitigates glucocorticoid-induced Treg impairment and promotes improvement of SLE [J]. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 141.
[97] Bashor C J, Hilton I B, Bandukwala H, et al. Engineering the next generation of cell-based therapeutics [J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(9): 655-675.
[98] Lyu Z, Niu S, Fang Y, et al. Addressing graft-versus-host disease in allogeneic cell-based immunotherapy for cancer [J]. Exp Hematol Oncol, 2025, 14(1): 66.
[99] Kazemi M H, Sadri M, Najafi A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1018962.
[100] Capolla S, Rasool M, Toffoli G, et al. CAR-T cell manufacturing for hematological and solid tumors: from the preclinical to clinical point of view [J]. Cancer Med, 2025, 14(5): e70726.
[101] Mansoori S, Noei A, Maali A, et al. Recent updates on allogeneic CAR-T cells in hematological malignancies [J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 304.
[102] Li Y R, Zhu Y, Fang Y, et al. Emerging trends in clinical allogeneic CAR cell therapy [J]. Med, 2025, 6(8): 100677.
[103] Liu X, Gao H, Yu J. Beyond CAR-T and oncology: broadening chimeric antigen receptor technologies across cell types and diseases [J]. Precis Clin Med, 2026, 9(1): pbag007.
[104] Wang J, Metheny L. Umbilical cord blood derived cellular therapy: advances in clinical development [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1167266.
[105] Clarke A J, Riffelmacher T, Braas D, et al. B1a B cells require autophagy for metabolic homeostasis and self-renewal [J]. J Exp Med, 2018, 215(2): 399-413.
[106] Srikakulapu P, Pattarabanjird T, Upadhye A, et al. B-1b cells have unique functional traits compared to B-1a cells at homeostasis and in aged hyperlipidemic mice with atherosclerosis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 909475.
[107] Sun Y, Xia L, Xu X, et al. Plasma ceramide mediates the association of peripheral T cells with Alzheimer's disease [J]. J Adv Res, 2026, 83: 855-867.
[108] Gu X, Zhang Y, Zhou W, et al. Infusion and delivery strategies to maximize the efficacy of CAR-T cell immunotherapy for cancers [J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1): 70.
[109] Zhao X, Yang J, Zhang X, et al. Efficacy and safety of CD28- or 4-1BB-based CD19 CAR-T cells in B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 18: 272-281.
[110] Giavridis T, Van Der Stegen S J C, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade [J]. Nat Med, 2018, 24(6): 731-738.
[111] Moser L M, Heim C, Koschade S E, et al. CAR-CIK vs. CAR-T: benchmarking novel cytokine-induced killer cells as solid tumor immunotherapy in ErbB2+ rhabdomyosarcoma [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1485817.
[112] Zhang Y, Du S, Liu R, et al. Expansion of IL-2-independent tumor-infiltrating lymphocytes through a feeder-free process: a preclinical study for solid tumors [J]. Cancer Biol Med, 2026, 23(6): 910-924.
[113] Ahmed E N, Cutmore L C, Marshall J F. Syngeneic mouse models for pre-clinical evaluation of CAR T cells [J]. Cancers, 2024, 16(18): 3186.
[114] Kim S H, Go E M, Shin D H, et al. Pro- and anti-tumoral factors involved in total body irradiation and interleukin-2 conditioning in adoptive T cell therapy of melanoma-bearing Rag1 knock-out mice [J]. Cells, 2022, 11(23): 3894.
[115] Lai J Z, Zhu Y Y, Ruan M, et al. Local irradiation sensitized tumors to adoptive T cell therapy via enhancing the cross-priming, homing, and cytotoxicity of antigen-specific CD8 T cells [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2857.
[116] Puebla-Osorio N, Fowlkes N W, Barsoumian H B, et al. Enhanced tumor control and survival in preclinical models with adoptive cell therapy preceded by low-dose radiotherapy [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1407143.
[117] Garcia-Robledo J E, Cabrera-Salcedo S, Brandauer A M, et al. Engineering the next generation of CAR T- cells: precision modifications, logic gates and universal strategies to overcome exhaustion and tumor resistance [J]. Front Oncol, 2025, 15: 1698442.
[118] Flugel C L, Majzner R G, Krenciute G, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(1): 49-62.
[119] Wang S, Hu H, Zeng W, et al. Targeting tumor stroma: current challenges and future directions [J]. MedComm, 2026, 7(5): e70763.
[120] Tie Y, Tang F, Wei Y Q, et al. Immunosuppressive cells in cancer: mechanisms and potential therapeutic targets [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 61.
[121] 雷静玉， 罗宝花， 赵菊梅， 等. 基于免疫检查点抑制剂靶向胰腺癌微环境的联合免疫治疗策略 [J]. 中国实验动物学报，2022， 30（5）： 720-726.
Lei J Y, Luo B H, Zhao J M, et al. Combined immunotherapy using immune checkpoint inhibitors targeting the microenvironment of pancreatic cancer [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(5): 720-726.
[122] Li G, Li D, Zhu X. Next-generation T cell immunotherapy: overcoming exhaustion, senescence, and suppression [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1662145.
[123] Wang R, Duan X, Li J, et al. Emerging strategies of cell and gene therapy targeting tumor immune microenvironment [J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(12): 2294-2308.
[124] Wang Y, Zhang B, Wang Y, et al. T cell immunotherapy for solid tumors: limitations, progress, and future prospects [J]. Front Immunol, 2026, 17: 1755751.
[125] Ghassemi S, Durgin J S, Nunez-Cruz S, et al. Rapid manufacturing of non-activated potent CAR T cells [J]. Nat Biomed Eng, 2022, 6(2): 118-128.
[126] O'Rourke S, Xu N, Wang H, et al. Nanomedicine meets immunotherapy: transforming chimeric antigen receptor T cell treatment for solid tumors [J]. Small Sci, 2026, 6(2): e202500596.
[127] Holtermann A, Gislon M, Angele M, et al. Prospects of synergy: local interventions and CAR T cell therapy in solid tumors [J]. BioDrugs, 2024, 38(5): 611-637.
[128] Hou Y, Hu S, Liu C, et al. Beyond CAR-T Cells: exploring CAR-NK, CAR-M, and CAR-γδ T strategies in solid tumor immunotherapy [J].

Front Immunol, 2025, 16: 1675807.
[129] Dimitri A, Herbst F, Fraietta J A. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 78.
[130] Cohn L B, Chomont N, Deeks S G. The biology of the HIV-1 latent reservoir and implications for cure strategies [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(4): 519-530.
[131] Tamura Y, Yamane K, Kawano Y, et al. Concomitant cytotoxic effector differentiation of $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells in response to EBV-infected B cells [J]. Cancers, 2022, 14(17): 4118.