

实体肿瘤 细胞免疫治疗

Cellular Immunotherapy of
Solid Tumors

第2版

主编

任秀宝 郝希山



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

实体肿瘤细胞 免疫治疗

第2版

主 编 任秀宝 郝希山

编者名单 (以姓氏笔画为序)

于津浦	王 扬	王 建	王 越	龙欣欣
叶英楠	田 潇	任宝柱	刘 亮	闫 帆
孙 倩	杜伟娇	李 慧	李润美	李舒展
杨 帆	杨莉莉	张 霖	张维红	张新伟
金 昊	周 莉	赵 华	贾 磊	徐 冬
高 艳	高绪杰	曹 水	蒋湘俐	韩 颖
熊艳娟	颜次慧	霍 佳	魏 枫	

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

实体肿瘤细胞免疫治疗/任秀宝,郝希山主编.—2版.
—北京:人民卫生出版社,2015
ISBN 978-7-117-21047-8

I. ①实… II. ①任…②郝… III. ①肿瘤免疫疗法
IV. ①R730.51

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第158580号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询,在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导,医学数据库服务,医学教育资源,大众健康资讯

版权所有,侵权必究!

ISBN 978-7-117-21047-8



实体肿瘤细胞免疫治疗
第2版

主 编:任秀宝 郝希山

出版发行:人民卫生出版社(中继线010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京铭成印刷有限公司

经 销:新华书店

开 本:850×1168 1/32 印张:16 字数:389千字

版 次:2010年12月第1版 2015年9月第2版

2015年9月第2版第1次印刷(总第3次印刷)

标准书号:ISBN 978-7-117-21047-8/R·21048

定 价:72.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



任秀宝 1966年生，博士，教授、主任医师，博士研究生导师。现任天津医科大学肿瘤医院生物治疗科主任，中国医药生物技术协会医药生物技术临床应用专业委员会副主任委员兼秘书长，中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会副主任委员，中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会常委，天津市抗癌协会肺癌专业委员会常委，天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室主任。多年来从事肿瘤生物治疗和肿瘤免疫方面的临床与应用基础研究，先后主持国家科技攻关计划、国家973专项课题、国家自然科学基金、天津市科委重点项目等十余项，近5年发表学术论文50余篇，其中SCI收录论文30余篇，获得省部级科研奖励3项，并获得“国家特支计划”百千万工程领军人才等荣誉称号。

主编简介



郝希山 1945年生，中国工程院院士，教授，博士研究生导师，国家人事部、卫生部突出贡献专家。国际抗癌联盟（UICC）常务理事、第二届亚洲乳腺癌协会主席，中华医学会副会长，中国抗癌协会理事长，《中国肿瘤临床》中文版及英文版主编。1970年毕业于天津医科大学，一直从事肿瘤外科、肿瘤免疫及生物治疗研究。1984—1986年赴美国CENTOCOR生物技术研究所及纽约癌症纪念医院学习。创建了以放免方法测定培养液中干扰素 γ （IFN- γ ）含量作为客观指数确定T细胞免疫功能的检测方法。回国后继续致力于肿瘤外科学及生物治疗方面的研究，先后承担国家攻关课题、“863”计划、国家自然科学基金等项目；以第一完成人先后获得国家科技进步二等奖2项、国家级教学成果一等奖、省部级一等奖3项；主编八年制临床医学规划教材《肿瘤学》，出版《简明肿瘤学》、《腹部肿瘤学》、《肿瘤手术学》等专著；发表学术论文300余篇。

序

手术、放疗和化疗三大常规疗法为肿瘤患者的治疗做出了巨大贡献。然而，我国每年仍有约 200 万人死于癌症。究其原因，其一是缺乏早诊早治，其二是常规疗法的发展已进入瓶颈期。伴随着封闭免疫负调控的抗 CTLA-4、抗 PD-1 抗体和 CAR-T 在临床治疗肿瘤的研究中获得显著疗效，人们已开始对免疫治疗有了新的认识。这些重大突破使肿瘤免疫治疗无用的理念被终止，而且肿瘤免疫治疗的发展仅仅处于一个好的开端，待发展的潜力巨大。三大常规疗法与免疫治疗的联合应用已显示出互补的优势。有效免疫治疗的介入也将会逐渐改变肿瘤的治疗原则，提高疗效，更符合中医扶正祛邪的理念。

天津医科大学肿瘤医院在我国是较早开展临床免疫治疗的研究单位，也是我国食品药品监督管理局曾经批准进行免疫细胞临床研究的少数单位之一。在郝希山院士的带领下和任秀宝教授等团队的努力下，对免疫细胞过继免疫治疗进行了科学的研究，并积累了丰富的经验。他们结合了国际免疫细胞和肿瘤疫苗临床研究的进展，以及肿瘤免疫理论的发展，由浅入深，结合实际应用，客观分析了各种疗法的利弊，精练地组织编写了此书。其第一版已受到国内相关领域人员的喜爱，从中获益。此次再版他们又进一步补充了相关研究的进展内容。该书对于从事肿瘤免疫治疗研究的人员具有很好的参考价值。

张叔人

2015 年 6 月

再版前言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一，其发病率和死亡率逐年增高，在我国恶性肿瘤已成为居民死亡原因的首位。免疫治疗，又称生物治疗，通常是指通过调动宿主的防御机制或借助生物制剂的作用，以调节机体的生物学反应，从而抑制或阻止肿瘤生长的治疗方法。随着肿瘤治疗理念的变化，以及对于肿瘤发生、发展分子机制认识的深入和生物技术的迅速发展，免疫治疗因其疗效明显、无毒、副作用低等优点已经成为继手术、放疗、化疗之后第四类具有显著临床治疗效果及优势的抗肿瘤疗法。

目前常用的肿瘤免疫治疗手段主要包括细胞治疗、肿瘤疫苗、抗体治疗、细胞因子以及基因治疗等。近年来，美国 FDA 批准了 Provenge 树突状细胞疫苗以及免疫检查点阻断剂 Ipilimumab、Pembrolizumab、Nivolumab 等肿瘤免疫治疗新药。针对胰腺癌的 CRS-207 疫苗和 GVAX Pancreas 疫苗组合以及诺华公司、Juno 公司各自的 CD19-CAR-T 也于 2014 年获得 FDA 突破性疗法认定。一切都预示着肿瘤治疗的又一个新时代即将到来。

天津医科大学肿瘤医院自 20 世纪 80 年代开始肿瘤免疫治疗的相关研究，在该领域积累了一定的经验。为与肿瘤免疫治疗同道切磋交流，对从事临床免疫治疗的医师有所裨益，我们组织本专业的医师和研究人员，撰写了《实体肿瘤细胞免疫治疗》一书。在人民卫生出版社的大力支持下，本书的初版于 2010 年与读者朋友们见面。令我们十分荣幸与欣

|| 再版前言 ||

慰的是，本书出版后得到了广大读者朋友们的大力支持与鼓励，已连续重印多次。这不仅反映了肿瘤免疫治疗领域的受关注程度，同时也是对我们努力的最大肯定与回报。

时光荏苒，岁月匆匆。距本书的初版已经过去五年时间。肿瘤的免疫治疗是一个发展十分迅速的领域，知识更新很快，正如热心的编辑所建议的，再版已势在必行。值此再版之际，我们力求在介绍肿瘤细胞免疫治疗基本概念的同时，将本领域的最新进展展示给大家，并把这五年来我们在基础研究与临床实践中的心得与大家共同分享。

本书重点介绍实体肿瘤的细胞免疫治疗，主要包括过继性细胞免疫治疗和细胞性肿瘤疫苗。全书从肿瘤免疫治疗的发展史讲起，对肿瘤免疫治疗的基本理论、常用治疗方法及其与传统治疗方法间的关系进行了详细论述，并专门开辟了新的一章对新型肿瘤免疫治疗方法做了深入浅出的讲解。接着，我们结合自己的临床实践，系统介绍了免疫治疗在常见实体肿瘤中的临床应用现状。全书注重实用，文字简洁，每一章既自成体系、相对独立，又互相联系、互相补充，是对目前肿瘤免疫治疗理论和实际应用的概括和总结。

临床细胞免疫治疗的发展日新月异，有许多经验和认识还有待总结提高，在编写过程中我们深感自身能力有限，因此难免疏失，恭请各位同仁批评指正。同时，希望同行联合起来深入开展临床相关研究，为肿瘤细胞免疫治疗提供更多的循证医学证据，加快我国肿瘤细胞治疗规范化、科学化发展的进程，建立统一规范的标准治疗体系，进一步提高疗效。本书的编著得到诸位编写者的鼎力相助，在此表示感谢。

任秀宝

2015年6月23日于天津

第1版前言

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的主要疾病之一，其发病率和死亡率逐年增高，在我国恶性肿瘤已成为居民死亡原因的首位。WHO 公布的数据显示，预计到 2020 年全球每年新发癌症患者将达到大约 1500 万人，因此如何预防及治疗癌症面临着巨大的挑战。长期以来，世界各国对肿瘤的防治和研究进行了大量卓有成效的工作，手术、放疗和化疗成为肿瘤治疗的三大常规治疗手段，但仍然对许多肿瘤不能达到有效的治疗。随着对肿瘤认识的不断深入，治疗的理念也在发生着改变。特别是 2006 年 WHO 提出“肿瘤是一种可以控制的慢性疾病”的概念后，肿瘤临床工作者在治疗那些不可治愈的肿瘤时，不再只追求“除恶务尽”，而是将肿瘤“慢性化”，让患者长期带瘤生存，并以保持良好的生活质量作为治疗的新目标。正是由于肿瘤治疗理念的变化，以及对于肿瘤发生、发展分子机制认识的深入和生物技术的迅速发展，生物治疗已经成为肿瘤综合治疗的第四种模式，并受到了越来越多的关注。

生物治疗通常是指通过调动宿主的防御机制或借助生物制剂的作用，以调节机体的生物学反应，从而抑制或阻止肿瘤生长的治疗方法。肿瘤生物治疗始于 1889 年，迄今已 100 余年，当时 Coley 利用化脓性链球菌及灵杆菌滤液治疗晚期肿瘤患者。20 世纪 80 年代中期 Rosenberg 等人利用 LAK/IL-2 治疗那些用其他方法治疗无效的晚期转移性肿瘤患者获得成功，人们开始对生物治疗寄予希望。美国学者 Oldham 于 1984 年提出了生物反应调节（BRM）理

|| 第1版前言 ||

论,并将生物疗法列为除手术、化疗、放疗之外的第四肿瘤治疗模式。以后随着免疫学、细胞生物学、分子生物学等学科的发展,新的治疗方法不断涌现,目前常用的生物治疗手段主要包括细胞治疗、肿瘤疫苗、分子靶向治疗、细胞因子以及基因治疗等。其中抗体治疗已成为内科治疗的重要手段,而细胞免疫治疗方面也给肿瘤治疗带来了新的希望,特别是2010年美国FDA批准了第一个治疗性疫苗用于前列腺癌的治疗,使人们感受到肿瘤治疗的又一个新时代即将到来。

天津医科大学附属肿瘤医院自20世纪80年代开始肿瘤生物治疗的相关研究,在细胞治疗、肿瘤疫苗等方面积累了一定的理论基础和实践经验,特组织本专业的医师和研究人员,撰写《实体肿瘤细胞免疫治疗》一书,重点介绍实体肿瘤的细胞免疫治疗,主要包括过继性细胞免疫治疗和细胞性肿瘤疫苗。本书涵盖了肿瘤免疫治疗的基本理论,常用的免疫治疗方法如过继免疫细胞治疗、肿瘤疫苗等,并系统介绍了免疫治疗在常见实体肿瘤当中的临床应用现状。全书注重实用,文字简洁,是对目前肿瘤免疫治疗理论和实际应用的描述和总结。

编写本书,旨在与肿瘤免疫治疗同道切磋交流,对从事临床免疫治疗的医师有所助益。由于临床细胞免疫治疗还只是发展的初始阶段,有许多经验和认识还有待提高,在编写过程中难免疏失,恭请各位同仁批评指正,深表感谢。同时,希望同行联合起来深入开展临床相关研究,为细胞免疫治疗提供更多的循证医学证据。本书的编著得到编写者的鼎力相助,在此一并表示感谢。

郝春山任书宝

2010年10月20日

目 录

第 1 章	肿瘤细胞免疫治疗概况及发展史	1
第 2 章	肿瘤细胞免疫治疗的理论基础	26
第 1 节	肿瘤抗原	26
第 2 节	肿瘤细胞免疫治疗的基本理论	30
第 3 节	肿瘤的免疫应答	36
第 4 节	肿瘤免疫逃逸机制	50
第 3 章	常用肿瘤细胞免疫治疗的方法	91
第 1 节	肿瘤过继性免疫细胞治疗	91
第 2 节	肿瘤疫苗	153
第 4 章	新型肿瘤细胞治疗	171
第 1 节	TCR 修饰的 T 细胞	171
第 2 节	嵌合型抗原受体修饰的 T 细胞	179
第 3 节	新型肿瘤治疗性细胞疫苗	192
第 5 章	肿瘤细胞免疫治疗与其他 治疗之间的相互关系	211
第 1 节	放疗与生物治疗的协同作用	214
第 2 节	化疗与生物治疗之间的相互 作用	221
第 3 节	免疫检查点阻断剂	234
第 6 章	淋巴系统恶性肿瘤	245
第 7 章	呼吸系统恶性肿瘤	252
第 8 章	泌尿系统恶性肿瘤	278

|| 目 录 ||

第9章 消化系统恶性肿瘤·····	299
第10章 前列腺癌·····	320
第11章 卵巢癌·····	335
第12章 神经系统恶性肿瘤·····	355
第13章 头颈部恶性肿瘤·····	390
第14章 恶性黑色素瘤·····	413
第15章 乳腺癌·····	437
附录1 流式细胞术在肿瘤生物治疗中的 应用·····	463
附录2 ELISPOT技术在肿瘤生物治疗中的 应用·····	475
附录3 细胞体外杀伤活性检测·····	489
索引·····	493

第 1 章 肿瘤细胞免疫治疗 概况及发展史

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的疾病之一，其发病和死亡率呈逐年上升的趋势，而在我国恶性肿瘤已经成为居民死亡的首位原因。WHO 公布的数据显示，2012 年全球每年新发癌症病例大约 1400 万例，预计在 20 年内这一数值将达到 2200 万例。因此，预防和治疗癌症是我们面临的巨大的挑战。长期以来，手术、放疗和化疗成为肿瘤治疗的三大常规治疗手段，但对许多肿瘤仍然不能达到有效的治疗。随着对肿瘤认识的不断深入，肿瘤的治疗理念也不再只追求“除恶务尽”，而是将肿瘤“慢性化”，以让患者长期带瘤生存并保持良好的生活质量作为治疗的新目标。正是由于这种治疗理念的变化，以及对于肿瘤发生发展分子机制的深入认识和生物技术的迅速发展，免疫治疗已经成为肿瘤综合治疗的第四种模式，受到越来越多的关注。

充分调动机体的免疫系统来使肿瘤的治疗获益，长久以来一直是免疫学和肿瘤学的共同目标。免疫治疗通常是指通过调动宿主的防御机制或借助生物制剂的作用，以调节机体的生物学反应，从而抑制或阻止肿瘤生长的方法。近年来，基于 CTLA-4 单克隆抗体治疗在提高恶性黑色素瘤患者的总生存上取得的巨大成功，2011 年《自然》杂志指出：“肿瘤免疫治疗的时代已经来临”。2012 年 12 月 20 日出版的《科学》杂志将肿瘤免疫治疗列入 2013 年最值得关注的六大科学领域。继而，针对两个免疫检查点 CTLA-4 和 PD-1 的单克隆抗体以及嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 基因修饰 T 细胞过继治

1 疗在临床获得的快速成功，显示了肿瘤免疫治疗的巨大潜力。2013年12月20日出版的《科学》杂志，将肿瘤免疫治疗列为本年度十大科学突破之首。2014年12月19日出版的《科学》杂志则再次将联合免疫治疗列为2015年值得关注的领域之一。

肿瘤的免疫治疗是一个发展十分迅速的领域，主要包括过继性细胞治疗（adoptive cell therapy, ACT）、肿瘤疫苗治疗、免疫调节治疗（如近来备受关注的免疫检查点阻断抗体）、分子靶向治疗、放免靶向治疗、肿瘤基因治疗和生物化疗等。本章主要介绍过继性细胞治疗和细胞性肿瘤疫苗治疗的发展概况。

一、过继性细胞治疗

（一）过继性细胞治疗概述及发展史

过继免疫细胞输注（adoptive cell transfer, ACT）属于肿瘤的被动免疫疗法，指的是分离肿瘤患者自体肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte, TIL）或者外周血淋巴细胞，在体外加以分选、扩增、活化，并回输至患者体内，该过程通常还包括非骨髓性预处理和免疫刺激剂的应用，有的方案还包括在扩增前对淋巴细胞进行基因修饰，使其靶向特定抗原、表达内源性免疫刺激分子，或回输后持续存在更长时间。

需要注意的是，虽然ACT的治疗效果通常被归功于CD8⁺细胞，但有研究发现回输纯化的CD4⁺细胞在黑色素瘤患者中也可导致持久的临床缓解。相反，虽然临床前试验中自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）取得了令人鼓舞的疗效，其在临床试验中的效果却尚不理想。类似的，B细胞在肿瘤ACT中的作用也尚未充分得到证实，而且有研究报道存在具有免疫抑制作用的B细胞，称为调节性B细胞（B regulatory cell）。

临床上,对于恶性黑色素瘤和肾细胞癌,TIL是最常用的ACT治疗。TIL是浸润于肿瘤中的淋巴细胞,分离后在白细胞介素2(interleukin-2,IL-2)等因子作用下进行体外扩增,最后再回输到患者体内。该方法是20世纪80年代美国国立卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)的Rosenberg等研发的。近期进行的一系列临床试验中,有部分转移性黑色素瘤患者在接受了TIL治疗后,其肿瘤出现持久的完全消退,这显示了ACT在肿瘤治疗中的强大潜力。在这些试验中,转移性黑色素瘤患者,经非清髓性预处理后,使用自体TIL联合IL-2治疗,总有效率接近50%,甚至可以有20%至40%获得持久的肿瘤消退,而且其中大部分是常规治疗难治的病例。然而,临床上很多情况下是无法应用TIL的,比如有的患者缺乏肿瘤标本,还有的患者肿瘤或转移灶中淋巴细胞浸润很少。在这种情况下,ACT就要使用外周血淋巴细胞了。最早发展起来的使用外周血淋巴细胞的ACT包括淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell,LAK cell)、抗CD3抗体诱导的活化杀伤细胞(anti-CD3 antibody-induced activated killer cells,CD3-AK cells)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells,CIK cells)等。

LAK也是在20世纪80年代由Rosenberg等研发的,其实质是IL-2激活的具有杀瘤活性的NK和T细胞。1984年11月Rosenberg研究组经美国食品和药品管理局(U.S. Food and Drug Administration,FDA)批准,首次将LAK细胞用于临床治疗。该疗法对转移性肾细胞癌、黑色素瘤、结肠癌和非霍奇金淋巴瘤患者的疗效较显著。但LAK杀伤力不强,临床应用需要大量输注。而且其扩增能力有限,需要在输注细胞的同时大剂量应用IL-2,从而导致明显的毒副作用,最常见和最严重的毒副作用是毛细血管渗

1
漏综合征 (capillary leak syndrome, CLS), 主要表现为全身性水肿和多器官功能失调, 可引起胸腹腔积液、肺间质水肿和充血性心力衰竭。

CD3-AK 是 1989 年 NCI 的 Yun YS 等用 CD3 抗体活化小鼠脾细胞后得到的, 并在体外观察到其细胞毒活性强于 LAK。动物体内实验, 同样验证了 CD3-AK 的抗瘤活性。CD3-AK 对肿瘤患者的疗效也有研究, 但总的来说, 对 CD3-AK 的研究数量远远不如 TIL、LAK、CIK 等。

CIK 细胞是继 LAK 细胞治疗后又一个在临床上广泛开展的细胞治疗方法。早在 1986 年 Schmidt 等就发现在正常人外周血单个核细胞中有 2%-5% 的细胞同时表达 CD3 和 CD56 两种抗原, 且这种细胞对 K562 有天然杀伤作用。这就是 CIK 细胞的雏形, 当时人们对这种细胞了解甚少。CIK 细胞在未经处理的外周血单个核细胞中比例很少, 因此人们通过体外刺激培养以扩增其数量。1991 年美国斯坦福大学医学院骨髓移植研究中心报道了用 IFN- γ 、IL-2、抗 CD3 单克隆抗体和 IL-1 刺激外周血单个核细胞, 诱导产生了 CIK 细胞。这种 CIK 细胞对淋巴瘤细胞有强大的杀伤作用而对正常的造血干细胞影响甚微。CIK 细胞凭借其增殖速度快、杀瘤活性高、非主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 限制、对正常骨髓造血影响轻微等优势, 成为肿瘤治疗中重要的辅助治疗方法。

TIL 属于天然的具有肿瘤特异性的淋巴细胞, 而 CIK 等则是非特异性的活化的淋巴细胞。研究者曾尝试通过自体 and 异基因抗原体外诱导外周血淋巴细胞以产生抗原特异性 T 细胞, 但真正能用于肿瘤患者临床治疗的可行方案却寥寥无几, 其原因在于体外诱导的效率太低, 操作过程复杂, 扩增时间长, 且扩增数量有限, 因此往往达不到预期治疗效果。若能直接赋予外周血淋巴细胞肿瘤特异性反应能力,

则有望大大提高 ACT 的疗效。所幸，随着生物技术的迅猛发展尤其是基因工程技术的进步，基因修饰的方法能够将识别肿瘤抗原的 T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 或 CAR 基因导入淋巴细胞使之成为 TCR 基因修饰 T 淋巴细胞或 CAR-T 细胞，从而人工赋予这些淋巴细胞对肿瘤抗原的靶向识别能力。

TCR 是 T 细胞表面能够识别和结合蛋白质抗原的特异性受体。TCR 基因修饰 T 淋巴细胞技术出现较早，但 TCR 具有 MHC 限制性，而且许多肿瘤细胞还能够通过下调或突变其 MHC 分子以逃避免疫监视，从而使得 TCR 基因修饰的 T 淋巴细胞的临床应用具有一定的局限性。

CAR 分子在结构和功能上与 TCR/CD3 复合物十分类似，是表达在细胞膜外的单链抗体 (single-chain fragment of variable region, scFv) 通过胞外铰链区和跨膜区与胞内的 T 细胞活化序列组成的融合蛋白。第一代 CAR-T 细胞只具有单一的活化信号 (常用 CD3 分子 ζ 链)，体内存留时间短，很快出现失能。为此，第二代 CAR 在胞内部分增加了共刺激分子 (最常用的是 CD28) 信号结构域，在提供活化信号的同时也提供了共刺激信号。第三代 CAR 的主要标志为胞内区采用了不止一个共刺激分子信号结构域。CAR 对肿瘤细胞的识别是通过 scFv 介导的，不受 MHC 限制，其靶标分子可以不限于蛋白/多肽抗原。而共刺激分子信号结构域的引入则有效地克服了肿瘤通过下调共刺激分子造成的免疫逃逸，进一步增强了 CAR-T 细胞的活化能力和在病人体内持续存在的时间。

TCR 基因修饰 T 淋巴细胞技术或 CAR-T 细胞技术使得研究者能够获得大量抗原特异性的 T 淋巴细胞，从而克服了黑色素瘤等少数肿瘤之外的其他类型肿瘤难以获取具有抗肿瘤活性的淋巴细胞的问题，大大推动了以免疫细胞为基础的肿瘤靶向治疗的发