

先天细胞毒性淋巴细胞在肺癌PD-1/PD-L1抑制剂治疗中的作用

袁坤飞¹, 曹冉华^{2*}

¹内蒙古医科大学, 第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月23日

摘要

免疫治疗是治疗肺癌的重要方式之一。先天毒性淋巴细胞与肺癌免疫治疗的预后相关, 在肺癌免疫治疗的患者选择和预后评估中发挥重要作用, 可以指导肺癌患者的免疫治疗和管理。本文中, 我们简要总结先天细胞毒性淋巴细胞在肺癌免疫调节中的作用, 重点关注先天细胞毒性淋巴细胞对肺癌PD-1/PD-L1抑制剂治疗疗效的预测作用。

关键词

先天细胞毒性淋巴细胞, PD-1/PD-L1抑制剂, 肺癌

The Role of Congenital Cytotoxic Lymphocytes in PD-1/PD-L1 Inhibitor Treatment of Lung Cancer

Kunfei Yuan¹, Ranhua Cao^{2*}

¹First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 23rd, 2024

Abstract

Immunotherapy is one of the important ways to treat lung cancer. The prevalence of innate cytotoxic

*通讯作者。

文章引用: 袁坤飞, 曹冉华. 先天细胞毒性淋巴细胞在肺癌 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中的作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1009-1015. DOI: 10.12677/acm.2024.14123179

lymphocytes is related to the prognosis of lung cancer immunotherapy, and it plays an important role in the selection of patients for lung cancer immunotherapy and the evaluation of prognosis, which can guide the immunotherapy and management of lung cancer patients. In this article, we briefly summarize the role of innate cytotoxic lymphocytes in lung cancer immune regulation and focus on the predictive effect of innate cytotoxic lymphocytes on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in lung cancer.

Keywords

Congenital Cytotoxic Lymphocytes, PD-1/PD-L1 Inhibitors, Lung Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织国际癌症研究机构统计, 2022 年我国新发肺癌病例数为 106.06 万例, 占全部恶性肿瘤的 22.0%, 死亡病例数 73.33 万例, 占全部恶性肿瘤的 28.5%, 是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤[1], 严重威胁着人民的健康。

免疫系统在肿瘤的监视和清除中起着重要的作用, 在免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用中, 免疫细胞表面的程序化死亡受体(PD-1)与肿瘤细胞表面的程序化死亡受体的配体(PD-L1)相结合, 从而激活淋巴细胞的肿瘤抑制功能, 成为诱导肿瘤免疫逃逸的主要机制[2]。PD-1/PD-L1 抑制剂正是通过阻断这一信号通路恢复肿瘤免疫[3]。目前, PD-1/PD-L1 抑制剂已被批准用于肺癌的一线或二线治疗[4]。临床上常用的免疫治疗预测指标包括 PD-L1 表达[5][6]、外周血活化的 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞, 但其预测存在一定局限性, 如在同一癌肿中, 一部分 PD-L1 阴性的患者能够从药物中观察到疗效, 而另一部分 PD-L1 阳性患者并未受益; 外周血活化的 CD4⁺和 CD8⁺ T 会随着 PD-L1 表达的增高导致 T 细胞耗竭、耐药, 缺乏准确性[7]。因此, 确定哪些患者能从 PD-1/PD-L1 抑制剂中获益是临床上急需解决的问题。

先天细胞毒性淋巴细胞是人体免疫细胞的一类, 特点是不需要被激活就可以发挥广谱的抗肿瘤作用, 在肿瘤微环境中发挥着免疫防御、免疫监视及免疫调节的作用。先天细胞毒性淋巴细胞不仅可以调节肿瘤微环境, 而且与免疫治疗疗效预测密切相关。外周血先天细胞毒性淋巴细胞作为肺癌免疫治疗生物标志物的潜力, 采集方便, 创伤性小, 适合肺癌免疫治疗患者的动态监测。

2. 先天细胞毒性淋巴细胞

先天细胞毒性淋巴细胞是先天免疫系统抵御癌症的第一道防线, 包括自然杀伤(NK)细胞、自然杀伤 T (NKT)细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞, 通过多种途径清除肿瘤细胞, 如穿孔素和颗粒酶途径及 Fas 配体(FasL)和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(TRAIL)介导的程序性细胞死亡, 还通过释放干扰素- γ (INF- γ)发挥免疫调节作用[8]。

2.1. 自然杀伤(NK)细胞

NK 细胞全称自然杀伤细胞, 约占外周血循环淋巴细胞总数的 20%, 具有细胞毒性和免疫调节双重功能, 不显示杀伤的特异性和主要组织相容性复合体(MHC)限制性。NK 根据其不同的解剖学定位及功能, 可将 NK 细胞分为不成熟的 CD56^{bright}NK 细胞和分化程度更高的 CD56^{Dim}NK 细胞。前者主要存在于

淋巴器官中,分泌 II 型干扰素,发挥免疫调节作用;后者在血液中更常见,约占所有 NK 细胞的 90%,具有细胞溶解性[9],可以精确识别和消除靶细胞,这归功于 NK 细胞配备有多种激活受体,可识别靶细胞表面的特定配体。这些受体中自然杀伤组 2 成员 D (NKG2D)发挥着至关重要的作用。

2.2. 自然杀伤 T (NKT)细胞

NKT 细胞即自然杀伤 T 细胞,是先天样 T 细胞的一个子集,细胞表面既能表达 T 细胞受体,又能表达 NK 细胞受体,在细菌感染、自身免疫及肿瘤等多方面发挥着重要的作用,具有连接先天免疫和适应性免疫的能力。自然杀伤 T 细胞根据其 TCR 链分为两组。I 型 NKT 细胞,即经典 NKT 细胞,也称为不变 NKT (iNKT)细胞,使用独特的不变 TCR α 链,具有有限的 TCR β 链库。而 II 型 NKT 细胞表达广泛的不同 TCR 链组合。II 型 NKT 细胞具有免疫抑制作用,可增加肿瘤进展和转移,本综述主要阐述 iNKT 对肿瘤微环境的调节及其与 PD-1/PD-L1 抑制剂的关联[10]。

2.3. $\gamma\delta$ T 细胞

$\gamma\delta$ T 细胞是表达独特的体细胞重组 $\gamma\delta$ TCR 的第二种 T 细胞谱系[11],在人和小鼠中, $\gamma\delta$ T 细胞占外周 T 细胞总数的 5% [12]。它具有独特的特征,将适应性 $\alpha\beta$ T 细胞的强效应功能与以先天性方式靶向独特抗原类别的识别模式相结合,在肿瘤免疫、感染免疫、自身免疫功能调节、修复损伤等方面至关重要。最丰富的人 $\gamma\delta$ T 细胞是 V γ 9V δ 2T 细胞,它们由近 98%的人外周血 $\gamma\delta$ T 细胞组成,主要由非蛋白焦磷酸盐代谢物磷酸抗原激活[13],表达 PD-1 的 V δ 2T 细胞的比例随着成熟而降低,在健康脐带血中的表达最高,在成人中最低。被激活的 $\gamma\delta$ T 细胞通过多种途径介导细胞毒性和免疫调节。

3. 先天细胞毒性淋巴细胞在肺癌及其治疗中的应用

3.1. NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞与肿瘤微环境

NK 细胞受到肿瘤细胞威胁时,会发起快速、非特异性的免疫反应。它们的细胞毒性能力通过多方面机制实现:包括释放穿孔素和含颗粒酶的细胞质颗粒;分泌肿瘤坏死因子(TNF),如 FasL 和 TRAIL,这些配体可以与其受体结合以诱导靶细胞凋亡;限制肿瘤血管生成和释放具有抗癌特性的效应分子(如 IFN- γ 、IFN 产生的细胞因子以及白细胞介素(IL)-2、IL-12 等)后者通过 MEK/ERK 和 PI3K/Akt/mTOR 通路显示出有效的抗肿瘤特性[14];产生趋化因子以募集巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞以合作抑制肺癌细胞生长;促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),识别并破坏抗体包被的靶细胞。肿瘤微环境在 NK 细胞介导的癌症免疫监视中起到关键作用。有证据表明,肿瘤微环境(TME)产生的细胞因子会对 NK 细胞的发育、增殖和功能产生负面影响,比如转化生长因子 β (TGF- β),它通过抑制 T-bet 转录因子来限制 NK 细胞的细胞毒性和干扰素- γ (IFN- γ)产生,并下调 NK 细胞受体(NKG2D)的表达,有关肺癌的研究中显示 NKG2D 表达减少与 TGF- β 血清水平升高之间具有相关性。

iNKT 细胞在肺癌免疫调节中的作用是不容忽视的,首先通过释放穿孔素、颗粒酶等介导针对 CD1d 阳性肺癌细胞的直接细胞溶解活性。其次是募集和激活细胞毒性先天和适应性免疫细胞,通过释放大量促炎细胞因子来影响他们(如 NK 细胞、树突状细胞、T 和 B 细胞等)共同发挥抗肿瘤作用。第三,iNKT 可以抑制肺癌微环境中的抑制性细胞,通过 CD1d 依赖机制共定位和裂解抑制性免疫细胞(TAM)减少 TAM 介导的免疫抑制。第四,促进肿瘤靶向免疫记忆[15]。iNKT 细胞可以进一步分为五个功能亚群:TH1 样 iNKT 细胞、TH2 样 iNKT 细胞、TH17 样 iNKT 细胞、Treg 样 iNKT 细胞、TFH 样 iNKT 细胞。TH1 样 iNKT 细胞具有诱导抗肿瘤反应的潜力,而 TH2 样、TH17 样和 Treg 样 iNKT 细胞亚群促进免疫逃逸和肿瘤进展,但是 iNKT 细胞的细胞因子分泌模式会因肿瘤微环境中免疫抑制细胞因子或免疫细胞

亚群的存在等因素而改变。

$\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤细胞的杀伤通过以下几方面, 首先是活化的 $\gamma\delta$ T 细胞对肺癌细胞具有直接杀伤作用, 它们发挥细胞毒作用的方式与 NK 细胞类似, 通过穿孔素和颗粒酶的释放来破坏细胞膜或表达细胞凋亡诱导因子, $\gamma\delta$ T 细胞免疫疗法通过 Bax/Bcl-2 信号通路上调穿孔素和颗粒酶 B 的释放, 而在肺癌 A549 细胞系中, $\gamma\delta$ T 细胞介导的裂解涉及 PI3K/AKT 通路; 其次 $\gamma\delta$ T 细胞还可以通过调节肺癌微环境中的其他免疫细胞来发挥间接的抗肿瘤功能; 最后 $\gamma\delta$ T 细胞通过分泌大量的细胞因子促进树突状细胞(DC)的成熟和 NK 细胞的细胞毒作用[16]。重要的是 $\gamma\delta$ T 细胞能够识别肺癌细胞过度表达的磷抗原(如异戊烯焦磷酸), 这是常规 T 细胞($\alpha\beta$ T 细胞)所不具备的肿瘤识别方式[17]。

3.2. NK 细胞与 PD-1/PD-L1 抑制剂

约四分之一人外周血 CD56^{dim}NK 细胞中表达 PD-1, CD56^{bright}NK 细胞几乎不表达 PD-1, 与 PD-1⁺NK 细胞相比, PD-1⁺NK 细胞的增殖能力、细胞毒性均降低[18], 并且表现出较低的 CD107a 表达。与健康对照供体相比, 肺癌患者外周血中 NK 细胞的抗肿瘤功能减弱, 肺癌患者体内 PD-1⁺NK 细胞比例大大超过健康个体。更重要的是, PD-1⁺NK 细胞分泌 IFN- γ 的能力较差, 抗肿瘤作用低于 PD-1⁻NK 细胞, 提示肺癌中 PD-1⁺NK 细胞的积累可能是导致 NK 细胞功能障碍的原因。IFN- γ 治疗上调肿瘤细胞中的 PD-L1 表达, 对 PD-L1 抑制剂介导的 ADCC 产生不同程度的影响, 这可能是由于同时对 NK 细胞配体产生影响。此外, 在肺癌患者中, PD-1⁺NK 细胞的百分比还与血浆中 IL-2 的浓度呈显著正相关。IL-2 可以在体外增加 NK 细胞上 PD-1 的表达, 表明血浆中高 IL-2 水平是肺癌患者 PD-1⁺NK 细胞丰度增加的主要原因。肿瘤微环境中的其他细胞因子, 如肿瘤来源的白细胞介素(IL)-18 会增加三阴性乳腺癌(TNBC)患者的免疫抑制性 CD56^{dim}NK 细胞组分, 并诱导这些细胞中 PD-1 的表达, 从而损害 NK 细胞的细胞毒性。有研究表明, PD-L1 表达于肿瘤细胞和 NK 细胞表面。多种炎症介质(TNF- α 、IFN- γ 、IL-10、IL-17 和 C5a)通过 JAK/STAT、RAS/MAPK 和 PTEN-PI3K/AKT 参与控制 NK 细胞 PD-L1 基因的表达。

在 NSCLC 患者 NK 细胞中观察到 PD-1 上调, 使用纳武利尤单抗治疗后, 与无反应者相比, 获得临床获益的患者显示出更高基线的 NK; 另外的一项研究同样证实了在抗 PD-1/PD-L1 治疗的反应者中发现更高的 NK 细胞浸润, 提示 NK 细胞增多预示着肺癌患者 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的良好预后, 而 NK 耗尽的小鼠显示出完全无效的 PD-1/PD-L1 阻断 Joy Hsu 等人[19]表明, 通过在小鼠模型中显示, MHC 缺陷型肿瘤中 PD-1 抑制剂的治疗效果是 NK 依赖性的, 而在表达 MHC 的肿瘤中, NK 耗竭对于肿瘤治疗的效果有一定程度的减弱, NK 细胞对免疫疗效的预测取决于 PD-1/PD-L1 的表达, 而与抗原呈递无关。关于 PD-1/PD-L1 抑制剂是否对 NK 细胞活性有所改善, Cho YH 等人[20]表明, 免疫治疗并未影响应答者和无应答者中 NK 细胞的整体活性, 他们推测 NK 细胞活性的增强可能是由于 NK 细胞数量多。而另一项对 NSCLC 细胞系 H460 细胞进行研究时, 表明颗粒酶 B 可能是 NK 细胞对 NSCLC 细胞溶解活性的关键因素, PD-L1/PD-1 阻断通过增强颗粒酶 B 的分泌增加 NSCLC 中自然杀伤细胞的细胞毒性。

3.3. NKT 细胞与 PD-1/PD-L1 抑制剂

NKT 细胞占外周 T 细胞总数的 5%至 15%, iNKT 细胞可以介导 MHC 限制和 MHC 非限制性细胞毒性, 并分泌各种细胞因子, 如 IL-12、IL-15 和 IL-18。然而, Zhu 等人的研究发现, 用 IL 12/15/18 预激活的 iNKT 细胞可以上调 IFN- γ 。IFN- γ 可以直接下调 PD-1, 诱导 PD-L1 上调, 使得抗 PD-1 反应相关基因表达增加。在其他实体瘤(结直肠癌)的研究中表明, iNKT 细胞可影响肿瘤组织中 PD-1 的表达。

从 NSCLC 患者中获得的 iNKT 细胞显示 PD-1 表达增加, 增殖能力降低, 在使用抗 PD-1 治疗后, 有反应的患者外周血 iNKT 细胞增加, 并且可以显著改善患者的无进展生存期, 表明 iNKT 细胞数量的增

多与抗 PD-1 疗效呈正相关, 对预测 NSCLC 患者免疫治疗反应有良好的效果, 有助于准确识别可能从免疫治疗中受益的患者。PD-1/PD-L1 抑制剂不仅可以增加肺癌患者中 iNKT 细胞的数量, 还可以增强其活性。用抗 PD-L1 抗体处理的抗原呈递细胞(APC)刺激后, iNKT 细胞的直接抗肿瘤功能得到增强, 肺癌患者 iNKT 细胞分泌受损的细胞因子发生逆转, 这可能导致 NK 细胞和 T 细胞的活化增强, 并改善这些细胞的细胞毒性[21]。在黑色素瘤临床前模型中, α -半乳糖神经酰胺(α -GalCer)后使用抗 PD-1 或抗 PD-L1 可防止 iNKT 细胞无能, 从而增加 iNKT 细胞的抗肿瘤活性, 然而, 在建立无能表型后, PD-1/PD-L1 阻断不影响 NKT 反应性[22]。另一项研究也观察到抗 PD-1/PD-L1 治疗对挽救无能 iNKT 细胞的影响不大[23], 因此, PD-1/PD-L1 阻断剂对抗原刺激下的 I 型 NKT 细胞的益处可能更为明显。因此, iNKT 细胞的数量增多和活性的增加均对肺癌 PD-1/PD-L1 抑制剂疗效有一定的预测价值。

3.4. $\gamma\delta$ T 细胞与 PD-1/PD-L1 抑制剂

$\gamma\delta$ T 细胞与 PD-1/PD-L1 之间的作用机制已经得到证明, 人外周血 $\gamma\delta$ T 细胞在非肽抗原刺激下表达 PD-1, 在其他肿瘤如结直肠癌中分离出的 $\gamma\delta$ T 细胞上存在高 PD-1 表达, PD-1 可以抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖和活化, 调节其细胞毒性[24], 通过阻断 PD-1 信号传导可以部分恢复 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖[25], PD-1/PD-L1 轴可以影响 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫活性。与健康个体相比, 一些肿瘤患者(如: 三阴性乳腺癌、多发性骨髓瘤)表现出 PD-L1 高表达, 导致 $\gamma\delta$ T 细胞耗竭。骨髓微环境通过 PD-1/PD-L1 轴显著阻碍这些 T 细胞的磷酸化抗原反应性, 进一步诱导 $\gamma\delta$ T 细胞耗竭, 从而下调其细胞毒性、IFN- γ 生成和 ADCC。研究显示, 肿瘤患者的预后结局与 $\gamma\delta$ 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)之间存在良好的相关性。在癌症的情况下, $\gamma\delta$ T 细胞发生功能改变, 并且在多种肿瘤中观察到表达 $\gamma\delta$ TILs 表达 PD-1, 因此 PD-1 表达在一定程度上可以作为 $\gamma\delta$ T 细胞功能的指标, 随后会影响患者的预后。细胞因子组合预处理策略(如 IL12/18、IL12/18/21)的利用已被阐明可以显著增强 $\gamma\delta$ T 细胞在体外的细胞毒性和活化。IL-12/18 的给药导致 V δ 2T 细胞中 PD-1、CTLA-4 表达升高, 同时活化相关基因(IFNG、FASLG 和 GZMB)显著上调。这些化合物增加了标志淋巴活化分子(SLAM)家族成员 7 的表达, 可以诱导高水平的 IFN- γ 并增加对肿瘤细胞的杀伤。

在几项研究中调查了 $\gamma\delta$ T 细胞与 PD-1/PD-L1 抑制剂反应的关联。先前有报道称, PD-1⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的脱颗粒和细胞毒性在肿瘤细胞中降低, 但通过抗 PD-L1 处理恢复。另一项研究中观察到抑制持续的 PD-1 信号转导增加了 $\gamma\delta$ T 细胞的 CD107a 脱颗粒。在免疫缺陷的小鼠中, 使用抗 PD-1 进行免疫检查点阻断可促进 $\gamma\delta$ T 细胞对肿瘤的细胞毒性[26]。这些证据均表明了抑制这种信号(PD-1)可以有效改善 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫治疗, 提高 $\gamma\delta$ T 细胞的抗肿瘤作用。而抗 PD-L1 抗体的使用也被证明可以增强 $\gamma\delta$ T 细胞的 ADCC 活性, 以靶向具有高 PD-L1 水平的癌细胞, PD-L1 的表达水平与抗 PD-L1 抗体诱导的 $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒性变化呈正相关。武汉亿智生物制药股份有限公司开发了一种靶向 PD-L1 和 CD3 的双特异性抗体(PD-L1 $\times$ CD3)Y111, 有效促进了 T 细胞与表达 PD-L1 的肿瘤细胞之间的相互作用。实验表明, Y111 可以增强 $\gamma\delta$ T 细胞对各种非小细胞肺癌细胞的细胞毒性, 并抑制免疫缺陷小鼠异种移植物的生长。因此, $\gamma\delta$ T 细胞在肺癌患者中增多可能预示着 PD-1/PD-L1 抑制剂的良好预后。

4. 结论

目前肺癌免疫治疗的预测存在不足, 迫切需要其他生物标志物来识别从免疫检查点抑制剂治疗中受益的患者。先天毒性淋巴细胞可作为合适的候选生物标志物, 已有研究表明, 基线 NK 细胞是肺癌免疫治疗效果和无进展生存期(PFS)的独立预测因子。另外, 在小鼠实验中表明, NKT 细胞具有较 NK 细胞更强的抗肿瘤和免疫记忆作用, 对抗 PD-1/PD-L1 治疗有反应的患者外周血 I 型 NKT 细胞增加, 对于预测肺癌对抗 PD-1/L1 治疗的反应具有实用性。 $\gamma\delta$ T 细胞的独特之处在于体内几乎没有突变时就能够感知早

期肺癌细胞的代谢性变化, 是固有免疫和适应性免疫的桥梁。此外 NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞之间紧密联系, 肺癌患者中的 NKT 细胞会增强 NK 细胞的细胞毒性, 从而加强患者的抗肿瘤效应; 在肺癌微环境中, $\gamma\delta$ T 细胞可以控制 DC 样细胞依赖性 NK 细胞产生细胞因子, 被抗原刺激活化的 NK 细胞又能够促进 $\gamma\delta$ T 细胞增殖; 与健康对照者相比, NSCLC 患者中 NKT、 $\gamma\delta$ T 细胞增生和分泌等功能出现紊乱, 使两者存在一定的正相关性; 鉴于先天细胞毒性淋巴细胞的各种优势及各类细胞之间的密切联系, 进一步实现个体化治疗, 有必要开发多因素协同预测标志物, 抽取外周血 NK 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞计数, 侵入性低, 方便统计, 易于动态监测。

基金项目

北京医学奖励基金(yxjl-2019-1160-0058); 北京康盟慈善基金(7B212019)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- [3] 张惠秋, 李西阳, 李西川, 等. 免疫检查点抑制剂在小细胞肺癌治疗中的应用与临床试验进展[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(11): 790-795.
- [4] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A.G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774>
- [5] Daud, A.I., Wolchok, J.D., Robert, C., Hwu, W., Weber, J.S., Ribas, A., *et al.* (2016) Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 4102-4109. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.2477>
- [6] Aguilar, E.J., Ricciuti, B., Gainor, J.F., Kehl, K.L., Kravets, S., Dahlberg, S., *et al.* (2019) Outcomes to First-Line Pembrolizumab in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Very High PD-L1 Expression. *Annals of Oncology*, **30**, 1653-1659. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz288>
- [7] Verma, N.K., Wong, B.H.S., Poh, Z.S., Udayakumar, A., Verma, R., Goh, R.K.J., *et al.* (2022) Obstacles for T-Lymphocytes in the Tumour Microenvironment: Therapeutic Challenges, Advances and Opportunities Beyond Immune Checkpoint. *eBioMedicine*, **83**, Article 104216. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104216>
- [8] 齐双月(综述), 刘正娟(审校). 固有免疫在 EB 病毒感染中的作用研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(11): 773-776
- [9] Zuo, W. and Zhao, X. (2021) Natural Killer Cells Play an Important Role in Virus Infection Control: Antiviral Mechanism, Subset Expansion and Clinical Application. *Clinical Immunology*, **227**, Article 108727. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108727>
- [10] Kronenberg, M. and Engel, I. (2024) NKT Cells in the Antitumor Response: The β Version? *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e177663. <https://doi.org/10.1172/jci177663>
- [11] Scheper, W., Sebestyen, Z. and Kuball, J. (2014) Cancer Immunotherapy Using $\gamma\delta$ T Cells: Dealing with Diversity. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article 601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00601>
- [12] Song, Y., Liu, Y., Teo, H.Y. and Liu, H. (2022) Targeting Cytokine Signals to Enhance $\gamma\delta$ T Cell-Based Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 914839. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.914839>
- [13] Hwang, H.J., Lee, J.J., Kang, S.H., Suh, J.K., Choi, E.S., Jang, S., *et al.* (2020) The BTLA and PD-1 Signaling Pathways Independently Regulate the Proliferation and Cytotoxicity of Human Peripheral Blood $\gamma\delta$ T Cells. *Immunity, Inflammation and Disease*, **9**, 274-287. <https://doi.org/10.1002/iid3.390>
- [14] Zhang, D. and Zhao, Y. (2023) Identification of Natural Killer Cell Associated Subtyping and Gene Signature to Predict Prognosis and Drug Sensitivity of Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, **14**, Article 1156230. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1156230>
- [15] Nelson, A., Lukacs, J.D. and Johnston, B. (2021) The Current Landscape of NKT Cell Immunotherapy and the Hills

- Ahead. *Cancers*, **13**, Article 5174. <https://doi.org/10.3390/cancers13205174>
- [16] Ma, L., Feng, Y. and Zhou, Z. (2023) A Close Look at Current $\gamma\delta$ T-Cell Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1140623. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140623>
 - [17] Legut, M., Cole, D.K. and Sewell, A.K. (2015) The Promise of $\gamma\delta$ T Cells and the $\gamma\delta$ T Cell Receptor for Cancer Immunotherapy. *Cellular & Molecular Immunology*, **12**, 656-668. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.28>
 - [18] Kim, N. and Kim, H.S. (2018) Targeting Checkpoint Receptors and Molecules for Therapeutic Modulation of Natural Killer Cells. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2041. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02041>
 - [19] Hsu, J., Hodgins, J.J., Marathe, M., Nicolai, C.J., Bourgeois-Daigneault, M., Trevino, T.N., *et al.* (2018) Contribution of NK Cells to Immunotherapy Mediated by PD-1/PD-L1 Blockade. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4654-4668. <https://doi.org/10.1172/jci99317>
 - [20] Cho, Y., Choi, M.G., Kim, D.H., Choi, Y.J., Kim, S.Y., Sung, K.J., *et al.* (2020) Natural Killer Cells as a Potential Biomarker for Predicting Immunotherapy Efficacy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Targeted Oncology*, **15**, 241-247. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00712-2>
 - [21] Kamata, T., Suzuki, A., Mise, N., Ihara, F., Takami, M., Makita, Y., *et al.* (2016) Blockade of Programmed Death-1/Programmed Death Ligand Pathway Enhances the Antitumor Immunity of Human Invariant Natural Killer T Cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **65**, 1477-1489. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1901-y>
 - [22] Parekh, V.V., Lalani, S., Kim, S., Halder, R., Azuma, M., Yagita, H., *et al.* (2009) PD-1/PD-L Blockade Prevents Anergy Induction and Enhances the Anti-Tumor Activities of Glycolipid-Activated Invariant NKT Cells. *The Journal of Immunology*, **182**, 2816-2826. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803648>
 - [23] Iyoda, T., Ushida, M., Kimura, Y., Minamino, K., Hayuka, A., Yokohata, S., *et al.* (2010) Invariant NKT Cell Anergy Is Induced by a Strong TCR-Mediated Signal Plus Co-Stimulation. *International Immunology*, **22**, 905-913. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq444>
 - [24] Wang, M., Zhai, X., Li, J., Guan, J., Xu, S., Li, Y., *et al.* (2021) The Role of Cytokines in Predicting the Response and Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 670391. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.670391>
 - [25] Hu, G., Wu, P., Cheng, P., Zhang, Z., Wang, Z., Yu, X., *et al.* (2017) Tumor-Infiltrating CD39⁺ $\gamma\delta$ Tregs Are Novel Immunosuppressive T Cells in Human Colorectal Cancer. *OncoImmunology*, **6**, e1277305. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2016.1277305>
 - [26] Nada, M.H., Wang, H., Hussein, A.J., Tanaka, Y. and Morita, C.T. (2021) PD-1 Checkpoint Blockade Enhances Adoptive Immunotherapy by Human V γ 2V δ 2 T Cells against Human Prostate Cancer. *OncoImmunology*, **10**, Article 1989789. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2021.1989789>