

α 核素治疗联合免疫疗法治疗肿瘤的机制及研究进展

朱梦琴 杨梦蝶 余飞

同济大学附属第十人民医院核医学科、同济大学医学院核医学研究所,上海 200072

通信作者:余飞, Email: yufei_021@163.com

【摘要】 α 核素具有很强的细胞杀伤作用,可降低周围组织的辐射损伤,还可诱导抗肿瘤免疫反应,在治疗肿瘤方面有较好的发展前景。 α 核素可以促进肿瘤细胞主要组织相容性复合体 I 类分子(MHC-I)表达、诱导免疫原性细胞死亡(ICD)而激活 CD8⁺ T 细胞介导的免疫反应。 α 放射免疫治疗和扩散性 α 核素放射治疗(DART)是 α 核素治疗肿瘤的 2 种方式,两者分别与免疫疗法结合促使抗癌效应进一步增强。免疫治疗的方法主要包括过继性细胞免疫治疗(ACT)、免疫检查点抑制剂、免疫抑制细胞调节剂和免疫佐剂。该文就 α 核素治疗肿瘤的特点、 α 核素诱导免疫反应的机制以及 α 核素治疗联合免疫疗法的相关研究进行综述。

【关键词】 放射性同位素; α 粒子; 免疫疗法; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(82071956)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201230-00463

Mechanism and research progress of cancer treatment by α -therapy combined with immunotherapy

Zhu Mengqin, Yang Mengdie, Yu Fei

Department of Nuclear Medicine, Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University; Institute of Nuclear Medicine, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu Fei, Email: yufei_021@163.com

【Abstract】 Alpha-particles, which have strong cytotoxicity, could reduce radiation damage to surrounding tissues, and stimulate anti-tumor immune response, so they have good development prospect in cancer treatment. The current researches show that α -emitting radionuclides increase the presentation of major histocompatibility complex-I (MHC-I) on tumor cells and induce immunogenic cell death (ICD) to activate immune response mediated by CD8⁺ T cells. As two methods of α -therapy, α radioimmunotherapy and diffusing α -emitters radiation therapy (DART) further enhance the anti-cancer effect when combined with immunotherapy. The methods of immunotherapy include adoptive cell therapy (ACT), immune checkpoint blockade, neutralization of immunosuppressive cells and immunoadjuvant. This article reviews the characteristics of α -particles for cancer treatment, the mechanism of immune response induced by ionizing radiation (including α -radionuclides) and the related research of α -therapy combined with immunotherapy.

【Key words】 Radioisotopes; Alpha particles; Immunotherapy; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82071956)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201230-00463

近年来, α 核素标记抗体、多肽、纳米颗粒等制成的放射性药物不断被开发,为中晚期恶性肿瘤、难治性肿瘤、播散性肿瘤的治疗提供了新的选择^[1]。 α 核素治疗肿瘤不仅依靠辐射引起的细胞杀伤作用,其机制还涉及免疫反应。 α 放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)是指将 α 核素标记抗体引入体内,其与肿瘤特异性抗原结合使 α 核素锚定在肿瘤细胞, α 核素释放的射线杀伤肿瘤并产生免疫反应,从而达到治疗目的^[2]。此外,新型 α 消融疗法,即扩散性 α 核素放射治疗(diffusing α -emitters radiation therapy, DART)是指将负载²²⁴Ra 的金属丝置入肿瘤内,其释放 α 发射原子分散在金属丝周围的肿瘤区域,肿瘤细胞被 α 辐射破坏后释放肿瘤抗原激发特异性抗肿瘤免疫反应^[3]。虽然 α 核素可以诱导免疫反应,但其单独治疗引起的免疫反应较小,将 α RIT 及 DART 分别与免疫疗法相结合能显著提高肿瘤治疗效果,减少周围正常组织的损伤,抑制远处转移,并产生免疫保护作用。

一、 α 核素治疗肿瘤的特点

α 核素用于治疗的特点:(1)线性能量传递(linear energy transfer, LET)高达 50~230 keV/ μ m,每单位路径长度沉积的能量是 β 粒子的 1 500 倍,可造成 DNA 双键不可修复的断裂^[4];(2)射程较短(50~100 μ m),相当于 5~10 个细胞的直径,减少周围正常细胞的损伤;(3) α 粒子引起的辐射损伤与氧浓度、剂量率、细胞周期分裂无关^[5]。因此, α 核素常被用于微小残留病灶、播散性肿瘤、血液淋巴系统疾病的治疗。

α 核素在治疗过程中会出现核反冲效应,导致放射性子核从最初的放射性药物制剂中释放出来,造成健康组织非特异性且有限的毒性辐射效应^[6]。目前处理子体核素辐射的方法有纳米载体包裹、肿瘤细胞快速摄取 α 核素和 DART。其中促使肿瘤细胞快速摄取 α 核素的方法包括选用小分子载体(如肽类)、纳米发生器的高度细胞内化、较小活度的分次治疗、使用金属螯合物和利尿剂^[7]。

二、电离辐射调节免疫反应的机制

大量研究证明,电离辐射不仅通过损伤 DNA 导致肿瘤细胞死亡,还诱导抗肿瘤免疫反应杀死肿瘤细胞^[8]。电离辐射调节免疫反应的机制主要包括以下几方面。

1. 电离辐射增加肿瘤细胞主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 类分子、凋亡相关因子、细胞间黏附分子-1、共刺激分子的表达水平,提高细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[9]。

2. 电离辐射诱导血管内皮细胞黏附分子变化,促进免疫细胞外渗,并增加趋化因子 (如趋化因子配体 16) 招募效应 T 细胞至肿瘤细胞,从而增加淋巴细胞浸润肿瘤实质^[10]。

3. 电离辐射诱导的肿瘤细胞死亡可诱发免疫反应,称为免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD),这一过程涉及肿瘤抗原、细胞因子和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 的释放^[11]。DAMPs 包括钙网蛋白 (calreticulin, CRT)、三磷酸腺苷和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box chromosomal protein 1, HMGB1)、热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 等^[12]。肿瘤细胞经辐射后释放肿瘤抗原和 DAMPs,树突状细胞 (dendritic cell, DC) 吞噬肿瘤抗原并被抗原和 DAMPs 激活迁移至淋巴结,将抗原交叉提呈给 CD8⁺ T 细胞并释放细胞因子激活 CD8⁺ T 细胞,促使其转变为 CTL 发挥抗肿瘤免疫反应^[13]。

4. 电离辐射对免疫反应既有促进作用又有抑制作用。电离辐射动员免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Tregs)、M2 型巨噬细胞和骨髓来源的抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),上调程序性细胞死亡蛋白配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)、CTL 相关抗原-4 (CTL antigen-4, CTLA-4) 表达^[14-15]。PD-1 表达于活化的 T 细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和 B 淋巴细胞,与 T 细胞、血管内皮细胞和某些肿瘤细胞上表达的 PD-L1 结合,诱导效应 T 细胞凋亡、抑制细胞因子释放、降低 T 细胞杀伤力、耗尽抗肿瘤免疫应答^[16]。CTLA-4 表达于 Tregs 和 CD8⁺ T 细胞表面,与 DC 上的 CD80/86 配体结合后,CD8⁺ T 细胞失活,Tregs 被激活,抑制效应 T 细胞活化^[17]。

三、α 核素诱导免疫反应的机制及相关研究

α 核素释放的 α 射线作为 1 种电离辐射也具有诱导免疫反应的能力,但相关报道很少。

1. α 核素促进肿瘤细胞 MHC-I 表达。Malamas 等^[18]用亚致死剂量²²³Ra 照射人乳腺癌细胞 (MDA-MB-231 和 ZR-75-1)、前列腺癌细胞 (LNCaP 和 PC3) 和肺癌细胞 (NCI-H1703 和 NCI-H441),研究²²³Ra 的免疫原性调节及其机制。结果表明,²²³Ra 促进 MHC-I 在每种肿瘤细胞中表达,促进抗原呈递,从而增强抗原特异性 CTL 介导的杀伤作用。

2. α 核素诱导 ICD。有研究表明,²¹³Bi 可诱导小鼠结肠癌细胞 (MC-38) 释放 HSP70 和 HMGB1,激活 DC 并建立有效的 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应^[19]。除 HSP70 和 HMGB1 之外,²²³Ra 可诱导肿瘤细胞 CRT 易位,而 CRT 的易位与内质网应激反应有关,肿瘤细胞表面 CRT 与 CTL 相互作用促进肿瘤细胞裂解^[18]。在多发性骨髓瘤细胞中,²¹³Bi 可诱导

其分泌可溶性因子激活 DC,提示肿瘤细胞发生 ICD^[20]。

以上研究表明,α 核素可促进肿瘤细胞 MHC-I 表达,促进抗原呈递,增强 T 细胞的杀伤能力;此外还可诱导肿瘤细胞 ICD 促进 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。不同的 α 核素治疗不同类型的肿瘤引起的免疫调节可能不同,因此还需进一步研究更多机制。

四、αRIT 联合免疫治疗

利用 α 核素诱导免疫反应的特点,将 αRIT 结合免疫治疗,如过继性细胞免疫治疗 (adoptive cell immunotherapy, ACT)、免疫检查点阻断剂等,可实现抗肿瘤免疫作用的最大化。

1. αRIT 联合 ACT。ACT 是指将肿瘤活组织检查或血液样本中获得的 T 细胞在体外扩增后回输给患者,以介导抗肿瘤功能^[21]。ACT 分为 3 种类型,即肿瘤浸润性淋巴细胞的 ACT、T 细胞受体基因治疗的 ACT 和嵌合抗原受体修饰的 T 细胞的 ACT^[22]。目前 ACT 已被用于黑色素瘤和血液系统恶性肿瘤患者的治疗^[23]。将²¹³Bi 标记的抗 CD138 抗体与注射卵蛋白特异性 CD8⁺ T 细胞 (OT-I CD8⁺ T 细胞) 联合治疗小鼠多发性骨髓瘤,结果表明联合治疗明显抑制肿瘤生长并提高小鼠存活率^[24]。联合治疗增强疗效的机制为:(1) αRIT 在肿瘤及其微环境中诱导炎性反应环境而增强 OT-I CD8⁺ T 细胞的浸润和功能;(2) 辐射耗竭外周血淋巴细胞而促进 OT-I CD8⁺ T 细胞增殖和激活;(3) 辐射重塑异常肿瘤血管,促进 OT-I CD8⁺ T 细胞肿瘤浸润并更好地控制肿瘤增殖^[24]。

2. αRIT 联合免疫检查点阻断剂。大部分前列腺癌免疫原性较低,对免疫疗法不敏感,α 核素照射可诱导肿瘤细胞发生 ICD,释放肿瘤相关抗原增加肿瘤免疫原性^[25]。有研究评估了²²⁵Ac-前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 与抗 PD-1 抗体联合治疗小鼠前列腺癌的疗效,结果显示与任何单一疗法相比,联合治疗明显改善了疗效,进展期延长至 47.5 d ($P<0.05$),生存期延长至 51.5 d ($P<0.05$)^[25]。另有研究评估了²¹³Bi-h8C3 联合抗 PD-1 单抗治疗小鼠黑色素瘤的疗效,结果表明单独使用免疫疗法对肿瘤生长的影响非常小,而联合疗法则明显减缓肿瘤生长,提高小鼠存活率,且没有明显的全身毒性^[26]。

五、新型的 α 消融治疗——DART

1. DART 的原理及特点。DART 又称局部治疗,是基于 α 辐射的新型消融方法,也是目前已知的用高度破坏性 α 辐射治疗实体肿瘤的唯一方法^[27]。其原理是,在肿瘤组织内放置²²⁴Ra 种子,其释放半衰期短暂 (约 1 min) 的放射性核素²²⁰Rn,随后进行一连串衰变释放 α 粒子杀死肿瘤细胞;衰变产物从种子扩散到肿瘤的距离为 2~3 mm,因此将多个 DART 种子置于同一肿瘤内能提高杀死肿瘤的能力;放射性核素的半衰期很短,几乎所有辐射吸收都发生在肿瘤内,对周围组织影响很小^[28]。相比传统外照射疗法使用的低 LET 辐射,DART 更易刺激抗肿瘤免疫反应,这是因为负载²²⁴Ra 的导线在原位破坏肿瘤,释放大量肿瘤碎片作为抗原,而 DC 摄取这些抗原并启动适应性免疫反应^[29]。DART 不但抑制原发肿瘤生长,还产生远隔效应 (指电离辐射照射局部肿瘤后,远离照射部位相同或不同类型的肿瘤缩小或消退)^[29-30]。

2. DART 联合免疫治疗。DART 与免疫疗法联合治疗表现为辐射不良反应轻微、辐射效率高以及抗肿瘤免疫反应特

异性和远期效应的提高^[27]。以下是几种免疫疗法(包括应用免疫抑制细胞抑制剂和免疫佐剂)与 DART 结合治疗的研究。

(1) DART 联合免疫抑制细胞抑制剂。对于低免疫原性的肿瘤如乳腺癌(DA3),单独使用 DART 抗肿瘤免疫反应较弱,因为其免疫原性低是由 Tregs 和 MDSCs 导致的。为了更好地控制原发肿瘤和转移,有研究使用小剂量 Tregs 抑制剂环磷酰胺或 MDSCs 抑制剂西地那非联合 DART 来增强 DART 介导的抗肿瘤免疫反应,结果表明联合治疗明显延缓原发和转移肿瘤的进展,且三者联合优于单一治疗方法^[31]。

(2) DART 联合 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂。TLR 是 1 种识别病原体保守结构的模式识别受体,在免疫细胞、基质细胞和肿瘤细胞中表达,TLR 激活能引起抗肿瘤免疫反应^[32]。TLR 激动剂包括 CpG 寡核苷酸(CpG oligodeoxynucleotides, CpG-ODN)、聚肌胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid, Poly I:C)、TLR1/2 配体 XS15 等^[33]。与单独使用 CpG-ODN 或 DART 相比,联合治疗可进一步延缓结肠癌(CT26)肿瘤生长并增加肿瘤排斥率,DART 联合 Poly I:C 或 XS15 也起到相似的作用;DART 联合 CpG-ODN、环磷酰胺、西地那非可产生针对 CT26 抗原的特异性长期免疫反应,从而抑制肿瘤生长^[27]。

(3) DART 联合视黄酸诱导基因 1(retinoic acid inducible gene-1, RIG-1)样受体(RIG-I-like receptors, RLR)激活。RLR 能够识别细胞质病毒双链 RNA,激活后产生抗病毒免疫反应^[34]。在癌症背景下,RLR 激活产生免疫反应的机制包括:诱导肿瘤细胞 ICD,产生抗肿瘤免疫反应;释放细胞因子,激活先天性免疫细胞如巨噬细胞、NK 细胞;释放干扰素和炎性细胞因子,促进巨噬细胞和 DC 激活、成熟和抗原交叉呈递并启动适应性免疫反应^[35]。有研究表明,RLR 激活和 DART 协同抑制三阴性乳腺癌(4T1)、胰腺癌(Panc02)、鳞状细胞癌(SQ2)肿瘤生长,抑制 4T1 肺转移,并诱导 4T1 和 SQ2 抗肿瘤免疫记忆^[36]。

六、总结与展望

综上所述, α 核素主要通过促肿瘤细胞 MHC-I 表达和抗原呈递,诱导肿瘤细胞 ICD,从而激活 CD8⁺ T 细胞介导的免疫反应,具体机制还需进一步明确。 α 核素治疗联合免疫治疗具有肿瘤特异性治疗、长期免疫效应、抑制远处转移、辐射毒性轻微等多重优势。目前大多数 α 核素联合免疫治疗的研究处于临床前,转化为临床治疗可能会面临以下问题:(1)联合治疗引起的不良反应可能会增加,为了减少不良反应的发生,应选择合适的剂量以及分割模式,优化 α 核素与免疫药物的应用顺序和治疗时间窗;(2)疗效预测标志物对于评估联合治疗效果至关重要,但目前暂缺;(3)不同的肿瘤对辐射和免疫治疗的敏感性不同,现有研究的肿瘤疗效可能并不支持其他肿瘤,需要进一步筛选合适的目标人群。未来应深入探究放射性核素联合免疫治疗抗肿瘤免疫反应的机制,展开对两者联合疗效预测标志物的研究,开发更多针对免疫靶点、肿瘤免疫微环境的免疫调节剂,并在更多的肿瘤类型上进行联合治疗研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱梦琴:研究实施、论文撰写;杨梦蝶:研究指导、论文修改;余飞:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 杨梦蝶,樊鑫,秦珊珊,等. α 核素在恶性肿瘤精准医疗中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(11): 693-697. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217. Yang MD, Fan X, Qin SS, et al. Application of α -emitters in precision medicine of malignant cancers[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(11): 693-697. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191008-00217.
- [2] 翁丁虎,秦赛梅,安锐. 实体瘤放射免疫治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(2): 134-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.015. Weng DH, Qin SM, An R. Radioimmunotherapy in solid tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(2): 134-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.015.
- [3] Keisari Y, Kelson I. The potentiation of anti-tumor immunity by tumor ablation with alpha particles, protons, or carbon ion radiation and its enforcement by combination with immunoadjuvants or inhibitors of immune suppressor cells and checkpoint molecules[J]. Cells, 2021, 10(2): 228. DOI:10.3390/cells10020228.
- [4] Guerra Liberal F, O'Sullivan JM, McMahon SJ, et al. Targeted alpha therapy: current clinical applications[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(6): 404-417. DOI:10.1089/cbr.2020.3576.
- [5] McDevitt MR, Sgouros G, Sofou S. Targeted and nontargeted α -particle therapies[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2018, 20: 73-93. DOI:10.1146/annurev-bioeng-062117-120931.
- [6] Kozempel J, Mokhodoeva O, Vlk M. Progress in targeted alpha-particle therapy. What we learned about recoils release from *in vivo* generators[J]. Molecules, 2018, 23(3): 581. DOI:10.3390/molecules23030581.
- [7] Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, et al. α -Emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 1[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 878-884. DOI:10.2967/jnumed.116.186338.
- [8] Keisari Y. Tumor ablation and antitumor immunostimulation by physico-chemical tumor ablation[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22: 310-347. DOI:10.2741/4487.
- [9] Levy A, Chargari C, Marabelle A, et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? [J]. Eur J Cancer, 2016, 62: 36-45. DOI:10.1016/j.ejca.2016.03.067.
- [10] Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): e498-e509. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00007-8.
- [11] Rodriguez-Ruiz ME, Vitale I, Harrington KJ, et al. Immunological impact of cell death signaling driven by radiation on the tumor microenvironment[J]. Nat Immunol, 2020, 21(2): 120-134. DOI:10.1038/s41590-019-0561-4.
- [12] Zhou J, Wang G, Chen Y, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy: present and emerging inducers [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 4854-4865. DOI:10.1111/jcmm.14356.
- [13] Ashrafizadeh M, Farhood B, Elejojo Musa A, et al. Damage-associated molecular patterns in tumor radiotherapy [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106761. DOI:10.1016/j.intimp.2020.106761.
- [14] Keam S, Gill S, Ebert MA, et al. Enhancing the efficacy of immunotherapy using radiotherapy[J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9

- (9): e1169. DOI:10.1002/cti2.1169.
- [15] 赵亮, 富凯丽, 姚兰琳, 等. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 放射性核素靶向治疗联合 PD-L1 免疫治疗的实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(5): 268-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191128-00278.
- Zhao L, Fu KL, Yao LL, et al. Enhancement of therapeutic efficacy by combination of integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radiotherapy and anti-PD-L1 immunotherapy: a preclinical study[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(5): 268-274. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191128-00278.
- [16] Zhao X, Shao C. Radiotherapy-mediated immunomodulation and anti-tumor abscopal effect combining immune checkpoint blockade [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(10): 2762. DOI: 10.3390/cancers12102762.
- [17] Sobhani N, Tardiel-Cyril DR, Davtyan A, et al. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1440. DOI: 10.3390/cancers13061440.
- [18] Malamas AS, Gameiro SR, Knudson KM, et al. Sublethal exposure to alpha radiation (^{223}Ra dichloride) enhances various carcinomas' sensitivity to lysis by antigen-specific cytotoxic T lymphocytes through calreticulin-mediated immunogenic modulation[J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 86937-86947. DOI: 10.18632/oncotarget.13520.
- [19] Gorin JB, Ménager J, Gouard S, et al. Antitumor immunity induced after α irradiation[J]. Neoplasia, 2014, 16(4): 319-328. DOI: 10.1016/j.neo.2014.04.002.
- [20] Gorin JB, Gouard S, Ménager J, et al. Alpha particles induce autophagy in multiple myeloma cells [J]. Front Med (Lausanne), 2015, 2: 74. DOI: 10.3389/fmed.2015.00074.
- [21] Hübbe ML, Jæhger DE, Andresen TL, et al. Leveraging endogenous dendritic cells to enhance the therapeutic efficacy of adoptive T-cell therapy and checkpoint blockade[J]. Front Immunol, 2020, 11: 578349. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578349.
- [22] Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape[J]. Virchows Arch, 2019, 474(4): 449-461. DOI: 10.1007/s00428-018-2484-0.
- [23] Andersen R, Donia M, Ellebaek E, et al. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and an attenuated IL2 regimen[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(15): 3734-3745. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1879.
- [24] Ménager J, Gorin JB, Maurel C, et al. Combining α -radioimmunotherapy and adoptive T cell therapy to potentiate tumor destruction [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130249. DOI: 10.1371/journal.pone.0130249.
- [25] Czernin J, Current K, Mona CE, et al. Immune-checkpoint blockade enhances ^{225}Ac -PSMA 617 efficacy in a mouse model of prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 228-231. DOI: 10.2967/jnumed.120.246041.
- [26] Jiao R, Allen KJH, Malo ME, et al. Evaluating the combination of radioimmunotherapy and immunotherapy in a melanoma mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 773. DOI: 10.3390/ijms21030773.
- [27] Domankevich V, Cohen A, Efrati M, et al. Combining alpha radiation-based brachytherapy with immunomodulators promotes complete tumor regression in mice via tumor-specific long-term immune response[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(12): 1949-1958. DOI: 10.1007/s00262-019-02418-5.
- [28] Popovtzer A, Rosenfeld E, Mizrahi A, et al. Initial safety and tumor control results from a "first-in-human" multicenter prospective trial evaluating a novel alpha-emitting radionuclide for the treatment of locally advanced recurrent squamous cell carcinomas of the skin and head and neck[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 106(3): 571-578. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.10.048.
- [29] Bellia SR, Feliciani G, Duca MD, et al. Clinical evidence of abscopal effect in cutaneous squamous cell carcinoma treated with diffusing alpha emitters radiation therapy: a case report [J]. J Contemp Brachytherapy, 2019, 11(5): 449-457. DOI: 10.5114/jcb.2019.88138.
- [30] Wang D, Zhang X, Gao Y, et al. Research progress and existing problems for abscopal effect[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6695-6706. DOI: 10.2147/CMAR.S245426.
- [31] Confino H, Schmidt M, Efrati M, et al. Inhibition of mouse breast adenocarcinoma growth by ablation with intratumoral alpha-irradiation combined with inhibitors of immunosuppression and CpG[J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(10): 1149-1158. DOI: 10.1007/s00262-016-1878-6.
- [32] Pahlavanneshan S, Sayadmanesh A, Ebrahimiyan H, et al. Toll-like receptor-based strategies for cancer immunotherapy [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 9912188. DOI: 10.1155/2021/9912188.
- [33] Owen AM, Fults JB, Patil NK, et al. TLR Agonists as mediators of trained immunity: mechanistic insight and immunotherapeutic potential to combat infection[J]. Front Immunol, 2020, 11: 622614. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622614.
- [34] Heidegger S, Kreppel D, Bscheider M, et al. RIG-I activating immunostimulatory RNA boosts the efficacy of anticancer vaccines and synergizes with immune checkpoint blockade [J]. EBioMedicine, 2019, 41: 146-155. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.056.
- [35] Elion DL, Cook RS. Harnessing RIG-I and intrinsic immunity in the tumor microenvironment for therapeutic cancer treatment[J]. Oncotarget, 2018, 9(48): 29007-29017. DOI: 10.18632/oncotarget.25626.
- [36] Domankevich V, Efrati M, Schmidt M, et al. RIG-I-like receptor activation synergizes with intratumoral alpha radiation to induce pancreatic tumor rejection, triple-negative breast metastases clearance, and antitumor immune memory in mice[J]. Front Oncol, 2020, 10: 990. DOI: 10.3389/fonc.2020.00990.

(收稿日期: 2020-12-30)