

冷冻消融联合免疫检查点抑制剂的协同机制与临床前景综述

李成竹 韩涛*

辽宁中医药大学

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16546

[摘要] 冷冻消融作为一种有效的局部肿瘤治疗技术,因其能够重塑肿瘤免疫微环境(TME)而引起广泛关注。肿瘤免疫微环境的复杂性和免疫抑制状态是当前肿瘤免疫治疗面临的主要障碍。近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)的应用显著改善了多种肿瘤的治疗效果,但其疗效受限于免疫微环境的抑制性特点。基于此,本文综述了冷冻消融在促进肿瘤抗原释放、激活免疫效应细胞及调节免疫抑制因子方面的作用机制,重点分析其与ICI联合应用的协同效应及潜在临床优势。通过整合最新基础研究和临床前试验数据,探讨了该联合策略在增强免疫反应、逆转免疫耐受方面的潜力,同时剖析了当前面临的技术挑战和未来研究方向。该综述旨在为冷冻消融联合免疫治疗的临床转化提供理论依据和实践指导,推动肿瘤治疗新策略的发展,未来研究需致力于优化联合治疗时序与剂量,并探索预测性生物标志物,以加速其临床转化与应用。

[关键词] 冷冻消融; 肿瘤免疫微环境; 肿瘤免疫联合治疗; 免疫检查点抑制剂; 协同机制; 临床前景
中图分类号: R73 文献标识码: A

Cryoablation Reshaping Tumor Immune Microenvironment: A Review of the Synergistic Mechanism and Preclinical Prospects of Combined Immune Checkpoint Inhibitors

Chengzhu Li Tao Han*

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Cryoablation has garnered widespread attention as an effective local tumor treatment technique due to its ability to reshape the tumor microenvironment (TME). The complexity of the tumor immune microenvironment and its immunosuppressive state are the main obstacles currently faced in tumor immunotherapy. In recent years, the application of immune checkpoint inhibitors (ICI) has significantly improved treatment outcomes for various tumors, but their efficacy is limited by the suppressive characteristics of the immune microenvironment. This article reviews the mechanisms by which cryoablation promotes the release of tumor antigens, activates immune effector cells, and regulates immunosuppressive factors, with a focus on analyzing its synergistic effects and potential clinical advantages when combined with ICIs. By integrating the latest basic research and preclinical trial data, this review explores the potential of this combined strategy in enhancing immune responses and reversing immune tolerance, while also dissecting the current technical challenges and future research directions. The aim of this review is to provide a theoretical basis and practical guidance for the clinical translation of cryoablation combined with immunotherapy, promoting the development of new strategies for tumor treatment. Future research should focus on optimizing the timing and dosage of combined therapies and exploring predictive biomarkers to accelerate their clinical translation and application.

[Key words] Cryoablation; tumor immune microenvironment; tumor immune combination therapy; immune checkpoint inhibitors; synergistic mechanism; clinical prospects

前言

冷冻消融技术作为一种微创肿瘤治疗手段,因其在精准杀伤肿瘤细胞和较低副作用方面的优势,近年来在临床上得到了广泛应用^[1]。伴随着现代影像学和设备技术的迅猛发展,微波消融、射频消融及高强度聚焦超声等多种肿瘤消融方法不断被引

入临床。然而,与这些以热效应为主的消融方式相比,冷冻消融的独特之处在于其能够诱导更为全面的肿瘤抗原释放,并产生更强的免疫原性细胞死亡,从而在直接消灭肿瘤的同时,更有效地激活机体的抗肿瘤免疫反应^[2]。这种免疫激活的优势使得冷冻消融在联合免疫治疗中展现出巨大的潜力。因此,冷冻消融正

逐渐成为治疗多种实体瘤的重要选择。相较于传统的热消融技术,冷冻消融不仅能够更加有效地促使肿瘤细胞坏死,还能使患者恢复更快,副作用更少,因而在乳腺癌、肺癌、肾癌等多种肿瘤的局部治疗中展现出显著潜力。^{[3][4]}此外,冷冻消融技术的不断优化,包括多次冻融循环和主动被动复苏时间的调整,也大大提升了其对肿瘤边缘细胞的杀伤效果,从而降低了局部复发的风险^[3]。

肿瘤免疫微环境(Tumor Microenvironment, TME)被认为是肿瘤发生、发展及治疗反应的关键调控因素。TME由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、细胞外基质及各种细胞因子组成,其复杂的相互作用不仅影响肿瘤的生物学行为,还决定了患者对治疗的敏感性和预后^{[5][6]}。在肿瘤免疫微环境中,免疫细胞如肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、调节性T细胞(Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)及髓系抑制细胞(MDSCs)等,通过分泌免疫抑制因子、表达免疫检查点分子等机制,促使肿瘤逃避免疫监视,形成免疫耐受状态^{[6][7]}。因此,调控和重塑TME,解除肿瘤的免疫抑制环境,成为提高肿瘤免疫治疗效果的关键策略^{[8][9]}。

免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICI)作为近年来肿瘤免疫治疗的重要突破,通过阻断PD-1/PD-L1、CTLA-4等免疫抑制通路,有效恢复T细胞的抗肿瘤活性,显著改善了部分晚期肿瘤患者的生存率^{[10][11]}。然而,单一使用ICI常受限于肿瘤免疫微环境的复杂性和免疫耐受机制,许多患者存在原发或继发免疫耐药,导致治疗效果不佳^{[11][12]}。研究表明,肿瘤微环境中的低氧、代谢重编程、免疫抑制细胞的浸润以及肿瘤细胞表面免疫检查点的上调,均促进了肿瘤的免疫逃逸,制约了ICI的疗效^{[9][13]}。

冷冻消融通过极低温诱导肿瘤细胞坏死,释放大量肿瘤相关抗原,能够激活宿主的免疫反应,促进免疫系统识别和攻击肿瘤细胞,从而有望重塑肿瘤免疫微环境,逆转免疫抑制状态^[14]。同时,冷冻消融在局部精确消灭肿瘤的同时,减少对周围正常组织的损伤,具备良好的安全性和耐受性,使其成为肿瘤治疗中的一种理想微创手段^{[7][15]}。然而,单独的冷冻消融激活的免疫反应往往不足以完全清除肿瘤,且免疫激活的持续性有限,限制了其作为单独疗法的效果^[14]。

基于此,联合冷冻消融与免疫检查点抑制剂治疗的策略逐渐兴起,成为肿瘤免疫治疗的新兴方向。冷冻消融通过诱导肿瘤细胞的免疫原性死亡,释放肿瘤抗原,形成“抗原库”,为ICI提供了激活肿瘤特异性免疫反应的基础。同时,ICI解除免疫检查点介导的免疫抑制,增强T细胞的效应功能,两者的协同作用有望显著提升抗肿瘤免疫反应的强度和持久性^{[14][2]}。目前,相关临床前研究和初步临床试验已显示,联合治疗在某些肿瘤类型中提高了治疗响应率,延长了患者生存时间,且安全性良好^{[14][12]}。然而,联合治疗的具体作用机制、最佳治疗时机、剂量及适应症仍需进一步系统总结和验证。

综上所述,冷冻消融作为一种精准、安全的微创肿瘤治疗技术,结合免疫检查点抑制剂,基于其对肿瘤免疫微环境的重塑潜力,为克服单一免疫治疗的局限提供了新的思路。系统梳理其协

同机制及临床应用前景,对于推动肿瘤免疫治疗的发展具有重要意义,亟需相关领域研究者的深入探索和临床验证,以期为患者带来更有效的治疗选择。

1 联合免疫协同机制

1.1 冷冻消融对肿瘤免疫微环境的影响机制

1.1.1 肿瘤细胞坏死与抗原释放

冷冻消融作为一种局部消融技术,通过快速的冻融循环直接导致肿瘤细胞的坏死,释放大量肿瘤相关抗原(TAA)和损伤相关分子模式(DAMPs),进而启动并激活机体的系统性抗肿瘤免疫反应。研究表明,冷冻消融后肿瘤组织中TAA的表达显著增加,为免疫系统提供了更多的识别靶点^[16]。通过多组学分析发现,冷冻消融不仅在局部肿瘤释放大量肿瘤抗原,还能在远端肿瘤微环境中诱发无菌性炎症反应,促进免疫效应细胞的激活和抑制免疫抑制因子的释放^[16]。此外,冷冻消融引起的肿瘤细胞坏死伴随着细胞内酶类如钙蛋白酶(calpain)释放,这些酶能够降解全蛋白抗原,产生易于树突状细胞(DC)交叉递呈的抗原肽段,增强CD8⁺T细胞的交叉激活^[17]。这种肿瘤细胞坏死导致的抗原释放和免疫活化不仅作用于局部,还可诱导系统性抗肿瘤免疫反应,表现为远端未消融肿瘤的免疫浸润增强,即所谓的“远隔效应”^{[18][19]}。值得注意的是,与热消融不同,冷冻消融导致的细胞坏死主要为坏死性死亡,保存了更多完整的肿瘤抗原结构,从而更有效地激发免疫系统识别^[20]。综上,冷冻消融通过诱导肿瘤细胞坏死和大量肿瘤抗原及DAMPs的释放,为免疫系统提供了丰富的抗原刺激,促进树突状细胞成熟和抗原递呈,激活初始免疫反应,成为肿瘤免疫治疗的重要辅助手段。

1.1.2 免疫细胞浸润的动态变化

冷冻消融不仅直接杀伤肿瘤细胞,同时通过释放抗原和炎症信号促进免疫细胞向肿瘤部位的募集和活化。多项研究发现,冷冻消融显著促进CD8⁺细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞(NK)在肿瘤及其远端部位的浸润^{[18][19]}。例如,在三阴性乳腺癌小鼠模型中,冷冻消融后远端肿瘤中NK细胞和迁移性树突状细胞(cDC1)数量显著增加,伴随抗肿瘤细胞毒性基因的上调^[18]。此外,冷冻消融还可以调节免疫抑制性细胞的比例,减少调节性T细胞(Treg)和髓系抑制细胞(MDSC)的数量,从而减轻免疫抑制微环境,例如在针对乳腺癌患者的临床试验中,冷冻消融术后30天,外周血中的调节性T细胞(Tregs,定义为CD4⁺CD25^h□□CD127^{low}/□)的比例较术前及术后3天均显著下降(术前:7.89%±2.07%,术后3天:8.62%±2.67%,术后30天:6.61%±1.09%)提示其可能通过调节Tregs来改善抗肿瘤免疫应答。^{[21][22]}临床和动物模型研究均显示,冷冻消融后Treg细胞比例下降,相关的免疫抑制信号通路如TGF-β也被抑制,促进抗肿瘤免疫的恢复^[22]。此外,冷冻消融激活的免疫细胞不仅局限于局部肿瘤,还能通过循环系统影响远端肿瘤微环境,实现系统性抗肿瘤免疫^{[23][19]}。这些免疫细胞亚群比例的动态变化有助于逆转肿瘤免疫逃逸,提升整体抗肿瘤免疫效应,为联合免疫检查点抑制剂等免疫治疗提供了有利条件。

1.1.3 炎症反应与细胞因子调控

冷冻消融引发的肿瘤细胞坏死伴随着局部炎症反应, 显著激活多种促炎细胞因子的表达, 如IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ ^{[23][19]}。这些细胞因子不仅直接促进免疫细胞的活化和募集, 还增强树突状细胞的抗原递呈能力和T细胞效应功能^[19]。例如, IL-1 β 和TNF- α 作为经典促炎因子, 参与调控免疫细胞趋化和炎症微环境的形成; 而IFN- γ 则增强细胞毒性T细胞和NK细胞的杀伤活性^{[18][22]}。然而, 炎症反应的调控需保持平衡, 避免过度炎症引发组织损伤或免疫耐受。例如, 研究发现冷冻消融后局部炎症状态呈现动态变化, 过度的中性粒细胞胞外网(NETs)形成可能促进肿瘤免疫逃逸, 抑制抗肿瘤免疫^[24]。此外, 抗炎细胞因子如IL-10在冷冻消融后也会被上调, 参与调节炎症反应, 防止免疫系统过度激活^[23]。因此, 冷冻消融诱导的炎症和细胞因子调控是一个复杂的动态过程, 既促进免疫激活, 又避免免疫相关的不良反应。合理调控这种炎症反应, 对提升冷冻消融联合免疫治疗的疗效具有重要意义。

综上所述, 冷冻消融通过诱导肿瘤细胞坏死释放丰富抗原和DAMPs, 促进免疫细胞的浸润和活化, 激发局部和系统性抗肿瘤免疫反应。同时, 冷冻消融引发的炎症反应及细胞因子表达动态调控为免疫激活和免疫耐受提供平衡, 为联合免疫检查点抑制剂等免疫治疗提供良好的免疫微环境基础, 显示出广阔的临床应用前景。

1.2 免疫检查点抑制剂的作用机制及其局限性

1.2.1 免疫检查点分子及其抑制剂简介

免疫检查点(immune checkpoints)是机体免疫系统中的关键调控分子, 主要作用在于维持免疫稳态和防止自身免疫反应的发生。两大经典的免疫检查点分子是程序性死亡受体1(PD-1)及其配体PD-L1, 以及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)。PD-1是一种表达于活化T细胞上的负调控受体, 其与肿瘤细胞或免疫细胞表面的PD-L1结合后, 抑制T细胞的活化和增殖, 从而使肿瘤细胞逃逸免疫系统的攻击^[25]。CTLA-4则主要在T细胞早期激活阶段发挥抑制作用, 通过竞争性结合共刺激分子CD80/CD86, 抑制T细胞的活化^[25]。这些免疫检查点分子本质上是免疫系统的“刹车”, 防止过度免疫反应及自身免疫性疾病的发生。

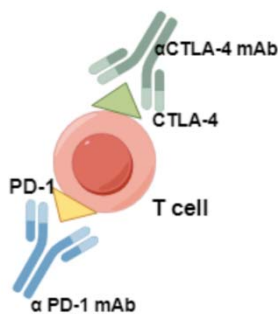


图1 抗体结合示意图(根据参考文献^[25]修改)

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)是一类通过阻断上述负调控信号, 重新激活T细胞的抗肿瘤功能

的单克隆抗体药物。代表性的ICI包括针对PD-1的纳武利尤单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab), 针对PD-L1的阿替利珠单抗(attezolizumab)及针对CTLA-4的伊匹单抗(ipilimumab)等。这些药物已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 用于治疗多种恶性肿瘤, 如黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌和尿路上皮癌等^{[26][27]}。ICI的使用标志着肿瘤免疫治疗时代的到来, 极大地改善了部分晚期癌症患者的预后。

新一代的ICI还包括针对其他负调控分子如LAG-3、TIM-3、TIGIT等的抑制剂, 这些分子同样在调控免疫耐受和肿瘤免疫逃逸中发挥作用, 相关的小分子抑制剂和肽类抑制剂也在开发中, 具有更好的组织穿透性和口服给药潜力^[28]。在免疫检查点抑制剂的发展过程中, James Allison和Tasuku Honjo等人的开创性研究奠定了基础, 因而于2018年获得了诺贝尔奖^[25]。

综上, 免疫检查点分子及其抑制剂的发现和应用开启了肿瘤免疫治疗的新篇章, 但其疗效和安全性仍面临诸多挑战, 需要深入研究其作用机制和优化治疗策略。

1.2.2 治疗的局限性

尽管免疫检查点抑制剂在多种肿瘤治疗中取得了显著的突破, 但单一ICI治疗仍存在较为明显的局限性。首先, 部分患者对ICI治疗无反应, 即所谓的“免疫冷”肿瘤(immune cold tumor), 其肿瘤微环境缺乏足够的抗原性和免疫细胞浸润, 导致T细胞激活受限, 无法产生有效免疫应答^[29]。此外, 肿瘤细胞可能通过抗原缺失或下调主要组织相容性复合体(MHC)表达, 逃避免疫系统的识别, 进一步降低ICI的疗效^[29]。肿瘤微环境中存在大量免疫抑制细胞, 如调节性T细胞(Tregs)、髓系抑制细胞(MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 通过分泌免疫抑制因子, 限制T细胞的活性, 形成复杂的免疫逃逸机制^[30]。

肿瘤异质性是ICI治疗效果不理想的另一个重要原因。不同患者甚至同一患者肿瘤的不同区域, 存在基因突变、抗原表达及免疫微环境的差异, 导致治疗反应的多样性^[29]。此外, 免疫耐药性机制多样, 包括肿瘤细胞内信号通路变化、免疫检查点分子表达的动态调节等, 限制了ICI的长期疗效。

因此, 单一ICI治疗往往不能满足所有患者的需求, 临床上越来越多地探索ICI与其他治疗手段(如放疗、化疗、靶向治疗及其他免疫疗法)的联合应用, 以增强免疫激活, 克服免疫抑制, 提升治疗效果^[31]。联合免疫治疗不仅能够拓展适应症, 还能改善治疗耐药问题, 是未来肿瘤免疫治疗的重要发展方向。

综上, 单一ICI治疗的局限性主要源于肿瘤免疫冷环境、抗原缺失、免疫抑制细胞及肿瘤异质性, 亟需联合多种治疗手段以实现更广泛和持久的抗肿瘤免疫应答。

1.2.3 ICI治疗相关免疫相关不良事件(irAEs)

虽然ICI疗效显著, 但其引发的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)不仅影响患者的生活质量, 也可能限制治疗的持续应用, 因此对其机制与管理的理解至关重要。ICI通过激活免疫系统来攻击肿瘤细胞, 但这一过程同时可能引发自身免疫反应, 导致多器官系统的irAEs。这些不良事件

涉及皮肤、肠道、内分泌系统、肝脏、肺部、心脏等多个系统,表现多样且复杂^{[32][33]}。

皮肤是最常见受累部位,表现为皮疹、瘙痒、光敏反应及罕见的严重皮肤毒性如斯蒂文斯-约翰逊综合征^{[34][35]}。肠道受累主要表现为免疫相关性结肠炎,严重时可能导致肠穿孔和出血^{[36][30]}。内分泌系统毒性包括甲状腺炎、垂体炎和糖尿病等,部分病例表现为严重的免疫性糖尿病^{[37][38]}。肺部毒性如免疫相关性肺炎,虽较少见但常危及生命^{[39][40]}。

心脏毒性是较为罕见但高度致命的irAE,表现为免疫相关性心肌炎、心包炎、心律失常和心肌病等。免疫检查点抑制剂相关心肌炎的死亡率高达25%-50%,需要高度警惕和及时干预^{[41][42][43]}。此外,ICI治疗还可能诱发血管炎、肾炎等其他系统性免疫毒性^{[44][45]}。

irAEs的发生时间不固定,可早期出现,也可在停止治疗后延迟发生,且部分irAE可转变为慢性状态,给患者的生活质量和治疗依从性带来显著影响^{[46][47]}。管理原则包括早期识别、分级评估、免疫抑制治疗(如糖皮质激素)、必要时暂停或终止ICI治疗,以及多学科协作。针对严重或难治性irAEs,还需增加免疫调节剂或生物制剂治疗^{[48][49][50]}。

总之,免疫相关不良事件是ICI治疗中不可忽视的安全挑战,合理的监测和管理是保障患者安全、优化治疗效果的关键。未来的研究需进一步探索irAEs的机制、预测生物标志物及个体化管理策略。

1.3 冷冻消融联合免疫检查点抑制剂的协同机制

1.3.1 免疫激活的增强效应

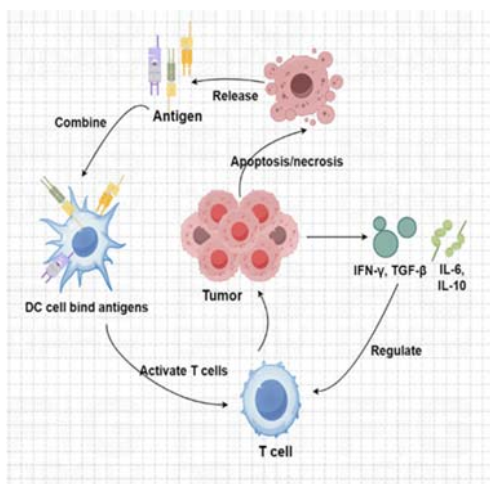


图2 CRA作为癌症-免疫循环调节剂(根据参考文献^[1]修改)

冷冻消融作为一种局部肿瘤治疗技术,其通过极低温度诱导肿瘤细胞坏死和凋亡,导致大量肿瘤抗原和损伤相关分子模式(DAMPs)的释放。这些抗原和DAMPs作为免疫激活信号,能够被树突状细胞等抗原递呈细胞捕获,促进免疫细胞的激活和肿瘤特异性免疫应答的建立。研究显示,冷冻消融释放的肿瘤抗原不仅保留完整性,还因其特殊的冷冻机制使细胞内抗原得以较好保存,为免疫检查点抑制剂(ICI)提供了更多的靶点,从而增强

了T细胞的激活和反应能力^{[51][52]}。

联合免疫检查点抑制剂的应用进一步解除T细胞的耗竭状态,显著提升CD8+T细胞的数量和功能,增强其肿瘤杀伤能力。在动物模型实验中,联合治疗组的肿瘤生长得到明显抑制,同时生存期延长。例如,在Lewis肺腺癌小鼠模型中,冷冻消融与PD-1抑制剂的协同应用不仅显著延缓肿瘤进展,还通过PI3K/AKT/mTOR信号通路促进T细胞的激活和增殖^[53]。此外,多种肿瘤模型也表明,联合治疗能够显著提升局部及远处肿瘤的CD8+T细胞浸润和功能,增强抗肿瘤免疫应答^{[19][54]}。

临床前研究还证实,冷冻消融联合ICI治疗通过诱导肿瘤细胞凋亡及免疫激活,促使免疫系统对肿瘤产生更强烈的免疫反应,表现为多种促炎细胞因子分泌增加和抗肿瘤免疫细胞活性的提升,为临床治疗提供了理论依据^{[55][56]}。综上,冷冻消融通过释放丰富的肿瘤抗原和DAMPs,有效促进免疫细胞激活,增强ICI介导的T细胞反应,实现免疫激活的增强效应。

1.3.2 免疫抑制微环境的逆转

肿瘤免疫微环境(TME)通常呈现免疫抑制状态,具体表现为调节性T细胞(Treg)和髓系抑制细胞(MDSC)的增多以及免疫抑制因子的表达增加,限制了抗肿瘤免疫的发挥。冷冻消融在破坏肿瘤细胞的同时,显著减少了Treg和MDSC的浸润,降低了免疫抑制因子的表达,如TGF- β 等,从而改善了TME的免疫状态^{[54][22]}。具体机制上,冷冻消融通过抑制TGF- β 信号通路,降低FOXP3表达,阻碍CD4+T细胞向Treg的转化,促进抗肿瘤免疫细胞的活性提升^[22]。

免疫检查点抑制剂通过解除T细胞的耗竭状态,恢复其效应功能,与冷冻消融减少免疫抑制细胞浸润的作用协同,实现了对免疫抑制的双重打击。在肝癌和宫颈癌等模型中,联合治疗显著增强了CD8+、CD4+T细胞及树突状细胞的浸润,同时减少了M2型巨噬细胞和MDSC的数量,表现出TME向免疫激活型转变^{[54][53]}。

这种协同作用不仅提升了局部免疫活性,还有效克服了单一治疗的耐药性问题。研究表明,冷冻消融与ICI的结合能够逆转肿瘤免疫冷环境,增强免疫原性,实现更持久和有效的抗肿瘤免疫应答^{[57][52]}。因此,联合治疗通过减少免疫抑制细胞及因子,解除T细胞耗竭,双管齐下逆转免疫抑制微环境,优化抗肿瘤免疫效果。

1.3.3 促进系统性抗肿瘤免疫反应

冷冻消融诱导的局部肿瘤坏死不仅激活局部免疫,还能通过淋巴系统激发全身性免疫反应,实现“远隔效应”或免疫原性细胞死亡所引发的免疫记忆。研究发现,冷冻消融释放的肿瘤抗原和促炎因子能够被淋巴结的抗原递呈细胞捕获,促进全身性抗肿瘤T细胞的扩增和激活^[58]。

联合免疫检查点抑制剂治疗能够进一步增强这一系统性免疫反应,提高对远处转移灶的免疫监视和清除能力。例如,在宫颈癌小鼠模型中,冷冻消融与抗PD-1抗体联合使用,不仅抑制了局部肿瘤生长,还显著促进了远处未治疗肿瘤的CD8+T细胞浸

润和抗肿瘤反应,延长了生存期^[54]。此外,肺癌模型中也观察到冷冻消融通过STING依赖的I型干扰素通路激活系统性抗肿瘤免疫,联合PD-1抑制剂治疗进一步提高了治疗效果^[59]。

这一机制为转移性肿瘤的免疫治疗提供了新的策略,通过局部冷冻消融诱导的免疫激活联合ICI治疗,实现对全身肿瘤负荷的有效控制,有望改善晚期肿瘤患者的预后^{[55][59]}。总之,冷冻消融通过激发局部及系统性免疫反应,联合免疫检查点抑制剂增强远程免疫监视,实现“远隔效应”,为转移性肿瘤的综合治疗开辟新途径。

2 结论与临床前景

随着肿瘤免疫治疗的不断发展,冷冻消融与免疫检查点抑制剂(ICI)联合应用的策略正逐渐成为肿瘤治疗领域的研究热点。从专家视角来看,冷冻消融通过诱导肿瘤细胞坏死,不仅直接破坏肿瘤组织,还释放了大量肿瘤相关抗原,有效激活了宿主的免疫系统,重塑了肿瘤免疫微环境。这一过程为免疫检查点抑制剂的发挥提供了有利条件,增强了其解除免疫抑制、激活效应T细胞的能力。因此,两者的联用展现出显著的协同抗肿瘤效应,相较于单一治疗在免疫激活和抗肿瘤效果上均有所提升。

然而,当前研究也显示单独应用ICI存在一定局限,部分患者因肿瘤免疫微环境的复杂性和免疫逃逸机制而未能获得满意疗效。冷冻消融的引入,部分克服了这一瓶颈,通过增强抗原呈递和免疫细胞募集,逆转了肿瘤微环境中的免疫抑制状态,促进系统性免疫反应的建立。这种机制上的互补性为联合治疗提供了理论基础和实践依据。

尽管临床前研究数据令人鼓舞,显示该联合策略在多种肿瘤模型中均有良好的抗肿瘤效果,但其安全性和疗效在临床实践中的验证仍需更多高质量、多中心的临床试验来支撑。不同研究之间在治疗方案设计、剂量选择、评价指标等方面存在差异,如何平衡和整合这些研究结果,进一步明确适应症范围,成为当前亟需解决的问题。

未来的研究重点应放在优化联合治疗方案,包括冷冻消融的技术参数调整、ICI的类型及给药时机选择等,以最大限度地发挥协同效应。同时,鉴别和验证有效的免疫生物标志物,对于预测治疗反应、指导个体化治疗方案制定具有重要意义。此外,针对不同肿瘤类型及患者个体差异,开展精准化研究,将推动冷冻消融联合免疫治疗的临床转化和广泛应用。

综上所述,冷冻消融与免疫检查点抑制剂的联合应用代表了肿瘤免疫治疗领域的一大创新,具有显著的临床应用潜力。推荐在特定瘤种(如肝癌,肺癌)中优先开展联合治疗的临床试验,同时持续关注该策略的临床验证进展,推动多学科协作,整合基础研究与临床实践,最终实现更为精准、高效的肿瘤治疗模式,给患者带来更好的生活质量及预后。

【参考文献】

- [1]黄若彤,刘宝林.冷冻消融结合免疫治疗:实现抗肿瘤效应最大化[J].中国生物医学工程学报,2023,42(03):360-369.
- [2]Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH. Recent progress in

cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation[J].Theranostics,2022.

[3]Snyder KK, Van Buskirk RG, Baust JG, Baust JM. Breast Cancer Cryoablation: Assessment of the Impact of Fundamental Procedural Variables in an In Vitro Human Breast Cancer Model[J]. Breast Cancer (Auckl),2020,14:1178223420972363.

[4]Carbonara U, Ditunno F, Beksac AT, et al. Percutaneous Cryotherapy and Radiofrequency Ablation of Renal Masses: Multicenter Comparative Analysis with Minimum 3-Year Follow-up[J].Int Braz J Urol,2025,51(2).

[5]Bożyk A, Wojaś-Krawczyk K, Krawczyk P, Milanowski J. Tumor Microenvironment—A Short Review of Cellular and Interaction Diversity[J].Biology (Basel),2022,11(6).

[6]Zhou X, Xie F, Zhang L. Tumor-Immune Cell Interactions in Cancer Progression[J].Cancer Res,2025,85(16):2963-2966.

[7]Taqi K, Stockley C, Wood M, Przybojewski S, Bouchard-Fortier A, Mack L. Cryotherapy in the Treatment of Extra-Abdominal Desmoid Tumors—A Review[J].Curr Oncol,2025,32(3).

[8]Kwantwi LB, Boafu JD, Egleh BE, Li M. CCL20 in the tumor microenvironment: implications for cancer progression and therapeutic approaches[J].Clin Transl Oncol,2025,27(8):3285-3292.

[9]Hu M, Li Y, Lu Y, et al. The regulation of immune checkpoints by the hypoxic tumor microenvironment[J].PeerJ,2021,9:e11306.

[10]Shapiro DD, Dolan B, Lakloul IA, et al. Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma[J].Cancers (Basel),2023,15(9).

[11]Ding Y, Wang Z, Zhou F, Chen C, Qin Y. Associating resistance to immune checkpoint inhibitors with immunological escape in colorectal cancer[J].Front Oncol,2022,12:987302.

[12]Rashidfarrokhi A, Pillai R, Hao Y, et al. Tumor-intrinsic LKB1-LIF signaling axis establishes a myeloid niche to promote immune evasion and tumor growth[R].bioRxiv,2023.

[13]Guo X, Wang G. Advances in research on immune escape mechanism of glioma[J].CNS Neurosci Ther,2023,29(7):1709-1720.

[14]Boer LS, Nierkens S, Weusten BLAM. Applications of cryotherapy in premalignant and malignant esophageal disease: Preventing, treating, palliating disease and enhancing immunogenicity?[J].World J Gastrointest Oncol,2025,17(5):103746.

[15]Perikleous P, Mayer N, Finch J, Beddow E, Anikin V, Asadi N. Treatment of Pulmonary Carcinoid Tumors With Bronchoscopic Cryotherapy: A 28-Year Single-center Experience[J].J Bronchology Interv Pulmonol,2022,29(1):71-82.

[16]Wu Y, Cao F, Zhou D, et al. Cryoablation reshapes the immune microenvironment in the distal tumor and enhances the anti-tumor immunity[J].Front Immunol,2022,13:930461.

- [17]Shields NJ, Peyroux EM, Campbell K, et al. Calpains Released from Necrotic Tumor Cells Enhance Antigen Cross-Presentation to Activate CD8+ T Cells In Vitro[J]. *J Immunol*, 2022, 209(9):1635–1651.
- [18]Sardela de Miranda F, Martinez–Marin D, Babcock RL, et al. Cryoablation of primary breast cancer tumors induces a systemic abscopal effect altering TIME (Tumor Immune Microenvironment) in distant tumors[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1498942.
- [19]Wehrenberg–Klee E, Hampilos P, Austin EE, et al. Evaluating the Impact of Adjunctive Partial Cryoablation on Dual Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Response in a Murine Model[J]. *Radio Imaging Cancer*, 2024, 6(6):e230187.
- [20]Regen–Tuero HC, Ward RC, Sikov WM, Littrup PJ. Cryoablation and Immunotherapy for Breast Cancer: Overview and Rationale for Combined Therapy[J]. *Radio Imaging Cancer*, 2021, 3(2):e200134.
- [21]Zhou J, Wang S, Liu M, Li Z. Effect of cryoablation on the spatial transcriptomic landscape of the immune microenvironment in non–small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20(7):2141–2147.
- [22]Lin S, Liu D, Liang T, et al. Cryoablation–induced modulation of Treg cells and the TGF– β pathway in lung adenocarcinoma: implications for increased antitumor immunity[J]. *BMC Med*, 2025, 23(1):89.
- [23]Mauda–Havakuk M, Hawken NM, Owen JW, et al. Immune Effects of Cryoablation in Woodchuck Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10:1973–1990.
- [24]Tan H, Jiang Y, Shen L, et al. Cryoablation–induced neutrophil Ca²⁺ elevation and NET formation exacerbate immune escape in colorectal cancer liver metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1):319.
- [25]Kroemer G, Zitvogel L. Immune checkpoint inhibitors[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3).
- [26]Hui E. Immune checkpoint inhibitors[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(3):740–741.
- [27]Ardoñino L, Joshua A. Immune checkpoint inhibitors in malignancy[J]. *Aust Prescr*, 2019, 42(2):62–67.
- [28]Drewniak–Świtalska M, Fortuna P, Krzystek–Korpacka M. Negative Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(6).
- [29]Kang LP, Huang HJ, Xu C, Chen HH, Huang DH, Jiang ZB. Breakthroughs in immune checkpoint therapy: overcoming NSCLC immune checkpoint therapy resistance with novel techniques[J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1630940.
- [30]Liu Y, Chen J, Xu Y, Sun Q. Novel insight into the role of immunotherapy in gastrointestinal cancer (Review)[J]. *Mol Clin Oncol*, 2022, 17(6):157.
- [31]Lynch C, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Radiotherapy, immunity, and immune checkpoint inhibitors[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(8):e352–e362.
- [32]Marin–Acevedo JA, Chirila RM, Dronca RS. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(7):1321–1329.
- [33]Frères P, Poncin A, Lecocq M. [Immune–related adverse events][J]. *Rev Med Liege*, 2021, 76(5–6):403–407.
- [34]Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5):1255–1268.
- [35]He C, Qu T. Immune checkpoint inhibitor–related cutaneous adverse events[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(5):e149–e153.
- [36]Hamamoto Y. [Immune Checkpoint Inhibitor Related Enterocolitis][J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2020, 47(2):214–218.
- [37]Lu D, Gao Y. Immune Checkpoint Inhibitor–related Endocrinopathies[J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(1):9–14.
- [38]Su Q, Zhao L, Banfield JM, et al. Immune–Related Adverse Event of Immunotherapy: Diabetes[J]. *Clin Lab*, 2025, 71(3).
- [39]Naidoo J, Cottrell TR, Lipson EJ, et al. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1).
- [40]Zhong L, Altan M, Shannon VR, Sheshadri A. Immune–Related Adverse Events: Pneumonitis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244:255–269.
- [41]Raikhekar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(3):303–306.
- [42]Zhang L, Jones–O’Connor M, Awadalla M, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(7):32.
- [43]Jo W, Won T, Daoud A, Čiháková D. Immune checkpoint inhibitors associated cardiovascular immune–related adverse events[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1340373.
- [44]Herrmann SM, Perazella MA. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune–Related Adverse Renal Events[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(8):1139–1148.
- [45]Lui RN, Leung LKS, Chan SL. Immune Checkpoint Inhibitor–induced Enterocolitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(7):e70.
- [46]Plaças L, Lambotte O. Long–term immune related adverse events[J]. *Curr Opin Oncol*, 2025, 37(2):142–149.
- [47]Zhang Z, Li D, Yun H, et al. CAR–T Cells in the Treatment of Urologic Neoplasms: Present and Future[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:915171.

[48]Hori J, Kunishige T, Nakano Y. Immune Checkpoints Contribute Corneal Immune Privilege: Implications for Dry Eye Associated with Checkpoint Inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11).

[49]Princk MH, Pervan M, Riedl J. [Management of immune-related adverse events][J]. *Urologie*, 2025, 64(3):281–287.

[50]Ramos-Casals M, Sisó-Almirall A. Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(2):ITC17–ITC32.

[51]Aarts BM, Klompenhouwer EG, Rice SL, et al. Cryoablation and immunotherapy: an overview of evidence on its synergy[J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1):53.

[52]Yakkala C, Denys A, Kandalaft L, Duran R. Cryoablation and immunotherapy of cancer[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2020, 65:60–64.

[53]Liu Q, Chen X, Qi M, et al. Combined cryoablation and PD-1 inhibitor synergistically enhance antitumor immune responses in Lewis lung adenocarcinoma mice via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(7):167262.

[54]Yang X, Gao X, Xu C, et al. Cryoablation synergizes with anti-PD-1 immunotherapy induces an effective abscopal effect in murine model of cervical cancer[J]. *Transl Oncol*, 2024, 51:102175.

[55]Li X, Xu J, Gu X, et al. Case Report: Antiangiogenic Therapy Plus Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Intratumoral Cryoablation for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:740790.

[56]Sardela de Miranda F, Castro M, Remmert N, Singh SP, Layeequr Rahman R, Melkus MW. Leveraging cryoablation and checkpoint inhibitors for high-risk triple negative breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1258873.

[57]Mustafa AR, Miyasato D, Wehrenberg-Klee E. Synergizing Thermal Ablation Modalities with Immunotherapy: Enough to Induce Systemic Antitumoral Immunity?[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2024, 35(2):185–197.

[58]Yu Z, Wang D, Qi Y, et al. Autologous-cancer-cryoablation-mediated nanovaccine augments systematic immunotherapy[J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(5):1661–1677.

[59]Gu C, Wang X, Wang K, et al. Cryoablation triggers type I interferon-dependent antitumor immunity and potentiates immunotherapy efficacy in lung cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(1).

作者简介:

韩涛(1984—),男,蒙古族,辽宁阜新人,研究生,副教授,研究方向:肿瘤的中西医结合治疗。

李成竹(2002—),女,汉族,四川达州人,在读研究生,研究方向:中西医结合临床肿瘤学。