·综　述·

基于肿瘤特异性抗原的癌症免疫疗法及免疫原性优化策略研究进展

邵　童[1, 2]，徐　平[1, 2]，余利岩[2]，张振鹏[1]

1. 医学蛋白质组学国家重点实验室，国家蛋白质科学中心（北京），中国医学科学院蛋白质组学与新药研发研究单元，军事科学院军事医学研究院，北京 102206；
2. 中国医学科学院，北京协和医学院医药生物技术研究所，北京 100050

［**摘要**］ 肿瘤特异性抗原尤其是肿瘤新抗原作为仅表达于肿瘤细胞表面而不存在于正常细胞的抗原，能够激发机体的抗肿瘤免疫反应，具有应用于肿瘤个性化精准治疗的潜力。近年来，在肿瘤特异性抗原发现、优选和临床转化方面取得了显著进展，其中，多组学联合免疫肽组学和机器学习提升了候选抗原鉴定效率，个体化mRNA/多肽疫苗在胰腺癌、黑色素瘤、肝癌和肾癌等研究中展现出良好的免疫原性和临床应用潜力。此外，纳米递送、自组装平台及联合免疫检查点抑制剂等策略的引入，为提高治疗效果和拓展适用人群提供了新思路。本文综述肿瘤特异性抗原的种类、筛选和预测方法，及其在非细胞性治疗、细胞免疫治疗及联合疗法中的应用效果，总结目前针对肿瘤特异性抗原增强免疫原性和实现高效递送的优化策略。基于肿瘤特异性抗原的免疫疗法有望成为攻克肿瘤难题的关键力量，为个体化癌症治疗提供新希望和新方向。

［**关键词**］ 肿瘤特异性抗原；癌症免疫疗法；细胞免疫疗法；免疫原性优化策略；结构修饰

中图分类号：R730.51　**文献标志码**：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2026.06.010

基金项目：国家自然科学基金（32371503）。

利益冲突：所有作者均声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：邵 童, 徐 平, 余利岩, 等. 基于肿瘤特异性抗原的癌症免疫疗法及免疫原性优化策略研究进展［J］. 中国癌症杂志, 2026, 36(6): 619-628.

CC协议：CC BY-NC-ND 4.0。

Funding: National Natural Science Foundation of China (32371503).

Conflicts of interest: All authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: Not required.

Informed consent: Not required.

Cite this article: SHAO T, XU P, YU L Y, et al. Progress in cancer immunotherapy and immunogenicity optimization strategies based on tumor-specific antigens［J］. Chin Oncol, 2026, 36(6): 619-628.

CC license: CC BY-NC-ND 4.0.

Progress in cancer immunotherapy and immunogenicity optimization strategies based on tumor-specific antigens

SHAO Tong[1, 2], XU Ping[1, 2], YU Liyan[2], ZHANG Zhenpeng[1]［1. State Key Laboratory of Medical Proteomics, National Center for Protein Sciences (Beijing), Research Unit of Proteomics & Research and Development of New Drug of Chinese Academy of Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 102206, China; 2. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China］

Correspondence to: ZHANG Zhenpeng E-mail: zhangzp1002@163.com

［**Abstract**］Tumor-specific antigen including tumor neoantigens, which are antigens expressed only on the surface of tumor cells and not on normal cells, can stimulate the body's anti-tumor immune response and have great potential for personalized precision treatment. This article reviews the types, screening and prediction methods of tumor neoantigens, and their application effects in non-cellular therapy, cellular immunotherapy and combination therapy, and summarizes the current optimization strategies for neoantigens to enhance immunogenicity and achieve efficient delivery. Immunotherapy based on neoantigens is expected to become a key force in overcoming tumor problems and provide new hope for personalized cancer treatment.

［**Key words**］Tumor-spicific antigen; Cancer immunotherapy; Cellular immunotherapy; Immunogenicity optimization strategy; Structural modification

肿瘤免疫治疗的研究在不断发展的同时，其疗效仍受肿瘤异质性、免疫逃逸及脱靶毒性等因素限制。包括肿瘤新抗原（tumor neoantigen）在内的肿瘤特异性抗原（tumor-specific antigen）来

源于肿瘤细胞特有的体细胞变异或异常分子加工过程，具有肿瘤特异性高、在正常组织表达量少和理论脱靶风险低等优势，因而成为个体化精准治疗的重要靶点。随着高通量测序、免疫肽组学和机器学习技术的发展，肿瘤特异性抗原的发现、筛选和免疫原性评估不断优化。近年来，个体化RNA/多肽疫苗及相关细胞治疗在胰腺癌、黑色素瘤和肾细胞癌等研究中取得积极进展[1-3]，显示出良好的特异性T淋巴细胞诱导能力和临床转化潜力。然而，该领域仍面临候选抗原筛选准确性不足、制备流程复杂、成本高及肿瘤微环境抑制等挑战[4]。基于此，本文综述肿瘤特异性抗原的来源、筛选与预测方法、临床应用进展及免疫原性与递送优化策略，旨在为相关研究和临床转化提供参考。

1 肿瘤特异性抗原相关基础与临床研究的现状与新进展

1.1 背景与现状

近年来，基于肿瘤特异性抗原的个体化治疗策略受到广泛关注。个体化肿瘤特异性抗原疗法通过靶向肿瘤细胞特有的抗原表位，激活并增强宿主抗肿瘤免疫反应，同时改善抑制性的肿瘤微环境，从而实现对肿瘤细胞的精准清除[5]。由于其仅存在于肿瘤细胞而不存在于正常组织，因而较肿瘤相关抗原具有更高的肿瘤特异性和更低的脱靶风险，被认为是更理想的免疫治疗靶点[6-7]。这些肿瘤特异性抗原源自肿瘤细胞中基因组、转录组和蛋白质组多个层面的变异，包括点突变或单核苷酸变异、小片段插入和缺失、剪接异构体、基因组融合、蛋白质翻译后修饰等（表1）。编码区的单核苷酸变异是目前临床试验中研究得最深入的突变类型。由癌症特异性插入/缺失（插入和缺失）、融合基因和剪接变异体产生的肿瘤特异性抗原，其与自身蛋白的相似度低于单核苷酸变异衍生的肿瘤特异性抗原[8]。这些非自身抗原被呈递至主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子表面，随后引发机体的抗肿瘤免疫反应。研究[5-7, 9]表明，该领域正由早期的“肿瘤特异性抗原发现”逐步转向“精准转化”，研究重点已拓展至个体化疫苗优化、免疫微环境调控、联合治疗设计以及更接近体内真实状态的模型构建。尤其是对肿瘤免疫微环境复杂性的深入认识，以及类器官等新型研究模型的发展，为肿瘤特异性抗原免疫治疗的筛选、验证和疗效评估提供了更有力的支持。

表1 肿瘤特异性抗原类别及特征

Tab. 1 Categories and characteristics of tumor-specific antigens

Classification	Source	Feature	Cancer type
DNA	Chromosomal rearrangement [10-11]	High immunogenicity; relatively understudied	Malignant pleural mesothelioma
	Single nucleotide variations [12-14]	Simple to predict; rarely shared between patients	Lung cancer, pancreatic cancer
	Insertion and deletion [15-16]	Low similarity to self-antigens; relatively low mutational burden	Colorectal cancer
	Fusion genes [17-18]	Low similarity to self-antigens; abundant potential targets; relatively low mutational burden	Acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia
RNA	Aberrant RNA splicing [19-20]	Abundant predicted targets; limited analytical tools available; insufficient validation in preclinical models	Acute myeloid leukemia, chronic myelomonocytic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myelodysplastic syndromes
Protein	Non-coding region translation [21-22]	Relatively high mutational burden; more potential targets; understudied; limited tools	Glioblastoma, gastric cancer
	Polyadenylation and RNA editing [23-24]	Easy to predict; understudied	Chronic lymphocytic leukemia
	Proteasomal processing [25-26]	High specificity; understudied; limited tools	Acute myeloid leukemia
	Post-translational modifications [27-28]	Shared among patients; still in early research stage	Leukemia, renal cancer, non-small cell lung cancer

1.2 肿瘤特异性抗原的筛选和预测

肿瘤特异性抗原的筛选与预测已由单一突变识别逐步发展为整合基因组、转录组、蛋白质组和免疫肽组学信息的多层次分析体系（表2）。其中，基于二代测序数据构建虚拟肽库并结合生物信息学流程进行候选肿瘤特异性抗原筛选，仍是当前最常用的技术路径。与此同时，免疫肽组学（immunopeptidomics）通过质谱直接解析MHC结合肽段，为候选肿瘤特异性抗原的真实递呈提供了关键实验依据[29]。

有研究[29-30]表明，目前肿瘤特异性抗原的优选已不再局限于HLA结合亲和力，而是更加重视抗原加工递呈、转录表达水平、肽-MHC复合物稳定性以及免疫原性等多因素综合评估。特别是机器学习方法和标准化数据集的引入，显著提高了肿瘤特异性抗原免疫原性预测的一致性和准确性。因此，如何在多组学整合基础上结合免疫肽组学验证与机器学习模型优化预测流程，已成为提升肿瘤特异性抗原筛选效率和临床转化价值的重要方向。

表2 不同肿瘤特异性抗原检测方法的优势与劣势

Tab. 2 Advantages and disadvantages of different tumor-specific antigen screening methods

Screening method	Advantages	Disadvantages
Whole genome sequencing [31]	Comprehensive coverage of the genome; capable of identifying complex mutations; high resolution	High cost; complex data analysis; high false positive rate
Whole exome sequencing [32]	Focuses on protein-coding regions, providing high mutation coverage; capable of detecting various types of mutations	Unable to detect mutations in non-coding regions; potential false negatives for low-frequency mutations
RNA sequencing [33]	Directly reflects gene expression, aiding in the identification of immunogenic neoantigens, can identify transcription-level abnormalities	Cannot directly detect DNA-level mutations; limited accuracy for low-expression genes; complex data analysis
Immunopeptidomics [34-35]	Directly identifies neoantigens presented on tumor cell surface MHC, independent of genomic or transcriptomic predictions	Requires large amounts of tumor material; efficacy is limited by low MHC class Ⅰ expression in tumor cells; technically complex and costly

1.3 肿瘤特异性抗原特异性反应的验证方法及进展

外周血免疫评估通过免疫基因组学工具分析疫苗特异性T淋巴细胞反应，并利用酶联免疫吸附斑点、多重细胞染色和MHC多聚体等技术评估T淋巴细胞的频率、表型和功能。肿瘤内免疫评估则侧重分析肿瘤浸润淋巴细胞，以更好地评估个性化肿瘤特异性抗原疫苗的效果。一些新技术可从少量肿瘤样本中提取高维信息，对肿瘤免疫浸润进行全面表征。例如多重成像技术可在少量肿瘤组织中同步检测多种免疫标志物并了解其空间定位，而单细胞转录组联合空间转录组技术则可进一步解析肿瘤微环境中免疫细胞的异质性及细胞间相互作用，从而为肿瘤特异性抗原反应的验证提供更全面的依据[36-38]。

1.4 肿瘤特异性抗原介导的肿瘤杀伤机制研究进展

肿瘤特异性抗原介导的抗肿瘤效应不仅依赖于抗原递呈和T淋巴细胞启动，更取决于能否诱导高质量、可持续扩增且具备肿瘤识别能力的特异性T淋巴细胞应答。在淋巴结中，树突状细胞通过MHC-Ⅰ或MHC-Ⅱ分子呈递肿瘤特异性抗原，启动并激活幼稚T淋巴细胞；活化后的T淋巴细胞进入肿瘤组织并发挥杀伤作用，肿瘤微环境中的抗原呈递细胞也可进一步激活记忆T淋巴细胞[4, 36]。此外，近期研究显示，部分个体化肿瘤特异性抗原疫苗不仅可诱导外周T淋巴细胞克隆持久扩增，还可呈现针对患者自体肿瘤的反应性，提示其杀伤机制已由“诱导免疫反应”进一步走向“实现有效的肿瘤识别与清除”[3]。与此同时，不同TCR在活化强度和功能效应上存在明显异质性，这也是影响肿瘤杀伤效率和治疗结局的重要因素[39]。因此，当前该领域的研究重点已由单纯关注抗原递呈，进一步转向提高效应T淋巴细胞质量、增强肿瘤内功能维持并克服免疫逃逸。

2 肿瘤特异性抗原疫苗的临床应用进展

肿瘤特异性抗原作为免疫原，不仅可以增强抗肿瘤免疫反应，还可以降低自身免疫性疾病的风险。近年来，利用肿瘤特异性抗原或驱动抗原设计发展了多种多样的疫苗，包括核酸疫苗、长肽疫苗和基于树突状细胞（dendritic cell，DC）的疫苗等。肿瘤特异性抗原疫苗作为一种新兴的抗肿瘤免疫疗法，在多项临床试验中取得了良好的治疗效果，在一定程度上提高了患者的生活质量，延长了生存期[40-42]。例如，在高危切除后黑

色素瘤患者中，随机Ⅱb期KEYNOTE-942研究显示，个体化肿瘤特异性抗原疫苗mRNA-4157（V940）联合pembrolizumab相较于pembrolizumab单药可显著改善复发相关结局，提示肿瘤特异性抗原疫苗具有明确的临床转化潜力[2]。

2.1 非细胞性免疫治疗

在个体化肿瘤新抗原疫苗研究中，DNA、RNA和肽类疫苗是目前较常见的三类非细胞性治疗疫苗。DNA疫苗具有热稳定性较高、制造成本相对较低、储存和运输较为便利等优势，同时可在同一构建体中编码多个新抗原及佐剂模块[43]。然而，DNA疫苗目前仍主要处于早期临床探索和技术优化阶段，尚未成为个体化肿瘤新抗原疫苗的主流[44]。其主要限制包括需要进入细胞核才能表达抗原，以及在人体内免疫原性相对较弱等问题，这些问题目前仅得到部分解决。近年来，相关研究主要通过电穿孔、无针递送和制剂工程等策略提高DNA摄取和抗原表达效率[45]。

RNA疫苗具有设计和生产速度快、可在细胞质中直接表达而无需进入细胞核、无基因组整合风险，以及能够有效地诱导新生T淋巴细胞应答等优势[46-48]。目前，RNA疫苗是临床进展最为领先的非细胞性个体化疫苗，已在黑色素瘤中获得随机Ⅱb期临床研究证据，并正在向其他肿瘤类型进一步拓展[1-2]。但RNA疫苗仍面临稳定性不足、冷链依赖、抗原递送至抗原呈递细胞效率有限，以及个体化生产周期较长等瓶颈。近年来，脂质纳米颗粒、脂质复合物递送系统以及自扩增RNA等技术的发展正在持续改善RNA疫苗的整体性能[47，49]。

肽类疫苗具有成分明确、制备和质量控制相对简单、安全性较好，以及能够灵活整合多个表位等特点，尤其适用于设计合成长肽疫苗[50-51]。由于多肽合成技术日臻成熟且抗原设计较为灵活，肽类疫苗仍是个体化肿瘤新抗原疫苗的重要策略之一；但其临床效果越来越依赖于优化佐剂和联合治疗方案，而非单独依靠肽类疫苗本身[52]。肽类疫苗的主要问题包括缺乏强效佐剂时免疫原性不足、向淋巴结递送效率有限，以及受HLA限制影响较大等。近期研究显示，多佐剂联合制剂以及与免疫检查点抑制剂联合应用，可显著增强肽类疫苗的免疫原性[40，47]。

2.2 细胞免疫治疗

细胞治疗是一种利用自体、异体或经过改造的细胞来治疗疾病的方法，在癌症治疗领域，其核心目的是激活或增强机体的免疫系统，以攻击和杀灭癌细胞。细胞治疗范畴广，涵盖多种利用细胞的治疗策略。过继性细胞免疫疗法是细胞治疗在癌症免疫治疗中的一种具体应用形式。该方法先从患者自身分离出免疫活性细胞，在体外诱导其分化、重建和扩增，最后将其重新输注到患者体内以靶向抗原特异性肿瘤细胞，发挥肿瘤抑制和肿瘤杀伤作用。自20世纪60年代末以来，细胞免疫疗法历经不同技术策略的发展，包括淋巴因子激活的杀伤细胞、细胞因子诱导的杀伤细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、嵌合抗原受体T淋巴细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）和T淋巴细胞受体工程T淋巴细胞（engineered T cell receptor-T cell，TCR-T）。随着工程T淋巴细胞制备方法的革命性发展，细胞免疫治疗进入了快速增长期。

在细胞免疫治疗策略中，CAR-T（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）治疗、TCR-T（T cell receptor-engineered T cell，TCR-T）治疗和DC细胞治疗是目前与肿瘤免疫治疗及个体化肿瘤新抗原疫苗治疗密切相关的主要方向。CAR-T治疗是目前发展最成熟的细胞免疫治疗方式，其主要优势在于能够不依赖MHC分子，直接识别肿瘤细胞表面抗原，并发挥较强的细胞毒作用。然而，CAR-T治疗的进一步应用仍受到治疗相关毒性、靶向肿瘤抗原同时损伤正常组织的“on-target/off-tumor”效应，以及在实体性肿瘤中浸润能力不足和肿瘤免疫抑制微环境等因素限制[53]。目前，CAR-T治疗已在血液系统恶性肿瘤中取得显著成功，但在实体性肿瘤中的疗效仍较为有限。因此，现阶段相关研究主要集中于提高其安全性、促进肿瘤组织归巢和浸润，以及增强其在实体瘤中的抗肿瘤活性[54]。

TCR-T治疗通过识别肽-MHC复合物靶向细胞内抗原，是一种具有较大潜力的细胞免疫治疗策略，尤其适用于基于肿瘤新抗原的肿瘤免疫治疗。然而，该疗法仍面临HLA限制、抗原异质性、潜在交叉反应以及制备流程复杂等问题[55]。目前，TCR-T治疗已在包括黑色素瘤和转移性结直肠癌在内的实体瘤中显示出较好的应用潜力，其靶点涉及病毒抗原以及KRAS G12D/G12V等新抗原。后续研究重点主要在于进一步提高靶向特异性、安全性和临床规模化应用能力[56]。

DC细胞治疗是一种较为灵活且安全性相对

较好的免疫治疗策略，可用于诱导肿瘤特异性免疫应答，因而较适合个体化肿瘤免疫治疗。但其作为单药治疗时疗效通常较为有限，主要原因包括体内迁移能力不足、激活效率有限以及肿瘤相关免疫抑制环境的影响[57]。目前，DC细胞治疗已在胰腺癌、肺癌和胶质母细胞瘤等肿瘤中显示出一定的临床获益信号。现阶段研究主要集中于优化抗原负载方式、促进DC细胞成熟，以及探索联合治疗策略，以进一步提高其治疗效果[58-60]。

未来，随着靶点筛选、细胞工程改造、治疗安全性控制及联合治疗策略的不断完善，细胞免疫治疗有望在提高实体瘤疗效、拓展适应证和推动个体化免疫治疗方面发挥更大的作用。

2.3 联合疗法的新进展

2.3.1 肿瘤特异性抗原疫苗联合免疫检查点抑制剂

肿瘤特异性抗原疫苗免疫治疗与免疫检查点抑制剂联合，是近年来临床转化颇为活跃的方向之一。其主要优势在于，肿瘤特异性抗原疫苗可诱导或扩增肿瘤特异性T淋巴细胞反应，而PD-1/PD-L1单抗等免疫检查点抑制剂可解除肿瘤微环境对T淋巴细胞功能的抑制，从而增强并维持抗肿瘤免疫效应。近年的研究表明，个体化肿瘤特异性抗原疫苗联合pembrolizumab在晚期肝细胞癌中表现出良好的安全性、免疫原性及初步抗肿瘤活性[61]；mRNA-4157（V940）相关研究也进一步证实，此类个体化肿瘤特异性抗原疫苗治疗联合或序贯PD-1阻断可诱导持续的特异性T淋巴细胞应答，提示两者具有明确的协同潜力[41]。

2.3.2 肿瘤特异性抗原疫苗联合放疗和化疗

肿瘤特异性抗原疫苗免疫治疗与放疗、化疗的联合也正在由机制探索逐步走向临床推进。放疗及部分化疗药物不仅可直接杀伤肿瘤细胞，还可通过诱导免疫原性细胞死亡、促进抗原释放和增强抗原递呈，提高肿瘤特异性T淋巴细胞启动效率。近年研究进一步指出，在手术切除和常规放疗后给胶质母细胞瘤患者施用肿瘤特异性抗原疫苗，发现疫苗可激活特异性T淋巴细胞并改变免疫环境[62]；放疗可诱导肿瘤细胞释放损伤相关分子模式，增强树突状细胞抗原呈递能力[63]，化疗药物如蒽环类药物和奥沙利铂可诱导免疫原性细胞死亡，增强肿瘤特异性抗原疫苗免疫原性[64]。总之，肿瘤特异性抗原疫苗凭借其独特的免疫原性，在抗肿瘤领域展现出强大潜力。近年来肿瘤特异性抗原疫苗领域的重要临床试验及其核心进展见表3。随着研究的不断深入和技术的持续创新，肿瘤特异性抗原疫苗免疫疗法有望成为攻克肿瘤难题的关键力量，具有极为广阔的应用前景和发展潜力。

表3 近3年肿瘤特异性抗原疫苗相关重要临床试验

Tab. 3 Important clinical trials-related to neoantigens vaccine in the past three years

Therapy type	Cancer type	Clinical trial phase	Efficacy
mRNA neoantigen vaccine	Pancreatic ductal adenocarcinoma	Ⅰ[1]	Median follow-up of 18 months; RFS did not reach in responders
mRNA neoantigen vaccine	Melanoma	Ⅱb[2]	Combination therapy achieved an 18-month RFS rate of 79%
Neoantigen DNA plasmid vaccine	Hepatocellular carcinoma	Ⅰ/Ⅱ[61]	ORR was 30.6% (11/36). Complete response rate was 8.3% (3/36)
Peptide vaccine	Renal cell carcinoma	Ⅰ[3]	Median follow-up was 40.2 months; RFS rate was 100% (9/9)
Dendritic cell neoantigen vaccine	Non-small cell lung cancer	Ⅰ[65]	Recurrence rate was 50% (3/6) within 2-year follow-up
Adoptive cell therapy	Gastrointestinal cancers	Ⅱ[66]	ORR was 23.5%
TCR-T cell therapy	Colorectal cancer	Ⅱ[67]	ORR was 42.9%
Adenovirus and mRNA vaccine	Advanced/metastatic solid tumors	Ⅰ[68]	ORR was 0%; mPFS was 1.9 months; mOS was 7.9 months
Peptide vaccine	Urothelial cancer	Ⅰ[69]	ORR was 40% in metastatic treatment group
TCR-T cell therapy	Refractory solid tumors	Ⅰ[70]	5/16 patients achieved SD; 11/16 achieved progressive disease
Adoptive cell therapy	Gastrointestinal epithelial cancers	Ⅰ[71]	At day 28, 50% patients achieved SD, with 33% maintaining SD for 56 days

ORR: Overall response rate; mPFS: Median progression-free survival; mOS: Median overall survival; SD: Stable disease; RFS: Recurrence-free survival.

3 肿瘤特异性抗原疫苗免疫疗法的优化策略与未来方向

3.1 增强免疫原性——从精准鉴定到结构设计

3.1.1 核心挑战：肿瘤特异性抗原免疫原性不足的根源

肿瘤特异性抗原研究取得了进展，但仍存在诸多不足。有效抗原数量稀缺，肿瘤特异性抗原预测和筛选方法低效等多重因素都会造成免疫原性低下的问题[4，36，72]。

肿瘤特异性抗原的预测涉及多个步骤，包括原始测序数据预处理、HLA分型、读段映射和变异检测、MHC结合和呈现预测以及肿瘤特异性抗原优先级排序和选择[36]。肿瘤特异性抗原选择存在瓶颈，生物信息学预测管道效率存在争议，实际被患者T淋巴细胞识别的比例较低，且存在因表达水平低或交叉呈递不佳而被遗漏的潜在有效新肽[4]。

因此，除常规个体化筛选外，系统评估常见驱动突变新表位、寻找高频共享抗原及人为引入抗原靶点，可能有助于缩短鉴定周期并提高临床适用性[73]。

肿瘤特异性抗原疫苗的免疫原性整体较低，其特异性T淋巴细胞反应尤其是细胞毒性$CD8^+$ T淋巴细胞反应在直接检测时往往不可测或很微弱，且血液细胞毒性T淋巴细胞测量可能无法反映肿瘤组织和引流淋巴结中的情况[4]。

采用高通量的交联、蛋白水解消化和质谱分析方法，更广泛和准确地解析抗原肽-MHC和抗原肽-MHC-TCR复合物结构，不仅可以更好地理解肿瘤特异性抗原的免疫原性形成机制，还可将其中相关的相互作用数据纳入肿瘤特异性抗原免疫原性预测模型，提高肿瘤特异性抗原免疫原性建模的准确性。利用更敏感的质谱技术有助于鉴定到高活性但低表达的肿瘤特异性抗原肽，增加潜在的肿瘤特异性抗原池，可以为高活性肿瘤特异性抗原的免疫原性预测提供数据支撑[36]。

3.1.2 结构优化策略：提升免疫原性的技术手段

⑴ 多种超分子自组装技术具有潜在应用价值。超分子自组装肽基疫苗可通过多种方式增强免疫原性。例如，肽可自组装成特定结构来诱导细胞毒性免疫反应。一些研究通过特定的肽组装体，如利用肿瘤穿透肽Fmoc-KCRGDK基水凝胶配方封装相关物质，或通过pH触发的Ada-GFFYGKKKNH2肽自组装合成纳米佐剂水凝胶等，成功增强了对肿瘤细胞的免疫反应[74]。有研究[75]报道了一种基于超分子自组装肽的分子靶向抗癌剂DBT-2FFGYSA，特异性结合肿瘤特异性跨膜红细胞生成素肝细胞受体A2（erythropoietin-producing hepatocellular A2，EphA2），激活抗肿瘤免疫应答，从而选择性地杀死EphA2受体高表达的癌细胞，同时招募大量肿瘤浸润性T淋巴细胞，成功地将免疫“冷”肿瘤微环境转化为“热”肿瘤微环境。

⑵ Fc工程化通过改造抗体Fc段来增强效应细胞功能，增强补体依赖的细胞毒性，从而增强与特定受体结合的能力，提升抗肿瘤功效[76]。① 增强与受体的结合亲和力：采用氨基酸替换和糖基工程等手段，增强抗体与激活型FcγR的结合，提升抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和抗体依赖性细胞介导的吞噬作用等效应，增强抗肿瘤效果。如研究[77]报道的S298A/E333A/K334A突变的抗体，增强了与FcγRⅢA的结合，提高了抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。另有研究者采用Afucosylation技术特异性去除N297位点的岩藻糖，增强了抗体与FcγRⅢA的结合，提高了效应细胞功能，且相关抗体已在临床试验中取得积极进展，展示了良好的应用前景[78]。② 延长抗体的半衰期：通过氨基酸替换增强抗体与FcRn的结合亲和力，延长其在体内的循环时间，进而增强抗肿瘤效果。例如，M252Y/S254T/T256E（YTE）突变增强与FcRn结合，延长抗体半衰期。目前已有部分延长半衰期的抗体在临床试验中进行评估[79]。但这一技术也可能影响抗体其他特性，值得关注。

3.2 高效递送系统——跨越生物屏障的工程化策略

3.2.1 肿瘤特异性抗原疫苗临床制备难题

肿瘤特异性抗原疫苗的临床应用仍受制备流程、成本和个体化给药方案限制。以自体DC疫苗为例，其制备通常涉及样本采集、高通量测序与生物信息学分析、肽合成、DC细胞诱导与抗原加载、细胞成熟及质控等多个环节。同时，候选抗原预测准确性有限，仍需筛选较多候选肽进行功能验证[30]。此外，给药途径、时间和频率需结合抗原表达、肿瘤负荷、免疫状态及病灶变化综合考虑；冷链运输也进一步增加了成本和可及性挑战[80]。

3.2.2 基于结构设计的先进递送平台

由于肿瘤特异性抗原本身的理化性质，以及与佐剂共同递送时面临的种种挑战，限制了其在体内激发强大免疫反应的能力。为此，研究者研发出一系列的肿瘤特异性抗原结构修饰技术，以实现其高效递送。

近年来，自组装纳米疫苗平台被广泛用于提高肿瘤抗原和佐剂递送效率，并增强抗肿瘤免疫应答。Nano-B5平台利用细菌毒素五聚体结构域和非天然三聚体肽的自组装能力，在体内形成稳定的全蛋白纳米疫苗，并连接肿瘤相关抗原。基于该平台形成的NP-SL8纳米疫苗可在小鼠肿瘤模型中显著抑制肿瘤生长[81]。星形聚合物自组装纳米颗粒可共同递送STING激动剂cGAMP和肿瘤新抗原，并将其高效递送至引流淋巴结及抗原呈递细胞，促进抗原呈递和STING通路激活，从而诱导持久的抗原特异性$CD8^+$ T淋巴细胞反应和免疫记忆[82]。抗原表位-TLR7/8a偶联自组装无载体纳米疫苗通过将肿瘤新抗原表位与TLR7/8a激动剂共价偶联，实现抗原和佐剂向树突状细胞的递送，并通过MyD88依赖性信号通路增强免疫应答[83]。DNA自组装纳米疫苗可共同递送肿瘤新抗原和CpG等佐剂，促进树突状细胞成熟并增强细胞毒性T淋巴细胞反应[84]。

3.3 优化治疗策略——从单一疗法到联合与精准治疗体系

肿瘤特异性抗原疫苗还面临着诸多接种后的障碍，如肿瘤微环境中MHC Ⅰ类分子低表达，T淋巴细胞被抑制和耗竭，肿瘤的物理和化学屏障阻碍T淋巴细胞进入以及肿瘤血管异常化等，且免疫编辑可能导致疫苗逃逸[4]。不同肿瘤产生的肿瘤特异性抗原具有高度个体化特征，且不同个体产生相同肿瘤特异性抗原的概率低。因此，肿瘤患者间巨大的个体差异，叠加了肿瘤异质性，限制了靶向突变肿瘤特异性抗原的肿瘤疫苗的使用[85]。鉴于单一免疫疗法的局限性，联合治疗是未来的方向。如肿瘤特异性抗原驱动的疗法与免疫检查点抑制剂联合，可用于炎症型肿瘤的治疗；肿瘤特异性抗原驱动的疗法与抗血管生成疗法联合，可用于免疫排除型肿瘤的治疗；而肿瘤特异性抗原驱动的疗法与免疫原性细胞死亡诱导疗法联合，则可用于免疫荒芜型肿瘤的治疗[36]。

通过分析不同的免疫和突变标志物，可提高治疗的针对性和有效性，克服肿瘤异质性带来的挑战[36]。因此，结合免疫分型和突变分型，可为每位患者选择最合适的治疗方案，实现精准高效的个性化治疗，应对当前肿瘤特异性抗原疫苗疗法的挑战。

4 总 结

本文综述肿瘤特异性抗原的来源分类、筛选预测与验证方法，概述其在非细胞性免疫治疗、细胞免疫治疗及联合疗法中的应用进展，并总结结构修饰和递送系统优化等提升免疫原性与递送效率的策略。当前，此类疗法仍面临抗原筛选效率和预测准确性不足、活性检测困难、制备流程复杂、成本较高、个体化给药方案制订困难，以及肿瘤异质性和免疫抑制微环境导致的治疗应答受限等多重挑战。未来应进一步推动多组学筛选与预测算法整合，优化递送系统和生产工艺，并基于免疫分型与突变分型完善联合治疗方案，以提高肿瘤特异性抗原疫苗疗法的精准性、可及性和临床转化价值。

第一作者：

邵童（ORCID: 0009-0004-3415-9287），博士研究生在读。

通信作者：

张振鹏（ORCID: 0000-0002-2231-3177），博士，副研究员，E-mail: zhangzp1002@163.com。

作者贡献声明：

邵童：文献检索、资料整理及论文初稿撰写；徐平、余利岩：研究设计指导、论文写作框架建立及重要学术内容把关；张振鹏：论文校对、内容修改与审核。

[参 考 文 献]

[1] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. Nature, 2023, 618(7963): 144-150.

[2] WEBER J S, CARLINO M S, KHATTAK A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): A randomised, phase 2b study[J]. Lancet, 2024, 403(10427): 632-644.

[3] BRAUN D A, MORANZONI G, CHEA V, et al. A neoantigen vaccine generates antitumour immunity in renal cell carcinoma[J]. Nature, 2025, 639(8054): 474-482.

[4] KATSIKIS P D, ISHII K J, SCHLIEHE C. Challenges in developing personalized neoantigen cancer vaccines[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(3): 213-227.

[5] POLAK R, ZHANG E T, KUO C J. Cancer organoids 2.0: Modelling the complexity of the tumour immune

microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(8): 523-539.
[6] ZAIDI N, JAFFEE E M, YARCHOAN M. Recent advances in therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Cancer, 2025, 25(7): 517-533.
[7] MARTINI D J, WU C J. The future of personalized cancer vaccines[J]. Cancer Discov, 2025, 15(7): 1315-1324.
[8] XIE N, SHEN G B, GAO W, et al. Neoantigens: Promising targets for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 9.
[9] NAFFAA M M, AL-EWAIDAT O A, GOGIA S, et al. Neoantigen-based immunotherapy: Advancing precision medicine in cancer and glioblastoma treatment through discovery and innovation[J]. Explor Target Antitumor Ther, 2025, 6: 1002313.
[10] GOLOUDINA A, LE CHEVALIER F, AUTHIÉ P, et al. Shared neoantigens for cancer immunotherapy[J]. Mol Ther Oncol, 2025, 33(2): 200978.
[11] MANSFIELD A S, PEIKERT T, VASMATZIS G. Chromosomal rearrangements and their neoantigenic potential in mesothelioma[J]. Transl Lung Cancer Res, 2020, 9(Suppl 1): S92-S99.
[12] GAO X C, LI X Y, XU W Z, et al. Identification of multiple genomic alterations and prediction of neoantigens from circulating tumor cells at the single-cell level[J]. Nat Commun, 2025, 16: 6901.
[13] ZHOU X, XU R J, LU T, et al. Identification of immunotherapy biomarkers for improving the clinical outcome of homologous recombination deficiency patients with lung adenocarcinoma[J]. Aging, 2023, 15(16): 8090-8112.
[14] LIU Y, ZHU F, LI X X, et al. SpatialSNV: A novel method for identifying and analyzing spatially resolved SNVs in tumor microenvironments[J]. Gigascience, 2025, 14: giaf065. doi: 10.1093/gigascience/giaf065.
[15] GUO L W, WANG Y J, YANG W X, et al. Molecular profiling provides clinical insights into targeted and immunotherapies as well as colorectal cancer prognosis[J]. Gastroenterology, 2023, 165(2): 414-428.e7.
[16] ROUSSEAU B, PATEL M, ARTZ O, et al. Induction of a mismatch repair deficient genotype by tailored chemical mutagenesis in experimental models of cancer[J]. Cancer Cell, 2025, 43(7): 1313-1327.e10.
[17] KUMAR H, LUO R H, WEN J G, et al. FusionNeoAntigen: A resource of fusion gene-specific neoantigens[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(D1): D1276-D1288.
[18] JIN P, SHEN J, ZHAO M, et al. Driver mutation landscape of acute myeloid leukemia provides insights for neoantigen-based immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2025, 611: 217427.
[19] KWOK D W, STEVERS N O, ETXEBERRIA I, et al. Tumour-wide RNA splicing aberrations generate actionable public neoantigens[J]. Nature, 2025, 639(8054): 463-473.
[20] ROSENBERG-MOGILEVSKY A, SIEGFRIED Z, KARNI R. Generation of tumor neoantigens by RNA splicing perturbation[J]. Trends Cancer, 2025, 11(1): 12-24.
[21] CHEN J J, GAO Y X, ZHONG J, et al. Lnc-H19-derived protein shapes the immunosuppressive microenvironment of glioblastoma[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(11): 101806.
[22] CHEN Y L, LI Q H, YU X, et al. The microprotein HDSP promotes gastric cancer progression through activating the MECOM-SPINK1-EGFR signaling axis[J]. Nat Commun, 2024, 15: 8381.
[23] FRANKIW L, BALTIMORE D, LI G D. Alternative mRNA splicing in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(11): 675-687.
[24] ELKON R, UGALDE A P, AGAMI R. Alternative cleavage and polyadenylation: Extent, regulation and function[J]. Nat Rev Genet, 2013, 14(7): 496-506.
[25] TCYGANOV E N, SANSEVIERO E, MARVEL D, et al. Peroxynitrite in the tumor microenvironment changes the profile of antigens allowing escape from cancer immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2022, 40(10): 1173-1189.e6.
[26] CAPIETTO A H, DELAMARRE L. Peroxynitrite promotes immune evasion by reducing tumor antigenicity[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(10): 100787.
[27] ZHAI Y, CHEN L, ZHAO Q, et al. Cysteine carboxyethylation generates neoantigens to induce HLA-restricted autoimmunity[J]. Science, 2023, 379(6637): eabg2482.
[28] PATSKOVSKY Y, NATARAJAN A, PATSKOVSKA L, et al. Molecular mechanism of phosphopeptide neoantigen immunogenicity[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3763.
[29] LI J P, XIAO Z W, WANG D H, et al. The screening, identification, design and clinical application of tumor-specific neoantigens for TCR-T cells[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 141.
[30] MÜLLER M, HUBER F, ARNAUD M, et al. Machine learning methods and harmonized datasets improve immunogenic neoantigen prediction[J]. Immunity, 2023, 56(11): 2650-2663.e6.
[31] WANG W W, YUAN T G, MA L L, et al. Hepatobiliary tumor organoids reveal HLA class Ⅰ neoantigen landscape and antitumoral activity of neoantigen peptide enhanced with immune checkpoint inhibitors[J]. Adv Sci, 2022, 9(22): 2105810.
[32] SARKIZOVA S, KLAEGER S, LE P M, et al. A large peptidome dataset improves HLA class Ⅰ epitope prediction across most of the human population[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(2): 199-209.
[33] THIND A S, MONGA I, THAKUR P K, et al. Demystifying emerging bulk RNA-Seq applications: The application and utility of bioinformatic methodology[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(6): bbab259.
[34] KOTE S, PIROG A, BEDRAN G, et al. Mass spectrometry-based identification of MHC-associated peptides[J]. Cancers, 2020, 12(3): 535.
[35] BASSANI-STERNBERG M, PLETSCHER-FRANKILD S, JENSEN L J, et al. Mass spectrometry of human leukocyte antigen class I peptidomes reveals strong effects of protein abundance and turnover on antigen presentation[J]. Mol Cell Proteom, 2015, 14(3): 658-673.
[36] LYBAERT L, LEFEVER S, FANT B, et al. Challenges in neoantigen-directed therapeutics[J]. Cancer Cell, 2023, 41(1): 15-40.

[37] SEMBA T, ISHIMOTO T. Spatial analysis by current multiplexed imaging technologies for the molecular characterisation of cancer tissues [J]. Br J Cancer, 2024, 131 (11): 1737-1747.

[38] SHI W X, ZHANG Z Q, XU X T, et al. Single-cell and spatial transcriptomics integration: New frontiers in tumor microenvironment and cellular communication [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1649468.

[39] FÜCHSL F, UNTCH J, KAVAKA V, et al. High-resolution profile of neoantigen-specific TCR activation links moderate stimulation to increased resilience of engineered TCR-T cells [J]. Nat Commun, 2024, 15: 10520.

[40] BLASS E, KESKIN D B, TU C R, et al. A multi-adjuvant personal neoantigen vaccine generates potent immunity in melanoma[J]. Cell, 2025, 188(19): 5125-5141.e27.

[41] GAINOR J F, PATEL M R, WEBER J S, et al. T-cell responses to individualized neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) alone or in combination with pembrolizumab in the phase 1 KEYNOTE-603 study[J]. Cancer Discov, 2024, 14(11): 2209-2223.

[42] SETHNA Z, GUASP P, REICHE C, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived $CD8^+$ T cells in pancreatic cancer[J]. Nature, 2025, 639(8056): 1042-1051.

[43] FANDO A A, ILYICHEV A A, LITVINOVA V R, et al. DNA vaccine technologies: Design and delivery[J]. Mol Biol, 2025, 59 (1): 3-21.

[44] VIBORG N, KLEINE-KOHLBRECHER D, RØNØ B. Personalized neoantigen DNA cancer vaccines: Current status and future perspectives[J]. J Cell Immunol, 2024, 6(1): 15-24.

[45] American Association for Cancer Research. Personalized DNA vaccine immunogenic against melanoma [J]. Cancer Discov, 2024, 14(1): 8-9.

[46] YAO R H, XIE C Y, XIA X J. Recent progress in mRNA cancer vaccines[J]. Hum Vaccines Immunother, 2024, 20(1): 2307187.

[47] LI M H, WANG Y A, WU P, et al. Application prospect of circular RNA-based neoantigen vaccine in tumor immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2023, 563: 216190.

[48] WANG C Y, HAO P. Therapeutic vaccine strategies in cancer: Advances, challenges, and future directions [J]. Clin Cancer Bull, 2025, 4(1): 10.

[49] PENG K, ZHAO X X, FU Y X, et al. Eliciting antitumor immunity via therapeutic cancer vaccines[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(8): 840-868.

[50] WANG C Y, SHI Y J, ZHANG D, et al. Generalization of neoantigen-based tumor vaccine by delivering peptide-MHC complex via oncolytic virus [J]. EMBO Mol Med, 2025, 17(5): 1118-1152.

[51] ROTA M, TORRESAN I, PALMERIO S, et al. The role of therapeutic cancer vaccines in the modern immunotherapy era: State of the art with recent progress and future challenges [J]. Crit Rev Oncol, 2026, 217: 105068.

[52] SHAH B A, HOLDEN J A, LENZO J C, et al. Multi-disciplinary approaches paving the way for clinically effective peptide vaccines for cancer[J]. NPJ Vaccines, 2025, 10: 68.

[53] CHOHAN K L, SIEGLER E L, KENDERIAN S S. CAR-T cell therapy: The efficacy and toxicity balance [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2023, 18(2): 9-18.

[54] DU B, QIN J L, LIN B X, et al. CAR-T therapy in solid tumors [J]. Cancer Cell, 2025, 43(4): 665-679.

[55] PANG Z, LU M M, ZHANG Y, et al. Neoantigen-targeted TCR-engineered T cell immunotherapy: Current advances and challenges[J]. Biomark Res, 2023, 11(1): 104.

[56] GOLIKOVA E A, ALSHEVSKAYA A A, ALRHMOUN S, et al. TCR-T cell therapy: Current development approaches, preclinical evaluation, and perspectives on regulatory challenges [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 897.

[57] LI Q, ZENG H, LIU T, et al. A dendritic cell vaccine for both vaccination and neoantigen-reactive T cell preparation for cancer immunotherapy in mice [J]. Nat Commun, 2024, 15: 10419.

[58] VAN 'T LAND F R, WILLEMSEN M, BEZEMER K, et al. Dendritic cell-based immunotherapy in patients with resected pancreatic cancer[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(26): 3083-3093.

[59] DING Z Y, LI Q, ZHANG R, et al. Personalized neoantigen pulsed dendritic cell vaccine for advanced lung cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 26.

[60] LIAU L M, ASHKAN K, BREM S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma[J]. JAMA Oncol, 2022, 9: 112-121.

[61] YARCHOAN M, GANE E J, MARRON T U, et al. Personalized neoantigen vaccine and pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma: A phase 1/2 trial[J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1044-1053.

[62] KESKIN D B, ANANDAPPA A J, SUN J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ⅰb glioblastoma trial[J]. Nature, 2019, 565(7738): 234-239.

[63] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(2): 97-111.

[64] KROEMER G, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Immunogenic cell death in cancer therapy [J]. Annu Rev Immunol, 2013, 31: 51-72.

[65] INGELS J, DE COCK L, STEVENS D, et al. Neoantigen-targeted dendritic cell vaccination in lung cancer patients induces long-lived T cells exhibiting the full differentiation spectrum[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(5): 101516.

[66] LOWERY F J, GOFF S L, GASMI B, et al. Neoantigen-specific tumor-infiltrating lymphocytes in gastrointestinal cancers: A phase 2 trial[J]. Nat Med, 2025, 31(6): 1994-2003.

[67] PARKHURST M, GOFF S L, LOWERY F J, et al. Adoptive transfer of personalized neoantigen-reactive TCR-transduced T cells in metastatic colorectal cancer: Phase 2 trial interim results [J]. Nat Med, 2024, 30(9): 2586-2595.

[68] RAPPAPORT A R, KYI C, LANE M, et al. A shared neoantigen vaccine combined with immune checkpoint blockade for advanced metastatic solid tumors: Phase 1 trial interim results [J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1013-1022.

[69] SAXENA M, ANKER J F, KODYSH J, et al. Atezolizumab plus personalized neoantigen vaccination in urothelial cancer: A phase 1 trial[J]. Nat Cancer, 2025, 6(6): 988-999.

[70] FOY S P, JACOBY K, BOTA D A, et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy [J]. Nature, 2023, 615(7953): 687-696.

[71] LOU E, CHOUDHRY M S, STARR T K, et al. Targeting the intracellular immune checkpoint CISH with CRISPR-Cas9-edited T cells in patients with metastatic colorectal cancer: A first-in-human, single-centre, phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2025, 26(5): 559-570.

[72] FENG H, JIN Y T, WU B. Strategies for neoantigen screening and immunogenicity validation in cancer immunotherapy (review) [J]. Int J Oncol, 2025, 66(6): 1-21.

[73] XU R H, DU S Y, ZHU J M, et al. Neoantigen-targeted TCR-T cell therapy for solid tumors: How far from clinical application [J]. Cancer Lett, 2022, 546: 215840.

[74] ABDULLAH T, BHATT K, EGGERMONT L J, et al. Supramolecular self-assembled peptide-based vaccines: Current state and future perspectives[J]. Front Chem, 2020, 8: 598160.

[75] LI J, FANG Y, ZHANG Y F, et al. Supramolecular self-assembly-facilitated aggregation of tumor-specific transmembrane receptors for signaling activation and converting immunologically cold to hot tumors[J]. Adv Mater, 2021, 33 (16): 2008518.

[76] LIU R N, OLDHAM R J, TEAL E, et al. Fc-engineering for modulated effector functions-improving antibodies for cancer treatment[J]. Antibodies, 2020, 9(4): 64.

[77] SHIELDS R L, NAMENUK A K, HONG K, et al. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for Fc gamma RⅠ, Fc gamma RⅡ, Fc gamma RⅢ, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the Fc gamma R[J]. J Biol Chem, 2001, 276(9): 6591-604.

[78] YAMANE-OHNUKI N, KINOSHITA S, INOUE-URAKUBO M, et al. Establishment of FUT8 knockout Chinese hamster ovary cells: An ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity [J]. Biotechnol Bioeng, 2004, 87(5): 614-622.

[79] DALL'ACQUA W F, KIENER P A, WU H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn)[J]. J Biol Chem, 2006, 281(33): 23514-23524.

[80] LI X L, YOU J, HONG L P, et al. Neoantigen cancer vaccines: A new star on the horizon [J]. Cancer Biol Med, 2023, 21(4): 274-311.

[81] PAN C, WU J, QING S, et al. Biosynthesis of self-assembled proteinaceous nanoparticles for vaccination [J]. Adv Mater, 2020, 32(42): e2002940.

[82] SU T, CHENG F R, QI J L, et al. Responsive multivesicular polymeric nanovaccines that codeliver STING agonists and neoantigens for combination tumor immunotherapy[J]. Adv Sci, 2022, 9(23): 2201895.

[83] SONG H J, SU Q, SHI W F, et al. Antigen epitope-TLR7/8a conjugate as self-assembled carrier-free nanovaccine for personalized immunotherapy [J]. Acta Biomater, 2022, 141: 398-407.

[84] CHEN W Q, JIANG M X, YU W J, et al. CpG-based nanovaccines for cancer immunotherapy [J]. Int J Nanomed, 2021, 16: 5281-5299.

[85] CANTALLOPS VILÀ P, RAVICHANDRA A, AGIRRE LIZASO A, et al. Heterogeneity, crosstalk, and targeting of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma [J]. Hepatology, 2024, 79(4): 941-958.

（收稿日期：2025-06-20 修回日期：2026-04-24）

（责任编辑：王琳辉）