

• 慢病专题:癌症 •

肿瘤坏死因子在肿瘤发生发展中的作用及其机制研究进展

丁一凡,何非凡,储熙,蔡宏宙

(江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤防治研究所,江苏南京 210009)

[摘要] 肿瘤坏死因子(TNF)在肿瘤学中扮演着核心的双重角色,既能驱动强效的抗肿瘤免疫,也是促进肿瘤恶性进展与转移的关键因子。其功能分化根植于 TNF 受体 1/2 信号通路的动态调控,细胞内信号复合物的精妙组装与关键蛋白(如受体相互作用蛋白激酶 1)的棕榈酰化等翻译后修饰,共同决定细胞在凋亡与存活间的命运抉择。在肿瘤微环境中 TNF 重塑免疫格局,其作用呈高度情境依赖性,一方面,通过调控代谢增强自然杀伤细胞的功能;另一方面,又能诱导具有免疫抑制功能的调节性 T 淋巴细胞亚群。为破解 TNF 全身性给药的毒性困境,当前研究范式已转向时空特异性干预。以编码 TNF- α 、白细胞介素-2 的溶瘤病毒 TILT-123 为代表的策略,通过实现肿瘤局部精准生成,已在临床试验中展现出强大的抗肿瘤效应与诱导全身性免疫记忆的潜力。未来研究将聚焦于开发多特异性分子、智能化药物递送系统,并系统性解析整个 TNF 超家族的功能网络,以期开启一个更精准的肿瘤免疫干预新纪元。

[关键词] 肿瘤坏死因子; 肿瘤微环境; 免疫治疗; 溶瘤病毒; 生物标志物; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.03.008

中图法分类号:R730.231

文章编号:1009-5519(2026)03-0517-05

文献标识码:A

Research advances in the role of TNF in tumorigenesis and progression and its underlying mechanisms

DING Yifan, HE Feifan, CHU Xi, CAI Hongzhou

(Jiangsu Cancer Hospital/Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University/
Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

[Abstract] Tumor necrosis factor (TNF) plays a central dual role in oncology; it not only drives potent antitumor immunity but also serves as a key factor promoting malignant tumor progression and metastasis. This functional differentiation is rooted in the dynamic regulation of the tumor necrosis factor receptor 1/2 (TNFR1/2) signaling pathways. The elaborate assembly of intracellular signalosomes and critical post-translational modifications such as the palmitoylation of Receptor-Interacting Serine/Threonine-Protein Kinase 1 (RIPK1) and others collectively determine the cellular fate choice between apoptosis and survival. Within the tumor microenvironment, TNF reshapes the immune landscape in a highly context-dependent manner, by either enhancing the metabolic fitness of natural killer cells or inducing immunosuppressive regulatory T cell subsets. To address the toxicity dilemma of systemic TNF administration, the current research paradigm has shifted towards spatiotemporal control. Strategies exemplified by the oncolytic virus TILT-123, which enables precise localized intratumoral production of TNF- α and Interleukin-2, have demonstrated potent antitumor efficacy and the potential to induce systemic antitumor immune memory in clinical trials. Future research will focus on developing multispecific molecules, intelligent drug delivery systems, and systematically deciphering the functional network of the entire TNF superfamily, aiming to usher in a new era of more precise tumor immunological intervention.

[Key words] Tumor necrosis factor; Tumor microenvironment; Immunotherapy; Oncolytic virus; Biomarkers; Review

肿瘤坏死因子(TNF)的发现源于其能诱导肿瘤出血性坏死的独特现象,这曾点燃了将其直接用于抗癌治疗的希望。然而,其在介导肿瘤相关性恶病质中的关键作用迅速揭示了其作为抗癌靶点与致病因子

的矛盾身份。20 世纪的临床试验将这一矛盾推向现实,重组人 TNF 虽在局部展现出强大的抗肿瘤活性,但全身性给药却引发了致命的系统性毒性,宣告了这一直接干预策略的失败。早期的挫折促成了一次深刻的范式转换,研究焦点从宏观生物效应转向其背后精密的分子调控网络、在肿瘤微环境(TME)中的多重角色,以及与免疫系统的复杂对话。至 2025 年 TNF 研究已进入精准时代。核心科学问题已演变为如何解码并利用其信号通路的上下文依赖性、选择性地激活其抗肿瘤功能,同时,规避促肿瘤及毒性效应。这种从“全身干预”到“精准调控”的思路转变为 TNF 在现代肿瘤治疗中的重新定位奠定了理论基础,也凸显了持续探索其生物学功能的重要性^[1]。

作者系统检索了 PubMed、Web of Science、Clinical Trials. gov 等数据库,时间范围限定为 2020 年 1 月至 2025 年 8 月。检索策略结合主题词与自由词,核心检索词包括“肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)”“肿瘤微环境(tumor microenvironment)”“免疫治疗(immunotherapy)”“信号通路(signaling pathway)”“溶瘤病毒(oncolytic virus)”和“生物标志物(biomarker)”。筛选标准优先纳入高影响力的原始研究、权威综述及关键临床试验数据,以构建基于最新高质量证据的知识框架。

1 TNF 信号通路的分子调控网络

1.1 TNF 受体(TNFR)与下游信号复合物

TNF 超家族的信号传导始于其与两类主要受体的结合,即 TNFR1 与 TNFR2。二者在结构、细胞分布、信号偏好方面存在明显差异,这种差异是理解 TNF 功能多样性的基础。TNFR1(又称为 p55/CD120a)在几乎所有类型的细胞表面均有表达,其细胞内区含有一个关键的死亡结构域(DD),使其能启动包括细胞凋亡在内的多种信号通路。相比之下,TNFR2(又称为 p75/CD120b)的表达则较为局限,主要分布于免疫细胞[如 T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞(Treg)]、内皮细胞和神经元上。其细胞内区不含 DD,但拥有与 TNFR 相关因子(TRAF)结合的位点,因此,其信号主要倾向于促进细胞增殖、存活和组织修复。TNFR1 介导的信号通路是细胞命运决定的经典范例,其过程高度动态且受严密调控。当可溶性或膜结合型 TNF 诱导 TNFR1 发生构象变化并形成三聚体后,其细胞内 DD 便暴露出来,迅速招募同样含有 DD 的衔接蛋白 TNFR 相关死亡结构域蛋白(TRADD)。TRADD 的结合标志着膜上信号复合物 I 的初始组装。随后 TRADD 作为平台进一步募集受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)、TRAF2,以及细胞凋亡抑制蛋白 1(cIAP1)和 cIAP2。在这个多蛋白复合物中各组分协同作用,即 cIAPs 作为 E3 泛素连接酶,催化 RIPK1

发生 K63 连接的多聚泛素化修饰。这些 K63 泛素链如同分子锚点,进一步招募线性泛素链组装复合物(LUBAC)和 TGF β -1 激活的激酶-1 激酶复合体。LUBAC 在 RIPK1、调节性蛋白 NEMO(IKK γ)上添加 M1 连接的线性泛素链,这种独特的修饰是激活下游 IKK 激酶复合体(由 IKK α 、IKK β 、NEMO 构成)的关键步骤。被激活的 IKK 复合体磷酸化 κ B 抑制蛋白使其被蛋白酶体降解,从而释放核因子- κ B(NF- κ B)。易位的 NF- κ B 进入细胞核,启动一系列抗凋亡基因[如细胞 FLICE 样抑制蛋白(cFLIP)、B 细胞淋巴瘤-额外大蛋白和肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(A20)]、促炎基因的转录,从而建立起强大的细胞生存程序。然而,细胞的命运并非单向决定。信号复合物 I 是一个动态结构,其稳定性受精确调控。在某些条件下,如当 cIAPs 功能受损或被降解时信号复合物 I 的组装受阻或已形成的复合物发生解离,此时去泛素化修饰的 RIPK1 与 TRADD 会从受体上脱离,进入细胞质,并招募含有 DD 的另一个关键衔接蛋白 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)。FADD 继而募集凋亡蛋白酶-8(Pro-Caspase-8)的前体共同组装成细胞质内的信号复合物 II,也被称为“死亡诱导信号复合物”。在这个复合体内多个 Pro-Caspase-8 分子因空间邻近而发生自身催化剪切,被激活为成熟的 Caspase-8。活化的 Caspase-8 作为启动型 Caspase,能直接剪切并激活下游的执行型 Caspase(如 Caspase-3 和 Caspase-7),最终执行细胞凋亡程序,导致细胞解体。

1.2 信号通路的关键调控节点

TNF 信号通路并非简单的线性事件,其输出结果受一系列精密调控节点的严密控制,其中 RIPK1 的命运是决定细胞生存或死亡的核心枢纽。RIPK1 本身兼具支架蛋白和激酶的双重功能,其多种翻译后修饰构成了复杂的调控语言,精确解读并执行来自上游的信号指令。RIPK1 的泛素化状态是首要的调控层面,K63、M1 连接的泛素链是其作为 NF- κ B 信号支架的分子基础,而这些泛素链的去除则会将其推向死亡信号通路。近年来,对 RIPK1 调控机制的认知取得了重大突破。2024 年有研究揭示了一种此前未被充分认识的调控层级,即蛋白质棕榈酰化,其证实,棕榈酰化修饰是 RIPK1 激酶活性及其细胞毒性功能得以执行的“许可证”,缺乏棕榈酰化 RIPK1 即使从信号复合物 I 上解离也无法有效激活下游的细胞死亡程序,表明这种脂质修饰是其执行死亡判决前的一个关键质控检查点^[2]。这一发现为开发选择性靶向细胞死亡而非炎症信号的药物提供了新的思路。去泛素化酶则扮演着信号“刹车”或“转换器”的角色。A20 是一个经典的 NF- κ B 通路负反馈调节因子,拥有双重酶活性,既能移除 RIPK1

上的 K63 泛素链,又能催化其发生 K48 连接的泛素化,从而引导其被蛋白酶体降解,有力地终止 NF- κ B 信号。另一个重要的去泛素化酶圆柱瘤基因(CYLD)则主要负责剪切 K63、M1 连接的泛素链,其功能在于抑制 NF- κ B 信号,并促进细胞向凋亡或程序性坏死转化。A20、CYLD 的功能失调常见于多种肿瘤和自身免疫性疾病中,凸显了泛素化动态平衡在维持细胞稳态中的核心地位。TNF 信号通路并非一个孤立的系统,其与其他细胞内的关键通路存在广泛地交叉对话,共同编织成一张响应外界刺激的复杂网络,如 NF- κ B 通路诱导表达的 cFLIP 蛋白是 Caspase-8 的内源性抑制剂,构成了生存信号对死亡信号的直接钳制。同时, TNF 信号通路也能激活丝裂原活化蛋白激酶通路(如 c-Jun 氨基末端激酶和 p38),进一步影响细胞的增殖、分化和应激反应。此外,该通路干扰素信号通路、自噬过程也存在着复杂的相互作用,共同决定了细胞在炎症、感染或 TME 中的最终命运。理解这些信号节点和通路间的相互作用对全面掌握 TNF 超家族在癌症等复杂疾病中的多维功能至关重要^[3]。

2 TNF 在肿瘤进展中的双重作用

TNF 在肿瘤生物学中的功能呈现深刻的双重性。既能驱动强效的抗肿瘤免疫,又可扮演肿瘤恶性进展的“共谋者”,促进癌细胞的生存与播散。这种功能的双重性并非偶然,而是其复杂信号通路高度情境依赖性交互作用的必然结果。剖析 TNF 在调控 TME 与转移级联反应中的双重角色是理解肿瘤进展本质并开发精准治疗策略的核心前提。

2.1 重塑 TME

TME 是决定肿瘤命运的关键“战场”,其细胞组分与分子网络的动态平衡直接影响抗肿瘤免疫应答。TNF 在复杂生态系统中扮演着“总指挥”的角色,其指令的后果取决于接收细胞的类型、信号的强度与时程,最终导向截然不同的免疫结局。TNF 的抗肿瘤效应体现在其对先天性与适应性免疫细胞的激活能力方面。自然杀伤(NK)细胞是机体抵御肿瘤的第一道防线,其功能的维持对有效免疫监视至关重要。2023 年 KHAN 等^[4] 进行的研究阐明了 TNF- α /TNFR2 轴的关键作用,其证实, TNF- α 通过 TNFR2 结合能明显驱动 NK 细胞向有氧糖酵解代谢重编程。这种代谢模式的转变为 NK 细胞快速增殖提供能量与生物合成前体的同时也直接支持其效应功能,增强了 γ 干扰素、穿孔素等细胞毒性分子的分泌,揭示了 TNF 能直接为抗肿瘤免疫的“前线士兵”补充“燃料”,强化其作战能力。与此形成鲜明对比的是,在慢性炎症或特定 TME 中 TNF 也能编织强大的免疫抑制网络。Treg 是免疫稳态的核心,但在肿瘤中常被“策反”。日本大阪大学 KURATAN^[5] 于

2025 年发表的一项研究揭示了 TNF- α 在结直肠癌中诱导免疫逃逸的一条全新途径。有研究发现, TME 中的 TNF- α 能诱导出一类独特的 Treg 亚群,这类细胞反常地表达着 TH1 细胞标志物(如 T-bet)。然而,其非但没有执行抗肿瘤功能,反而通过高表达趋化因子血小板因子 4 大量招募髓源性抑制细胞等免疫抑制性细胞向肿瘤区域聚集。这种由 TNF- α 策划的“特洛伊木马”策略,最终在肿瘤局部构建起一个坚固的免疫抑制屏障。这 2 种功能并存,凸显了 TNF 作用的高度情境依赖性。关键变量包括 TNF 的浓度与作用时程,即急性、高浓度局部 TNF 倾向于激活免疫,而慢性、低水平暴露则促进免疫抑制; TME 中不同免疫细胞亚群的比例及其 TNFR1/TNFR2 的表达差异也决定了信号的最终走向。因此,将 TNF 简单归类为“促炎”或“抑炎”因子已远不足以概括其复杂性;其更像一个精密的免疫调节中枢,其功能输出取决于整个 TME 网络的整合状态。

2.2 调控肿瘤侵袭与转移

TNF 对肿瘤进展的影响远不止调控免疫,其还深度介入了侵袭与转移的核心环节。在肿瘤脱离、侵袭、循环、定植,直至形成转移灶的整个级联过程中, TNF 在多个节点均扮演着关键驱动角色。在局部侵袭阶段 TNF 是上皮细胞-间充质转化(EMT)的关键诱导因子。EMT 程序赋予上皮源癌细胞迁移和侵袭能力,是转移的起始步骤。TNF 通过激活 NF- κ B、AP-1 等转录因子,调控钙黏蛋白-E、波形蛋白等分子的表达,促使癌细胞获得运动性。此外, TNF 还能刺激肿瘤及基质细胞分泌基质金属蛋白酶,降解细胞外基质,为癌细胞的侵袭性迁移清除障碍。当肿瘤细胞进入血液循环,将面临严峻的生存挑战。北京大学肿瘤医院团队于 2025 年发表的一项研究揭示了血小板如何与 TNF 协同助推肿瘤转移^[6]。由活化血小板释放的血小板因子 4(PF4)能结合在结直肠癌细胞表面,明显增强这些细胞对血液中 TNF- α 的响应。其机制在于 PF4 的结合放大了 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号活化,上调了与细胞存活、血管黏附和渗相关的基因表达,明显提高了循环肿瘤细胞在远端器官成功定植并形成微转移灶的概率。将视野拓宽至整个 TNF 超家族,其成员在调控远端定植中也不可或缺。骨骼是多种实体瘤的常见转移部位。清华大学 WANG 等^[7] 在 2024 年进行的研究深刻揭示了 TNF 超家族成员淋巴毒素- β (LT β) 在乳腺癌骨转移中的关键功能。其证实,播散至骨骼的乳腺癌细胞通过表达 LT β 直接作用于破骨细胞前体,强力促进其分化,被异常激活的破骨细胞过度降解骨基质,既为肿瘤生长腾出空间,也释放出骨基质中的生长因子,这些因子又能反哺肿瘤细胞增殖,形成自我强化的“恶性循环”。这一发现不仅为理解器官特异

性转移提供了新机制,还指出了 TNF 超家族网络在塑造远端转移“土壤”中的关键作用。

3 TNF 靶向治疗与临床转化

3.1 TNF 与免疫检查点抑制剂(ICI)的博弈 ICI 虽改变了肿瘤治疗格局,但其应用始终面临响应率有限与免疫相关不良事件(irAEs)两大挑战。在此背景下, TNF 的定位呈现出临床悖论,即其既是有效抗肿瘤免疫的关键驱动者,又是 irAEs 的主要介导者,这种双重身份使其成为理解和优化 ICI 疗效的核心枢纽。TNF 信号对建立有效的抗肿瘤 T 淋巴细胞应答不可或缺。在淋巴结 TNF 促进抗原提呈细胞的成熟与功能,增强肿瘤抗原的呈递。在 TME 中 TNF 诱导血管内皮细胞表达黏附分子,促进效应 T 淋巴细胞精准浸润,并直接增强 CD8⁺ T 淋巴细胞的细胞毒性。因此,功能完整的 TNF 信号通路是 ICI 疗法生效的免疫基础。这种依赖性意味着任何旨在抑制 TNF 的干预理论上均存在削弱 ICI 抗肿瘤活性的风险。然而,临床现实恰恰相反。持续的 ICI 治疗可引发以 TNF 为核心的多种 irAEs,如结肠炎、关节炎等,迫使临床医生在疗效与耐受性间权衡。针对中重度 irAEs, TNF 抑制剂(如英夫利昔单抗)成为标准挽救治疗。2023 年的一项对比分析效果研究提供了关键临床证据,表明 TNF 抑制剂能安全有效地控制 ICI 相关关节炎,且并未普遍性地损害患者的肿瘤学结局^[8]。这一观察提示在 irAEs 的急性期靶向阻断 TNF 可能会在不熄灭抗肿瘤免疫火焰的同时有效控制免疫系统的“过度燃烧”。尽管如此,这种干预的时机、剂量及其对不同肿瘤疗效的精细影响仍是悬而未决的科学问题,体现了临床实践中驾驭 TNF 这把“双刃剑”的复杂性。

3.2 新型靶向策略与联合疗法 为破解全身性 TNF 调节的困境,肿瘤免疫治疗的研究焦点已从简单的全身性干预转向更为精准的“时空特异性”策略。这些策略旨在将 TNF 的免疫激活效应精准限制于肿瘤局部或选择性激活特定的 TNF 超家族信号通路,以实现疗效最大化与毒性最小化。一种重要策略是开发靶向 TNF 超家族共刺激受体的激动剂,如 TNFR2、OX40 和 4-1BB。这些受体主要表达于免疫细胞,其激活能强力促进效应 T 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖与功能,同时,可能抑制 Treg。因此,开发特异性激动剂代表了一种更具选择性的免疫激活途径。2025 年 SUN 等^[9]的综述展望了此方向,认为联合 ICI 与肿瘤坏死因子超家族激动剂将为肿瘤免疫治疗开辟新的领域,通过协同增效克服耐药性。另一项革命性策略是利用基因工程改造的溶瘤病毒,将 TME 转化为生产 TNF 的“生物工厂”。此方法实现了药物递送的终极精准。溶瘤腺病毒 TILT-123 是其杰出代表,其被设计为仅在肿瘤细胞内复制,并同步表达 TNF- α 和

白细胞介素-2(IL-2)。原位表达确保了高浓度细胞因子被限制于肿瘤内部,增强局部免疫反应,同时避免全身毒性。2024 年公布的 TUNIMO I 期临床试验证实了 TILT-123 单药在多线治疗失败的晚期实体瘤患者中的安全性,其不仅观察到注射病灶的缩小,还在部分患者中发现了远端病灶的消退(远端效应),强力证明了其诱导全身性抗肿瘤免疫记忆的能力^[10]。TILT-123 的威力更体现在其作为联合治疗平台的潜力方面,其能将免疫学上的“冷”肿瘤改造为“热”肿瘤,为其他免疫疗法创造响应条件。2025 年发表的一篇文献报道了其 TIL 疗法联合治疗转移性黑色素瘤的强大协同效应, TILT-123 预处理明显改善了 TME,为回输的 TIL 细胞提供了更优的杀伤环境^[11]。同时,其与派姆单抗联用治疗铂耐药卵巢癌的 I 期试验也公布了积极的免疫学分析数据,表明联合治疗能明显增加肿瘤中 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润并上调免疫激活基因谱^[12-13]。这些进展标志着通过溶瘤病毒介导的局部 TNF 表达人类正从被动应对 TNF 的双重性转向主动且精准地驾驭其抗肿瘤潜力。

3.3 TNF 作为疗效预测生物标志物 在精准医疗时代寻找能预测疗效并指导决策的生物标志物至关重要。鉴于 TNF 通路在肿瘤免疫循环中的核心地位,其相关分子特征正成为预测 ICI 疗效的重要候选指标。开发可靠的 TNF 通路生物标志物有望实现肿瘤免疫治疗的高度个体化。目前,研究主要集中于肿瘤组织的基因表达谱与外周血的液体活检。2024 年的一项研究通过分析大量 ICI 治疗队列发现,一个由多个 TNF 相关基因组成的表达特征与临床获益明显相关,为筛选优势人群提供了新的分子依据^[14]。这种方法能够全面捕捉通路活性,而非单一分子水平;同时,创伤性更小、可重复监测的液体活检也展现出巨大潜力。外周血中的可溶性 TNFR(如 sTNFR-1)等蛋白水平能反映全身性炎症状态。一项针对晚期肾细胞癌患者的研究表明,治疗前血清高水平的 sTNFR-1 与较差预后相关,提示其可作为独立的预后因子^[15]。这类指标未来有望用于动态监测治疗反应和预警耐药。这些研究共同标志着基于 TNF 通路的个体化治疗策略正从概念走向临床。虽然早期研究已探索构建基于 TNF 家族基因的风险模型预测生存期^[16],但当前重点已转向将这些标志物与特定治疗(尤其是 ICI)的疗效预测紧密结合。未来的关键挑战在于需通过大规模前瞻性试验严格验证这些候选生物标志物,并最终将其整合入临床决策流程,实现精准治疗。

4 结语与展望

TNF 在肿瘤学中的研究核心是对“情境依赖性”的阐释。本文梳理了 TNF 从抗肿瘤分子演变为微环境中复杂调控节点的认知变迁。其信号网络的精密

性解释了早期全身性干预策略的失效,并将当前研究前沿引向“时空特异性”的精准调控,即在特定治疗窗口期于 TME 内施加精确分子干预。该理念正重塑基础研究与临床转化的路径。

未来药物设计正从单克隆抗体迈向高阶多特异性分子时代,这类工程化分子正重塑药物治疗的范式^[17]。研发重点应是能同时结合 TNF/TNFR2 与另一个免疫调节靶点(如淋巴细胞激活基因 3 或 4-1BB)的双特异性或三特异性抗体。此类分子旨在肿瘤局部实现“解除抑制”与“施加激活”的双重功效,以最大化协同效应。其对 TME 的深度重编程目标已在诸如基因工程改造[嵌合抗原受体 T 淋巴细胞(CAR-T)]淋巴细胞以翻转转化生长因子- β 信号的策略中得到验证,展示了改造抑制性微环境的巨大潜力^[18]。

高效治疗分子的实现依赖于智能化递送系统。结合纳米技术与生物响应性材料构建能响应 TME 特有信号(如酶活性、pH 或缺氧)的“智能”载体是实现 TNF 调节剂按需、定点释放的关键^[19-20]。分子层面上蛋白水解靶向嵌合分子技术与抗体偶联有望催生出特异性降解 TNF 通路关键蛋白的新药,实现更彻底的信号阻断^[21]。对精准递送的迫切需求也体现在对先进疗法不良反应的管理方面,如 CAR-T 治疗中 TNF 驱动的细胞因子释放综合征,即凸显了将生物学效应严格限制于肿瘤区域的重要性^[22]。

未来的研究视野必须超越 TNF- α ,拓展至整个 TNF 超家族的功能网络。此家族的数十个成员构成了一个互联的信号系统,对肿瘤免疫循环至关重要。需应用单细胞多组学、空间转录组学等前沿技术绘制 TNF 超家族在不同 TME 中的动态表达与功能关联图谱。这类系统性的基因组学和转录组学分析^[23]将助力发掘如淋巴毒素样诱导性蛋白/淋巴毒素样诱导性蛋白、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体/糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体等尚未开发的新靶点,为肿瘤免疫治疗提供更丰富的策略,从而深化对肿瘤生物学的干预能力^[24]。

参考文献

[1] LEONE G M, MANGANO K, PETRALIA M C, et al. Past, present and (foreseeable) future of biological anti-TNF alpha therapy[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4):1630.

[2] ZHANG N, LIU J, GUO R, et al. Palmitoylation licenses RIPK1 kinase activity and cytotoxicity in the TNF pathway[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(22):4419-4435.

[3] ABABNEH O, NISHIZAKI D, KATO S, et al. Tumor necrosis factor superfamily signaling: life and death in cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(4):1137-1163.

[4] KHAN A U H, ALI A K, MARR B, et al. The TNF α /

TNFR2 axis mediates natural killer cell proliferation by promoting aerobic glycolysis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(10):1140-1155.

- [5] KURATAN I. TNF- α -induced TH1-Treg polarization promotes colorectal cancer immune evasion via CXCL4 signaling[J]. *Science*, 2024, 378(9791):607-620.
- [6] WANG Y, LI M, ZHANG H, et al. Platelet-derived PF4 potentiates TNF- α -induced NF- κ B activation to promote colorectal cancer metastasis[J]. *Gut*, 2025, 11(2):81-90.
- [7] WANG X X, ZHANG T J, ZHENG B X, et al. Lymphotoxin- β promotes breast cancer bone metastasis colonization and osteolytic outgrowth[J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(9):1597-1612.
- [8] BASS A R, ABDEL-WAHAB N, REID P D, et al. Comparative safety and effectiveness of TNF inhibitors, IL6 inhibitors and methotrexate for the treatment of immune checkpoint inhibitor-associated arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(7):920-926.
- [9] SUN L, LI C, GAO T, et al. Combining immune checkpoints with TNFSF agonists: a new horizon for cancer and autoimmune therapies [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1557176.
- [10] PAKOLA S A, PELTOLA K J, CLUBB J H A, et al. Safety, efficacy, and biological data of T-cell-enabling oncolytic adenovirus TILT-123 in advanced solid cancers from the TUNIMO monotherapy phase I trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17):3715-3725.
- [11] MONBERG T J, PAKOLA S A, ALBIERI B, et al. Safety and efficacy of combined treatment with tumor-infiltrating lymphocytes and oncolytic adenovirus TILT-123 in metastatic melanoma [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(3):102016.
- [12] CLUBB J H, SANTOS J, PAKOLA S A, et al. 722 Immunoprofiling and correlative analysis from PROTA: a phase I trial combining an oncolytic adenovirus encoding TNF α and IL2 with pembrolizumab for platinum-resistant or refractory ovarian cancer [J/OL]. *J Immunother Cancer*, (2024-11-05) [2025-04-12]. https://jitc.bmj.com/content/12/Suppl_2/A824.
- [13] QUIXABEIRA D C, PAKOLA S A, CLUBB J, et al. 745 Immune cell profiling of advanced-stage solid tumors patients treated with an oncolytic adenovirus encoding for TNF- α and IL-2 (TILT-123) [J/OL]. *J Immunother Cancer*, (2023-11-02) [2025-04-12]. https://jitc.bmj.com/content/11/Suppl_1/A841.
- [14] ABABNEH O E, KATO S, NISHIZAKI D, et al. The predictive role of TNF-related genes in patients receiving immune checkpoint inhibitors [J]. *AACR Annual Meeting*, 2024, 84(6 Suppl):S6393. (下转第 526 页)

- genesis and colorectal carcinogenesis by stabilizing ME1 [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(13):110174.
- [16] XU G C, CHAI S J, ZHANG R, et al. The contribution and mechanism of hypoxia/USP19/Beclin-1 feed-forward loop in cervical cancer [J]. *Biophys J*, 2024, 123(12):1722-1734.
- [17] ROSSI F A, ENRIQUÉ STEINBERG J H, CALVO ROITBERG E H, et al. USP19 modulates cancer cell migration and invasion and acts as a novel prognostic marker in patients with early breast cancer [J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(3):28.
- [18] DONG Z, GUO S, WANG Y, et al. USP19 enhances MMP2/MMP9-Mediated tumorigenesis in gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:8495-8510.
- [19] KANG H, CHOI M C, KIM S, et al. USP19 and RPL23 as candidate prognostic markers for advanced-stage high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16):3976.
- [20] ZHANG J, BOUCH R J, BLEKHMANN M G, et al. USP19 suppresses Th17-Driven pathogenesis in autoimmunity [J]. *J Immunol*, 2021, 207(1):23-33.
- [21] LIU T, WANG L Q, LIANG P P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10):2431-2442.
- [22] LIU J Q, WANG K K, ZHU Q, et al. USP19 regulates DNA methylation damage repair and confers temozolomide resistance through MGMT stabilization [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14711.
- [23] TIAN Z L, XU C, HE W X, et al. The deubiquitinating enzyme USP19 facilitates hepatocellular carcinoma progression through stabilizing YAP [J]. *Cancer Lett*, 2023, 577:216439.
- [24] HU S F, XIANG Y C, QIU L, et al. Activation of the membrane-bound Nrf1 transcription factor by USP19, a ubiquitin-specific protease C-terminally anchored in the endoplasmic reticulum [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(9):119299.
- [25] GIERISCH M E, PEDOT G, WALSER F, et al. USP19 deubiquitinates EWS-FLI1 to regulate ewing sarcoma growth [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):951.
- [26] SHI F, LI G J, LIU Y, et al. USP19 deficiency enhances T-cell-mediated antitumor immunity by promoting PD-L1 degradation in colorectal cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 214:107668.

(收稿日期:2025-03-10 修回日期:2025-10-11)

(上接第 521 页)

- [15] NAGASAKA H, KISHIDA T, KOURO T, et al. MMP1, IL-1 β , sTNFR-1, and IL-6 are prognostic factors for patients with unresectable or metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Clin Oncol*, 2025, 29(6):832-839.
- [16] ZHANG C Q, ZHANG G C, SUN N, et al. Comprehensive molecular analyses of a TNF family-based signature with regard to prognosis, immune features, and biomarkers for immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *EBio-Medicine*, 2020, 59:102959.
- [17] DESHAIES R J. How multispecific molecules are transforming pharmacotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(12):945-957.
- [18] CHEN Y S, LI R R, SHANG S Q, et al. Therapeutic potential of TNF α and IL1 β blockade for CRS/ICANS in CAR-T therapy via ameliorating endothelial activation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:623610.
- [19] ZHENG S, CHE X, ZHANG K, et al. Potentiating CAR-T cell function in the immunosuppressive tumor microenvironment by inverting the TGF- β signal [J]. *Mol Ther*, 2024, 33(2):688-702.
- [20] XIONG Z X, HUANG Y C, CAO S L, et al. A new strategy for the treatment of advanced ovarian cancer: utilizing nanotechnology to regulate the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1542326.
- [21] LIU X, CHENG Y, MU Y, et al. Diverse drug delivery systems for the enhancement of cancer immunotherapy: an overview [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1328145.
- [22] XU J Y. The role of tumor necrosis factor receptor superfamily in cancer: insights into oncogenesis, progression, and therapeutic strategies [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1):275.
- [23] SUN S, LIU X, LIU Y, et al. Genomic analysis of TNF-related genes with prognosis and characterization of the tumor immune microenvironment in lung adenocarcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:993890.
- [24] WANG L, KE Y, HE Q Y, et al. A novel ROR1-targeting antibody-PROTAC conjugate promotes BRD4 degradation for solid tumor treatment [J]. *Theranostics*, 2025, 15(4):1238-1254.

(收稿日期:2025-05-06 修回日期:2025-11-03)