

## 靶向肿瘤免疫治疗策略与药物干预

进入 21 世纪以来，随着全球人口的寿命不断延长、人口老龄化加剧，非传染性慢病成为越来越多人主要健康风险。除心血管疾病外，肿瘤是威胁全球人类健康的第二大死因。尽管癌前病变的早期发现，可以通过早期干预来减缓癌症发展、提高生存率，但约 50% 癌症患者在诊断时已处于晚期，因此利用生物医学技术的进步和跨学科合作迅速发展，实现对癌症的早期发现、阐明癌症前和早期癌症的生物学和轨迹、确定需要干预的继发疾病、发展早期筛查检测技术等，是加速早期检测研究和改变癌症生存的当务之急。

当前癌症治疗面临许多挑战。首先，对早期癌症发生的生物学行为依旧缺乏透彻的了解。通过对人体样本及其他疾病模型的研究，来捕捉肿瘤发生的早期信号、阐明肿瘤微环境（包括免疫微环境）是开发肿瘤治疗策略的前提。其次，早期癌症生物标记物的筛查还有待发展；尽管目前包括循环肿瘤 DNA、循环肿瘤细胞、蛋白质、外泌体和肿瘤代谢物等有望成为临床癌症筛查的早期检测标志物，但尚不能成为准确揭示癌症发生的信号分子。随着如机器学习等新数据分析方法的进步和多模态测试中跨标记类型的进展，有望出现更加准确的癌症生物标记物筛查方案用于临床肿瘤发现及验证。

自 20 世纪以来，肿瘤治疗历经了 3 次革命——化疗药物的出现、靶向药物的发展和免疫治疗的提出。上世纪 40 年代，细胞毒性化疗药物氮芥治疗淋巴瘤、甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞性白血病取得疗效，揭开了化疗药物治疗肿瘤的序幕；50 年代，环磷酰胺、5-氟尿嘧啶等药物相继用于治疗恶性肿瘤；70、80 年代，随着顺铂、多柔比星等更多化疗药物的出现，将多种抗肿瘤药物联用的方法日渐成熟；90 年代，喜树碱、紫杉醇等天然药物被提取出来。细胞毒性化疗药物起效快，是治疗肿瘤的主力军，但其缺乏选择性、对体内分裂和增殖比较快的正常细胞有较大毒副作用。为了克服化疗因选择性带来的毒性，肿瘤治疗的第二次革命是寻找选择性高、毒副作用小的靶向药物。随着人们对肿瘤细胞中分子水平和基因水平的认识改变，存在多种基因和表观遗传的改变对肿瘤的发生和恶性表型的维持至关重要；而靶向药物可以针对这些肿瘤细胞上的特异性靶点，从而对肿瘤进行精准治疗。全球第一个分子靶向药物利妥昔单抗推开了精准治疗肿瘤的大门；表皮生长因子受体对非小细胞肺癌的扩散和生长有重要作用，表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼能有效治疗慢性粒细胞白血病，吉非替尼、阿法替尼等替尼类药物的研发上市，也说明靶向药物的飞速发展。这些靶点包括细胞膜上生长因子受体和分化抗原、细胞内的信号转导分子等，此外还有针对细胞周期、细胞凋亡的各种靶点。但随着靶向药的临床应用增多，其弊端也日渐显现——见效缓慢，且一旦靶点出现突变就会出现耐药。以非小细胞肺癌为例，第一代表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂在 9~13 个月后才发生作用，治疗几年后容易产生获得性耐药。开发双靶点或多靶点药物是解决这一问题的策略之一。

此外，随着生物技术发展，癌症的筛查和治疗革新正处在一个重要的转折点。抗肿瘤药物的第

三次革命，也是当前癌症治疗最具潜力的转折点即肿瘤免疫治疗。肿瘤免疫治疗是利用人体自身的免疫系统对抗肿瘤，清除肿瘤细胞，并保持持续的免疫记忆，达到治疗肿瘤的目的。与靶向治疗针对特定靶点不同，免疫治疗是通过激活机体自身的免疫系统，利用机体产生的免疫活性物质和免疫细胞对肿瘤细胞进行杀伤、清除。1958年，免疫学家 Frank Macfarlane Burnet 指出免疫监视理论，提出机体在正常情况下出现的肿瘤细胞可以被免疫系统识别清除，但一旦出现免疫逃逸，肿瘤细胞采用不同免疫抑制策略在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存，使人体无法杀伤肿瘤细胞。肿瘤免疫治疗正是通过激活免疫系统，阻止肿瘤免疫逃逸，从而杀伤肿瘤。随着肿瘤免疫治疗手段的发展，肿瘤患者治疗出现新的曙光。

免疫治疗是通过激活自身免疫细胞而杀伤肿瘤细胞，主要分为3个类型——免疫检查点阻断剂、细胞过继疗法和单克隆抗体治疗。免疫检查点包括效应淋巴细胞表达的防止其过度激活的共抑制分子。免疫检查点抑制剂是一种阻断检查点蛋白与其配体相互作用的单克隆抗体，从而防止T细胞的失活。在对免疫系统的研究过程中，发现了许多与肿瘤免疫相关的免疫检查点，如细胞毒性T淋巴细胞抗原4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)、抗程序性死亡蛋白1/程序性死亡分子配体-1 (programmed death 1, PD-1/programmed death ligand 1, PD-L1)、T细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域包含-3 (TIM3)、淋巴细胞激活基因3 (LAG3) 等。CTLA4由活化的T细胞表达，主要由Treg细胞表达，可以阻止效应T细胞的激活，并作为Treg细胞的效应分子，2011年第一个靶向CTLA-4的抗体 ipilimumab 获批上市，用于治疗晚期黑色素瘤。PD1由活化的T细胞、自然杀伤细胞、Treg细胞、MDSCs、单核细胞和树突状细胞表达，其配体PD-L1由许多基质细胞和肿瘤细胞表达，可抑制效应T细胞功能、导致效应T细胞衰竭或功能障碍。目前FDA已经批准多个免疫检查点抑制剂上市。尽管在黑色素瘤等获得较好的响应，但免疫检查点抑制剂对大部分实体瘤疗效甚微，因此如何解决免疫治疗抵抗、提高患者对PD-1/PD-L1等免疫检查点抑制剂的响应是当前肿瘤免疫疗法的关键之一。然而，免疫系统被激活后可能会攻击正常的细胞，产生严重的不良反应，并且免疫疗法会出现耐药的问题也是临床遇到的困难之一。肿瘤免疫治疗范围广，预后好，免疫系统的“记忆性”使治疗持续生效。尽管免疫治疗为癌症治疗策略提出新的可能，但其响应率低、易发生耐药等问题限制其单一治疗在实体瘤治疗的应用。目前，多项免疫治疗单一疗法和组合疗法临床试验同时进行中，组合疗法包括PD1/PD-L1免疫检查点抑制剂联合放疗、化疗和靶向治疗等。例如2020年10月28日中国国家食品药品监督管理局批准了PD-L1抑制剂阿特珠单抗联合抗血管生成药贝伐单抗用于治疗既往未接受过系统治疗的不可切除的肝癌患者，又被称为“T+A”联合疗法，肿瘤免疫药物成为晚期肝细胞癌一线治疗的新治疗标准。

当前影响肿瘤免疫临床效益的关键因素主要包括如何招募免疫细胞进入冷肿瘤的免疫微环境中，以及和免疫检查点抑制剂联用如何达到最大限度激活细胞毒性免疫细胞的作用。有效地联合各种疗法，寻找一种既有效又能减小毒副作用的联合用药方法是近几十年来反复提及的一种策略。联合治疗包括传统抗肿瘤药物或手段与免疫治疗联合以及免疫治疗之间的联合，目前已经有许多积极的尝试证明免疫抗肿瘤药物或技术能够作为联合用药的重要组成部分。例如，吉西他滨与顺铂联合 ipilimumab 较单独化疗明显延长转移性尿路上皮癌患者的生存期；将放疗与免疫检查点抑制剂联合，

可以产生协同作用抑制肿瘤发展。以免疫治疗为基础的联合治疗是未来肿瘤治疗的主要方向。

在免疫治疗发现迅速的今天，我们组织编辑这期专栏，旨在使读者对目前肿瘤免疫药物治疗现状和所采取的对策有较系统地了解，同时也为研究者们提供新的思路和借鉴。在本专栏中，我们收录了肿瘤代谢、炎症微环境、免疫微环境以及循环系统中与肿瘤相互作用介导的复杂的肿瘤微环境综述，旨在为构画肿瘤生态轮廓提供支持。

肿瘤细胞以有氧糖酵解为重要特征，产生大量乳酸，促进肿瘤侵袭与转移、发生发展。随着肿瘤代谢组学谱的研究不断深入，肿瘤和肿瘤相关免疫细胞的代谢重编程特征被揭露。中山大学张小雷教授课题组就靶向腺苷  $A_{2A}$  受体在肿瘤免疫治疗中的研究进展作一综述——腺苷作为肿瘤微环境中大量存在的免疫抑制性代谢产物可与  $A_{2A}R$  结合，促进肿瘤发生发展。胞外腺苷高水平的积累抑制免疫应答，靶向腺苷- $A_{2A}R$  通路可以增加免疫浸润，增强免疫细胞功能，将对免疫治疗不敏感的“冷肿瘤”部分逆转为“热肿瘤”，以增强治疗应答率并提高当前免疫治疗的疗效。氨基酸代谢改变，肿瘤的形成和发展通常出现色氨酸代谢的改变，氨基酸也能够作为其他代谢通路的原料调控固有免疫细胞的代谢过程。近来，越来越多的研究提示氨基酸能作为信号分子激活信号通路，调控固有免疫细胞的功能。此外在肿瘤微环境中，固有免疫细胞还能够通过氨基酸代谢剥夺特定氨基酸进而影响其他细胞的功能。对于氨基酸代谢调控肿瘤微环境中固有免疫功能，目前研究主要围绕是谷氨酰胺代谢、色氨酸代谢和精氨酸代谢等。中山大学万国辉教授课题组就乳酸在肿瘤微环境中的免疫调节作用、色氨酸与肿瘤免疫作综述，揭示了从乳酸代谢过程、乳酸和组蛋白乳酸化对免疫细胞的影响等方面系统地阐释了乳酸作为免疫抑制分子的作用和肿瘤免疫联合治疗策略；此外，中山大学 WAN Arabella H 等就循环肿瘤细胞在结直肠癌免疫治疗中的应用前景，系统总结了 CTC 分离方法和在肿瘤中的应用，影响结直肠癌免疫疗效的预后因素，以及对如何利用 CTC 检测表征来制定治疗方案，动态检测疾病进展、判断预后、评价免疫疗效和精准治疗。白血病不断恶化不仅由于肿瘤细胞增殖分化异常所致，同时白血病特有的骨髓微环境诱导细胞间黏附，引发细胞因子、趋化因子等分泌异常，促发免疫耐受进而加速疾病进展。中国医学科学院药物研究所崔冰研究员课题组就白血病骨髓微环境研究进展作综述；邓洪斌研究员课题组就 NLRP3 炎性小体与抗肿瘤免疫作用研究进展综述，NLRP3 炎性小体已经成为炎症反应和保护性免疫的调节因子，它的组装和激活与抗肿瘤免疫的效果密切相关，可以诱导免疫细胞处于极化、过度活跃状态或者发生焦亡，释放白介素  $IL-1\beta$  和  $IL-18$ ，导致级联免疫或炎症反应；中国科学院上海药物研究所黄敏研究员课题组综述了代谢调控肿瘤微环境固有免疫应答机制研究进展，总结了细胞的代谢通路在固有免疫应答中发挥重要的调控作用，特别肿瘤微环境独特的代谢重塑的特点，在赋予免疫细胞更加复杂的代谢特征同时，也提供了新的治疗机会，概述了围绕糖、脂、氨基酸、核酸代谢中的关键代谢物调控固有免疫应答的新机制，特别关注了肿瘤微环境中免疫细胞之间及肿瘤-免疫细胞代谢互动的机制。海洋是近年来开发抗肿瘤新药的重要来源，并且富含多种极具免疫调节潜力的海洋产物。南京大学孙洋教授课题组就海洋来源天然成分在肿瘤免疫领域的研究进展进行综述，目前发现的海洋药物针对肿瘤免疫相关的作用主要分为三大方向，一个是以免疫系统相关的肿瘤为靶点设计开发的与单克隆抗体结合的药物偶联物，另一个是针对 JAK/STAT 信号通路以及 cGAS/STING 信号通路等固有免疫系统为基础进行免疫调节以

及治疗的海洋药物，此外还有构建纳米颗粒抗肿瘤药物递送系统相关的壳聚糖载体。华南理工大学杜金志教授课题组就纳米药物调控巨噬细胞增强肿瘤免疫治疗的研究进展综述，纳米药物递送系统在肿瘤治疗领域展现出独特优势，包括提高药物溶解度、改善药物组织分布，从而提高药物利用率、降低不良反应等。另外，纳米载体具有多功能化修饰的优势，可更好地实现靶向递送，作者重点总结纳米药物递送系统在调控巨噬细胞功能方面进展，包括清除肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）、重极化 TAMs、促进吞噬作用以及联合调控 TAMs 功能等。广西纳米抗体研究重点实验室杨晓梅教授、卢小玲教授课题组就靶向 EGFRvIII 的免疫治疗新策略和新方法在胶质母细胞瘤（GBM）治疗方面的基础研究和临床应用等方面的前沿进展进行综述。GBM 是最常见的原发性恶性脑肿瘤，易复发转移、预后差，部分患者的 GBM 细胞表面异常高表达表皮生长因子受体 EGFRvIII，将其作为包括免疫治疗在内的各项治疗策略的靶点有望提高疗效。目前，靶向 EGFRvIII 的免疫疗法包括人源化的单克隆抗体、过继性细胞疗法和治疗性疫苗，由于 GBM 病灶在脑部，通过改造抗体来增加血脑屏障透过率也将成为免疫疗法未来的发展趋势之一。具体研究方面，四川大学刘博教授课题组就靶向氨基甲酰磷酸合成酶 1（CPS1）的小分子抑制剂诱导结直肠癌细胞周期阻滞和凋亡进行研究，CPS1 参与尿素循环中的第一步反应，为细胞嘧啶和精氨酸的合成提供前提分子，促进肿瘤细胞的增殖与生长，研究基于 CPS1 已知变构位点，结合高通量虚拟筛选和体外抗肿瘤活性评价寻找能够抑制 CPS1 活性的潜在小分子化合物。

## 特邀编辑介绍



**万国辉** 中山大学药学院教授，博士生导师，中山大学“百人计划”青年杰出人才，国家优秀青年基金、广东省杰出青年基金获得者。兼任《药学报》、APSB 青年编委，Front Immunol/Oncol 专栏编辑。主要从事肿瘤耐药、肿瘤免疫和抗肿瘤创新药物研究工作，致力于发现和确证具有肿瘤治疗价值的药物靶标，研发抗肿瘤创新药物，探索肿瘤耐药性作用机制，为癌症治疗提供新策略。在 Gut、Hepatology、Mol Cell、EMBO J (x2)、Mol Cancer、Cell Rep、JMC 等国际专业期刊发表 SCI 论文 30 余篇。3 篇 ESI 高被引论文，1 篇 F1000 收录论文，发明专利 1 项，参编专著 1 部。相关研究获得国家自然科学基金、广东省自然科学基金、美国 NIH 科学基金等国家和省部级课题资助。任中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会委员和青年常委，中国药理学会表观遗传药理专业委员会委员，广东省抗癌协会抗肿瘤药物专业委员会常委。