

· 综述 ·

PD-(L)1/TGF- β 双特异性抗体的临床研究进展

植丽敏¹, 雷宇²

(1 广西医科大学, 南宁 530021; 2 广西医科大学附属肿瘤医院, 南宁 530021)

[摘要] 肿瘤免疫疗法是肿瘤治疗发展史的一项重大突破,程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1(PD-1/PD-L1)和嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)等免疫疗法取得了令人欣喜的临床疗效,但由于肿瘤免疫微环境的复杂性和特殊性,单一靶点的治疗模式难以达到持久的应答,复发转移和耐药仍是大多数晚期癌症患者难以克服的问题。近年来,PD-(L)1/转化生长因子- β (TGF- β)双特异性抗体成为肿瘤免疫调节药物研发的一大热点,其包含 2 个功能结构域,能够同时与 PD-(L)1 和 TGF- β 结合,使 T 细胞恢复活性,增强免疫应答。本文主要分析近年发展较快的 PD-(L)1/TGF- β 双功能抗体的临床研究进展,并分析目前存在的问题,对双靶点肿瘤免疫治疗的前景做出展望,以期对双功能甚至多功能药物的研发和临床应用提供依据和参考。

[关键词] 程序性死亡受体 1;程序性死亡配体 1;转化生长因子- β ;双功能抗体;免疫治疗

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1115-06

Clinical research progress of PD-(L)1/TGF- β bispecific antibodies

ZHI Li-min¹, LEI Yu²

(1 Guangxi Medicine University, Nanning 530021, China; 2 Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning 530021, China)

[Abstract] Tumor immunotherapy is a major breakthrough in the history of tumor therapy. New immunooncological drugs targeting PD-1/PD-L1 and CAR-T cells have achieved gratifying clinical efficacy. However, due to the complexity and particularity of tumor immune microenvironment, it is difficult for a single target treatment mode to achieve a lasting response. Recurrence, metastasis and resistance are still difficult for most advanced cancer patients to overcome. Recently, PD-(L)1/TGF- β bispecific antibodies have become a hot spot in the research of tumor immunomodulatory drugs, which contains two functional domains and interacts with PD-(L)1 and TGF- β simultaneously to restore the activity of T cells and enhance the immune response. This paper mainly analyzes the clinical research progress of PD-(L)1/TGF- β bifunctional antibodies, which have been developing rapidly in recent years. We further analyze the existing problems and make an outlook on the prospect of dual-target tumor immunotherapy, in order to provide basis and reference for bifunctional or multifunctional drugs.

[Key words] PD-1; PD-L1; TGF- β ; bispecific antibodies; immunotherapy

随着肿瘤治疗手段的不断发展,免疫疗法作为

一种新兴的治疗手段,在多种恶性肿瘤中表现出巨大的临床效益,为肿瘤患者带来了福音。与传统放疗化疗手段不同,免疫治疗以人体免疫系统为靶标,通过提高患者自身免疫应答来达到杀灭肿瘤细胞的目的^[1]。现有免疫肿瘤学(IO)药物大致分为 6 大类,包括靶向程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1

[作者简介] 植丽敏,女,硕士研究生,研究方向:新药研发。
E-mail:1158401697@qq.com。

[通讯作者] 雷宇,男,主任药师,主要从事抗肿瘤药物临床试验工作和临床药学工作。联系电话:(0771)5778582,E-mail:1147112852@qq.com。

(PD-1/PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4 (CTLA-4)的免疫检查点抑制剂 (ICIs)、免疫调节剂、癌症疫苗、细胞疗法、溶瘤病毒和 CD₃ 靶向双特异性抗体 (BsAbs)。近几年来,IO 药物研发速度大幅增加,其中 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂研究最为广泛,在肺癌、黑色素瘤和乳腺癌等治疗中展示出令人鼓舞的临床数据^[2]。但肿瘤细胞还可以通过肿瘤微环境 (TME) 中其他途径进行免疫逃逸,促进肿瘤转移和耐药,降低了客观缓解率 (ORR) < 20%^[3]。有证据表明,高表达转化生长因子-β (TGF-β) 介导化疗、分子靶向治疗和 ICIs 等治疗耐药,明显降低 IO 药物的疗效,抑制 TGF-β 信号转导被认为是增强免疫治疗的关键途径^[4],迫切希望能够找到一种在恢复机体免疫杀伤能力的同时又能阻止肿瘤发生免疫逃逸的药物。

PD-(L)1/TGF-β BsAbs 的 PD-1/PD-L1 端阻断 PD-1/PD-L1 通路,解除免疫抑制效应,使 T 淋巴细胞恢复活性;TGF-β 端靶向肿瘤细胞表面 TGF-β 受体,促进干扰素-γ (IFN-γ) 等细胞因子的分泌,中和微环境 TGF-β,激活 T 淋巴细胞和免疫细胞,增强免疫抑制。它能够在靶向中和 TME 的 TGF-β 基础上抑制 PD-1/PD-L1 通路,可以使 T 细胞恢复活性,增强免疫应答,见图 1。

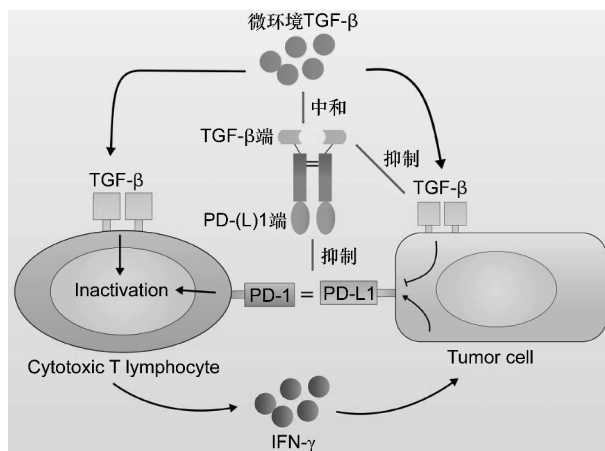


图 1 PD-(L)1/TGF-β 双特异性抗体药物作用机制图

2015 年默克 (Merck KGaA) 公司获得了全球首个 PD-L1/TGF-β 双功能融合蛋白 bintrafusp alfa (M7824) 的临床审批,在多种实体瘤的治疗中都观察到很好的疗效和安全性^[5],被誉为第二代 PD-1/PD-L1 抑制剂,打开了 PD-L1/TGF-β 双功能抗体研发的大门,而至此仍未有 PD-L1/TGF-β 双靶药物上市。国内以 SHR-1701 为首的 PD-(L)1/TGF-β BsAbs 也相继加入临床试验队伍,如 Y101D, PM8001, GT90008, QLS31901 和 TQB2858 等,见表 1。

表 1 PD-(L)1/TGF-β BsAbs 药物

药物	靶点	公司	常见不良反应	适应症	最新研发阶段	登记号
M7824	PD-L1/TGF-β	默克	瘙痒、斑丘疹、食欲下降、虚弱和皮疹	非小细胞肺癌 (NSCLC)	Ⅲ期临床(终止)	NCT03631706
SHR-1701	PD-L1/TGF-β	恒瑞医药	皮疹、谷丙转氨酶/谷草转氨酶 (AST/ALT) 升高、贫血、甲状腺功能减退、胆红素/结合胆红素升高和食欲减退	晚期结直肠癌 可切除胃癌或胃食管结合部癌围手术期 胃或胃食管结合部癌 宫颈癌 非鳞非小细胞肺癌	Ⅱ/Ⅲ期临床 Ⅱ/Ⅲ期临床 Ⅲ期临床 Ⅲ期临床 Ⅲ期临床	NCT04856787 NCT05149807 NCT04950322 NCT05179239 NCT05132413
Y101D	PD-L1/TGF-β	友之友生物	—	转移性或局部晚期实体肿瘤	I 期临床	NCT05028556
PM8001	PD-L1/TGF-β	普米斯生物	—	晚期实体瘤	I/Ⅱa 期临床	CTR20200730
QLS31901	PD-L1/TGF-β	齐鲁制药	—	晚期恶性肿瘤	I 期临床	NCT04954456
TST005	PD-L1/TGF-β	创胜集团	—	人乳头瘤病毒 (HPV)	I 期临床	NCT04958434
GT90008	PD-L1/TGF-β	开拓药业	—	晚期实体瘤	I 期临床	CTR20221016
LP008	PD-L1/TGF-β	乐普生物	—	黑色素瘤	I 期临床	CTR20201484
BJ-005	PD-L1/TGF-β	博际生物	—	淋巴瘤	I 期临床	NCT05115292
BR102	PD-L1/TGF-β	博锐生物	—	晚期恶性肿瘤	I 期临床	CTR20212300

药物	靶点	公司	常见不良反应	适应症	最新研发阶段	登记号
TQB2858	PD-L1/TGF- β	正大天晴	—	鼻咽癌	I/II 期临床	NCT05198531
			—	晚期恶性肿瘤	I/II 期临床	NCT05154630
			—	晚期高级别肉瘤	II 期临床	NCT05262101
			—	晚期子宫内膜癌	II 期临床	NCT05121363
GS19	PD-L1/TGF- β	泽璟制药	—	—	临床前	—
LVGNI673	PD-L1/TGF- β	礼进生物	—	—	临床前	—
HBM7015	PD-L1/TGF- β	和铂医药	—	—	临床前	—
BT001	PD-L1/TGF- β	长春金赛	—	—	临床前	—
JS201	PD-1/TGF- β	君实生物	—	小细胞肺癌	II 期临床	NCT04951947
LBL-015	PD-1/TGF- β	维立志博	—	晚期恶性肿瘤	I/II 期临床	NCT05107011

“—”表示尚未披露临床试验结果

本文主要分析 PD-(L)1/TGF- β BsAbs 的临床研究进展,并针对目前存在的问题分析双靶点肿瘤免疫治疗的发展前景,以期对双功能甚至多功能药物的研发和临床应用提供依据和思路。

1 PD-L1/TGF- β BsAbs

1.1 M7824

1.1.1 M7824 临床前研究 M7824 是由默克公司研发的全球首个获批临床试验的 PD-L1/TGF- β 双功能抗体,其结构主要包括抗 PD-L1 抗体端 (ave-lumab) 和 TGF- β RII 胞外结构,能够特异地靶向 PD-L1 和 TGF- β , 从而增加了 ICIs 的活性。Lan 等^[6] 研究发现,经 M7824 处理过的小鼠体内 PD-L1 靶标占用率 (TO) 达到 90% ~ 95%, 并捕获到了大量 TGF- β , 随着时间的推移,血浆中 TGF- β 1 和 TGF- β 2 被完全清除,增加了 CD₈⁺ T 细胞和 NK 细胞介导的抗肿瘤活性,最终有效地延长了小鼠生存期并产生持久的抗肿瘤免疫力。与单一疗法相比,免疫联合治疗促进了抗肿瘤疗效^[7]。David 等^[8] 还发现, M7824 能够同时阻断 TGF- β 1 介导的肿瘤间充质和 PD-L1 依赖性免疫抑制,重塑细胞外基质,恢复 NSCLC 的上皮-间充质转变 (EMT) 特性,拮抗耐药性的发生。M7824 还可以诱导人尿路上皮癌细胞系的免疫原性调节,增加免疫细胞对肿瘤细胞识别和裂解的能力^[9]。M7824 优秀的临床前研究结果为其下一步开展临床研究提供了坚实的基础。

1.1.2 M7824 疗效与安全性 默克公司于 2015 年和 2016 年分别申报了 2 项 M7824 治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究 (NCT02517398 和 NCT02699515), 在多种肿瘤中进行多个扩展队列研究。前期已报道

在复发性胶质母细胞瘤^[10]、宫颈癌^[11]、头颈鳞状癌^[12]、胆道癌 (BTC)^[13]、NSCLC^[14] 和晚期 HPV^[15] 患者中观察到可喜的安全性和良好的临床活性,并推进了其他瘤种的实验进度。近期也报道了一项亚洲食管鳞状细胞癌患者的研究 (30 例), 有 7 例 (23.3%) 患者发生 3/4 级治疗相关的不良事件 (TRAE), 没有治疗相关的死亡事件, 在所有患者中均表现出持续免疫应答^[16]。在 30 例食管腺癌患者中, 7 例患者 (23.3%) 有 3 级 TRAE, 未发生 4 级事件或治疗相关死亡, 独立审查委员会 (IRC) 确认的 ORR 为 20.0% (95% CI: 7.7 ~ 38.6), Bintrafusp alfa 在严重预处理的晚期食管腺癌患者中显示出临床疗效的迹象, 具有可控的安全性^[17]。一系列的实体瘤 I 期临床研究极大鼓舞了研究者们前进的步伐, 继而开展了多项 III 期临床研究。

1.1.3 M7824 II/III 期临床研究 默克公司已对 5 项研究作出终止声明^[18-20], 包括微卫星高度不稳定/错配修复缺陷实体瘤 II 期临床研究、NSCLC 的 III 期临床试验、单药或联合治疗 BTC 和尿路上皮癌的 II 期临床研究。现仍有多项 M7824 联合其他用药针对晚期 HPV 相关恶性肿瘤、晚期小肠癌、结直肠癌和 HER2 阳性乳腺癌等研究在进行。PD-L1/TGF- β 道路探索任重而道远。

1.2 SHR-1701

1.2.1 SHR-1701 恢复 CD₈⁺ T/Treg 细胞平衡 SHR-1701 是恒瑞公司自主研发的 PD-L1/TGF- β RII 双功能抗体药物, 2018 年 9 月获伦理委员会审查同意, 成为国内首个进入临床试验的 PD-L1/TGF- β BsAbs, 结构机制与 M7824 相类似。Cheng 等^[21] 利

用小鼠 CMT167 肺癌细胞测定肿瘤浸润免疫细胞对免疫治疗的影响发现,使用抗 PD-1/PD-L1 抗体治疗后的患者淋巴细胞恢复不良,化疗后出现持续性淋巴细胞减少,肿瘤中 CD₈⁺ T/Treg 细胞的比例失衡可能是导致 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药性的原因。然而用 SHR-1701 干预后恢复了受损的淋巴细胞功能,增强了外周 CD₈ T 细胞中的 IFN- γ 产生和 Ki-67 表达,拥有更强的抗肿瘤疗效,有效延长了小鼠的生存时间。PD-L1/TGF- β 等二代免疫抑制剂的诞生无疑为肿瘤患者的治疗提供了一个新选择。

1.2.2 SHR-1701 高效靶向 PD-L1/TGF- β Liu 等^[22] 分析了 SHR-1701-I-101 项目 49 例晚期恶性实体肿瘤队列,药动学(PK)结果显示,外周 PD-L1 TO >90%,且在所有剂量组中检测到几乎完全被 SHR-1701 结构“陷阱捕获”的 TGF- β 1,在 45 例可评估患者中 ORR 为 17.8% [95% CI:8.0% ~ 32.1%, 8 例部分缓解(PR)],疾病控制率(DCR)为 40.0% (18/45; 95% CI:5.7% ~ 55.7%),缓解持续时间(DoR)尚未达到。ALT/AST 升高、贫血、甲状腺功能减退和胆红素/结合胆红素升高是最常报告的 TRAEs,免疫相关不良反应(irAE)为 46.9%,甲状腺功能减退和皮疹是最常见的 irAE,其中 \geq 3 级 TRAEs 和 irAEs 的发病率分别为 18.4% 和 10.2%。在另一项针对 PD-L1 + 晚期/转移性 NSCLC 的亚组分析显示^[23], PD-L1 肿瘤细胞阳性比例分数(TPS) \geq 50% 人群中 ORR 为 52.0% (95% CI:31.3 ~ 72.2), TPS < 50% 人群中 ORR 为 37.0% (95% CI:19.4 ~ 57.6),与报道的 ICI 单药治疗相比,SHR-1701 在 PD-L1 TPS \geq 50% 的患者中具有优越的 ORR。早期一项胃癌拓展队列数据显示(35 例)^[24],SHR-1701 对免疫细胞 PD-L1 联合阳性分数(CPS) > 5 患者有良好疗效,PD-L1 可能是 SHR-1701 的预后因素。

以上研究表明,SHR-1701 在实体瘤中能够特异性靶向 PD-L1,中和体内 TGF- β 1,从而发挥抗肿瘤活性。

1.2.3 SHR-1701 疗效与安全性 据先前一项宫颈癌 I 期(NCT03774979)临床扩展队列 4 数据(32 例)显示 ORR 为 15.6% (95% CI:5.3 ~ 32.8),中位无进展生存期(mPFS)为 1.8 个月(95% CI:1.4 ~ 4.1)。TRAEs 发生率为 81.3%,大部分为 1 ~ 2 级,25.0% 发生 3 级 TRAEs,包括贫血、高血糖、血肌酐升高,无 4 ~ 5 级 TRAEs 发生。SHR-1701 在之前接受过铂类药物治疗的晚期宫颈癌患者中显示出色的抗肿瘤活

性和安全性,为 III 期临床研究提供了优秀的临床数据参考^[25]。

此前一项针对携带 EGFR 突变(EGFR+)的晚期 NSCLC 靶向治疗,在 EGFR+ 队列中,24 例患者达影像学评估,ORR 为 16.7% (95% CI:4.7% ~ 37.4%), DCR 为 50.0% (95% CI:29.1% ~ 70.9%)。3 级 TRAEs 发生率为 7.4% (2 例),包括贫血、低钾血症和虚弱(3.7%),没有患者因 TRAEs 而停止治疗。SHR-1701 单药治疗在至少 1L 标准 EGFR TKI 失败后,在晚期 EGFR+ NSCLC 队列中有了预期的疗效和耐受性,基于这些发现,有必要进一步研究 SHR-1701 联合治疗 EGFR+ NSCLC^[26]。

1.2.4 SHR-1701 联合治疗 SHR-1701 临床试验推进速度飞快,加上多项优秀的安全性数据,顺利开启了联合治疗的探索,其中发展较快的是关于胃或胃食管连接癌、胃癌围手术期、晚期结直肠癌、宫颈癌和非鳞非小细胞肺癌的临床试验,目前正在进行 III 期临床研究。

胰腺癌(PC)和 BTC 是高度恶性的癌症,能够选择的治疗药物有限,ORR 仅 10%,治疗效果进展缓慢,不能明显提高 PFS^[27-28]。许多研究数据已经证明了抗血管生成和 ICI 在治疗肺癌、肾癌、肝癌和三阴乳腺癌等多种肿瘤中具有协同增效作用^[29]。Xie 等^[30] 报道了 SHR-1701 联合法米替尼治疗晚期 PC 或 BTC 的探索性研究(ChiCTR2000037927),在 PC 队列(15 例)中 ORR 和 DCR 分别为 13% 和 53%,在 BTC 队列(8 例)中 ORR 和 DCR 分别为 13% 和 63%。92% 患者发生 TRAEs,常见有蛋白尿(58%)、高血压(42%)和血尿(42%),3 级 TRAEs 的发病率为 33%,无 4/5 级 TRAEs。SHR-1701 法米替尼在 PC 或 BTC 中显示良好的有效性和可控的安全性。于 2020 年 12 月启动 SHR-1701 与法米替尼联合用于转移性或局部晚期实体瘤 I / II 期临床试验,评估联合用药对比法米替尼单药治疗的疗效与安全性,2021 年同时新增 NSCLC 和鼻咽癌两项联合法米替尼治疗项目,目前均在进行中。

1.3 Y101D

Y101D 是友芝友生物公司开发的一款真正意义上的 PD-L1/TGF- β ,于 2021 年 5 月首次在国内开展用于转移性或局部晚期实体瘤患者的 I 期临床研究(NCT05028556)。不同于 M7824 和 SHR-1701 TGF- β RII 的胞外结构,Y101D 靶向 TGF- β 端为抗 TGF- β 抗体的 Fv 结构,且 IgG1 的 Fc 进行了多点

突变改造,没有抗体依赖的细胞毒性作用(ADCC)效应,避免了具有细胞毒性作用的细胞攻击,可以预料 Y101D 比 M7824 在体内具有更长的半衰期^[31]。Yi 等^[32]的临床前研究表明,YM101 有效地抵消了 TGF- β 和 PD-1/PD-L1 通路的生物学效应,包括激活 Smad 信号转导、诱导 EMT 和免疫抑制,抗肿瘤活性优于抗 TGF- β 和抗 PD-L1 单药治疗,并显示出比 M7824 更好的抑瘤效果。而相对于 YM101 单药治疗和 Mn²⁺ 加上抗 PD-L1 治疗,Mn²⁺ 加上 YM101 治疗增强了癌症抗原呈递,并上调了肿瘤浸润淋巴细胞的密度和功能,发挥了更强大的协同抗肿瘤作用,为锰疗法提供了新的思路和治疗方案^[33]。

1.4 其他 PD-L1/TGF- β BsAbs

2020 年 6 月普米斯生物技术有限公司的 PM8001 招募针对晚期实体瘤的 I/II a 期临床试验(CTR20200730),次年 9 月 PM8001 注射液联合化疗或靶向药物治疗肺癌的 I 期临床试验也获伦理委员会审查同意(CTR20212814)。紧接着 2021 年各大制药企业也纷纷加入 PD-L1/TGF- β BsAbs 大军,包括齐鲁制药有限公司的 QLS31901(晚期恶性肿瘤 I 期临床试验)、创胜集团医药有限公司的 TST005(HPV I 期临床试验)、苏州开拓药业股份有限公司的 GT90008 抗体蛋白(晚期实体瘤 I 期临床试验)、乐普生物科技股份有限公司的 LP008(黑色素瘤 I 期临床试验)、博际生物医药科技(杭州)有限公司的 BJ-005(淋巴瘤 I 期临床试验)、博锐生物制药有限公司的 BR102(晚期恶性肿瘤 I 期临床试验)。而正大天晴药业集团股份有限公司的 TQB2858 发展较快,截至 2022 年 3 月已申请 7 个项目,4 项 II 期临床试验正在进行,涉及子宫内膜癌、PC、鼻咽癌和高级别肉瘤。此外,处于临床前研发阶段有 GS19(苏州泽璟制药股份有限公司)、LVGN1673(礼进生物医药科技(上海)有限公司)、HBM7015(和铂医药(苏州)有限公司)和 BT001(长春金赛药业有限责任公司)。

2 PD-1/TGF- β BsAbs

JS201 是君实生物公司在全球首推的 PD-1/TGF- β R II BsAbs,由特瑞普利单抗 + TGF- β R II 胞外结构组成。相关临床前数据披露显示^[34],JS201 可迅速结合 PD-1,并显著降低血液中的 TGF- β 1 浓度,发挥持久的免疫激活作用,其抗肿瘤作用相较于 PD-1 单药或 PD-1 + TGF- β 联用,对 T 细胞的激活作用更明显、疗效更好且安全可控。目前 JS201 在晚

期恶性肿瘤 I 期临床研究(NCT04956926)和小细胞肺癌 II 期临床研究(NCT04951947)正在进行。与其同期研发的 PD-1/TGF- β BsAbs 还有 LBL-015,其 I/II 期临床试验于 2021 年 10 月在国内展开(NCT05107011),目标入组 202 例,预计完成时间 2024 年 12 月 1 日。

3 讨论

肿瘤免疫治疗发展至今已有近 10 年历史,从免疫治疗单克隆抗体(mAb)到 BsAbs,PD-1/PD-L1 免疫疗法引领着抗肿瘤治疗格局的改变,随着对 TME 的深入研究,揭示了更多的免疫抑制性细胞和细胞因子之间的复杂关系,TGF- β 主要促进肿瘤纤维化、EMT 和血管生成,PD-(L)1 通过抑制各种免疫细胞介导肿瘤细胞逃脱免疫监视,两者协同诱导肿瘤耐药和预后不良。相较于 PD-(L)1 或 TGF- β 单一疗法和 2 个分子组合的双重抑制,PD-(L)1/TGF- β 双靶联合治疗显著提高抗肿瘤活性,能够通过恢复和增强免疫应答来控制肿瘤生长,迅速涌现了多种优秀的相关功能抗肿瘤药物^[35-36]。另外免疫调节性小分子免疫抑制剂也发展迅速,包括 PD-1/PD-L1 抑制剂、TGF- β 抑制剂、STRING 激动剂和 IDO1 抑制剂等,具有分子量小、生物利用度高和毒性低等优点,在与 ICI 的 mAb 的联合治疗中表现出比 ICI 两两组合更好的耐受性和安全性,这种新的组合治疗方式推动了免疫治疗双功能药物的前进^[37-38]。

如今双靶点免疫疗法已成为抗肿瘤核心策略,许多 BsAbs 联合多种方法治疗实体瘤的研究正处于临床试验中,表现出了一代 ICI 所没有的喜人效果,还能减少因单独抑制 TGF- β 而产生的心脏毒性等 TRAEs 的发生。在新靶点鉴定和优化组合结构新技术的发展下,越来越多的 PD-(L)1 和其他免疫细胞因子结合药物被挖掘出来,如 PD-1/CTLA-4,PD-1/LAG3 和 PD-L1/TIM-3 等^[39]。而 PD-1/TGF- β 仍是 BsAbs 研究的热门靶标,但 PD-1/TGF- β 抑制剂的研发还存在诸多的挑战。SHR-1701 的研发填补了我国在该领域的空白、壮大了我国研发团队的士气、也促进了全球 IO 药物的发展,在百花齐放的 IO 时代,它是否能够超越一代 ICI 的成绩,成为二代 ICI 的翘楚还有待漫长探索。新靶标的挖掘、药物结构的优化、精准的靶向联合治疗策略和临床研究方案的合理设计等将会进一步扩大肿瘤免疫治疗的格局。

[参 考 文 献]

- [1] 李龙, 谢成英, 郑明月, 等. 肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 自然杂志, 2021, 43(6): 391-399.
- [2] TANG J, SHALABI A, HUBBARD-LUCEY VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 84-91.
- [3] 梅超, 刘昭前. 靶向肿瘤微环境精准治疗的策略及研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 904-911.
- [4] DERYNCK R, TURLEY SJ, AKHURST RJ. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34.
- [5] 胡梦雪, 许斌, 于金明, 等. PD-L1/TGF- β 双功能抑制剂融合蛋白 M7824 研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(5): 281-284.
- [6] LAN Y, ZHANG D, XU CX, et al. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-L1 and TGF-B[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(424): ean5488.
- [7] KNUDSON KM, HICKS KC, LUO XL, et al. M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGF β Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(5): e1426519.
- [8] DAVID JM, DOMINGUEZ C, MCCAMPBELL KK, et al. A novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- β Trap fusion protein (M7824) efficiently reverts mesenchymalization of human lung cancer cells[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10): e1349589.
- [9] GRENGA I, DONAHUE RN, GARGULAK ML, et al. Anti-PD-L1/TGF β 2 (M7824) fusion protein induces immunogenic modulation of human urothelial carcinoma cell lines, rendering them more susceptible to immune-mediated recognition and lysis[J]. *Urol Oncol*, 2018, 36(3): 93.e1-e93.e11.
- [10] KHASRAW M, WELLER M, ESTELLES DL, et al. Atim-16, phase 1 study results of m7824 (msb0011359c), a bifunctional fusion protein targeting tgf- and pd-l1, among patients with recurrent glioblastoma (rgbm)[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl_6): vi4.
- [11] ALLAN S, BRAITEH F, CALVO ALLER E, et al. P37 Phase I evaluation of bintrafusp Alfa (M7824), a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in cervical cancer[C]. BMJ Publishing Group Ltd, 2019.
- [12] CHO BC, DASTE A, RAVAUD A, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; results from a phase I cohort[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000664.
- [13] YOO C, OH DY, CHOI HJ, et al. Phase I study of bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000564.
- [14] PAZ-ARES L, KIM TM, VICENTE D, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in second-line treatment of patients with NSCLC: results from an expansion cohort of a phase I trial[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(7): 1210-1222.
- [15] STRAUSS J, GATTI-MAYS ME, CHO BC, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with human papillomavirus-associated malignancies[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001395.
- [16] LIN CC, DOI T, MURO K, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF β and PD-L1, in patients with esophageal squamous cell carcinoma: results from a phase I cohort in Asia[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 447-459.
- [17] TAN B, KHATTAK A, FELIP E, et al. Bintrafusp Alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with esophageal adenocarcinoma: results from a phase I cohort[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 435-446.
- [18] Merck Announces Update on the INTR@PID Clinical Program Including Lung 037 Study[EB/OL]. [2021-01-20]. <https://www.merckgroup.com/en/news/bintrafusp-alfa-037-update-20-01-2021.html>.
- [19] Merck. Merck Reports Topline Data for Bintrafusp Alfa as Second-Line Monotherapy Treatment in Biliary Tract Cancer[EB/OL]. [2021-03-16]. <https://www.merckgroup.com/en/news/bintrafusp-topline-data-biliary-tract-cancer-16-03-2021.html>.
- [20] Merck. Merck Statement on Phase II Study of Bintrafusp Alfa in First-Line Treatment of Biliary Tract Cancer[EB/OL]. [2021-08-23]. <https://www.merckgroup.com/en/news/bintrafusp-alfa-update-23-08-2021.html>.
- [21] CHENG B, DING KK, CHEN PX, et al. Anti-PD-L1/TGF- β R fusion protein (SHR-1701) overcomes disrupted lymphocyte recovery-induced resistance to PD-1/PD-L1 inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(1): 17-36.
- [22] LIU D, GONG JF, LIU TS, et al. Phase I study of SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 2503.
- [23] FENG J, CHEN J, LI K, et al. 1278P SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , as first-line therapy for PD-L1 + advanced/metastatic NSCLC: data from a clinical expansion cohort of a phase I study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S995.
- [24] LIU D, LUO S, LI M, et al. 1375P SHR-1701, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGF- β RII agent, for pretreated recurrent/refractory (r/r) gastric cancer (GC): data from a first-in-human phase I study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1042.
- [25] FENG J, WANG J, TANG D, et al. 776P SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , for pretreated advanced cervical cancer: data from a clinical expansion cohort of a phase I study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S753.
- [26] SHI MQ, CHEN JH, LI KY, et al. SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , for advanced NSCLC with EGFR mutations: data from a multicenter phase I study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9055.
- [27] 杨尹默, 田孝东, 许静涌, 等. 胰腺癌临床研究回顾与展望[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 48-52.
- [28] 马泰, 顾康生. 进展期胆道肿瘤内科治疗新靶点研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(3): 234-237.
- [29] 张娜, 刘相良, 徐志强, 等. 肿瘤抗体生成及其与免疫治疗关系的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(4): 1056-1063.
- [30] XIE J, MENG ZQ, CHEN LY, et al. Phase II study of SHR-1701 combined with famitinib in the treatment of advanced pancreatic cancer or biliary tract cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(4_suppl): 568.
- [31] 友芝友生物制药. 友芝友生物 PD-L1/TGF- β 双特异性抗体新药获得美国 FDA 临床试验批准[EB/OL]. [2021-01-23]. https://www.yzybio.com/news/92.html#wechat_redirect.
- [32] YI M, ZHANG J, LI AP, et al. The construction, expression, and enhanced anti-tumor activity of YM101: a bispecific antibody simultaneously targeting TGF- β and PD-L1[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 27.
- [33] YI M, NIU MK, ZHANG J, et al. Combine and conquer: manganese synergizing anti-TGF- β /PD-L1 bispecific antibody YM101 to overcome immunotherapy resistance in non-inflamed cancers[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 146.
- [34] 生物谷. 角逐双特异性抗体赛道, PD-(L)1/TGF- β 双靶点抗体将成为肿瘤免疫疗法重要玩家[EB/OL]. [2021-12-11]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20211211/content-1294585.html>.
- [35] GULLEY JL, SCHLOM J, BARCELLOS-HOFF MH, et al. Dual inhibition of TGF- β and PD-L1: a novel approach to cancer treatment[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(11): 2117-2134.
- [36] 刘自威. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 PC 化疗方案对 EGFR 野生型晚期肺腺癌患者疾病控制率及生存质量的影响[J]. 今日药学, 2022, 32(5): 383-386.
- [37] 黄瑶庆, 刘丽丽, 李子艳, 等. 小分子肿瘤免疫治疗药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(1): 61-68.
- [38] OSIPOV A, SAUNG MT, ZHENG L, et al. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immune escape[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 224.
- [39] WU YZ, YI M, ZHU SL, et al. Recent advances and challenges of bispecific antibodies in solid tumors[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 56.

编辑: 毕晚帆/接受日期: 2022-08-22