

免疫检查点的相关药物与疾病研究进展

严国银, 李军* (海南大学药学院, 热带生物资源教育部重点实验室, 海口 570228)

摘要: 免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 是免疫治疗的核心。由于 ICs 治疗具有靶向性强、长效性、患者耐受性好等优点, 成为恶性肿瘤等一些重大疾病的治疗热点。笔者总结了近年来免疫共抑制受体、免疫共刺激受体的表达及免疫机制, 列出了已批准上市以 ICs 为靶点类药物和以 ICs 为靶点药物临床研究数据。概括了 ICs 在癌症、病毒感染、自身免疫性疾病治疗中的探索。为以后 ICs 及相关药物的研究提供参考。

关键词: 免疫检查点; 靶点药物; 免疫相关不良事件

doi:10.11669/cpj.2024.06.001 中图分类号: R730.51 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2024)06-0469-07

Advances in Immune Checkpoint Related Drugs and Diseases

YAN Guoyin, LI Jun* (Key Laboratory of Tropical Biological Resources of Ministry of Education, School of Pharmacy, Hainan University, Haikou 570228, China)

ABSTRACT: Immune checkpoints (ICs) are the core of immunotherapy. Due to the advantages of strong targeting, long-term efficacy and good patient tolerance, immune checkpoint therapy has become a hot spot for the treatment of some major diseases such as malignant tumors. In this paper, the expression and immune mechanism of immunosuppression receptors and immunostimulatory receptors in recent years are summarized, and list the clinical research data of approved drugs targeting immune checkpoint is listed. It provides reference for future research of immune checkpoint and related drugs.

KEY WORDS: immune checkpoint; target drug; immune-related adverse event

随着免疫治疗的兴起, 免疫检查点 (immune checkpoints, ICs) 也受到广泛关注。ICs 对于维持免疫稳态至关重要, 越来越多的 ICs 被人们探索用于肿瘤等疾病的治疗中。在一些肿瘤的治疗中, 可以使用 ICs 系统来逃避抗肿瘤免疫反应。尽管如此, 基于 ICs 的疗法在临床实践仍存在许多问题, 如自身免疫相关不良反应、耐药及反应延迟等。因此, 对于 ICs 的免疫机制、ICs 的新靶点需要更多、更深入地研究。

1 ICs 及配体免疫机制与功能

ICs 是一种免疫信号, 可以调节免疫反应, 避免外来物质对正常组织的破坏, 在维持自身抗原耐受性的过程中发挥作用。T 细胞的活化需要 2 个关键信号, 见图 1。第一个信号通过主要组织相容性复合物分子抗原 (major histocompatibility complex, MHC) 呈递给 T 细胞; 第二个信号通过 T 细胞表面的受体与抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APC) 表面的配体结合来传递^[1]。受体和配体的复合物被称为 ICs。一旦形成受体和配体复合物, 就会传递抑制或刺激 T 细胞激

活的信号。第一个 ICs 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 被证实可抑制 T 细胞反应并可增强抗肿瘤免疫作用和肿瘤排斥, 开创了 ICs 治疗的先河^[2]。随后许多其他免疫共抑制和免疫共刺激检查点及其靶点通路被发现 (表 1~2)。这些 ICs 受体及其配体的表达在不同的组织、细胞类型和细胞亚群中, 表达水平也有明显的差异。除 T 细胞外, ICs 分子还参与调节自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、先天淋巴细胞和髓系细胞的免疫反应。

2 ICs 药物研究概况

2.1 ICs 药物使用概况

由于 ICs 治疗具有选择性好、长效、患者耐受性好的优点, 免疫性治疗被广泛探索。Liang 等^[37]使用美国临床肿瘤学会价值框架 (ASCO-VF) 和欧洲治疗实体癌的药物的临床获益量表 (ESMO-MCBS) 评估 ICs 抑制剂的临床益处, 发现 ICs 抑制剂的临床益处似乎比其他批准的癌症药物更大。

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (31560261); 海南省重点研发项目资助 (ZDYF2020155); 中国药学会-以岭生物医药创新基金项目资助 (CPAYLJ201902); 海南省自然科学基金项目资助 (818MS039)

作者简介: 严国银, 女, 硕士研究生 研究方向: 药物传递与生物治疗 * **通讯作者:** 李军, 男, 博士, 副教授 研究方向: 药物传递与生物治疗

续表 1

免疫共抑制受体	配体	表达点	机制与功能
CD244	信号淋巴细胞激活分子家族成员 2 (signaling lymphocyte activating molecule family members 2, SLAMF2)	NK 细胞、TCR- γ/δ + T 细胞	增强 NK 细胞介导的细胞毒性和侵袭能力,诱导 IFN- γ 分泌 ^[15]
T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T cell immunoreceptor with Ig and ITIM Domains ,TIGIT)	脊髓灰质炎病毒受体 (poliovirus receptor PVR/CD155)	活化的 T 细胞、调节性 T 细胞、NK 细胞	消除 CD226 信号传导,导致 Treg 细胞的基因表达和抑制功能增强 ^[16]
CD96	PVR	CD4 + T 细胞、CD8 + T 细胞、单核细胞、NK 细胞	介导 NK 细胞对 CD155 的内化和黏附作用,介导肿瘤的识别和杀伤作用 ^[17]
含免疫球蛋白和富含脯氨酸的受体 1 (immunoglobulin-containing and proline-rich receptor-1, IGPR-1)	B7-H5	幼稚 T 细胞、DC、单核细胞、B 细胞	具有双重免疫功能。在 TCR 信号传导存在下,抑制或增强 T 细胞增殖和细胞因子的产生 ^[18]
腺苷 A2A 受体	腺苷	基底神经节的中型棘状神经元、淋巴样细胞	介导肿瘤微环境中的原发性免疫抑制,降低肿瘤坏死因子水平,导致 CD8 + T 细胞浸润受损 ^[19]
CD200R	CD200	活化的 T 细胞、B 细胞	降低髓系细胞活性,降低免疫应答 ^[20]
G 蛋白偶联受体 65 (G protein-coupled receptor 65, GPR65)	-	NK 细胞	影响肿瘤微环境和肿瘤相关巨噬细胞的功能 ^[21]
抑制性白细胞免疫球蛋白样受体 (the leukocyte Ig-like receptor subfamily B, LILRB)	免疫球蛋白样转录因子 2 (IL12) 免疫球蛋白样转录因子 4 (IL14)	NK 细胞、T 细胞、B 细胞	抑制细胞毒性 T 细胞,诱导 T 细胞无能,调节骨髓细胞,促进调节 T 细胞 ^[22]
	v-set 免疫球蛋白域蛋白 4 (v-set immunoglobulin domain protein 4, VSIG4)	巨噬细胞	参与肿瘤相关巨噬细胞极化和 T 细胞活化的细胞因子,参与免疫细胞趋化因子的募集 ^[23]
脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域 (PVRIG)	PVR 相关蛋白 2 (PVRL2)	NK 细胞、T 细胞	抑制活化 T 细胞的核因子,抑制 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤细胞的反应强度 ^[24]
唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 (Siglecs)	唾液酸聚糖	单核细胞、中性粒细胞	通过蛋白酪氨酸磷酸酶、含 src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 (SHP 2) 的活化参与调节细胞内信号传导,抑制免疫细胞活化 ^[25]

表 2 免疫共刺激受体表达及免疫机制

免疫共抑制受体	配体	表达点	机制与功能
CD266	PVR	NK 细胞、活化的 CD4 + T 细胞	介导细胞黏附,神经分化并触发 NK 细胞效应器 ^[26]
肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4, TNFRSF4/OX40)	肿瘤坏死因子配体超家族成员 4 (TNFSF4)	调节性 T 细胞、NK 细胞、DC	上调 T 细胞的抗凋亡蛋白,以增强 T 细胞存活率,细胞因子产生,诱导 CD4 记忆 T 细胞扩增 ^[27]
TNFRSF5	TNFSF5	单核细胞、DC、巨噬细胞	激活 DC,增强抗原对 T 细胞的呈递,激活 T 细胞 ^[28]
CD28	CD80、CD86	CD4 T 细胞、CD8 T 细胞	在 T 细胞表面交联增强 Ca ²⁺ 、IFN- γ 的产生,促进 T 细胞增殖 ^[29]
TNFRSF18	TNFSF18	效应 T 淋巴细胞、NK 细胞、DC、巨噬细胞	增加 TCR 诱导的 T 细胞增殖和细胞因子的产生 ^[30]
TNFRSF7	TNFSF7	T 细胞、B 细胞、NK 细胞	通过核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 途径激活 CD8 T 细胞;诱导抗凋亡分子和细胞因子受体的上调 ^[31]
TNFRSF9/4-1BB	TNFSF9	T 细胞、NK 细胞、调节性 T 细胞	激活 NF- κ B,增加 TCR 的信号传导,放大 CD8 T 细胞的细胞毒性 ^[32]
诱导协同刺激分子 (inducible T-cell costimulatory, ICOS)	ICOSL	DC、巨噬细胞、B 细胞、T 细胞	促进效应 Th 细胞的分化并增强细胞因子的分泌 ^[33]
TNFRSF14/HVEM	TNFSF14	活化的 T 细胞、NK 细胞、未成熟的树突状细胞	介导 NF- κ B 信号传导,产生 IFN- γ ,导致 T 细胞活化、增殖 ^[34]
树突状细胞特异的胞间黏附分子-3 捕获非整合素 (DC-SIGN)	嗜乳脂蛋白 2 亚型 A1 (BTN2A1)	DC、胎盘巨噬细胞	介导 DC 黏附、迁移、炎症、激活原代 T 细胞,触发免疫应答 ^[35]
死亡受体 3 (death receptors, DR3)	肿瘤坏死因子配体超家族 15 (TNFSF15)	CD4 T 细胞、NK 细胞	激活 NF- κ B,与 IL-12 和 IL-18 协同作用来增加 IFN- γ 的产生,调节细胞凋亡 ^[36]

针对 ICs 疗法的工作机制大致可分为 3 类:一是增强 ICs 原本的免疫作用,这一类以重组蛋白质、单克隆抗体、核酸和工程细胞的形式存在;二是耗尽表达 ICs 免疫细胞受体,即一些 ICs 受体可以用作自身免疫疾病中致病性免疫细胞的生物标志物;三是联合使用 ICs 药物^[38]。根据 Drug bank 数据库统计显示(表 3 ~ 4),关于 ICs 药物研究主要是癌症、免疫排斥、类风湿性关节炎及病毒感染等免疫性疾病,目前获批临床的 ICs 主要集中在非小细胞肺癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤

中。主要研究的靶点还是 PD-1 与 PD-L1。在国内 2022 版的《CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南》中涉及了 11 个 ICs 抑制剂关于 18 个瘤种的治疗方案。尽管这些药物显著改善了许多癌症患者的预后,但也有研究表明,大部分患者对 ICs 阻断剂的反应仅限于特定类型小部分患者,对于 PD-1 与 PD-L1 的相关药物反应率很少超过 40%^[39]。同时由于大多数为单克隆抗体,药动学/药效学可能是高度可变的,其作用机制依赖于与动态免疫系统的接触。抗体治疗还需要高剂量

和有创给药。具有免疫原性,不稳定、不易储存和运输等缺点^[40]。所以除了免疫单药之外,为提高免疫治疗的疗效,免疫联合治疗策略也在不断丰富。包括免疫联合抗血管生成、双免疫联合治疗等。

表 3 已批准上市以 ICs 为靶点类药物

靶点	药物名称(商品名)	获批时间/年	药物状态	适应证
PD-L1	Atezolizuma(Tecentriq)	2016	mAb	血液系统恶性肿瘤、实体瘤
	Avelumab(Bavencio)	2017	mAb	转移性默克尔细胞癌
	Durvalumab(Imfinzi)	2017	mAb	局部晚期或转移性尿路上皮癌、小细胞肺癌
	Sugemalimab(Cejemly)	2021	mAb	非鳞状非小细胞肺癌
	Envafohimab	2021	mAb	不可切除或转移性微卫星高度不稳定或错配修复缺陷型成人晚期实体瘤
PD-1	Nivolumab(Opdivo)	2014	mAb	不可切除或转移性黑色素瘤及辅助治疗
	Pembrolizumab(Keytruda)	2014	mAb	转移性黑色素瘤
	Cemiplimab(Libtayo)	2018	mAb	转移性皮肤鳞状细胞癌、宫颈癌
	Dostarlimab(Jemperli)	2021	mAb	治疗错配修复缺陷子宫内腺癌
	Cemiplimab-RWLC(LIBTAYO)	2022	mAb	与铂类化疗联合用于晚期非小细胞肺癌(成人患者)
	Toripalimab	2018	mAb	既往全身治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤
	Sintilimab	2018	mAb	经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
	Camrelizumab(AiRuiKa)	2019	mAb	治疗复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
	Tislelizumab	2019	mAb	经系统治疗后不可切除、复发性局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌
	Prolgolimab(Forteca)	2020	mAb	无法手术切除的或转移性黑色素瘤
	Penpulimab	2021	mAb	经典霍奇金淋巴瘤
	Zimberelimab	2021	mAb	治疗复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤
	Serplulimab	2022	mAb	治疗晚期不可切除或转移性微卫星不稳定性高实体瘤(成人患者)
	Retifanlimab-dlwr(Zynyz)	2023	mAb	治疗患有转移性或复发性局部晚期默克尔细胞癌的成人患者
	Toripalimab-tpzi(LOqtorzi)	2023	mAb	复发或转移性鼻咽癌含铂治疗后的二线及以上治疗、联用顺铂/吉西他滨 一线治疗晚期复发或转移性鼻咽癌
PD-1、LAG-3	Nivolumab/Relatlimab	2022	mAb	转移性黑色素瘤
CTLA-4	Ipilimumab(Yervoy)	2011	mAb	转移性或不可切除的黑色素瘤
	Tremelimumab(Imjudo)	2022	mAb	肝细胞癌、非小细胞肺癌
CD80、CD86	Abatacept(Orencia)	2021	可溶性融合蛋白	成人中至重度活动性类风湿关节炎和活性性银屑病关节炎
	Belatacept(Nulojix)	2011	可溶性融合蛋白	预防器官排斥反应
CD86	Antithymocyte immunoglobulin(rabbit)	1998	抗胸腺细胞免疫球蛋白	预防肾移植排斥反应
HVEM	Etanercept(Enbrel, Eticovo)	2020	融合蛋白	成人中度至重度活动性类风湿关节炎
LAG-3	Relatlimab	2022	mAb	治疗 12 岁或以上患有不可切除或转移性黑色素瘤的成人和儿童患者
腺苷 A2A 受体	Regadenoson(Lexiscan)	2008	小分子化合物	用于心肌灌注成像
	Defibrotide(Defitelio)	2016	多肽	抗动脉粥样硬化
	Theophylline(Elixophyllin)	2003	小分子化合物	慢性哮喘
	Mefloquine(Mefloquine)	1989	小分子化合物	预防和治疗由恶性疟原虫和间日疟原虫引起的疟疾
	Adenosine(Adenocard)	1989	小分子化合物	室上性心动过速
	Lamotrigine(Lamictal)	1994	小分子化合物	癫痫、双相 I 型障碍情绪稳定剂
	Istradefylline(Nourianz)	2013	小分子化合物	帕金森
Adenosine	Artemimol	2011	小分子化合物	单纯的恶性疟原虫感染

注:以上数据根据 Drug bank 统计,截至 2023 年 12 月。

2.2 ICs 药物不良反应与防治

虽然抑制检查点受体可增强细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤免疫活性,但这些药物也可能会增加自身免疫反应。包括 ICs 相关的肺炎、ICs 相关内分泌疾病、ICs 相关心脏毒性及 ICs 相关的其他疾病^[41]。免疫相关不良事件(immune-related adverse reactions, irAEs)一般是器官特异性的,而不是同时涉及患者的多个器官,毒性发作经常延迟。联合用药也会增加 irAEs 的发生率、严重程度。irAEs 的频率还取决于所使用的药物、暴露时间和给药剂量、患者的内在危险因素。由于该反应的迟发性可能会对患者造成永久性损害,irAEs 在辅助治疗中具有挑战性。对于 irAEs 的治疗应参考特定毒性的专门指南,尤其是重度和一些难治性 irAEs。除少数例外情况外,应继续密切监测 1 级毒性,而 2 级毒性需要停药,对于高级别毒性,应永久停药^[42]。随着 ICs 的使用越来越普遍,一些少见的 irAEs 的数量也会增加,因此怀疑和鉴别诊断对

于治疗和量身定制的管理策略至关重要^[43]。

3 ICs 在疾病中的研究

ICs 是维持自我耐受和进行抗原特异性免疫反应的关键调控机制。对免疫反应进行调节,可以有效清除侵入的病原体,同时保持对自身抗原的耐受性。现在 ICs 已经被广泛探索治疗自身免疫性疾病和各种形式的癌症中。

3.1 ICs 在癌症中的研究

目前,关于 ICs 的药物研究在癌症的治疗还是最多的。与传统的单纯化疗或放疗严重的不良反应相比,ICs 治疗具有选择性好、长效、患者耐受性好的优点^[43]。近年来,癌症疫苗、过继细胞转移方案、ICs 治疗在几种癌症的临床治疗中都显示出不同程度的成功。ICs 及它们的配体在肿瘤微环境中上调,可以负向调节 T 细胞参与针对特定抗原的生理免疫反应的激活途径,使 ICs 治疗具有相应的靶向性^[44]。如对于

表 4 以 ICs 为靶点药物临床研究数据

靶点	药物名称	研究进展	药物状态	适应证
PD-L1	Envafohimab	Ⅲ期	mAb	非小细胞肺癌
	Cosibelimab	Ⅲ期	mAb	转移性非鳞状非小细胞肺癌
	CA-170	I期	小分子化合物	晚期实体瘤
	Anti-OX40 antibody BMS 986178	Ⅱ期	大环肽	小淋巴细胞淋巴瘤
PD-1	CT-011	Ⅱ期	mAb	弥漫大细胞弥漫/淋巴瘤
	Spartalizumab	Ⅲ期	mAb	复发或转移性鼻咽癌
	Camrelizumab	Ⅳ期	mAb	呼吸道肿瘤、胸部肿瘤
	Sintilimab	Ⅳ期	mAb	胃腺癌、已经手术切除的肢端黑色素瘤
	Tislelizumab	Ⅳ期	mAb	B 细胞恶性肿瘤
	Toripalimab	Ⅲ期	mAb	复发或转移性鼻咽癌
	Retifanlimab	Ⅲ期	mAb	转移性非小细胞肺癌、胰腺腺癌
	AMP-224	I期	mAb	结直肠癌
	MED10680	Ⅱ期	mAb	肾癌、选择性恶性肿瘤
	Budigalimab	Ⅱ期	mAb	胰腺癌、艾滋病、肝癌
	Geptanolimab	Ⅱ期	mAb	肺泡软部分肉瘤、宫颈癌
	Tremelimumab	Ⅲ期	mAb	间皮瘤、肝细胞癌、恶性黑色素瘤
CTLA-4				
CD86	Bryostatin 1	Ⅱ期	小分子化合物	艾滋病感染、阿尔茨海默病
CD80	Galiximab	Ⅲ期	嵌合单克隆抗体	恶性淋巴瘤
CD276	Omburtamab	Ⅲ期	mAb	放射免疫治疗神经母细胞瘤
Galectin-9	(R)-1-Para-nitro-phenyl-2-azido-ethanol	调查研究	小分子化合物	暂无数据
IDO	Medical Cannabis	Ⅳ期	小分子化合物	在慢性疼痛、癫痫、化疗引起的恶心和呕吐的治疗
	Nabiximols	Ⅳ期	小分子化合物	多发性硬化症
CEACAM1	TechneitiumTc-99 ^m arcitumomab	调查研究	mAb	用于结直肠肿瘤的成像
PVR	Myristic acid	调查研究	小分子化合物	暂无数据
	Sphingosine	I期	小分子化合物	胰腺恶性肿瘤
CD40L	Ruplizumab	Ⅱ期	mAb	狼疮性肾炎、移植排斥
CD40	Lucatumumab	Ⅱ期	拮抗剂抗体	多发性骨髓瘤
	Dacetuzumab	Ⅱ期	mAb	多发性骨髓瘤、白血病
CD276	Omburtamab	Ⅲ期	mAb	结缔组织增生小圆细胞瘤、恶性腹膜肿瘤
CD70	Cusatuzumab	Ⅱ期	mAb	血液系统恶性肿瘤、急性髓系白血病
4-1BBL	Urelumab	Ⅱ期	mAb	黑色素瘤、胰腺恶性肿瘤
Adenosine A2A receptor	Binodenoson	Ⅲ期	小分子化合物	冠状动脉疾病
	Atl146e	Ⅲ期	小分子化合物	冠状动脉疾病
	Apadenoson	Ⅲ期	小分子化合物	心血管疾病
	Theobromine	Ⅲ期	小分子化合物	急性气管支气肺炎
	Enprofylline	Ⅲ期	小分子化合物	哮喘、慢性阻塞性肺病
	Doxofylline	Ⅳ期	小分子化合物	哮喘
	8-Chlorotheophylline	调查研究	小分子化合物	预防和治疗晕动病的恶心、呕吐或眩晕
	KW-6356	Ⅱ期	小分子化合物	帕金森
TNFRSF5	Lucatumumab	I期	mAb	淋巴瘤
TNFRSF9	Dacetuzumab	Ⅱ期	mAb	弥漫大 B 细胞淋巴瘤
	Urelumab	Ⅱ期	mAb	膀胱癌、黑色素瘤

注：以上数据根据 Drug bank 统计，截至 2023 年 12 月。

恶性癌症的治疗，其中效果明显的是目前上市的 PD-1、CTLA-4 两类 ICs 阻断剂，它们可有效针对一些实体瘤如黑色素瘤的治疗。通过蛋白激酶 B 和细胞外调节蛋白激酶等信号通路诱导效应 T 细胞凋亡，恢复抗肿瘤免疫，逆转免疫逃逸，促进肿瘤细胞死亡^[45]。除了已上市的关于 CTLA-4、PD-1 与 PD-L1 的抗体，还有许多的其他靶点的抗体在研究中。同时许多临床前模型和临床试验也正在评估 ICs 作为单一或联合疗法治疗各种恶性肿瘤的疗效。越来越多的联合治疗在提高治疗疗效的同时，也可能加重 irAEs^[46]。

3.2 ICs 在病毒感染性疾病中的研究

除了癌症的免疫监视外，免疫系统的主要功能是防御感

染因子，如病毒、细菌和真菌等。在慢性病毒感染中，病毒通过免疫系统逃避消除，并通过调节或调节宿主免疫反应建立持续感染^[47]。病毒特异性 CD8⁺ T 细胞在感染初期部分抑制艾滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的复制，随着病毒抗原水平的持续升高，HIV 特异性 T 细胞逐渐耗尽，失去有效杀死被感染细胞的能力。HIV 感染期间强烈的促炎免疫激活以及感染期间 T 细胞亚群失衡都导致了 T 细胞的衰竭^[48]。有效的 HIV 疗法需在抗逆转录病毒疗法 (anti-retroviral therapy, ART) 期间诱导功能性 CD8⁺ T 细胞并清除潜伏的病毒。有研究表明，通过 PD-1 和 CTLA-4 等共抑制性分子可作为低水平 HIV/猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 的辅助治疗，通过抑制 PD-1 和 CTLA-4 信号通路，增强 CD8⁺ T 细胞的活性，从而清除病毒。在慢性病毒感染中，病毒通过免疫系统逃避消除，并通过调节或调节宿主免疫反应建立持续感染^[47]。病毒特异性 CD8⁺ T 细胞在感染初期部分抑制艾滋病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的复制，随着病毒抗原水平的持续升高，HIV 特异性 T 细胞逐渐耗尽，失去有效杀死被感染细胞的能力。HIV 感染期间强烈的促炎免疫激活以及感染期间 T 细胞亚群失衡都导致了 T 细胞的衰竭^[48]。有效的 HIV 疗法需在抗逆转录病毒疗法 (anti-retroviral therapy, ART) 期间诱导功能性 CD8⁺ T 细胞并清除潜伏的病毒。有研究表明，通过 PD-1 和 CTLA-4 等共抑制性分子可作为低水平 HIV/猴免疫缺陷病毒 (simian immunodeficiency virus, SIV) 的辅助治疗，通过抑制 PD-1 和 CTLA-4 信号通路，增强 CD8⁺ T 细胞的活性，从而清除病毒。

ciency virus, SIV)病毒复制的生物标志物,促进潜伏感染和破坏 HIV 特异性 T 细胞的细胞毒性功能^[49]。PD-1/PD-L1 通路阻断可恢复 HIV 特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞功能,提示该通路在持续的病毒感染中起作用。与 PD-1 相似,有研究发现 CTLA-4 在驱使 HIV 特异性 T 细胞衰竭方面发挥重要作用^[50]。但单独使用 ICs 阻断剂并不能显著提高 T 细胞反应。ICs 可以作为潜在的协同治疗艾滋病病毒的联合药物,可以将 HIV 疫苗与 ICs 结合起来可以提高 CD8⁺ T 细胞在其他感染的功能,对于治疗 HIV 是一种有效的策略,但只是局限于体外实验,对于应用至临床实践中还需更加深入地探索研究。在病毒感染中实现成功的免疫治疗,需解决病毒特异性免疫反应被大量的抗原病毒载量强烈抑制或沉默的问题^[47]。

3.3 ICs 在妊娠并发症中的研究

妊娠具有主动免疫耐受的模式。在妊娠的胚胎着床、胎盘、胎儿发育及分娩等多个阶段需要不同的免疫环境^[51]。母体-胎儿耐受性建立不足会导致早期妊娠失败,例如反复妊娠流产,妊娠中晚期的并发症,如早产和子痫前期,严重危害母婴健康^[52]。通过促进母胎耐受性和胎儿发育,在整个妊娠期间存在 Treg 细胞。Treg 群体是异质的,它表达不同的 ICs 分子,有利于免疫抑制功能^[53]。这些分子的缺失或失调可能会干扰母体与胎儿之间的免疫平衡,进而导致妊娠丢失或其他妊娠并发症的发生。CTLA-4, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT 和 HLA-G 的 ICs 在母体免疫应答中的参与和作用已通过动物实验证明对于先兆子痫、Treg 缺乏和病理性妊娠是潜在的治疗靶点,这些 ICs 通路在母胎耐受建立和维持中发挥积极作用,促进正常妊娠。同时抗 CTLA-4 (ipilimumab)、抗 PD-1 药物 (Nivolumab、Pembrolizumab 和 Cemiplimab) 和抗 PD-L1 药物 (Atezolizumab、Avelumab、和 Durvalumab) 不仅已被批准用于多种固体和血液系统的恶性肿瘤,同时它们还参与母体与胎儿免疫中,调节母体与胎儿蜕膜免疫和血管重塑。多种负共刺激分子及其配体的表达在母体-胎儿界面也具有阶段变化,并且它们的异常表达与多种妊娠相关疾病有关^[22,54]。在妊娠并发症的免疫治疗策略中,ICs 的上调可能起作用。但生殖免疫学领域对 ICs 负调节因子的研究还十分缺乏,亟待开展。

4 结 语

现在大部分关于 ICs 的药物研究都集中于癌症、自身免疫性疾病、病毒感染等疾病。单一药物的疗效并不显著,为提高 ICs 的治疗疗效,许多临床前模型和临床试验也正在评估 ICs 作为联合疗法治疗各种恶性肿瘤的疗效。这些策略包括针对多种 ICs 的联合治疗,包括 PD-1、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3,这些 ICs 通常在免疫细胞上共同表达;联合用药如多种 ICs 抑制剂/激活剂;联合细胞毒性药物、抗癌疫苗、细胞因子、常规化疗药物、放疗等。基于 ICs 对于癌症、病毒感染等疾病的治疗仍有很长的路,但如何选择最合适的检查点抑制剂或激活特定的肿瘤类型、优化组合治疗、寻找新的有效的 ICs,开发新靶点 ICs 药物,提高治疗率,扩大临床适应证、

irAEs 的防治仍然是目前面临的问题。为提高下一代靶向 ICs 药物的疗效,有必要拓宽我们对 ICs 所触发的信号传导和分子途径的理解,探索更多的 ICs 联合治疗方式同时还应对 ICs 的反应/耐药性的复杂性进行更深入的了解,对可能产生的 irAEs 及时地进行预防、评估、治疗、监测。

REFERENCES

- [1] JIANG X J, WANG J, DENG X Y, *et al.* Immunotherapy targeted to immune checkpoint: a revolutionary breakthrough in cancer therapy[J]. *Prog Biochem Biophys* (生物化学与生物物理进展), 2018, 45(11):1178-1186.
- [2] ROWSHANRAVAN B, HALLIDAY N, SANSOM D M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):58-67.
- [3] PATSOUKIS N, WANG Q, STRAUSS L, *et al.* Revisiting the PD-1 pathway[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(38): eabd2712. DOI: 10.1126/sciadv. abd2712.
- [4] KANCHAN R K, KHAN P, NASSER M W, *et al.* To kill a cancer: targeting the immune inhibitory checkpoint molecule, B7-H3[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188783. DOI: 10.1016/j. bbcan. 2022. 188783.
- [5] WANG J Y, WANG W P. B7-H4, a promising target for immunotherapy[J]. *Cell Immunol*, 2020, 347: 104008. DOI: 10.1016/j. cellimm. 2019. 104008.
- [6] NING Z, LIU K, XIONG H. Roles of BTLA in immunity and immune disorders[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:654960. DOI: 10.3389/fimmu. 2021. 654960.
- [7] PIOTROWSKA M, SPODZIEJA M, KUNCEWICZ K, *et al.* CD160 protein as a new therapeutic target in a battle against autoimmune, infectious and lifestyle diseases. analysis of the structure, interactions and functions[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 224:113694. DOI: 10.1016/j. ejmech. 2021. 113694.
- [8] HU S, LIU X, LI T, *et al.* LAG3 (CD223) and autoimmunity: emerging evidence[J]. *J Autoimmun*, 2020, 112:102504. DOI: 10.1016/j. jaut. 2020. 102504.
- [9] ZHAO L, CHENG S, FAN L, *et al.* TIM-3: An update on immunotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107933. DOI: 10.1016/j. intimp. 2021. 107933.
- [10] FUJIWARA Y, KATO S, NESLINE M K, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102461. DOI: 10.1016/j. ctrv. 2022. 102461.
- [11] PENG X, ZHAO Z, BAI L, *et al.* Targeting indoleamine dioxygenase and tryptophan dioxygenase in cancer immunotherapy: clinical progress and challenges[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:2639-2657.
- [12] YUAN L, TATINENI J, MAHONEY K M, *et al.* VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3):209-227.
- [13] TSUGAWA N, YAMADA D, WATABE T, *et al.* CEACAM1 specifically suppresses B cell receptor signaling-mediated activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 535:99-105.
- [14] ZHAO H, MA J, YAN Z, *et al.* CD47 as a promising therapeutic target in oncology[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:757480. DOI: 10.3389/fimmu. 2022. 757480.
- [15] SUN L, GANG X, LI Z, *et al.* Advances in understanding the roles of CD244 (SLAMF4) in immune regulation and associated diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648182. DOI: 10.3389/fimmu. 2021. 648182.
- [16] ANNESE T, TAMMA R, RIBATTI D. Update in TIGIT immune-checkpoint role in cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:871085. DOI: 10.3389/fonc. 2022. 871085.
- [17] CHIANG E Y, de ALMEIDA P E, de ALMEIDA NAGATA D E,

- et al.* CD96 functions as a co-stimulatory receptor to enhance CD8⁺ T cell activation and effector responses[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(6):891-902.
- [18] CHENG H, BORCZUK A, JANAKIRAM M, *et al.* Wide expression and significance of alternative immune checkpoint molecules, B7x and HHLA2, in PD-L1-negative human lung cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8):1954-1964.
 - [19] YU F, ZHU C, XIE Q, *et al.* Adenosine A_{2A} receptor antagonists for cancer immunotherapy[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(21):12196-12212.
 - [20] KOTWICA-MOJZYCH K, JODŁOWSKA-JEDRYCH B, MOJZYCH M. CD200/CD200R Interactions and their importance in immunoregulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1602. DOI: 10.3390/ijms22041602.
 - [21] BARBARA Cipriani, DAVID MILLER, ALAN NAYLOR, *et al.* Inhibition of GPR65 counteracts low pH induced immunosuppressive polarization of macrophages: *In vitro* and *in vivo* characterization of potent, selective and orally bioavailable small molecule GPR65 antagonists[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(12):2162.
 - [22] CAROSELLA E D, GREGORI S, TRONIK-LE ROUX D. HLA-G/LILRBs: a cancer immunotherapy challenge[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(5):389-392.
 - [23] JUNG K, JEON Y K, JEONG D H, *et al.* VSIG4-expressing tumor-associated macrophages impair anti-tumor immunity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 628:18-24.
 - [24] ZENG T, CAO Y, XU F, *et al.* The CD112R/CD112 axis: a breakthrough in cancer immunotherapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1):285. DOI: 10.1186/s13046-021-02053-y.
 - [25] STANCZAK M A, LÄUBLI H. Siglec receptors as new immune checkpoints in cancer[J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 90:101112. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101112.
 - [26] LOZANO E, JOLLER N, CAO Y, *et al.* The CD226/CD155 interaction regulates the proinflammatory (Th1/Th17)/anti-inflammatory (Th2) balance in humans[J]. *J Immunol*, 2013, 191(7):3673-3680.
 - [27] DENG J, ZHAO S, ZHANG X, *et al.* OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer[J]. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12:7347-7353.
 - [28] RICHARDS D M, SEFRIN J P, GIEFFERS C, *et al.* Concepts for agonistic targeting of CD40 in immuno-oncology[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16(2):377-387.
 - [29] MOLON B, LIBONI C, VIOLA A. CD28 and chemokine receptors: signalling amplifiers at the immunological synapse [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 938004. DOI: 10.3389/fimmu.2022.938004.
 - [30] TIAN J, ZHANG B, RUI K, *et al.* The role of GITR/GITRL interaction in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 588682. DOI: 10.3389/fimmu.2020.588682.
 - [31] MUTH S, KLARIC A, SCHILD H, *et al.* CD27 expression on Treg cells limits immune responses against tumors[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(3):439-449.
 - [32] STOLL A, BRUNS H, VÖLKL S, *et al.* CD137 (4-1BB) stimulation leads to metabolic and functional reprogramming of human monocytes/macrophages enhancing their tumoricidal activity[J]. *Leukemia*, 2021, 35(12):3482-3496.
 - [33] ARAGONESES-FENOLL L, MONTES-CASADO M, OJEDA G, *et al.* Role of endocytosis and trans-endocytosis in ICOS costimulator-induced downmodulation of the ICOS Ligand[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(5):867-884.
 - [34] SKEATE J G, OTSMAA M E, PRINS R, *et al.* TNFSF14: LIGHTing the way for effective cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:922. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00922.
 - [35] HU B, WANG Z, ZENG H, *et al.* Blockade of DC-SIGN⁺ tumor-associated macrophages reactivates antitumor immunity and improves immunotherapy in muscle-invasive bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8):1707-1719.
 - [36] YU Y, JIANG P, SUN P, *et al.* Analysis of therapeutic potential of preclinical models based on DR3/TL1A pathway modulation (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1):693. DOI: 10.3892/etm.2021.10125.
 - [37] LIANG F, ZHANG S, WANG Q, *et al.* Clinical benefit of immune checkpoint inhibitors approved by US Food and Drug Administration [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):823. DOI: 10.1186/s12885-020-07313-2.
 - [38] ZHAI Y, MOOSAVI R, CHEN M. Immune checkpoints, a novel class of therapeutic targets for autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 645699. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645699.
 - [39] SHARMA P, ALLISON J P. Dissecting the mechanisms of immune checkpoint therapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2):75-76.
 - [40] JOSIAH T, RYMAN, BERND MEIBOHM. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies [J]. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*, 2017, 6:576-588.
 - [41] ZHANG X, HUANG L, ZHANG C, *et al.* Safety study and prevention of adverse reactions of immune checkpoint inhibitors[J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2022, 57(21):1855-1859.
 - [42] de MIGUEL M, CALVO E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3):326-333.
 - [43] RASCHI E, GATTI M, GELSOMINO F, *et al.* Lessons to be learnt from real-world studies on immune-related adverse events with checkpoint inhibitors: a clinical perspective from pharmacovigilance[J]. *Target Oncol*, 2020, 15(4):449-466.
 - [44] HARGADON K M. Tumor microenvironmental influences on dendritic cell and T cell function: a focus on clinically relevant immunologic and metabolic checkpoints [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1):374-411.
 - [45] VAFAEI S, ZEKIY A O, KHANAMIR R A, *et al.* Combination therapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs); a new frontier [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1):2. DOI: 10.1186/s12935-021-02407-8.
 - [46] NAGASAKA M, ALHASAN R S, CROSBY M, *et al.* Toxicities associated with checkpoint inhibitor immune therapy: The Karmans Cancer Center experience[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(Suppl 15):e14575. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14575.
 - [47] CAI H, LIU G, ZHONG J, *et al.* Immune checkpoints in viral infections[J]. *Viruses*, 2020, 12(9):1051. DOI: 10.3390/v12091051.
 - [48] CASTELLI V, PALOMBA E, BOZZI G, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in people living with HIV/AIDS: facts and controversies [J]. *Cells*, 2021, 10(9):2227. DOI: 10.3390/cells10092227.
 - [49] GUBSER C, CHIU C, LEWIN S R, *et al.* Immune checkpoint blockade in HIV [J]. *EBioMedicine*, 2022, 76:103840. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103840.
 - [50] SUN Y, XUE J. Expression profile and biological role of immune checkpoints in disease progression of HIV/SIV infection[J]. *Viruses*, 2022, 14(3):581. DOI: 10.3390/v14030581.
 - [51] MOR G, ALDO P, ALVERO A B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(8):469-482.
 - [52] ZHAO S J, MUYAYALO K P, LUO J, *et al.* Next generation of immune checkpoint molecules in maternal-fetal immunity[J]. *Immunol Rev*, 2022, 308(1):40-54.
 - [53] MIKO E, MEGGYES M, DOBA K, *et al.* Immune checkpoint molecules in reproductive immunology [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:846. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00846.
 - [54] ZHANG Y H, SUN H X. Immune checkpoint molecules in pregnancy: focus on regulatory T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(2):160-169. (收稿日期:2023-10-26)