

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.001

· 专家论坛 ·

限制免疫检查点阻断疗效的关键因素及联合抗肿瘤对策的研究进展

胡淼, 刘秋燕(海军军医大学免疫学教研室暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 免疫检查点阻断(ICB)治疗, 尤其是PD-1/PD-L1和CTLA-4阻断性抗体, 在晚期恶性肿瘤治疗上取得了令人瞩目的成绩, 美国FDA已经批准该疗法应用于包括黑色素瘤、肾癌、小细胞肺癌以及所有微卫星不稳定的晚期肿瘤患者的临床治疗。然而, 随着近年来临床前试验和临床实践的不断拓展和深入, 该疗法的局限性也逐步显现。例如即使在反应性良好的肿瘤类型中, 临床治疗的有效率仅维持在20%~30%, 甚至还出现了一些治疗后促进肿瘤的进展和转移的病例。因此, 是什么因素决定或者限制了ICB疗法的有效性? 什么类型的肿瘤患者才能从中受益? 哪个(或哪些)生物标志物可用于受益患者的筛选、治疗效果的评价及预后的判断? 上述问题的阐明对该领域的研究将产生极大的推动作用。本文从ICB抗肿瘤机制出发, 重点讨论制约ICB疗效的关键因素以及当前与ICB联合抗肿瘤研究的进展, 旨在梳理哪些生物标志物可以用于ICB治疗的伴随诊断以及未来ICB联合治疗的应用前景, 以期ICB抗肿瘤的精准医学研究提供参考。

[关键词] 恶性肿瘤; 免疫检查点; 伴随诊断; 生物标记物; 联合治疗

[中图分类号] R392.12; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-0933-08

Key factors limiting the efficacy of immune-checkpoint blockade and research progress on combined anti-tumor strategies

HU Miao, LIU Qiuyan (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Immune-checkpoint blockade (ICB) therapy, especially PD-1/PD-L1 and CTLA-4 blocking antibodies, has achieved surprising curative effects in advanced cancer patients. The US FDA has approved ICB treatment for melanoma, small cell lung carcinoma, kidney carcinoma, and all solid tumors with microsatellite instability. However, with the expansion and deepening of pre-clinical trials and clinical applications in recent years, the limitations of ICB immunotherapy have gradually emerged. For example, even in well-responded tumor types, the effective rate of ICB therapy is only 20%-30%, and there are even cases with tumor progression and metastasis. Therefore, what factors determine or limit the effectiveness of ICB therapy? What kind of patients can benefit from it? Which biomarkers can be used for screening beneficiary patients, evaluating therapeutic outcomes and prognosis? The clarification of above issues will greatly promote the research in this field. In this review, based on the anti-tumor mechanism of ICB, we discuss the recent progress in this field, with an emphasis on the key factors restricting the efficacy of ICB treatment and the current combined therapeutic strategies with ICB, aiming to reveal which biomarkers can be used in the concomitant diagnosis of ICB therapy and the future application perspective of ICB combined therapies, to provide reference for the precision medicine of ICB anti-tumor therapy.

[Keywords] advanced tumor; immune checkpoint; concomitant diagnosis; biomarker; combined therapies

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 933-940. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.001]



刘秋燕 免疫学博士, 美国哈佛大学医学院访问学者, 博士生导师, 海军军医大学免疫教研室暨医学免疫学国家重点实验室教授。主要从事肿瘤转移相关的新型免疫细胞亚群和关键分子的发现、鉴定、作用机制及逆转靶点的研究。作为项目负责人承担国家自然科学基金面上项目、科技部重大研发计划子课题等多项。研究成果在 *Cell*、*Cancer Cell*、*Oncoimmunology*、*J Immunol* 等SCI收录杂志发表论文30余篇。作为核心成员获得首届全国创新争先奖牌。

抑制负向免疫调节机制的抗肿瘤疗法即当前的免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)治疗获得了2018年的诺贝尔生理学或医学奖,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31770966, 31570869)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31770966, 31570869)

[作者简介] 胡淼(1997-), 男, 临床医学八年制本科生, 主要从事肿瘤免疫治疗及机制的研究, E-mail: nmuhumiao@foxmail.com

[通信作者] 刘秋燕(LIU Qiuyan, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫逃逸分子、细胞机制及靶向抗肿瘤的研究, E-mail: liuqy@immunol.org

为该领域的研究奠定了良好的基础。免疫检查点通常是一类免疫抑制性分子,通过配体-受体结合方式调控免疫应答的强度或广度,避免过度应答引起机体的损伤和破坏,是正常机体负反馈调节机制之一。但在肿瘤的发生和进展过程中,免疫检查点却成为诱导肿瘤免疫耐受的主要原因,导致机体抗肿瘤免疫应答的效应低下。因此,ICB成为了肿瘤治疗的新方向。但随着研究的进展,ICB疗法的局限性也逐步显现,本文拟从ICB抗肿瘤机制出发,重点阐述制约ICB疗效的关键因素以及当前与ICB联合抗肿瘤的研究进展。

1 ICB抗肿瘤效应机制

当前临床ICB治疗中最为人所熟知的靶分子是CTLA-4和PD-1/PD-L1,不同类型的免疫检查点其免疫调控的机制亦不相同。CTLA-4诱导性高表达于活化的T细胞表面,其胞质区含有免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),与CD28分子竞争性结合表达在抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)表面的共刺激分子B7(CD80/86)。CTLA-4与B7分子结合的亲和力显著高于CD28与B7的结合,而且CTLA-4与B7结合后向活化的T细胞传递抑制信号,进而下调或终止T细胞的活化。该负向调控机制是正常机体免疫细胞应答的自稳机制,即防止T细胞过度活化引起的自身损害(过敏、自身免疫病等)的发生。但在抗肿瘤免疫应答中,该保护机制却限制了效应活化T细胞的抗肿瘤能力,因此可采用中和性抗体或特异性抑制剂阻断CTLA-4与B7的结合,从而解除T细胞的抑制信号,恢复其抗肿瘤免疫应答能力^[1]。PD-1组成性表达在T细胞表面,其配体PD-L1/PD-L2在APC和部分肿瘤细胞表面均有表达。PD-L1/PD-L2与PD-1结合后能够诱导T细胞衰竭,抑制IFN- γ 和IL-2的分泌,因此使用中和性抗体或抑制剂阻断PD-1和PD-L1/PD-L2的结合,能够防止T细胞的衰竭和功能丧失^[2-3]。免疫检查点除了上述的CTLA-4和PD-1/PD-L1,还有TIM-3^[4-5]、LAG-3^[6]、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoglobulin and ITIM domain protein, TIGIT)^[7]、T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制剂(V-domain immunoglobulin-containing suppressor of T cell activation, VISTA)^[8]等也受到广泛关注,相关的一些临床前和临床实验亦在进行中。

2 影响ICB疗效的关键因素

尽管CTLA-4和PD-1/PD-L1阻断治疗的抗肿瘤机

制不尽相同,但其目标和效果一致,均为解除效应T细胞的抑制使之功能正常进而发挥抗肿瘤效应。众所周知,效应T细胞是机体抗肿瘤免疫应答的主力军,激发机体效应T细胞的抗肿瘤应答效应是个复杂的、系统性工程,其中包括几个关键因素:肿瘤抗原基因的突变(肿瘤新抗原);APC尤其是DC和巨噬细胞的表型和功能;活化的效应T细胞迁移和存活,即浸润到肿瘤组织中并能克隆增殖的能力;抑制性免疫受体的表达;肿瘤免疫抑制微环境和代谢微环境对效应T细胞分化和功能影响等。因此,本文将从上述几个方面总结影响ICB疗法有效性的因素。

2.1 肿瘤抗原相关因素

2.1.1 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB) 肿瘤新抗原(neo-antigen)或肿瘤特异性抗原(tumor specific antigens, TSAs)是激发机体特异性抗肿瘤免疫应答的始动力,TSAs的缺失是制约机体激发有效的特异性抗肿瘤免疫应答的瓶颈。不同类型的肿瘤患者对PD-1/PD-L1抗体阻断治疗的反应迥异,有研究^[9]统计分析了包括肝癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌、胶质瘤等27种不同类型肿瘤患者的TMB,将其与患者PD-1/PD-L1抗体阻断治疗的客观反应率进行了相关性分析,结果发现肿瘤患者的TMB越多,抗体阻断治疗的效果越好,二者呈显著正相关。该结果也解释了临床治疗中黑色素瘤^[10]、非小细胞肺癌^[11-12]和尿路上皮癌^[13]等类型的肿瘤患者TMB高ICB治疗效果好,而肝癌、结肠癌、胰腺癌及乳腺癌患者TMB低则对ICB治疗不敏感的现象。

2.1.2 微卫星不稳定(MSI)、错配修复缺失和移码突变 MSI是指来自重复DNA区的核苷酸的自发缺失或获得,通常用于胃肠道、子宫内膜以及结肠直肠癌的表型诊断^[14]。有研究^[15]选择19种肿瘤检测了5 930个肿瘤外显子组,发现肿瘤组织错配修复缺失(mismatch-repair deficient, MMRd)越高、微卫星越不稳定的患者对PD-1/PD-L1阻断治疗的效果越好。最新研究^[16]发现,即使MMRd的肿瘤患者亦有近一半的患者对ICB治疗不敏感,究其原因,部分与MSI的程度和由此产生的插入-缺失突变负荷的累积相关。同样,来自19个肿瘤类型超过5 000例肿瘤组织标本的研究^[17]也发现,肿瘤组织移码突变(frame-shift indel)越多,肿瘤患者对PD-1/PD-L1阻断治疗的反应性越好。因此,2017年美国FDA将所有MSI的肿瘤患者一并纳入ICB阻断治疗范畴,这也是首个按肿瘤组织特性而非肿瘤类型纳入治疗范畴的案例。

2.1.3 肿瘤细胞PD-L1的表达 PD-L1不仅表达在APC,还表达在多种肿瘤细胞表面。来自胃癌、黑色

素瘤、卵巢癌等的大量实验数据和临床研究表明, APC和肿瘤细胞表面PD-L1的表达量与肿瘤患者PD-1/PD-L1阻断治疗的有效率呈显著正相关。进一步在黑色素瘤中的研究^[18]发现, PD-L1在肿瘤中的分布并不是随机的, 更加趋向于聚集在IFN- γ ⁺ T细胞周围, 在PD-L1⁺肿瘤中PD-L1的表达量与PD-1/PD-L1阻断治疗的有效率呈正相关。此外, 肿瘤微环境中的巨噬细胞和DC等APC表达的PD-L1与临床治疗效率也显示出正相关性^[18-19]。DC通过其表达的PD-L1抑制滤泡辅助T细胞的分化^[20]、参与T细胞的抑制。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)通过释放细胞因子IFN- γ , 刺激肿瘤细胞表达PD-L1^[21]。但肿瘤细胞PD-L1的表达是否可以作为PD-1阻断治疗伴随诊断的生物标志物目前还存在分歧。究其原因, 除了肿瘤细胞表达PD-L1, 专职APC如DC和巨噬细胞也表达PD-L1, 亦能与T细胞表达的PD-1结合进而促进T细胞的衰竭, 因此仅仅检测肿瘤细胞是否表达PD-L1作为筛选或预后标志物有待商榷。

2.1.4 肿瘤Ki67表达量与肿瘤负载(tumor burden, TB)比值 有研究^[22]发现, 肿瘤细胞Ki67的表达量与TB的比率(Ki67/TB ratio)越大, 肿瘤患者PD-1阻断治疗的效果越好。进一步研究将该比值的阈值设定为1.94, 并建议Ki67/TB比值高于1.94的肿瘤患者选择PD-1阻断治疗。该比值未来是否能够成为诊断和治疗的标志物需要进一步临床试验数据的论证和支持。

2.1.5 肿瘤信号通路异常 肿瘤细胞通常伴随着一些信号通路如MAPK(丝裂原活化激酶)、WNT/ β -catenin、IFN- γ 等的异常或缺失。研究^[23]表明, IFN- γ 是诱导PD-L1表达的主要因子, 肿瘤中IFN- γ 信号的缺失, 尤其是JAK1和JAK2的突变导致肿瘤细胞对于IFN- γ 无应答或者应答程度低, 从而导致PD-L1不能诱导性表达在肿瘤细胞表面, 进而影响PD-1/PD-L1阻断治疗效果。此外, PTEN作为PI3K的重要拮抗剂, 也是十分重要的肿瘤抑制因子。研究^[24]发现, 多数肿瘤中PTEN丢失、失活或者受到转录翻译的限制, 导致RTK/PI3K/Akt信号通路过度活化, 进而产生对ICB治疗的抗性。MAPK信号通路激活可以促进IL-8和VEGF的产生, 在胰腺癌中IL-8可以上调VEGF的表达, 进而阻断T细胞在肿瘤组织的募集, 促进肿瘤细胞的生长、转移、耐药等。另外, β -2微球蛋白(B2M)突变引起主要组织相容性复合体I类分子(MHC-I)的表达缺失^[25], 导致肿瘤抗原无法有效递呈给抗肿瘤效应T细胞, 亦会导致PD-1/PD-L1阻断治疗的抵抗或无效^[26]。

2.2 HLA基因型

HLA基因复合体包括HLA I类、II类和III类基因区。HLA I类基因区由经典的I类基因座(A、B、C)和非经典基因座(E、F、G)等组成; II类基因区由经典的DP、DQ、DR和参与抗原加工提呈的DM、TAP、PSMB等组成; III类基因区包括补体基因C2、B、C4及炎症相关基因TNF、LTA、LTB和HSP等。HLA基因型分为两类, 一是经典的I类和II类基因, 其产物具有抗原提呈功能, 显示丰富的多态性, 直接参与T细胞的活化和分化, 参与适应性免疫应答的调控; 二是免疫相关基因, 包括III类基因, 没有或仅具有有限的多态性, 主要参与固有免疫应答的调控以及抗原的加工等。有研究^[27]分析了1 500例接受ICB治疗的晚期癌症患者的HLA基因型, 发现HLA-I类分子经典的基因位点杂合度越高ICB疗效越好, 总体生存率越高; 进一步采用HLA-B*15:01的分子动力学模拟实验发现, HLA-I类基因的纯合性和杂合性是影响ICB治疗效果的遗传障碍, 是限制CD8⁺T细胞新抗原识别的独特因素。此外, 研究还发现HLA-B44亚型癌症患者ICB疗效较好, 而HLA-B62癌症患者(包括HLA-B*15:01)或HLA-I类分子体细胞杂合子突变(loss of heterozygosity, LOH)与预后不良显著相关, 这也为开发针对黑色素瘤限制性优势表达HLA-B44新抗原的治疗性疫苗提供了机遇。因此, 癌症患者HLA-I基因型的多样性和肿瘤的体细胞突变均可影响ICB的临床结果, 基因型越丰富、肿瘤突变负荷越高, 能提呈的新抗原就越多, ICB的疗效就越好, 这些因素可作为今后临床试验设计时考虑的因素。此外, 从测序结果对白细胞抗原杂合性丢失进行检测发现, 40%非小细胞肺癌发生LOH, 其与肿瘤表达PD-L1高度相关; HLA基因的缺失能够促进肿瘤细胞亚克隆增殖, 进而导致机体免疫系统无法识别原有的突变抗原, 从而影响ICB治疗效果^[28]。

2.3 免疫细胞亚群

肿瘤微环境是肿瘤细胞营造的保护自我抵抗免疫系统攻击的主要场所, 其中除了肿瘤细胞、肿瘤干细胞, 还包括基质细胞、血管内皮细胞以及众多的免疫细胞亚群。免疫细胞亚群中抗肿瘤效应细胞主要是CD8⁺T细胞, 抑制性免疫细胞亚群主要包括肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)、肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressive cell, MDSC)等。肿瘤局部微环境中免疫细胞亚群的种类和丰度与ICB的治疗效果显著相关^[29-30]。

2.3.1 CD8⁺ T细胞的丰度 CD8⁺ T细胞是抗肿瘤免疫应答的主力军。PD-L1与CD8⁺ T细胞表达的PD-1的结合,诱导T细胞的衰竭和失能,进而限制机体的抗肿瘤效能。研究^[31]发现,帕姆单抗(PD1中和性抗体)治疗的黑色素瘤患者中,反应性良好的患者较无应答患者的肿瘤组织内部或侵袭边缘地带有更多的CD8⁺ T细胞浸润。也就是说,肿瘤局部微环境中CD8⁺ T细胞的丰度与PD-1/PD-L1阻断治疗的效应呈显著正相关,CD8⁺ T细胞丰度越高,PD-1/PD-L1阻断治疗的效果越好,CD8⁺ T细胞在肿瘤组织浸润丰度的检测可以用于预判PD-1/PD-L1阻断治疗的疗效。

2.3.2 外周血单核细胞亚群的比例 研究人员利用质谱流式(CyTOF)技术平台检测并分析了接受PD-1阻断治疗后的IV期黑色素瘤患者外周血中免疫细胞亚群的比例,结果显示,治疗有效组患者外周血中CD14⁺CD16⁻HLA-DR^{hi}单核细胞亚群数量显著高于治疗耐受组;进一步分析发现该亚群细胞的核心表型是CD14⁺CD33⁺HLA-DR^{hi}ICAM1⁺CD64⁺CD141⁺CD86⁺CD11c⁺CD38⁺PD-L1⁺CD11b⁺,该单核细胞亚群的比例与PD-1阻断治疗效果及总生存期呈显著正相关,该单核细胞亚群在外周血中的百分比可以用于PD-1阻断治疗方案患者的入组筛选。此外,研究人员进一步通过建立数学模型,确定19.38%为最佳判断阈值,即当肿瘤患者外周血中该单核细胞亚群的比例大于19.38%时,推荐该患者使用PD-1抗体阻断治疗方案^[32]。

2.3.3 Treg 肿瘤细胞及微环境中的巨噬细胞通过分泌趋化因子CCL22募集Treg聚集到肿瘤组织^[33],Treg通过抑制肿瘤抗原特异性的T细胞活化进而促进肿瘤的进展^[34]。在乳腺癌中的研究^[35]发现抑制Treg功能的药物能够提高抗癌效果。近期有研究^[36-37]发现在代谢异常的肿瘤微环境中,肿瘤组织中的Treg大量凋亡,而凋亡的Treg显著抑制了机体内在的、甚至PD-L1阻断介导的抗肿瘤T细胞免疫应答。究其原因,凋亡的Treg能够通过CD39和CD73释放大量的ATP并将其转化为腺苷,并通过腺苷和A2A途径介导免疫抑制,即肿瘤Treg通过氧化应激诱导凋亡来维持和增强其抑制能力。该研究也从另一个角度揭示了肿瘤Treg的存在抑制ICB治疗的可能性。此外,Treg凋亡能够抑制细胞因子TNF、IL-2和IFN- γ 的表达,IL-2对T细胞生长具有促进作用,能够激活T淋巴细胞;TNF和IFN- γ 在肿瘤临床治疗实际应用中已经得到证明^[38-39];IFN可以直接作用于癌细胞抑制癌细胞的生长^[40]。

2.4 肠道微生物菌群

胃肠道菌群与肿瘤进展和治疗效果密切相关^[41]。肠道菌群能够调节PD-L1抗体阻断治疗效果,

影响抗肿瘤免疫应答^[42-43]。对黑色素瘤荷瘤小鼠的研究^[42]发现,肿瘤浸润的CD8⁺ T细胞数量与拟梭梭菌(*faecalibacterium*)、梭菌目细菌(*clostridiales bacteria*)和瘤胃菌(*ruminococcaceae*)的菌群丰度呈正相关,而与杆菌目细菌(*bacteroidales bacteria*)丰度呈负相关。荷瘤小鼠肠道中拟梭梭菌或者瘤胃菌的丰度越高,肿瘤微环境中CD4⁺ T和CD8⁺ 效应T细胞的比例越高;而杆菌目细菌丰度高的荷瘤小鼠体循环中则有更多的Treg和MDSC。ROUTY等^[43]对比了249名接受PD-1抗体治疗的临床肿瘤患者,发现PD-1抗体治疗同时给与广谱抗生素的患者总平均生存期为8.3个月,远远低于未给与广谱抗生素治疗患者的15.3个月,表明抗生素的使用极大地降低了ICB治疗的疗效。同时发现,益生菌*akkermansia muciniphila*对于ICB治疗有显著的促进作用。机制研究发现,益生菌能够刺激DC分泌IL-12和Th1细胞因子,进而募集更多CCR9⁺CXCR3⁺CD4⁺ T细胞,从而提高PD-1抑制剂的疗效。肠道菌群与ICB疗效间的相关性研究目前刚刚起步,哪些菌群有益于ICB的治疗以及是否可将菌群的种类和数量作为诊断或预后的标志物尚需要进一步的细化研究和临床验证。

2.5 肿瘤代谢微环境

为了满足快速增殖的需求,肿瘤细胞即使在氧气充足的条件下依然选择有氧糖酵解方式供能,这就是著名的瓦博格效应(Warburg effect)^[44]。肿瘤微环境中堆积的大量糖酵解代谢产物乳酸能够抑制CTL及NK细胞抗癌能力^[45-46],HO研究小组^[47]研究发现,T细胞受体(TCR)诱导的钙离子流动依赖于胞外葡萄糖水平和T细胞葡萄糖代谢能力,胞外葡萄糖促进糖酵解产物磷酸烯醇丙酮酸(PEP)累积,抑制钙离子从胞质排入内质网,提高TCR诱导的钙离子流动和效应器功能,证明了代谢产物能够直接调控T细胞的活化。此外,在肺癌患者及荷瘤小鼠中的研究也发现,乳酸可以被癌细胞摄取并利用,显示乳酸摄取与癌症侵袭性高度相关^[48]。乳酸堆积会导致肿瘤微环境酸化,碱性碳酸氢盐和PD-L1中和性抗体联合治疗能够显著改善荷瘤小鼠的抗癌效应^[45]。另外,CHANG等^[49]发现,肿瘤细胞表达PD-L1提供组成性“逆向”信号,通过AKT/mTOR信号通路促进肿瘤的糖酵解,而使用PD-L1抗体治疗能够导致PD-L1胞吞从而抑制糖酵解。与葡萄糖相似,氨基酸的代谢在肿瘤微环境中也起着十分重要的作用。色氨酸是8种必需氨基酸之一,色氨酸的分解限速酶IDO能够增加局部微环境中色氨酸的消耗,诱导T细胞氨基酸饥饿导致细胞周期停止或者死亡。临床研究^[50]也证实与IDO抑制剂联合治疗可以提高CTLA-4和PD-L1单药治疗的效

果。色氨酸、谷氨酰胺的代谢等都是目前抗癌治疗的潜在候选靶点。

综上所述, ICB治疗的有效性受限于来自肿瘤免疫原性特征、肿瘤患者个体肿瘤免疫微环境、代谢微环境以及微生物菌群等多方面的压力, 因此, ICB单一药物临床治疗的效果差强人意也在意料之中。如何提升ICB治疗的有效性或者打破耐药限制显得尤为重要。近年来, 随着该领域研究的不断深入和经验的积累, 联合治疗增强ICB抗肿瘤对策应运而生。

3 联合治疗增强ICB治疗效果

当前ICB联合治疗对策主要包括ICB不同靶点间联合、ICB联合放化疗、ICB联合代谢检查点以及ICB联合免疫细胞过继回输等用药方案, 简单总结如下。

3.1 CTLA-4和PD1/PD-L1阻断性抗体联合治疗

CTLA-4和PD-1/PD-L1联合阻断可以协同作用提升抗肿瘤效应T细胞免疫应答。一项III期临床试验^[51]比对了nivolumab(PD-1抑制剂)和ipilimumab(CTLA-4抑制剂)联合治疗与单药治疗的疗效, 结果显示, nivolumab联合ipilimumab治疗组有效率高达58%, 而nivolumab单药有效率为44%, ipilimumab单药有效率仅为19%; 在长达3年的患者随访中, 联合治疗组无病存活率为39%, 而单药治疗组仅为10%。此外, 在转移性肾细胞癌患者中也显示了CTLA-4和PD1/PD-L1联合阻断治疗的抗肿瘤活性更有效、更持久^[52]。然而, 在阿斯利康公布的III期临床试验^[53]中, 针对接受两次以上治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者CTLA-4和PD-1/PD-L1联合阻断治疗对改善患者生存没有显著影响。

3.2 ICB联合放射疗法

已有研究^[54]阐明, 放射治疗能够诱导肿瘤及肿瘤微环境中的PD-L1等免疫抑制分子的表达, 从而导致肿瘤的免疫逃逸, 而放射疗法联合PD-1/PD-L1阻断治疗能够增强T细胞的抗肿瘤效应。放射疗法联合ICB治疗得到了从基础到临床的广泛关注, 如何最大限度地利用放射疗法提升ICB治疗的敏感性和有效性是当前研究的热点之一^[55]。在黑色素瘤模型中, PARK等^[56]证实立体定向放射治疗与PD-1阻断联合治疗能够使原发性肿瘤几乎完全消退, 并且观察到不依赖肿瘤组织学和宿主遗传背景的远隔效应受到加强, 该联合治疗有望转化为治疗癌症转移的临床免疫治疗方案。近期有研究^[57]报道, 放疗能够通过上调大量与DNA损伤和细胞应激反应相关基因的表达, 从而为免疫细胞提供了更多免疫原性的突变进而增强ICB的抗肿瘤效应。因此, 放疗诱导的免疫原性基

因的检测可能为后续筛选ICB联合放疗受益患者提供帮助。

3.3 ICB联合代谢检查点靶向治疗

肿瘤和T细胞代谢通路中存在许多可以药物干预的靶点^[58]。最新研究^[59]发现, 二甲双胍(metformin)通过内质网相关途径降解PD-L1的表达, 从而解除癌细胞对CTL的抑制作用, 提高其抗癌能力, 并且与CTLA-4中和性抗体联合应用显著抑制肿瘤进展, 延长荷瘤小鼠的生存期。此外, 靶向腺苷的小分子抑制剂联合ICB或CAR-T也能显著恢复效应T细胞的功能^[60]。另有研究^[61]发现, 低氧和葡萄糖诱导CD8⁺TIL增加脂肪酸代谢, 维持其抗癌效应, 因此应用PPAR- α 激动剂促进脂肪酸代谢并联合PD-1阻断能够显著提升CD8⁺TILs抗黑色素瘤治疗效应。另一研究^[62]发现, TIL中PGC1 α (PPAR- γ : PPAR-coactivator 1 α)表达缺失导致线粒体生物合成能力下降, ATP和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)降低, 导致肿瘤微环境能量耗竭。通过在T细胞中过表达PGC1 α 能够显著提升肿瘤浸润T细胞增殖、细胞因子分泌和杀伤功能。另有研究^[63]发现, PGC-1共激动分子苯扎贝特(bezafibrate)能够激活CTL线粒体的OXPHOS和糖酵解, 改善CTL的抗癌效应, 同时增强脂肪酸氧化和线粒体的呼吸能力, 为T细胞提供充足能量, 预防CTL的凋亡, 苯扎贝特与PD-1阻断联合治疗能够显著增强肿瘤特异性CTL的存活和增殖。在葡萄糖剥夺的肿瘤微环境中, 过表达磷酸烯醇丙酮酸羧基酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PCK-1)能够恢复肿瘤浸润的反应性T细胞的Ca-NFAT信号, 增强其抗癌效应^[64]。

3.4 ICB联合CAR-T/TCR-T

以CTLA-4/PD-1/PD-L1为靶标的ICB治疗和以CAR-T为代表的过继细胞免疫疗法是当前肿瘤免疫治疗领域两大热点, ICB在晚期实体瘤、CAR-T在恶性淋巴瘤方面均取得了不俗的成绩, 那么将二者结合起来会产生怎样的疗效呢? JOHN等^[65]使用PD-1抑制剂联合CAR-T治疗HER-2⁺肿瘤, 动物实验结果显示二者联合治疗显著抑制HER-2⁺肿瘤生长, 延长荷瘤小鼠生存期。最近有研究人员^[66]构建了表达 Δ -CD28CAR的T细胞(Δ -CD28为不含有淋巴细胞蛋白酪氨酸激酶结合区域的CD28分子)与PD-1阻断剂联合治疗, 在人源化荷瘤小鼠中的实验结果显示能够有效控制恶性胸膜间皮瘤的生长。

4 结语

以CTLA-4/PD-1为代表的ICB治疗在包括黑色素瘤、小细胞肺癌等在内的部分晚期肿瘤患者的治

疗中显示了积极的意义,但有限的有效率以及原发和继发耐药等问题的存在,使该领域应用前景并不太乐观。目前该领域亟待需要阐明的两点是:(1)受益患者以及治疗预后评估标志物的筛选。虽然TMB、MSI、肿瘤PD-L1的表达等指标已经用于ICB治疗前入组患者的筛查,但目前尚未形成共识;HLA基因型以及肿瘤微环境中某些免疫细胞亚群的丰度等是否能够作为受益患者入组治疗以及预后评估的指标尚需要进一步的临床验证;此外,是否能发现更加特异、精准、简单的标志物用于检测预后和患者入组的筛选,亦是该领域未来发展方向。(2)联合治疗能否提升ICB的有效性、打破耐药、降低副作用,使更多的晚期肿瘤患者从中受益。肿瘤微环境是一个复杂的、动态的、立体的、且受到精密调控的有机整体,ICB治疗是通过解除效应T细胞表面的抑制信号恢复其抗肿瘤活性从而达到抗肿瘤效应。因此,肿瘤微环境中尤其是肿瘤组织局部有适量(足量)T细胞的浸润是该疗法能够发挥效能的基础。故T细胞能否从外周迁移到肿瘤组织以及能否存活等均影响该疗法的疗效。与放疗、CAR-T以及代谢检查点靶向等联合是提升ICB单药治疗的发展策略,鉴于肿瘤微环境的复杂性,“单打独斗”势单力薄,多种势力“取长补短”或“强强联合”才是解决之道。2018年的诺贝尔生理学或医学奖颁发给肿瘤免疫治疗领域科学家,极大地推动了该领域的研究进展,短期内大量新的免疫检查点分子或靶点以及信号机制被发现和阐明,ICB联合治疗的队伍不断壮大^[67-71],相信随着各相关领域的研究进展,联合治疗机制的进一步清晰,免疫治疗可能成为延长晚期癌症患者生命、改善患者生存质量的“魔法棒”。

[参考文献]

- [1] WEI S C, LEVINE J H, COGDILL A P, et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and anti-PD-1 checkpoint blockade[J/OL]. *Cell*, 2017, 170(6): 1120-1133. e17[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591072/>. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.024.
- [2] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(13): 1290. DOI:10.1056/nejmx100063.
- [3] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.
- [4] DU W W, YANG M, TURNER A, et al. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E645[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372657/>. DOI:10.3390/ijms18030645.
- [5] KONG Y, ZHANG J, CLAXTON D F, et al. PD-1(hi)TIM-3(+) T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2015, 5: e330[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4526784/>. DOI:10.1038/bcj.2015.58.
- [6] PUHR H C, ILHAN-MUTLU A. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of LAG3[J/OL]. *ESMO Open*, 2019, 4(2): e000482[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6555869/>. DOI:10.1136/esmoopen-2018-000482.
- [7] GRAPIN M, RICHARD C, LIMAGNE E, et al. Optimized fractionated radiotherapy with anti-PD-L1 and anti-TIGIT: a promising new combination[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 160 [2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6593525/>. DOI:10.1186/s40425-019-0634-9.
- [8] BLANDO J, SHARMA A, HIGA M G, et al. Comparison of immune infiltrates in melanoma and pancreatic cancer highlights VISTA as a potential target in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1692-1697. DOI:10.1073/pnas.1811067116.
- [9] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501. DOI:10.1056/NEJMc1713444.
- [10] SNYDER A, MAKAROV V, MERGHOUB T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2189-2199. DOI:10.1056/NEJMoa1406498.
- [11] HELLMANN M D, CIULEANU T E, PLUZANSKI A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946.
- [12] CARBONE D P, RECK M, PAZ-ARES L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2415-2426. DOI:10.1056/NEJMoa1613493.
- [13] TEO M Y, SEIER K, OSTROVNAYA I, et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17): 1685-1694. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740.
- [14] HAUSE R J, PRITCHARD C C, SHENDURE J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. *Nat Med*, 2016, 22(11): 1342-1350. DOI: 10.1038/nm.4191.
- [15] LINK J T, OVERMAN M J. Immunotherapy progress in mismatch repair-deficient colorectal cancer and future therapeutic challenges [J]. *Cancer J*, 2016, 22(3): 190-195. DOI: 10.1097/PPO.000000000000196.
- [16] MANDAL R, SAMSTEIN R M, LEE K W, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response[J]. *Science* 2019, 364(6439): : 485-491. DOI:10.1126/science.aau0447.
- [17] MLECNIK B, BINDEA G, ANGELL H K, et al. Integrative analyses of colorectal cancer show immunoscore is a stronger predictor of patient survival than microsatellite instability[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 698-711. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.025.
- [18] LIN H, WEI S, HURT E M, et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression[J/OL]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1708[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873851/>. DOI:10.1172/

- JCI120803.
- [19] ZOU W P, WOLCHOK J D, CHEN L P. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328): 328rv4[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859220/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [20] SAGE P T, SCHILDBERG F A, SOBEL R A, et al. Dendritic cell PD-L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2592-2602. DOI:10.4049/jimmunol.1701231.
- [21] TAUBE J M, ANDERS R A, YOUNG G D, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(127): 127ra37[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3568523/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689.
- [22] HUANG A C, POSTOW M A, ORLOWSKI R J, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2017, 545(7652): 60-65. DOI:10.1038/nature22079.
- [23] SHIN D S, ZARETSKY J M, ESCUIN-ORDINAS H, et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 188-201. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-1223.
- [24] NING Y, MANEGOLD P C, HONG Y K, et al. Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(9): 2038-2049. DOI:10.1002/ijc.25562.
- [25] HICKLIN D J, WANG Z, ARIENTI F, et al. Beta2-microglobulin mutations, HLA class I antigen loss, and tumor progression in melanoma[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(12): 2720-2729. DOI: 10.1172/JCI498.
- [26] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829. DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
- [27] CHOWELL D, MORRIS L G T, GRIGG C M, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 582-587. DOI: 10.1126/science.aao4572.
- [28] MCGRANAHAN N, ROSENTHAL R, HILEY C T, et al. Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution[J]. *Cell*, 2017, 171(6): 1259-1271. DOI:10.1016/j.cell.2017.10.001.
- [29] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550. DOI:10.1038/s41591-018-0014-x.
- [30] GASSER S, LIM L H K, CHEUNG F S G. The role of the tumour microenvironment in immunotherapy[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(12): T283-T295. DOI:10.1530/ERC-17-0146.
- [31] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571. DOI:10.1038/nature13954.
- [32] KRIEG C, NOWICKA M, GUGLIETTA S, et al. High-dimensional single-cell analysis predicts response to anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 144-153. DOI:10.1038/nm.4466.
- [33] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L H, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949. DOI:10.1038/nm1093.
- [34] WOOD K J, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in transplantation tolerance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(3): 199-210. DOI:10.1038/nri1027.
- [35] HONG H, GU Y, ZHANG H, et al. Depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells enhances natural killer T cell-mediated anti-tumour immunity in a murine mammary breast cancer model[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(1): 93-99. DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.04018.x.
- [36] MAJ T, WANG W, CRESPO J, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1332-1341. DOI:10.1038/ni.3868.
- [37] LISTOPAD J J, KAMMERTOENS T, ANDERS K, et al. Fas expression by tumor stroma is required for cancer eradication[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(6): 2276-2281. DOI: 10.1073/pnas.1218295110.
- [38] GAO J J, SHI L Z, ZHAO H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy [J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404. DOI:10.1016/j.cell.2016.08.069.
- [39] TANDLE A, HANNA E, LORANG D, et al. Tumor vasculature-targeted delivery of tumor necrosis factor-A[J]. *Cancer*, 2009, 115(1): 128-139. DOI:10.1002/cncr.24001.
- [40] BLANKENSTEIN T. The role of tumor stroma in the interaction between tumor and immune system[J]. *Curr Opin Immunol*, 2005, 17(2): 180-186. DOI:10.1016/j.coi.2005.01.008.
- [41] VÉTIZOU M, PITT J M, DAILLÈRE R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084. DOI:10.1126/science.aad1329.
- [42] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 97-103. DOI:10.1126/science.aan4236.
- [43] ROUTH B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI:10.1126/science.aan3706.
- [44] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314. DOI:10.1126/science.123.3191.309.
- [45] PILON-THOMAS S, KODUMUDI K N, EL-KENAWI A E, et al. Neutralization of tumor acidity improves antitumor responses to immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1381-1390. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1743.
- [46] MENDLER A N, HU B, PRINZ P U, et al. Tumor lactic acidosis suppresses CTL function by inhibition of p38 and JNK/c-Jun activation[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(3): 633-640. DOI: 10.1002/ijc.26410.
- [47] HO P C, BIHUNIAK J D, MACINTYRE A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1217-1228. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.012.
- [48] EIKAWA S, UDONO H. Metabolic competition in tumor microenvironment[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2017, 44(11): 972-976.
- [49] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition

- in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.016.
- [50] SPRANGER S, KOBLISH H K, HORTON B, et al. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8 (+) T cells directly within the tumor microenvironment[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 3[2019-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4019906/>. DOI:10.1186/2051-1426-2-3.
- [51] WOLCHOK J D, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1345-1356. DOI:10.1056/NEJMoal709684.
- [52] HAMMERS H J, PLIMACK E R, INFANTE J R, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the check Mate 016 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3851-3858. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1985.
- [53] AstraZeneca releases ARCTIC third-line NSCLC trial results[EB/OL]. <https://www.oncology-central.com/disease-area/lung/astrazeneca-releases-arctic-third-line-nsclc-trial-results/>.
- [54] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458-5468. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
- [55] FORMENTI S C, DEMARIA S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(4): 256-265. DOI:10.1093/jnci/djs629.
- [56] PARK S S, DONG H, LIU X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(6): 610-619. DOI:10.1158/2326-6066.cir-14-0138.
- [57] LHUILLIER C, RUDQVIST N P, ELEMENTO O, et al. Radiation therapy and anti-tumor immunity: exposing immunogenic mutations to the immune system[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 40 [2019-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587285/>. DOI:10.1186/s13073-019-0653-7.
- [58] ZENG H, CHI H B. mTOR signaling in the differentiation and function of regulatory and effector T cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 103-111. DOI:10.1016/j.coi.2017.04.005.
- [59] MIRZAEI R, SARKAR S, YONG V W. T cell exhaustion in glioblastoma: intricacies of immune checkpoints[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(2): 104-115. DOI:10.1016/j.it.2016.11.005.
- [60] LEONE R D, EMENS L A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy[J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2018, 6(1): 57. DOI:10.1186/s40425-018-0360-8.
- [61] ZHANG Y, KURUPATI R, LIU L, et al. Enhancing CD8⁺ T cell fatty acid catabolism within a metabolically challenging tumor microenvironment increases the efficacy of melanoma immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 377-391. DOI:10.1016/j.ccell.2017.08.004.
- [62] SCHARPING N E, MENK A V, MORECI R S, et al. The tumor microenvironment represses T cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T cell metabolic insufficiency and dysfunction[J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 701-703. DOI:10.1016/j.immuni.2016.08.009.
- [63] CHOWDHURY P S, CHAMOTO K, KUMAR A, et al. PPAR-induced fatty acid oxidation in T cells increases the number of tumor-reactive CD8⁺ T cells and facilitates anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(11): 1375-1387. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0095.
- [64] BERTUCCI F, FINETTI P, MAMESSIER E, et al. PDL1 expression is an independent prognostic factor in localized GIST[J/OL]. *Onco-Immunology*, 2015, 4(5): e1002729[2019-04-21]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2014.1002729>. DOI:10.1080/2162402x.2014.1002729.
- [65] JOHN L B, DEVAUD C, DUONG C P, et al. Anti-PD-1 antibody therapy potently enhances the eradication of established tumors by gene-modified T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5636-5646. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0458.
- [66] GULATI P, RÜHL J, KANNAN A, et al. Aberrant Ick signal via CD28 costimulation augments antigen-specific functionality and tumor control by redirected T cells with PD-1 blockade in humanized mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16): 3981-3993. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1788.
- [67] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signaling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396. DOI: 10.1038/s41586-019-1456-0.
- [68] LEE H H, WANG Y N, XIA W, et al. Removal of N-linked glycosylation enhances PD-L1 detection and predicts anti-PD-1/PD-L1 therapeutic efficacy[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(2): 168-178. DOI:10.1016/j.ccell.2019.06.008.
- [69] ZEMEK R M, DE JONG E, CHIN W L, et al. Sensitization to immune checkpoint blockade through activation of a STAT1/NK axis in the tumor microenvironment[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(501): eaav7816[2019-08-10]. <https://stm.sciencemag.org/content/11/501/eaav7816.short>. DOI:10.1126/scitranslmed.aav7816.
- [70] CONNIOT J, SCOMPARIN A, PERES C, et al. Immunization with mannosylated nanovaccines and inhibition of the immune-suppressing microenvironment sensitizes melanoma to immune checkpoint modulators[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2019: [Epub ahead of print] [2019-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31384037>. DOI:10.1038/s41565-019-0512-0.
- [71] CHOW M T, OZGA A J, SERVIS R L, et al. Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1498-1512. e5[2019-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527362/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.04.010.

[收稿日期] 2019-07-16

[修回日期] 2019-08-18

[本文编辑] 黄静怡