

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.05.008

基于肿瘤免疫微环境分型的实体瘤免疫治疗策略的研究进展

Research progress of tumor immune microenvironment classification-based immunotherapeutic strategies

赵传华¹综述;肖楠²,徐建明¹审阅(1.解放军总医院第五医学中心,北京 100853;2.默沙东(中国)投资有限公司,默沙东实验室中国医学事务部,上海 200233)

[摘要] 肿瘤免疫微环境(TIME)是肿瘤细胞得以生存和发展的复杂环境,其组成成分及相关特征在调节肿瘤的发生和发展中发挥重要作用,并影响不同免疫疗法的临床疗效。TIME的研究为实体瘤诊疗开辟了一条新的路径,因此针对TIME的治疗策略具有发展前景且成为探索方向,以帮助指导和改善实体瘤的治疗。本文基于FOWLER团队确认的TIME四分型理论,进一步阐述不同分型的TIME特征及潜在可适用的免疫治疗方式,对目前基于TIME分型的肿瘤免疫治疗选择提供指导。同时提出在成像引导的测序等新技术协助下,新的生物标志物、TIME分型理论和治疗靶点的涌现,为实体瘤免疫疗法赋予光明前景。在新的疗法不断出现的同时,基于TIME的免疫治疗研究方向仍应尽可能提前关口,以实现肿瘤早诊早治的目的。

[关键词] 实体瘤;肿瘤免疫微环境;肿瘤免疫微环境分型;免疫治疗;早诊早治

[中图分类号] R730.51;R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)05-0424-08

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在实体瘤的发展、生物学行为以及形成针对它们的免疫反应中发挥着关键作用。TME是由肿瘤细胞、基质细胞(主要为成纤维细胞和内皮细胞)、免疫细胞及其所释放出的细胞因子、代谢产物和外泌体等所构成的异质性环境^[1]。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)则是在TME研究的基础上,更侧重于对TME中的免疫组分和免疫状态的定性和定量阐述。基于TIME的特征选择并开发有效免疫治疗模式是目前肿瘤领域的研究热点,而个体化TIME特征作为免疫治疗耐受的主要原因,有待进一步发掘,找出适用人群并优化肿瘤联合治疗方案。包括TIME分型在内的多个有关TIME和免疫治疗的研究为肿瘤领域未来探索的方向提供了全新的视角。本文基于TIME分型相关理论及其指导下的实体瘤免疫治疗的研究进展,以期为实体瘤临床治疗提供新的视角和思路。

1 TIME分型与实体瘤免疫治疗的关系

TIME分型的最终目的与现有临床普遍施行的TNM分期一致,都是为了指导和优化肿瘤的临床治疗。FOWLER团队^[2]提出的TIME四分型,即:免疫细胞富集的纤维化(immune-enriched, fibrotic, I-E/F)TIME、免疫细胞富集的非纤维化(immune-enriched, non-fibrotic, I-E)TIME、纤维化(fibrotic, F)TIME和乏免疫细胞(depleted, D)TIME,因其对多种类型实体瘤的普遍适用性和与临床用药的紧密联系,是目前为止在指导临床肿瘤治疗方面最具应用前景的分

型方法。

FOWLER团队^[2]的TIME四分型精准描绘了TIME相关治疗靶点的表达状态,指导临床用药的选择。目前TIME中较为明确的负向调控肿瘤免疫应答的因素,如免疫检查点、免疫抑制细胞、转化生长因子- β (TGF- β)等免疫抑制因子、TIME内特定代谢产物等均可作为潜在的治疗靶点,若加以有效干预,均可发挥直接杀伤肿瘤细胞或通过重塑TIME起到间接抑制肿瘤细胞增殖的作用。TIME四分型在单细胞水平整合基因组和转录组测序结果,精确描绘了TIME相关治疗靶点的表达状态。为更精准指导实体瘤治疗,FOWLER团队在TIME四分型基础上研发出分子功能肖像(molecular functional portrait, MFP)的计算程式,用来指导肿瘤科医师针对性地选择抗肿瘤药物。例如,I-E型TIME因具有高水平的PD-L1表达,并且有丰富肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和INF- γ ,对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)的治疗反应良好^[3],一旦确定实体瘤患者为I-E型TIME,该程式就会在治疗方案中推荐ICI治疗。如果病理诊断明确TIME中PD-L1表达下降诱导的免疫抑制性微环境使得ICI的疗效因靶点或主导TME中免疫调节的JAK-STAT通路信号缺失或降低^[4-5],则程式会推荐使用放疗或化疗等方式改变TIME的类型。

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82072613)

[作者简介] 赵传华(1979—),女,博士,副主任医师,主要从事消化系统肿瘤化疗、免疫及靶向治疗的研究,E-mail: chuanhuazhao@163.com

[通信作者] 徐建明,E-mail: jmxu2003@163.com

FOWLER 团队^[2]提出的 TIME 四分型能够指导和优化临床用药选择的根本原因在于其全面描述了实体瘤临床治疗相关的疗效、预后,以及免疫治疗作用下 TIME 的演进等各方面。(1)TIME 的特征可影响免疫治疗疗效,对 TIME 特征的精确测量(如治疗靶点和肿瘤突变负荷)并关联临床治疗观察结局(如总生存期),赋予 FOWLER 团队提出的 TIME 分型临床意义。(2)FOWLER 团队的 TIME 分型系统观察到免疫治疗重塑实体瘤 TIME,并发现 TIME 随治疗干预而演进,并转化为其他类型的 TIME,使得实时调整肿瘤治疗方案成为可能。(3)在此基础上,配合其研发的 MFP 程式,可以提出更为恰当的免疫联合策略(而非免疫药单用或单药单用,如靶向特定负向调节通路/成分的药物与免疫,多个免疫药物/模式联合等),为下一步的临床试验和临床应用指明了方向。

2 基于 TIME 的实体瘤免疫治疗策略

目前,诸如美国国立综合癌症网络(NCCN)和中国临床肿瘤学会(CSCO)等各类实体瘤诊疗指南还没有采纳基于 TIME 分型的肿瘤免疫治疗策略,在一定程度上也说明了 TIME 分型的临床价值还需要通过更多的临床前和临床试验进行论证,但至少现阶段 FOWLER 团队^[2]研发的计算机程式 MFP 为未来基于 TIME 的肿瘤治疗提供了一个选项。基于该计算机程式,以下主要讨论基于 TIME 的实体瘤免疫治疗策略。

2.1 I-E 或 I-E/F 型 TIME 的实体瘤免疫治疗策略

TIME 为 I-E 型和部分 I-E/F 型实体瘤存在一定数量的细胞毒 T 淋巴细胞(CTL)浸润,但常伴随细胞上免疫检查点的激活和表达而表现为功能低下,ICI 治疗能够恢复处于失活或者耗竭状态的 T 细胞的功能,重新激活机体的抗肿瘤免疫反应,故首选 ICI 疗法。若 TIME 类型为 I-E 的肿瘤组织基因组还带有较高的基因组突变负荷,还可以考虑单用或与联合使用过继细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)^[2]。

2.1.1 ICI

2.1.1.1 ICI 单药可作为部分 TIME 为 I-E 型实体瘤的治疗首选 ICI 的疗效和 PD-1 高表达、T 细胞高度浸润、高肿瘤突变负荷、新抗原负荷和肿瘤抗原性相关。例如对抗 PD-1 治疗反应良好的碱基错配修复缺陷及微卫星序列高度不稳定(dMMR-MSI-H)型结直肠癌^[6]和胃癌^[7],其 TIME 淋巴细胞浸润程度较高,并且含有更高比例表达 PD-1 的肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)。EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)阳性胃食管癌也多呈现为 IE 型 TIME,同样由于其高新抗原负荷和高水平

PD-L1 表达具有的高免疫原性而对抗 PD-1 治疗产生良好应答^[8]。MSI 及 EBV 等生物标志物的状态能够进一步帮助筛选适用于 ICI 单药治疗的 TIME 为 I-E 型实体瘤患者。

2.1.1.2 ICI 联合治疗帮助拓展 TIME 为 I-E 型或 I-E/F 型的实体瘤适用人群 TIME 为 I-E 型的实体瘤中仍有一定比例的患者由于伴有 MHC I 类分子缺失的基因突变而缺少抗原提呈,表现为免疫治疗无应答。临床前研究结果^[9]提示,由内质网氨肽酶 I(ERAP1)或 TAP 缺陷导致的免疫多肽改变仍能诱发 T 细胞反应,因此对于该类实体瘤,抗原处理和提呈通路相关成分的功能性突变或下调能够增强肿瘤免疫原性,通过联合召回 TME 中的效应性 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的治疗手段,能够增强该类型实体瘤对 ICI 疗法的敏感性。即以 ICI 为基础的联合治疗是目前针对 ICI 非敏感 TIME 的首选治疗方案。另外,TIME 为 IE/F 型实体瘤中常伴较高比例的间质成分,与血管生成和肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)活化相关功能性基因的表达水平升高,尽管与 IE 型 TIME 同样富集活化的免疫细胞,免疫治疗并没有明显的获益。而 ICI 联合抑制免疫抑制性间质信号通路的相关药物可能是潜在有效的治疗策略^[2],以此扩大潜在适用 ICI 的治疗人群。

2.1.2 ACT

2.1.2.1 ACT 适用于免疫抑制程度较低的 I-E 型 TIME ACT 基于适应免疫细胞对肿瘤细胞特异性识别和杀伤的机制,用生物学工程手段在体外改造免疫细胞和免疫分子,回输到肿瘤患者体内发挥治疗作用的细胞治疗手段。与 ICI 疗法类似,肿瘤新抗原表达丰富,能够产生免疫反应的 TIME 才能使这两类 ACT 发挥较好的治疗作用^[10]。而 TIME 为 I-E 型实体瘤中高度浸润的免疫细胞可作为体外 CAR-T 细胞制备的基础。目前,美国 FDA 批准的 ACT 针对的实体瘤仅有黑色素瘤一种,而在其他实体瘤的应用仍处在研发早期。

2.1.2.2 ACT 在实体瘤的应用仍存在局限性 ACT 在实体瘤中的应用主要受限于实体瘤 TIME 类型转变,即 I-E 型 TIME 中特异性抗原的表达降低或丢失,抗原异质性及免疫检查点高水平表达而造成的 T 细胞功能障碍等。其他类型的 ACT,比如 CAR-T 细胞疗法同样存在上述缺陷。同时还受限于 TIME 中的免疫抑制因素以及严重的不良反应(如细胞因子风暴等)^[11]。为克服这些缺陷,如联合肿瘤疫苗加强其抗原识别和杀伤,利用基因编辑工具敲除自身的免疫检查点分子来增强其治疗效应是潜在的应用策略,同时在 CAR 上设计由小分子药物驱动的分

关以降低其不良反应^[11-12],进一步促进ACT的临床应用。

除了相对成熟的利用NK细胞和巨噬细胞等固有免疫细胞作为嵌合受体细胞来源,一些新思路、新方法为未来ACT写入实体瘤治疗指南打开了一扇窗。它们包括但不限于通过在CAR-T细胞内表达中性粒细胞活化分子激活免疫抑制性TIME,在CAR-T细胞表达激活小分子抗肿瘤药物的酶,这两种思路均延长了CAR-T细胞的有效治疗时间窗^[13-14]。还有一些预测肿瘤相关抗原和肿瘤新抗原的生物信息学算法也在不断完善之中^[15]。

2.2 D型TIME的实体瘤免疫治疗策略

TIME为D型的实体瘤组织淋巴细胞浸润程度极低,针对此类实体瘤,可利用多种手段直接抑制肿瘤细胞的增殖并通过诱导细胞免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)促进细胞内抗原的释放,以增加肿瘤特异性抗原暴露而提高免疫治疗的疗效。使用治疗性肿瘤疫苗(therapeutic cancer vaccine, TCV)和溶瘤病毒(oncolytic virus, OV),将D型TIME转变为CTL浸润程度更高、更有利于免疫治疗的I-E或I-E/F型^[16-17]。其他招募T细胞并增加T细胞浸润的治疗手段可作为新的协同治疗模式,以提高ICI的临床有效性并改善ICI的耐药性。

2.2.1 增加抗原暴露的相关治疗策略

2.2.1.1 OV

2.2.1.1.1 OV用于D型TIME实体瘤治疗的理论基础 OV是一类选择性感染和杀伤肿瘤组织和肿瘤相关基质细胞的肿瘤治疗工具。OV主要通过直接导致肿瘤细胞裂解、破坏肿瘤内血管、引发ICD、协助治疗性基因表达的四种机制杀伤肿瘤细胞。由此可以看出,OV促进D型TIME的分型转化,即重塑TIME,破除F型TIME的物理屏障,将D型TIME转化为易产生肿瘤免疫的I-E和IE-F型TIME。OV能够促进TIME中免疫组分与肿瘤细胞间的相互作用,其引发的ICD实际上是形成了一类原位肿瘤疫苗。同时,OV能够插入GM-CSF基因以促进抗原提呈细胞的招募和成熟。目前也有多项研究探索OV联合ICI治疗实体瘤的疗效^[18]。

2.2.1.1.2 OV的改造及联合治疗能够改善其治疗疗效 在OV活化免疫细胞改善TIME免疫抑制状态的同时,TIME的动态变化也在一定程度上限制了OV的疗效,表现为从外周血进入肿瘤组织内的淋巴细胞对OV的快速清除。对OV加以改造以及联合其他免疫疗法(如ICI)则能够弥补现有OV的缺陷。多项临床前研究结果^[19]表明,对OV的包膜进行修饰或使用细胞载体递送OV至肿瘤组织内可帮助OV逃避这

种不利于肿瘤治疗的免疫攻击。同时,OV能够诱导TIME中肿瘤细胞和免疫细胞PD-L1的表达上调,抑制效应T细胞的浸润^[20]。激活的免疫抑制通路恰能作为PD-1或PD-L1治疗的靶点,从而改善OV治疗的疗效。

2.2.1.1.3 OV的临床应用仍具有局限性 OV自身的诸多特性也使得其临床应用备受争议,需要更多的基础和临床研究发挥作用的同时降低对临床使用方面的负面影响。一方面,与ACT相比,OV的嗜瘤生存特性并不依赖于肿瘤相关抗原,其对抗原性弱的肿瘤细胞(如肿瘤干细胞)的杀伤使得彻底清除肿瘤成为可能^[21];另一方面,即使是基因工程改造过的OV仍具备一定程度的感染力和致病力,且药物递送大多采用肿瘤组织内注射的方式,以及其生物活性本身的不确定性,对临床使用和监管造成极大的困难^[19]。仍需大量的研究数据以掌握这类疗法并对其合理管控,但目前尚不适用于广泛应用于临床,但可作为D型TIME实体瘤未来潜在的治疗选择之一。

2.2.1.2 TCV

TCV通过促进肿瘤抗原表达和提呈启动肿瘤免疫反应,逐步将D型TIME转化为更有利于免疫治疗的I-E型和I-E/F型。

2.2.1.2.1 以TCV为基础的联合治疗潜在适用于D型TIME 正因为肿瘤疫苗的作用机制在于促进肿瘤组织特异性抗原的表达和提呈,而非直接杀伤肿瘤细胞,该疗法极度依赖免疫效应细胞(如CTL)的杀伤作用。上述疫苗只有在肿瘤负荷较低、TIME对免疫细胞抑制程度较低、现存执行肿瘤免疫杀伤的效应细胞功能完备且效应可持续的情况下,才能发挥出较好的治疗效果^[22]。TCV发挥作用的条件较为严苛,临床使用受到一定限制,联合其他肿瘤免疫疗法、放疗或靶向治疗药物治疗实体瘤能够帮助其发挥更大疗效。

2.2.1.2.2 TCV的临床价值有待进一步发掘 纳米技术的发展也在助力TCV有效成分向肿瘤组织的投送。需要指出的是,TCV碍于其本身的功能局限,仍需大量的基础医学研究来实时监测疫苗相关TIME动态变化,挖掘新的肿瘤免疫机制,更好地发挥TCV的临床价值^[23]。

2.2.1.3 ICI联合具有物理/化学破坏效应的治疗手段

目前,ICI联合物理治疗是最常见的用于改善其疗效的方法,如放疗不仅直接杀伤肿瘤细胞,而且可以在肿瘤破坏后显著提高TME的免疫原性,促进TIME类型的转变。既往研究的结果^[24]提示,帕博利珠单抗(pembrolizumab)联合放疗较帕博利珠单抗单药治疗非小细胞肺癌能够显著提高远隔效应发生

率,延长无进展生存期和总生存期。类似地,光动力治疗通过不同的光敏剂选择性积累于肿瘤组织,光照条件下产生细胞毒性物质诱导ICD,死亡的肿瘤细胞释放损伤相关的分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)启动肿瘤适应性免疫应答^[25]。其他治疗方式,如热疗、化疗(如蒽环类、DNA损伤和抑制有丝分裂等药物)和部分靶向药物均具有诱导ICD的效应^[26]。因此,此类传统治疗的联合干预可能为免疫治疗在D型TIME的应用带来契机。

2.2.2 促进T细胞招募和浸润的免疫治疗策略

增加T细胞浸润是改善免疫治疗在D型TIME实体瘤疗效的核心理念之一。促进趋化因子的分泌,是促进T细胞招募的一种有效的方法,如共表达肿瘤细胞产生的趋化因子CCL5和由TAM及DC产生的CXCL9能够促进CD8⁺T细胞浸润^[27]。此外,调节IFN- γ 不仅能够增强CD8⁺T细胞的活性和Th1细胞的免疫应答,抑制其他免疫抑制细胞的功能,还可以提升TIL的浸润和功能。例如芦可替尼(ruxolitinib)抑制IFN- γ 通路相关的JAK1/2基因,能够增加ICI耐药的黑色素瘤患者肿瘤组织中的TIL浸润并重塑TIL功能^[28],从而激活STING信号通路能够促进I型IFN介导的抗肿瘤免疫^[29]。

另有T细胞双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)促进TIL的功能。它可以同时结合T细胞受体(TCR)和肿瘤特异性抗原,并绕开MHC肽复合物的限制,以增强T细胞潜在的抗肿瘤活性。如GPRCD/CD3双抗(JNJ-64407564)能够靶向杀死多个GORC5D⁺黑色素瘤细胞,同时招募CD3⁺T细胞^[30]。HER2/CD3 T-BsAb能够增加HER2过表达乳腺癌小鼠模型的T细胞浸润和识别能力^[31]。

2.3 F型TIME的实体瘤免疫治疗策略

F型TIME含有大量的成纤维细胞和黏附分子低表达的血管内皮细胞,这两种细胞共同构成了阻碍T淋巴细胞浸润的物理屏障^[2, 32],因此,脆化物理屏障、抑制成纤维细胞增殖和血管生成、促进T细胞黏附并迁移肿瘤组织、削弱肿瘤组织内的免疫抑制因子、活化肿瘤组织内的免疫反应是治疗F型TIME实体瘤的主要策略。

2.3.1 抗肿瘤血管生成抑制剂 肿瘤组织中异常增生的血管是免疫抑制性TIME的一部分,并能够促进肿瘤细胞的增殖和转移。影响血管生成的相关分子(如VEGF、PDGF和EGF)改变能够引起间质细胞极化和重编程,对肿瘤发展中成纤维细胞的多样化产生重要影响。因此,明确和识别与血管生成相关的活化的血管生成转录因子及酶有助于优化抗血管治疗策略^[33]。以贝伐珠单抗(bevacizumab)为代表的肿

瘤血管生成抑制剂的临床应用已有十余年的历史。虽然与ICI的联合应用仍处于III期临床试验阶段^[34],但现有的研究结果证明联合ICI应用比单独使用抗血管生成药物疗效更优。动物实验中将促进脉管剪枝(vessel pruning)的抗VEGF制剂剂量降低四分之三取得了更好的疗效^[35],提示贝伐珠单抗在临床试验中使用剂量可以进行进一步调整。临床试验^[36]发现,同时抑制血管生成素1(angiotensin 1, ANG1)和血管生成素2(ANG2)反而促进肿瘤生长,研究者转而研发了ANG2的特异性抑制剂CVX-060以得到更好的抗肿瘤治疗效果。

2.3.2 抗CAF制剂 有研究^[37]指出,CAF统领并协调TIME内多种免疫抑制机制,从而形成一个抑制性TIME。目前抑制CAF的策略主要有抑制细胞内酪氨酸蛋白激酶信号转导和抑制TGF- β 信号转导。前者的代表——抗纤维化药物尼达尼布(nintedanib)联合帕博利珠单抗应用于多种实体瘤治疗的临床试验(NCT02856425)目前正在进行中。后者仍处于临床前研究阶段,目前已发现青蒿素衍生物能够在体内和体外的乳腺癌模型中通过阻滞TGF- β 信号抑制CAF活化^[38]。TGF- β 信号诱导包括TAM、肿瘤相关中性粒细胞(tumor associated neutrophils, TAN)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、Treg细胞等多种免疫抑制细胞的扩增和浸润,在抑制CAF活化的同时,系统性阻滞TGF- β 信号可能全面改善TIME的免疫抑制状态。目前多项针对TGF- β 信号转导的制剂的单药和联合方案的临床研究正在进行中^[39]。

其他靶向CAF的治疗手段正处于研究阶段,包括靶向NOX4制剂^[40]、靶向抗成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)抗体制剂(如西罗珠单抗)、靶向细胞因子(IL-2)制剂、靶向CXCL12/CXCR4通路制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、抗FAP⁺细胞的CAR-T细胞治疗等^[33]。

对于F型TIME,免疫治疗联合靶向胶原蛋白治疗也是使肿瘤细胞外基质正常化的手段。工程化的带有胶原蛋白结合结构域的抗体、通过胶原酶等促进肿瘤胶原蛋白降解、调节胶原蛋白结构和生物合成,与制备CAR-T细胞以靶向CAF的疗法可能产生协同效应,并改善了此类实体瘤的免疫治疗疗效^[41]。

2.4 在TIME分型指导下其他免疫调节剂的临床应用

其他免疫治疗制剂大多处于临床前研究或临床试验阶段,它们的核心治疗理念是削弱TIME中的免疫抑制成分甚至逆转TIME的免疫抑制状态。

2.4.1 针对TAM的制剂 TAM在免疫抑制性TIME

的稳定形成中发挥重要作用。目前针对 TAM 的制剂主要通过清除 TAM 和重塑 TIME 内 TAM 的组成来发挥作用。代表药物有通过依赖肿瘤坏死因子受体超家族-10 的细胞凋亡途径清除 TAM 的曲贝替丁 (trabectedin) 及其类似物鲁比克替丁 (lurbnectedin), 以及抑制肿瘤组织招募和聚集 TAM 的针对集落刺激因子 1 (CSF-1) 受体抑制剂培西达替尼 (pexidartinib)。另有抑制 TAM 在 TIME 内聚集的趋化因子抑制剂 BMS-813160 和补体抑制剂 IPH5401, 以及活化 TAM 肿瘤杀伤功能的抗 CD47 抗体 Hu5F9-G4 和 Toll 样受体激动剂 SHR2150、BO112 的临床试验正在进行中, 髓系免疫检查点的发现也为相关制剂的研发提供了新的思路^[42]。

2.4.2 针对 TAN 的制剂 与针对 TAM 的制剂作用机制相似, 现阶段的药物研发同样试图抑制肿瘤组织对 TAN 的招募和蓄积、重塑并激活 TAN 的抗肿瘤功能, 相应地, 各类抑制趋化因子和 TGF- β 的制剂正处于 I 期或 II 期临床试验中。与针对 TAM 不同的是, 清除 TAN 反而可能促进肿瘤细胞增殖, 同时针对抑制 TAN 杀伤肿瘤细胞功能的髓系检查点也是另一种重要的治疗思路^[43]。

2.4.3 针对 MDSC 的制剂 这一类制剂主要通过如下机制抑制 MDSC 的免疫抑制作用: (1) 特异性清除 TIME 中的 MDSC (如传统化疗药物吉西他滨和 5-呋喃嘧啶); (2) 诱导 MDSC 分化为更加成熟的髓系细胞 (如全反式维 A 酸); (3) 抑制肿瘤组织募集和扩增 MDSC, 如趋化因子受体 CXCR2 抑制剂和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼 (sunitinib); (4) 功能性缓解 MDSC 的免疫抑制特性, 如 COX2 抑制剂塞来昔布 (celecoxib)^[44]。

2.4.4 针对 TIME 中的细胞代谢的制剂和其他制剂

通过抑制肿瘤血管生成和自由基清除抑制缺氧 TIME 是目前针对 TIME 的整体代谢的主要治疗思路^[45]。针对 TIME 中外泌体的肿瘤免疫治疗目前大多在临床前研究阶段, 经过工程改造的外泌体可作为原位肿瘤疫苗发挥抗实体瘤的作用^[32,46]。

两种获批用于临床治疗黑色素瘤的细胞因子制剂 INF α -2B 和 IL-2 因其较大的不良反应, 目前被用于扩增效应 T 细胞佐剂的研究, 在 ACT 中发挥相应的作用^[47]。现有抗 IL-6 治疗实体瘤的临床试验效果欠佳, 抗 IL-8 和 IL-23 以及重组 IL-2、重组 IL-12 治疗实体瘤的临床试验正在进行中^[48]。

3 结 语

基于 TIME 的实体瘤免疫治疗已经展现出一定的疗效, 不同 TIME 的特征可潜在作为选择相应免疫

治疗方式的依据。但是基于 TIME 分型的实体瘤免疫精准治疗潜力仍有待进一步挖掘。目前基于 TIME 分型的实体瘤免疫治疗理论的相关临床试验仍为空白, 这可能与检测 TIME 状态的实验方法成本高昂, 以及 TIME 分型理论不够完善有关。随着技术的进步, 像 3D 成像质谱流式细胞分析和成像引导的单细胞测序等新方法展示各种生物标志物的空间分布信息, 辅以相应的算法, 已经弥补过去 TIME 分型方法缺少免疫细胞空间分布状态描述方面的缺陷^[49-51], 而且随着研究成本进一步下降, 某些新技术在临床转化方面已有让人眼前一亮的进展^[52], 并有望在临床中得以应用。同时, TIME 本身的概念限制了其在实体瘤诊疗中的发展。肿瘤组织是 TIME 存在的前提, 肿瘤组织的性质影响 TIME 的属性^[53], 一些实体瘤组织中存在的特定癌基因突变能够塑造 TIME 的免疫抑制特性^[54-55]。因此, 突破目前免疫治疗存在的局限性, 应实时动态监测体内免疫功能的状况, 并将防治关口前移实体瘤组织龕 (niche) 形成初期, 这是基于 TIME 的实体瘤治疗最终研究方向, 也符合肿瘤早诊早治的理念。而在监测手段的选择上, 血液检测和影像学检查因创伤小, 可作为临床中动态监测机体免疫状态的重要手段^[56-57], 但仍有待临床的进一步验证。

总之, TIME 分型理论作为独立的指导实体瘤免疫治疗的方法论, 随着研究技术的革新与应用不断向前推进, 最终会使患者得到生存获益^[58]。同时, 人们应当看到目前针对 TIME 研究的局限性, 因此需要跳出肿瘤相关免疫的概念, 做好肿瘤的早期干预乃早期预防, 方能持久造福人类健康。

致谢 感谢默沙东(中国)投资有限公司员工钱婧为本文写作提供学术支持, 感谢武汉美捷登生物科技有限公司为本文提供辅助编辑工作。

[参考文献]

- [1] LABANI-MOTLAGH A, ASHIA-MAHDAVI M, LOSKOG A. The tumor microenvironment: a milieu hindering and obstructing antitumor immune responses[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 940[2023-02-15]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00940/full>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00940.
- [2] BAGAEV A, KOTLOV N, NOMIE K, *et al.* Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(6): 845-865. e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.04.014.
- [3] YI M, JIAO D, XU H, *et al.* Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors [J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 129[2023-02-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0864-3>. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0864-3>.

- [4] AUJLA S, ALOE C, VANNITAMBY A, *et al.* Programmed death-ligand 1 copy number loss in NSCLC associates with reduced programmed death-ligand 1 tumor staining and a cold immunophenotype[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(5): 675-687. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.01.013.
- [5] GROSS D J, CHINTALA N K, VAGHJIANI R G, *et al.* Tumor and tumor-associated macrophage programmed death-ligand 1 expression is associated with adjuvant chemotherapy benefit in lung adenocarcinoma[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(1): 89-102[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8692446/>. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.09.009.
- [6] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, *et al.* Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(6): 361-375. DOI: 10.1038/s41575-019-0126-x.
- [7] ALSINA M, ARRAZUBI V, DIEZ M, *et al.* Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(3): 155-170. DOI: 10.1038/s41575-022-00703-w.
- [8] XIE T, LIU Y Q, ZHANG Z N, *et al.* Positive status of Epstein-Barr virus as a biomarker for gastric cancer immunotherapy: a prospective observational study[J/OL]. *J Immunother*, 2020, 43(4): 139-144[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144749/>. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000316.
- [9] D'AMICO S, TEMPORA P, MELAIU O, *et al.* Targeting the antigen processing and presentation pathway to overcome resistance to immune checkpoint therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948297[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9352877/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.948297.
- [10] FERRER G, ÁLVAREZ-ERRICO D, ESTELLER M. Biological and molecular factors predicting response to adoptive cell therapies in cancer[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114(7): 930-939[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9275759/>. DOI: 10.1093/jnci/djac088.
- [11] QU C, ZHANG H, CAO H, *et al.* Tumor buster-where will the CAR-T cell therapy 'missile' go?[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 201[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9580202/>. DOI: 10.1186/s12943-022-01669-8.
- [12] ZAJC C U, DOBERSBERGER M, SCHAFFNER I, *et al.* A conformation-specific ON-switch for controlling CAR T cells with an orally available drug[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(26): 14926-14935[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334647/>. DOI: 10.1073/pnas.1911154117.
- [13] GARDNER T J, LEE J P, BOURNE C M, *et al.* Engineering CAR-T cells to activate small-molecule drugs in situ[J/OL]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(2): 216-225[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9152922/>. DOI: 10.1038/s41589-021-00932-1.
- [14] JIN C, MA J, RAMACHANDRAN M, *et al.* CAR T cells expressing a bacterial virulence factor trigger potent bystander antitumour responses in solid cancers[J/OL]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(7): 830-841[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9288934/>. DOI: 10.1038/s41551-022-00875-5.
- [15] FLUGEL C L, MAJZNER R G, KRENCIUTE G, *et al.* Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 49-62. DOI: 10.1038/s41571-022-00704-3.
- [16] LUTZ E R, WU A A, BIGELOW E, *et al.* Immunotherapy converts nonimmunogenic pancreatic tumors into immunogenic foci of immune regulation[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 616-631[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082460/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0027.
- [17] EVANS R A, DIAMOND M S, RECH A J, *et al.* Lack of immunoediting in murine pancreatic cancer reversed with neoantigen [J/OL]. *JCI Insight*, 2016, 1(14): e88328[2023-02-15]. <https://insight.jci.org/articles/view/88328>. DOI: 10.1172/jci.insight.88328.
- [18] ADAMIK J, BUTTERFIELD L H. What 's next for cancer vaccines [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(670): eabo4632[2023-02-15]. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo4632>. DOI: 10.1126/scitranslmed.abo4632.
- [19] TIAN Y M, XIE D Y, YANG L. Engineering strategies to enhance oncolytic viruses in cancer immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 117[2023-02-15]. <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00951-x>. DOI: 10.1038/s41392-022-00951-x.
- [20] SHALHOUT S Z, MILLER D M, EMERICK K S, *et al.* Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3):160-177. DOI: 10.1038/s41571-022-00719-w.
- [21] ZAMARIN D, RICCA J M, SADEKOVA S, *et al.* PD-L1 in tumor microenvironment mediates resistance to oncolytic immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1413-1428. DOI: 10.1172/JCI98047.
- [22] ZHU Z, MESCI P, BERNATCHEZ J A, *et al.* Zika virus targets glioblastoma stem cells through a SOX2-integrin $\alpha\beta_3$ axis[J/OL]. *Cell Stem Cell*, 2020, 26(2): 187-204. e10[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9628766/>. DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.016.
- [23] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C, *et al.* Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 360-378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
- [24] THEELEN W S M E, CHEN D W, VERMA V, *et al.* Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(5): 467-475. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30391-X.
- [25] ALZEIBAK R, MISHCHENKO T A, SHILYAGINA N Y, *et al.* Targeting immunogenic cancer cell death by photodynamic therapy: past, present and future[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001926[2023-02-15]. <https://jitc.bmj.com/content/9/1/e001926.long>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001926.
- [26] LAO Y, SHEN D, ZHANG W, *et al.* Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy-how to overcome drug resistance? [J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(15): 3575[2023-02-15]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/15/3575>. DOI: 10.3390/cancers14153575.
- [27] DANGAJ D, BRUAND M, GRIMM A J, *et al.* Cooperation between constitutive and inducible chemokines enables T cell engraftment and immune attack in solid tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 885-900. e10[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6961655/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.004.
- [28] SHEN H X, HUANG F Y, ZHANG X M, *et al.* Selective suppression of melanoma lacking IFN- γ pathway by JAK inhibition depends on T cells and host TNF signaling[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5013[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9400068/>. DOI: 10.1038/s41467-022-32754-7.

- [29] VASHI N, BAKHOUM S F. The evolution of STING signaling and its involvement in cancer[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(6): 446-460. DOI: 10.1016/j.tibs.2020.12.010.
- [30] PILLARISSETTI K, EDAVETTAL S, MENDONÇA M, *et al*. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma[J/OL]. *Blood*, 2020, 135(15): 1232-1243[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146017/>. DOI: 10.1182/blood.2019003342.
- [31] LI J, YBARRA R, MAK J, *et al*. IFN γ -induced chemokines are required for CXCR3-mediated T-cell recruitment and antitumor efficacy of anti-HER2/CD3 bispecific antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6447-6458. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1139.
- [32] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218. DOI: 10.1038/s41573-018-0007-y.
- [33] ARORA L, PAL D. Remodeling of stromal cells and immune landscape in microenvironment during tumor progression[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 596798[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982455/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.596798.
- [34] KUDO M. Combination immunotherapy with anti-VEGF/TKI for hepatocellular carcinoma: present and future perspective[J/OL]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(2): 241-245[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8050578/>. DOI: 10.21037/hbsn-20-707.
- [35] FUKUMURA D, KLOPPER J, AMOOZGAR Z, *et al*. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325-340[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921900/>. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
- [36] KOCHETKOVA M, SAMUEL M S. Differentiation of the tumor microenvironment: are CAFs the organizer? [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(4): 285-294. DOI: 10.1016/j.tcb.2021.11.008.
- [37] YAO Y Y, GUO Q L, CAO Y, *et al*. Artemisinin derivatives inactivate cancer-associated fibroblasts through suppressing TGF- β signaling in breast cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 282[2023-02-15]. <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-018-0960-7>. DOI: 10.1186/s13046-018-0960-7.
- [38] DERYNCK R, TURLEY S J, AKHURST R J. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34. DOI: 10.1038/s41571-020-0403-1.
- [39] FORD K, HANLEY C J, MELLONE M, *et al*. NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer-associated fibroblast-mediated CD8 T-cell exclusion from tumors[J/OL]. *Cancer Res*, 2020, 80(9): 1846-1860[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7611230/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3158.
- [40] BALDARI S, DI MODUGNO F, NISTICÒ P, *et al*. Strategies for efficient targeting of tumor collagen for cancer therapy[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4706[2023-02-15]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/19/4706>. DOI: 10.3390/cancers14194706.
- [41] MANTOVANI A, ALLAVENA P, MARCHESI F, *et al*. Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J/OL]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(11): 799-820[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9380983/>. DOI: 10.1038/s41573-022-00520-5.
- [42] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, *et al*. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(9): 485-503. DOI: 10.1038/s41568-020-0281-y.
- [43] WU Y, YI M, NIU M, *et al*. Myeloid-derived suppressor cells: an emerging target for anticancer immunotherapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 184[2023-02-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01657-y>. DOI: 10.1186/s12943-022-01657-y.
- [44] WATSON M J, DELGOFFE G M. Fighting in a wasteland: deleterious metabolites and antitumor immunity [J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(2): e148549[2023-02-15]. <https://www.jci.org/articles/view/148549>. DOI: 10.1172/JCI148549.
- [45] XU Z, ZENG S, GONG Z, *et al*. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment [J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 160[2023-02-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01278-3>. DOI: 10.1186/s12943-020-01278-3.
- [46] HUANG L, RONG Y, TANG X, *et al*. Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer [J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 45[2023-02-15]. <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-022-01515-x>. DOI: 10.1186/s12943-022-01515-x.
- [47] BRIUKHOVETSKA D, DÖRR J, ENDRES S, *et al*. Interleukins in cancer: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(8): 481-499. DOI: 10.1038/s41568-021-00363-z.
- [48] KUETT L, CATENA R, ÖZCAN A, *et al*. Three-dimensional imaging mass cytometry for highly multiplexed molecular and cellular mapping of tissues and the tumor microenvironment[J/OL]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 122-133[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613779/>. DOI: 10.1038/s43018-021-00301-w.
- [49] HAASE C, GUSTAFSSON K, MEI S L, *et al*. Image-seq: spatially resolved single-cell sequencing guided by in situ and in vivo imaging[J/OL]. *Nat Methods*, 2022, 19(12): 1622-1633[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9718684/>. DOI: 10.1038/s41592-022-01673-2.
- [50] DANAHER P, KIM Y, NELSON B, *et al*. Advances in mixed cell deconvolution enable quantification of cell types in spatial transcriptomic data[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 385[2023-02-15]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28020-5>. DOI: 10.1038/s41467-022-28020-5.
- [51] PETERSON H M, CHIN L K, IWAMOTO Y, *et al*. Integrated analytical system for clinical single-cell analysis[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(20): 2200415. <http://dx.doi.org/10.1002/advs.202200415>. DOI: 10.1002/advs.202200415.
- [52] LI J Y, BYRNE K T, YAN F X, *et al*. Tumor cell-intrinsic factors underlie heterogeneity of immune cell infiltration and response to immunotherapy[J/OL]. *Immunity*, 2018, 49(1): 178-193. e7[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707727/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.006.
- [53] ZIMMERLI D, BRAMBILLASCA C S, TALENS F, *et al*. MYC promotes immune-suppression in triple-negative breast cancer via inhibition of interferon signaling [J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6579[2023-02-15]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34000-6>. DOI: 10.1038/s41467-022-34000-6.
- [54] SHAASHUA L, BEN-SHMUEL A, PEVSNER-FISCHER M, *et al*. BRCA mutational status shapes the stromal microenvironment of

- pancreatic cancer linking clusterin expression in cancer associated fibroblasts with HSF1 signaling[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6513[2023-02-15]. <https://www.nature.com/articles/s41467-022-34081-3>. DOI: 10.1038/s41467-022-34081-3.
- [55] JUNTILLA M R, DE SAUVAGE F J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 346-354. DOI: 10.1038/nature12626.
- [56] HEIMBERGER A B. Functional imaging of immune cell subpopulations in the tumor microenvironment: clinical implications [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(16): e162962[2023-02-15]. <https://www.jci.org/articles/view/162962>. DOI: 10.1172/JCI162962.
- [57] ZHANG K, CHENG Y, REN W W, *et al.* Coordination-responsive longitudinal relaxation tuning as a versatile MRI sensing protocol for malignancy targets[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5(9): 1800021[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145269/>. DOI: 10.1002/advs.201800021.
- [58] 顾炎, 曹雪涛. 肿瘤免疫与免疫治疗: 机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(1): 1-10. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.001.

[收稿日期] 2023-02-16

[修回日期] 2023-04-28

[本文编辑] 党瑞山