

# 肿瘤免疫治疗的策略转换: 从“肿瘤的免疫增强化疗法”到“肿瘤的免疫正常化疗法”\*

Miguel F. Sanmamed 陈列平\*\*

(Department of Immunobiology and Yale Cancer Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA)

利用抗肿瘤免疫反应一直是癌症免疫治疗的基本策略。一个多世纪以来,人们的努力主要集中在增强免疫激活机制上,这些机制被人类用来消灭入侵者,如病毒和细菌。这种“免疫增强化”策略通常无法达到客观缓解,并有频繁的免疫相关不良事件(irAEs)。然而,在过去十年中,针对B7-H1/PD-1途径的肿瘤免疫疗法(抗PD疗法)在患者中取得了更高的客观缓解,且irAEs少得多。这种更好的肿瘤反应/毒性的原因是作用机制的不同,此机制选择性地恢复肿瘤微环境中由肿瘤引起的免疫缺陷,这里称之为“免疫正常化”,这使得它在10多种肿瘤适应症中获得FDA批准,并推动了它与不同疗法的结合。在这篇论述中,我们希望强调“免疫正常化”的原则并从中借鉴,最终目标是指导未来肿瘤免疫疗法的设计。

## 1 引言

成功产生T细胞介导的免疫反应以消除抗原包括但不限于以下步骤:(1)抗原呈递细胞(APCs)对肿瘤抗原的摄取和处理;(2)APCs向淋巴器官的迁移;(3)由共刺激和共抑制信号对肿瘤抗原呈递进行精细调节,这些信号可以调控肿瘤特异性初始T细胞活化成为淋巴器官中的效应T细胞;(4)肿瘤特异性效应T细胞从淋巴器官向外周血回归并向肿瘤组织转移;(5)肿瘤抗原识别和肿瘤消除;(6)效应T细胞死亡并产生肿瘤特异性记忆T细胞。基于对这些细胞和分子机制的理解,开发了各种类型的免疫疗法,通过对这些步骤的常规调节和/或激活机制的调控以“激发”免疫激活,从而在程度和/或质量上提高抗肿瘤免疫反应。这种总体思路旨在激活和提高免疫反应,我们称之为“免疫增强化疗法”。

然而,面对免疫反应的增强,癌症不仅仅是以生长单纯的应对,而是积极运用各种策略来延缓、改变甚至停止抗肿瘤免疫。这些策略统称为“免疫逃逸机制”。它通常能够破坏固有的抗肿瘤免疫,导致肿瘤生长不受控制。这些机制在癌症进展过程中不断发展,在晚期癌症中变得更加纷繁复杂。提高肿瘤免疫反应的新方法包括阻断这些免疫逃逸机制。PD途径是第一个也是研究得最为透彻的免疫逃避机制之一。当效应T细胞抗肿瘤免疫应答在肿瘤微环境中上调时,该通路抑制效应T细胞的抗肿瘤免疫应答,并且在多种肿瘤类型中已经证明阻断该通路的治疗可以有效提高抗肿瘤免疫应答。这种方法在概念上不同于以前的增强化疗法。增强化疗法是基于激活过程的常规理解来设计的,而抗PD疗法是利用了基于免疫逃避机制的新的认识。此外,在增强化疗法中,我们假定了免疫系统激活的常规机制总是相同的,但是,对于抗PD疗法,首先需要仔细观察肿瘤微环境(TME),以确定PD通路有上调,从而使这种治疗更加“个性化”。我们相信,这种方法作为未来癌症免疫学研究中新兴策略的首个,随着我们对免疫逃逸机制的更深入的理解,其将会得到越来越多的应用。由于这种新方法旨在让抗肿瘤免疫反应失而复得,我们称之为“肿瘤的免疫正常化疗法”。

收稿日期:2019-01-10

\* 本文是耶鲁大学 Miguel F. Sanmamed 和 Lieping Chen(陈列平)英文文章的翻译稿,原文发表于 Cell 杂志 2018 年第 175 卷第 2 期 313 - 326 页( <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.035> )。翻译:董增军、王卓和茅幸。译文经《谦君一献》微信公众号授权本刊转载,仅供科研及学习使用,不得用于商业用途。译文为征得原作者陈列平教授同意后依其提供的原始稿件翻译,并经陈列平教授过目,引用请以英文原文为准,本刊不承担译文学术责任。转载译稿全文,需经过《谦君一献》微信公众号授权。

\*\*通讯作者,电子邮箱: [lieping.chen@yale.edu](mailto:lieping.chen@yale.edu)

## 2 开端: 肿瘤的免疫增强化疗法

从一开始, 主流肿瘤免疫疗法包括增强那些被认为是成功和有效的免疫反应所必需的过程。这些增强策略通常分为两类: 第一种方法是使用免疫系统的效应细胞/分子直接攻击肿瘤细胞, 这被称为“被动性”免疫疗法。这一类别包括抗体靶向治疗及其衍生物(如抗体-药物结合物), 以及过继性免疫细胞治疗, 以及最近的基因工程 T 细胞(嵌合抗原受体 [CAR]-T、T 细胞受体 [TCR]-T 等)。被动性免疫疗法利用现代技术的力量, 将免疫系统提高到更高的水平, 有时甚至达到非同寻常的水平。最著名的例子是针对乳腺癌的抗 Her2/neu 单克隆抗体(mAb), 针对结直肠癌或头颈癌的抗 EGFR mAb, 以及针对 B 淋巴瘤的抗 CD20 mAb, 等等。第二种方法是通过调节内源性调控和/或免疫激活机制来增强免疫系统活化, 这也称为“主动性”免疫疗法。按照这些策略所增强的免疫反应步骤, 我们可以: (1) 增强抗原的摄取、加工和通过 APC 向 T 细胞的呈递, 例如抗原/佐剂疫苗和树突状细胞疫苗——这也涵盖了能够加强 APC 活性的细胞因子或制剂, 例如 I 型干扰素(IFNs)、Toll 样受体(TLR) 激动剂和 STING 激动剂; (2) 增强初始 T 细胞的活化和扩增: 例如树突状细胞疫苗和抗细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) mAb; (3) 增强免疫反应的效应阶段: 例如把体外刺激和扩增的肿瘤浸润性 T 细胞并回输至癌症患者的过继性细胞疗法。在这篇文章中, 我们将重点讨论和分析主动性免疫疗法以及 CAR-T 细胞疗法。对于抗体靶向治疗, 我们将参考几篇出色的综述文章 (Scott et al., 2012; Weiner, 2015; Weiner et al., 2010), 在此不作深入讨论。

理解这一点很重要, 即增强策略设计并非是在抗肿瘤免疫应答的进程中纠正或克服现有的或已知的缺陷。例如, 白介素-2 (IL-2) 疗法不是因为癌症患者 IL-2 及其受体有缺陷表达而选择(使用)的。此外, 尚不清楚在那些使用了抗 CTLA-4 mAb 治疗的患者中, 肿瘤诱导的免疫缺陷主要是是否是由于 CTLA-4 过表达或 B7-1/B7-2 表达改变而造成的。同样, 癌症疫苗或过继性疗法施与患者时, 也并不知道患者的呈递/启动是否有缺陷。这表明, 也许对于部分患者, 这些增强策略确实为免疫激活过程提供了所需的条件。因此, 这些患者可能会从这种治疗中获益。然而, 在大多数情况下, 这些策略可能仅仅是起到了免疫系统的常规激活物的作用, 它们的确增加了对肿瘤的免疫反应, 但也将免疫系统推向超生理水平, 随后增加了免疫相关不良事件(irAEs) 的风险。这可能解释了免疫增强治疗期间, 为何肿瘤反应/毒性反应比低的原因。

尽管有一些概念上的局限性, 这些早期策略依然有客观肿瘤缓解, 并且 FDA 批准了用于一些肿瘤的治疗——大多数是天然免疫原性肿瘤, 如黑色素瘤和肾细胞癌 (Grupp et al., 2013; Kantoff et al., 2010; Parkinson et al., 1990; Porter et al., 2011; Rosenberg et al., 1987) 如图 1 所示。然而, 显而易见的是, 成功的治疗只是例外(即只有一小部分患者得到客观缓解) 而且这些策略往往未能在多种肿瘤类型中显示出明显的临床疗效。似乎限制增强化疗法进一步发展的原因是免疫相关的副作用。事实上, 在大多数情况下, 由于不佳的反应/毒性比(比如 IL-2 和抗 CTLA-4 mAbs), 这些疗法的批准范围未能扩大到经典免疫原性肿瘤之外。我们将集中讨论为什么我们认为这些是“增强化”疗法, 以及它们反应/毒性比差的原因, 这些限制了它的临床应用开发。由于回顾所有过去和现在失败的免疫疗法远非一篇前瞻论述所及, 所以我们将集中分析 FDA 批准的肿瘤免疫疗法, 这些疗法在至少一种肿瘤类型中有显著的抗肿瘤活性。

### 2.1 癌症疫苗

遵循传染病疫苗接种的理念, 最常用的癌症免疫治疗策略通过许多不同的方法为患者免疫肿瘤抗原, 包括基于细胞、基于 DNA 和基于蛋白质/肽的制剂。不幸的是, 在多种肿瘤类型中进行了数以千计的癌症疫苗试验后, 只有一种效果中等的癌症疫苗获批(前列腺癌的 sipuleucel) (Kantoff et al., 2010)。具有讽刺意味的是, 这些疫苗接种策略中有很多是能够诱导外周肿瘤特异性 T 细胞反应的, 然而却没有表现出客观的抗肿瘤活性 (Melero et al., 2014; Rosenberg et al., 2004)。这些发现表明对于这些癌症患者, 肿瘤特异性 T 细胞的启动并没有主要障碍, 并且, 白癜风的出现作为一种 irAEs 的迹象, 通常与一些黑色素瘤患者接种癌症疫苗后的客观肿瘤缓解有关 (Overwijk and Restifo, 2000)。随着肿瘤新生抗原疫苗的出现, 在认为需要(找到) 不会导致中枢耐受并具有更高 T 细胞亲和力的新抗原情况下, 这一策略再次回到了人们的视野中 (Ott et al., 2017; Sahin et al., 2017)。

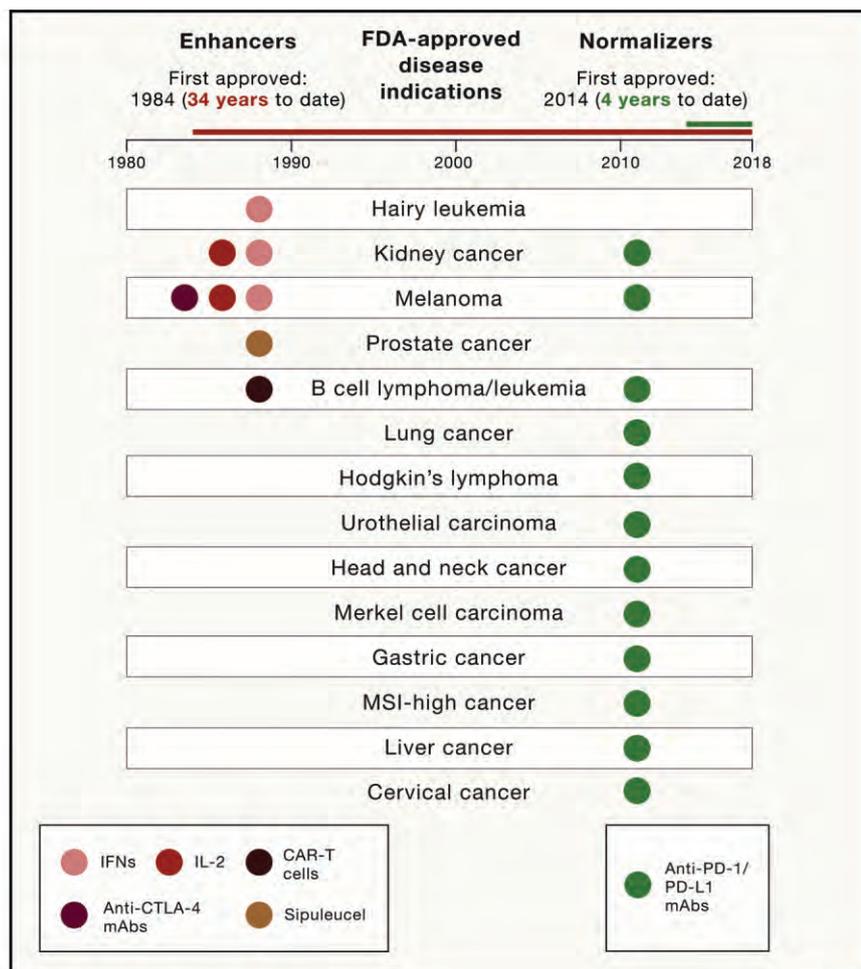


图1 FDA 批准的癌症免疫疗法及依据在免疫增强与免疫正常化分类下的适应症

所有 FDA 批准的癌症免疫疗法都有相应说明,这些癌症免疫疗法分为两类:免疫增强化( IFN、IL-2、抗 CTLA-4、癌症疫苗和 CAR-T 细胞) 列于左列,其中 I 型 IFN 在 1984 年第一个被批准用于治疗毛细胞白血病;免疫正常化( 抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体) 在列于右列,其中第一个获批的 PD-1 单抗 nivolumab 于 2014 获批。中间列为获批的疾病适应症。

## 2.2 细胞因子

肿瘤的免疫增强化疗法最有说明性的例子就是 IL-2 的使用。IL-2 是抗原特异性 T 细胞和自然杀伤(NK) 细胞的生长因子。1976 年首次鉴定出 IL-2 (Morgan et al., 1976), 1983 年其 cDNA 克隆得到分离(Taniguchi et al., 1983)。随后,重组 IL-2 在许多小鼠肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性(Rosenberg et al., 1985)。基于动物模型数据,IL-2 在癌症患者中进行了测试,并获得 FDA 批准,治疗肾细胞癌(1992 年)和黑色素瘤(1998 年)的客观缓解率为 5%~15% (Rosenberg, 2014)。虽然 IL-2 在少数情况下可以诱导有效的抗肿瘤免疫反应,但在大多数患者中,IL-2 在多个器官和组织中会诱导显著的毒性,常见的如与一般毛细血管渗漏综合征有关(Atkins et al., 1999)。因此,似乎抗肿瘤效应是例外,而对免疫系统的广泛激活才是规律。随着新一代 IL-2 受体激动剂的出现,疗效和毒性预计将会得到改善(原因在于)首先工程化 IL-2 的设计是基于优先结合 CD8 和 NK IL-2 受体而不是 Treg IL-2 受体(Charych et al., 2016),其次是基于靶向肿瘤抗原和将 IL-2 的大部分效应重新聚焦到肿瘤微环境中的双特异性构建方式(Klein et al., 2017)。

## 2.3 抗 CTLA-4 单克隆抗体

CTLA-4 是在 TCR 识别后在传统 T 细胞中诱导的细胞表面受体,是初始和效应抗原特异性 T 细胞活化的调节分子(Leach et al., 1996; Wa-lunas et al., 1994)。此外,CTLA-4 在 Tregs 中高水平表达,并已证明对诱导 Treg 的

发展和功能至关重要(Takahashi et al., 2000)。缺失 CTLA-4 小鼠在 3 周时会产生早期的 T 细胞普遍活化, 导致炎症浸润和死亡, 这突显出 CTLA-4 对控制自身反应性 T 细胞反应的重要性(Waterhouse et al., 1995)。在临床上, 抗 CTLA-4 mAbs 会频繁诱导自身免疫反应, 这证实了该途径对控制自身反应性 T 细胞中的重要性。这些自身免疫反应是否是由于传统 T 细胞、调节性 T 细胞或两者中的 CTLA-4 功能的丧失而发生, 目前仍有争议。最近一项使用人源化 CTLA-4 小鼠模型的研究(表明)对临床上使用抗 CTLA-4mAb(ipilimumab) 阻断 B7s / CTLA-4 相互作用持怀疑态度(Du et al., 2018), 而且近年来的大量研究表明, 抗 CTLA-4 mAbs 的主要作用可能是由 Treg 耗竭介导的(Bulliard et al., 2013; Selby et al., 2013; Simpson et al., 2013, Arce Vargas et al., 2018)。因此, 这些结果提出需对抗 CTLA-4 疗法的“免疫检查点阻断”概念进行重新评估。另一方面, 虽然一小部分黑色素瘤患者产生了肿瘤客观缓解(15%~20%), 但严重毒性(3~5 级)更常见(30%), 这表明, 与激活肿瘤特异性 T 细胞相比, 这种药物(其实)更加有效地激活了自身反应。从作用机制来看, CTLA-4 阻断策略可能是另一种类型的肿瘤的免疫增强化疗法, 因为没有证据证明该通路是肿瘤诱导的一种免疫逃逸机制, 此外, 我们没有证据表明抗 CTLA-4mAb 优先激活的是患者的肿瘤特异性 T 细胞而非自身反应性 T 细胞。相反, 临床数据显示, irAEs 比肿瘤客观缓解率(ORR)更高, 而在使用非特异性 T 细胞生长因子 IL-2 时会发生这种情况(表 1)。这种不佳的反应/毒性比很可能是 ipilimumab 被批准用于治疗转移性黑色素瘤(Hodi et al., 2010), 而在其他肿瘤类型中用 ipilimumab 进行单药治疗测试后, 未能显示出临床益处的原因(Bilusic et al., 2017; Lynch et al., 2012)。

表 1 用 FDA 批准的免疫疗法治疗的转移性黑色素瘤患者的 ORR 和与治疗相关的严重不良反应

Drug	Phase	Drug and Schedule	Number of Patients <sup>a</sup>	Objective Response Rate (%)	Treatment-Related Toxicities <sup>b</sup>		Reference
					Any Grade (%)	Grades 3-4 (%)	
IL-2							
	II	high dose IL-2	46	10(24)	>32 (>68)	>17 (>35)	Parkinson et al. (1990)
	II	high dose IL-2	134	23(17)	134(100)	>78 (>37)	Rosenberg et al. (1994)
	II <sup>c</sup>	high dose IL-2	270	43(16)	>64 (>24)	>45 (>17)	Atkins et al. (1999)
	II	high dose IL-2	26	5(19)	26(100)	13(50)	Tarhini et al. (2007)
	II	low dose IL-2	153	5(3)	N/A	59(39)	Agarwala et al. (2002)
	II	high dose IL-2	93	6(6)	>36 (>39)	74(80)	Schwartzentaiber et al. (2011)
Average				(14)		(>43)	
Anti-CTLA-4 mAbs							
	II	ipilimumab	57	9(16)	54(95)	27(47)	Weber et al. (2009)
	III	ipilimumab	137	15(11)	105(80)	30(23)	Hodi et al. (2010)
	III	ipilimumab	278	33(12)	187(73)	51(20)	Robert et al. (2015a)
	III	ipilimumab	315	60(19)	268(85)	85(27)	Larkin et al. (2015)
	II	ipilimumab	47	5(11)	34(74)	9(19)	Hodi et al. (2016)
	III	ipilimumab	727	100(14)	324(45)	190(26)	Ascierto et al. (2017)
Average				(14)		(27)	
Anti-PD-1 mAbs							
	I	pembrolizumab	135	44(38)	107(79)	17(13)	Hamid et al. (2013)
	II	nivolumab	107	33(31)	90(84)	24(22)	Topalian et al. (2014)
	I	pembrolizumab	173	41(26)	142(82)	20(12)	Robert et al. (2014)
	III	nivolumab	316	138(44)	257(82)	51(16)	Larkin et al. (2015)
	III	pembrolizumab	556	185(33)	423(76)	65(12)	Robert et al. (2015a)
	III	nivolumab	210	84(40)	153(74)	24(12)	Robert et al. (2015b)
	II	pembrolizumab	357	84(23)	252(76)	45(13)	Ribas et al. (2015)
	III	nivolumab	227	74(27)	206(77)	37(14)	Larkin et al. (2018)
Average				(33)		(14)	

N/A, not available.

<sup>a</sup> Number of patients available for ORR or treatment-related AE assessment vary across the studies.

<sup>b</sup> Indicated as ">" when frequency per toxicity grade was not available, and it was estimated based on the most common treatment-related adverse event reported.

<sup>c</sup> Data combination of eight phase II clinical trials.

## 2.4 嵌合抗原受体

CAR-T 细胞是一种基因工程 T 细胞,具有抗原结合结构域(通常是单链可变片段[scFv]),及有额外细胞内共刺激结构域的受体,如 CD28 和/或 CD137。这些工程 T 细胞的优点是 CAR-T 对抗原的识别不受主要组织相容性复合体(MHC)的限制。这种设计是利用工程效应免疫细胞更有效地攻击肿瘤细胞的最典型例子之一,大量输入这些细胞是增强策略的一个例证。(而它)主要的缺点是需要肿瘤细胞在细胞外表面靶标的表达,这限制了 CAR-T 细胞的特异性和应用的广泛性。

自从杂交瘤技术发明以来,抱着能够发现“神奇的子弹”的期望,许多针对肿瘤细胞的单克隆抗体得以被生产,而现在很清楚的是,肿瘤特异性细胞表面抗原非常少。CAR-T 细胞在识别和破坏目标细胞方面非常有效。关于这一点,当肿瘤和非肿瘤组织都存在目标抗原时,此类过继性细胞疗法可以跟清除肿瘤细胞一样,同样有效地清除正常细胞。例如,靶向 CD19 蛋白的 CAR-T 细胞在识别和破坏 B 细胞淋巴瘤和白血病细胞中十分有效,但它也能破坏患者体内所有正常的 CD19<sup>+</sup> B 细胞。虽然由于患者体内的 B 细胞耗竭可以通过给予多克隆人免疫球蛋白 Gs (IgGs) 而替代其功能,使得这种脱靶效应是可以接受的,但是当靶标在正常上皮细胞中表达时,后果可能更加严重。除了这种脱靶毒性外,与 CAR-T 细胞相关的最重要的 irAE 是急性细胞因子释放综合征(CRS),这是抗原识别后通过 CAR-T 细胞产生超生理水平细胞因子的结果。(Brudno and Kochen-derfer, 2016; Namuduri and Brentjens, 2016)。正如 HER2 特异性 CAR-T 细胞的初步结果所示,所有这些都极大限制了将这些疗法扩展运用到实体肿瘤(Ahmed et al., 2015; Morgan et al., 2010)。

总之,使用肿瘤的免疫增强疗法的普遍经验是,免疫系统的广泛激活导致的 irAEs 比客观抗肿瘤缓解更频繁(除恶性血液肿瘤的 CAR-T 疗法)。不佳的反应/毒性比限制了多数疗法的使用,迄今为止,这些药物都没有广泛的适应症(图 1)。

## 3 肿瘤的免疫正常化疗法的时代已来临

过去十年间有一个重要的临床观察,就是系统性的免疫激活不一定会导致癌症消退,尤其在实体肿瘤中。事实上,大量证据表明,外周血中完全活化的肿瘤特异性 T 细胞的存在与肿瘤消退或良好的预后并不常有关(Melero et al., 2014; Rosenberg et al., 2005)。最近,随着肿瘤发展的免疫逃逸机制的发现和界定,对这种不一致有了更好的理解,即这种免疫逃逸机制导致的是局部而非全身的免疫抑制(Taube et al., 2012; Chen and Han, 2015)。众所周知,人类癌症可以发展出各种机制来逃避特定和非特定的免疫攻击(Vinay et al., 2015)。这些机制抵挡免疫攻击,阻止肿瘤微环境中的 T 细胞攻击。不幸的是,迄今发现的控制肿瘤免疫逃逸的机制,即使不完全相同,也往往与控制自身耐受的机制相似(Phan et al., 2001),这使得很难开发出一种即能产生抗肿瘤反应,也能避免 irAEs 的治疗方法。然而,众多使用 mAbs 阻断 B7-H1 和 PD-1 相互作用获得的激动人心的基础和临床发现,则打破了这种局面(Chen and Han, 2015)。事实上,在 FDA 批准的免疫疗法中,抗 PD 疗法是第一种在癌症患者中客观肿瘤缓解比引起严重免疫相关不良事件多的疗法,这表明在不增加毒性的前提下提高疗效是可能的。在表 1 中我们着重总结了这一成就,比较了使用 FDA 批准的 IL-2、抗 CTLA-4 和抗 PD-1 单克隆抗体作为单一药物治疗转移性黑色素瘤患者的临床试验的客观反应率和 irAEs 的情况。此外,在近期一项针对晚期和局部黑色素瘤患者的随机临床试验中,对 nivolumab (抗 PD-1) 和 ipilimumab 进行了平行比较,证实 nivolumab 的作用比 ipilimumab 高三倍,而毒性则比 ipilimumab 低三倍(Larkin et al., 2015; Robert et al., 2015a; Weber et al., 2017)。此外,不断涌现的临床结果显示,这种(治疗)策略可以在多种已有广泛发病的恶性肿瘤中诱导持久的反应。这就使免疫治疗的范畴,从以前界定免疫原性肿瘤,如黑色素瘤,扩展到了更广的领域(Callahan et al., 2016; Zou et al., 2016)。目前, FDA 已经批准抗 PD 治疗用于转移性黑色素瘤、肺癌、头颈癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、肝癌、胃癌、霍奇金淋巴瘤、梅克尔细胞癌、大 B 细胞淋巴瘤、宫颈癌和任何 MSI+ 肿瘤(Ribas and Wolchok, 2018) (图 1)。此外,抗 PD 疗法对超过 25 种不同类型的实体肿瘤和数种造血系统恶性肿瘤有效,这些很可能得到 FDA 的批准(Ribas and Wolchok, 2018)。促成这一前所未有的成功的因素之一是更佳的反应/毒性情况,在多种肿瘤中有着 40% 的客观缓解率和 7% ~ 12% 的 3-5 级 irAEs (Naidoo et al., 2015; Ribas and Wolchok, 2018)。这种新的肿瘤反应/毒性特点和对多种肿瘤类型

的抗肿瘤活性(超出了那些传统上被认为是“免疫原性肿瘤”)反映出一种不同的作用机制,称为免疫正常化,我们将在下一节详细讨论。我们相信还有其他潜在的免疫正常化因素,通过对抗 PD 疗法原理的借鉴,我们能够找到像抗 PD 疗法那样成功的免疫疗法。

#### 4 肿瘤的免疫正常化疗法的原理

免疫正常化的概念强调了在肿瘤进展过程中确定免疫反应的特定缺陷或功能障碍的重要性,并据此开发对策以纠正这些缺陷,并恢复天然的抗肿瘤免疫能力。虽然正常化策略的最终结果可能导致免疫反应增强,但它应该在有限的范围内短暂波动,理论上不会对正常器官/组织造成永久性损伤。这种免疫正常化治疗期间免疫反应“可控”升高可能是正常反馈调节下的免疫反应造成的。虽然有一些按照免疫正常化疗法,在接受抗 PD 疗法过程中出现严重 irAEs 的案例,但是这些患者有可能已处于炎症或自身免疫疾病的“亚临床”状态,于是抗 PD 疗法成为了“压到骆驼的最后一根稻草”。为了说明(正常化)这个概念,我们可以把免疫反应的过程看作是一根大水管。在正常的免疫反应的情况下,是有适当排放的。然而,如果管道被堵塞,水流将受到影响,管道无法正常排水。在这种情况下,“增强化”的方法可以被理解为增加管道的(前端)压力,以克服排水不畅的问题,(这种方法会)伴有加压过度后管道破裂的风险。相比之下,“正常化”方法可以被理解为是一种通过识别并移除阻塞以恢复正常水流、且不会危及管壁的策略(图 2)。

迄今为止,抗 PD 疗法是这种(正常化)策略最显而易见的范例。免疫抑制分子 B7-H1 蛋白在 TME 中过度表达,导致肿瘤特异性效应 T 细胞被过度调控,从而产生局部免疫反应缺陷,使肿瘤细胞无法被破坏。阻断 B7-H1/PD-1 通路可以选择性地修复这一缺陷,并恢复抗肿瘤的免疫能力,而且并不会导致普遍的免疫激活。以 B7-H1/PD-1 通路为例,我们可以明确三个主要原则,解释正常化为什么是一种能够在减少副反应的情况下获得抗肿瘤免疫的方法。

##### 4.1 瞄准肿瘤诱导的免疫逃逸机制

大量证据表明 B7-H1/PD-1 是一种重要的分子及其受体的相互作用,导致临床前和临床背景下免疫反应的抑制(Chen and Han, 2015; Ribas and Wolchok, 2018; Zou et al., 2016)。虽然 B7-H1 或 PD-1 也可以与其他蛋白(B7-H1/B7-1, PD-1/PD-L2)相互作用,但是这些相互作用对人的生物学意义还未明确。虽然 T 细胞是抑制的主要目标,但是,正如许多研究所示,PD 通路也可能损害树突细胞(Yao et al., 2009)、巨噬细胞(Yao et al., 2009)、NK 细胞的功能(Benson et al., 2010; Huang et al., 2015; Vari et al., 2018)。PD-1 介导的抑制机制似乎很复杂,包括凋亡、抑制性细胞因子的诱导、无反应性、耗竭和诱导 Treg(Chen and Han, 2015; Zou and Chen, 2008; Zou et al., 2016)。同样显而易见的是, B7-H1 也可以作为受体向多种细胞传递抗凋亡信号,这也可能造成肿瘤细胞对 T 细胞介导的裂解(反应)产生抵抗的原因(Azuma et al., 2008; Chin et al., 2018)。关于这些潜在的机制如何促进癌症的发展,以及可能的机理,目前正在深入研究中。B7-H1/PD-1 通路代表了典型的肿瘤适应性免疫逃逸机制。当识别肿瘤抗原性时,肿瘤特异性效应 T 细胞上调 PD-1 的表达并释放 IFN- $\gamma$ ,从而诱导肿瘤和 TME 中髓细胞的 B7-H1。B7-H1 通过与 PD-1 结合抑制 T 细胞,阻断打击肿瘤的 T 细胞攻击。抗肿瘤 T 细胞反应的中断代表了一种局部的使得肿瘤逃逸的免疫缺陷,这被称为“适应性免疫耐受”(Dong et al., 2002; Taube et al., 2012)。这种抗肿瘤免疫反应的中断可以通过终止 B7-H1/PD-1 信号来恢复,且这在临床前肿瘤模型已经进行了研究(Dong et al., 2002)。另外,慢性病毒感染模型(即 HBV 或 LCMV)证明 B7-H1 的慢性表达与 T 细胞功能障碍相关,当 B7-H1/PD-1 通路被阻断时可恢复相关功能(Barber et al., 2006)。已经在人类慢性病毒感染中已经证实了以上观点(Gardiner et al., 2013; Gay et al., 2017)。尽管大量证据表明慢性病毒感染也利用 B7-H1/PD-1 途径抑制抗病毒免疫,但从这些研究中得到的经验并不总是适用于理解 B7-H1/PD-1 介导的肿瘤逃逸机制。与病毒感染期间外周器官和淋巴器官中常常出现的系统性免疫抑制不同,肿瘤逃逸机制通常仅发生在肿瘤部位,而外周器官以及淋巴器官中的免疫应答相对正常。这可以部分解释一方面肿瘤在持续生长,一方面血液中的肿瘤免疫反应也在上升。如上所述这表明 T 细胞免疫反应的启动并没有受到损害。这就引出了肿瘤的免疫正常化疗法的第二个重要原则:选择性重塑肿瘤微环境中的免疫(反应)。

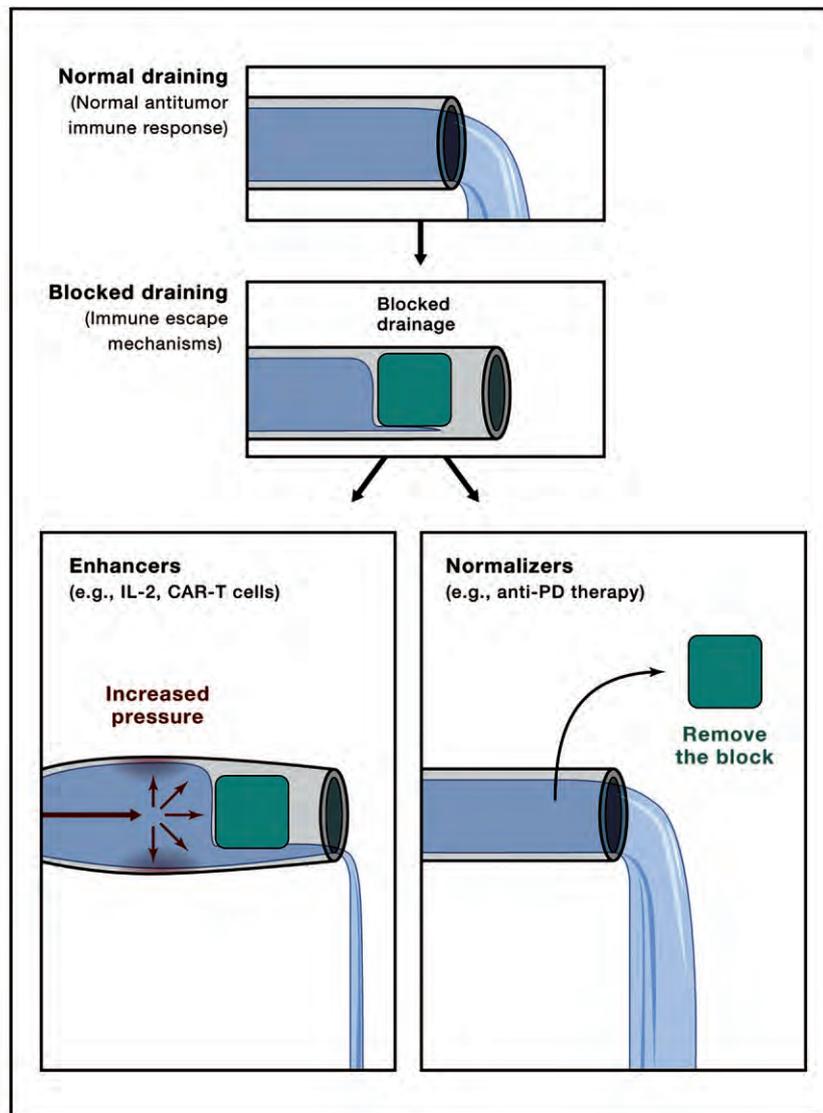


图2 肿瘤的免疫正常化疗法与肿瘤的免疫增强化疗法的说明

使用管道的适当水流和排水作为抗肿瘤免疫反应的类比。当免疫受损时,抗肿瘤免疫反应可能不足。这就好比当水流被阻塞时,管道的水流流淌不畅通。免疫增强化疗法可以理解为增加水流或压力以恢复正常功能/水流,但这有水管破裂的风险(副作用)。相比之下,免疫正常化疗法将是识别并试图解除这种特定的阻塞并恢复水流。

#### 4.2 选择性调整肿瘤免疫微环境中的免疫反应

B7-H1/PD-1 通路与其他免疫抑制通路的一个主要区别是 B7-H1/PD-1 在正常生理条件下在非淋巴组织中活性很低。在这点上,尽管 B7-H1 的 mRNA 广泛存在于各种正常组织/细胞中,B7-H1 蛋白在稳态的正常人体组织中不表达(除了胎盘、扁桃体和肺和肝脏中的一小部分巨噬细胞样细胞)(Chen and Flies, 2013; Dong et al., 2002; Petroff et al., 2002)。相反,这种膜受体可以被 I 型和 II 型 IFNs 广泛诱导(Lee et al., 2006; Sanmamed and Chen, 2014),并显示在炎症组织(包括肿瘤和病毒感染组织)内造血细胞和非造血细胞的细胞膜(表达)(Chen and Han, 2015)。由于 PD-1 广泛存在于外周血以及肿瘤和非肿瘤淋巴器官中的效应记忆 T 细胞上(Gros et al., 2014),抗 PD 疗法的 TME 特异性效果由 B7-H1 在 TME 中的选择性表达所决定的。

B7-H1 在非炎症组织中的这种极低表达确保了抗 PD 治疗对 TME 有选择性效果,这防止了正常组织受损并允许更集中和精确的免疫反应,同时降低了系统性的免疫激活(Sanmamed and Chen, 2014)。当在抗 PD-1 或抗 B7-H1mAb 的剂量增加并未至最大耐受剂量期间,这种极低的全身毒性在抗 PD 疗法的早期 I 期临床试验中得到证实

(Brahmer et al., 2010, 2012; Topalian et al., 2012)。毒性的剂量依赖性同样不存在, 因为与 1 毫克/千克剂量相比, 10 毫克/千克剂量没有表现出严重不良事件发生率的显著增加 (Brahmer et al., 2010, 2012; Topalian et al., 2012)。

因此, 该途径的肿瘤部位特异性主要是由局部 IFN- $\gamma$  诱导 B7-H1 决定的。这样, B7-H1 表达通常是局部有抗肿瘤免疫应答受损的表现。组织学分析证实了这一概念, 因为大多数人类肿瘤(样本)显示 B7-H1 的表达模式是局灶的或聚集的, 而不是扩散的, 并且通常与 T 细胞浸润共定位 (Taube et al., 2012)。为什么像 IFN- $\gamma$  这样的可溶性细胞因子不会扩散到大面积的组织中, 从而产生大范围的影响, 这一点目前尚不清楚。一种可能的解释是, IFN- $\gamma$  受体在 TME 中不同类型细胞上的广泛分布 (Bach et al., 1997), 这可能会阻止 IFN- $\gamma$  进一步播散。进一步支持抗 PD 疗法期间, 免疫反应的肿瘤选择性的证据是, T 细胞的选择性扩增和功能改善主要位于肿瘤部位, 并且肿瘤消退和外周血中检测到的免疫细胞激活标记之间缺乏相关性 (Das et al., 2015; Herbst et al., 2014)。这与免疫增强化疗法形成鲜明对比: 增强化疗法通常是有效地激活全身免疫反应, 但在肿瘤部位表现出的免疫激活很微弱。

#### 4.3 重塑肿瘤微环境中的免疫反应

在抗 PD 疗法的基础和临床研究中, 一个最令人感兴趣但不为人所知的发现是它在 TME 中的对抗肿瘤免疫能力的重置或重塑。B7-H1/PD-1 通路似乎是一个“主控开关”, 它决定了一些癌症患者整个 TME 的命运。因为在某些情况下, 即便对单个通路的操纵(阻断 B7-H1/PD-1 相互作用), 即仅仅是单剂量的抗 PD 疗法, 也可能使 TME 从最初的高度抑制(状态)变成高度活跃的炎症部位。在抗 PD 疗法的第一阶段临床试验中, 在接受了单一剂量的抗 PD 治疗后, 一些患者显示出的客观肿瘤缩小 (Gainor et al., 2016)。由于 TME 中的免疫功能障碍或缺陷在细胞和分子水平上往往是多方面的 (Zou, 2005; Zou and Chen, 2008; Zou et al., 2016), 所以这些结果令人鼓舞并且提示, 至少在一些患者中, 单条主路径的正常化足以触发重塑进程, 并且也没有必要纠正 TME 中的所有缺陷。

根据目前可获得的数据, 我们推测大多数(如果不是全部的话)晚期癌症患者并没有发生系统性免疫缺陷, 他们的免疫系统仍在继续向 TME 提供新产生的效应 T 细胞。这是免疫正常化疗法的重要免疫学基础。晚期癌症患者的 TME 可以被认为是一种非常恶劣的生存环境, 在肿瘤进展过程中, 各种免疫逃避机制的策略都会被利用起来。抗 PD 疗法的作用机制可能是多方面的, 包括恢复那些已经功能失调的 T 细胞的功能, 以及防止新抵达的效应 T 细胞在 TME 中功能失调。当 PD 通路阻断时, 这些重新恢复活力的 T 细胞和新抵达的免疫细胞, 将会得到保护免受 PD 通路的抑制, 这会有助于 TME 中免疫反应的恢复, 并变为对抗肿瘤细胞的效应细胞。这种正常化过程的一个重要但不太为人所知的结果就是记忆 T 细胞的产生, 这种记忆 T 细胞被认为抗 PD 疗法的具有持久抗肿瘤效果的原因。目前, 我们不知道肿瘤抗原特异性记忆 T 细胞的来源, 它们是如何和为什么变成记忆 T 细胞, 以及如何调节它们。了解这些问题将让我们知道如何及何时能够更精准地使用这些疗法。

### 5 肿瘤的免疫正常化疗法: 帷幕才刚刚升起

除 B7-H1 外, 还有一系列在抗肿瘤免疫反应中引起免疫缺陷的分子途径, 这些途径可以作为恢复这种反应能力的靶标。基于肿瘤浸润白细胞 (TILs) 的水平和 TME 中 B7-H1 的表达水平, 提出了一种新的人类癌症分类系统, 称为微环境中的肿瘤免疫 (TIME), 可作为寻找需要正常化的潜在免疫缺陷的路线图 (Sznol and Chen, 2013; Taube et al., 2012; Zhang and Chen, 2016) (图 3)。这些免疫缺陷的分子组成和机制一旦被识别和确立, 将可能成为免疫正常化疗法的潜在目标, 并且可为那些对抗 PD 疗法没有反应的患者提供一个替代方案。在潜在的不同抗肿瘤免疫缺陷中, 我们可以将癌症患者大致分为三类: (1) 免疫细胞进入和/或增殖缺陷, 其中 TME 缺乏明显的 TILs, 如 TIME 分型 I 和 IV 所示; (2) 激活的 TILs 过度调控, 主要是由于 B7-H1/PD-1 通路和潜在的其他 T 细胞调节途径的影响, 被称为类型 II; (3) TME 中功能失调的 TILs 由于分子途径的抑制(非 B7-H1/PD-1), 被称为类型 III。确定哪个抗肿瘤免疫缺陷在单个患者中占主导地位是至关重要的, 因为对所有患者使用相同的策略将是低效、昂贵和浪费的。例如, 对缺乏免疫浸润的癌症患者进行靶向局部免疫抑制途径(治疗), 如 B7-H1/PD-1 途径, 这种单一疗法可能毫无意义。

由于我们对 TME 在免疫反应调节中复杂性的理解刚刚开始, 很明显, 这次对人类癌症的 TIME 分型是初步的

尝试,这也可能带来更多的而不是答案。例如,在 II 型和 III 型中,我们不知道哪种 TIL 成分和其他调节细胞将决定免疫治疗的结果和反应。除了 IFNs,是否还有其他细胞因子和分子途径可以调节 B7-H1 的表达?在 I 型和 IV 型中,是什么使 TME 阻止了 TILs 的进入,以及是什么机制阻止了 TILs 的扩散?这些癌症类型不大可能没有足够的抗原,因为我们之前的数据显示,黑色素瘤在几乎所有人类癌症中是突变负荷最高的,其中高达 45% 就属于这一类别(Taube et al., 2012)。对 TME 的分子途径的更全面鉴定和探查,以及详细的分子互作的深入研究可能有助于解决这些问题,并为未来肿瘤的免疫正常化疗法提供靶标。

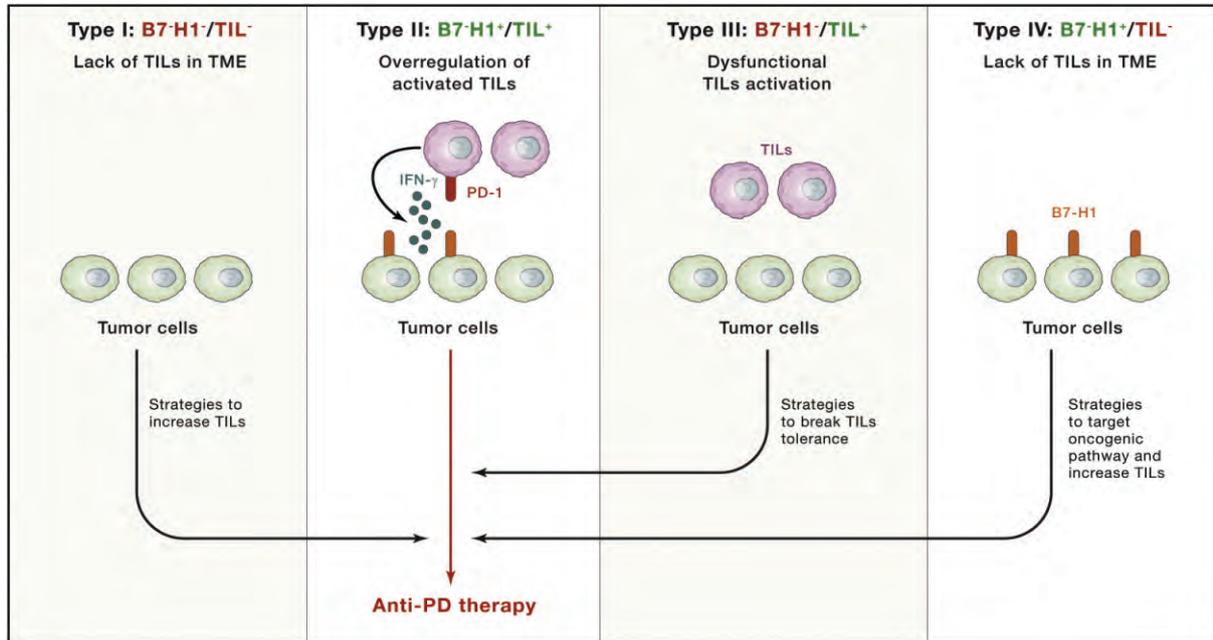


图3 肿瘤免疫的微环境分类

根据 B7-H1 (PD-L1) 的表达和肿瘤活检中 TILs 的存在情况,已经确定了四个不同的对机制和治疗有潜在的影响 TME 分型:(1) 没有 TILs 的 B7-H1 阴性肿瘤,被认为是一片免疫沙漠,没有免疫细胞在肿瘤部位积累;(2) 有 TILs 的 B7-H1 阳性肿瘤,被认为是 B7-H1/PD-1 途径介导的肿瘤适应性耐受的范例;(3) 有 TILs 的 B7-H1 阴性肿瘤,被认为存在耐受的情况。因为有 TILs 存在,但在肿瘤微环境中,虽然由 IFN- $\gamma$  的产生,但没有诱导 B7-H1 的产生。(4) 没有 TILs 的 B7-H1 阳性肿瘤,这种情况被认为是肿瘤通过内部的肿瘤相关通路而诱导的 B7-H1 表达,这些通路可作为潜在的靶向目标。确实存在第 1、3 和 4 型可以通过不同的策略转化为第 2 型,因而在 TILs 和 B7-H1 表达存在的情况下,协同抗 PD 疗法的作用将更有效。

## 6 开发新的肿瘤免疫正常化疗法的挑战

随着抗 PD 疗法的成功,免疫正常化作为癌症免疫治疗的一种方法已经显示出巨大的前景。然而,面对免疫增强强化疗法,新的免疫正常化疗法的发展仍有相当多的障碍。其中一些是概念性的限制,而另一些则是技术性的。

### 6.1 主导抗肿瘤免疫反应缺陷的确定

免疫正常化疗法的发展依赖于抗肿瘤免疫反应中的特定缺陷的确定。然而,肿瘤诱导的免疫缺陷是高度异质的(Schalper et al., 2017)。这种免疫缺陷的异质性不仅存在于不同的患者间,也存在于单个肿瘤病变中的不同区域。这些现象表明,确定哪些免疫缺陷在最终促成肿瘤逃逸中是有主导或主控开关地位,是十分重要的。然而,主控开关的定义可能因患者而异,并且应该根据调整后对肿瘤微环境的重塑能力进行功能论证。在每个患者中选择正确的总控开关才是真正的挑战。目前,在 TME 中发现的所有免疫缺陷中,证明哪个因素占主导地位的唯一方法是根据(既有)经验。所以,我们需要更好的体内模型来描绘患者的 TME 中不同免疫通路的所处地位和调整的效果。人源化小鼠模型或外植体 3D 培养模型可以在这方面提供支持(Jenkins et al., 2018; Sanmamed et al., 2016; Zitvogel et al., 2016)。

## 6.2 研究 TME 中免疫缺陷的技术难点

与 B7-H1/PD-1 通路类似,许多其他有利于肿瘤进展的免疫抑制机制出现在局部 TME 中。确定这些机制的一个主要挑战是在 TME 水平评估免疫反应的能力,这就需要连续的肿瘤组织收集和分析。这不同于免疫增强化疗法,后者的全身效应可以通过血液分析更容易地监测到。肿瘤组织分析意味着一个巨大的技术挑战,因为癌症患者的连续活检可能性不大,而且获得的大多数样本都很小,并有大面积坏死。

对这些免疫缺陷的研究需要使用能够有高表型分辨率的单细胞分析技术。新平台,如单细胞测序、大规模细胞计数和体内成像技术(即 PET 成像)可能有助于揭开 TME 的复杂性(Burel et al., 2016)。随着 TME 中(有关)各种免疫缺陷的确定和描述的快速进展,未来的挑战将是如何在特定患者中确定哪种或哪几种免疫抑制途径占主导地位,以决定最佳治疗方式。

## 7 其他疗法与抗 PD 疗法联用的原则

作为免疫正常化方法的代表,抗 PD 疗法因其疗效广、毒性小而具有固有显著优势,这有助于它在联合治疗中的使用。尽管组合疗法代表了一种普遍的现下癌症治疗策略,但这种策略主要是由临床肿瘤护理、企业融资和市场竞争的需求以及有限或适度的科学依据所驱动的。目前,超过 1500 项临床试验正在进行中,这些试验将抗 PD 疗法与几乎所有可用的癌症疗法相结合,包括化疗、放疗、溶瘤病毒、靶向治疗和其他免疫疗法(Tang et al., 2018)。然而,许多这些临床试验并不是基于抗 PD 疗法的基本原理设计的,其中一些甚至可能损害抗 PD 疗法的效果。肿瘤免疫疗法的联合使用的未来方向应该是以科学为指导的。例如,成功联合抗 PD 疗法的最低条件应该基于该途径的生物学(意义)来做出选择。切记,主要驱动力是免疫细胞——特异性效应 T 细胞和记忆 T 细胞, TME 中效应 T 细胞的存活和激活以及长期效应记忆 T 细胞的产生需要得到认可和加强。因此前瞻论文的篇幅所限,我们不会在本文讨论所有进行中的联合方法,但是我们会提到一些例子供参考。

### 7.1 与放疗或化疗联用

放疗可能会破坏肿瘤组织中已存在并有价值的肿瘤特异性 T 细胞,而在放疗之初,在没有肿瘤浸润 T 细胞的肿瘤中进行局部放疗会更安全(TIME 分型 I 和 IV 型)。类似地,一些化疗药物也可能会损害 TME 中效应 T 细胞的功能,这可能会导致联合疗法的附加效应欠佳。此时,序贯治疗,而不是联合治疗,可能是更好的方法,因为免疫治疗可以促进肿瘤特异性 T 细胞增殖,而我们使用的是针对细胞分裂关键过程的细胞毒剂。此外,目前还不清楚放疗或化疗是否会影响记忆 T 细胞的产生,这是适应性免疫的“圣杯”,并可能直接决定免疫治疗的持久性。这个问题今后也应该得到解决。在这种情况下,总生存率可能比肿瘤缓解率更能评估肿瘤特异性记忆形成的影响。令人鼓舞的是,抗 PD 疗法和化疗在短时间(1-2 年)内显示出比单一化疗更好的整体生存情况(Gandhi et al., 2018)。更重要的是,要将这种联合疗法与单独的抗 PD 疗法进行比较,以及评估记忆 T 细胞的产生,这是让免疫反应持久的中坚力量。

### 7.2 与局部疗法联用

自与 William B. Coley 在 19 世纪末的尝试开始,将各种生物和化学制剂直接注射到肿瘤中是癌症治疗的一种历史悠久的方法(Aznar et al., 2017; Marabelle et al., 2017)。这些制剂包括但不限于 TLRs、RIG-I 样受体激动剂、STING 途径调节剂(Corrales et al., 2016; Li et al., 2017)和溶瘤病毒(Lawler et al., 2017)。一般认为,局部治疗可以(1)触发天然免疫,从而启动适应性免疫,(2)诱导肿瘤细胞死亡,这可能使更多肿瘤抗原可被免疫系统利用,以及(3)增加环境的炎性程度,这可能是 T 细胞反应的更有利的环境。这些疗法可以在实验模型中诱导注射处肿瘤和远端肿瘤消退。在黑色素瘤(Tang et al., 2018)和脑瘤(Desjardins et al., 2018; Lang et al., 2018)的病灶局部注射溶瘤病毒的临床试验中,报道的结果喜人。

局部疗法在长期生存和远端转移消退中的作用仍有待临床研究。此外,关于这些方法在患者 TMEs 中的免疫效果的一些基本问题还有待于充分阐明。在正常组织中,这些局部疗法可以诱导潜在的自然免疫,这有助于启动抗原特异性反应。然而,在 TME 中,各种肿瘤逃逸机制可能损害抗原特异性反应,这解释了单独使用这些疗法在临床上观察到客观缓解率低的原因。在此背景下,只要 B7-H1/PD-1 通路是主要的免疫抑制机制之一,那么,将局

部疗法和抗 PD 疗法相结合来中和 TME 中的免疫抑制机制似乎是合理的。由于抗 PD 疗法可能具有免疫(反应的)主导优势,这种组合可能会造成 T 细胞对病毒抗原而不是肿瘤抗原的反应偏离 (Martinez-Usa-torre et al., 2018; Chen et al., 2018)。而在另一方面,局部疗法被证明是增加 T 细胞向肿瘤浸润的有效方法。近期,发表了一些可观的结果,表明局部病毒疗法,作为增加肿瘤 T 细胞浸润和协同抗 PD 疗法的方法,是能产生协同效应的 (Ribas et al., 2017)。

### 7.3 与靶向疗法联用

抗 PD 疗法和靶向疗法(抗体或小分子)的联用已经在动物模型中有了广泛探索,目前临床上也是如此 (Hughes et al., 2016; Vanneman and Dranoff, 2012)。虽然这些(靶向)疗法不能以单一药物获得持久、全面的反应,但在大多数情况下,它们在抑制肿瘤生长、改变甚至重置 TME 方面是有助益的。有可能是由于靶向治疗使肿瘤细胞快速裂解产生急性炎症环境,从而提高肿瘤免疫活力。不能排除在这种情况下, B7-H1 可能会被上调。若是这样的话,靶向疗法和抗 PD 疗法的联用似乎有其合理性,因为至少预计能有协同效应。然而,应该慎重选择靶向治疗,以绕开 TILs 增殖和存活所需的内源代谢和活化途径。此外,应该将肿瘤特异性 T 细胞记忆形成涉及的通路考虑在内。

### 7.4 与过继性细胞疗法联用

一些患者的过继性细胞疗法失败的原因之一可能是因为当转入的活化 T 细胞进入 TME 时,它们受到了抑制。过继转移前, T 细胞在体外被激活,导致 PD-1 的表达。TME 中肿瘤抗原识别后激活的效应 T 细胞可以快速释放 IFN- $\gamma$ ; 因此, B7-H1 应会被上调,这仍待临床验证。因此,只要体外活化的 T 细胞能够到达 TME, TILs 和抗 PD 疗法可能代表着未来肿瘤免疫治疗的一个有前景的方向。

### 7.5 与其他免疫疗法联用

目前,有多种能与抗 PD 疗法联用的免疫疗法正在开发中。这些潜在的组合已有综述回顾 (Melero et al., 2015; Smyth et al., 2016)。为了选出与抗 PD 疗法联用后,最有可能成功的免疫治疗策略,需要考虑以下方面。首先,正如上述原理部分所言,抗 PD 疗法的反应/毒性比良好的原因是 B7-H1 在 TME 中的选择性表达,而在常态下在正常组织中表达极少。然而, (那些)使正常组织发生炎症的疗法可能会导致抗 PD 作用效果发生在 TME 之外,而无法达到良好的反应/毒性比。(其中)一个例子是与抗 CTLA-4mAb 的联用。正如前文所述, CTLA-4mAb 作为一种单一疗法时,发生了比肿瘤客观缓解更频繁的 irAEs。这些在非肿瘤组织中发生的 irAEs 可以被抗 PD 疗法放大 (Larkin et al., 2015)。这解释了为何抗 CTLA-4 + 抗 PD 疗法表现出协同的毒性作用,而不是抗肿瘤作用。选择在 TME 中更有选择性而作用机制不同(即靶向髓细胞或其他免疫逃逸机制)的免疫治疗,可能是与抗 PD 疗法联用时更佳的合作伙伴。非常重要的一点是要更清楚地理解 T 细胞记忆是如何形成并协作以获得强大的效应 T 细胞反应并建立强烈的 T 细胞记忆来确保持久的免疫反应。

联合治疗的理想情况是有协同作用,通常被表述为“1 + 1 > 2”。如果两种或多种药物没有这种协同作用,那么序贯使用这些药物可能会达到相同目的。随着对抗 PD 疗法的机制和局限性的了解,理想化的是对 TIME 分型中的 I 型、III 型和 IV 型肿瘤进行不同的治疗,目的是将它们转化为 II 型肿瘤。在这种情况下,这些治疗可能与抗 PD 疗法有协同作用,因为抗 PD 疗法最有可能在 TILs 和 B7-H1 有表达的情况下有效。因此,未来的努力将是用一组生物标志物仔细分析每个患者抗肿瘤免疫反应的缺陷,和(制定)一套基本理论,来达到具有潜在协同效应的有效的联合治疗。例如, I 型和 IV 型需要的是促进 T 细胞进入 TME 的策略,而 III 型需要打破 TIL 耐受或逆转 TIL 功能障碍的策略(图 3)。

## 8 结 语

肿瘤免疫治疗正在历经蜕变,从基于免疫激活过程常识,来激活系统性免疫反应的传统免疫增强化疗法,转变为基于肿瘤诱导的免疫逃逸机制,来针对肿瘤微环境进行高效且低毒的免疫正常化疗法。抗 PD 疗法树立了一个榜样,即可以最小化 irAEs 的同时提高抗肿瘤效果。这些研究为肿瘤免疫治疗领域树立了一个新的标准,我们认为未来的肿瘤免疫疗法不仅应该旨在提高抗肿瘤免疫,还应该理解肿瘤免疫中的特定缺陷,然后使其免疫正常化,以

便在正确的位置选择性地调整特定的抗肿瘤反应,而不是加剧系统性免疫反应,这会增加免疫反应的风险。本文的解析揭示了多条原则,它们对抗 PD 疗法的成功至关重要。因此,将 B7-H1/PD-1 通路简单描述为另一个“免疫检查点”,我们可能会偏离并针对那些治疗价值低的通路努力。

我们从 B7-H1/PD-1 通路和抗 PD 疗法发展中习得的免疫学原理将会引导我们设计更有效的肿瘤的免疫正常化疗法、追寻最佳组合疗法,并推动肿瘤治疗的前沿。

致谢 特别感谢陈列平教授过目指导和对译文所提的修改意见。