

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.04.013

## 肿瘤免疫逃逸机制及治疗策略

### Mechanism of tumor immune escape and treatment strategy

杜娜雯 综述; 白日兰, 崔久嵬 审阅(吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 肿瘤免疫逃逸是肿瘤发生发展的十大特征之一, 针对免疫逃逸环节的免疫疗法近年来取得了显著的成功。免疫疗法涉及多个因素和环节, 与肿瘤细胞自身和肿瘤微环境的改变均有相关且机制复杂, 目前在临床实践过程中仍面临着不小的挑战。本文从3个方面介绍了肿瘤免疫逃逸的机制, 包括肿瘤自身的改变、肿瘤诱导微环境的改变以及肿瘤微环境促进肿瘤的发展。同时针对这些机制, 将目前的治疗策略进行了梳理, 包括免疫检查点抑制剂、CAR-T疗法以及免疫细胞疗法等的困境与进展, 旨在为肿瘤免疫治疗的下一步发展理清思路。

**[关键词]** 肿瘤逃逸; 肿瘤微环境; 免疫疗法

**[中图分类号]** R730.51; R392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)04-0454-09

近年来, 以PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂为代表的免疫疗法正逐渐改变着肿瘤的治疗格局, 然而临床上仍有大量患者无法受益, 如何扩大受益人群仍是免疫治疗长期面临的难题。肿瘤免疫逃逸(tumor immune escape)作为肿瘤发生发展所必需的十大特征之一, 其机制十分复杂, 涉及到基因、代谢、炎症、血管等各个环节的参与<sup>[1]</sup>, 理清免疫逃逸的机制有助于寻找新的靶点。本文将针对肿瘤免疫逃逸的机制及相应治疗策略的新进展进行综述, 旨在为肿瘤免疫治疗的下一步发展理清思路。

#### 1 肿瘤细胞自身参与免疫逃逸的机制

##### 1.1 肿瘤抗原性的变化

肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的产生是激活T细胞的一个重要因素, 然而, 肿瘤细胞常通过一系列改变(如抗原表达的丢失)来抑制T细胞的活化, 从而躲避机体免疫系统的监视并伺机生长<sup>[2-3]</sup>, 肿瘤细胞也可以通过内吞抗原或抗原脱落的方式调控自身抗原性<sup>[4]</sup>。同时宿主选择性地消除表达肿瘤特异性抗原(tumor specific antigen, TSA)的细胞, 某种程度上也促进了肿瘤抗原丢失变异体的产生<sup>[5]</sup>。另外, 肿瘤细胞可像病毒一样发生“抗原漂移”, 导致抗原表位突变而改变肿瘤的抗原性, 继而逃避T细胞介导的攻击<sup>[6]</sup>。

##### 1.2 MHC分子的变化

MHC分子作为肿瘤抗原肽提呈分子, 它的丢失或下调会导致T细胞无法激活; 而在某些恶性肿瘤(如晚期多发性骨髓瘤)中, 肿瘤细胞会通过上调MHC- $\beta$ 的表达, 保护自己免受NK细胞介导的溶解<sup>[7]</sup>, 因此MHC分子的变化是肿瘤免疫逃逸的重要机制。

MHC分子的异常大体上分为由于基因突变导致的结构缺陷和由于表观遗传学改变导致的调控机制缺陷, 后者常与抗原加工相关转运子、低分子量蛋白质和甲硫蛋白的下调以及MHC- $\beta$ 基因的转录失活有关<sup>[8-9]</sup>。此外, 肿瘤还通过过度表达非经典的MHC-I分子(如HLA-G), 逃避CTL和NK细胞介导的裂解, 导致免疫逃逸的发生<sup>[10]</sup>。

##### 1.3 肿瘤免疫原性的改变

肿瘤细胞基因的异常或表观遗传学的改变会导致肿瘤细胞内分子通路的变化, 不仅影响肿瘤自身的生物学特性, 还会改变其免疫原性, 如TAA、TSA、MHC分子的变化<sup>[11]</sup>。此外, 肿瘤细胞免疫调控相关蛋白也会发生相应的改变, 如抑癌基因的突变常导致细胞内RAS、PI3K/AKT、NK- $\kappa$ B等与细胞增殖密切相关的信号通路的异常, 肿瘤细胞通过分泌抗凋亡分子<sup>[12-14]</sup>或下调细胞表面Fas受体<sup>[15-16]</sup>来逃避细胞凋亡。肿瘤细胞还通过下调MICA/MICB分子逃避NK细胞的杀伤<sup>[17]</sup>, 高表达穿膜受体CD44促进肿瘤

**[基金项目]** 吉林省财政厅资助项目(No.2018SCZWSZX-010); 吉林省科技厅科技发展计划项目(No.20190303146SF); 吉林省发展和改革委员会专项(No.2017C022)。Project supported by the Finance Department of Jilin Province (No.2018SCZWSZX-010), the Science and Technology Development Project from Science and Technology Department of Jilin Province (No.20190303146SF), and the Special Project of Development and Reform Commission in Jilin Province (No.2017C022)

**[作者简介]** 杜娜雯(1995-), 女, 博士生, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: dunw18@mails.jlu.edu.cn

**[通信作者]** 崔久嵬(CUI Jiawei, corresponding author), 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

细胞转移<sup>[18]</sup>等机制,使得肿瘤细胞拥有抗凋亡、抗杀伤、易转移等干细胞特性,共同促进免疫逃逸的发生。

#### 1.4 热激蛋白

热激蛋白(heat shock protein, HSP)作为分子伴侣,帮助蛋白质在折叠装配过程中获得正常结构,因此,它不仅在肿瘤肽的折叠和转运过程中起重要作用,同时也影响肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移<sup>[19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>表明,HSP在各种肿瘤中广泛高表达,并通过抑制肿瘤细胞凋亡、稳定肿瘤相关蛋白介导肿瘤免疫逃逸。

肿瘤细胞通过上述机制,不仅改变了自身的免疫原性和生物学特性,使得免疫系统无法对其进行识别,逃避免疫杀伤,还通过释放某些物质改变肿瘤微环境,继而影响周围免疫细胞的功能。

## 2 肿瘤细胞改变微环境参与免疫逃逸的机制

### 2.1 肿瘤信号转导通路的改变促进炎症因子的分泌参与免疫逃逸

肿瘤细胞内信号通路的改变,促进不同的细胞因子、趋化因子、前列腺素等炎症介质释放到肿瘤微环境,这些炎症介质一方面与肿瘤细胞表面受体结合,激活细胞内NK- $\kappa$ B、MAPK、PI3K等信号通路,从而调控基因表达来维持肿瘤的生长和侵袭<sup>[21]</sup>;另一方面也会导致氧、氮自由基的积累,引起微环境氧化应激状态的异常,抑制免疫细胞的功能。JAK/STAT通路的激活在免疫逃逸中起重要作用,尤其是STAT3分子,不仅可以增加TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-10和VEGF等抑制性细胞因子的表达,还能被这些细胞因子所激活,增强其自身活性。STAT3分子通过抑制DC的成熟,促进Treg的聚集,诱导免疫抑制性微环境<sup>[22]</sup>,同时还抑制NK细胞、中性粒细胞介导的杀伤作用,共同促进肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>发现,TGF- $\beta$ 通过促进NK细胞中FBP1基因的过表达来抑制NK细胞的糖酵解,导致NK细胞在肿瘤微环境中处于低活性状态,从而介导免疫逃逸。此外,在多种肿瘤中还存在MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT以及TLR-4等通路的激活,它们共同促进了免疫抑制性炎症微环境的产生和进展。

### 2.2 外泌体介导的免疫逃逸

外泌体为各种类型的细胞分泌的一种多形性囊泡样小体,直径大多介于30~100 nm之间,含有蛋白质和RNA等多种组分。肿瘤细胞释放到肿瘤微环境中的外泌体中不仅包含抗原肽,激活T细胞与B细胞识别,还能下调免疫细胞功能,包括表达FasL促进CD8<sup>+</sup>T细胞的凋亡,表达细胞因子诱导免疫抑制性

细胞分化,以及下调NK细胞的NKG2D受体,抑制NK细胞的功能<sup>[25]</sup>。研究<sup>[26]</sup>表明,肿瘤细胞可以分泌携带PD-L1的外泌体,抑制肿瘤微环境或外周循环中CD8<sup>+</sup>T细胞的活化,抑制CD4<sup>+</sup>T细胞的增殖,上调Treg细胞的免疫抑制功能,下调NK细胞NKG2D的表达水平抑制免疫杀伤,最终促进免疫逃逸。

### 2.3 肿瘤代谢重编程介导免疫逃逸

肿瘤细胞通过一系列代谢改变来适应自身的高能量需求,称为肿瘤代谢重编程,包括有氧糖酵解增强、葡萄糖摄取和消耗增加、脂类和蛋白质合成加强,以及谷氨酰胺摄取和分解代谢增加。其中以Warburg效应为主要特征,即肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下仍主要以糖酵解的方式代谢葡萄糖,产生乳酸<sup>[27]</sup>,而乳酸可以刺激透明质酸的产生和CD44的表达,利于肿瘤转移;同时大量的有氧糖酵解所造成的缺氧酸性的肿瘤微环境,会抑制免疫细胞的正常代谢和T细胞功能。肿瘤细胞通过高表达吲哚胺2,3双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和色氨酸2,3-加二氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)介导T细胞色氨酸代谢,使色氨酸转变为犬尿氨酸及其代谢产物,色氨酸的缺乏和犬尿氨酸代谢产物的堆积均会抑制效应T细胞的功能<sup>[28-30]</sup>。肿瘤细胞胆固醇氧化产生大量的环氧胆固醇和羟胆固醇,它们作为配体,与肝X受体(liver X receptor, LXR)结合,激活的LXR信号通路具有免疫抑制作用,能够减弱淋巴细胞的增殖能力,刺激抑制性免疫细胞Th17的成熟和分化,并抑制DC的成熟及迁移<sup>[31]</sup>,导致T细胞无法被抗原所激活。

### 2.4 肿瘤细胞表达抑制性配体抑制免疫细胞功能

T细胞除了通过TCR识别特异性抗原外,还通过细胞表面共刺激受体提供的正负信号的平衡来介导细胞的活化或抑制,调控机体免疫反应。正常情况下,抑制性受体或免疫检查点的存在避免了机体过度的免疫应答而导致的损伤,但是肿瘤细胞却通过表达相应配体与其结合,激活免疫细胞内抑制性通路或抑制性免疫检查点,抑制免疫细胞活性或介导免疫细胞凋亡,从而逃脱免疫系统的监视<sup>[32]</sup>。如肿瘤细胞通过表达PD-L1分子,与APC、NK和CD8<sup>+</sup>T细胞表面的PD-1结合,抑制抗原的提呈和效应细胞的攻击<sup>[33]</sup>。其他常见的抑制性受体如CTLA-4、淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、T细胞免疫球蛋白3(T cell immunoglobulin 3, TIM-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT)等,分别存在于各种免疫细胞表面,调控免疫细胞的活性,因此成为肿瘤细胞逃避免疫系统监视的作用靶点<sup>[34]</sup>。

肿瘤细胞通过多种机制促进缺氧酸性的免疫抑制性微环境的产生,导致了肿瘤逃逸的发生。同时,肿瘤微环境也会诱导肿瘤的进展,继而加强肿瘤免疫逃逸。

### 3 肿瘤微环境促进肿瘤细胞免疫逃逸

#### 3.1 肿瘤相关成纤维细胞参与免疫逃逸

间充质干细胞是一种多能干细胞,其作为肿瘤微环境的重要组成部分,在上皮性肿瘤中称为肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF)。CAF主要通过分泌抑制性分子调控免疫应答,如IDO、一氧化氮合酶2、精氨酸酶(arginase, ARG)、血红素加氧酶、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、TGF、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、腺苷和IL-10等,抑制多种效应淋巴细胞的功能,抑制对肿瘤的识别与杀伤,同时还能诱导Treg的产生。然而研究<sup>[35]</sup>表明,CAF也能产生一系列肿瘤抑制性分子,如TGF- $\beta$ ,它既有促进癌症进展、也有抑制癌症的作用。

#### 3.2 新生异常血管对免疫逃逸的作用

肿瘤组织中促血管生成因子如VEGF的大量产生,一方面通过直接激活NF- $\kappa$ B通路抑制DC成熟<sup>[36]</sup>,另一方面导致肿瘤血管形态异常且功能失调<sup>[37]</sup>。异常的血管分布不均且相邻内皮细胞、周细胞结构分布异常导致血管灌注受损,血管通透性增加,同时肿瘤相关内皮细胞表达细胞黏附分子水平较低导致免疫细胞进入肿瘤组织受阻<sup>[38]</sup>,久而久之,组织发生缺氧、酸中毒和坏死,加重了肿瘤微环境的低氧酸性状态,抑制免疫细胞的一系列功能。同时,这种低氧酸性的微环境也促进了肿瘤的发展。低氧会促进免疫抑制性细胞如MDSC、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)以及Treg的聚集,同时这些细胞也会分泌VEGF、TGF- $\beta$ 、IL-10等免疫抑制因子促进血管生成,进而加重血管异常<sup>[39-41]</sup>。此外,低氧还可诱导肿瘤细胞PD-L1等免疫检查点分子的表达<sup>[42]</sup>以及上调TAM、MDSC和Treg上CTLA-4、TIM-3、PD-L1的表达,逃避T细胞和NK细胞介导的杀伤。

#### 3.3 免疫细胞参与肿瘤发展和免疫逃逸

免疫细胞包括固有免疫细胞和适应性免疫细胞。适应性免疫细胞包括T细胞与B细胞,其中一类控制自身免疫反应的T细胞称为Treg细胞,是一种免疫抑制性细胞,在肿瘤微环境中大量存在。Treg细胞通过多种机制抑制T细胞的活化和增殖,如抑制APC表面的MHC分子和共刺激分子(CD80和CD86)来抑制APC成熟,从而减弱APC与T细胞之间的相互

作用<sup>[43]</sup>;通过分泌穿孔素和颗粒酶杀伤T细胞和APC;通过分泌抑制性细胞因子(如TGF- $\beta$ 、IL-10、IL-35)和消耗 $\gamma$ c细胞因子来抑制T细胞的活化和增殖<sup>[44]</sup>等。与Treg细胞类似,调节性B细胞(regulatory B cell, Breg)是近年来发现的具有调节免疫功能的B细胞亚群,它不仅能够维持机体的免疫耐受,抑制病理性自身免疫和免疫炎症反应,还能通过释放抗炎介质(如IL-10)抑制T细胞的抗肿瘤活性,并促进T细胞向Treg细胞转化<sup>[45]</sup>,同时还可以通过表达免疫抑制性分子如PD-L1抑制T细胞功能<sup>[46]</sup>,因此在肿瘤的免疫逃逸中也起到重要的作用。

固有免疫细胞中也有一类控制自身免疫反应的细胞MDSC,它们的共同特征是髓系起源、未成熟状态和显著抑制T细胞的能力<sup>[47]</sup>,在癌症患者的肿瘤微环境中大量存在。MDSC通过产生免疫抑制性代谢产物(活性氮氧中间体)、免疫抑制性细胞因子(如TGF- $\beta$ 、IL-10)、免疫活性酶(ARG、IDO、氨基肽酶)、免疫抑制性PGE2等抑制T细胞功能<sup>[48]</sup>。

NK细胞具有很强的细胞杀伤活性,不需要MHC的激活即可杀伤肿瘤细胞。它的一类表面既表达T细胞受体又表达NK细胞受体的细胞亚群称为NKT细胞。NKT细胞分为两型:I型NKT(iNKT)可以产生大量的IFN- $\gamma$ 、IL-4等分子,抑制Th2型细胞分化,发挥免疫调节作用<sup>[49]</sup>;II型NKT细胞具有免疫抑制作用。另一种同样具有抗肿瘤免疫效应且介于固有免疫和适应性免疫之间的细胞为 $\gamma$  $\delta$ T细胞,在肿瘤微环境中,NK细胞、iNKT细胞、 $\gamma$  $\delta$ T细胞的活性都受到抑制。肿瘤诱导II型NKT细胞生成,其通过产生IL-13,一方面导致MDSC在肿瘤微环境中的聚集,一方面激活STAT6通路,抑制CD8<sup>+</sup>T细胞功能<sup>[50-51]</sup>。

DC分为浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC)和传统DC(conventional DC, cDC)两种<sup>[52]</sup>。pDC可以通过Toll样受体分泌高水平的I型IFN,但越来越多的证据表明,pDC在肿瘤微环境中功能活性被改变,高表达TGF- $\beta$ 、IDO等免疫抑制因子,诱导Treg细胞扩增<sup>[53]</sup>,同时分泌颗粒酶、抑制CD4<sup>+</sup>T细胞扩增<sup>[54]</sup>。

由于集落刺激因子1(colony stimulating factor 1, CSF-1)、VEGF及某些趋化因子的作用,TAM大量浸润在肿瘤周围<sup>[55]</sup>。在早期肿瘤的发展中,TAM释放促炎症介质,如活性氮/氧中间体、IL-6和IL-1 $\beta$ ,这些物质被认为能诱发慢性炎症癌变<sup>[56]</sup>;它还通过产生VEGF、EGF和MMP等促血管生成因子,增加肿瘤的血管生成、促进肿瘤侵袭和转移<sup>[57-58]</sup>;此外,TAM过量表达PD-L1、ARG和PGE2和TGF- $\beta$ ,抑制T细胞的抗肿瘤反应<sup>[59-60]</sup>,并且通过表达CCL22趋化因子,促进Treg细胞聚集<sup>[61]</sup>。

研究<sup>[62]</sup>表明,中性粒细胞既具有杀伤肿瘤的特性,也在肿瘤转化、生长和转移、血管生成、免疫抑制等方面发挥重要作用。如产生活性氧和 ARG1 抑制 T 细胞增殖及活性,其中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作为中性粒细胞重要的效应分子,能够抑制包括 IFN- $\gamma$  在内的 T 细胞活化分子。同时,中性粒细胞通过产生中性粒细胞弹性蛋白酶和 PGE<sub>2</sub>,促进肿瘤细胞的增殖<sup>[63-64]</sup>。此外,中性粒细胞在肿瘤转移中也起着关键作用,通过产生促血管生成因子、HGF 等介质增加肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,降解细胞外基质,从而促进肿瘤的转移<sup>[65]</sup>。

肿瘤免疫逃逸的机制错综复杂,针对特定环节进行干预的免疫疗法近年来作为新兴疗法迅速发展并显示出良好的治疗效果,受到人们越来越多的关注。

#### 4 针对肿瘤细胞自身参与免疫逃逸机制的治疗策略

##### 4.1 CAR-T 疗法

肿瘤细胞通过改变 MHC 分子的表达抑制 T 细胞的激活,进而导致免疫逃逸。CAR-T 作为一种新兴免疫治疗方法,同时避免了肿瘤细胞缺失特异性抗原或受 MHC 分子限制的困境。它通过基因修饰的手段,以 TAA 为靶抗原,使能特异性识别靶抗原的单克隆抗体的单链可变区(scFv)表达在 T 细胞表面,同时 scFv 通过穿膜区与人工设计的 T 细胞胞内的活化增殖信号域相耦连。这样,将单克隆抗体对靶抗原的特异性识别与 T 细胞的功能相结合,产生特异性的杀伤作用。目前,利用 CAR-T 靶向 B 细胞表面 CD19 分子治疗 B 细胞恶性肿瘤,尤其是急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)的几项临床试验都表现出令人印象深刻的临床效果<sup>[66]</sup>,其他疾病如多发性骨髓瘤的临床实验也都在进行中<sup>[67]</sup>。

CAR-T 疗法治疗时,由于细胞因子释放综合征、脱靶效应和肿瘤溶解综合征造成的不良反应,经过积极干预,绝大多数均可逆、可控。目前的困境在于部分患者接受治疗后的复发问题,原因有两种:一是患者早期丢失 CAR-T 细胞导致缺少持续的攻击,这种情况可以通过患者体内正常 B 细胞的数量回升来预测,从而及时地进行再次输注或干细胞移植;另一种是 30% 的患者身上出现的 CD19 阴性肿瘤细胞的逃逸,如何预防和应对这一问题是该领域的下一步研究方向<sup>[68]</sup>。近年来研究<sup>[69]</sup>发现,IL-3 受体的  $\alpha$  链(CD123)在多种血液系统恶性肿瘤中表达,包括急性髓性细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)、霍奇金淋巴瘤等。研究人员分析发现,在 CAR-T 治疗 ALL 前的少量的 CD19 阴性细胞和 CAR-T 治疗后复发的 CD19 阴性细胞的表面都有 CD123 的表达,并且

证实联合 CAR-T-123 和 CAR-T-19 治疗可以避免由于 CD 19 丢失而导致的 ALL 复发。目前,多项利用 CAR-T-123 治疗复发或难治性 AML 等肿瘤的临床试验<sup>[70]</sup>正在进行中。此外,最新研究<sup>[71]</sup>发现,CAR-T 疗法存在引入 CAR-癌细胞的风险,原因可能是分离的 T 细胞不纯或脱靶问题导致 CAR 插到了其他的位点,一旦 CAR-癌细胞进入体内后,癌细胞表达的 CAR 与癌细胞表面 CD19 结合,阻挡了 CAR-T 对癌细胞的识别,最终导致被编辑的癌细胞大量增殖,疾病迅速恶化。因此,CAR-T 细胞制备技术的优化仍是目前需要考虑的问题。

##### 4.2 NK 细胞疗法

NK 细胞不依赖于肿瘤抗原和 MHC 分子激活的特点和它的杀伤作用使其可以作为针对肿瘤细胞免疫原性改变而导致免疫逃逸的作用靶点,同时 NK 细胞疗法与 CAR-T 疗法相比有其独特的优势。NK 细胞不需要 MHC 分子进行抗原提呈,也不需要抗原激活,可以在不引起移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)反应的情况下产生抗肿瘤效应。此外,与基于 T 细胞的竞争对手相比,NK 细胞的治疗可能更经济、更易实施,并且治疗前准备时间更短<sup>[72-73]</sup>。因此,利用 NK 细胞进行肿瘤免疫治疗的方法越来越受到世界各国的重视。目前以 NK 细胞为基础的肿瘤治疗的临床方法,包括细胞因子介导的 NK 细胞的活化、自体或异体 NK 细胞的过继转移、CAR 基因修饰的 NK 细胞和记忆样 NK 细胞的过继转移,除用于治疗血液肿瘤,在肝癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌等实体瘤治疗方面具有巨大潜力<sup>[74]</sup>。

#### 5 针对肿瘤细胞改变肿瘤微环境机制的治疗策略

##### 5.1 针对肿瘤代谢重编程——代谢调控

肿瘤代谢是近年来的研究热点,了解肿瘤异常的代谢机制有助于寻找治疗靶点。以胆固醇代谢为例,肿瘤细胞高水平利用胆固醇以满足自身的高代谢需求,但过高的游离胆固醇水平会对细胞产生毒性作用,因此肿瘤细胞利用酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1(acyl coenzyme A-cholesterol acyltransferase, ACAT1)将胆固醇酯化为胆固醇酯的形式储存。阿伐麦布(avasimibe)作为 ACAT1 抑制剂,可以抑制胆固醇酯化,提高肿瘤细胞和免疫细胞内游离胆固醇的含量,既增加了胆固醇对肿瘤细胞的毒性作用,也减轻了免疫细胞由于胆固醇缺乏而导致的免疫抑制状态,因此可以作为肿瘤治疗的新靶点<sup>[75]</sup>。

##### 5.2 针对肿瘤细胞表达抑制性配体抑制免疫细胞功能

肿瘤细胞表达抑制性配体与 CTL 表面受体结合后,激活抑制性免疫检查点通路,抑制 T 细胞功能,因

此利用相应抗体阻断这一通路,即可解除对T细胞的抑制。其中CTLA-4、PD-1/PD-L1两个通路的抑制剂先后被美国FDA批准用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌等肿瘤,但是常常由于缺乏新抗原提呈或缺少抑制剂靶点等原因导致原发和继发性耐药,因此需要联合放化疗、接种肿瘤疫苗、寻找疗效标志物等措施来解决这一问题。目前研究较多的疗效标志物包括肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)和错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)等,它们都与突变相关新抗原有关。新抗原越多,其激活机体免疫系统应答的可能性就越高。PD-1抑制剂帕博利珠单抗(pembrolizumab)已被美国FDA批准用于MSI-H或dMMR的实体瘤患者,这是首次不考虑肿瘤部位,仅以生物标志物进行选择的治疗。TMB代表肿瘤基因组中体细胞突变数量,研究<sup>[76]</sup>发现,TMB越高,PD-1/PD-L1治疗的疗效就越好。在CheckMate-026以及CheckMate-227临床研究<sup>[77-78]</sup>中,高TMB组都显示出更优的临床效果,因此非小细胞肺癌NCCN指南已将TMB作为非小细胞肺癌患者接受免疫治疗的推荐检测方法。

为了进一步提高治疗效果,目前多项以PD-1/PD-L1为基础的联合治疗试验正在进行中,如联合PD-1抑制剂与化疗治疗复发或转移性鼻咽癌患者,联合PD-1抑制剂、CTLA-4抑制剂和化疗治疗非小细胞肺癌患者等,都显示出良好的治疗效果<sup>[78-79]</sup>。随着基因测序技术的不断发展,体外筛选并扩增靶向肿瘤突变新抗原的免疫细胞疗法也在不断推进。有研究结果<sup>[80]</sup>显示,联合PD-1抑制剂、细胞因子IL-2以及免疫细胞疗法可以成功治愈晚期乳腺癌患者,为肿瘤免疫治疗的下一步发展指明方向。IDO1酶抑制剂与PD-L1抑制剂都是针对于解除肿瘤微环境对T细胞的抑制作用来进行治疗,但是它们的作用机制却不同,两者联用治疗晚期恶性黑色素瘤在II期临床取得了成功,但是最近III期临床却显示失败,原因可能是IDO酶抑制剂的高度IDO1酶选择性,导致肿瘤细胞转而寻找TDO和/或IDO2等其他的替代机制。因此,如何挑选靶点、监测抑制效果、筛选最佳效应群体等问题仍待解决<sup>[81]</sup>。

外泌体也可以作为肿瘤免疫治疗的重要靶点。研究<sup>[82]</sup>发现,肿瘤细胞以外泌体的形式表达PD-L1,具有预测抗PD-1治疗效果的潜在应用。在应答者中,治疗前循环外泌体PD-L1水平较低,抗PD-1治疗3~6周后,患者循环外泌体PD-L1的水平显著增加,而在无应答者中却没有此现象,原因可能与治疗前外泌体PD-L1对免疫功能的抑制程度相关。高水平

的外泌体PD-L1可以将T细胞“衰竭”,而不能通过抗PD-1治疗重新活化,而在应答的患者中,外泌体PD-L1水平的增加,与T细胞再激活呈正相关,反映了抗PD-1治疗激活机体抗肿瘤免疫的程度。

除了上述通路,还有其他共抑制性受体通路如LAG-3、TIM-3、TIGIT等都在研究中,它们和Treg一起调控自身免疫性疾病,同时也在T细胞、NK、APC等免疫细胞上表达,因此是良好的治疗靶点。考虑到不同受体阻断剂作用位点的不同以及受体表达的多样性、特异性和复杂性,可以将受体阻断剂联合使用,同时改善CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞的功能,降低Treg介导的抑制作用,将毒性降到最低<sup>[82]</sup>。

## 6 针对肿瘤微环境促进免疫逃逸机制的治疗策略

### 6.1 针对新生血管——抗VEGF治疗

鉴于上述VEGF促进免疫逃逸的机制,VEGF抑制剂既可以促进DC成熟,增强其抗原提呈能力,又可以减少免疫抑制性细胞的浸润,增强CTL的杀伤效果。但同时需要注意肿瘤血管的过度修剪会加剧肿瘤微环境的缺氧,从而增加免疫抑制<sup>[83]</sup>,因此需要控制VEGF抑制剂的剂量或与其他疗法适当联用。由于VEGF和免疫检查点控制着免疫反应的不同步骤,因此这两个疗法的联合阻断可能具有协同抗肿瘤作用<sup>[84]</sup>。目前正在进行一些临床试验,将VEGF抑制剂或VEGF受体抑制剂与免疫检查点抑制剂联合用于治疗黑色素瘤、肾细胞瘤、非小细胞肺癌和多形性胶质细胞瘤等。

### 6.2 针对抑制性免疫细胞的治疗

使用免疫检查点抑制剂能够显著改善晚期肿瘤患者的预后,但是由于肿瘤微环境中免疫抑制性细胞的存在,包括Treg、MDSC、TAM等,导致肿瘤细胞的耐药,因此如何抑制这些细胞的活性是目前备受关注的问题。环磷酰胺和吉西他滨可以抑制某些肿瘤患者中Treg和MDSC的水平,并有利于提升T细胞的抗肿瘤活性<sup>[85-86]</sup>。随着机制研究的深入,针对Treg细胞的方法也在不断丰富。研究<sup>[87]</sup>发现,常规意义上的促进Treg细胞凋亡并不能抑制其活性,相反,凋亡的Treg细胞具有更强的免疫抑制活性,由于Treg细胞自身抗氧化转录因子的水平较低,因而更易受到氧化应激刺激而凋亡。核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor-2, NRF2)诱导剂可以抑制Treg细胞的凋亡水平,继而抑制肿瘤生长,为化疗提供了新的联合方案。同样,解除肿瘤微环境中MDSC对于T细胞杀伤功能的抑制作用有助于逆转免疫检查点抑制剂的耐药。有2项临床前研究<sup>[88]</sup>发现,联合MDSC抑制剂与免疫检查点抑制剂

治疗头颈部肿瘤或去势抵抗性前列腺癌均显示出协同效应和良好的效果,值得进一步探索。

TAM作为多种类型肿瘤的主要浸润细胞,多项针对其聚集、增殖和活化的靶向治疗研究正在进行中。CSF-1受体是研究的最成熟的靶点之一,该酪氨酸激酶受体不仅在巨噬细胞上存在,同时MDSC表面也有此受体,因此,抑制该通路可以阻断TAM的增殖与功能以及MDSC的聚集和成熟<sup>[89]</sup>。由于该通路治疗受疗效、毒性和复发的限制,目前的I、II期临床试验主要集中在CSF-1抑制剂与化疗、IDO抑制剂以及免疫检查点抑制剂的联合治疗<sup>[90]</sup>。TAM另一个备受关注的靶点为CD47-SIRP $\alpha$ 通路,与PD-1/PD-L1通路原理类似,肿瘤细胞通过过表达CD47防止巨噬细胞的吞噬及杀伤,利用CD47抗体可以阻断这一通路,但是存在杀伤红细胞、血小板等严重的毒副作用。有研究<sup>[90]</sup>提出,将体外敲除SIRP $\alpha$ 分子的骨髓巨噬细胞包被上肿瘤细胞的抗体分多次输注小鼠体内,这种方法能否用于临床研究还需进一步验证。

肿瘤相关中性粒细胞的靶向治疗也是目前研究的热点。目前正在进行的几种有关中性粒细胞的靶向治疗实验都显示出抗肿瘤效果。如通过药物阻断肿瘤衍生因子和下游信号通路来抑制中性粒细胞的招募、扩增和极化;选择性干扰中性粒细胞的亲肿瘤功能是另一种肿瘤治疗途径;将中性粒细胞从支持肿瘤的表型恢复到肿瘤抑制型也具有治疗作用。将这些策略与常规的抗癌策略相结合,如化疗或免疫治疗等,可能会显示出更有效的治疗效果<sup>[91]</sup>。

总之,目前多项针对抑制性免疫细胞的临床前研究均提示有效,但仍有待于临床研究的验证。免疫细胞存在于复杂的免疫调控网络中,在多种免疫抑制性细胞存在的情况下,仅去除一种能否有效逆转免疫抑制性微环境还需进一步探讨。

## 7 针对整体免疫状态的调控

机体的免疫应答涉及到整体的功能状态,因此,机体功能状态的调控对于免疫治疗的效果至关重要。近年来随着肠道菌群与人体健康的研究不断深入,人们发现肠道菌群与肿瘤的发生发展有着密切的联系,如肠道细菌可以通过调节胰岛素的分泌从而影响葡萄糖的消耗,帮助白血病细胞完成葡萄糖的窃取,从而促进肿瘤进展<sup>[92]</sup>,因此肠道菌群可以作为肿瘤治疗的新靶点。研究<sup>[93]</sup>发现,进行抗PD-1治疗的黑色素瘤患者,应答者与非应答者的肠道菌群多样性和组成成分存在显著差异,并且无菌小鼠接受应答患者的粪便移植后显示抗肿瘤免疫能力增强,这些结果突出了调控肠道菌群在免疫检查点阻

断治疗中的潜力。

## 8 展望

肿瘤免疫逃逸是肿瘤形成的重要特征之一,主要通过肿瘤细胞自身的修饰和肿瘤微环境的改变而发生,掌握肿瘤免疫逃逸的机制有助于寻找免疫治疗的新策略。由于各种肿瘤免疫逃逸机制处于一个复杂的免疫网络中,因此针对多种逃逸机制组合作用的综合治疗可能是未来的发展方向。最近提出的以PD-1/PD-L1抑制剂疗法为代表的“免疫正常化”理念<sup>[93]</sup>,即在肿瘤进展过程中确定免疫反应的特定缺陷或功能障碍,并据此开发对策以纠正缺陷,恢复天然的抗肿瘤免疫能力,避免了以往旨在使免疫系统广泛“增强化”而容易产生的不应答和免疫相关不良事件,为将来肿瘤的个性化精准治疗指明了方向。

## [参考文献]

- [1] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [2] UYTENHOVE C, MARYANSKI J, BOON T. Escape of mouse mastocytoma P815 after nearly complete rejection is due to antigen-loss variants rather than immunosuppression[J]. *J Exp Med*, 1983, 157(3): 1040-1052.
- [3] DE VRIES T J, FOURKOUR A, WOBBER T, et al. Heterogeneous expression of immunotherapy candidate proteins gp100, MART-1, and tyrosinase in human melanoma cell lines and in human melanocytic lesions[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(15): 3223-3229.
- [4] BHATIA A, KUMAR Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(1): 41-62. DOI:10.1586/1744666X.2014.865519.
- [5] DUPAGE M, MAZUMDAR C, SCHMIDT L M, et al. Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 405-409. DOI:10.1038/nature10803.
- [6] BAI X F, LIU J, LI O, et al. Antigenic drift as a mechanism for tumor evasion of destruction by cytolytic T lymphocytes[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(10): 1487-1496. DOI:10.1172/JCI17656.
- [7] GAO M, GAO L, YANG G, et al. Myeloma cells resistance to NK cell lysis mainly involves an HLA class I-dependent mechanism[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(7): 597-604. DOI: 10.1093/abbs/gmu041.
- [8] SELIGER B, CABRERA T, GARRIDO F, et al. HLA class I antigen abnormalities and immune escape by malignant cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(1): 3-13. DOI:10.1006/scbi.2001.0404.
- [9] SOKOL L, KOELZER V H, RAU T T, et al. Loss of tapasin correlates with diminished CD8(+) T-cell immunity and prognosis in colorectal cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 279[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4551690/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0647-1.
- [10] ROUAS-FREISS N, MOREAU P, MENIER C, et al. HLA-G in cancer: a way to turn off the immune system[J]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13(5): 325-336. DOI:10.1016/S1044-579X(03)00023-3.

- [11] MORRIS L G, CHAN T A. Therapeutic targeting of tumor suppressor genes[J]. *Cancer*, 2015, 121(9): 1357-1368. DOI:10.1002/cncr.29140.
- [12] ESPANA L, FERNANDEZ Y, RUBIO N, et al. Overexpression of Bcl-xL in human breast cancer cells enhances organ-selective lymph node metastasis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 87(1): 33-44. DOI:10.1023/B:BREA.0000041579.51902.89.
- [13] JUNG Y J, KIM J Y, PARK J H. TGF-beta1 inhibits Fas-mediated apoptosis by regulating surface Fas and cFLIPL expression in human leukaemia/lymphoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2004, 13(1): 99-104. DOI:10.3892/ijmm.13.1.99.
- [14] SANTIAGO B, GALINDO M, PALAO G, et al. Intracellular regulation of Fas-induced apoptosis in human fibroblasts by extracellular factors and cycloheximide[J]. *J Immunol*, 2004, 172(1): 560-566. DOI:10.4049/jimmunol.172.1.560.
- [15] VOLKMANN M, SCHIFF J H, HAJJAR Y, et al. Loss of CD95 expression is linked to most but not all p53 mutants in European hepatocellular carcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2001, 79(10): 594-600. DOI:10.1007/s001090100244.
- [16] MAEDA T, YAMADA Y, MORIUCHI R, et al. Fas gene mutation in the progression of adult T cell leukemia[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(7): 1063-1071. DOI:10.1084/jem.189.7.1063.
- [17] GUERRA N, TAN Y X, JONCKER N T, et al. NKG2D-deficient mice are defective in tumor surveillance in models of spontaneous malignancy[J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 571-580. DOI:10.1016/j.immuni.2008.02.016.
- [18] STERN R, SHUSTER S, NEUDECKER B A, et al. Lactate stimulates fibroblast expression of hyaluronan and CD44: the Warburg effect revisited[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 276(1): 24-31. DOI:10.1006/excr.2002.5508.
- [19] CIOCCA D R, CALDERWOOD S K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2005, 10(2): 86-103. DOI: 10.2307/3593442.
- [20] LIANOS G D, ALEXIOU G A, MANGANO A, et al. The role of heat shock proteins in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 114-118. DOI:10.1016/j.canlet.2015.02.026.
- [21] YAO M, BRUMMER G, ACEVEDO D, et al. Cytokine regulation of metastasis and tumorigenicity[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2016, 132: 265-367[2018-10-30]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X16300392>. DOI:10.1016/bs.acr.2016.05.005.
- [22] YU H, KORTYLEWSKI M, PARDOLL D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 41-51. DOI: 10.1038/nri1995.
- [23] KORTYLEWSKI M, KUJAWSKI M, WANG T, et al. Inhibiting Stat3 signaling in the hematopoietic system elicits multicomponent antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2005, 11(12): 1314-1321. DOI: 10.1038/nm1325.
- [24] CONG J, WANG X, ZHENG X, et al. Dysfunction of natural killer cells by FBP1-induced inhibition of glycolysis during lung cancer progression[J/OL]. *Cell Metab*, 2018, 28(2): 243-255[2018-10-30]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15504131>. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.06.021.
- [25] WHITESIDE T L. Immune modulation of T-cell and NK (natural killer) cell activities by TEXs (tumour-derived exosomes)[J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(1): 245-251. DOI:10.1042/BST20120265.
- [26] CHEN G, HUANG A C, ZHANG W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386. DOI:10.1038/s41586-018-0392-8.
- [27] KOPPENOL W H, BOUNDS P L, DANG C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337. DOI:10.1038/nrc3038.
- [28] CHEONG J E, EKKATI A, SUN L. A patent review of IDO1 inhibitors for cancer[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(4): 317-330. DOI: 10.1080/13543776.2018.1441290.
- [29] MUNN D H, SHARMA M D, BABAN B, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. *Immunity*, 2005, 22(5): 633-642. DOI:10.1016/j.immuni.2005.03.013.
- [30] FALLARINO F, GROHMANN U, VACCA C, et al. T cell apoptosis by tryptophan catabolism[J]. *Cell Death Differ*, 2002, 9(10): 1069-1077. DOI:10.1038/sj.cdd.4401073.
- [31] JAKOBSSON T, TREUTER E, GUSTAFSSON J A, et al. Liver X receptor biology and pharmacology: new pathways, challenges and opportunities[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(7): 394-404. DOI: 10.1016/j.tips.2012.03.013.
- [32] 王月华, 胡志远. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其临床应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(7): 784-790. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.07.015.
- [33] MORVAN M G, LANIER L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(1): 7-19. DOI: 10.1038/nrc.2015.5.
- [34] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673.
- [35] POGGI A, MUSSO A, DAPINO I, et al. Mechanisms of tumor escape from immune system: role of mesenchymal stromal cells[J]. *Immunol Lett*, 2014, 159(1/2): 55-72. DOI:10.1016/j.imlet.2014.03.001.
- [36] MO Z, YU F, HAN S, et al. New peptide MY1340 revert the inhibition effect of VEGF on dendritic cells differentiation and maturation via blocking VEGF-NRP-1 axis and inhibit tumor growth in vivo[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 132-140[2018-10-30]. <http://sciencedirect.com/science/journal/15675769>. DOI:10.1016/j.intimp.2018.04.025.
- [37] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257. DOI:10.1038/35025220.
- [38] HUANG Y, KIM B Y S, CHAN C K, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203. DOI:10.1038/nri.2017.145.
- [39] GABRILOVICH D I, OSTRAND-ROSENBERG S, BRONTE V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours[J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(4): 253-268. DOI:10.1038/nri3175.
- [40] KUMAR V, GABRILOVICH D I. Hypoxia-inducible factors in regulation of immune responses in tumour microenvironment[J]. *Immunology*, 2014, 143(4): 512-519. DOI:10.1111/imm.12380.
- [41] FACCIABENE A, PENG X, HAGEMANN I S, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 226-230. DOI:10.1038/nature10169.
- [42] BARSOUM I B, SMALLWOOD C A, SIEMENS D R, et al. A

- mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 665-674. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0992.
- [43] ROCHMAN Y, SPOLSKI R, LEONARD W J. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(7): 480-490. DOI:10.1038/nri2580.
- [44] SHEVACH E M. Mechanisms of foxp3<sup>+</sup> T regulatory cell-mediated suppression[J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 636-645. DOI:10.1016/j.immuni.2009.04.010.
- [45] SARVARIA A, MADRIGAL J A, SAUDEMONT A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(8): 662-674. DOI:10.1038/cmi.2017.35.
- [46] KHAN A R, HAMS E, FLOUDAS A, et al. PD-L1hi B cells are critical regulators of humoral immunity[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 5997[2018-10-30]. <http://www.nature.com/ncomms/index.html>. DOI:10.1038/ncomms6997.
- [47] GABRILOVICH D I, NAGARAJ S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174. DOI:10.1038/nri2506.
- [48] CONDAMINE T, GABRILOVICH D I. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(1): 19-25. DOI:10.1016/j.it.2010.10.002.
- [49] TERABE M, BERZOFKY J A. The role of NKT cells in tumor immunity[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2008, 101: 277-348[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693255/>. DOI: 10.1016/S0065-230X(08)00408-9.
- [50] TERABE M, MATSUI S, NOBEN-TRAUTH N, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6): 515-520. DOI: 10.1038/82771.
- [51] TERABE M, SWANN J, AMBROSINO E, et al. A nonclassical non-Valpha14Jalpha18 CD1d-restricted (type II) NKT cell is sufficient for down-regulation of tumor immunosurveillance[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(12): 1627-1633. DOI:10.1084/jem.20051381.
- [52] VILLADANGOS J A, SCHNORRER P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(7): 543-555. DOI:10.1038/nri2103.
- [53] DEMOULIN S, HERFS M, DELVENNE P, et al. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93(3): 343-352. DOI:10.1189/jlb.0812397.
- [54] JAHRSDORFER B, VOLLMER A, BLACKWELL S E, et al. Granzyme B produced by human plasmacytoid dendritic cells suppresses T-cell expansion [J]. *Blood*, 2010, 115(6): 1156-1165. DOI:10.1182/blood-2009-07-235382.
- [55] MANTOVANI A, SAVINO B, LOCATI M, et al. The chemokine system in cancer biology and therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 27-39. DOI:10.1016/j.cytogfr.2009.11.007.
- [56] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444. DOI: 10.1038/nature07205.
- [57] LIN E Y, LI J F, GNATOVSKIY L, et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(23): 11238-11246. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-1278.
- [58] KESSENBROCK K, PLAKS V, WERB Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.015.
- [59] KUANG D M, ZHAO Q, PENG C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337. DOI:10.1084/jem.20082173.
- [60] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- [61] CURIEL T J, COUKOS G, ZOU L, 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.
- [62] SCHMIELAU J, FINN O J. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of t-cell function in advanced cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(12): 4756-4760.
- [63] HOUGHTON A M, RZYMKIEWICZ D M, JI H, et al. Neutrophil elastase-mediated degradation of IRS-1 accelerates lung tumor growth[J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 219-223. DOI:10.1038/nm.2084.
- [64] MA X, AOKI T, TSURUYAMA T, et al. Definition of prostaglandin E2-EP2 signals in the colon tumor microenvironment that amplify inflammation and tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2822-2832. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0125.
- [65] FINISGUERRA V, DI CONZA G, DI MATTEO M, et al. MET is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 349-353. DOI:10.1038/nature14407.
- [66] WANG Z, GUO Y, HAN W. Current status and perspectives of chimeric antigen receptor modified T cells for cancer treatment[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(12): 896-925. DOI:10.1007/s13238-017-0400-z.
- [67] BU D X, SINGH R, CHOI E E, et al. Pre-clinical validation of B cell maturation antigen (BCMA) as a target for T cell immunotherapy of multiple myeloma[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(40): 25764-25780[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995247/>. DOI:10.18632/oncotarget.25359.
- [68] MAUDE S L, FREY N, SHAW P A, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517. DOI:10.1056/NEJMoa1407222.
- [69] RUELLA M, BARRETT D M, KENDERIAN S S, et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3814-3826. DOI:10.1172/JCI87366.
- [70] CUMMINS K D, GILL S. Anti-CD123 chimeric antigen receptor T-cells (CART): an evolving treatment strategy for hematological malignancies, and a potential ace-in-the-hole against antigen-negative relapse[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(7): 1539-1553. DOI:10.1080/10428194.2017.1375107.
- [71] RUELLA M, XU J, BARRETT D M, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1499-1503. DOI: 10.1038/s41591-018-0201-9.
- [72] AMES E, MURPHY W J. Advantages and clinical applications of natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1): 21-28. DOI:10.1007/s00262-013-1469-8.



- [73] GLIENKE W, ESSER R, PRIESNER C, et al. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 21[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4325659/>. DOI:10.3389/fphar.2015.00021.
- [74] LI Y, YIN J, LI T, et al. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical application[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(12): 1233-1245. DOI:10.1007/s11427-015-4970-9.
- [75] YANG W, BAI Y, XIONG Y, et al. Potentiating the antitumor response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism[J]. *Nature*, 2016, 531(7596): 651-655. DOI:10.1038/nature17412.
- [76] 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.
- [77] KILLOCK D. Lung Cancer: Frontline nivolumab-CheckMate 026 ends in stalemate[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(8): 458-459. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.102.
- [78] 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.
- [79] FANG W, YANG Y, MA Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 41(1): 41-48. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30495-9.
- [80] ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, BLACK M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730. DOI:10.1038/s41591-018-0040-8.
- [81] MULLER A J, MANFREDI M G, ZAKHARIA Y, et al. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(1): 41-48. DOI:10.1007/s00281-018-0702-0.
- [82] ANDERSON A C, JOLLER N, KUCHROO V K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 989-1004. DOI:10.1016/j.immuni.2016.05.001.
- [83] VIALLARD C, LARRIVEE B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(4): 409-426. DOI:10.1007/s10456-017-9562-9.
- [84] HATO T, ZHU A X, DUDA D G. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(3): 299-313. DOI:10.2217/imt.15.126.
- [85] SCURR M, PEMBROKE T, BLOOM A, et al. Low-dose cyclophosphamide induces antitumor T-cell responses, which associate with survival in metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6771-6780. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0895.
- [86] ERIKSSON E, WENTHE J, IRENAEUS S, et al. Gemcitabine reduces MDSCs, tregs and TGFbeta-1 while restoring the teff/treg ratio in patients with pancreatic cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 282[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041438/>. DOI:10.1186/s12967-016-1037-z.
- [87] 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.
- [88] LU X, HORNER J W, PAUL E, et al. Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *Nature*, 2017, 543(7647): 728-732. DOI:10.1038/nature21676.
- [89] HOLMGAARD R B, ZAMARIN D, LESOKHIN A, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells with colony stimulating factor-1 receptor blockade can reverse immune resistance to immunotherapy in indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing tumors[J/OL]. *EBio-Medicine*, 2016, 6: 50-58[2018-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856741/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.02.024.
- [90] PEYRAUD F, COUSIN S, ITALIANO A. CSF-1R inhibitor development: current clinical status[J/OL]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(11): 70[2018-10-30]. <http://link.springer.com/journal/11912>. DOI: 10.1007/s11912-017-0634-1.
- [91] ZHANG X, ZHANG W, YUAN X, et al. Neutrophils in cancer development and progression: Roles, mechanisms, and implications (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 857-867. DOI: 10.3892/ijo.2016.3616.
- [92] YE H, ADANE B, KHAN N, et al. Subversion of Systemic glucose metabolism as a mechanism to support the growth of leukemia cells [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(4): 1-15. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.016.
- [93] SANMAMED M F, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI:10.1016/j.cell.2018.09.035.

[收稿日期] 2018-11-01

[修回日期] 2019-03-05

[本文编辑] 党瑞山