

肿瘤免疫治疗研究进展

张川川, 谭颖, 王铭遥, 姚翠芳*

(滨州医学院药学院, 烟台 264003)

摘要: 肿瘤是威胁人类生命健康最主要的疾病之一, 给家庭和社会带来了沉重的疾病负担。近年来, 随着免疫学和肿瘤生物学的快速发展, 肿瘤免疫治疗应用于临床研究, 显示出巨大的治疗潜力, 成为继传统疗法之后的另一种有效手段。本文对树突状细胞疗法、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体免疫疗法、新抗原疫苗这几种免疫疗法的研究进展进行阐述, 以期临床肿瘤治疗提供参考。

关键词: 肿瘤免疫; 肿瘤微环境; 免疫疗法

Research progress in tumor immunotherapy

ZHANG Chuanchuan, TAN Ying, WANG Mingyao, YAO Cuifang*

(Department of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China)

Abstract: Tumor is one of the most significant diseases threatening human life and health, which brings a heavy disease burden to personal family and society. In recent years, with the rapid development of immunology and tumor biology, tumor immunotherapy has been applied to clinical research, showing great therapeutic potential and becoming another effective means after traditional therapy. This review summarizes the research progress of several immunotherapeutic methods, including dendritic cell therapy, pericyte therapy, immune checkpoint inhibitors, monoclonal antibody immunotherapy and neoantigen vaccine, which are described, in order to provide reference for clinical tumor treatment.

Key Words: tumor immunity; tumor microenvironment; immunotherapy

据2015年中国国家肿瘤中心登记处统计, 中国每年将新增肿瘤病例429.2万例, 肿瘤死亡病例281.4万例^[1]。大多数肿瘤发病隐匿, 确诊时已发生转移, 部分肿瘤对放疗和化疗不敏感。目前, 外科手术仍然是主要治疗手段^[2]。由于癌组织边界不清, 导致完全切除癌组织的过程受到限制。化疗和放疗通常被认为是有效的治疗手段, 但是由于对正常细胞和组织存在严重的副作用, 极大地影响了病人的治疗感受^[3]。免疫疗法是近些年新兴的肿瘤治疗方式, 通过刺激患者体内的免疫系统

来对抗癌症, 且不会带来严重副作用, 具有较好的应用前景。因此, 本文将就肿瘤免疫治疗的研究进展及其临床应用进行阐述。

1 肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是癌细胞生存的环境, 包括血管、成纤维细胞、免疫细胞、骨髓源性炎症细胞、淋巴细胞、信号传导和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等^[4]。癌细胞通常被嵌入由胶原蛋白、蛋白多糖组

收稿日期: 2022-06-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(32101019); 滨州医学院科研启动基金项目(BY2019KYQD32); 2021大学生创新创业训练计划项目(20023903066)

第一作者: E-mail: 3350198931@qq.com

*通信作者: E-mail: yaocf@bzmc.edu.cn

成的致密ECM中,通过产生各种细胞激素、趋化因子以及其他因子来形成其微环境。癌细胞和肿瘤微环境之间不断的相互作用在肿瘤的起始、进展、转移和对治疗的反应中起着决定性的作用^[5]。癌症的发生和进展与周围间质的改变是一致的。而免疫细胞是肿瘤间质的重要组成部分,并在这一过程中起着重要作用。越来越多的证据表明,固有免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞、固有淋巴样细胞、髓源性抑制细胞和自然杀伤细胞)以及适应性免疫细胞(T细胞和B细胞)在肿瘤微环境中参与肿瘤进展^[6]。免疫细胞会攻击癌细胞以抑制肿瘤的生长,而一些免疫细胞可以抑制一部分对癌细胞有抑制作用的免疫细胞。这些免疫抑制性的细胞包括调节性T细胞及其他特殊种类的骨髓细胞。肿瘤微环境中还存在很多炎症细胞,这些炎症细胞大多都是非特异性的免疫细胞,它们都会抑制肿瘤微环境中正向的免疫功能,使正常免疫细胞无法攻击恶性肿瘤细胞,从而促进了恶性肿瘤的生长发育(图1)^[7]。

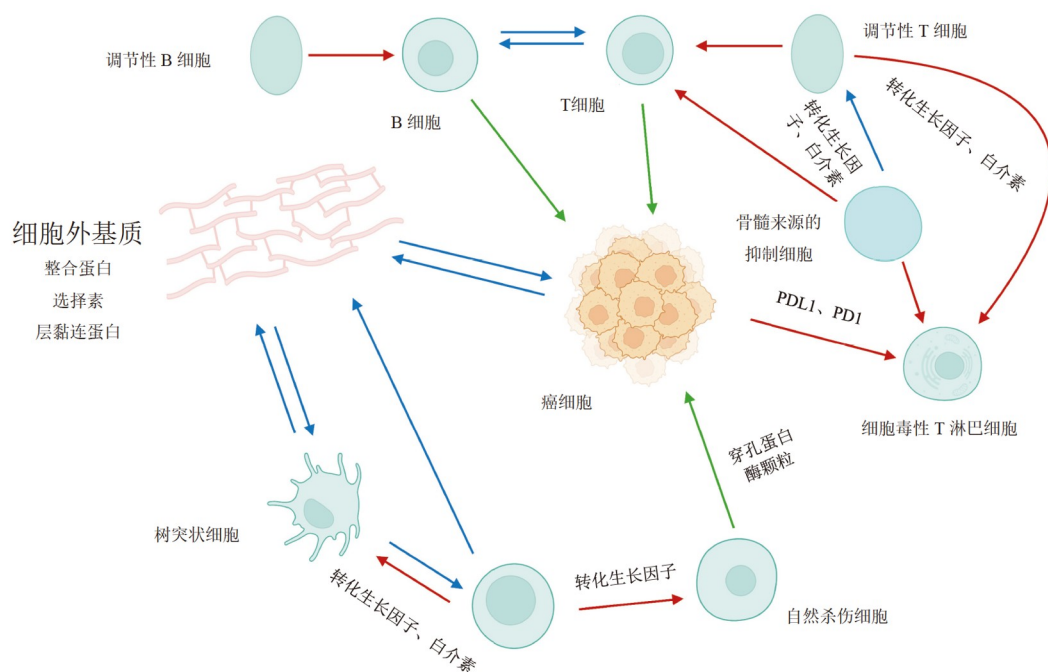
2 肿瘤免疫疗法进展

肿瘤免疫疗法是当今肿瘤治疗的一种创新疗

法。在各种实验和临床研究中,已经发现免疫治疗在延长无进展生存期和总生存期方面相较于传统抗肿瘤治疗方法有更多的优势^[8,9]。常规治疗是作用于肿瘤本身,而肿瘤生活的环境是丰富且复杂的,如果不通过抑制肿瘤微环境,仅直接作用于肿瘤本身,有时发现并不能达到预期效果。而免疫治疗是针对肿瘤所处微环境采取的一种疗法,它可以扭转肿瘤微环境中的免疫抑制状态,解除免疫抑制,使免疫系统的攻击能力得以恢复。根据作用机制的不同,本文将对肿瘤免疫疗法中树突状细胞免疫疗法、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂、单克隆抗体疗法、新抗原疫苗免疫疗法这几种免疫疗法进行具体阐述(图2)。

2.1 树突状细胞免疫疗法

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是人类免疫系统中典型的抗原提呈细胞,负责连接先天免疫和适应性免疫之间的间隙,以及抗肿瘤T细胞的激活^[10,11]。静息状态下,树突状细胞通过受体在原位获得抗原;暴露于刺激激活后,DCs经历一系列复杂的表型和功能变化^[3,12]。DCs活化的过程是一个复杂而严密控制的分化过程,与抗原获得密切相关^[13]。鉴于树突状细胞在启动免疫反应和监测中



注：绿色箭头表示免疫系统的抗肿瘤活性，红色箭头表示对免疫系统抗肿瘤活性的抑制，蓝色箭头表示免疫细胞之间及癌细胞与微环境的调节作用

图1 肿瘤微环境中的重要调控机制与相互作用示意图^[7]

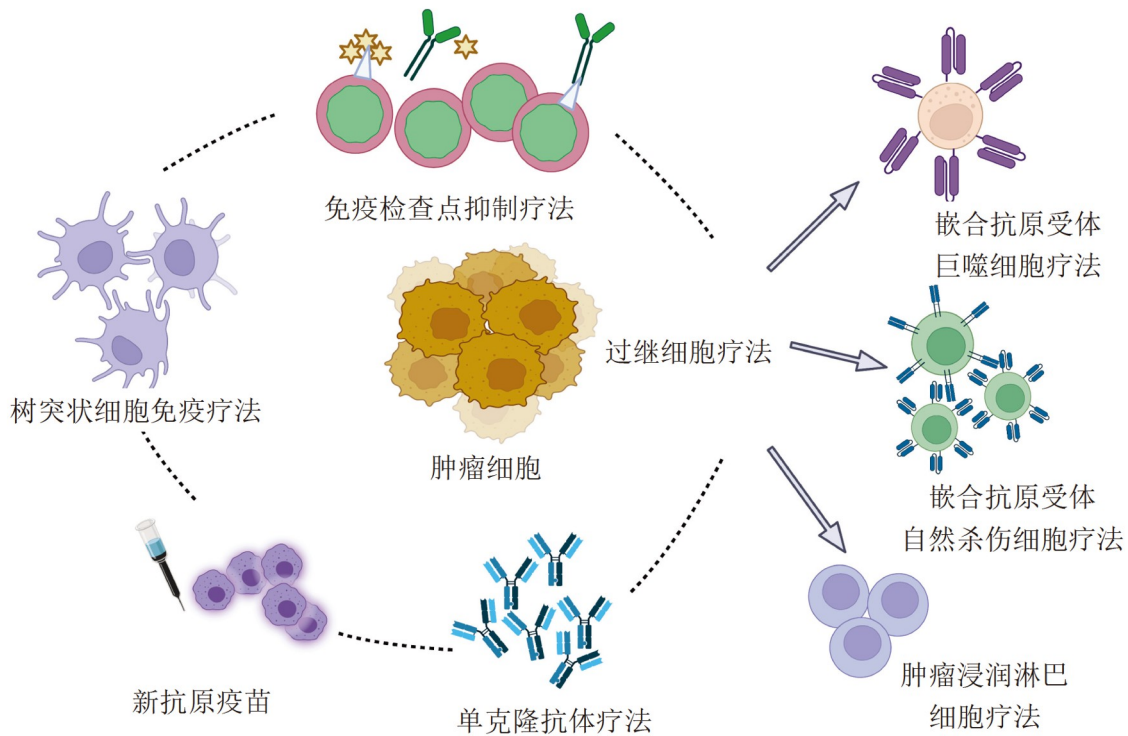


图2 目前临床研究的肿瘤免疫疗法

的核心作用, Sabado等^[14]推断, 树突状细胞将成为促进内源性抗肿瘤的优选工具, 从而有望更加有效抑制乃至清除肿瘤。为了证明这一推断, 该研究在健康受试者中开展了一项对比实验, 结果表明, 将抗原脉冲DCs组成的DCs疫苗注射到受试者体内, 一次就可以引起抗原特异性免疫反应, 单独可溶性抗原则几乎不能引起免疫反应。这一结果表明, 树突状细胞可以成功与抗原结合, 并在注射后, 将抗原运输到淋巴组织进而激活抗原特异性T细胞。另外, 早期临床试验使用体外产生的DCs脉冲肿瘤抗原证明了免疫反应确实被诱导, 从而为进一步通过调控树突状细胞增强体内免疫反应提供了证据^[15]。

2.2 过继细胞疗法

过继细胞疗法(acceptance and commitment therapy, ACT)是通过将体外扩大培养的针对癌细胞的特异性免疫细胞注入患者体内以控制肿瘤的方法^[16](图3)。

目前, 最成功的ACT是针对B细胞淋巴瘤的抗CD19嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T), 基于疗效

证据已经被批准使用^[17]。临床ACT治疗主要有三个需要改善的因素。(1)肿瘤抗原突变不一定总是适合同一种通用抗原受体, 通过Nextgen测序和生物信息学分析识别肿瘤新抗原及其特异性抗原受体开发个性化ACT治疗, 以服务于更广泛的患者群体。(2)将免疫细胞进行体外改造再回输到患者体内产生的作用时间较为短暂, 因此, 选择长效记忆T细胞来携带癌症靶向抗原受体, 有望提供长期的治疗效果。另外, 使用免疫检查点抑制剂和阻断抗免疫抑制细胞因子抗体的联合疗法, 也将有望极大提高ACT疗法的治疗效果。(3)已知ACT疗法可能会带来致命的不良反应, 如果发现及时, 大多数由ACT治疗引起的急性症状是可以治疗的^[18]。因此, 迫切需要制定一项标准指南来识别和治疗ACT疗法引起的不良反应。

2.2.1 CAR-M细胞疗法

巨噬细胞是浸润率最高的先天性免疫细胞, 并且与微环境中几乎所有的细胞成分相互作用。嵌合抗原受体巨噬细胞疗法(chimeric antigen receptor macrophage cell immunotherapy, CAR-M)是用特异性嵌合抗原受体修饰巨噬细胞, 以提高

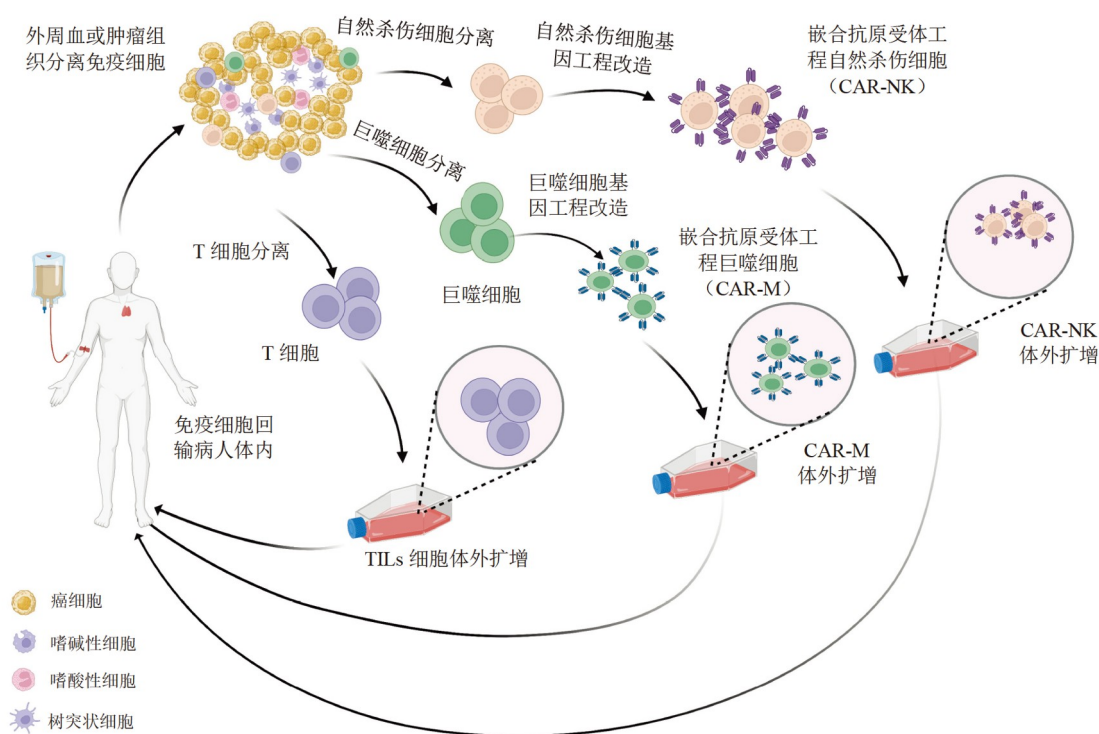


图3 过继细胞疗法流程图

巨噬细胞对肿瘤的吞噬活性和抗原呈递能力，目前已成为实体肿瘤治疗的突出候选者^[19]。与CAR-T相比，CAR-M有以下三个优点：(1)CAR-T细胞由于肿瘤周围基质形成的物理屏障而不能进入肿瘤微环境，而CAR-M可以克服这一障碍；(2)除吞噬肿瘤细胞外，CAR-M还能够促进抗原提呈的能力，增强T细胞的细胞毒性；(3)与CAR-T相比，CAR-M的毒性更小^[20]。

尽管CAR-M有潜力成为一种强大的癌症免疫疗法，但还有许多问题需要克服。首先，由于细胞数量的限制，无论在体外还是注入到体内后，巨噬细胞都不会增殖。同时，患者可以接受的巨噬细胞数量有限，这可能会降低治疗的有效性^[21]。其次，人类体内肿瘤微环境更为复杂。虽然CAR-M在小鼠模型上取得了良好的效果，但是对人类实体肿瘤的治疗效果还未可知。最后，由于肿瘤细胞的高度异质性，靶抗原的表达可能不够充分，这个问题在CAR-T疗法中非常突出，可以预见的是，这也将是CAR-M疗法发展的一个主要障碍^[22]。

2.2.2 CAR-NK细胞疗法

自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)因能够自主杀伤靶细胞而得名，在先天免疫中作为癌症的主要效应细胞，在微环境中具有高度异质性。Best等^[23]通过基因工程模型证明，NK的缺失(非CD8⁺ T细胞)明显导致了小细胞肺癌的转移性扩散，进一步说明了NK细胞在癌症的初始进展和后期转移中的关键作用。

随着CAR-T治疗恶性肿瘤显示出良好的成效，嵌合抗原受体自然杀伤细胞疗法(chimeric antigen receptor natural killer cell immunotherapy, CAR-NK)用于癌症治疗得到迅速发展。CAR-NK细胞表现出的相较于CAR-T的明显优势有以下几点：(1)安全性更高；(2)可以从多种来源大规模获得，无论捐献者和患者是否匹配都可以注入，大大降低了治疗成本；(3)没有严重的毒副作用，注射到患者体内后对正常组织无毒^[24]。

虽然第一次CAR-NK细胞在实体瘤中的临床试验结果仍在等待中，但是越来越多的临床数据表明，这种免疫疗法具有很大的潜力，相信在未来能够更好地应用于临床。

2.2.3 TILs疗法

肿瘤浸润淋巴细胞疗法(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是从患者本人的肿瘤组织中分离出肿瘤浸润的淋巴细胞, 加入生长因子白细胞介素2后, 在体外进行大量扩增, 再回输到患者体内, 从而利用增强的免疫作用抑制肿瘤的疗法。这种疗法是针对每个癌症患者量身定制的个体化抗癌疗法, 不仅具有高端个人定制的特性, 还可形成免疫记忆, 使接受回输的患者能在相当长一段时间内保持持久的抗癌免疫力, 进而有效阻止癌细胞的扩散和转移。

针对各种实体肿瘤的TILs疗法在结直肠癌、肺癌和乳腺癌等恶性肿瘤治疗中显示出巨大的治疗潜力^[25]。目前, 国内已研发出一种新型的TILs疗法。与美国传统的TILs疗法不同, 新型TIL(super TIL, STIL)是将肿瘤浸润T淋巴细胞从患者的血液分离后进行进一步修饰, 使这部分TIL细胞获得克服肿瘤微环境障碍和在体内复制扩增的能力, 这项新技术可以解决肿瘤识别、克服微环境和高效率扩增几大难题, 达到高效的抑癌疗效^[26]。国际上也有几项研究结果展示了TILs疗法可喜的进展^[27]。

2.3 免疫检查点抑制剂

癌细胞可以通过各种各样的机制来逃逸机体的免疫监控, 免疫检查点是其中一种癌细胞依赖的机体内“逃逸”机制。免疫检查点抑制剂是针对相应的免疫检查点研发的一些单抗类药物, 其主要作用是通过阻断表达免疫检查点的肿瘤细胞与免疫细胞之间的作用, 从而阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用^[28]。免疫检查点抑制剂目前是各种实体肿瘤和血液肿瘤的一线治疗药物。目前使用最广泛的免疫治疗药物是靶向免疫抑制受体的阻断抗体, 如抗CTLA-4、PD-L1、PD-1抗体已被批准使用^[29]。免疫检查点疗法可以提供持久的临床反应, 提高总体生存率。然而, 只有特定肿瘤类型的患者对免疫检查点疗法有效果^[30]。此外, 仍然存在一些重大挑战, 包括如何解决耐药问题、减少免疫相关不良事件的发生。在未来, 免疫检查点疗法将向所有肿瘤学领域扩展, 并积极发展与手术、放疗、化疗、靶向治疗和其他免疫治疗抑制剂的联合治疗方案。免疫检查点疗法的未来是充满希望的, 有机会进一步改善癌症患者的

预后。

2.4 单克隆抗体免疫疗法

单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)是指针对抗原上的单个表位区域产生的抗体, 通常采用杂交瘤技术来制备^[31,32]。目前临床上使用的单克隆抗体类药物是通过将T细胞招募到肿瘤部位, 直接靶向肿瘤细胞, 和肿瘤表面的抗原相结合, 从而起到抑制甚至消除肿瘤的作用, 靶向的癌症类型主要为乳腺癌、结肠癌、淋巴瘤等^[33,34]。研究发现, 近33种治疗癌症的抗体在慢性淋巴溶解性白血病、弥漫性大细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌等癌症的临床研究中已处于成熟阶段^[35]。目前, 全球单克隆抗体市场进展顺利, 随着不断的改进和发展, 单克隆抗体疗法将会成为治疗癌症的优选武器。

2.5 新抗原疫苗免疫疗法

新抗原是一种非自体蛋白, 具有个体特异性, 是由肿瘤细胞基因组的非同义突变产生的^[36]。由于其免疫原性强, 只由肿瘤细胞表达, 因此可以引起真正的肿瘤特异性T细胞反应, 从而避免对正常组织产生损伤^[37]。目前, 基于新抗原的肿瘤疫苗从众多免疫疗法中脱颖而出, 成为肿瘤免疫治疗领域的热门方向。新抗原疫苗可以精准定位肿瘤细胞, 同时还能增强肿瘤特异性免疫反应, 对肿瘤进行定向杀伤。此外, 新抗原疫苗引发的肿瘤特异性免疫反应还会持续存在, 产生长期免疫记忆, 抑制肿瘤治疗后的复发和转移^[38]。Genocea生物科学公司的GEN-009疫苗试验(NCT03633110)是目前几种新抗原个性化治疗中显示出最佳疗效的少数1/2a期临床试验之一, 预计完成日期为2022年12月。目前该疫苗已接种40剂, 仅有少数患者出现由疫苗佐剂引起的轻微局部不适, 且未发生剂量有限毒性^[39]。越来越多的临床数据显示, 基于新抗原的疫苗治疗在多种癌症类型中具有显著的效果, 我们有充分的理由相信, 基于新抗原的治疗将是癌症免疫治疗的一个有前途的领域。

3 总结和展望

目前, 抗肿瘤免疫治疗在肿瘤治疗领域中发挥着越来越重要的作用。在各种恶性肿瘤的治疗

试验中取得了令人鼓舞的结果,通过寻找新的靶点和联合治疗等新方法,提高了免疫治疗的疗效,减少了不良反应。但免疫治疗仍存在一些争议,如一些治疗方法存在盲目性、经验性和局限性,个别病例出现严重不良反应甚至危及生命。因此,需要根据肿瘤的特点和患者的个体免疫状态,充分设计出个性化的免疫治疗方案,有针对性地免疫治疗,从而达到最佳的治疗效果。免疫治疗是一种很有前途的晚期癌症新型治疗方式,是目前肿瘤治疗的重大突破。未来应重点恢复抗肿瘤过程中的特异性免疫抑制途径,而不是简单地增强广泛的、非靶向的全身免疫应答,原则是确定免疫抑制微环境是由肿瘤引起的,将免疫抑制聚焦于肿瘤微环境,并识别作用于主要功能通路的新靶点。在此基础上,针对不同的靶机制确定最适合的靶点,同时通过改进治疗方案,降低毒副作用、提高治疗的靶向性,从而挑战术后复发和转移的问题。免疫治疗的道路面临着挑战和机遇,也将走向成熟。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Jabaji RB, Fischer H, Kern T, et al. Trend of surgical treatment of localized renal cell carcinoma. *Perm J*, 2019, 23(1): 18-108
- [3] Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3855-3864
- [4] Del Prete A, Schioppa T, Tiberio L, et al. Leukocyte trafficking in tumor microenvironment. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 35: 40-47
- [5] Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753
- [6] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566
- [7] Arneith B. Tumor microenvironment. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 56(1): 15
- [8] Kruger S, Ilmer M, Kobold S, et al. Advances in cancer immunotherapy 2019—latest trends. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 268
- [9] Wang Y, Wang M, Wu HX, et al. Advancing to the era of cancer immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(9): 803-829
- [10] Théry C, Amigorena S. The cell biology of antigen presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol*, 2001, 13(1): 45-51
- [11] Broz ML, Binnewies M, Boldajipour B, et al. Dissecting the tumor myeloid compartment reveals rare activating antigen-presenting cells critical for T cell immunity. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 638-652
- [12] Reis e Sousa C. Dendritic cells in a mature age. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(6): 476-483
- [13] Gardner A, de Mingo Pulido Á, Ruffell B. Dendritic cells and their role in immunotherapy. *Front Immunol*, 2020, 11: 924
- [14] Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*, 2017, 27(1): 74-95
- [15] Constantino J, Gomes C, Falcão A, et al. Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. *Transl Res*, 2016, 168: 74-95
- [16] Jensen MC. IMMUNOLOGY. Synthetic immunobiology boosts the IQ of T cells. *Science*, 2015, 350(6260): 514-515
- [17] Huang R, Li X, He Y, et al. Recent advances in CAR-T cell engineering. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 86
- [18] Jiang X, Xu J, Liu M, et al. Adoptive CD8⁺ T cell therapy against cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Lett*, 2019, 462: 23-32
- [19] Sloas C, Gill S, Klichinsky M. Engineered CAR-Macrophages as adoptive immunotherapies for solid tumors. *Front Immunol*, 2021, 12: 783305
- [20] Chen Y, Yu Z, Tan X, et al. CAR-macrophage: a new immunotherapy candidate against solid tumors. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111605
- [21] Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-11
- [22] Kochneva GV, Sivolobova GF, Tkacheva AV, et al. Combination of oncolytic virotherapy and CAR T/NK cell therapy for the treatment of cancer. *Mol Biol (Mosk)*, 2020, 54(1): 3-16
- [23] Best SA, Hess JB, Souza-Fonseca-Guimaraes F, et al. Harnessing natural killer immunity in metastatic SCLC. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(9): 1507-1521
- [24] Xie G, Dong H, Liang Y, et al. CAR-NK cells: a promising cellular immunotherapy for cancer. *eBioMedicine*, 2020, 59: 102975
- [25] Hall ML, Liu H, Malafa M, et al. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) from human pancreatic tumors. *J Immunother Cancer*, 2016, 4(1): 61
- [26] Wang S, Sun J, Chen K, et al. Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors. *BMC*

- [Med](#), 2021, 19(1): 140
- [27] Jiménez-Reinoso A, Nehme-Álvarez D, Domínguez-Alonso C, et al. Synthetic TILs: engineered tumor-infiltrating lymphocytes with improved therapeutic potential. [Front Oncol](#), 2021, 10: 593848
- [28] Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2002, 99(19): 12293-12297
- [29] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. [Annu Rev Pathol](#), 2021, 16(1): 223-249
- [30] Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy. [Cancer Discov](#), 2021, 11(4): 838-857
- [31] Kohler H. Superantibodies synergy of innate and acquired immunity. [Appl Biochem Biotechnol](#), 2000, 83(1-3): 1-12
- [32] Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. [Immunotherapy](#), 2016, 8(8): 889-906
- [33] Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. [Nat Rev Cancer](#), 2015, 15(6): 361-370
- [34] Sathyanarayanan V, Neelapu SS. Cancer immunotherapy: strategies for personalization and combinatorial approaches. [Mol Oncol](#), 2015, 9(10): 2043-2053
- [35] Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. [mAbs](#), 2019, 11(2): 219-238
- [36] Srivastava PK. Neoepitopes of cancers: looking back, looking ahead. [Cancer Immunol Res](#), 2015, 3(9): 969-977
- [37] Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. [Nat Rev Clin Oncol](#), 2021, 18(4): 215-229
- [38] Hu Z, Leet DE, Allesøe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. [Nat Med](#), 2021, 27(3): 515-525
- [39] Zhang Z, Lu M, Qin Y, et al. Neoantigen: a new breakthrough in tumor immunotherapy. [Front Immunol](#), 2021, 12: 672356