

· 肿瘤治疗研究 ·

DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.009

肿瘤免疫治疗进展及前沿方向*

梅文通[†] 王雪莹[†] 邢晓芳 季加孚^{**}

北京大学肿瘤医院,北京 100142

[摘要] 免疫治疗的出现标志着肿瘤治疗领域的深刻变革,免疫检查点抑制剂作为免疫治疗的重要组成部分,已成为多种肿瘤的一线治疗方案。与此同时,过继性细胞疗法、多靶点联合治疗、肿瘤疫苗等创新技术不断推动着该领域的发展。然而,由于肿瘤免疫微环境的复杂性及免疫逃逸机制的多样性,现有疗法仍无法完全满足临床需求。未来的研究将集中于多个关键方向,包括发掘新的免疫治疗增效靶点和免疫检查点、研发更高效的细胞免疫治疗体系、优化免疫治疗的联合策略,旨在推动肿瘤免疫治疗向更加精准和个性化的方向发展。本文综述了近年来免疫治疗的进展,分析了当前面临的挑战,并展望了未来研究的潜力与发展机遇,以期能为肿瘤免疫治疗的持续创新与临床应用提供启示。

[关键词] 肿瘤免疫治疗;免疫检查点抑制剂;过继性细胞治疗;肿瘤疫苗;免疫微环境;免疫逃逸

免疫治疗(Immunotherapy)是一种利用机体自身免疫系统来识别并攻击肿瘤细胞的治疗方法。它通过激活或增强免疫系统功能,提高免疫细胞的抗肿瘤活性,从而抑制或消除癌细胞。免疫治疗的主要类型包括免疫检查点抑制剂、CAR-T 细胞疗法、肿瘤疫苗、细胞因子疗法等。与传统治疗方式(如手术、放疗、化疗)不同,免疫治疗具有更持久的抗癌效果,并可形成长期的免疫记忆,提高患者的生存率和生活质量。19世纪末期美国医生 William Coley 报道向肿瘤患者体内注射灭活细菌来源 Coley 毒素可缩小肿瘤^[1];1901年,德国科学家 Ehrlich P 提出免疫监视理论,即认为机体中的肿瘤细胞能够被免疫系统识别并通过免疫反应加以清除^[2]。20世纪50年代后,随着免疫细胞分类逐渐完善,肿瘤抗原的概念被提出并完善,多种细胞因子在肿瘤中的作用被发现,肿瘤免疫学开始兴起。抗肿瘤免疫过程从聚

焦免疫细胞逐渐过渡到肿瘤细胞本身和免疫微环境,肿瘤免疫学取得了长足的进步,其应用范畴也从基础科研走向临床转化。

近些年,肿瘤免疫治疗取得了显著进展,免疫检查点抑制剂,特别是程序性死亡受体-1(Programmed Cell Death Protein-1, PD-1)和程序性死亡配体-1(Programmed Cell Death-Ligand 1, PD-L1)抑制剂,已成为非小细胞肺癌、黑色素瘤、食管癌等多种实体肿瘤的标准一线治疗方案,显著提高了这些肿瘤患者的生存率,并推动了肿瘤免疫治疗的广泛应用。过继性细胞治疗不仅革新了血液肿瘤的治疗模式,还在实体瘤中显示出良好的应用前景。尽管肿瘤免疫治疗取得了显著进展,但仍面临多重挑战,包括免疫逃逸、免疫耐药、肿瘤微环境的免疫抑制、治疗相关副作用及疗效的不确定性,未来的研究将集中在免疫治疗增效靶点及新型免疫检查点的挖掘、

收稿日期:2024-12-03;修回日期:2025-02-22

[†] 共同第一作者。

* 本文根据国家自然科学基金委员会第373期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: jijiafu@hsc.pku.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(U23A20463,82272889)的资助。

引用格式:梅文通,王雪莹,邢晓芳,等. 肿瘤免疫治疗进展及前沿方向. 中国科学基金, 2025, 39(1): 60-69.

Mei WT, Wang XY, Xing XF, et al. Advances and frontiers of tumor immunotherapy. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(1): 60-69. (in Chinese)

高效细胞免疫治疗体系的研发、新型肿瘤疫苗的设计以及联合治疗策略的优化等方向,旨在克服当前免疫治疗的局限,扩大免疫治疗响应人群,提升疗效并改善患者的生存质量和预后。

1 肿瘤免疫治疗的研究进展

1.1 免疫检查点抑制剂 (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI) 的发展沿革

免疫检查点的发现是肿瘤免疫治疗领域的重要里程碑,其发展进程可以追溯到 20 世纪 80 年代。1986 年,CD28 作为 T 细胞活化所必需的共刺激分子被首次发现,随后研究人员发现了与 CD28 竞争结合的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated Antigen 4, CTLA-4)^[3]; 1994 年,CTLA-4 敲除小鼠的研究揭示了 T 细胞异常活化与自身免疫病之间的关系^[4, 5]; 1996 年,Allison 团队通过抗 CTLA-4 抗体实验,证明了 CTLA-4 阻断能抑制肿瘤生长,为肿瘤免疫治疗提供了理论依据^[6]。1999 年,Ipilimumab 成为首个针对 CTLA-4 的免疫检查点抑制剂,并在 2010 年通过临床研究证明其显著改善了转移性黑色素瘤患者的预后^[7],2011 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Ipilimumab 上市,标志着肿瘤免疫治疗的正式起步。

虽然抗 CTLA-4 是第一个进入临床的 ICI 疗法,但是其免疫反应所带来的副作用严重限制了其应用。与此同时,另一个关键的免疫检查点 PD-1 在肿瘤免疫逃逸中的作用逐渐受到关注。1992 年,Honjo 首次报道了 PD-1 的 cDNA 结构并预测其氨基酸序列^[8]。1999 年,研究者发现 PD-1 作为配体,

能够通过受体 PD-L1 结合促进肿瘤免疫逃逸^[9]。2012 年,抗 PD-1 抗体 Nivolumab 在非小细胞肺癌、肾癌及黑色素瘤中的临床研究显示了其显著疗效^[10],同年,PD-L1 抗体也开始进入临床试验。2014 年,Nivolumab 和 Pembrolizumab 相继获得美国 FDA 批准,肿瘤免疫治疗进入了新阶段。当前,抗 PD-1/PD-L1 抗体已成为免疫治疗领域的主流药物(现有常用或研究中的免疫检查点见表 1)。

ICI 的研发突破了传统抗肿瘤治疗模式,其显著的疗效引发了研究者对受益患者特征和适应范围的探讨。2015 年 KEYNOTE-016 的研究结果证实 PD-1 抑制剂对错配修复缺陷 (deficient Mismatch Repair, dMMR) 肿瘤有效,推动“泛瘤种”治疗理念^[11]。2016 年,Keytruda 对比化疗治疗 PD-L1 阳性晚期非小细胞肺癌的 III 期平行对照试验^[12],结果显示对于 PD-L1 高表达的患者,Keytruda 单药一线治疗显著改善患者生存,确立了免疫治疗作为一线治疗的地位。近年来,随着新辅助免疫治疗的展开,诸如 CheckMate-159 和 CheckMate-816 等研究取得了突破性成果^[13, 14],尤其在肺癌、胃癌等肿瘤类型中取得了显著的预后改善。与此同时,免疫治疗耐药性问题促使研究者探索联合治疗策略。2016 年,Nivolumab 与 Ipilimumab 的联合治疗首次应用于黑色素瘤,并取得了良好的临床效果^[15]。2022 年,第二款 CTLA-4 靶向药物 Tremelimumab 上市,为抗肿瘤免疫治疗提供了更多选择。

在中国,ICI 药物的批准上市始于 2018 年,其中 Nivolumab 和 Keytruda 率先获批。同年,特瑞普利单抗成为国产 PD-1 单抗的首个上市产品。目前,共有 20 款 ICI 药物获批,其中 15 款为国产药物,显示

表 1 主要免疫检查点抑制剂研究情况

Table 1 Research Status of Common Immune Checkpoint Inhibitors

| 免疫检查点 | 作用机制 | 研究阶段 | 商品名 | 上市或临床试验时间 |
|------------|--|-------|---|-----------|
| CTLA-4 | 与 CD80/86 结合,导致初始 T 细胞增殖及功能抑制 | 已上市 | Ipilimumab、Tremelimumab | 2011 |
| PD-1/PD-L1 | 结合 PD-L1/PD-1,导致效应 T 细胞增殖及功能抑制 | 已上市 | Nivolumab、Atezolizumab、Pembrolizumab、替雷利珠、信迪利、舒格利单抗 | 2014 |
| LAG-3 | KIEELE 基序抑制效应 T 细胞,与 Treg 细胞介导的免疫抑制有关 | III 期 | Relatlimab | 2018 |
| TIM-3 | 结合 Galectin-9 /CEACAM1 触发 CD8 ⁺ T 细胞凋亡、衰竭 | III 期 | Cobolimab、Sabatolimab | 2019 |
| TIGIT | 结合 CD155 和 CD112, T 细胞和 NK 细胞功能的下调 | III 期 | Tiragolumab | 2019 |

了中国在肿瘤免疫治疗领域的快速发展。特别是在双特异性抗体的研发方面,2023 年我国首个自主研发的 PD-1 和 CTLA-4 双特异性抗体卡度尼利单抗在胃癌治疗中取得了良好的临床效果^[16],2024 年依沃西单抗作为全球首个抗 PD-1 和 VEGF-A 双特异性抑制剂,展示了在非小细胞肺癌治疗中的潜力^[17]。

抗 PD-1 和 CTLA-4 虽然改善了一部分患者的生存,但其总的响应度仍不足肿瘤患者的 20%,开发新的 ICI 类药物成为近年来的热点方向。目前正在开发抑制剂的免疫检查点主要有淋巴细胞激活基因-3 (Lymphocyte-activation Gene-3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白及 ITIM 结构域 (T-cell Immunoglobulin and ITIM Domain, TIGIT)、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白域含量-3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin-domain Containing-3, TIM-3)、B 和 T 淋巴细胞抑制因子 (B and T Lymphocyte Attenuator, BTLA) 等。全球首个 LAG-3 抗体 III 期临床试验 NCT03470922 证实了 Relatlimab 联合 Nivolumab 使黑色素瘤患者持续获益^[18]。2024 年 ESMO 年会上, NICHE-3 研究报告了 Relatlimab 联合 Nivolumab 在 dMMR 结直肠癌新辅助治疗的 II 期临床研究中显示出明显优势,主要病理反应 (Major Pathological Response, MPR) 可达 92%^[19]。另有 LAG-3 抑制剂在头颈部鳞癌、乳腺癌、肝癌等肿瘤的临床试验正在进行中。2024 年, ASCO GI 大会公布 TIGIT 抗体 Tiragolumab

联合 Atezolizumab 及化疗改善食管癌患者生存,虽然该研究因对照组仅接受化疗而受到争议,但该结果显示无论 PD-L1 表达量高低,患者均能从联合治疗中获益。TIGIT 抑制剂 Vibostolimab 联合 Keytruda 的 KEYVIBE 系列研究中,包括宫颈癌、淋巴瘤、黑色素瘤、小细胞及非小细胞肺癌等肿瘤的数据中未见明显优势。似乎 TIGIT 抑制剂正式成为新一类 ICI 的路还很长,即便如此,仍有多种 TIGIT 抑制剂研究已进入 III 期临床阶段。TIM-3 和 BTLA 抑制剂目前也仍处于研究阶段, III 期临床试验的数据值得期待。

1.2 肿瘤细胞治疗的主要方式及其挑战

过继性细胞疗法 (Adoptive Cell Therapy, ACT) 是肿瘤细胞治疗的主要方式。20 世纪 80 年代, Steven Rosenberg 首次将肿瘤内浸润淋巴细胞分离后再刺激培养,回输肿瘤患者体内用于治疗癌症,开启了 ACT 治疗的先河^[20]。目前主要应用于临床的 ACT 治疗包括 T 细胞受体-T 细胞 (T Cell Receptor-gene Engineered T cell, TCR-T) 疗法、肿瘤浸润淋巴细胞 (Tumor Infiltrating Lymphocyte, TIL) 疗法、嵌合抗原受体-T 细胞 (Chimeric Antigen Receptor T Cell, CAR-T) 疗法等^[21] (见表 2)。

目前的 CAR-T 治疗经数代研发与改造,除了能表达抗原靶向结构域、共刺激结构域外,还能够携带细胞因子的表达诱导剂及细胞因子受体的细胞内片段,从而增强 T 细胞抗肿瘤效能。2017 年美国 FDA 正式批准了 Kymriah 和 Yescarta 上市,其中

表 2 肿瘤细胞治疗常用方法

Table 2 Common Methods for Cell Therapy of Tumor

| 名称 | 原理 | 上市时间 | 应用肿瘤类型 | 常见不良反应 |
|---------------|--|--------|-------------------|------------------------------|
| CAR-T | 通过基因工程技术,将患者的 T 细胞改造为表达嵌合抗原受体 (CAR),使其识别并杀灭特定的肿瘤细胞 | 2017 年 | B 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病 | 细胞因子释放综合征 (CRS)、神经毒性、感染风险增加等 |
| TCR-T | 利用基因工程技术,使 T 细胞表达特定的 T 细胞受体 (TCR),增强其对肿瘤细胞的识别和杀伤能力 | 2023 年 | 黑色素瘤、软组织肉瘤、肾癌 | 细胞因子释放综合征 (CRS)、神经毒性等 |
| TIL | 从患者肿瘤组织中提取浸润的淋巴细胞 (TIL),在体外扩增后回输患者体内,以增强抗肿瘤免疫反应 | 2024 年 | 黑色素瘤、宫颈癌、头颈癌 | 自体免疫反应、感染、发热、低血压等 |
| NK 细胞疗法 | 使用自然杀伤细胞 (NK 细胞) 通过其天然的杀伤功能,识别并杀死肿瘤细胞 | 未上市 | 血液癌症、实体瘤 | 发热、恶心、低血压、免疫相关性 |
| CIK 细胞疗法 | 通过细胞因子 (如 IL-2) 激活细胞因子诱导的杀伤细胞 (CIK) 进行广泛杀伤肿瘤细胞 | 2007 年 | 肝癌、血液肿瘤、实体瘤 | 发热、疲劳、头痛 |
| iPSC-CAR 细胞疗法 | 使用诱导多能干细胞 (iPSC) 分化为 CAR-T 或 CAR-NK 细胞,用于精准杀伤肿瘤 | 未上市 | 实体瘤、血液肿瘤 | 细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫相关性 |

Kymriah 靶向于 CD19 分子,是全球第一款 CAR-T 药物被批准用于治疗部分类型的淋巴瘤和白血病^[22]。目前获批的 6 款 CAR-T 治疗产品均以 CD19 或 B 细胞成熟抗原 (B-cell Maturation Antigen, BCMA) 为靶点,主要用于血液系统疾病治疗。然而随着目前研究手段的深入与临床需求的增加,产品研发与临床试验阶段的 CAR-T 治疗靶点与病种日渐丰富。CAR-T 疗法的发展受到多个因素的限制,包括治疗过程的复杂性、高昂的治疗成本、单一靶点的治疗效果有限以及在实体肿瘤中的低响应率等。近年来,随着基因编辑等技术的进步,许多新型 CAR-T 疗法应运而生。如 2021 年报导的 CD22-CD19 双靶点 CAR-T 疗法对急性 B 细胞白血病和高危大 B 细胞淋巴瘤效果显著^[23];2024 年 10 月,全球首个通用型 CAR-T 细胞治疗的研究成果通过 CRISPR-Cas9 基因编辑技术成功制备了异体通用 CAR-T,理论上可实现大规模生产,从而为降低 CAR-T 治疗成本提供了潜在可能。尽管该产品目前主要聚焦于风湿性疾病的治疗,但其研究成果为开发通用型肿瘤 CAR-T 治疗制品提供了重要的参考和借鉴^[24]。

TIL 疗法虽然历史悠久,但临床进展缓慢,直到 2024 年美国 FDA 才批准了第一种名为 Amtagvi 的 TIL 细胞疗法用于治疗晚期黑色素瘤。虽然基于美国 NCT01174121 研究发现了 TIL 在包括结直肠癌、乳腺癌、子宫内腺癌等治疗具有一定优势^[25, 26],但目前实体瘤 TIL 开发仍然普遍缺乏高级别循证医学证据。TIL 最大的优势是高度个体化及高效率,目前世界范围内仍有多个临床研究在进行。制约 TIL 发展的主要因素包括个体化所带来的高成本、TIL 扩增过程中的细胞免疫耗竭、大剂量 IL-2 治疗所带来的毒性以及细胞因子释放综合征对机体的损害。

除上述两种方式,TCR-T 疗法在肿瘤领域也有突破。2024 年 8 月,全球首款 TCR-T 细胞疗法 Afamitresgene Autoleucel 获批上市,用于治疗具有特定分子特征的患有不可切除或转移性滑膜肉瘤的成人患者^[27],52 名受试者中 36% 的患者肿瘤缩小或完全消失,所有患者的一年生存率约 60%^[28]。我国 TCR-T 产品研究迅速,目前数十个临床试验正在多瘤种领域试行,例如治疗晚期软组织肉瘤的 TAEST16001 在 II 期研究结果疗效显著^[29]。TCR-T 应用的瓶颈一方面源于细胞的制备,即体外大量扩增过程中如何避免被诱导终末分化;另一方面源

于肿瘤自身,即抑制性免疫微环境成分造成 TCR-T 细胞失活,以及部分肿瘤抗原缺乏特异性、新抗原的特异性表位难以开发等^[30]。

1.3 新型生物制剂在肿瘤治疗的研究现状

溶瘤病毒及肿瘤治疗性疫苗是实体肿瘤治疗的另一研究热点,早在 2005 年,我国即批准了全球第一款溶瘤病毒用于与化疗联合治疗头颈部鳞癌^[31],目前世界范围内有 5 种溶瘤病毒获批上市。溶瘤病毒的优势在于通过对病毒基因的修饰,增加病毒对肿瘤感染的特异性,增强其复制能力,同时通过基因编辑对病毒赋予某些功能。T-VEC 病毒用于三阴性乳腺癌新辅助治疗的 II 期临床试验证实联合溶瘤病毒进一步改善了新辅助化疗的效果,改善了病理学肿瘤退缩^[32]。溶瘤病毒的另一优势是能够促进肿瘤内部免疫反应,导致肿瘤周围免疫细胞增多,多个研究证实了其与 ICI 联合应用可以显著提高疗效^[33-35]。

从第一款肿瘤治疗性疫苗 Provenge 于 2010 年被美国 FDA 批准^[36],至今全球范围内已有 16 款肿瘤治疗性疫苗上市,涵盖多种实体肿瘤。而随着越来越多肿瘤特异性抗原及新抗原被发现,更多的肿瘤治疗性疫苗找到了合适的靶点,包括 mRNA-4157^[37]、Cimavax-EGF^[38]、TEDOPI^[39] 等疫苗在内的多种产品进入 II、III 期临床研究,展示出良好的效果。

新型生物制剂的研发更贴近基础免疫学、病原生物学的研究转化,如何将此类制剂进行递送、给药是目前研究最为热点的方向之一。首先,传统的溶瘤病毒可通过肿瘤内注射给药,该方式显著限制其使用范围,静脉内给药易被免疫系统识别清除,其作用效能难以保证;基于细胞外囊泡、纳米颗粒等特殊制剂技术的研究,可以使肿瘤治疗性疫苗递送后发挥最大效能又尽可能减低副反应^[40, 41]。其次,新型生物制剂存在潜在的安全风险,如病毒感染与 mRNA 带来的意外基因突变、外源性基因编辑的不确定性,因为此类治疗方式起步时间尚短,缺乏长期的随访与临床研究数据,对于这类风险目前也尚无明确的工作规范。CRISPR-Cas9 系统作为定向改造基因的有效工具,目前也被应用于对病毒进行无害化编辑,以使此类制品安全发挥效能。第三,无论是溶瘤病毒还是疫苗,均对免疫系统有刺激作用,过度免疫激活所带来的细胞因子风暴、细胞因子释放综合征在现有的研究中时有发生,此类制剂所产生的免疫反应具有不可控性。目前部分研究也是通过

基因编辑敲除特定蛋白序列、改变佐剂、增加靶向识别或反馈系统等方式对免疫反应强度进行调控,为解决该问题提供了一定的思路。

2 肿瘤免疫治疗面临的挑战

2.1 耐药性机制

耐药是 ICI 及 ACT 疗法问世后面临的最严峻的挑战。肿瘤产生耐药的机制十分复杂,肿瘤的异质性塑造了特殊的免疫逃逸体系,这使得免疫治疗严重受限。

免疫学界目前对提高肿瘤免疫治疗的共识方式主要可以概括为四个方面:消除免疫抑制状态、增强抗原提呈、诱导免疫原性肿瘤细胞死亡、促进免疫细胞的存活与活化。在过去的 20 多年中,肿瘤免疫编辑的三个阶段理论,是对抑制性免疫微环境成因较为理想的解释。在经历消除阶段、平衡阶段以后,因适应性免疫系统的恒定压力和肿瘤细胞的遗传不稳定性,免疫原性较低的肿瘤亚克隆存活下来,从而导致肿瘤进入免疫逃逸阶段^[42](免疫逃逸阶段主要细胞变化如图 1 所示)。该阶段中由于肿瘤的表现遗传变化、T 细胞 IFN- γ 分泌而导致的肿瘤抗原呈递丧失及抑制性共刺激分子表达增多,不断导致免疫

微环境的抑制性增强,免疫细胞募集及功能均发生障碍,以至免疫治疗耐药的发生,包括原发性耐药,以及经免疫治疗后微环境及肿瘤成分改变所致的继发性耐药^[43, 44]。为了提高免疫治疗的有效患者比例,研究者需深入评估介导耐药发生的分子标志及其在治疗后肿瘤微环境中的功能机制,同时还需揭示这些机制在不同肿瘤类型中的共性特征。

2.2 抑制性免疫微环境

免疫微环境的抑制导致免疫细胞数目减低、免疫细胞失能,肿瘤作为微环境中的核心是造成该特征的重要因素,非炎症基因转录特征的“冷”肿瘤特征与更差的预后和对抗癌免疫治疗低反应相关。有国外学者将免疫微环境按照其分子免疫学特点分为 4 个类型^[45],该分型较为系统地描述了肿瘤免疫微环境的特点:(1) 高突变高负荷型:常见于黑色素瘤、胃癌、宫颈癌等,此种肿瘤耐药的机制多见于治疗后突变所致获得性抵抗、肿瘤抗原丢失、细胞因子失调以及干扰素不敏感;(2) 低突变低炎症型:常见于胰腺癌、卵巢癌,此类肿瘤多存在抗原提呈障碍或缺失、排斥抗原提呈细胞的问题;(3) 高突变低炎症型:常见于尿路上皮癌和部分胰腺癌,此种类型可因低趋化因子和多纤维细胞及胶原蛋白所致的免疫细

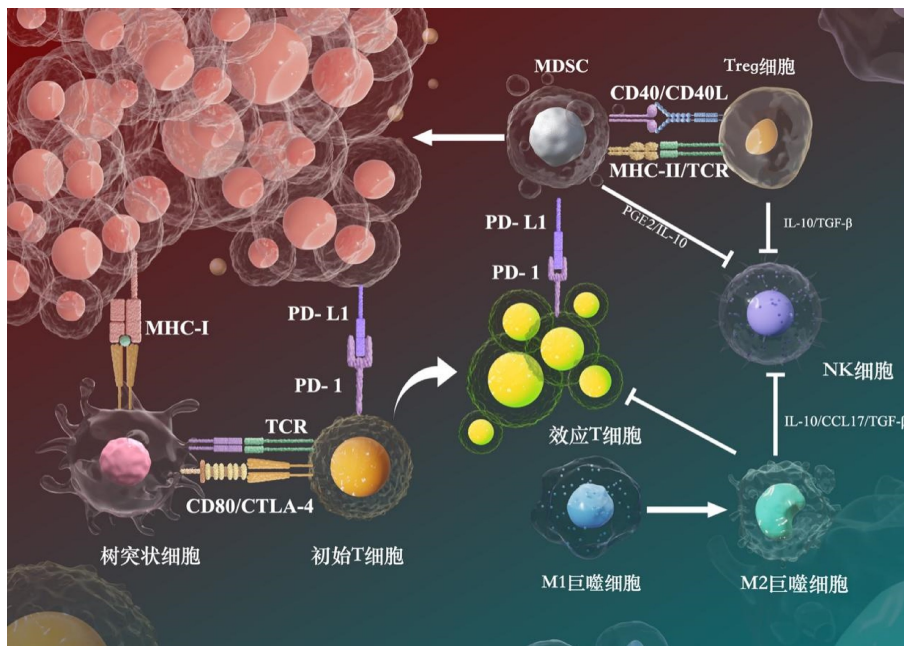


图 1 抑制性肿瘤微环境主要免疫细胞(MHC:主要组织相容性复合体;TCR:T 细胞抗原受体;PGE2:前列腺素 E2; TGF- β :转化生长因子- β ;CCL17:趋化因子配体 17;MDSC:骨髓来源的抑制性细胞。本图使用 Figdraw 绘制)

Fig.1 Immune Cells in the Inhibitory Tumor Immune Microenvironment (MHC: Major Histocompatibility Complex; TCR: T-cell Antigen Receptor; PGE2: Prostaglandin E2; TGF- β : Transforming Growth factor- β ; CCL17: Chemokine Ligand 17; MDSC: Myeloid-Derived Suppressor Cell. This Figure is drawn by Figdraw)

胞浸润障碍导致耐药；(4) 低突变高炎症型：可见于部分乳腺癌、前列腺癌，此类微环境中往往有髓源抑制性细胞(Myeloid-derived Suppressor Cells, MDSC)、调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)等抑制性免疫细胞，致使肿瘤发生耐药。因此，不同肿瘤的免疫微环境状态造成免疫耐药的机制不尽相同，解析肿瘤微环境特征能为改善耐药提供有力证据。随着基础免疫学的发展，一些新兴机制也为研究肿瘤免疫耐药提供了一定思路，如近年来研究聚焦的肠道菌群、免疫细胞代谢等因素。

随着检测手段的不断优化，肿瘤基因检测的成本已大大降低，临床中已经针对常见的免疫治疗敏感分子表型进行检测。然而目前仍缺乏个性化对肿瘤微环境的评估手段，对于一部分不具备高肿瘤突变负荷、高 PD-L1 表达的患者仍不明确免疫治疗获益的潜在可能，而对于获得性耐药的患者也尚无良好的处理办法。如果能通过解析免疫微环境针对性地开发联合治疗手段，逆转免疫抑制，很大程度上可能改善肿瘤免疫治疗的疗效。

2.3 免疫相关不良事件与超进展

免疫相关不良事件(Immune-related Adverse Event, irAE)一直是制约肿瘤免疫治疗的重要因素。从第一款 ICI 上市至今，irAE 的发生影响了多种药物的临床应用，甚至使部分 ICI 退出临床市场^[46]。2019 年 *JAMA Oncology* 杂志的分析结果显示^[47]，irAE 发生率约 66%，3 级及以上 irAE 发生率约 14.0%，总体来看抗 CTLA-4 制剂的发生率高于抗 PD-1 制剂。由于 irAE 发生后可累及多个器官，表现也十分多样，有时在临床应用中处理上较为复杂，发生后也给 ICI 的使用带来了更大的困难，因此，该领域也成为肿瘤免疫治疗的焦点问题之一。*The New England Journal of Medicine (NEJM)*、*Nature Cancer* 等杂志发表综述类文章详细介绍了 irAE 的筛查、预防与治疗^[48, 49]。虽然目前已知的一些高危因素能够对提前预测严重 irAE 有一定参考，如联合用药、自身免疫抗体指标阳性等，但由于对其发生机制仍不明晰，难以有充足的证据在早期识别高级别 irAE 发生的风险人群。中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)也制定了 irAE 的诊疗指南，用以为临床处理 ICI 应用过程中出现的不良事件提供参考，目前国内常用的手段包括糖皮质激素、免疫抑制剂、血浆置换、免疫球蛋白以及单克隆抗体。ACT 等细胞治疗以

及生物制剂同样会导致 irAE，且部分生物制剂可引发严重后果，如细胞因子释放综合征、免疫效应细胞相关神经毒性综合征等可能致死，一旦发生应尽快启动救治程序，目前也可参照 CSCO 及美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, U. S., NCCN)指南中推荐的处理方案进行。解决 irAE 所带来的挑战，研究者需要完善报告体系，建立人群与事件特征的大型数据库，筛选出 irAE 发生的一般规律，尽可能归纳发生风险的临床因素；技术层面，在产品制备过程中，应通过优化结构、改善递送体系、基因编辑等手段提高制剂对肿瘤的特异性。

超进展(Hyperprogressive Disease, HPD)在学界被认为是患者接受 ICI 治疗后出现疾病快速进展的一种导致极差预后的不良反应模式，是 ICI 治疗的少见但十分严重的并发症^[50]。超进展发生的潜在机制主要与免疫微环境的异常改变有关^[51, 52]，如在 ICI 作用下其他类型免疫检查点表达反应性上调加重免疫逃逸；T 细胞募集产生的干扰素等细胞因子导致肿瘤发生重编程后激活异常增殖信号通路；用药后持续炎症环境暴露 T 细胞耗竭后出现抑制性受体从而导致免疫抑制；ICI 治疗后诱导调节性 T 细胞浸润增加。此外，肿瘤特殊分子类型的基因突变也可能造成异常 ICI 治疗后反应导致 HPD 的发生。后续研究有必要通过临床数据库、分子检测结果等归纳出 HPD 发生的一般风险因素，以期在早期识别出此类高危人群。

3 肿瘤免疫治疗的前景展望

3.1 生物技术进步助力免疫治疗研究

现有免疫治疗手段尚不能满足临床的需求，大部分免疫治疗手段均有赖于对新靶点的开发以及对免疫微环境的解析。二代测序使研究者能够量化肿瘤微环境中的免疫细胞^[53]，目前通过基于包括 ESTIMATE、xCell 和 MCP 等为代表性算法的基因富集分析技术等可实现对微环境成分的定量，这为进一步理解肿瘤的成因及改善其免疫状态提供了丰富的数据。人工智能与机器学习等手段改进了基因组分析的方式，通过这些手段识别细胞的单核苷酸变异、插入和缺失对确定新抗原的产生具有重要价值。目前全球已建立国际新生抗原筛查联盟等合作体系，建立全球新生抗原检测的算法和标准，以协助预测更精准的抗肿瘤靶点。此外，单细胞技术的进

步更进一步将肿瘤微环境的解析具体到每一个细胞成分,通过与空间转录组、机器学习与人工智能的结合,动态展示肿瘤发生免疫逃逸的分子变化过程已成为现实,这也为持续加深对抗肿瘤免疫的变化、识别异常机制、选定免疫治疗的新靶点提供证据。

近年来,我国多个研究团队在新型免疫治疗靶点的研发方面取得了一定突破。如 CD3L1 的发现为 PD-1/PD-L1 阻断缺乏响应的肿瘤治疗提供了思路^[54],靶向 IGSF8 能通过抑制 NK 细胞的细胞毒性来阻断免疫逃逸^[55],目前上述免疫检查点的抑制剂已经进入 I 期临床研究阶段;另有学者报道通过靶向 CD300ld 能够抑制 MDSC 从而改善肿瘤免疫微环境^[56],而靶向 CD112R/CD112 轴能够缓解其所介导的 T 细胞及 NK 细胞的免疫抑制^[57]。此外,国内研究者还就唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 9 (Sialic Acid-binding Ig-like Lectin 9, Siglec-9)、TIM-3、BLTA 等靶点提出新的作用机制^[58,59]。

3.2 我国免疫治疗研发应用体系的建立

免疫治疗的研发与应用依赖基础免疫学、分子生物学、药物制剂学等多学科的协作,临床疗效评价与不良反应信息库的建立有赖于临床流行病学、药理学、统计学等专业的相互协调。近年来人工智能、多组学检测及基因编辑技术的进步,大大提升了新靶标发现的效率,也提升了新化合物、抗体筛选与设计的效率;而临床生物样本及大数据库的建立为优化临床试验设计、完善药物评价、实现数据共享提供了一定保障。但目前免疫治疗技术研发单位与临床之间的合作仍存在较大改进空间。

我国自主知识产权原研的免疫制剂较少,新靶点、新抗原开发的程度仍然较低,大部分制品依赖于国外数据或进行药物仿制。此外,目前国内药物研发呈现出较高的重复性,多企业研发的多种药品靶向同一靶标,这在一定程度上限制了药物创新性的发展,也分散了市场资源。我国人口基数大,肿瘤患者多,从临床问题着手去挖掘可用信息的空间很大。因此,应大力推进以解决临床问题为导向的免疫学、药学研究,通过多中心合作将临床治疗中的共性问题转化为科研目标,有助于我国免疫治疗领域创新性产品的研发;而在肿瘤免疫治疗的过程中,通过多中心、大数据共享的形式进行临床数据的整合,建立免疫治疗的真实世界数据库,有利于进一步推动新兴产品的研发,也能改善我国目前医疗资源分配不

均的障碍,推动各地区肿瘤治疗水平同质化。建立上述免疫治疗研发应用体系需要在政策引导下,由医院、大学及科研单位、药物企业与投资公司等机构共同参与。

现代免疫学发展至今仅百余年,免疫治疗经过数十年的研发已经成为肿瘤治疗不可或缺的手段。免疫系统调控与抗肿瘤免疫过程的复杂机制注定了免疫治疗研究必将前景广阔。我们也期待随着我国基础医学领域的不断进步,越来越多自主知识产权药物的研发,在建立基础—临床合作与转化的研发机制的前提下,持续推动我国肿瘤免疫治疗发展,为改善患者预后、降低肿瘤带来的社会与经济负担注入不竭动力。

参 考 文 献

- [1] Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature*, 1992, 357(6373): 11—12.
- [2] Niederkorn JY. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Progress in Retinal and Eye Research*, 2009, 28(5): 329—347.
- [3] Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. *Nature*, 1987, 328(6127): 267—270.
- [4] Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*, 1995, 3(5): 541—547.
- [5] Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science*, 1995, 270(5238): 985—988.
- [6] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, 271(5256): 1734—1736.
- [7] Stephen Hodi F, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(8): 711—723.
- [8] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO Journal*, 1992, 11(11): 3887—3895.
- [9] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nature Medicine*, 1999, 5(12): 1365—1369.

- [10] Topalian SL, Stephen Hodi F, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(26): 2443—2454.
- [11] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2015, 372(26): 2509—2520.
- [12] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(19): 1823—1833.
- [13] Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(21): 1976—1986.
- [14] Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nature Medicine*, 2024, 30(1): 218—228.
- [15] Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*, 2016, 17(7): 883—895.
- [16] Gao XY, Xu N, Li ZY, et al. Safety and antitumour activity of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA-4 bispecific antibody, for patients with advanced solid tumours (COMPASSION-03): a multicentre, open-label, phase 1b/2 trial. *The Lancet Oncology*, 2023, 24(10): 1134—1146.
- [17] Gao XY, Ji K, Jia YN, et al. Cadonilimab with chemotherapy in HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 1b/2 COMPASSION-04 trial. *Nature Medicine*, 2024, 30(7): 1943—1951.
- [18] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(1): 24—34.
- [19] de Gooyer PGM, Verschoor YL, van den Dungen LDW, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nature Medicine*, 2024, 30(11): 3284—3290.
- [20] Rosenberg SA. A Journey in Science: Immersion in the search for effective cancer immunotherapies. *Molecular Medicine*, 2011, 27: 63.
- [21] Chan JD, Lai JY, Slaney CY, et al. Cellular networks controlling T cell persistence in adoptive cell therapy. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(12): 769—784.
- [22] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(5): 439—448.
- [23] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nature Medicine*, 2021, 27(8): 1419—1431.
- [24] Mallapaty S. World-first therapy using donor cells sends autoimmune diseases into remission. *Nature*, 2024, 634(8034): 519—520.
- [25] Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, et al. Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase II pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16): 1741—1754.
- [26] Malekzadeh P, Pasetto A, Robbins PF, et al. Neoantigen screening identifies broad TP53 mutant immunogenicity in patients with epithelial cancers. *Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(3): 1109—1114.
- [27] Keam SJ. Afamitresgene autoleucel: first approval. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2024, 28(6): 861—866.
- [28] D'Angelo SP, Araujo DM, Abdul Razak AR, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial. *The Lancet*, 2024, 403(10435): 1460—1471.
- [29] Pan QZ, Weng DS, Liu JY, et al. Phase 1 clinical trial to assess safety and efficacy of NY-ESO-1-specific TCR T cells in HLA-A*02:01 patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cell Reports Medicine*, 2023, 4(8): 101133.
- [30] Baulu E, Gardet C, Chuvin N, et al. TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives. *Science Advances*, 2023, 9(7): eadf3700.
- [31] Cheng G, Dong H, Yang C, et al. A review on the advances and challenges of immunotherapy for head and neck cancer. *Cancer Cell International*, 2021, 21(1): 406.
- [32] Soliman H, Hogue D, Han H, et al. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial. *Nature Medicine*, 2023, 29(2): 450—457.
- [33] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy. *Cell*, 2017, 170(6): 1109—1119. e10.
- [34] Moral JA, Leung J, Rojas LA, et al. ILC2s amplify PD-1 blockade by activating tissue-specific cancer immunity. *Nature*, 2020, 579(7797): 130—135.

- [35] Jhavar SR, Wang SJ, Thandoni A, et al. Combination oncolytic virus, radiation therapy, and immune checkpoint inhibitor treatment in anti-PD-1-refractory cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2023, 11(7): e006780.
- [36] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(5): 411—422.
- [37] Weber JS, Carlino MS, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet*, 2024, 403(10427): 632—644.
- [38] Saavedra D, Crombet T. CIMAvax-EGF: a new therapeutic vaccine for advanced non-small cell lung cancer patients. *Frontiers in Immunology*, 2017, 8: 269.
- [39] Besse B, Felip E, Garcia Campelo R, et al. Randomized open-label controlled study of cancer vaccine OSE2101 versus chemotherapy in HLA-A2-positive patients with advanced non-small-cell lung cancer with resistance to immunotherapy: ATALANTE-1. *Annals of Oncology*, 2023, 34(10): 920—933.
- [40] Wang YY, Xiang Y, Xin VW, et al. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 2020, 13(1): 107.
- [41] Liu XQ, Huang P, Yang RS, et al. mRNA cancer vaccines: construction and boosting strategies. *ACS Nano*, 2023, 17(20): 19550—19580.
- [42] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011, 331(6024): 1565—1570.
- [43] Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 443—455.
- [44] Vesely MD, Zhang TX, Chen LP. Resistance mechanisms to anti-PD cancer immunotherapy. *Annual Review of Immunology*, 2022, 40: 45—74.
- [45] O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16(3): 151—167.
- [46] Baxi S, Yang AN, Gennarelli RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2018, 360: k793.
- [47] Villacampa G, Navarro V, Matikas A, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 2024, 10(10): 1331—1341.
- [48] Suijkerbuijk KPM, van Eijs MJM, van Wijk F, et al. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events. *Nature Cancer*, 2024, 5(4): 557—571.
- [49] Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(2): 158—168.
- [50] Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(12): 748—762.
- [51] Knorr DA, Ravetch JV. Immunotherapy and hyperprogression: unwanted outcomes, unclear mechanism. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(3): 904—906.
- [52] Arasanz H, Zuazo M, Bocanegra A, et al. Hyperprogressive disease: main features and key controversies. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3736.
- [53] Papalexi E, Satija R. Single-cell RNA sequencing to explore immune cell heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 2018, 18(1): 35—45.
- [54] Deng SY, Zhang YB, Wang HB, et al. ITPRIPL1 binds CD3ε to impede T cell activation and enable tumor immune evasion. *Cell*, 2024, 187(9): 2305—2323. e33.
- [55] Li YL, Wu XY, Sheng CB, et al. IGSF8 is an innate immune checkpoint and cancer immunotherapy target. *Cell*, 2024, 187(11): 2703—2716. e23.
- [56] Wang CX, Zheng XC, Zhang JL, et al. CD300ld on neutrophils is required for tumour-driven immune suppression. *Nature*, 2023, 621(7980): 830—839.
- [57] Zeng TF, Cao YQ, Jin TQ, et al. The CD112R/CD112 axis: a breakthrough in cancer immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1): 285.
- [58] Xiao R, Tian Y, Zhang JW, et al. Increased Siglec-9/Siglec-9L interactions on NK cells predict poor HCC prognosis and present a targetable checkpoint for immunotherapy. *Journal of Hepatology*, 2024, 80(5): 792—804.
- [59] Zhang ZY, Ren CY, Xiao R, et al. Palmitoylation of TIM-3 promotes immune exhaustion and restrains antitumor immunity. *Science Immunology*, 2024, 9(101): eadp7302.

Advances and Frontiers of Tumor Immunotherapy

Wentong Mei[†] Xueying Wang[†] Xiaofang Xing Jiafu Ji^{*}

Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China

Abstract The emergence of immunotherapy represents a paradigm shift in cancer treatment, with immune checkpoint inhibitors, as a pivotal component of immunotherapy, now established as first-line treatment options for a variety of cancers. Concurrently, innovative approaches such as adoptive cell therapy, multi-target combination therapies, and cancer vaccines are further propelling advancements in this field. However, due to the complexity of the tumor immune microenvironment and the diversity of immune evasion mechanisms, current therapies still fall short of fully addressing clinical demands. Future research will concentrate on several critical areas, including the identification of novel immune therapy-enhancing targets and immune checkpoints, the development of more efficient cell-based immune therapeutic systems, and the optimization of combination strategies to drive cancer immunotherapy toward a more precise and personalized approach. This review discusses recent progress in immunotherapy, analyzes the challenges faced, and outlines the potential and opportunities for future research, aiming to provide insights into the ongoing innovation and clinical application of cancer immunotherapy.

Keywords tumor immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; adoptive cell therapy; tumor vaccine; immune microenvironment; immune evasion

季加孚 北京大学肿瘤医院教授, 胃肠肿瘤中心首席专家, 博士生导师, 中国医学科学院学部委员, 北京学者, 英国皇家外科学院院士, 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室副主任, 教育部恶性肿瘤发病机制及转化重点实验室主任。国际胃癌学会 (IGCA) 前任主席、美国外科学会会员 (FACS)、英国皇家外科学院院士 (FRCS)、亚洲外科学会 (ASA) 常委。

梅文通 北京大学肿瘤医院助理研究员, 在站博士后。主要从事消化系统肿瘤诊疗与基础研究。

王雪莹 北京大学在读博士, 主要研究方向为胃癌发病机制与免疫治疗。

(责任编辑 陈鹤 张强)

[†] Contributed equally as co-first authors.

^{*} Corresponding Author, Email: jijiafu@hsc.pku.edu.cn