

免疫检查点疗法：战胜癌症的革命性突破 ——写在 2018 年诺贝尔生理学或医学奖颁布之际 *

蒋贤杰^{1,2,3)} 汪 婕²⁾ 邓湘赢²⁾ 李小玲²⁾ 李夏雨³⁾ 曾朝阳²⁾

熊 炜^{1,2,3)} 李桂源^{1,2,3)} 熊 芳^{1,2,3)**} 郭 灿^{1,2,3)**}

⁽¹⁾ 中南大学湘雅医院，卫生部癌变原理重点实验室，长沙 410078；

⁽²⁾ 中南大学肿瘤研究所，教育部癌变与侵袭原理重点实验室，长沙 410078；

⁽³⁾ 中南大学湘雅三医院，湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室，长沙 410013)

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0264

恶性肿瘤是目前全球面临的最大问题之一，在每年引发死亡的各类致死因素中，恶性肿瘤排在首位。中国由于环境恶化以及饮食等方面的原因，患恶性肿瘤人数也正在逐年上升^[1]。当前对于肿瘤的治疗方式包括手术切除、放疗、化疗等^[2-4]。但是由于肿瘤细胞生长迅速、易转移以及对放化疗的抵抗等生物学特性^[5-9]，常规治疗方案很难将肿瘤细胞完全清除，因此经常会出现肿瘤复发的情况。而且放疗、化疗等治疗手段因为靶向性不强，对正常的细胞也具有杀伤作用，因而这些治疗手段虽然能有效杀死肿瘤细胞，但是对患者也会造成很大的伤害。靶向性强、副作用小的治疗方法成为人们寻找的目标，免疫治疗由此登上舞台。免疫治疗针对的对象与常用的手术及放化疗有所不同，常规的治疗手段针对的是恶性肿瘤细胞^[10-14]，而免疫治疗针对的对象主要是免疫细胞。免疫治疗通过抑制免疫负调控因子，激活免疫系统，增强免疫细胞对肿瘤的识别和杀伤，从而实现清除肿瘤的目的^[15]。相对于当前的治疗方式来说，免疫治疗具有疗效好、持续时间长的优点，因此也是当前最受期待的治疗方式。

2018 年 10 月 1 日，瑞典卡罗琳斯卡医学院在斯德哥尔摩宣布，将 2018 年诺贝尔生理学或医学奖授予美国免疫学家詹姆斯·艾利森 (James P Allison) 和日本免疫学家本庶佑 (Tasuku Honjo)，以表彰他们在肿瘤免疫领域做出的重要贡献。詹姆

斯·艾利森主要研究领域涉及 T 细胞抗原受体复合物、协同刺激分子受体以及刺激 T 细胞的其他分子等方面。他重点关注于找到促使幼稚 T 细胞分化的信号分子以及抗原性受体分子在 T 细胞功能性失活或者激活过程的作用。詹姆斯·艾利森最重要的贡献是于 1995 年发现了 CTLA-4 可以作为抑制 T 细胞反应的抑制分子并将其应用到肿瘤上，首次证明了抗体阻断 T 细胞抑制分子 (CTLA-4) 可显著增强抗肿瘤免疫作用和肿瘤排斥^[16-17]。这是一个非常经典的实验：首先在 BALB/c 小鼠体内接种小鼠来源的肿瘤细胞，再通过腹腔注射的方式加入 CTLA-4 抗体，以阻断 CTLA-4 信号。最后发现注射 CTLA-4 抗体组与对照组相比，可以显著抑制肿瘤的生长，并且接受治疗的小鼠对新植入的肿瘤细胞也产生了免疫力。这项经典实验证明：阻断能够抑制 T 细胞反应的 CTLA-4 信号，可以激活体内的免疫系统，增强肿瘤免疫，更好地发挥肿瘤排斥的作用。这种通过阻断 T 细胞抑制信号途径来释放机体抗肿瘤免疫反应，为临床带来益处的方法被詹

* 国家自然科学基金 (81572787, 81672683, 81672993, 81772928, 81702907, 81772901) 和湖南省自然科学基金 (2016JC2035, 2017SK2015, 2018JJ3704, 2018JJ3815) 资助项目。

** 通讯联系人。Tel: 0731-8480412

熊 芳。E-mail: xiongf@csu.edu.cn

郭 灿。E-mail: guocde@csu.edu.cn

收稿日期: 2018-10-10, 接受日期: 2018-11-07

姆斯·艾利森称为检查点阻断免疫新疗法, 为今后靶向 T 细胞抑制途径的药物开发奠定了非常重要的基础. 这些通过靶向免疫检查点的疗法已经被标记为“免疫检查点疗法”. 这项工作最终推动了 Ipilimumab(Yervoy™)的临床开发, 并于 2011 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于转移性黑色素瘤的治疗. 另一位获奖者是日本京都大学本庶佑(Tasuku Honjo)教授, 他于 1992 年首先鉴定出 PD-1 为活化 T 淋巴细胞上的诱导型基因^[18], 其后续研究揭示了 PD-1 是免疫反应的负调节因子^[19-20]. 这一发现为 PD-1 阻断建立癌症免疫治疗原

理做出了重大贡献, 曾在 2013 年被《科学》(Science)评为年度十大科学突破之首. CTLA-4 和 PD-1 发挥作用原理详见图 1. 免疫检查点的发现, 为肿瘤免疫治疗打开了一扇新的大门, 通过对免疫检查点的抑制, 增强 T 淋巴细胞的免疫活性, 最终增强机体免疫系统对于肿瘤的杀伤作用. 免疫检查点治疗为肿瘤治疗提供了全新的治疗方式和有效的治疗手段, 由于免疫检查点治疗是对免疫细胞的活化和增强杀伤效率, 不容易形成肿瘤的突变和耐药, 能够实现长效地治疗肿瘤, 具有广阔的应用前景.

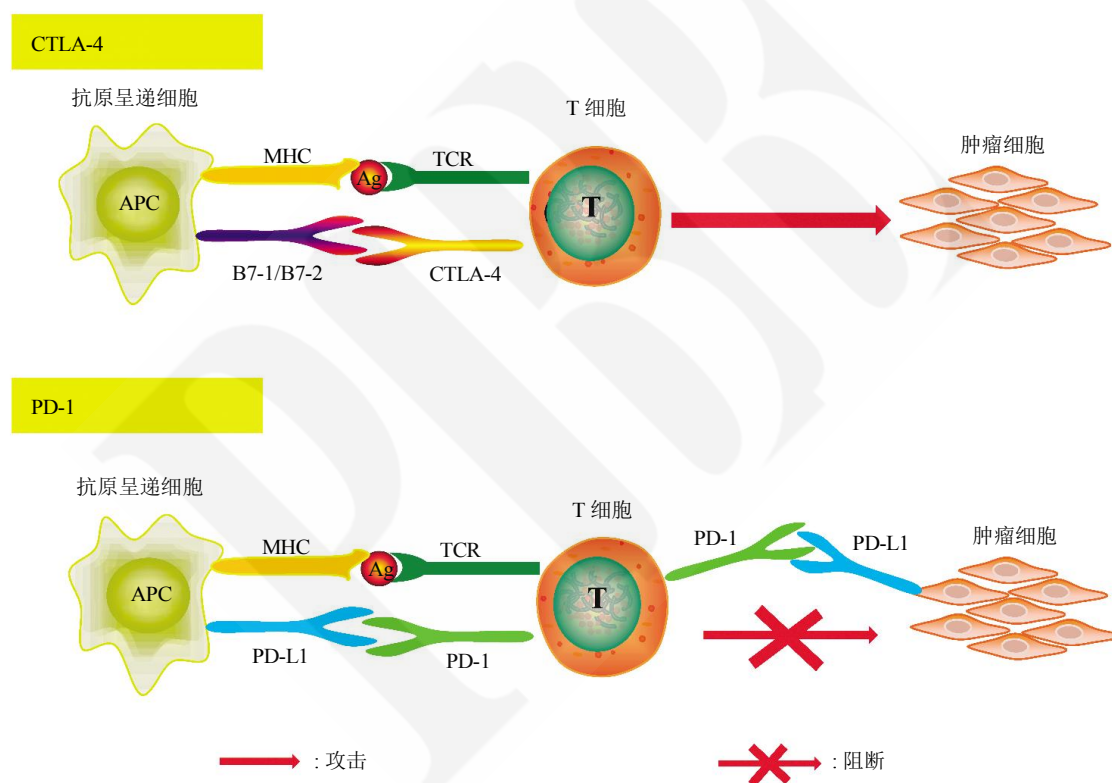


Fig. 1 The role of CTLA-4/PD-1 in T cell immune response

图 1 CTLA-4/PD-1 在 T 细胞免疫应答中的作用

1 主要的免疫检查点

1.1 CTLA-4

1987 年, 法国科学家利用细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL)cDNA 文库, 首次鉴定出小鼠 CTLA-4 基因, 发现该基因定位于小鼠 1 号染色体上, 编码一个包含 223 个氨基酸残基的免疫

球蛋白. 该蛋白质主要表达于活化的淋巴细胞表面, 在细胞毒性 T 细胞诱导模型中出现与 T 细胞介导的细胞毒性共同被诱导的情况^[21]. 第二年, 人 CTLA-4 基因也被克隆, 定位于人 2q33, 其编码的蛋白质与小鼠 CTLA-4 同源性达到了 76%. 并且两者胞质内结构域几乎完全相同, 如此高的种间同源性也暗示了胞质结构域在 CTLA-4 生物学功能方面

发挥了重要的作用^[22]。研究表明, 激活成熟 T 细胞需要两个信号. 第一个是通过 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)传递的, 第二个是通过共刺激受体来传递的, 这些受体结合了抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)上的各种配体, 从而实现信号的传递^[23]. CTLA-4 是 T 细胞表面受体, 并且其与 CD28 具有较高的同源性, 最后结果证实 CTLA-4 也可以结合 CD28 的配体 B7^[24]. 随后的多篇文章也均报道了 CTLA-4 可以结合 B7-1 和 B7-2, CD28/CTLA-4/B7 在 T 细胞活化过程中具有作用, 但是 CTLA-4 在 T 细胞活化过程中的具体角色却犹未可知, 直到 1995 年, 詹姆斯·艾利森等^[16]发现 CTLA-4 具有与 CD28 相反的功能. 当使用 anti-CTLA-4 封闭掉 CTLA-4 之后, 经过外界 anti-CD3/anti-CD28 刺激的 T 细胞增殖能力大为提高. 而单独封闭掉 CTLA-4 对于 T 淋巴细胞的增殖没有影响. 证实了 CTLA-4 参与免疫抑制信号的传递, 是一个重要的免疫抑制分子. 在免疫系统激活的同时, CTLA-4 也会相应地诱导表达升高, 从而抑制过激的免疫反应. 1996 年, 詹姆斯·艾利森等^[17]在鼠体内首次证实了通过腹腔注射 CTLA-4 抗体阻断 CTLA-4 信号可以有效增强小鼠抗肿瘤活性, 开创了免疫检查点治疗的先河. 此后, 针对 CTLA-4 靶点进行阻断的临床试验便如火如荼地展开, 但是前期的研发进程并不顺利, 通过免疫治疗的临床试验多以失败告终, 很多公司因此不敢再进行投资. 但是詹姆斯·艾利森并未放弃, 他们积极地寻找投资进行 CTLA-4 抗体药物的开发, 终于在 2011 年 3 月 25 日, CTLA-4 抑制药物 Ipilimumab 获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 成为世界上第一个获批的免疫检查点抑制药物.

1.2 PD-1/PD-L1

1992 年, 日本科学家本庶佑通过消减杂交的方法分离并鉴定出 PD-1 基因, 然后对 PD-1 进行了初步的研究. 研究表明, PD-1 基因是免疫超家族中的一员, 其 mRNA 特异性表达于小鼠胸腺, 并且当小鼠注射抗 CD3 抗体之后, 伴随着小鼠胸腺细胞死亡的增加, PD-1 的表达也随之升高, PD-1 也因此被认为参与了经典的程序性细胞死亡途径, 并命名 PD-1(programmed death 1). 随后本庶佑又克隆了人 PD-1 基因, 发现人 PD-1 基因和小鼠 PD-1 基因在核酸序列上具有 60% 的相似性, 并且在外界刺激之后, T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞表

面都会出现 PD-1 的表达^[25-26]. 此后对于 PD-1 的研究几乎陷于停滞, 直到 1998 年, 本庶佑通过构建 PD-1 缺陷小鼠模型时发现, PD-1 缺陷小鼠出现脾肿大的现象, 暗示 PD-1 缺陷小鼠中淋巴细胞和骨髓细胞增多. 体外实验表明, 在外界刺激下, PD-1 缺陷小鼠 B 细胞具有更快的增殖速度, 而 T 细胞与正常小鼠无明显区别. 此外, PD-1 缺陷小鼠血清中 IgG2b、IgA 和 IgG3 水平升高, 而 IgM 和 IgG1 与对照小鼠相当, 并且 B-1 细胞群显示出 B-1 细胞负调节物 CD5 表达显著下降, 提示 PD-1 在 B 细胞增殖分化方面具有负调控作用^[27], 但是此时的本庶佑还是将目光集中在免疫方面. 1999 年, 华人教授陈列平克隆并鉴定出第三个 B7 家族分子 B7-H1(后来证实与 PD-L1 为同一物质), 并有初步证据证明 B7-H1 是一个细胞免疫反应的负调控因子, 但此时陈列平并未意识到 B7-H1 是 PD-1 的配体^[28]. 2000 年, 本庶佑及其团队^[29]研究发现了 PD-1 的配体 PD-L1(后被证实为 B7-H1), 并首次证实 PD-L1 可以通过结合 PD-1 抑制其介导的 T 细胞增殖和细胞因子的分泌. 后来 Freeman 又发现了 PD-1 的另外一个配体 PD-L2, PD-L2 富集的 PD-1 可以显著抑制 T 细胞受体介导的 T 细胞增殖以及细胞因子的分泌. 在低浓度 PD-L2 条件下, PD-L2 和 PD-1 的相互作用会强烈抑制 B7-CD28 信号, 从而抑制 T 细胞增殖. 高浓度的 PD-L2 并不影响 T 细胞增殖, 但是会影响细胞因子的分泌^[29]. 上述结果表明, PD-L/PD-1 信号通路在调节 T 细胞免疫应答方面具有重要的作用. 随后, 陈列平发现, 在肺癌、卵巢癌、结肠癌和黑色素瘤中, PD-L1 均具有较高的表达, 肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 可以诱导 T 细胞发生凋亡. 而肿瘤细胞中 PD-L1 的表达则可以通过促炎性因子进行诱导^[30]. Minato 团队^[31]也证实肿瘤细胞表达 PD-L1 可以增强肿瘤的生长能力和侵袭能力, 而使用 PD-L1 抗体可以阻断这一现象的发生. 与此同时, 阻断 PD-L1 也可以增强髓样树突状细胞(myeloid dendritic cell, MDC)的抗肿瘤能力^[32]. 此外, 还证实了阻断 PD-L1 或者 PD-1 可以保护特异性 CD8 阳性 CTL 在不损害 CTL 功能的情况下破坏肿瘤细胞^[33]. 暗示了阻断 PD-L1/PD-1 信号通路可以有效增强抗肿瘤免疫的效应, 加速了 PD-L1/PD-1 在肿瘤免疫领域的研究, 也极大促进了 PD-L1/PD-1 检查点抑制剂药物的研发.

1.3 其他免疫检查点

CTLA-4/B7-1 和 PD-L1/PD-1 的发现是肿瘤免疫治疗的革命性突破, 它开启了免疫检查点的大门, 同时也引发了免疫检查点的研究热潮. 根据当前的研究结果, 免疫共刺激分为免疫激活共刺激和免疫抑制共刺激两种信号. 免疫检查点抑制剂主要是通过阻断免疫共抑制信号来活化 T 细胞, 实现抗肿瘤免疫. 除了 CTLA-4/B7-1 和 PD-1/PD-L1 这两对免疫检查点外, 其他的免疫检查点对于免疫耐受也具有重要的作用. 几乎同时期被发现的免疫检查点还有淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3). LAG-3 被发现于 1992 年, 其主要分布于活化的 T 细胞、NK 细胞和树突细胞中, 被认为在 T 淋巴细胞和 NK 淋巴细胞介导的免疫反应中可能存在重要作用^[34], 后来的研究也证实了 LAG-3 是一种可与 MHC-II (免疫组织相容性复合体) 类分子结合的免疫负调节分子, 具有维持内环境稳定和参与免疫调节的功能, 与肿瘤的发生发展密切相关, 通过抗体封闭 LAG-3 信号可以有效增强 T 细胞介导的抗肿瘤活性, 是一种新的免疫检

查点^[35]. 2002 年, 研究人员发现, 当加入吡咯胺 2, 3- 双加氧酶 (IDO-1) 抑制剂之后, Lewis 肺癌 (LLC) 细胞在体外刺激更强的同种异体 T 细胞应答, IDO-1 抑制剂也可以抑制小鼠体内 LLC 肿瘤的生长, 揭示了 IDO-1 也可以作为一个新的肿瘤免疫检查点靶分子^[36]. 此外, 陆续还发现了 KIR、4-1BB、OX40、TIM-3、B7-H3、GITR、VISTA 以及 CD27 等免疫检查点^[37], 详细免疫检查点信息见图 2. CD47 也于 2015 年被证实为免疫检查点. CD47 主要表达于癌细胞表面, 通常被认为是癌细胞免于宿主免疫系统攻击的保护性受体, 研究表明 T 细胞与树突状细胞 (DC) 可以通过 CD47 阻断效应发挥抗肿瘤的效应^[38]. 此外, TIGIT 也是一个免疫抑制分子, TIGIT 通过与脊髓灰质炎病毒受体结合并调节树突细胞产生的细胞因子而发挥免疫抑制作用^[39]. 最新的研究发现阻断 TIGIT 的表达还可以抑制 NK (natural killer) 细胞的耗竭, 激发出潜在的抗肿瘤活性^[40]. 是一个非常具有前景的免疫检查点靶标. 随着研究的深入, 相信会有越来越多的新免疫检查点被发现.



Fig. 2 Immune checkpoints

图 2 常见免疫检查点

2 免疫检查点抑制药物的研发和应用

在寻找到免疫检查点之后,最重要的目的便是用于肿瘤的靶向治疗方面.针对免疫检查点,设计抗体药物,通过封闭免疫检查点从而增强免疫系统,实现对肿瘤的清除.但是免疫检查点药物的研发道路是漫长的,由于抗体药物属于生物药,其中对原料的质量控制、药物生产、保存和运输都有着异常严格的要求.詹姆斯·艾利森从萌生 CTLA-4 的抗体药物研发开始,到 CTLA-4 抑制抗体最终获得 FDA 批准认证,耗时将近 15 年.随着 2011 年 BMS 公司研发的针对 CTLA-4 的抗体药 Ipilimumab 上市(被批准用于晚期黑色素瘤的辅助治疗),FDA 也加快了对于免疫检查点抑制药物的审批速度.2014 年, FDA 批准了 BMS 公司针对 PD-1 的抑制剂 Nivolumab,用于 BRAF V600 野生型不可切除性或转移性黑色素瘤的治疗,随后其适应症还扩展到了肺癌、转移性肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌以及局部晚期或转移性尿路上皮癌等肿瘤.2017 年, FDA 还批准了 Nivolumab 用于显示 MSI-H 或 dMMR 缺陷的转移性结直肠癌.因在一项研究报告 CheckMate-142 中显示,在 74 例标准化疗期间或者之后均经历疾病进展的转移性结直肠癌患者中,有 53 例患者曾接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂与伊立替康治疗.在这些接受过化疗的患者中,28% 的患者接受 Nivolumab 治疗后获得了响应,完全缓解率为 1.9%,部分缓解率为 26%;而在所有 74 例患者中,使用 Nivolumab 的缓解率为 31%,其中完全缓解率达到了 2.7%.而最新的研究报告还表明, Nivolumab 联合 Ipilimumab 比单独使用 Nivolumab 可获得更好的治疗效果.在一项针对 MSI-H 或 dMMR 缺陷的转移性结直肠癌患者中的临床试验中, Nivolumab 联合 Ipilimumab 使得患者的客观缓解率达到了 55%,而 Checkmate-142 中只有 31%,疾病控制率 80%和 12 个月总体生存率 85%也高于 Checkmate-142 的 69%和 73%^[41].与 Nivolumab 同年上市的还有 MSD 公司针对 PD-1 检查点的抗体药 Pembrolizumab,适用于不可切除或转移性黑色素瘤,获批的依据则是 KEYNOTE-006 试验在对 834 例转移性黑色素瘤患者的治疗过程中,经过 6 个月的治疗后,使用 Pembrolizumab 组患者无进展生存期 (PFS) 为 47.3%,而使用

Ipilimumab 组患者 PFS 为 26.5% ($P < 0.001$),估计 12 个月的总生存率 (OS, overall survival) 在 Pembrolizumab 组为 74.1%,而 Ipilimumab 组为 58.2% ($P = 0.0005$).此外, Pembrolizumab 的毒性发生率也低于 Ipilimumab.该项目的数据追踪到 2017 年时,发现 Pembrolizumab 组和 Ipilimumab 组的 4 年总生存率分别为 42% 和 34%;客观缓解率 (ORR) 分别为 42% 和 17%,更能说明 Pembrolizumab 在治疗转移性黑色素瘤方面的优势.2015 年, FDA 扩大了 Pembrolizumab 的适用范围,准许其用于一线治疗转移性非小细胞癌 (high PD-L1 expression (TPS) $\geq 50\%$, 无 EGFR 或 ALK 突变)、含铂化疗后出现进展或 EGFR、ALK 突变相应治疗后出现进展的转移性非小细胞肺癌 (express PD-L1 (TPS $\geq 1\%$)) 以及一线与 Pemetrexed 和 Carboplatin 联用治疗转移性非鳞状非小细胞肺癌三个适应症.2016 年 Pembrolizumab 增加了含铂化疗治疗后出现局部进展的复发或转移性头颈鳞状细胞癌,2017 年增加了经典性霍奇金淋巴瘤和转移性尿路上皮癌这两个新的适应症.此外,针对 PD-L1 的抑制剂 Atezolizumab、Avelumab 和 Durvalumab 也先后获得 FDA 批准上市,具体免疫检查点抑制剂信息及适应症详见表 1.目前免疫检查点主流靶点还是 PD-1/PD-L1,但是也还有许多其他检测靶点药物也进入到了临床时期.包括 IDO-1、KIR、LAG-3、4-1BB、OX40、TIM-3、B7-H3、GITR、VISTA 以及 CD27 等.

由于肿瘤的复杂性及其易复发、易转移的特性,单一的用药往往难以取得理想的疗效.而采用联合用药或者联合放疗的方式更容易得到令人满意的结果.在一些肿瘤微环境当中,往往发现肿瘤细胞表面 PD-L1 表达较高.对于这一类型的癌症,使用抗 PD-L1 抗体药的治疗效果则十分显著.但是有部分肿瘤也会存在无效或者疗效较差的情况.而此时如果联合使用 IDO 抑制剂,可能会获得更好的治疗效果. IDO 是一种能够将色氨酸分解为犬尿氨酸的酶,由髓系细胞分泌,犬尿氨酸被认为是能够抑制 T 细胞增殖并促进其发生失活效应或凋亡.因而联合二者可以获得意想不到的治疗效果, CTLA-4 联合 IDO 抑制剂也会有类似的效果^[42].此外,免疫检查点疗法与放疗的联合应用也是一项有效治疗癌症的方式.

Table 1 FDA approved immune checkpoint inhibitors
表 1 FDA 批准免疫检查点抑制剂

靶标	通用名 (商品名)	上市时间	适应症	疗效
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy)	2011.05	不可切除或转移性黑色素瘤	mOS: 10.1 个月; mPFS: 2.86 个月; 1 年 OS: 40.9%, 2 年 OS: 17.5% ^[43]
PD-1	Pembrolizumab (Keytruda)	2014.09	不可切除或转移性黑色素瘤	ORR: 19%; mPFS: 2.8 个月; mOS: 11.3 个月 ^[44]
		2015.10	转移性非小细胞肺癌	ORR: 19.4%, mPFS: 3.7 个月; mOS: 12 个月 ^[45]
		2016.12	复发或转移性头颈部鳞癌	ORR: 18%, 6 个月 PFS: 23%; 6 个月 OS: 59% ^[46]
		2017.03	复发或难治的经典霍奇金淋巴瘤	ORR: 69%; 6 个月 OS: 100% ^[47]
		2017.05	局部晚期或转移性尿路上皮癌	mOS: 10.3 个月; mPFS: 2.1 个月 1 年 OS: 32.2%; 18 个月 OS: 4.8% ^[48]
		2017.05	不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR, 实体肿瘤	ORR: 53%; 2 年 FPS: 53%; 2 年 OS: 64% ^[49]
		2017.09	局部晚期或转移性胃癌或食管癌交界处腺癌	ORR: 11.6% ^[50]
PD-1	Nivolumab (Opdivo)	2014.12	不可切除或转移性恶性黑色素瘤	ORR: 45%; mPFS: 6.9 个月; 4 年 OS: 31% ^[51]
		2015.30	转移性非小细胞肺癌	mOS: 12.2 个月, 1 年 PFS: 19%; 1 年 OS: 51% ^[52]
		2015.11	晚期肾癌	ORR: 25%; mPFS: 4.6 个月; mOS: 25 个月 ^[53]
		2016.05	复发或难治的经典霍奇金淋巴瘤	ORR: 94.7%; 1 年 PFS: 58.2%; 1 年 OS: 78.7% ^[54]
		2016.11	复发或转移性头颈部鳞状细胞癌	6 个月 PFS: 19.7%; mOS: 7.5 个月; 1 年 OS: 36% ^[55]
		2017.02	局部晚期或转移性尿路上皮癌	ORR: 19.6% ^[56]
		2017.07	转移性结直肠癌(MSI-H 或 dMMR)	ORR: 31.1%; 1 年 OS: 73% ^[57]
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq)	2017.09	肝细胞肝癌	ORR: 19%; 1 年 OS: 55% ^[58]
		2016.05	局部晚期或转移性尿路上皮癌	ORR: 23%; mOS: 11.1 个月 ^[59]
PD-L1	Avelumab (Bavencio)	2016.10	转移性非小细胞肺癌	mOS: 13.8 个月; 1 年 OS: 40% ^[60]
		2017.03	转移性默克尔细胞癌	ORR: 31.8%; 6 个月 PFS: 38.2% ^[61]
PD-L1	Durvalumab (Imfinzi)	2017.05	局部晚期或转移性尿路上皮癌	ORR: 17%; 1 年 OS: 21% ^[62]
		2017.05	局部晚期或转移性尿路上皮癌	ORR: 17.8%; mPFS: 1.5 个月; mOS: 18.2 个月; 1 年 OS: 55% ^[63]

ORR: 客观缓解率; mPFS: 中位无进展生存期; mOS: 中位总生存期; OS: 总生存期; PFS: 无进展生存期。

3 免疫检查点疗法的局限性和解决方法

免疫检查点阻断药物虽然在临床应用中取得了明显的治疗效果, 但是也还具有非常突出的局限性. 免疫检查点阻断剂对很多癌症患者尤其是实体瘤患者没有明显疗效或者副作用远超过治疗效果. 因而, 对于如此低的免疫检查点抑制剂响应率的原

因的探究也是未来免疫检查点研究的重要方向. 目前的研究发现, 影响免疫检查点抑制剂低响应率的主要原因包括肿瘤细胞表面缺少可以供免疫细胞进行识别的新抗原、肿瘤组织中浸润的 T 细胞数量减少、编码抗原加工和 / 或呈递组分的编码基因受损、干扰素 γ 信号通路异常、严重的 T 细胞耗竭、炎症 / 代谢调节以及其他免疫检查点的作用等^[64].

此外,随着研究的深入,人们发现一些新的因素也会导致免疫检查点抑制剂无效.哈佛医学院的 Mikael J. Pittet 教授团队发现了一个新的现象:通过活体显微技术发现原本用来激活 T 细胞的 PD-1 抗体竟然会被巨噬细胞吞噬,原因是 PD-1 抗体复合物上的 Fc 结构域可与巨噬细胞表面的 Fc γ 受体相结合,导致 PD-1 抗体直接被巨噬细胞吞噬,从而失去其应有的作用^[65]. 寻找到免疫检查点抑制剂耐药的原因,便可对症下药,选择合理的用药方案,以及对免疫检查点药物进行改造,更加有利于提高免疫检查点药物的疗效.

4 国内免疫检查点疗法发展状况

免疫检查点疗法被视为最有可能战胜癌症的治疗方法.目前,国际上对于免疫检查点的研究和相关药物的研发都处于极度激烈的竞争状态.新的免疫检查点及其作用机制相继被发现.我国在免疫检查点领域的研究基础较为薄弱,研究的人员和投入资金并不多.但是随着近几年来国家科研投入的增长,现代化基础研究平台建设以及优秀人才归国,我国在免疫检查点疗法这一领域也开始崭露头角.田志刚教授团队最新的研究发现,阻断 TIGIT 免疫检查点可以有效抑制 NK 细胞的耗竭,增强 NK 细胞介导的抗肿瘤活性^[40],该研究为免疫治疗又打开了一扇新的大门,NK 细胞作为免疫系统内重要的杀伤细胞,持续活化 NK 细胞则可以有效增强免疫系统对肿瘤的杀伤能力.如果可以将 TIGIT 抗体与其他免疫检查点抑制剂联合使用,抗肿瘤效应或许可以得到令人满意的结果.另外研究表明,即使没有杀伤性 T 细胞的参与,仅仅使用 TIGIT 抗体激活 NK 细胞的免疫作用仍旧可以延缓肿瘤生长速度、缩小肿瘤体积,说明 TIGIT 免疫检查点在肿瘤治疗方面具有重大潜能.而在应用方面,国内抗体药物的研发景象更是一片热火朝天.与之前化学药物不同,免疫检查点药物属于原研药,各个药企拥有自己的知识产权,不再受制于人.国内仅 PD-1/PD-L1 抗体药在研的企业就超过 10 家,其中江苏恒瑞医药股份有限公司、百济神州生物科技有限公司、信达生物制药(苏州)有限公司和上海君实生物医药科技股份有限公司则是其中进展较快的几家.从临床角度看,这几家企业的抗体药都已经进入临床 III 期或者 II 期,若进展顺利有望在 2019 年获批上市,成为中国 PD-1 药物上市第一梯队.其他研发企业也都紧随第一梯队脚步,积极推动我国

免疫检查点靶向药物的发展.

5 免疫检查点疗法应用前景

虽然免疫检查点药物目前还存在着响应率低的问题.但是免疫检查点药物的主要原理是激活免疫系统发挥抗肿瘤作用,并且免疫检查点药物还可以导致一部分效应 T 细胞分化为效应记忆 T 细胞,以便对抗原再次攻击做出迅速的反应.因而免疫检查点药物处理肿瘤具有持久不易复发的结果,也可以减少常规化疗药物或者基因靶向药物长期用药导致的耐药问题.此外,目前已经发现的免疫检查点药物耐药问题,研究人员也正在着手解决.比如针对 PD-1 抑制剂本身巨噬细胞吞噬的患者,研究人员也正在开发新的辅助药物——Fc γ 受体抑制剂,并且已经在小鼠上获得了成功.通过使用 Fc γ 抑制剂可以显著延长小鼠体内 PD-1 抗体与 T 细胞结合的时间,将结肠癌模型小鼠对 PD-1 抗体的响应率提高到了 100%,虽然目前还没有人用 Fc γ 抑制剂,但是相信不久的将来,如果开发 Fc γ 抑制剂并联合使用 PD-1 抑制剂,必能使 PD-1 的响应率更上一个台阶.此外,对于多种免疫检查点抑制剂的联用或与多种化疗联用的临床试验也正如火如荼地展开.新的治疗方案也在不断地进行升级.比如对于一些肿瘤突变负荷较低,而未能产生可供免疫细胞识别的新抗原的肿瘤患者,可以先使用放疗或者化疗以杀死大量的肿瘤细胞,而这些被杀死的肿瘤细胞会释放出具有免疫原性的蛋白质供免疫细胞识别,之后再联用免疫检查点抑制剂来进一步激活免疫系统,就极有可能提高免疫检查点药物的响应率,实现对肿瘤细胞的清除围剿.再者,我国对免疫治疗新药的研发也愈来愈重视.2016 年 10 月 26 日,工业和信息化部、国家发展和改革委员会、科学技术部、商务部、国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理总局联合发布“十三五规划”中的《医药工业发展规划指南》(简称《指南》).《指南》指出,到 2020 年行业主营业务收入保持中高速增长,年均增速高于 10%,占工业经济的比重显著提高.且在《指南》中明确编列了“重点开发肿瘤免疫治疗药物 PD-1/PD-L1”这一条目.在肿瘤免疫疗法日新月异,CAR-T 疗法、癌症疫苗、免疫检查点抑制剂疗法等免疫疗法百花齐放的时代已经到来.希望在不远的将来免疫检查点抑制剂疗法可以有突破性的进展,可以获得更好的响应率和更低的副作用,不再是只能让小部分患者获益,而

是成为一种可以比肩甚至超过化疗的一线广谱抗癌疗法。

参 考 文 献

- [1] Wei F, Wu Y F, Tang L, *et al.* Trend analysis of cancer incidence and mortality in China. *Sci China Life Sci*, 2017, **60** (11): 1271-1275
- [2] Chen Y F, Hong J, Shen J J, *et al.* Progress on clinical immunotherapy of malignant tumor. *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(8): 709-716
- [3] Wei F, Tang L, He Y, *et al.* BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting VTN expression. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(4): 432
- [4] Tang L, Wei F, Wu Y, *et al.* Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 87
- [5] Fan C, Wang J, Tang Y, *et al.* Long non-coding RNA LOC284454 promotes migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma *via* modulating the Rho/Rac signaling pathway. *Carcinogenesis*, 2018, doi: 10.1093/carcin/bgy143
- [6] Lian Y, Xiong F, Yang L, *et al.* Long noncoding RNA AFAP1-AS1 acts as a competing endogenous RNA of miR-423-5p to facilitate nasopharyngeal carcinoma metastasis through regulating the Rho/Rac pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, **37**(1): 253
- [7] Tu C, Zeng Z, Qi P, *et al.* Identification of genomic alterations in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngeal carcinoma-derived Epstein-Barr virus by whole genome sequencing. *Carcinogenesis*, 2018, doi: 10.1093/carcin/bgy108
- [8] Zhou R, Wu Y, Wang W, *et al.* Circular RNAs (circRNAs) in cancer. *Cancer Lett*, 2018, **425**: 134-142
- [9] Tang Y, He Y, Zhang P, *et al.* LncRNAs regulate the cytoskeleton and related Rho/ROCK signaling in cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 77
- [10] Chen J, Jiang T, Li M Q, *et al.* The role of miR-33s in ABCA1 expression and cholesterol efflux suppression induced by nuclear Factor-kappaB. *Prog Biochem Biophys*, 2018, **45**(5): 553-559
- [11] He Y, Wei F, Zhang S S, *et al.* The role and mechanism of PVT1 in promoting human cancer progression. *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(11): 981-989
- [12] Li Q, Huang H, He Z, *et al.* Regulatory effects of antitumor agent matrine on FOXO and PI3K-AKT pathway in castration-resistant prostate cancer cells. *Sci China Life Sci*, 2018, **61**(5): 550-558
- [13] Wei F, Wu Y, Tang L, *et al.* BPIFB1 (LPLUNC1) inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma by interacting with VTN and VIM. *Br J Cancer*, 2018, **118**(2): 233-247
- [14] Zhong Y, Du Y, Yang X, *et al.* Circular RNAs function as ceRNAs to regulate and control human cancer progression. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 79
- [15] Xie Z, Liu H, Geng M. Targeting sphingosine-1-phosphate signaling for cancer therapy. *Sci China Life Sci*, 2017, **60** (6): 585-600
- [16] Krummel M F, Allison J P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J Exp Med*, 1995, **182**(2): 459-465
- [17] Leach D R, Krummel M F, Allison J P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, **271**(5256): 1734-1736
- [18] 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 J*, 1992, **11**(11): 3887-3895
- [19] Nishimura H, Nose M, Hiai H, *et al.* Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*, 1999, **11** (2): 141-151
- [20] Freeman G J, Long A J, Iwai Y, *et al.* Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med*, 2000, **192**(7): 1027-1034
- [21] Brunet J F, Denizot F, Luciani M F, *et al.* A new member of the immunoglobulin superfamily — CTLA-4. *Nature*, 1987, **328**(6127): 267-270
- [22] Dariavach P, Mattei M G, Golstein P, *et al.* Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains. *Eur J Immunol*, 1988, **18**(12): 1901-1905
- [23] Page D M, Kane L P, Allison J P, *et al.* Two signals are required for negative selection of CD4+CD8+ thymocytes. *J Immunol*, 1993, **151**(4): 1868-1880
- [24] Linsley P S, Brady W, Urnes M, *et al.* CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med*, 1991, **174** (3): 561-569
- [25] Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, *et al.* Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics*, 1994, **23**(3): 704-706
- [26] Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, *et al.* Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*, 1996, **8**(5): 765-772
- [27] Nishimura H, Minato N, Nakano T, *et al.* Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*, 1998, **10**(10): 1563-1572
- [28] 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. *Nat Med*, 1999, **5**(12): 1365-1369
- [29] Latchman Y, Wood C R, Chernova T, *et al.* PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*, 2001, **2**(3): 261-268
- [30] Dong H, Strome S E, Salomao D R, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*, 2002, **8**(8): 793-800
- [31] 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
- [32] Curiel T J, Wei S, Dong H, *et al.* Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Nat Med*, 2003, **9**(5): 562-567
- [33] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, *et al.* Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res*, 2005, **65**(3): 1089-1096

- [34] Baixeras E, Huard B, Miossec C, *et al.* Characterization of the lymphocyte activation gene 3-encoded protein. A new ligand for human leukocyte antigen class II antigens. *J Exp Med*, 1992, **176**(2): 327–337
- [35] Woo S R, Turnis M E, Goldberg M V, *et al.* Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*, 2012, **72**(4): 917–927
- [36] Friberg M, Jennings R, Alsarraj M, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int J Cancer*, 2002, **101**(2): 151–155
- [37] Yang R, Hung M C. The role of T-cell immunoglobulin mucin-3 and its ligand galectin-9 in antitumor immunity and cancer immunotherapy. *Sci China Life Sci*, 2017, **60**(10): 1058–1064
- [38] Vonderheide R H. CD47 blockade as another immune checkpoint therapy for cancer. *Nat Med*, 2015, **21**(10): 1122–1123
- [39] Yu X, Harden K, Gonzalez L C, *et al.* The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol*, 2009, **10**(1): 48–57
- [40] Zhang Q, Bi J, Zheng X, *et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nat Immunol*, 2018, **19**(7): 723–732
- [41] Overman M J, Lonardi S, Wong K Y M, *et al.* Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(8): 773–779
- [42] Holmgaard R B, Zamarin D, Munn D H, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J Exp Med*, 2013, **210**(7): 1389–1402
- [43] Hodi F S, O'day S J, McDermott D F, *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010, **363**(8): 711–723
- [44] Hamid O, Robert C, Ribas A, *et al.* Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*, 2018, **119**(6): 670–674
- [45] Garon E B, Rizvi N A, Hui R, *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, **372**(21): 2018–2028
- [46] Chow L Q M, Haddad R, Gupta S, *et al.* Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol*, 2016, **34**(32): 3838–3845
- [47] Pembrolizumab Approved for Hodgkin Lymphoma. *Cancer Discov*, 2017, **7**(5): OF1
- [48] Bellmunt J, De Wit R, Vaughn D J, *et al.* Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, **376**(11): 1015–1026
- [49] Le D T, Durham J N, Smith K N, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017, **357**(6349): 409–413
- [50] Fuchs C S, Doi T, Jang R W, *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*, 2018, **4**(5): e180013
- [51] Hodi F S, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018, pii: S1470-2045(18)30700-9. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9
- [52] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015, **373**(17): 1627–1639
- [53] Motzer R J, Escudier B, McDermott D F, *et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2015, **373**(19): 1803–1813
- [54] Das M. Nivolumab activity in relapsed Hodgkin's lymphoma. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(4): e205
- [55] Ferris R L, Blumenschein G, Jr, Fayette J, *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2016, **375**(19): 1856–1867
- [56] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(3): 312–322
- [57] Overman M J, McDermott R, Leach J L, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(9): 1182–1191
- [58] Nivolumab Approved for Liver Cancer. *Cancer Discov*, 2017, **7**(11): OF3
- [59] Powles T, Duran I, Van Der Heijden M S, *et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, **391**(10122): 748–757
- [60] First Anti-PD-L1 Drug Approved for NSCLC. *Cancer Discov*, 2016, **6**(12): OF1
- [61] Kaufman H L, Russell J, Hamid O, *et al.* Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016, **17**(10): 1374–1385
- [62] Patel M R, Ellerton J, Infante J R, *et al.* Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2018, **19**(1): 51–64
- [63] Powles T, O'donnell P H, Massard C, *et al.* Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol*, 2017, **3**(9): e172411
- [64] Topalian S L, Taube J M, Anders R A, *et al.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2016, **16**(5): 275–287
- [65] Li D, Wang W. Booming cancer immunotherapy fighting tumors. *Sci China Life Sci*, 2017, **60**(12): 1445–1449