

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.033>

肿瘤免疫治疗药物的开发现状及展望

张思汗¹ 综述 许斌² 审校

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 武汉 430030; 2. 武汉大学人民医院肿瘤科, 武汉 430060)

[摘要] 近年来, 以PD-1/PD-L1为代表的免疫靶向药物在肿瘤治疗领域取得前所未有的成绩, 免疫治疗俨然成为肿瘤治疗发展的主流方向, 免疫治疗药物的开发也呈现“井喷式”爆发增长。根据所针对的免疫靶点, 可以将当前研发的免疫治疗药物分为靶向T细胞的治疗、非特异性免疫药物、过继性细胞疗法、癌症疫苗、溶瘤病毒五种类型。重点回顾各种免疫药物治疗靶点、作用机制、研究前沿和存在的问题, 可以为临床肿瘤医生和免疫治疗药物研究人员提供指导和帮助。目前众多的免疫治疗药物已经进入到临床试验阶段, 并已针对不同类型的肿瘤产生疗效。免疫治疗药物的开发给肿瘤患者的长期生存获益带来了希望, 极大地改善了以往恶性肿瘤治疗困境。同时也应当认识到, 免疫治疗药物的开发仍面临诸多挑战, 需要以科学理论为指导, 谨慎、理性地开展。

[关键词] 肿瘤; 免疫治疗; 免疫治疗药物

Current status and prospects of tumor immunotherapy drugs development

ZHANG Sihan¹, XU Bin²

(1. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030;

2. Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract In recent years, immune-targeted drugs represented by PD-1/PD-L1 have made unprecedented achievements in the field of tumor treatment. Immunotherapy has become one of the main therapeutic choices for cancer, and consequently, the research and development of immunotherapy drugs has experienced an explosive increase. According to the specific immune targets, the currently developing immunotherapy drugs can be categorized into five types: T cell-targeted therapy, non-specific immunotherapy drugs, adoptive cell therapy, cancer vaccines, and oncolytic viruses. Reviewing various immunotherapy targets, mechanisms of drug action, research frontiers and existing problems can provide guidance and assistance to clinical oncologists and drug researchers. Currently, many immunotherapy drugs have entered the stage of clinical trials and have produced curative effects on different types of tumors. The immunotherapy drugs are expected to bring long-term survival benefits for patients and

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-14

通信作者 (Corresponding author): 许斌, Email: xubin_oncology@whu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 武汉大学医学部创新种子基金培育项目 (TFZZ2018025)。This work was supported by Wuhan University Medical Department Innovative Talents Cultivation Foundation, China (TFZZ2018025).

improve the current dilemmas in treating cancer. At the same time, it should be recognized that there are still many challenges, and that developing immunotherapy drugs needs to be guided by science and rationality.

Keywords tumor; immunotherapy; immunotherapy drugs

从 2013 年《科学》年度最大突破到 2018 年诺贝尔医学奖或生理学奖的颁发, 肿瘤免疫治疗一路高歌猛进、发展迅速。美国癌症研究协会 (American Association for Cancer Research, AACR) 发布的 2019 年抗癌进展报告已将癌症免疫疗法与手术、化学药物治疗 (以下简称为化疗)、放射治疗 (以下简称为放疗)、靶向疗法并列为癌症治疗五大支柱。与 2017 年相比, 2019 年全球免疫治疗疗法总数已从 2 030 种扩展到 3 876 种, 增长 91%, 免疫治疗靶点增长 78%, 研发企业机构增长 60%^[1], 这些数据充分展示了人类对

免疫治疗药物开发的热忱与不懈追求。本文将肿瘤免疫治疗药物分为靶向 T 细胞的治疗、非特异性免疫药物、过继性细胞疗法、癌症疫苗、溶瘤病毒 5 个种类, 简要介绍各类药物开发的现状和前景。

1 靶向 T 细胞的治疗

靶向 T 细胞的治疗按 T 细胞调节相关靶点分子的不同可分为免疫检查点单抗、免疫激动剂单抗和双特异性抗体 (图 1)。

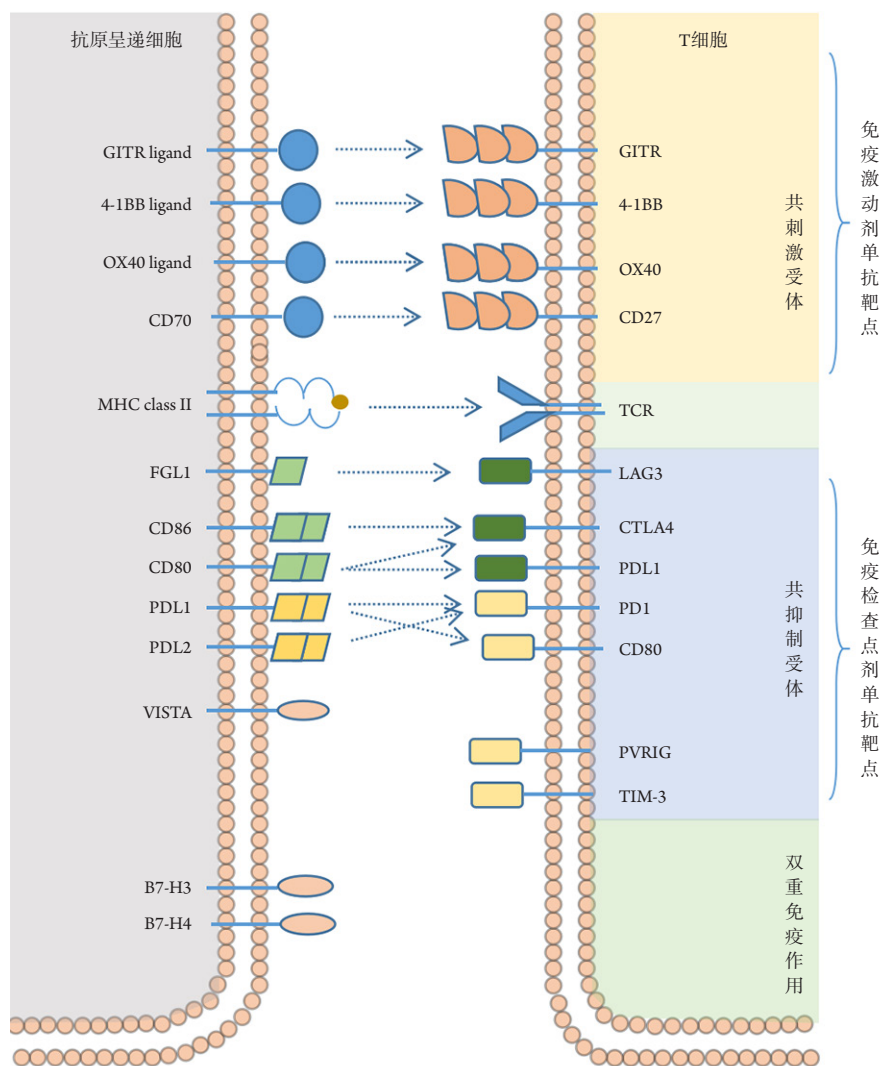


图 1 T 细胞调节相关靶点分子

Figure 1 T cells regulate related target molecules

1.1 免疫检查点单抗

目前临床应用的免疫检查点单抗主要是 CTLA-4 抗体和 PD-1/PD-L1 抗体。通过对 CTLA-4 抗体的作用机制进行深入探索, 研究人员开发了 pH 敏感性 CTLA-4 抗体 ONC-392, 可以同时满足安全性和抗肿瘤活性问题。近期有研究^[2-3]认为 CTLA-4 抗体是通过 Fc 受体介导的毒性作用清除调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 而不是通过阻断 CTLA-4/B7 相互作用发挥抗肿瘤效应, 提示 CTLA-4 能否作为免疫检查点可能需要重新评估。PD-1/PD-L1 抗体药物已经在 16 种肿瘤或根据生物标志物筛选的不限癌种的特定人群中获批适应证, 且有 2 975 项相关临床研究在进行中, 其中 76% 为联合疗法研究^[4]。尽管如此, PD-1/PD-L1 仍是研发重点, 除了国内外已获批的 11 种 PD-1/PD-L1 单抗, 目前仍有数十种 PD-1/PD-L1 单抗已进入或即将进入临床阶段。对 PD-1/PD-L1 调控机制的探索是药物未来的开发方向之一, 如 PD-1 泛素化降解的关键酶 FBXO38^[5] 和 PD-L1 表达调控的关键分子 CMTM6^[6-7] 等。除大分子抗体外, 利用小分子多肽阻滞 PD-1/PD-L1 信号通路激活 T 细胞杀伤肿瘤的功能在动物实验中也取得了成功^[8], 小分子多肽也是一种潜在的药物候选者。此外, 生物标志物和耐药性也是未来需要重点研究的方向, 其中 Pembrolizumab 已获批 2 项不限癌种根据标志物筛选的适应证。针对其他免疫检查点的单抗也在研发中, 部分已进入了临床阶段^[9-11]。1)LAG-3: CD4 的同源蛋白质, 表达于活化的免疫细胞及 Treg 细胞表面, LAG-3 抗体激活 T 效应细胞的同时也会抑制 Treg 活性。最新研究^[12]发现 LAG-3 的主要配体为 FGL1, 而非过去认为的 MHC-II, 这或许可以解释为何现阶段 LAG-3 抗体药物临床数据不佳。2)VISTA: 免疫球蛋白家族成员, 胞外结构域和 PD-L1 同源, 主要表达于淋巴器官和骨髓细胞。有研究^[13]发现 VISTA 可能是胰腺癌的治疗靶点。3)TIM-3: TIM 家族的受体蛋白, 在 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞中表达上调。由配体 Galectin-9 激活后抑制 T 细胞活性, 并引起外周耐受。TIM-3 在抗 PD-1 治疗耐药的动物 T 细胞中高表达。有望与 PD-1/PD-L1 抗体联合用于 PD-1/PD-L1 抗体耐药患者^[14]。4)B7-H3: B7 超家族成员, 具有共刺激和共抑制的双重免疫作用, 在多种肿瘤中过表达, 表达水平与患者预后不良和临床转归差密切相关, 其可能参与肿瘤的免疫逃避^[15]。5)PVRIG: 表达在 T 细胞和 NK 细胞表面的免疫抑制分子。无论 PD-L1 阴性或阳性, 多种肿瘤中 PVRIG 或其配体

PVRL2 均高表达^[16]。

1.2 免疫激动剂单抗

除了靶向共抑制受体的免疫检查点单抗, 靶向共刺激受体的激动剂单抗也是肿瘤免疫治疗药物开发方向之一^[17]。如果说免疫检查点单抗是解除免疫系统“刹车装置”, 那么免疫激动剂则是给免疫系统“踩油门”。常见的共刺激受体主要是 B7-CD28 家族和肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR)超家族成员, 前者包括 CD28 和 ICOS 等, 后者包括 CD27、GITR、OX40、4-1BB 等。其中 GITR 的激动效应不仅出现在免疫原性肿瘤, 还出现在低免疫原性肿瘤中, 这是其独特优势所在^[18]。OX40 与配体结合后除了可以持续激活下游 NF- κ B、PI3K 及 AKT 等信号通路, 刺激细胞因子产生和增强 T 细胞活性外, 也可促进记忆 T 细胞增殖, 有利于二次免疫应答。激动剂抗体使用时需严格控制剂量, 预防细胞因子释放综合征等严重不良反应的发生。相比单药治疗, 这些在研靶点的免疫检查点单抗或激动剂抗体更多致力于与 PD-1/PD-L1 联合疗法的开发。

1.3 双特异性抗体

双特异性抗体可同时结合多个靶点, 包括肿瘤靶点和免疫靶点。目前多个公司已构建了 BiTE、DART、CrossMAb、tandAB、Bi-nanobody、XTEN 等双抗技术平台。双抗主要分为同时靶向多个肿瘤靶点和 T 细胞接合 2 种, 可产生多重刺激或抑制作用, 或招募激活更多的免疫细胞清除肿瘤细胞, 大幅度提高药物有效率, 降低联合用药的不良反应。

Y-traps 是由 CTLA-4 或 PD-L1 的抗体与 TGF β 受体 II 胞外域序列融合而成的新型、双功能免疫治疗药物^[19]。TGF- β 可诱导产生 Treg 细胞并抑制 CD8⁺ 和 CD4⁺T 细胞, 使肿瘤微环境免疫失调, 而 Y-traps 则可使靶细胞微环境中自分泌或旁分泌 TGF β 的功能失活 (图 2A)。与 CTLA-4 或 PD-1/PD-L1 单抗相比, Y-traps 对肿瘤的抑制作用更强, 甚至在对 CTLA-4 或 PD-1/PD-L1 抗体无应答的患者中, Y-traps 也具有一定疗效^[19]。M7824(PD-L1-TGF- β) 二线治疗晚期 NSCLC 2 年 PFS 和 OS 分别为 11% 和 39.7%, 在 PD-L1 阳性 ($\geq 1\%$) 人群中客观缓解率为 37%, PD-L1 高表达 ($\geq 80\%$) 人群中高达 85.7%, 其对比 Pembrolizumab 一线治疗晚期 NSCLC 的研究也已开展 (NCT03631706)^[18]。乳腺癌、宫颈癌等实体瘤也有相应的研究开展^[20]。双重

检查点抑制剂如抗 PD-1/CTLA-4 和 CTLA-4/LAG-3 等双抗正在探索中。除了双特异性抗体, 一些公司正在开发具有 3 个 Fab 蛋白域的多特异性抗体。

T 细胞接合双抗可同时结合 T 细胞受体的恒定区和靶细胞表面高度表达的结构。Blinatumomab 是其中一种, 它能够同时结合 T 细胞表面的 CD3 和恶性 B 细胞表面的 CD33 和 CD19 等, 拉近 T 细胞与靶细胞之间的距离, 使 T 细胞活化, 诱导靶细胞裂解, 不需要典型的免疫系统激活机制参与, 不受 TCR-MHC: 多肽的限制^[21](图 2B)。III 期临

床研究^[22]显示 Blinatumomab 治疗晚期急性淋巴细胞白血病的疗效优于标准化疗, 结合 T 细胞表面的 CD3 和急性粒细胞白血病母细胞表面 CD123 或恶性 B 细胞表面 CD20 的双抗也进入了 I 期临床试验。还有部分 T 细胞接合双抗正处于临床前开发阶段, 如结合 CD3 和 EpCAM 结合的 AMX-268 等。

在目前已上市的 3 种双抗中, 有 2 种可用于肿瘤治疗: Catumaxomab 和 Blinatumomab, 但双抗产业化仍存在错配问题解决、工艺不稳定、抗体表达量平衡等各方面挑战。

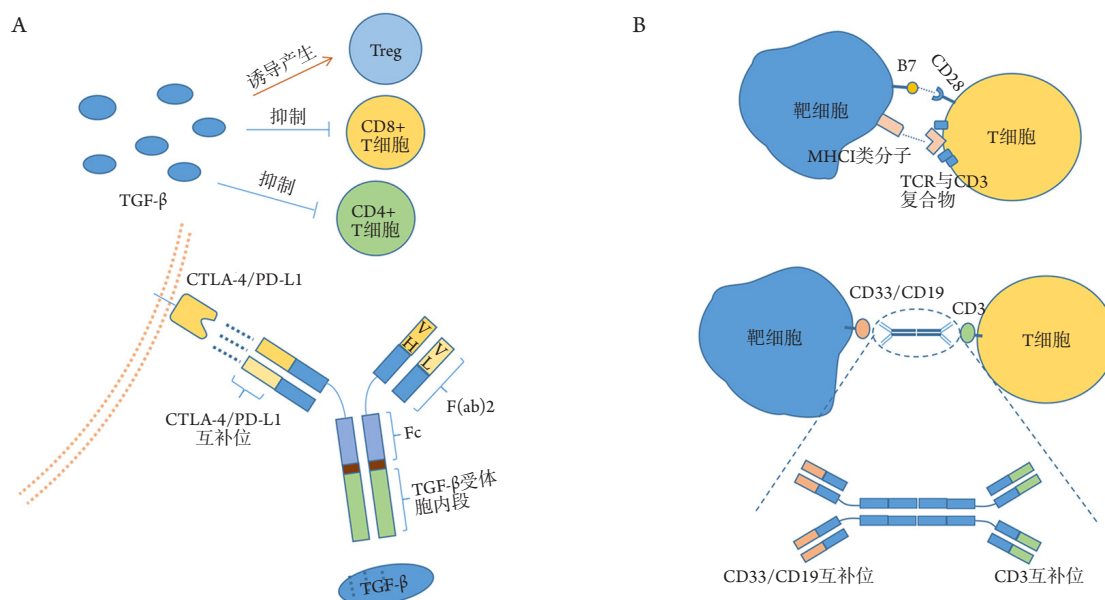


图 2 双特异性抗体的作用机制

Figure 2 The mechanism of action of bispecific antibodies

(A) Y-Traps 的作用机制; (B) 生理状态与 Blinatumomab 双抗使用后对比。

(A) The mechanism of action of Y-Traps; (B) Comparison of physiological status with the use of Blinatumomab dual antibody.

2 非特异性免疫药物

2.1 靶向 NK 细胞

目前靶向 NK 细胞的治疗靶点主要有 TIGIT, KIR, CD94/NKG2A, 这些靶点均有对应的药物处于临床开发阶段^[10-11]。1) TIGIT: T 细胞和 NK 细胞共有的抑制性受体和 CD226 竞争结合配体。研究^[23-24]证实靶向 TIGIT 的抗体可逆转 NK 细胞的耗竭, 重塑 NK 细胞的抗肿瘤免疫功能。在 T 细胞和 B 细胞缺陷的小鼠中, TIGIT 阻断后 NK 细胞也可展示出抗肿瘤活性, 而清除 NK 细胞后阻断 TIGIT 治疗则失效, 且 TIGIT 单抗治疗成功的小

鼠有终生强效的抗肿瘤免疫记忆^[23-24]。NK 细胞能增强 CD8⁺T 的效应功能, 缺失后会导致 CD8⁺T 细胞快速耗竭, 这是其他免疫检查点抑制剂取得疗效的前提^[23-24]。TIGIT 抗体需要和 PD-1/PD-L1 抗体联合使用才能获得最大的临床获益。ASCO 2020 公布的 CITYSCAPE II 期临床研究数据^[25]显示: 与 Atezolizumab 单药一线治疗晚期 NSCLC 相比, Tiragolumab (TIGIT 单抗) 联合 Atezolizumab 能显著改善患者的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 且患者耐受性良好。2) KIR: 一组表达于大多数 NK 细胞及部分 T 细胞表面具有高度多态性

的基因。部分 KIR 家族成员通过结合 MHC 分子抑制 NK 细胞的抗肿瘤活性。3) CD94/NKG2A: CD94 存在于 NK 细胞表面, 可同 NKG2A C 末端的 lectin 结构域形成抑制性异源二聚体, CD94/NKG2A 通过与 MHCI (人类中为 HLA-E) 结合发挥抑制活性, 阻断 NKG2A 能够提高抗体依赖性的细胞毒性^[26]。

2.2 靶向巨噬细胞

巨噬细胞最成熟的治疗靶点包括 CSF-1R/CSF-1 和 CD47/SIRP α 。多种肿瘤中发现高 CSF-1 或 CSF-1R 表达水平与不良生存预后呈正相关^[27]。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA)^[28] 于 2020 年 5 月批准首个 CSF-1R 抑制剂 Turalio (pexidartinib) 用于治疗症状性腱鞘巨细胞瘤成人患者, 而对于其他临床适应证此药物还有待开发。CD47 几乎在所有肿瘤细胞和组织中高表达, 可作为细胞表面的“self”标记, 与巨噬细胞表面 SIRP α 结合抑制其吞噬作用^[29]; CD47 也参与维持体内红细胞的清除与平衡^[30]。因此, CD47/SIRP α 药物杀伤肿瘤细胞的同时也会损害红细胞, 产生一系列毒性反应, 药物的开发核心是在保护红细胞的前提下最大程度杀伤肿瘤细胞, 兼顾有效性和安全性^[31]。CD47/SIRP α 抗体药物主要作用机制为阻断 CD47/SIRP α 信号诱发巨噬细胞吞噬作用, 单抗 Fc 端的抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用和补体依赖的细胞毒性作用^[31]。目前已有数种抗体药物处于临床阶段。

2.3 免疫调节剂

1) IDO。色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶。IDO 在肿瘤组织中过度表达, 从而抑制效应 T 细胞的增殖成熟并诱导凋亡, 同时激活 Treg 细胞, 导致肿瘤免疫逃逸^[32-33]。IDO 抑制剂联合 PD1/PD-L1 抗体一度是最有前景的联合治疗方式之一, 但 ECHO-301/KEYNOTE-252 的失败给 IDO 抑制剂浇了一盆冷水。目前 IDO 抑制剂虽不如过去势头猛进, 但也未停滞不前。目前仍有大量 IDO 抑制剂在抗压前行, 部分已进入临床前或临床阶段。2) STING。一种位于内质网中的可启动机体天然免疫系统抵御外源病毒或细菌感染以及激活下游适应性免疫应答的重要分子, 可放大激活整个机体免疫系统的作用^[34-35]。STING 激动剂开发一直以来以模拟内源性 STING 配体 cGAMP 的修饰环状二核苷酸为主, 近期有研究^[36]

开发了一种新型非环状二核苷酸 STING 激动剂 diABZI, 在小鼠体内可引发强烈的抗肿瘤活性, 并可静脉注射。该药物尚未进入临床阶段, 但具有极大的潜力, 期待其临床的安全性及有效性研究。3) 腺苷抑制类肿瘤免疫微环境调节药物。腺苷可通过与免疫细胞上表达的 G 蛋白偶联腺苷受体 A2a (A2aR) 结合造成免疫抑制, 而肿瘤微环境中缺氧、低 pH、高度细胞更新、高 CD39 和 CD73 的表达的环境都会造成腺苷高水平产生, 其中 CD39 和 CD73 是催化腺苷产生的关键酶^[37]。基于 CD39-CD73-A2aR 通路开发的药物包括 A2aR 拮抗剂、CD39 抑制剂、CD73 抑制剂, 目前全球已有多种药物处于早期临床阶段。4) 细胞因子。目前正在基于基因工程化、双抗构建技术开发新型 IL-2 受体激动剂等^[38-39]。

3 过继性细胞疗法

3.1 嵌合抗原受体-T 细胞疗法

FDA^[40] 正式批准嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞疗法 Kymriah 用于儿童及青年人 (25 岁以下) 复发或难治性的急性 B 细胞淋巴瘤白血病, KTE-C19 用于治疗复发和顽固性高恶性细胞淋巴瘤。CAR-T 作用靶点主要集中在治疗血液肿瘤的 CD19 和 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA), 而 MUC1 是 CAR-T 治疗的新热门靶点^[41] (表 1)。CAR-T 疗法仍面临诸多挑战, 如部分血液肿瘤患者体内 CAR-T 细胞生存时间短, 实体瘤效果不佳, 不能有效浸润到肿瘤组织内部等, 需要进一步考虑 CAR-T 治疗后复发和长期治疗等问题^[41-42]。细胞疗法与其他免疫治疗, 如免疫检查点抑制剂联合也许可以克服这些缺陷。如何降低细胞治疗成本也是未来需要解决的问题之一。有研究^[43] 将 IL-7 及 CCL-19 基因转入 CAR-T 细胞制备出的“超级 CAR-T 细胞”, 其在体内生存时间长, 并且能招募 DC 细胞以及 T 细胞浸润到肿瘤组织内部, 在此项研究中, 多种肿瘤的荷瘤小鼠生存率几乎为 100% (图 3)。相信随着细胞工程学和生物学等学科的持续发展, 未来这些问题都将得到解决。越来越多的 CAR-T 细胞疗法被应用于实体瘤的临床试验中, 多靶点 CAR-T 的研发也是研究热点之一, 如 CD123/CLL1 CAR-T、CD19/CD22 CAR-T 等都处于临床研究阶段, 部分已进入 II/III 期研究^[44]。

表1 已上市免疫治疗药物汇总

Table 1 Summary of listed immunotherapy drugs

类别	靶点	药物	开发公司	获批适应证
免疫检查点单抗	CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy)	Bristol-Myers Squibb	恶性黑色素瘤、肾细胞癌、(MSI-H/dMMR)结直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌(与Nivolumab联合)
		PD-1	Nivolumab (Opdivo)	Bristol-Myers Squibb
	Pembrolizumab (Keytruda)		Merck Sharp & Dohme Corp.	恶性黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌、经典型霍奇金淋巴瘤、转移性头颈鳞癌、尿路上皮癌、dMMR/MSI-H实体瘤、胃癌或者胃食管连接处腺癌、宫颈癌、原发性纵隔型大B细胞淋巴瘤、肝细胞癌、默克尔细胞癌、肾细胞癌、浸润性膀胱癌、广泛期小细胞肺癌、食管鳞癌、子宫内膜癌、不能通过手术或放疗治愈的复发/转移性皮肤鳞状细胞癌、TMB-H晚期实体瘤
	Cemiplimab (Libtayo)		Sanofi	转移性皮肤鳞状细胞癌
	替雷利珠单抗		百济神州	复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、非小细胞肺癌(申请中)
	信迪利单抗		信达生物制药	复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤、非鳞非小细胞肺癌
	特瑞普利单抗		君实生物医药	既往全身系统治疗失败后的不可切除或转移性黑色素瘤
	卡瑞利珠单抗		恒瑞	复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、非鳞非小细胞肺癌(申请中)、食管鳞癌(申请中)
	PD-L1		Atezolizumab (Tecentriq)	Genentech
		Durvalumab (Imfinzi)	AstraZeneca	尿路上皮癌、无法手术切除的III期非小细胞肺癌化疗后的维持治疗、广泛期小细胞肺癌
Avelumab (Bavencio)		Pfizer, Merck & Co	尿路上皮癌、默克尔细胞癌、晚期肾细胞癌	
双抗	CD3-EPCAM	Catumaxomab (Removab)	Fresenius Biotech GmbH	恶性实体瘤腹水
	CD3-CD19	Blinatumomab (Blincyto)	Amgen	复发难治性前体B细胞急性淋巴细胞白血病
巨噬细胞	CSF-1R	Turalio (pexidartinib)	Daiichi Sankyo	症状性腱鞘巨细胞瘤
CAR-T	CD19	Kymriah (Tisagenlecleucel)	Novartis, University of Pennsylvania	3~25岁的儿童和年轻人急性淋巴细胞白血病; 复发或者难治性大B细胞淋巴瘤
		Yescarta (axicabtagene ciloleucel, KTE-C19)	Kite Pharma, 吉利德	成人复发或难治性大B细胞淋巴瘤
癌症疫苗	—	Sipuleucel-T (Provenge)	Dendreon	前列腺癌
溶瘤病毒	—	Talimogene laherparepvec (Imlygic, T-Vec)	Amgen	晚期黑色素瘤
		RIGVIR	LATIMA	多种肿瘤包括黑色素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、肾癌、前列腺癌、肺癌、子宫癌、淋巴瘤等
		安柯瑞 (H101)	上海三维生物科技有限公司	晚期及复发的头颈部肿瘤

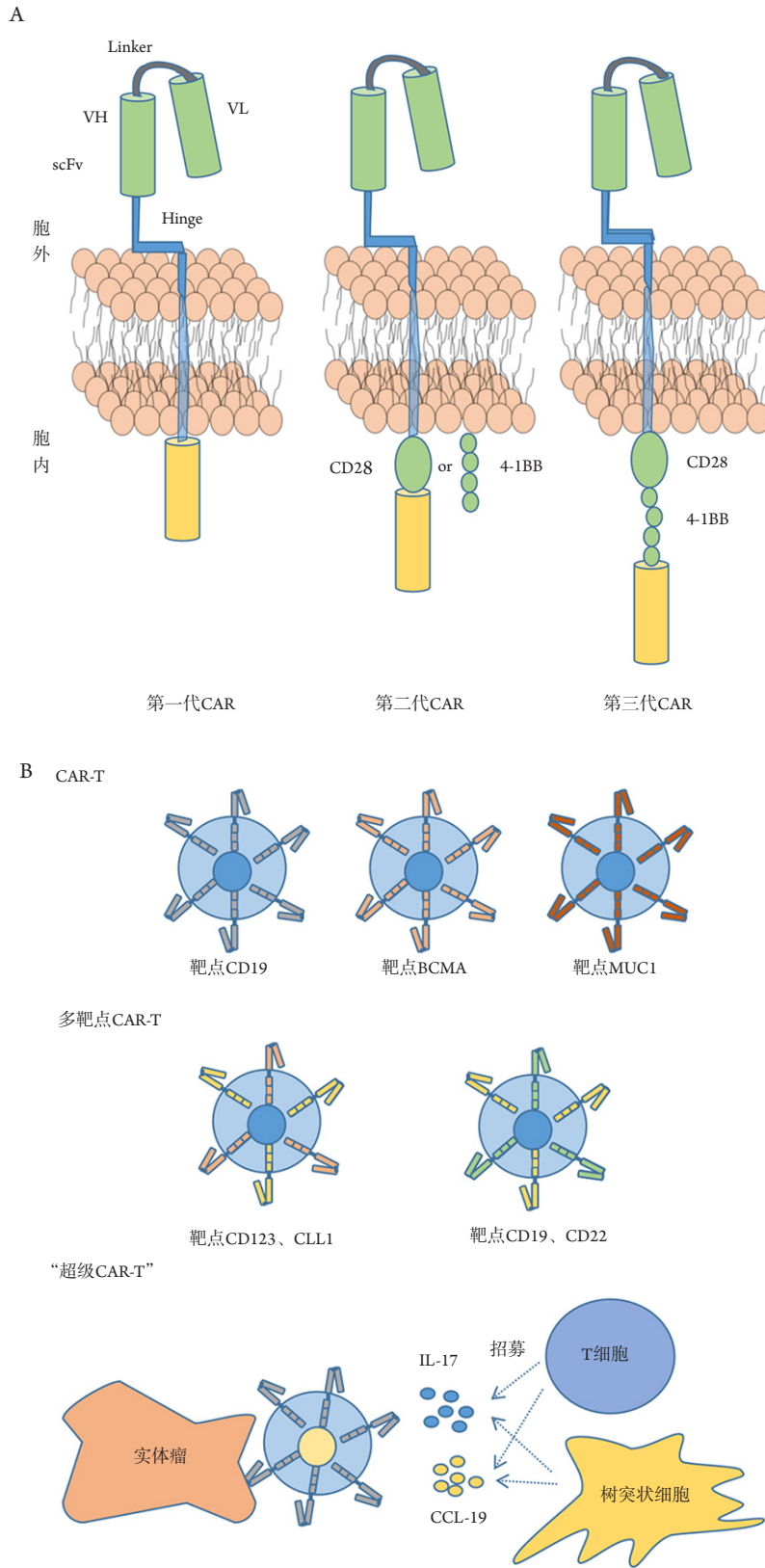


图3 嵌合抗原受体T细胞疗法的进展

Figure 3 The Advancement of CAR-T

(A)细胞内段不同T细胞信号结构域的CAR; (B)各种类型的CAR-T。

(A) CAR with different intracellular T cell signaling domains; (B) Various types of CAR-T.

3.2 基因修改的 T 细胞受体 -T

T 细胞受体 (T cell receptor, TCR)-T 是对 T 细胞受体进行基因修饰, 提高 TCR 对肿瘤相关抗原的亲合力和攻击力^[45]。MART-1 TCR-T、gp100 TCR-T 以及靶向 MAGE-A3、NY-ESO-1、MAGE-A4 等抗原的 TCR-T 在临床试验中均取得了不错的疗效, 但是 TCR-T 识别表达抗原表位的正常组织引起的交叉反应毒性以及如何从肿瘤浸润 T 细胞获得安全高效的 TCRs 等一系列问题也不容忽视^[46], 如靶向 CEA 和 MAGE-A3 的 TCR-T 可引起严重的结肠炎和心脏毒性^[47]。TCR-T 的安全临床应用需谨慎评估 TCR 亲和力和选择合适抗原。

3.3 NK 免疫细胞治疗

NK 细胞以其起效快速、广谱抗肿瘤作用、不良反应小等优势, 逐渐在免疫细胞治疗领域受到关注。目前肿瘤 NK 细胞免疫治疗主要有 3 大策略, 第 1 种是较为广泛应用的体外活化自体或异体 NK 细胞治疗, 也叫“过继性”NK 细胞疗法, 对此研究人员正积极开展治疗实体瘤的临床试验; 第 2 种策略是与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合。近期一项研究^[48]提示: Pembrolizumab 联合同种异体 NK 细胞治疗晚期 NSCLC 显著改善 ORR、OS 和 PFS, 血液中循环肿瘤细胞也显著减少, NK 细胞能够通过靶向血液中的肿瘤细胞清除体内残余的肿瘤细胞, 防止癌症复发转移; 第 3 种策略是构建嵌合抗原受体改造的 NK 细胞 CAR-NK。在 I/IIa 期临床试验^[49]中, 11 例者复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 和慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 患者输注 HLA 不匹配的 CD19 CAR NK 细胞治疗后, 8 例 (73%) 对治疗有反应, 其中 7 例完全缓解, 未引起严重不良反应。

4 癌症疫苗

癌症疫苗是利用肿瘤细胞相关抗原主动免疫激活患者自身免疫系统达到治疗肿瘤的目的。治疗性癌症疫苗目前上市的只有治疗转移性前列腺癌的 Sipuleucel-T (表 1)。个性化疫苗和联合用药是肿瘤疫苗未来发展方向^[50]。2017 年美国 and 德国的 2 个科研团队^[51-52]同时在《自然》发文报告的 2 项个性化疫苗治疗黑色素瘤的研究均显示出良好的疗效。2019 年这 2 个团队^[53-54]再次同时在《自然》发文报告 2 项癌症疫苗治疗胶质母细胞瘤的研究成果, 患者的中位 OS 分别为

29.0 个月和 16.8 个月, 且外周诱导出的 T 细胞可以穿过血脑屏障, 到达颅内的病灶。胶质母细胞瘤内免疫细胞浸润有限, 突变负荷低, 不能从免疫检查点抑制剂中很好获益, 癌症疫苗和免疫检查点抑制剂可能具有协同作用。癌症疫苗相关研究在不同癌种中呈井喷式发展, 目前大部分仍处于早期临床试验阶段, 少量已进入 III 期临床。ASCO 2020 报道的 CIMAvax-EGF 联合 Nivolumab 治疗 NSCLC 的 I 期研究结果, 中位 OS 为 13.7 个月。Tedopi 在 PD-1 抑制剂耐药或治疗失败的 NSCLC 患者中, 1 年 OS 达 46%^[55]。期待未来更多有效数据的公布。

5 溶瘤病毒

溶瘤病毒是利用天然的或经过基因改造的病毒选择性感感染杀伤肿瘤细胞, 可作用于肿瘤免疫的多个环节, 广谱抗癌, 且安全性高。溶瘤病毒直接裂解肿瘤细胞, 释放可溶性抗原, 从而驱动抗肿瘤免疫, 可作为原位疫苗杀死肿瘤细胞, 并导致远处未感染病毒的肿瘤消退。溶瘤病毒还可被工程改造表达免疫检查点抑制剂、肿瘤抗原、细胞因子等治疗基因, 进一步增强肿瘤免疫^[56-57]。

目前已有 3 种溶瘤病毒获批上市 (表 1)。多个溶瘤病毒进入临床 III 期, 临床试验结果理想, 其中 Pexa-Vec 和 Reolysin 获 FDA 孤儿药认定, 但有效率低、适应证范围小、给药途径为瘤内注射等原因限制了溶瘤病毒的临床使用, 有待更有效的溶瘤病毒开发上市。溶瘤病毒技术基本成熟, 然而大规模产业化生产的问题仍待解决。多个研究已证实溶瘤病毒与传统放疗、免疫治疗均具有协同作用, 静脉注射的溶瘤病毒也已进入临床 III 期, 新型溶瘤病毒的研发、靶向路径的研究、多种治疗性基因的插入等手段将有助于提高溶瘤病毒的安全性和有效性。近期有研究发现肿瘤细胞抵御溶瘤病毒的新机制, 有望进一步改善溶瘤病毒疗效。肿瘤细胞与成纤维细胞直接接触, 并将少量细胞质传递到成纤维细胞, 后者释放炎症因子, 触发 STING 和 IRF3 介导的 IFN- β 1 和其他细胞因子的表达, 导致周围组织发生炎症, 从而使病毒难以在肿瘤细胞中占据和复制, 限制溶瘤病毒的作用, 阻断该信号通路可以使肿瘤细胞对溶瘤病毒更加敏感^[58]。

6 结语

近年来, 基于多种靶点的免疫治疗药物开

发和相关临床试验百花齐放、百家争鸣, 很多国产药物也在大放异彩, 给临床工作指引了新的方向, 有望大幅度改善当前恶性肿瘤治疗的困境(表2)。我们期盼这些正在进行或即将进行的临床研究能给我们带来惊喜, 但我们也清晰地认识到当前免疫治疗的药物及合理应用的方式依旧存在一定的局限性和亟需完善的方面。因此, 基于基础医学、药学研究的进展, 采取有效方式进一步优化、更新免疫治疗药物, 以及扩大获益人群、

提高有效率是未来着重需要研究的方向。然而, 在免疫治疗如火如荼的今天, 部分免疫治疗药物过快地从临床前阶段转向进入临床研究阶段, 如LAG-3新配体的发现、IDO抑制剂III期临床的失败等都在警示我们在该方向上需要更为理性的思考与探索。肿瘤免疫治疗药物的开发应以坚实、科学的理论为依据, 以临床真实需求为指导, 谨慎前行。恶性肿瘤的免疫治疗终将会有更好的前景与未来。

表2 各靶点主要临床开发阶段免疫治疗部分药物汇总

Table 2 Summary of immunotherapy drugs at the main clinical trial stage of each target

类别	靶点	药物	开发公司	临床研究阶段	开发适应症
T细胞共抑制受体抗体	CTLA-4	Tremelimumab	AstraZeneca	I/II/III期	儿童恶性肿瘤、尿路上皮癌、胸膜或腹膜恶性间皮瘤、膀胱癌、黑色素瘤、胰腺导管癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、神经内分泌肿瘤、结直肠癌、甲状腺癌、实体瘤、头颈鳞癌、卵巢癌、肾癌、生殖细胞肿瘤、广泛期小细胞肺癌、胃癌、肝癌细胞癌、罕见肿瘤、胆管癌……
		Zalifrelimab (AGEN1884)	Agenus	I/II期	非小细胞肺癌、软组织肉瘤、晚期实体瘤、PD-1难治性晚期实体瘤、宫颈癌、尿路膀胱癌
	PD-1	Balstilimab (AGEN2034)	Agenus	I/II期	软组织肉瘤、宫颈癌、尿路膀胱癌、晚期肿瘤
		Spartalizumab (PDR001)	Novartis	I/II/III期	转移性黑色素瘤、食管鳞癌、非小细胞肺癌、胃癌、鼻咽癌、结直肠癌、三阴乳腺癌、胰腺导管癌、晚期恶性肿瘤、非功能性神经内分泌肿瘤、胃肠间质瘤、实体瘤和非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌和卵巢癌、肝癌细胞癌、晚期实体瘤和血液系统肿瘤、白血病、淋巴瘤
		Dostarlimab (TSR-042)	GSK	I/II/III期	子宫内腺癌、透明细胞肉瘤、宫颈癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、头颈鳞癌、晚期实体瘤、直肠癌、非小细胞肺癌
	HLX-10		复宏汉霖	I/II/III期	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食管癌、肝癌细胞癌、实体瘤、dMMR/MSI-H实体瘤、胃癌、三阴乳腺癌、宫颈癌
	PD-L1	Envafoimab (KN035)	康宁杰瑞	I/II/III期	多原发肿瘤、实体瘤、肝癌细胞癌、胆道肿瘤、HER2阳性乳腺癌
		Cosibelimab (CK-301)	Checkpoint Therapeutics		非小细胞肺癌, 皮肤鳞状细胞癌
		SHR-1316	恒瑞	II/III期	广泛期小细胞肺癌、食管癌、晚期恶性肿瘤、晚期或转移性实体瘤
		TQB-2450	CBT, 正大天晴	I/II/III期	三阴乳腺癌、非小细胞肺癌、实体瘤、肝癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、胆道癌
Penpulimab (AK105)	正大天晴	I/II/III期	霍奇金淋巴瘤、晚期实体瘤、鼻咽癌、头颈胸肿瘤、dMMR/MSI-H实体瘤、胃肠间质瘤、泌尿系统肿瘤、神经内分泌肿瘤、肝癌细胞癌、非小细胞肺癌、胃癌和胃食管交界性肿瘤		
LAG-3	Relatlimab/BMS-986016	Bristol-Myers Squibb	II/III期	胃癌、食管癌、肾细胞癌、结直肠癌、黑色素瘤、脊索瘤、实体瘤、成胶质细胞瘤、弥漫型大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤	
	Eftilagimod Alpha (IMP321)	Immutep	II期	黑色素瘤、乳腺癌、实体瘤、肾癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌	
	IBI110	信达生物	I期	晚期恶性肿瘤	
	LAG525	Novartis	II期	小细胞肺癌、胃癌、食管癌、去势抵抗性前列腺癌、软组织肉瘤、卵巢癌、弥漫型大B细胞淋巴瘤、三阴乳腺癌、晚期实体瘤、黑色素瘤	
PVRIG	COM701	Compugen	I期	晚期实体瘤	

续表2

类别	靶点	药物	开发公司	临床研究阶段	开发适应证
	VISTA	JNJ-61610588	Johnson & Johnson	I期	晚期实体瘤
		CA-170	Curis	I/II期	晚期实体瘤和淋巴瘤、前列腺癌
	TIM-3	TSR-022	Tesaro GSK	I/II期	晚期实体瘤、晚期肝癌
		MBG453	Novartis	I/II期	晚期实体瘤、急性髓性白血病或高风险骨髓增生异常综合征
		LY3321367	Eli Lilly	I期	晚期实体瘤
		WBP3425	智康弘义生物	I期	晚期结肠癌
		SHR-1702	恒瑞医药	I期	晚期恶性肿瘤
		BGB-A425	百济神州	I期	晚期实体瘤
		KL-A293	科伦博泰/安源医药	I期	晚期实体瘤
		LY3321367	Eli Lilly and Company	I期	晚期复发/难治性实体瘤
	B7-H3	Enoblituzumab (MGA271)	MacroGenics	I/II期	黑色素瘤、非小细胞肺癌、前列腺癌、头颈癌、尿路上皮癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤、肾母细胞瘤、横纹肌肉瘤、尤文肉瘤、促纤维增生型小圆细胞肿瘤
		¹³¹ I-8H9	Memorial Sloan Kettering Cancer Centre, Y-mAbs Therapeutics	I/II/III期	腹膜癌、神经母细胞瘤、中枢神经系统转移、软脑膜转移癌、脑和中枢神经系统转移、肉瘤
T细胞共刺激受体抗体	CD28	TGN1412 (TAB08)	TeGenero	I期	晚期实体瘤
	ICOS	GSK-3359609	GlaxoSmithKline	I期	晚期实体瘤、非小细胞肺癌
		JTX-2011	Jounce Therapeutics	I/II期	晚期实体瘤
		BMS-986226	Bristol-Myers Squibb	I/II期	晚期实体瘤
	CD27-CD70	Varlilumab	Celldex Therapeutics	I/II期	B细胞淋巴瘤、晚期实体瘤、晚期卵巢癌或乳腺癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤、选择性实体瘤或血液肿瘤、黑色素瘤
		SGN-CD19A	Seattle Genetics	I/II/III期	弥漫型大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤
		BMS-936561	Bristol-Myers Squibb	I期	肾细胞癌、非霍奇金淋巴瘤
		ARGX-110	argenx BVBA	I/II期	急性髓细胞白血病、高风险骨髓增生异常综合征、鼻咽癌、晚期恶性肿瘤
	GITR	MK-4166	Merck Sharp & Dohme Corp	I期	晚期实体瘤、胶质母细胞瘤
		INCAGN01876	Incyte Corporation	I/II期	晚期实体瘤、晚期转移性恶性肿瘤
		TRX518	Leap Therapeutics	I期	晚期实体瘤、黑色素瘤
		GWN323	Novartis	I期	晚期实体瘤和淋巴瘤
	OX40	MEDI6469	MedImmune LLC	I/II期	晚期实体瘤；侵袭性B细胞淋巴瘤；转移性直肠癌；转移性肺、肝、乳腺癌；晚期头颈鳞癌；转移性前列腺癌
		PF-04518600	Pfizer	I/II期	转移性肾癌、晚期实体瘤、急性髓细胞白血病、滤泡性淋巴瘤、三阴乳腺癌
		IBI-101	信达生物	I期	晚期恶性肿瘤
		INCAGN01949	Incyte Corporation	I/II期	晚期实体瘤
	4-1BB (CD137)	Urelumab	Bristol-Myers Squibb	I/II期	慢性淋巴细胞性白血病、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、结肠直肠癌、头颈癌、尿路上皮癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤
		Utomilumab	Pfizer	I/II/III期	口咽癌、大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、滤泡性淋巴瘤、急性髓细胞白血病、晚期实体瘤、结肠直肠癌
		LVGN6051	礼进生物	I期	肺癌、黑色素瘤、胃肠道癌及淋巴瘤

续表2

类别	靶点	药物	开发公司	临床研究阶段	开发适应证
双特异性抗体	PD-L1-TGFβ	M7824	Merck KGaA	I/II期	乳腺癌、呼吸道乳头状瘤、结直肠癌、胆道癌、非小细胞肺癌、人乳头瘤病毒相关恶性肿瘤、胰腺癌、实体瘤、前列腺癌
	TIM-3/PD-1	RO7121661	Roche	I期	晚期实体瘤
	LAG-3/PD-1	MGD013	MacroGenics/再鼎医药	I期	晚期肝细胞癌、晚期实体瘤、胃癌、胃食管交界性肿瘤、血液系统肿瘤
	PD-L1/4-1BB	ES101	科望生物	I期	实体瘤、恶性肿瘤
	PD-L1/CTLA-4	KN-046	康宁杰瑞生物科技	II期	胃癌、非小细胞肺癌、食管鳞癌、乳腺癌、实体瘤、淋巴瘤、胰腺癌
	CD3-CD123	Flotetuzumab	MacroGenics	II期	复发难治性CD123阳性血液肿瘤
	CD3-CEA	AMG 211 (MEDI-565)	Amgen	I期	胃肠道腺癌
NK细胞	TIGIT	Tiragolumab MTIG7192A/RG6058	Genentech Inc., Roche	I/II/III期	局晚期或晚期实体瘤、非小细胞肺癌
		BMS-986207	Bristol-Myers Squibb	I/II期	晚期实体瘤
		AB-154	Arcus Biosciences	I/II期	非小细胞肺癌
		IBI-939	信达	I期	晚期恶性肿瘤
		BGB-A1217	百济神州	I期	晚期实体瘤
		COM-902	Compugen	I期	恶性肿瘤
		EOS-448	iTeos	I/II期	实体瘤, 晚期癌症, 血液癌症
		MK-7684	Merck Sharp & Dohme Corp	I/II期	非小细胞肺癌
		Etigilimab OMP-313M32	OncoMed Pharmaceuticals	I期	局晚期或晚期实体瘤
	KIR	IPH2101	Innate Pharma	I/II期	多发性骨髓瘤、急性髓细胞白血病
		Lirilumab	Bristol-Myers Squibb	I/II期	膀胱癌、头颈部鳞癌、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤
		IPH4102	Innate Pharma	I期	皮肤T细胞淋巴瘤
	CD94/NKG2A	IPH2201	Innate Pharma	I/II期	妇科恶性肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病、口腔鳞状细胞癌、头颈鳞癌、血液恶性肿瘤、食管癌、实体瘤、非小细胞肺癌
巨噬细胞	CD47-SIRPα	Hu5F9-G4	Forty Seven	I/II期	实体瘤、结直肠癌、血液恶性肿瘤、卵巢癌、B细胞非霍奇金淋巴瘤
		CC-90002	Celgene	I期	急性髓细胞白血病、高风险骨髓增生异常综合征
		TTI-621	Trillium Therapeutics	I期	血液恶性肿瘤、实体瘤

续表2

类别	靶点	药物	开发公司	临床研究阶段	开发适应证
免疫调节剂	IDO	Epacadostat	Incyte Corporation	I/II/III期	结直肠癌、胃肠道间质瘤、尿路上皮癌、胰腺癌、晚期实体瘤、胸腺癌、膀胱癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、头颈鳞癌、急性髓细胞白血病、肾细胞癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、晚期实体瘤与血液肿瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、前列腺癌、骨髓增生异常综合征等
		Linrodostat (BMS 986205)	Bristol-Myers Squibb	I/II/III期	肝癌、黑色素瘤、膀胱癌、晚期实体瘤、非小细胞肺癌
		Indoximod	NewLink Genetics Corporation	I/II/III期	急性髓细胞白血病、前列腺癌、儿童进展性原发恶性脑肿瘤、胰腺癌、复发难治性实体瘤、黑色素瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤
		NKTR-214/ Bempegaldesleukin	Nektar Therapeutics	I/II期	局晚期或晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、肉瘤、黑色素瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌、前列腺癌
	A2aR	AZD4635	AstraZeneca	I/II期	实体瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌
		AB928	Arcus Bioscience	I/II期	实体瘤、胃食管癌或结直肠癌、乳腺癌或卵巢癌、非小细胞肺癌、非鳞非小细胞肺癌、直肠癌
	CD73	PBF-509	诺华	I/II期	非小细胞肺癌
		CPI-444	Corvus Pharmaceuticals与罗氏	I/II期	实体瘤、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤
		BMS-986179	BMS	I/II期	实体瘤
		MEDI9447 (Oleclumab)	MedImmune LLC	I/II期	实体瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、头颈癌、TNBC、前列腺癌、卵巢癌、Luminal B乳腺癌
		TJ004309 (TJD5)	天境生物	I/II期	实体瘤
		NZV930 (SRF373)	诺华和Surface Oncology	I期	实体瘤
	CD39	IPH5201	Innate Pharma	I期	实体瘤、淋巴瘤
		SRF617	Surface Oncology	I期	晚期实体瘤
CAR-T	BCMA	bb2121	Celgene	I/II/III期	多发性骨髓瘤
		bb21217	bluebird bio	I期	多发性骨髓瘤
	B7-H3	B7-H3 CAR-T cell therapy	浙江大学	II期	成胶质细胞瘤
TCR-T	PRAME	MDG1011	Medigene AG	I/II期	急性髓细胞性白血病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤
	NY-ESO	NY-ESO-1 TCR	Adaptimmune Therapeutics	I/II期	局晚期或晚期实体瘤、复发难治性骨髓瘤、非小细胞肺癌、肉瘤、NY-ESO-1阳性恶性肿瘤、卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌、黑色素瘤
癌症疫苗	个性化疫苗	(IVAC) Mutanome	BioNTech	I期	黑色素瘤、乳腺癌
		GEN-009	Genocea Biosciences	I/II期	皮肤黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈鳞癌、尿路上皮癌、肾细胞癌
		NEO-PV-01	Neon Therapeutics	I期	黑色素瘤、肺癌、膀胱癌
		GRT-C901/GRT-R902	Gritstone Oncology	I/II期	非小细胞肺癌、MSS结直肠癌、胃食管腺癌、尿路上皮癌
溶瘤病毒	—	Pexa-Vec	Sillajen	I/II/III期	肝细胞性肝癌、晚期实体瘤、结直肠癌、肾细胞癌、儿童难治性实体瘤、难治性实体瘤、黑色素瘤、晚期乳腺癌和晚期软组织肉瘤
		Reolysin	Oncolytics Blotech	I/II/III期	多发性骨髓瘤、胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、骨及软组织肉瘤肺转移、前列腺癌、非小细胞肺癌、胶质瘤、头颈肿瘤、膀胱肌肉侵袭性移行细胞癌、黑色素瘤、肺鳞状细胞癌、卵巢上皮癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、高级别复发难治性脑肿瘤复发难治性实体瘤
		CAVATAK	Viralytics	I/II期	晚期黑色素瘤、膀胱癌、头颈部肿瘤、非小细胞肺癌、葡萄膜黑色素瘤肝转移、实体瘤
		C-REV	Takara Bio Inc	I/II期	胰腺癌、黑色素瘤

参考文献

1. Xin Yu J, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(12): 899-900.
2. Du X, Tang F, Liu M, et al. A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 416-432.
3. Du X, Liu M, Su J, et al. Uncoupling therapeutic from immunotherapy-related adverse effects for safer and effective anti-CTLA-4 antibodies in CTLA4 humanized mice[J]. *Cell Res*, 2018, 28(4): 433-447.
4. Xin Yu J, Hodge JP, Oliva C, et al. Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 163-164.
5. Meng X, Liu X, Guo X, et al. FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells[J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 130-135.
6. Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105.
7. Mezzadra R, Sun C, Jae LT, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110.
8. Li C, Zhang N, Zhou J, et al. Peptide blocking of PD-1/PD-L1 interaction for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(2): 178-188.
9. Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, et al. Coinhibitory pathways in immunotherapy for cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34(1): 539-573.
10. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(8): 561-584.
11. Burugu S, Dancsok AR, Nielsen TO. Emerging targets in cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 39-52.
12. Wang J, Sanmamed MF, Datar I. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 334-347.e2.
13. Blando J, Sharma A, Higa MG, et al. Comparison of immune infiltrates in melanoma and pancreatic cancer highlights VISTA as a potential target in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1692-1697.
14. Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2187-2194.
15. Ni L, Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 52-65.
16. Whelan S, Ophir E, Kotturi MF, et al. PVRL1 and PVRL2 are induced in cancer and inhibit CD8 + T-cell function[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 257-268.
17. Mayes PA, Hance KW, Hoos A. The promise and challenges of immune agonist antibody development in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 509-527.
18. Ronchetti S, Zollo O, Bruscoli S, et al. GITR, a member of the TNF receptor superfamily, is costimulatory to mouse T lymphocyte subpopulations[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(3): 613-622.
19. Ravi R, Noonan KA, Pham V, et al. Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGF β enhance the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 741.
20. Strauss J, Heery C, Schlom J, et al. Phase I trial of M7824 (MSB0011359C), a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(6): 1287-1295.
21. Yuraszek T, Kasichayanula S, Benjamin J. Translation and clinical development of bispecific T-cell engaging antibodies for cancer treatment[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(5): 634-645.
22. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847.
23. Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 723-732.
24. Stojanovic A, Cerwenka A. Checkpoint inhibition: NK cells enter the scene[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 650-652.
25. Houssaini MS, Damou M, Ismaili N. Advances in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC): A new practice changing data from asco 2020 annual meeting[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2020, 25: 100239.
26. Navarro F, Llano M, Bellón T, et al. The ILT2(LIR1) and CD94/NKG2A NK cell receptors respectively recognize HLA-G1 and HLA-E molecules co-expressed on target cells[J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(1): 277-283.
27. Ries CH, Hoves S, Cannarile MA, et al. CSF-1/CSF-1R targeting agents in clinical development for cancer therapy[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 45-51.
28. Monestime S, Lazaridis D. Pexidartinib (TURALIO™): the first FDA-indicated systemic treatment for tenosynovial giant cell tumor[J]. *Drugs RD*, 2020, 20(3): 189-195.
29. Matlung HL, Szilagyik K, Barclay NA, et al. The CD47-SIRPalpha signaling axis as an innate immune checkpoint in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 145-164.
30. Oldenborg PA, Zheleznyak A, Fang YF, et al. Role of CD47 as a marker of self on red blood cells[J]. *Science*, 2000, 288(5473): 2051-2054.
31. Zhang X, Fan J, Ju D. Insights into CD47/SIRP α axis-targeting tumor immunotherapy[J]. *Antibody Therapeutics*, 2018, 1(2): 37-42.

32. Prendergast GC, Smith C, Thomas S, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(7): 721-735.
33. Munn DH, Mellor AL. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 193-207.
34. Woo SR, Fuertes MB, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 830-842.
35. Corrales L, Glickman LH, McWhirter SM, et al. Direct activation of STING in the tumor microenvironment leads to potent and systemic tumor regression and immunity[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(7): 1018-1030.
36. Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang J, et al. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity[J]. *Nature*, 2018, 564(7736): 439-443.
37. Vijayan D, Young A, Teng MWL, Smyth MJ. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(12): 709-724.
38. Charych DH, Hoch U, Langowski JL, et al. NKTR-214, an engineered cytokine with biased IL2 receptor binding, increased tumor exposure, and marked efficacy in mouse tumor models[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(3): 680-690.
39. Klein C, Waldhauer I, Nicolini V G, et al. Cergutuzumab amunaleukin (CEA-IL2v), a CEA-targeted IL-2 variant-based immunocytokine for combination cancer immunotherapy: overcoming limitations of aldesleukin and conventional IL-2-based immunocytokines[J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(3): e1277306.
40. Tang J, Hubbard-Lucey VM, Pearce L, et al. The global landscape of cancer cell therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 465-466.
41. Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies[J]. *Cell*, 2020, 181(1): 46-62.
42. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330.
43. Adachi K, Kano Y, Nagai T, et al. IL-7 and CCL19 expression in CAR-T cells improves immune cell infiltration and CAR-T cell survival in the tumor[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(4): 346-351.
44. Dai H, Wu Z, Jia H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 30.
45. Ping Y, Liu C, Zhang Y. T-cell receptor-engineered T cells for cancer treatment: current status and future directions[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(3): 254-266.
46. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365.
47. Maus MV, Linette GP, Stadtmauer EA, et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced TCR-engineered t cells against HLA-A1 restricted MAGE-A3 antigen[C]. Salt Lake City, Utah, USA: Meeting of the American-Society-of-Gene-and-Cell-Therapy, 2013.
48. Lin M, Luo H, Liang S, et al. Pembrolizumab plus allogeneic NK cells in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2560-2569.
49. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 545-553.
50. Sahin U, Türeci Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1355-1360.
51. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221.
52. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226.
53. Hilf N, Kuttruff-Coqui S, Frenzel K, et al. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 240-245.
54. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 234-239.
55. Dy GK, Lee K, Groman A, et al. Abstract CT088: Final results of the phase I study of nivolumab in combination with CIMAvax, an epidermal growth factor (EGF)-depleting immunotherapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): focus on biomarker analyses[C]. Atlanta: AACR Annual Meeting, 2019.
56. Twumasi-Boateng K, Pettigrew JL, Kwok YYE, et al. Oncolytic viruses as engineering platforms for combination immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(7): 419-432.
57. Bommareddy PK, Shettigar M, Kaufman H L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(8): 498-513.
58. Arwert EN, Milford EL, Rullan A, et al. STING and IRF3 in stromal fibroblasts enable sensing of genomic stress in cancer cells to undermine oncolytic viral therapy[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(7): 758-766.

本文引用：张思汗, 许斌. 肿瘤免疫治疗药物的开发现状及展望[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(10): 2447-2460. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.033

Cite this article as: ZHANG Sihan, XU Bin. Current status and prospects of tumor immunotherapy drugs development[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(10): 2447-2460. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.10.033