

消化道肿瘤免疫抑制性微环境研究进展*

李宇婷, 谭香玉, 黄柳娜, 马理想, 付利[△]

广东省区域免疫与疾病重点实验室 深圳大学国际肿瘤中心 深圳大学医学部基础医学院 药理学 (深圳 518060)

【摘要】 消化道肿瘤(gastrointestinal cancer, GI)是我国常见高发的恶性肿瘤,随着其发病率的日益升高和愈发年轻化的趋势,新的治疗技术也在不断发展和创新,其中免疫疗法正在引领消化道肿瘤治疗新时代。然而,免疫抑制性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的复杂性和多样性给消化道实体瘤的免疫治疗增添了重重阻碍。本综述以消化道实体肿瘤为切入点,回顾了影响其免疫抑制性微环境形成的主要因素,概述了靶向免疫抑制微环境治疗的策略,分析了各类免疫联合疗法的协同机制,总结了消化道恶性肿瘤患者免疫治疗的最新进展和未来方向,旨在为消化道实体瘤的免疫治疗提供新思路。

【关键词】 消化道肿瘤 免疫抑制性肿瘤微环境 免疫疗法 肿瘤治疗

Research Progress in Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Gastrointestinal Cancer LI Yu-ting, TAN Xiang-yu, HUANG Liu-na, MA Li-xiang, FU Li[△]. Guangdong Provincial Key Laboratory of Regional Immunity and Diseases, International Cancer Center of Shenzhen University, and Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China

[△] Corresponding author, E-mail: gracelfu@szu.edu.cn

【Abstract】 Gastrointestinal (GI) cancer, a common malignant tumor with a high incidence in China, is showing a trend of rising incidence and is afflicting increasingly younger patients. Meanwhile, there have been constant development and innovations in new therapeutic technologies, among which, immunotherapy is now leading in a new era in the treatment of GI cancer. However, the complexity and diversity of immunosuppressive tumor microenvironment (TME) bring many obstacles to the immunotherapy of solid tumors in the GI tract. In this paper, focusing on solid tumors in the GI tract, we reviewed the main factors affecting the formation of immunosuppressive TME, and summarized strategies for targeted immunosuppressive TME-based therapies. Moreover, we analyzed the synergistic mechanism of various combination immunotherapies and reported on the latest progress in and future direction of immunotherapy for GI cancer, intending to provide new perspectives for treating solid tumors in the GI tract with immunotherapy.

【Key words】 Gastrointestinal cancer Immunosuppressive tumor microenvironment Immunotherapy Anti-tumor therapy

消化道肿瘤(gastrointestinal cancer, GI)是消化道及附属消化器官的恶性肿瘤,包括食管癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌等^[1],约占全球癌症相关发病率和死亡率的50%以上^[2]。系统研究消化道肿瘤发生发展过程中的调控网络,开发新型治疗策略,将对提高消化道肿瘤患者生存率至关重要。

长期慢性炎性刺激是导致大多数消化道肿瘤发生的主要因素。肿瘤细胞与炎性微环境中免疫细胞及其产生的各类因子相互作用,进一步将炎性微环境改造成有利其发生发展的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)^[3]。TME是肿瘤细胞赖以生存和发展的复杂内环境网络。免疫抑制性肿瘤微环境是TME中起到抑制免疫功能的部分。肿瘤细胞与其所在TME相互依存促进,同时

又相互拮抗斗争^[4]。正常情况下,肿瘤微环境中免疫细胞能够及时识别并清除肿瘤细胞,但与此同时,肿瘤细胞也能够采取不同的策略,通过抑制人体免疫系统对肿瘤细胞的有效识别和杀伤,从而产生免疫逃逸和免疫耐受。既往也有研究表明,肿瘤进展不仅受肿瘤细胞的遗传和表观遗传调控,还受肿瘤免疫微环境元件的调控^[5]。在消化道肿瘤中,免疫抑制性肿瘤微环境由各种免疫抑制性细胞[调节性T细胞(Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞(TANs)、髓源性抑制细胞(MDSCs)等]、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)、细胞外基质(ECM)、脉管系统^[6]、各种抑制性细胞因子[白介素(IL)-10、-17,转化生长因子-β(TGF-β)等]、外泌体及各类免疫检查点分子[细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)及其配体(PDL1)和吡咯胺2,3-双加氧酶(IDO)]等组成^[7],成为肿瘤进展和结局的重要生物学特征和重要决定因素。

本文将重点关注消化道肿瘤免疫抑制性微环境的复

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81772957)、广东省组织器官区域免疫与疾病重点实验室项目(No. 2019B030301009)和深圳市工信局双链项目(No. 20180309100135860)资助

[△] 通信作者, E-mail: gracelfu@szu.edu.cn

杂性和多样性,以揭示新的治疗靶点,提高预测和指导临床免疫治疗响应的能力,为消化道实体瘤免疫治疗提供新的策略。

1 消化道实体瘤免疫抑制性微环境的形成

既往研究表明,较之于血液癌症,实体肿瘤内的肿瘤微环境是其重要特点之一。肿瘤一旦形成,肿瘤微环境中细胞和非细胞组分的相互作用会逐渐形成免疫抑制且促进肿瘤发生发展的微环境(图1)。近年来,越来越多的研究表明免疫抑制性微环境在消化道肿瘤进展中的关键作用^[8]。

1.1 T细胞活性的抑制及瘤内浸润屏障的形成

免疫抑制性肿瘤微环境具有动态变化特征。随着恶性肿瘤的不断进展,TME中激活型T细胞逐渐产生不可逆耗竭,这是部分肿瘤患者对免疫检查点阻断疗法不响应的的原因之一^[9]。T细胞从循环系统浸润到瘤灶受到TME多方面的调控,其中大部分间质细胞、CAFs、MDSCs、TAMs和新生血管等微环境组分,均参与了将T细胞驱逐出瘤灶边缘的作用^[4]。

最新研究发现,肝癌组织中MDSCs增多后可进一步

促进Tregs产生并耗竭激活型T细胞。在结直肠癌组织中,CAFs可以抑制NK细胞和效应T细胞的活性。另外,M2型TAMs,产生大量由TGF- β 和IL-10诱导的生长因子[EGF、TGF- β 和血管内皮细胞生长因子(VEGF)],抑制T细胞的杀伤功能。另有研究指出,Tregs通过CTLA4抑制CD80和CD86的共刺激信号分子,分泌抑制性细胞因子,并直接杀死效应T细胞。树突状细胞(DCs)亦可诱导Tregs并增加IL-10、IL-35和TGF- β 的分泌,进而激活Th17细胞,抑制有效T细胞的功能^[8]。

1.2 肿瘤细胞发出免疫抑制调控指令

免疫抑制性肿瘤微环境的形成与肿瘤的表型和基因型有着密切关系。肿瘤细胞通过癌基因突变、胞内信号通路改变等,将其生存环境改造为有利自身进展的形式,并建立促肿瘤和免疫抑制微环境以支持其生长并促进免疫逃逸^[9]。肿瘤微环境免疫抑制性细胞可以反过来通过各种信号途径直接或间接与肿瘤细胞互作对其进行调控^[10]。

既往研究报道,肝癌细胞分泌大量的趋化因子,如IL-10,通过ICOS和CD28信号诱导幼稚CD4⁺T细胞分化为ICOS⁺FOXP3⁺Tregs,食管癌患者的外周血和食管黏膜中、胃癌和结直肠癌中均发现癌细胞诱导浆细胞样树突

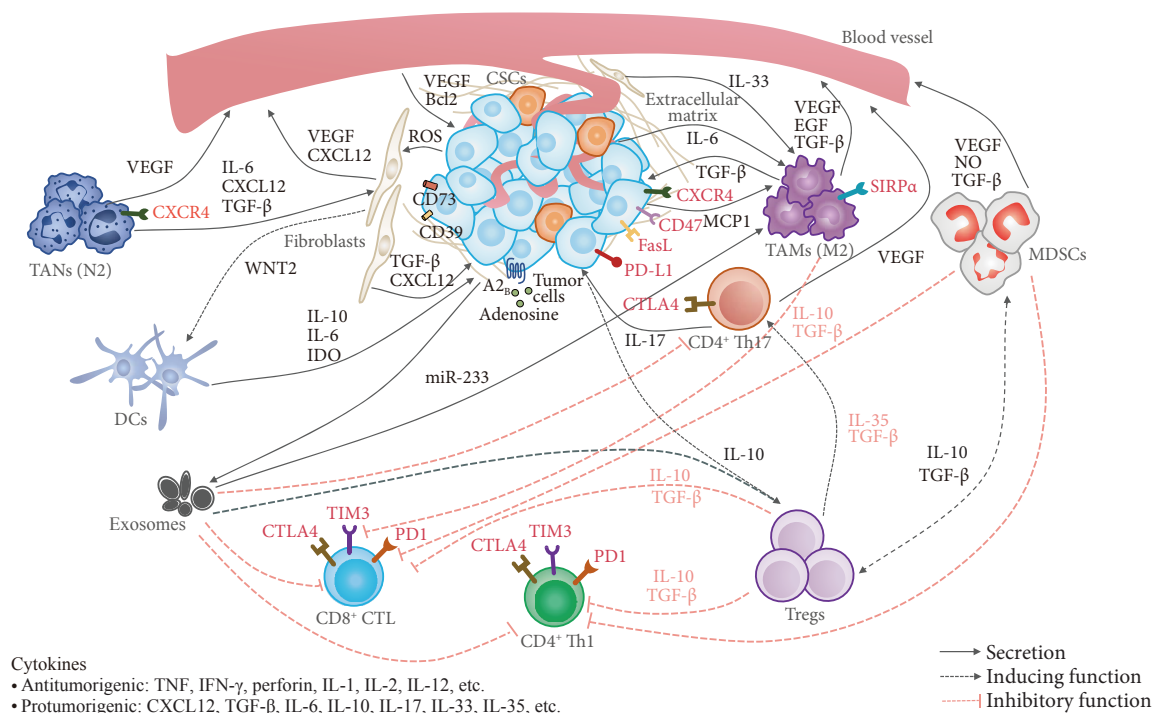


图1 消化道肿瘤免疫抑制性微环境的组成模式图

Fig 1 A schematic illustration of the immunosuppressive tumor microenvironment in gastrointestinal cancer

MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells; VEGF: Vascular endothelial growth factor; CTL: Cytotoxic T lymphocytes; Th1: Effector T helper 1 cells; Th17: Effector T helper 17 cells; Tregs: Regulatory T cells; DCs: Dendritic cells; TAMs: Tumor-associated macrophages; TANs: Tumour-associated neutrophils; CSCs: Cancer stem cells; CTLA4: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4; TIM3: T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3; PD1: Programmed cell death protein 1; IDO: Indoleamine 2,3-dioxygenase; IL: Interleukin; ROS: Reactive oxygen species; TGF- β : Transforming-growth factor- β ; CXCL12: C-X-C motif chemokine ligand 12; CXCR4: C-X-C motif chemokine receptor 4.

状细胞通过ICOS-ICOSL途径诱导Tregs扩增^[7]。肝星状细胞中p53的缺乏可导致TAMs极化为免疫抑制型的M2细胞^[9]。此外,消化道肿瘤细胞自身释放活性氧(ROS),使CAFs转换为有氧糖酵解,进而重塑ECM并发挥抑制免疫功能^[11]。另一方面,TAMs通过外泌体来源的miR-223调控胃癌细胞中PTEN-PI3K/Akt,并通过抑制F-box和WD重复结构域7促进其侵袭及阿霉素耐药^[12]。

1.3 CAFs重塑ECM阻碍免疫功能

作为免疫抑制性肿瘤微环境中的关键细胞组分,CAF具有不同的起源。其中与肿瘤细胞接触的正常成纤维细胞在转化为CAF的过程中即失去了抑制肿瘤细胞增殖能力,导致肿瘤细胞更容易逃避免疫抑制^[11]。

与炎症细胞一样,CAF会释放重塑ECM的蛋白酶,并部分通过ECM介导的T细胞捕获和CXC族趋化因子配体12(CXCL12)调节T细胞耗竭^[4]。CAF释放的IL-33将M2型TAMs募集到胰腺癌肿瘤微环境中,促进纤维化基质的形成。致密的纤维化基质被认为在恶性肿瘤中具有免疫抑制作用^[13]。细胞外基质成分过多压迫血管,在空间上阻碍T细胞浸润及其与肿瘤细胞的互作^[14]。胰腺导管腺癌具有丰富的促纤维增生性基质,胰腺星状细胞和癌症相关间充质干细胞所形成的CAF最多可占肿瘤体积的90%^[15]。此外,CAF分泌免疫抑制性炎性因子到肿瘤微环境,诱导肿瘤干细胞(CSCs)的形成。CSCs进一步促进免疫抑制性微环境的建立以逃避免疫系统对其的清除,从而导致肿瘤进展或复发^[16]。

1.4 肿瘤干细胞的抑制性免疫调节

CSCs是肿瘤细胞的一个小亚群,具有自我更新、分化、耐药等特性。既往研究表明,CSCs位于肿瘤细胞和CAF边缘的血管周围壁龛中,因此可逃避免疫监视和细胞凋亡,并维持其可塑性^[17],对肿瘤细胞承受环境压力和促进转移至关重要。

最新证据表明,CSCs通过EMT/ β -catenin/STAT3/PDL1信号轴增加了PDL1的表达,不仅有助于其逃避免疫,还促进了其干性特征。在肝癌干细胞中,IL-6募集STT3A以维持PDL1稳定性^[17]。在结直肠癌干细胞中,ARID3B/KDM4C轴亦会上调了PDL1的表达^[18]。

毫无疑问,CSCs利用肿瘤微环境进行免疫逃逸是维持CSCs自我更新的关键因素。CAF产生的TGF- β 诱导CSCs可塑性,刺激其去分化过程。肝癌细胞来源的CSCs可通过IL-6激活STAT3促进TAMs大量增殖,这又会进一步刺激细胞因子的产生,从而导致正反馈循环,有助于免疫抑制性微环境的维持和CSCs自我更新^[15]。此外,TAMs还可通过TGF- β 1诱导的EMT激活肝细胞癌中的

CSCs特性。另有研究发现,在结直肠癌患者的肿瘤标本中IL-17⁺ Tregs大量富集,同时亦促进了体外肿瘤起始细胞的发育^[16]。

1.5 脉管系统的异常扭曲助力构筑免疫抑制微环境

异常扭曲的肿瘤血管系统对免疫治疗构成了重大障碍,肿瘤微环境中的缺氧和低pH值促进了免疫抑制性微环境进一步的形成^[19]。

结直肠癌中M2型TAMs产生多种生长因子(EGF、TGF- β 和VEGF等),促进新生血管形成、肿瘤细胞增殖和侵袭^[6],以及耐受抗血管治疗^[16]。类似的,N2型TAMs被发现在早期即可分泌各种细胞因子,促进晚期肿瘤细胞的侵袭和转移。肥大细胞可通过产生肝素或释放溶菌酶来溶解周围的基质组织,进而促进内皮细胞的生长和血管生成。另外,MDSCs除自身可产生VEGF和FGF促进肿瘤血管生成^[20]外,还可分化为TAMs并分泌因子来补偿VEGF损失以支持血管生成^[21]。食管癌细胞分泌巨噬细胞趋化蛋白1(MCP1)也可招募TAMs,分泌促血管生成因子(如胸苷磷酸化酶)促进血管生成^[8]。据报道,特定的IL-17⁺ γ δ T细胞亚群可通过产生各种细胞因子作为调节性Th17/Tregs/Th2样细胞来诱导免疫抑制微环境并促进血管生成^[22]。Th17细胞还可以通过IL17诱导的VEGF产生促进结直肠癌中的肿瘤血管生成,从而加速结直肠癌的进展^[7]。

2 靶向消化道肿瘤免疫抑制微环境的治疗策略

作为近几十年来医学研究最重要的突破之一,免疫治疗正在改写临床肿瘤治疗模式,迄今已经发展出多种类型的免疫疗法,包括肿瘤细胞因子(白介素、干扰素和胸腺素)、肿瘤疫苗、细胞免疫和免疫检查点阻断剂等。随着肿瘤微环境作为实体瘤重要组成部分的发现,针对免疫抑制性肿瘤微环境的疗法也已经开始应用于临床^[9]。

消化道实体瘤复杂的细胞、细胞因子和趋化因子调控网络,在肿瘤发生发展的每一阶段都会影响其治疗效果。上文中,我们总结了影响消化道肿瘤免疫抑制微环境复杂网络形成的主要因素,本节将主要概括靶向消化道肿瘤免疫抑制微环境的治疗策略和机制。

2.1 抑制CAF来源的免疫负调控因子

整个实体瘤组织中,主要来源于驻留成纤维细胞的CAF多位于组织的边缘或浸润在肿瘤组织中,在肿瘤免疫调控方面具有重要作用。最新研究发现,在食管鳞癌和结直肠癌动物模型中,靶向抑制CAF分泌的WNT2可解除DCs胞内SOCS3对JAK2/STAT3的磷酸化抑制,恢复DCs正常分化及其介导的抗肿瘤免疫反应,进而显著增

强了PD1抗体的疗效^[23]。抑制结直肠癌CAFs中cMET和STAT3介导的补偿反馈,可增加AKT抑制剂疗效^[24]。ARB与PD1抗体联合使用,可以改变结直肠癌CAFs的免疫抑制特性,增强免疫疗法效果^[25]。此外,有研究显示胃癌CAFs特异性分泌IL-6,可通过旁分泌信号保护胃癌细胞,而采用抗IL-6受体的托珠单抗则可显著逆转CAFs介导的化疗耐受^[26]。

2.2 干预抑制型TAMs功能转归

TAMs的功能重编程被证明是由癌细胞、T细胞和B细胞所产生的刺激信号精密调控的过程^[27]。迄今为止,针对TAMs的几种主要治疗策略已应用于癌症和炎症疾病:减少TAMs的积累、直接消耗TAMs、诱导M1型巨噬细胞的极化和增强巨噬细胞介导的吞噬作用^[28]。

肿瘤细胞分泌的CCL2对于多种肿瘤类型(包括食管癌、结直肠癌、肝癌)中单核细胞和TAMs的募集和浸润至关重要。阻断CCL2/CCR2信号可以抑制炎症单核细胞的募集、TAMs的浸润和M2型极化,抑制恶性生长和转移,并提高肝癌小鼠模型的存活率^[29]。此外,研究发现CCL5/CCR5轴亦可募集TAMs并促进其M2样分化。采用CCR5拮抗剂Maraviroc,则可减少胃癌和晚期结直肠癌中单核细胞/巨噬细胞的浸润^[30-31]。此外,还发现CSF1和CSF1R的高表达与胃癌的不良预后相关,阻断CSF1/CSF1R信号可以阻止TAMs的转运^[32]。据报道,IL-6/STAT3通路的激活可通过改变巨噬细胞的M1/M2的极化来加速肝细胞癌的进展^[20]。因此,发现并干预参与TAMs功能重编程的因子,将有望发展新的消化道肿瘤治疗策略。

2.3 促进MDSCs的分化成熟

许多人类和小鼠肿瘤模型的造血功能显示有广泛破坏。这种破坏最突出地表现在以MDSCs为代表的一类具有抗炎作用和强效免疫抑制活性的未成熟骨髓细胞异质群体。靶向MDSCs主要通过促进它们分化为成熟的骨髓细胞(例如,DCs或巨噬细胞)来实现,进而抑制它们的发育、扩增和功能,并消耗其数量^[33]。

现已证明能够诱导MDSCs分化的药物包括维生素A和D、全反式维甲酸(ATRA)、IL-12、TLR9激动剂、紫杉烷类、 β -葡聚糖颗粒等。临床研究证实,贝伐单抗可减少G-MDSCs的数量,同时增加转移性结直肠癌患者中成熟循环DCs的数量^[34]。目前,靶向MDSCs上高度表达的PI3K γ 促进小鼠胰腺癌CTL功效的I期临床试验正在进行中^[35]。此外,在包含结直肠癌、胰腺癌和肝癌的一项临床试验中,DS-8273a(一种针对R2 TRAIL死亡受体的单抗)被证明可以选择性消耗MDSCs,但却不影响晚期实体瘤患者的成熟骨髓细胞和淋巴细胞^[20]。

2.4 阻断免疫检查点促进Tregs的消耗

Tregs上相对特异性的分子参与其消耗或功能调节,例如免疫检查点分子(CTLA4、GITR、LAG3、PD1和CCR4)和代谢物(PGE 2、色氨酸和腺苷),如图2,并已成功被抗体或小分子靶向。肿瘤免疫疗法的最新突破之一是抗CTLA4抗体(ipilimumab和tremelimumab)的临床应用^[36],这些抗体被证明可以诱导肿瘤消退并提高结直肠癌肝转移患者的生存率^[37]。此外,针对消化道肿瘤(包括结直肠癌、肝癌、胃癌和胃食管交界处癌)的临床试验表明,抗CTLA4抗体与抗PD1抗体(纳武单抗)的联合治疗比单独治疗更有益^[38]。令人鼓舞的是,Tregs表达的其他具有免疫抑制活性的分子,如TIGIT^[39]、LAG3^[40]和TIM3^[41],目前也已进入临床试验。

2.5 靶向肿瘤干细胞和免疫微环境之间的调控网络

肿瘤干细胞与免疫系统之间存在复杂调控关系。既往研究发现,胰腺癌细胞表面高度表达的CD47能通过与巨噬细胞信号调节蛋白- α (SIRP α)结合,阻止后者的吞噬作用以逃避免疫抑制,从而保护胰腺癌干细胞保持未分化并自我更新。进一步研究发现,抗CD47单抗不仅能够促使巨噬细胞吞噬胰腺癌干细胞,而且还能够直接诱导肿瘤(干)细胞的凋亡,且对非肿瘤细胞无影响。尽管靶向CD47作为单一治疗策略在体内无效,但其与化学疗法的联合使用,却能够保持肿瘤的长期消退。这些研究结果表明,靶向胰腺癌干细胞上的CD47改变了常驻TAMs的免疫抑制效应,抑制了胰腺癌干细胞的免疫逃逸功能,从而增强胰腺癌患者的免疫治疗效果^[42]。

此外,一项I期临床研究表明,应用自体嵌合抗原受体修饰的T细胞靶向上皮细胞来源的癌症干细胞高表达的CD133(CART-133),23名晚期肝癌、胰腺癌和结直肠癌患者体内CD133⁺细胞被有效消除,血红蛋白水平和血小板计数下降情况迅速自发恢复,且肿瘤生长得到了有效控制。因此,CD133或可成为一个有希望的肿瘤干细胞治疗靶点^[43]。

2.6 疏通脉管系统以恢复正常免疫微环境

2001年有研究者提出“血管正常化”假说,认为正确剂量的抗血管生成疗法不会使血管消失,而是通过重塑肿瘤血管的异常结构和功能来转归到正常状态。与此同时,这种血管正常化还可降低血管的通透性,防止肿瘤细胞和转移灶的内渗^[44]。

缺氧是CSCs治疗抗性的关键促进因素,因此肿瘤血管的正常化可能是降低CSCs治疗抗性的一种方式^[15]。现已发现在小鼠胰腺内分泌癌中,血管正常化能够促进T细胞的浸润^[4],改善血流和肿瘤灌注,减少缺氧,增强DCs和

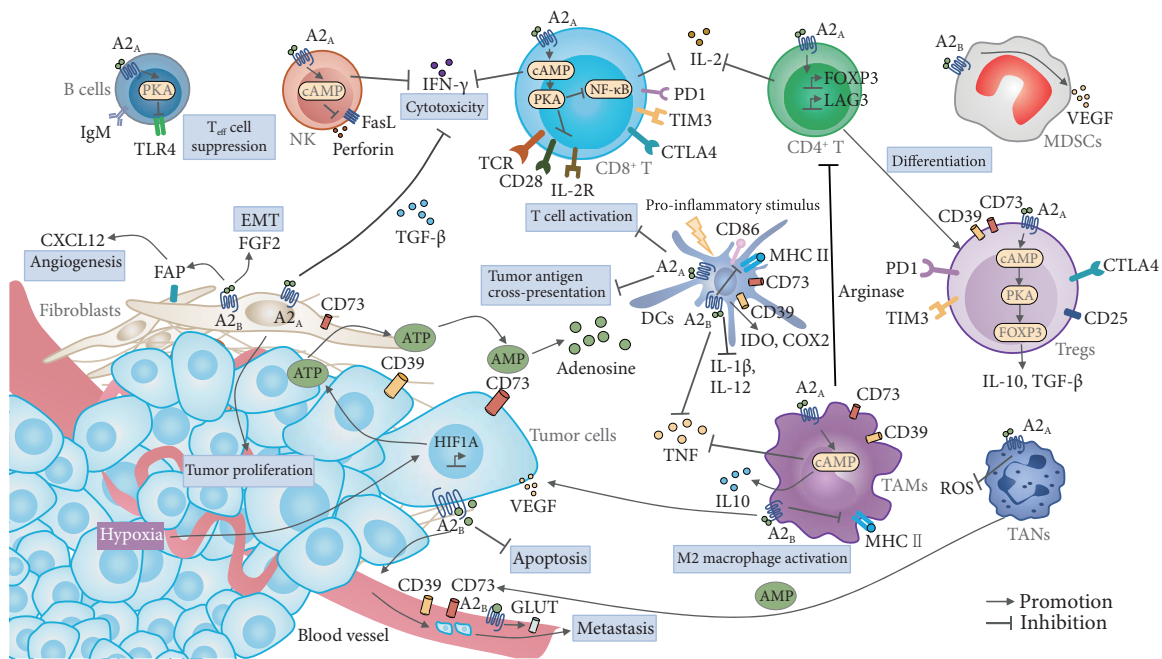


图 2 消化道肿瘤免疫抑制性微环境的腺苷通路图

Fig 2 Adenosinergic pathway in the immunosuppressive tumor microenvironment in gastrointestinal cancer

FOXP3: Forkhead box P3; LAG3: Lymphocyte activation gene 3; IFN- γ : Interferon- γ ; TNF: Tumour necrosis factor; TCR: T cell receptor; ATP: Adenosine triphosphate; PKA: Protein kinase A; cAMP: Cyclic AMP; HIF1A: Hypoxia-inducible factor 1A; NF- κ B: Nuclear factor- κ B; MHC II: Major histocompatibility complex class II; TLR4: Toll-like receptor 4.

M1型TAMs的抗原呈递, 并促进CD8⁺T细胞的活化和M2型TAMs向M1型的转化^[42]。此外, 使用氯沙坦能够有效改善胰腺癌患者肿瘤脉管系统的灌注和增强药物递送, 提高临床患者的总生存率。相似的研究中, 将氯沙坦应用到胰腺导管癌患者的化疗中, 大多数接受胰腺切除的患者, 肿瘤得到了局部控制^[45]。

2.7 免疫联合治疗助力消化道肿瘤患者长期生存

迄今为止, 单药免疫检查点抑制剂对大多数消化道实体瘤的治疗结果仍然不理想, 多检查点联合治疗已成为目前肿瘤治疗策略的主流。有临床试验表明, CD40单抗与纳武单抗相结合, 在未经治疗的转移性胰腺癌中显示出可控的安全性和有潜力的抗肿瘤活性^[45]。

免疫治疗联合靶向治疗在肝癌、结直肠癌等消化道肿瘤中也获得不错的疗效, 这类联合治疗方案以免疫检查点抑制剂联合血管生成抑制剂为主。肿瘤微环境中血管的渗透性通常较高、淋巴管较少, 使得免疫细胞很难进入肿瘤组织。而VEGF-VEGFR抑制剂等血管生成抑制剂能有效阻断血管生成因子的作用, 使肿瘤血管正常化, 促进免疫细胞的浸润, 这也是免疫治疗和抗血管治疗具有协同作用的原因之一^[46]。

免疫疗法与放射治疗相结合已成为多数肿瘤中的重要治疗方案。除了增加癌症的突变负担和异质性之外,

远隔效应还使放疗成为免疫治疗的关注焦点。其中, 肝癌的定向放疗方面已经取得了一些进展, 而直肠癌和食管癌还仅仅只是停留在常规放疗阶段, 因此, 探索其联合免疫疗法将会有着良好的前景^[41]。

此外, 对于消化道肿瘤, 在标准化疗(卡培他滨和奥沙利铂)的背景下, 一线联合曲妥珠单抗和派姆单抗已在食管癌、胃癌的 I 期和 II 期临床试验中进行测试, 响应效果甚佳^[47]。有研究报告指出, PD1抗体结合化疗在短时间内(1-2年)显示出比单一治疗更高的总生存率^[48]。

3 总结和展望

肿瘤免疫疗法从根本上丰富了我们的抗癌工具包。本文概述了通过靶向消化道实体肿瘤免疫抑制性微环境中的信号调节分子以抑制癌前免疫细胞(例如: TAMs、MDSCs、TANs、Th17、Tregs和Bregs细胞等), 或将它们的极化转化为抗肿瘤类型以抵抗免疫抑制作用(图3)。其中最大的难点是治疗中维持抑癌和促癌免疫系统的平衡。除上述目标外, 还有许多分子参与炎症和癌症的调节, 如肠道微生物群及其代谢物。此外, 在抗肿瘤过程中, 还应充分考虑肿瘤患者的不同炎症反应, 并采取个体化精准治疗策略。癌症治疗引起的炎症通常会使残留的癌细胞在随后的治疗过程中产生抵抗力, 从而促进癌症

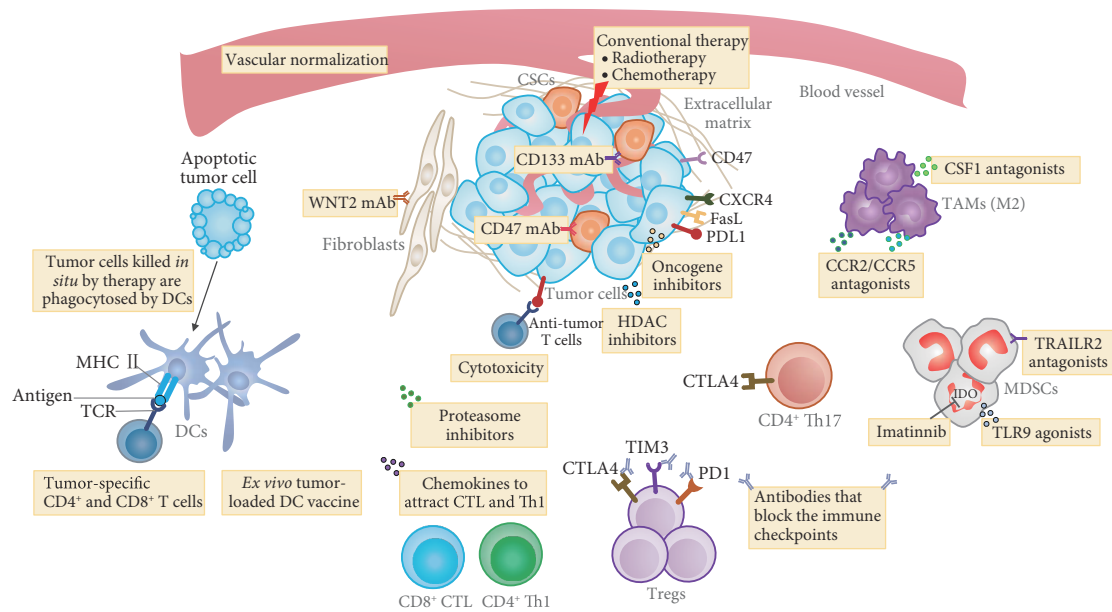


图 3 靶向消化道肿瘤免疫抑制微环境的治疗策略模式图

Fig 3 Immunosuppressive TME-based therapeutical strategies in gastrointestinal cancer

HDAC: Histone deacetylase; TRAILR2: TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2; TLR9: Toll like receptor 9.

进展。尽管在患者免疫抑制性肿瘤微环境中观察到了免疫组织的许多改变,但其中许多驱动特征的机制仍然未知。

因此,全面了解不同消化道肿瘤类型、患者群体信息和治疗后机体的免疫反应,不仅需要系统分析肿瘤免疫抑制性微环境,还需要详细了解其中宏观环境变化。在肿瘤发生和药物治疗过程中,消化道肿瘤细胞与其免疫抑制微环境之间错综复杂的相互作用仍有待进一步深入研究。揭示新的治疗靶点,不仅将为肿瘤免疫抑制微环境的组成、功能和动态变化特点提供前所未有的视角,而且还将对于未来成功靶向免疫系统的特定抑制成分,逆转肿瘤免疫抑制微环境介导的治疗抵抗,恢复有利于抗肿瘤免疫反应的微环境至关重要。

未来靶向消化道肿瘤免疫抑制微环境的精准治疗仍然充满希望,免疫疗法与其他疗法适当结合将在其中发挥越来越大的作用。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] SHALAPOUR S, KARIN M. Cruel to be kind: Epithelial, microbial, and immune cell interactions in gastrointestinal cancers. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 649–671.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [3] QUANTE M, VARGA J, WANG T C, *et al*. The gastrointestinal tumor microenvironment. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 63–78.
- [4] JOYCE J A, FEARON D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 2015, 348(6230): 74–80.
- [5] BARKER H E, PAGET J T, KHAN A A, *et al*. The tumour microenvironment after radiotherapy: Mechanisms of resistance and recurrence. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7): 409–425.
- [6] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [7] ZHANG Y, XU J, ZHANG N, *et al*. Targeting the tumour immune microenvironment for cancer therapy in human gastrointestinal malignancies. *Cancer Lett*, 2019, 458: 123–135.
- [8] DAVERN M, DONLON N E, POWER R, *et al*. The tumour immune microenvironment in oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 2021, 125(4): 479–494.
- [9] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, *et al*. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541–550.
- [10] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559–572.
- [11] OLLAURI-IBÁÑEZ C, AYUSO-ÍNIGO B, PERICACHO M. Hot and cold tumors: is endoglin (cd105) a potential target for vessel normalization? *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1552[2021-12-20]. <https://doi.org/10.3390/cancers13071552>.
- [12] GAO H, MA J, CHENG Y, *et al*. Exosomal transfer of macrophage-derived miR-223 confers doxorubicin resistance in gastric cancer. *Oncology*, 2021, 139(1): 1–10.

- Targets Ther*, 2020, 13: 12169–12179.
- [13] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, *et al*. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174–186.
- [14] BIFFI G, TUVESON D A. Diversity and biology of cancer-associated fibroblasts. *Physiol Rev*, 2021, 101: 147–176.
- [15] MORTEZAEI K. Enriched cancer stem cells, dense stroma, and cold immunity: Interrelated events in pancreatic cancer. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4): e22708[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1002/jbt.22708>.
- [16] ERIN N, GRAHOVAC J, BROZOVIC A, *et al*. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance. *Drug Resist Updat*, 2020, 53: 100715[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100715>.
- [17] LIN C C, LIAO T T, YANG M H. Immune adaptation of colorectal cancer stem cells and their interaction with the tumor microenvironment. *Front Oncol*, 2020, 10: 588542[2021-12-20]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.588542>.
- [18] LIAO T T, LIN C C, JIANG J K, *et al*. Harnessing stemness and PD-L1 expression by AT-rich interaction domain-containing protein 3B in colorectal cancer. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6095–6112.
- [19] HUI E, CHEUNG J, ZHU J, *et al*. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*, 2017, 355(6332): 1428–1433.
- [20] ZHAO H K, WU L, YAN G F, *et al*. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 263[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>.
- [21] RAHMA O E, HODI F S. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5449–5457.
- [22] FLEMING C, MORRISSEY S, CAI Y, *et al*. $\gamma\delta$ T cells: Unexpected regulators of cancer development and progression. *Trends Cancer*, 2017, 3(8): 561–570.
- [23] HUANG T X, TAN X Y, HUANG H S, *et al*. Targeting cancer-associated fibroblast-secreted WNT2 restores dendritic cell-mediated antitumor immunity. *Gut*, 2021: gutjnl-2020-322924[2021-12-20]. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322924>.
- [24] GONÇALVES-RIBEIRO S, DÍAZ-MAROTO N G, BERDIEL-ACER M, *et al*. Carcinoma-associated fibroblasts affect sensitivity to oxaliplatin and 5-FU in colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59766–59780.
- [25] NAKAMURA K, YAGUCHI T, OHMURA G, *et al*. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. *Cancer Sci*, 2018, 109(1): 54–64.
- [26] HAM I H, OH H J, JIN H, *et al*. Targeting interleukin-6 as a strategy to overcome stroma-induced resistance to chemotherapy in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 68[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0972-8>.
- [27] 赵昆, 时荣臣, 缪洪明. 肿瘤相关巨噬细胞的脂质代谢重编程. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(1): 45–49.
- [28] XIANG X N, WANG J G, LU D, *et al*. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00484-9>.
- [29] LI X, YAO W, YUAN Y, *et al*. Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2017, 66(1): 157–167.
- [30] ALDINUCCI D, CASAGRANDE N. Inhibition of the CCL5/CCR5 axis against the progression of gastric cancer. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1477[2021-12-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms19051477>.
- [31] SUAREZ-CARMONA M, CHAORENTONG P, KATHER J N, *et al*. CCR5 status and metastatic progression in colorectal cancer. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9): e1626193[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1626193>.
- [32] OKUGAWA Y, TOIYAMA Y, ICHIKAWA T, *et al*. Colony-stimulating factor-1 and colony-stimulating factor-1 receptor co-expression is associated with disease progression in gastric cancer. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 737–749.
- [33] HIAM-GALVEZ K J, ALLEN B M, SPITZER M H. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345–359.
- [34] LIMAGNE E, EUVRARD R, THIBAUDIN M, *et al*. Accumulation of mdsc and Th17 cells in patients with metastatic colorectal cancer predicts the efficacy of a folfox-bevacizumab drug treatment regimen. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5241–5252.
- [35] ZHANG X, SHEN L, LIU Q, *et al*. Inhibiting PI3 kinase- γ in both myeloid and plasma cells remodels the suppressive tumor microenvironment in desmoplastic tumors. *J Control Release*, 2019, 309: 173–180.
- [36] ZAPPASODI R, SERGANOVA I, COHEN I J, *et al*. CTLA-4 blockade drives loss of Treg stability in glycolysis-low tumours. *Nature*, 2021, 591(7851): 652–658.
- [37] KANIKARLA P, HAYMAKER C, PARRA E R, *et al*. Pilot clinical trial of perioperative durvalumab and tremelimumab in the treatment of resectable colorectal cancer liver metastases. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 3039–3049.
- [38] ZHANG L, SUN L, ZHOU Y, *et al*. Association of survival and immune-related adverse events with anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4 inhibitors, alone or their combination for the treatment of cancer: A systematic review and meta-analysis of 13 clinical trials. *Front Oncol*, 2021, 11: 575457[2021-12-20]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.575457>.
- [39] CHAUVIN J M, ZAROUB H M. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000957[2021-12-20]. <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>.
- [40] QI Y, CHEN L, LIU Q, *et al*. Research progress concerning dual blockade of lymphocyte-activation gene 3 and programmed death-1/programmed death-1 ligand-1 blockade in cancer immunotherapy: Preclinical and clinical evidence of this potentially more effective immunotherapy strategy. *Front Immunol*, 2021, 11: 563258[2021-12-20]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.563258>.
- [41] ABDUL-LATIF M, TOWNSEND K, DEARMAN C, *et al*. Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2020, 88: 102030[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102030>.
- [42] CIOFFI M, TRABULO S, HIDALGO M, *et al*. Inhibition of CD47

- effectively targets pancreatic cancer stem cells via dual mechanisms. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2325–2337.
- [43] WANG Y, CHEN M, WU Z, *et al.* CD133-directed CAR T cells for advanced metastasis malignancies: A phase I trial. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1440169[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1440169>.
- [44] LIU Z, ZHAO Q, ZHENG Z, *et al.* Vascular normalization in immunotherapy: a promising mechanisms combined with radiotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111607[2021-12-20]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111607>.
- [45] O'HARA M H, O'REILLY E M, ROSEMARIE M, *et al.* Abstract CT004: A Phase Ib study of CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M together with gemcitabine (Gem) and nab-paclitaxel (NP) with or without nivolumab (Nivo) in untreated metastatic ductal pancreatic adenocarcinoma (PDAC) patients. *Cancer Res*, 2019, 79(13 Suppl): CT004.
- [46] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, *et al.* Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 325–340.
- [47] CLARA J A, MONGE C, YANG Y, *et al.* Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells—A clinical update. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 204–232.
- [48] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092.
- (2021-09-20收稿, 2021-12-21修回)
编辑 汤 洁

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、临床指南、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号。如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家自然科学基金及其他部省级以上科研基金资助的来稿或具有较强创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <https://ykxb.scu.edu.cn/>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部