

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.001

· 专家论坛 ·

肿瘤微环境“冷热转换”：细胞电池（Tesla Cell）

刘颖婷¹, 韩为东², 蒋敬庭¹ (1. 苏州大学附属第三医院肿瘤生物诊疗中心 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心 细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003; 2. 中国人民解放军总医院 第一医学中心, 北京 100853)



蒋敬庭 博士、教授、博士生导师, 俄罗斯工程院外籍院士。现任苏州大学细胞治疗研究院院长、江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心主任, 江苏省医学重点学科(肿瘤治疗学)学科带头人。国务院政府特殊津贴专家, 江苏省有突出贡献中青年专家、江苏省最美科技工作者。长期致力于肿瘤生物治疗的临床与转化研究。兼任江苏省生物技术协会副理事长、中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会副主任委员、中国医药生物技术协会临床应用专业委员会副主任委员、江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员、江苏省研究型医院学会生物治疗学专业委员会主任委员等职。主持国家重点研发计划、国家科技支撑计划、海外合作项目、国家自然科学基金面上项目等18项省部级以上基金项目, 获科技成果奖励31项, 发表学术论文577篇, 其中SCI收录306篇, 获国家专利授权26项。医学领域H指数全球排名前1%; 连续多年入选肿瘤学领域中国高被引学者“全球前2%顶尖科学家”榜单。



韩为东 教授、博士生导师, 任中国人民解放军总医院生物治疗科主任。主要从事肿瘤治疗抵抗机制、肿瘤免疫治疗新技术研发及临床转化研究。入选国家百千万人才, 国务院政府特贴专家, 首都科技创新领军人才。获国家发明专利授权20余项。主编专著5部。以第一或通信作者身份在*J Clin Oncol*、*Cell Res*、*Blood*、*Nat Cancer*、*Clin Cancer Res*、*Nucleic Acids Res*、*J Natl Cancer Inst*、*Signal Transduct Target Ther*、*Nat Commun*、*J Hematol Oncol*、*Cell Mol Immunol*、*Leukemia*、*Lancet Haematol*、*J Clin Invest*、*Mol Cancer*、*J Exp Med*等学术期刊发表SCI论文293余篇, 累计影响因子超过1600, H指数61。2020—2023年连续4年被爱思唯尔评为临床医学领域中国高被引学者。2015年成立了中国研究型医院生物治疗学专业委员会并担任首届主任委员。

[摘要] 免疫疗法为肿瘤治疗提供了新手段。肿瘤患者自身微环境内免疫状态的“冷”与“热”是决定患者能否响应免疫治疗的关键因素。创新性地提出“细胞电池”促进肿瘤免疫微环境“冷热转换”的概念, 并从“冷肿瘤”和“热肿瘤”的概念, “冷肿瘤”和“热肿瘤”之间的转换策略, 以及“细胞电池”的种类和应用对目前肿瘤免疫治疗的研究现状和进展进行综述, 为肿瘤免疫治疗新疗法的构建提供坚实的理论基础。

[关键词] 细胞电池; 冷肿瘤; 热肿瘤; 肿瘤微环境; 免疫治疗

[中图分类号] R730.23; R730.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 12-1167-11

“Hot-cold switch” in tumor microenvironment: Tesla Cell

LIU Yingting¹, HAN Weidong², JIANG Jingting¹ (1. Tumor Biological Diagnosis and Treatment Center, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Tumor Immunotherapy Engineering and Technology Research Center, Cell Therapy Research Institute, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 2. Department of Bio-Therapeutic, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100036, China)

[Abstract] Immunotherapy has provided new approaches for tumor treatment. The immune status within the tumor microenvironment of cancer patients, characterized as "cold" or "hot", determines whether they will respond to immunotherapy. This article innovatively

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 32270955); 国家生物制药技术创新中心省级人才计划(No. NCTIB2024JS0101); 江苏省重点研发计划专项资金项目临床前沿技术(No. BE2022719); 江苏省医学重点学科(No. YXZDXK202236); 江苏省研究生科研与实践创新计划(No. KYCX23_3265); 常州市临床医学中心(No. CZZX202201); 南京医科大学常州医学中心重点项目(No. CMCM202401); 常州市卫生健康委员会重大科技项目(No. ZD202329); 常州西太湖细胞前沿技术发展基金会重点培育项目; 常州市卫健委“十四五”高层次人才培养计划

[作者简介] 刘颖婷(1990—), 女, 博士生, 助理研究员, 主要从事肿瘤生物免疫治疗及细胞和分子生物学研究。E-mail: liuyingting@suda.edu.cn

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

proposes the concept of "cell batteries (or Tesla Cell)" to promote the "cold-hot switch" of the tumor microenvironment. It reviews the current research status and progress in tumor immunotherapy, focusing on the concepts of "cold tumors" and "hot tumors," the conversion strategies between them, as well as the types and applications of "Tesla cell", aiming to provide a theoretical foundation for the development of new immunotherapeutic strategies for tumors.

[Key words] Tesla cell; cold tumor; hot tumor; tumor microenvironment (TME); immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(12): 1167-1177. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.12.001]

免疫治疗为肿瘤治疗提供了新手段,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)、CAR-T细胞和肿瘤疫苗的出现提升了患者的生存率。但并非所有肿瘤患者都能受益,这常取决于患者自身肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的组成情况^[1]。近年来,根据对免疫治疗的响应程度,一种新的肿瘤分类方法被提出,即响应免疫治疗的“热肿瘤”(responsible hot tumor)和不响应免疫治疗的“冷肿瘤”(non-responsible hot tumor),将“冷”转换为“热”是肿瘤免疫治疗的关键目标。本文提出“细胞电池(Tesla Cell)”的概念,希望能通过类似蓄电池充电的过程,使“冷肿瘤”转换为“热肿瘤”,提升肿瘤免疫治疗的效果。

1 细胞电池:“冷肿瘤”和“热肿瘤”的定义特征

“冷”、“热”肿瘤的概念在21世纪初提出,GALON等^[2]发现结直肠癌的免疫学数据(包括免疫细胞类型、密度和分布)比常规TNM分期(tumor node metastasis classification)更好地预测患者预后。随后,GALON等^[3]进一步提出了基于免疫系统的预测模型,引入“免疫评分(ImmuneScore)”机制,根据TME中淋巴细胞亚群(CD3⁺ T和CD8⁺ T细胞)在肿瘤核心及边缘的浸润情况,将免疫评分记为I0(细胞浸润密度低)到I4(细胞浸润密度高),并根据免疫评分系统将肿瘤划分为“热肿瘤”[免疫评分为I4,“T细胞发炎型”(T cell inflamed)]和“冷肿瘤”[免疫评分为I0~I3,“非T细胞发炎型”(T cell non-inflamed)]^[4-5]。随后,CHEN等^[6]根据TME内免疫细胞的空间分布,将肿瘤分为“免疫炎症型”、“免疫排斥型”和“免疫沙漠型”三种类型。在此基础上,GALON团队^[7]将肿瘤的免疫评分系统进一步丰富和细化,将肿瘤分为“冷肿瘤”、“免疫抑制型肿瘤”、“免疫排斥型肿瘤”和“热肿瘤”四种类型。这一基于免疫浸润标准的分类方式已逐步受到学界的认可,在结直肠癌等传统“冷肿瘤”中,其对预后的预测价值也被视为优于肿瘤病理分期、淋巴血管浸润、肿瘤分化和微卫星不稳定性状态等方式的预后价值^[8]。

除了T细胞浸润程度高低外,“冷肿瘤”和“热肿瘤”还有以下差别。“热肿瘤”通常存在高

密度的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL),且细胞毒性T细胞浸润更高,能高度响应ICI治疗,存在激活的免疫检查点分子包括(程序性死亡蛋白-1(PD-1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白受体3(TIM-3)和淋巴细胞活化基因3(LAG-3)等,程序性死亡蛋白-配体1(PD-L1)表达高,且存在基因组不稳定性 and 先期抗肿瘤免疫反应^[7]。相反,“冷肿瘤”肿瘤内部和边缘几乎不存在浸润T细胞,几乎不表达PD-L1,高增殖、低突变负荷、抗原提呈分子和新抗原低表达,对T细胞杀伤不敏感。介于“热肿瘤”和“冷肿瘤”之间的两个中等免疫评分的肿瘤类型,其区别主要在于:“免疫抑制型肿瘤”中虽有浸润的T细胞,但浸润程度较差,同时存在可溶性抑制分子(TGF- β 、IL-10等)、免疫抑制细胞(MDSC)和调节性T细胞(Treg细胞)及未激活的免疫检查点分子;而“免疫排斥型肿瘤”中,肿瘤内部无T细胞浸润或仅在边缘浸润,存在表观遗传失调和各类激活的致癌通路,脉管系统异常,呈现为低氧环境^[7](图1)。

2 细胞电池“充电”:从“冷肿瘤”到“热肿瘤”的转换

CHEN等^[9]提出了“肿瘤-免疫循环”概念,即肿瘤细胞受损释放肿瘤抗原,被抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)捕获提呈于T细胞,T细胞活化后循环到肿瘤组织,识别肿瘤细胞后高效浸润并杀伤肿瘤细胞,凋亡的肿瘤细胞继续释放肿瘤抗原,开始新的免疫循环。该循环的正常运作在整个肿瘤治疗的过程中非常重要,循环缺陷会导致T细胞浸润缺失或排斥,继而成为“冷肿瘤”。因此,细胞电池“充电”意味着肿瘤-免疫循环的恢复,将“冷肿瘤”转换为“热肿瘤”,是更好地进行免疫治疗的基础。基于恢复肿瘤-免疫循环的角度,细胞电池“充电”的“冷热转换”策略主要包括以下内容。

2.1 提高固有免疫系统对危险因素的感知

肿瘤-免疫循环始于固有免疫感应机制对肿瘤抗原的感知,随后由树突状细胞(DC)等APC呈递给T细胞,触发针对肿瘤的获得性免疫反应^[10]。肿瘤细胞内源性固有免疫感应成分的改变可将细胞转化的

信号传递给微环境,如环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)是负责 IFN 产生、DC 活化,激发 CD8⁺ T 细胞的关键胞质 DNA 传感器。虽然肿瘤细胞中含有高水平的胞质 DNA,但极少产生 I 型 IFN 分子,主要依赖胞质 DNA 传感器调节 DC 中 I 型 IFN 分子的产生,引发抗肿瘤作用^[11]。研究^[12]表明,肿瘤细胞中 cGAS 表达使其成为具有免疫原性的“热肿瘤”,衍生的 cGAMP 可转移到 DC 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated

macrophage, TAM),激活 STING 诱导 DC 中 IFN 产生,促进 CD8⁺ T 细胞浸润。cGAS 的缺乏和 cGAS-STING 的失活会导致固有免疫系统对肿瘤释放的危险信号失敏,促使肿瘤免疫逃逸。

细胞电池“充电”则通过使用 cGAMP 和 STING 激动剂提升固有免疫系统感知,促进肿瘤“冷热转换”,提升免疫治疗疗效。在结肠癌^[13]、皮肤癌^[14]和乳腺癌^[15]等肿瘤模型中使用 cGAMP 或 STING 激动剂,均可显著抑制肿瘤生长。



图 1 细胞电池——从“冷肿瘤”到“热肿瘤”

2.2 提高 APC 活化 T 细胞能力

DC 是激活效应 T 细胞的关键 APC,DC-T 细胞间相互作用是有效抗肿瘤免疫的关键。“冷肿瘤”形成的原因之一是 DC 活化受损导致 T 细胞启动失败,从而破坏了肿瘤-免疫循环^[16]。

DC 包括浆细胞样 DC (pDC) 亚群、CD11c⁺ DC 亚群和交叉呈递的 CD8α⁺ 或 CD103⁺ DC 细胞亚群。DC 发育或功能异常会导致 T 细胞运输受损,引发抗肿瘤反应缺陷。如转录因子 BATF3 决定 CD8α⁺ DC 发育,来源于 CD103⁺ DC 的趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 可将表达 CXCR3 的 CD8⁺ T 细胞募集到肿瘤。BATF3 缺失或 CD103⁺ DC 缺乏均会影响 T 细胞的有效浸润。MC38 荷瘤小鼠模型中发现,PD-1 单抗治疗的抗肿瘤效果在 CXCR3 敲除的小鼠中被消除,强调了 CXCL9/CXCR3 信号轴对 ICI 治疗中 CD8⁺ T 细胞应答的重要性^[17]。也有研究^[18]显示,PD-1 单抗介导的抗肿瘤免疫应答所需的 DC-T 细胞串扰也涉及 IFN-γ 和 IL-12 的作用,DC 自身不结合 PD-1,但在感应到邻近 T 细胞释放的 IFN-γ 时产生 IL-12,进一步刺激 T 细胞抗肿瘤免疫,

再次证明,恢复 TME 中的 DC-T 细胞串扰,提高 APC 活化 T 细胞能力是细胞“充电”的重要策略。

2.3 代谢重编程

低氧微环境中,T 细胞依赖糖酵解支持细胞增殖和效应^[19]。肿瘤的典型特征之一是高速摄取葡萄糖参与活性糖酵解,以支持生物合成^[20],这种现象被称为“沃伯格效应 (Warberg effect)”^[21]。在这个过程中,葡萄糖被快速消耗,乳酸丰度增加,对浸润 T 细胞施加代谢应激,抑制其糖酵解能力和 IFN-γ 产生,导致局部免疫抑制和 ICI 抗性。除此之外,TME 中的肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 和 TAM,也可通过“反向沃伯格效应”,促进乳酸积累^[22]。因此,TME 中各类细胞之间的代谢竞争也成为肿瘤浸润 T 细胞功能表现的重要决定因素。

针对 TME 中的代谢异常,细胞电池可通过代谢重编程提高抗肿瘤免疫效应。TME 中积累的乳酸可损害单核细胞向 DC 分化,抑制抗原递呈和 T 细胞活化,而抑制乳酸产生,恢复微环境中正常 pH 则可逆转这

一过程。如通过抑制乳酸脱氢酶A(LDH-A)靶向肿瘤和基质细胞中的葡萄糖代谢和乳酸产生,可促进T细胞浸润和肿瘤“冷热转换”^[23]。用碳酸氢钠中和肿瘤酸度结合ICI或过继细胞疗法可有效促进T细胞浸润,改善抗肿瘤反应^[24]。除葡萄糖外,TME中代谢竞争还包括氨基酸和脂肪酸。如肿瘤中高胆固醇酯化率抑制T细胞受体聚集和免疫突触的形成,而胆固醇酯化关键酶酯酰辅酶A:胆固醇酰基转移酶1(acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferases 1, ACAT1)的抑制剂可促进CD8⁺ T细胞增殖,提升抗肿瘤效应。抑制调节胆固醇代谢的关键蛋白前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)能上调肿瘤细胞表面的MHC-I类分子水平,增加效应T细胞浸润,协同PD-1抗体抑制肿瘤生长^[25]。这些研究表明,通过靶向肿瘤和免疫细胞代谢之间的相互作用,减少TME中T细胞的代谢应激也是细胞电池“充电”的一种重要策略。

2.4 表观修饰和免疫调节因子实现TME“冷热转换”

表观遗传修饰指细胞表型的可遗传变化,包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA(miRNA, circRNA, lncRNA)等共价修饰协同调节染色质结构和基因表达。表观遗传修饰可参与肿瘤-免疫循环的多个步骤,包括肿瘤抗原提呈、T细胞的运输与浸润,调节致癌和抑癌途径,调控免疫细胞激活、分化和功能。

肿瘤免疫逃逸的策略中,肿瘤细胞会通过对抗原提呈中关键组分、细胞因子或趋化因子表观遗传沉默下调其免疫敏感性。而细胞电池实施表观遗传调节药物的治疗则能通过恢复抗原提呈机制、抑制免疫抑制细胞功能,从而将“冷肿瘤”转换为“热肿瘤”,增加免疫治疗敏感性。如DNA甲基转移酶抑制剂可降低肿瘤中MDSC丰度,提高ICI或过继细胞治疗背景下的免疫治疗疗效。通过表观遗传抑制剂抑制zeste增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)介导的DNA甲基化可恢复Th1细胞的CXCL9和CXCL10分泌,促进T细胞募集和浸润,延缓肿瘤生长^[26]。H3K27组蛋白去甲基化酶赖氨酸脱甲基酶6B(lysine demethylase 6B, Kdm6b)的表达可恢复耗竭T细胞的抗肿瘤作用^[27]。

3 细胞电池的种类和应用

现有的肿瘤中,被归类为“热肿瘤”的相对较少,主要包括黑色素瘤^[28]、非小细胞肺癌(NSCLC)^[29]、

肾癌^[30]、头颈部鳞状细胞癌^[31]和具有高度微卫星不稳定性遗传特征的肿瘤^[32],但即便是这些“热肿瘤”患者,也只有部分能从免疫治疗中获益。临床证据^[33]表明,在接受治疗之前,患者自身存在的抗肿瘤免疫反应水平对免疫治疗的疗效起重要作用,如ICI能释放机体已有的免疫反应来杀伤肿瘤(如“热肿瘤”),但对没有预先存在免疫反应或反应很小的机体,免疫检查点抑制剂的疗效极差(如“冷肿瘤”和“免疫抑制/免疫排斥型肿瘤”)。因此,对不同类型的肿瘤,细胞电池的种类和应用也不同。

3.1 热肿瘤

3.1.1 ICI组合疗法

由于“热肿瘤”中已有大量T细胞浸润,但大多功能失常,表达各类免疫检查点分子(PD-1、CTLA-4、TIM-3、LAG-3等)。因此,细胞电池常用多样ICI的组合,阻断肿瘤细胞利用各类免疫检查点分子抑制T细胞活性介导的免疫逃逸。如临床上使用双重ICI疗法,将抗PD-1和抗CTLA-4联用,能在黑色素瘤^[34]、NSCLC^[35]和肾癌^[36]中获得更好的疗效。除CTLA-4以外,其他靶向T细胞的共抑制受体包括LAG-3、TIM-3、TIGIT以及共刺激受体如TNF受体超家族成员(TNF receptor superfamily member, TNFRSF)4、7、9、4-1BB和糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)的药物也可与PD-1抗体联合应用,增强T细胞扩增和效应功能,使更多“热肿瘤”患者获益。

3.1.2 调控微生物种群生态

胃肠道作为全身最大的免疫器官,常在微生物种群的环境中维持免疫稳态^[37]。研究^[38]表明,部分患者肿瘤免疫治疗的疗效与肠道微生物组相关。如在ICI治疗的黑色素瘤中发现,不同患者的反应与不同肠道微生物群动力学相关,来源于毛螺菌科(Lachnospiraceae)鞭毛蛋白相关基因的MHC I限制性肽可作为肿瘤相关抗原的结构同源物,提高CD8⁺ T的抗肿瘤效应^[39]。代谢组学分析发现,肠道微生物群中的真杆菌属能调节NSCLC患者的胆汁酸代谢,增强ICI疗效^[40]。幽门螺杆菌感染也被证明与黑色素瘤、肺癌和胃癌ICI治疗的预后相关^[41]。小鼠模型中证实,微生物代谢产物脱氨基酪氨酸(desaminotyrosine, DAT)可促进抗PD-1或抗CTLA-4疗效,克服ICI耐药,延缓肿瘤生长^[42]。这些发现强调了微生物在肿瘤免疫中的治疗潜力,通过筛选有益的微生物组及代谢产物,调节种群生态,通过饮食锻炼调节宿主系统自身的微生物种群丰度比,可赋

能细胞电池“充电”,提高肿瘤免疫治疗疗效。

3.2 免疫抑制型肿瘤和免疫排斥型肿瘤

对“免疫抑制型肿瘤”和“免疫排斥型肿瘤”,存在部分T细胞介导的免疫反应,但T细胞无法浸润到肿瘤内部;肿瘤中存在广泛的免疫抑制微环境,免疫抑制分子和局部抑制性免疫细胞阻止了有效的T细胞免疫反应。为了实现这两种类型肿瘤的“冷热转换”,细胞电池可以进行T细胞运输、改善屏障和局部调控等。

3.2.1 T细胞运输调控剂

T细胞被排除在肿瘤边缘可能在于缺乏募集T细胞的信号,如基因突变或表观遗传变异会抑制CXCL9、CXCL10等趋化因子的表达、通过表观遗传调控剂提升趋化因子表达,阻断致癌通路或恢复抑癌通路功能,可募集更多的T细胞进入肿瘤内,从而实现“免疫排斥型肿瘤”向“热肿瘤”的转换,提升肿瘤免疫治疗效果。这一策略已在前列腺癌^[43]、肝癌^[44]、胰腺癌^[45]、乳腺癌^[46]等肿瘤中报道。

3.2.2 破除物理和生化屏障

T细胞难以进入肿瘤内的另一种可能在于肿瘤自身组织结构异常,包括异常的血管网络、细胞外基质分布和低氧微环境等,造成了一定的物理和生化屏障。细胞电池可通过针对HIF转录因子家族等调控并改善低氧的微环境^[47],通过应用抗血管生成药物和疗法重塑肿瘤周围血管的正常化^[48],通过靶向肿瘤中异常表达的细胞外基质蛋白及其作用通路^[49]打破肿瘤自身的理化屏障,从而实现肿瘤的“冷热转换”,提升肿瘤免疫治疗作用。

3.2.3 克服可溶性免疫抑制因子

在“免疫抑制型肿瘤”中,存在广泛的免疫抑制环境,包括众多可溶性免疫抑制因子,如TGF- β 、IL-10、PGE2等。TGF- β 和IL-10的功能主要包括阻碍DC分化、迁移和抗原提呈,抑制T细胞和自然杀伤(NK)细胞活性,促进Treg细胞的分化和功能,影响T细胞代谢,抑制抗肿瘤活性^[50]。前列腺素PGE2主要通过结合其受体激活下游通路,抑制肿瘤浸润T细胞的扩增和效应分化,改变微环境中的细胞因子谱,诱导Th2细胞产生IL-10,抑制Th1细胞产生IL-12和IFN- γ 等,帮助肿瘤免疫逃逸^[51]。细胞电池可通过TGF- β 中和抗体、工程融合蛋白、IL-10小分子抑制剂、PGE2抑制剂等,促使“免疫抑制型肿瘤”的

“冷热转换”。

3.2.4 调控局部抑制性免疫细胞

免疫抑制微环境中除免疫抑制因子以外,还包括Treg细胞、MDSC和TAM等局部抑制性免疫细胞分泌免疫抑制因子,促进肿瘤血管生成和调控TME中的代谢状态,抑制肿瘤浸润的CD8⁺T细胞活性。针对这些抑制性免疫细胞,细胞电池可通过特定抗体或药物进行靶向消除,实现“冷热转换”。如通过靶向在免疫抑制性细胞及肿瘤细胞上差异高表达的CD73分子,可显著降低肿瘤中Treg细胞、MDSC、M2细胞浸润,提升CD8⁺T细胞比例^[52]。也可通过使用针对IL-10、TGF- β 等免疫抑制因子的阻断剂,或特定药物耗尽和抑制免疫抑制细胞功能,以及通过基因工程改造免疫抑制细胞,增强抗肿瘤免疫疗效^[53]。

3.3 冷肿瘤

3.3.1 ICI与化疗/放疗/热消融技术疗法的联合

免疫评分最低的“冷肿瘤”是最难治疗的肿瘤类型,由于瘤内及边缘几乎没有T细胞浸润,肿瘤抗原提呈差,几乎不表达PD-L1,对T细胞杀伤敏感度极低。因此,细胞电池需要从多方面着手对其进行“冷热转换”,各种可与ICI相结合的联合疗法应运而生。

化疗药物治疗常诱导全身免疫抑制(表现为骨髓抑制或淋巴细胞耗竭),根除特定的免疫细胞重建和更新免疫系统。如环磷酰胺、吉西他滨、铂类和紫杉烷类药物可增强肿瘤细胞的抗原性,通过释放DAMP和激发凋亡通路提高免疫佐剂效应;蒽环类药物、米托蒽醌和奥沙利铂可通过与DNA复制修复机制相互作用触发免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)和抗原特异性反应;基因毒性药物可导致肿瘤出现更多基因突变,产生新抗原表位,增强免疫原性,促进肿瘤“冷热转换”^[54]。多项临床研究^[55-57]表明,化疗和ICI联用可显著提高预后疗效。

放疗通过电离辐射破坏肿瘤细胞,触发免疫原性死亡,释放大量DAMP,被DC呈递给CD8⁺T细胞,激活免疫系统。与化疗一样,也可诱导免疫细胞清除和重建免疫系统,促进免疫检查点上调和免疫原性细胞因子的激发。某些情况下,放疗还表现出“远端效应”,即超出放射范围的自发肿瘤消退,这归因于放疗能增强肿瘤细胞的抗原提呈,增加CD8⁺T细胞的产生和向远端运输的抗

肿瘤效果。这些免疫调节作用,为放疗联合ICI实现“冷热转换”提供了基础。目前放疗联合ICI也已被发现可提升多种“冷肿瘤”的免疫治疗疗效。如在胶质母细胞瘤中,放疗和抗体PD-1、TIM-3联用可使TME中CD8⁺ T浸润增加、Treg细胞减少,增强抗肿瘤效应^[58]。

热消融技术主要通过高温(如射频消融、微波消融、高强度聚焦超声消融)或低温(冷冻消融)破坏肿瘤组织^[59],不仅可有效控制局部肿瘤,也能激活机体的抗肿瘤免疫反应。如热消融治疗后,局部肿瘤组织坏死可引发炎症和危险信号(如热激蛋白)释放,促进坏死肿瘤内部和附近DC的募集活化,清除Treg细胞,解除局部TME的免疫抑制状态。联合ICI、应用免疫佐剂等免疫治疗手段时能显著提升“冷肿瘤”的治疗效果,提高肿瘤局部控制率,降低转移和复发风险^[60]。

3.3.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒是天然或基因工程改造的病毒,能选择性地感染肿瘤细胞并进行复制,导致肿瘤细胞裂解^[61]。除其自身的抗肿瘤活性外,这些病毒在诱发肿瘤细胞死亡时释放的肿瘤相关抗原和DAMP还能激活DC和NK细胞,促进T细胞活化浸润,引发抗肿瘤免疫应答^[62]。基因工程改造后的溶瘤病毒可被设计为具有更强的免疫原性和抗肿瘤活性,从而增强其突破TME中理化屏障的能力,逆转免疫抑制状态^[63]。以改造后的溶瘤病毒为抓手的细胞电池目前已在软脑膜转移瘤^[64]、胰腺癌^[62]等多种“冷肿瘤”中实施研究。

3.3.3 肿瘤疫苗和细胞疗法

肿瘤疫苗通过引入肿瘤特异性抗原,激活患者自身免疫系统,增强对肿瘤的识别和清除,提高免疫系统对肿瘤的特异性反应。细胞疗法如CAR-T细胞和CAR-NK细胞疗法,可通过改造患者免疫细胞,使其更有效地识别和杀死肿瘤细胞。CAR-T细胞对治疗血液系统肿瘤疗效显著,但在实体瘤中收效甚微,尤其是在“冷肿瘤”中。近期研究^[65]发现,通过疫苗增强CAR-T细胞的反应,如在小鼠模型中注射CAR-T细胞后再注射携带CAR-T靶向相同抗原的肿瘤疫苗,可促进CAR-T细胞产生更多的IFN- γ ,帮助T细胞克服肿瘤免疫抑制环境,促进DC细胞募集和抗原摄取,提升对胶质母细胞瘤的疗效。这种“肿瘤疫苗 + CAR-T细胞”的细胞电池能更好地实现肿瘤的“冷热转换”,提升免疫治疗疗效。

此外,CAR-T细胞与ICI的联合也可成为细胞电池的一种。CAR-T细胞能识别肿瘤细胞表面的靶标直接激活,无需抗原加工和提呈^[60]。这种可以绕过人类MHC限制的能力,加上增强的肿瘤特异性免疫反应,使其能更有效地靶向“冷肿瘤”,但由于CAR-T细胞活性仍受到TME中免疫检查点的免疫抑制,因此通过联合CAR-T细胞和ICI及其相关的共刺激分子CD28、OX40和4-1BB等激动剂可增强T细胞的抗肿瘤活性,提升免疫治疗疗效^[67-68]。

3.3.4 新型纳米疗法

新兴交叉学科的发展使许多新型材料被开发用于生物医学领域。纳米材料的理化性质决定了其更好的生物相容性、肿瘤蓄积性和实时反馈性。结合纳米平台的光热疗法^[69]、光动力疗法^[70]、声动力疗法和化学动力疗法^[71],不仅可以弥补肿瘤传统治疗模式的缺陷和局限性,还可提高相应的治疗效果和特异性。纳米技术在改善药物递送、增强免疫原性细胞死亡及调节TME方面显示出巨大潜力^[72]。研究如何利用纳米粒子来提高“冷肿瘤”对免疫治疗的敏感性,是细胞电池的一个新兴的研究方向。

使用功能化纳米颗粒靶向肿瘤细胞和改变TME,可传递免疫激活剂或阻断免疫抑制信号,促进抗肿瘤免疫细胞的浸润和活化^[72]。纳米颗粒也可促进细胞焦亡^[73],引发炎症作用,促进“冷肿瘤”微环境转化为免疫原性的“热肿瘤”微环境,增强免疫治疗疗效。近期还发现纳米技术引导的氢气治疗可以缓解“冷肿瘤”微环境中CAF的免疫抑制表型,重塑肿瘤基质微环境,刺激全身抗肿瘤免疫,促进“冷热转换”^[74]。表1总结了细胞电池的种类和应用。

4 结 语

不同患者的肿瘤具有不同的免疫表型。因此,个性化免疫治疗是肿瘤治疗的重要手段。由于冷肿瘤的微环境复杂,单一治疗策略疗效欠佳,通过不同类型的细胞电池开发基于患者特定肿瘤特征的个体化治疗策略,实施多靶点协同作用的治疗策略,系统性地改善免疫抑制微环境,才能提高最终的免疫治疗效果。目前对于细胞电池转换“冷”“热”肿瘤的研究大多仍处于基础研究阶段,部分进入临床应用研究阶段,尤其是涉及多种不同治疗手段的组合使用。未来如何将基础研究成果转化为临床应用,仍需要克服包括药物递送、剂量控制、时机顺序、生物安全性和有效性评估等多方面的挑战。

表1 细胞电池的种类和应用

免疫类型	主要特征	转换策略	临床应用及研究
热肿瘤	T细胞耗竭及ICI耐受	ICI组合疗法	抗PD-1和抗CTLA-4联用增强黑色素瘤、肾癌、NSCLC的抗肿瘤疗效 ^[75] ; 抗PD-1和抗LAG-3联用治疗黑色素瘤后CD8 ⁺ T细胞毒性增强 ^[76-77] ; 抗PD-1和抗4-1BB激动剂联合增强活化CD8 ⁺ T细胞的募集和增殖 ^[78]
	微生物失调	微生物种群生态调节	微生物代谢产物DAT促进抗PD-1/抗CTLA-4疗效,克服ICI耐药 ^[42] ; 具核梭杆菌在抗PD-L1治疗结肠癌中激活STING,增加IFN-γ ⁺ CD8 ⁺ T比例,增强治疗敏感性 ^[79]
免疫抑制型肿瘤	可溶性抑制递质	TGF-β、IL-10因子调节	TGF-β与抗PD-L1联合提升肺腺癌对免疫疗法的抗性 ^[80]
	免疫抑制细胞	Treg细胞、MDSC调控	靶向CD73分子显著降低瘤内免疫抑制性细胞浸润,提高CD8 ⁺ T细胞比例 ^[52]
	免疫检查点未激活及ICI耐受	ICI组合疗法	抗PD-1和抗OX40联用降低胰腺癌中Treg细胞和耗竭性T细胞比例,增加CD8 ⁺ T,延长小鼠生存时间 ^[81]
免疫排斥型肿瘤	T细胞募集失调	T细胞运输调节	CXCL9、CXCL10和CXCL11可促进T细胞募集,增强抗肿瘤免疫 ^[82] ; CXCL16可招募NK和T细胞,抑制肿瘤生长转移 ^[83]
	理化屏障	破除屏障分子	胰腺癌中抑制YAP1活性可调节细胞外基质相关CAF表型,诱导CD8 ⁺ T细胞浸润活化 ^[84]
	致癌途径异常激活	致癌途径调节	抑制WNT/β-catenin信号可增强PD-1疗法在高TMB肺癌中的作用 ^[85] ; MAPK通路抑制剂联合抗PD-1/PD-L1可促进TAM的促炎性极化,增强CD8 ⁺ T增殖和细胞毒性,抑制黑色素瘤、结直肠癌和胰腺癌的肿瘤生长 ^[86]
	代谢失调	表观遗传重编程	组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂可增强赖氨酸残基的乙酰化修饰水平,诱导肿瘤细胞死亡和免疫原性增强,促进TAM的M1样极化 ^[87]
	脉管异常	血管生成调节	阻断VEGF信号转导或与抗ANG2联用,可促进DC成熟和效应T细胞活化,减少Treg细胞和MDSC比例 ^[88]
	低氧环境	低氧调节	靶向缺氧诱导因子1α(HIF-1α)可提升CCL2和CCL5表达,驱动细胞毒性CD8 ⁺ T和NK细胞浸润 ^[89]
	固有免疫系统感知异常、T细胞活化启动失调、低抗原佐剂	ICI + 化疗 ICI + 放疗 ICI + 热消融	环磷酰胺、铂类和紫杉烷类等化疗药物可增强肿瘤细胞抗原性,蒽环类、奥沙利铂等可触发免疫原性细胞死亡,基因毒性药物可诱发新抗原表位,增强ICI疗效 ^[54] 放疗通过电离辐射破坏肿瘤细胞,诱导免疫原性死亡,促进DC成熟和抗原提呈 ^[90] 射频消融(RFA)联合抗PD-1或CCR2拮抗剂可增强肿瘤中T细胞介导的免疫应答,抑制MDSC和TAM积累 ^[91] ; 高强度聚焦超声(HIFU)消融可诱导肿瘤细胞ICD,促进损伤相关分子模式(DAMP)产生,增加功能性CD8 ⁺ T和GZMB表达,提升M1/M2细胞比率,提升ICI敏感性 ^[92]
冷肿瘤		溶瘤病毒	头颈鳞状细胞癌小鼠模型中,溶瘤病毒表达TGF-β抑制剂,抑制肿瘤生长 ^[93] ; 胰腺癌小鼠模型中,共表达松弛素、IL-12和GM-CSF的溶瘤腺病毒与抗PD-1联合可促进ECM的降解和免疫抑制环境的改善,增强活化T细胞浸润 ^[94]
		肿瘤疫苗 + 细胞疗法	工程化益生菌疫苗可激活免疫系统,增加肿瘤和淋巴结中的DC和CD8 ⁺ T细胞以及IFN-γ和TNF-α ^[95] ; 体内疫苗增强CAR-T细胞可触发内源性免疫系统,促进DC募集和抗原摄取 ^[65]
		纳米联合疗法	纳米丝素蛋白水凝胶原位疫苗结合STING激动剂和PD-1抗体,可增强DC和CD8 ⁺ T活化 ^[96] ; “原位纳米疫苗”诱导的光热/化学动力的协同治疗,可释放DAMP,促进DC成熟和T细胞浸润,抑制MDSC,逆转免疫抑制微环境 ^[97]

[参考文献]

immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 807-821. DOI:10.1038/s41423-020-0488-6.

[1] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer

[2] GALON J, COSTES A, SANCHEZ-CABO F, *et al.* Type, density,

- and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960-1964. DOI:10.1126/science.1129139.
- [3] GALON J, FRIDMAN W H, PAGÈS F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1883-1886. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4806.
 - [4] GALON J, MLECNİK B, BINDEA G, *et al.* Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours[J]. *J Pathol*, 2014, 232(2): 199-209. DOI:10.1002/path.4287.
 - [5] WARGO J A, REDDY S M, REUBEN A, *et al.* Monitoring immune responses in the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 41: 23-31. DOI:10.1016/j.coi.2016.05.006.
 - [6] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330. DOI:10.1038/nature21349.
 - [7] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218. DOI:10.1038/s41573-018-0007-y.
 - [8] PAGÈS F, MLECNİK B, MARLIOT F, *et al.* International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128-2139. DOI:10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
 - [9] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
 - [10] ZAGORULYA M, DUONG E, SPRANGER S. Impact of anatomic site on antigen-presenting cells in cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001204[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020244/>. DOI:10.1136/jitc-2020-001204.
 - [11] TIAN Z Y, ZENG Y, PENG Y R, *et al.* Cancer immunotherapy strategies that target the cGAS-STING pathway[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 996663[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36353640/>. DOI:10.3389/fimmu.2022.996663.
 - [12] HUANG M Q, CHA Z C, LIU R, *et al.* Enhancing immunotherapy outcomes by targeted remodeling of the tumor microenvironment via combined cGAS-STING pathway strategies[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1399926[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38817608/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1399926.
 - [13] LUO Y, LIANG G, ZHANG Q, *et al.* The role of cGAS-STING signaling pathway in colorectal cancer immunotherapy: Mechanism and progress[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 3): 113447 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39515043/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113447.
 - [14] MAHIN J, XU X Z, LI L, *et al.* cGAS/STING in skin melanoma: from molecular mechanisms to therapeutics[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 553[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39558334/>. DOI:10.1186/s12964-024-01860-y.
 - [15] MA Y R, BAI B F, LIU D, *et al.* Targeting the stimulator of interferon genes (STING) in breast cancer[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1199152[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37448962/>. DOI:10.3389/fphar.2023.1199152.
 - [16] LI X R, LI Y W, TUERXUN H, *et al.* Firing up "cold" tumors: ferroptosis causes immune activation by improving T cell infiltration [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117298[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117298>. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117298.
 - [17] CHOW M T, OZGA A J, SERVIS R L, *et al.* Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy[J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1498-1512. DOI:10.1016/j.immuni.2019.04.010.
 - [18] GARRIS C S, ARLAUCKAS S P, KOHLER R H, *et al.* Successful anti-PD-1 cancer immunotherapy requires t cell-dendritic cell crosstalk involving the cytokines IFN- γ and IL-12[J]. *Immunity*, 2018, 49 (6): 1148-1161. DOI:10.1016/j.immuni.2018.09.024
 - [19] ZHANG L J, ROMERO P. Metabolic control of CD8⁺ T cell fate decisions and antitumor immunity[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24 (1): 30-48. DOI:10.1016/j.molmed.2017.11.005.
 - [20] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
 - [21] FENDT S M. 100 years of the Warburg effect: a cancer metabolism endeavor[J]. *Cell*, 2024, 187(15): 3824-3828. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.026.
 - [22] SISK A P J, SINGER K, EVERT K, *et al.* The immunological Warburg effect: Can a metabolic-tumor-stroma score (MeTS) guide cancer immunotherapy? [J]. *Immunol Rev*, 2020, 295(1): 187-202. DOI:10.1111/imr.12846.
 - [23] XIE H, HANAI J I, REN J G, *et al.* Targeting lactate dehydrogenase —a inhibits tumorigenesis and tumor progression in mouse models of lung cancer and impacts tumor-initiating cells[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 795-809. DOI:10.1016/j.cmet.2014.03.003.
 - [24] LACROIX R, ROZEMAN E A, KREUTZ M, *et al.* Targeting tumor-associated acidity in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(9): 1331-1348. DOI: 10.1007/s00262-018-2195-z.
 - [25] SEIDAH N G, PRAT A. The multifaceted biology of PCSK9[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(3): 558-582. DOI:10.1210/endrev/bnab035.
 - [26] PENG D, KRYCZEK I, NAGARSHETH N, *et al.* Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nature*, 2015, 527 (7577): 249-253. DOI: 10.1038/nature15520.
 - [27] FORD B R, VIGNALI P D A, RITTENHOUSE N L, *et al.* Tumor microenvironmental signals reshape chromatin landscapes to limit the functional potential of exhausted T cells[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7 (74): eabj9123[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35930654/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abj9123.
 - [28] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
 - [29] SUAY G, GARCIA-CANÁVERAS J C, APARISI F, *et al.* Immune checkpoint inhibitors as first-line treatment for brain metastases in stage IV NSCLC patients without driver mutations[J/OL]. *Cancer Lett*, 2024, 606: 217317[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39489211/>. DOI:10.1016/j.canlet.2024.217317.
 - [30] BARRAGAN-CARRILLO R, SAAD E, SALIBY R M, *et al.* First and second-line treatments in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2025, 87(2): 143-154. DOI:10.1016/j.eururo.2024.10.019.
 - [31] SADEGHIRAD H, MONKMAN J, TAN C W, *et al.* Spatial dynamics of tertiary lymphoid aggregates in head and neck cancer: insights into

- immunotherapy response[J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 677[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39049036/>. DOI:10.1186/s12967-024-05409-y.
- [32] WILBUR H C, LE D T, AGARWAL P. Immunotherapy of MSI cancer: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(8): 1438-1447. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-21-1935.
- [33] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27 (4): 450-461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [34] TANG B X, CHEN Y, JIANG Y, *et al.* Toripalimab in combination with HBM4003, an anti-CTLA-4 heavy chain-only antibody, in advanced melanoma and other solid tumors: an open-label phase I trial[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(10): e009662[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39366752/>. DOI:10.1136/jitc-2024-009662.
- [35] CHENG W S, KANG K, ZHAO A L, *et al.* Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 54[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39068460/>. DOI:10.1186/s13045-024-01581-2.
- [36] CHOUERI T K, KLUGER H, GEORGE S, *et al.* FRACTION-RCC: nivolumab plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma after progression on immuno-oncology therapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(11): e005780[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36328377/>. DOI:10.1136/jitc-2022-005780.
- [37] ZUNDLER S, GÜNTHER C, KREMER A E, *et al.* Gut immune cell trafficking: inter-organ communication and immune-mediated inflammation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(1): 50-64. DOI:10.1038/s41575-022-00663-1.
- [38] ZHOU C B, ZHOU Y L, FANG J Y. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7 (7): 647-660. DOI:10.1016/j.trecan.2021.01.010.
- [39] MACANDOG A D G, CATOZZI C, CAPONE M, *et al.* Longitudinal analysis of the gut microbiota during anti-PD-1 therapy reveals stable microbial features of response in melanoma patients[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(11): 2004-2018. DOI:10.1016/j.chom.2024.10.006.
- [40] LEE S H, KIM S, LEE J, *et al.* Comprehensive metabolomic analysis identifies key biomarkers and modulators of immunotherapy response in NSCLC patients[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2024, 77: 101159[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39405736/>. DOI:10.1016/j.drug.2024.101159.
- [41] MAGAHIS P T, MARON S B, COWZER D, *et al.* Impact of *Helicobacter pylori* infection status on outcomes among patients with advanced gastric cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(10): e007699 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37899129/>. DOI: 10.1136/jitc-2023-007699.
- [42] JOACHIM L, GÖTTERT S, SAX A, *et al.* The microbial metabolite desaminotyrosine enhances T-cell priming and cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *EBioMedicine*, 2023, 97: 104834[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37865045/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104834.
- [43] ZHANG K, LIU K Y, HU B X, *et al.* Iron-loaded cancer-associated fibroblasts induce immunosuppression in prostate cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9050[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39426954/>. DOI:10.1038/s41467-024-53233-1.
- [44] DU Y Y, WU S S, XI S Y, *et al.* ASH1L in hepatoma cells and hepatic stellate cells promotes fibrosis-associated hepatocellular carcinoma by modulating tumor-associated macrophages[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(45): e2404756[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39377228/>. DOI:10.1002/adv.202404756.
- [45] CHIBAYA L, MURPHY K C, DEMARCO K D, *et al.* EZH2 inhibition remodels the inflammatory senescence-associated secretory phenotype to potentiate pancreatic cancer immune surveillance[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(6): 872-892. DOI:10.1038/s43018-023-00553-8.
- [46] LEE K M, LIN C C, SERVETTO A, *et al.* Epigenetic repression of STING by MYC promotes immune evasion and resistance to immune checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2022, 10(7): 829-843. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-21-0826.
- [47] MORTEZAEE K, MAJIDPOOR J, KHARAZINEJAD E. The impact of hypoxia on tumor-mediated bypassing anti-PD- (L)1 therapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114646[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37011483/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114646.
- [48] NI J J, ZHANG Z Z, GE M J, *et al.* Immune-based combination therapy to convert immunologically cold tumors into hot tumors: an update and new insights[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(2): 288-307. DOI:10.1038/s41401-022-00953-z.
- [49] O'CONNELL B C, HUBBARD C, ZIZLSPERGER N, *et al.* Eganalisib combined with immune checkpoint inhibitor therapy and chemotherapy in frontline metastatic triple-negative breast cancer triggers macrophage reprogramming, immune activation and extracellular matrix reorganization in the tumor microenvironment[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009160[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39214650/>. DOI:10.1136/jitc-2024-009160.
- [50] MIRLEKAR B. Tumor promoting roles of IL-10, TGF- β , IL-4, and IL-35: its implications in cancer immunotherapy[J/OL]. *SAGE Open Med*, 2022, 10: 20503121211069012[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35096390/>. DOI:10.1177/20503121211069012.
- [51] SANTISO A, HEINEMANN A, KARGL J. Prostaglandin E2 in the tumor microenvironment, a convoluted affair mediated by EP receptors 2 and 4[J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(3): 388-413. DOI: 10.1124/pharmrev.123.000901.
- [52] XUE G, WANG Z Y, ZHENG N B, *et al.* Elimination of acquired resistance to PD-1 blockade *via* the concurrent depletion of tumour cells and immunosuppressive cells[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5 (11): 1306-1319. DOI:10.1038/s41551-021-00799-6.
- [53] KUMAGAI S, ITAHASHI K, NISHIKAWA H. Regulatory T cell-mediated immunosuppression orchestrated by cancer: towards an immuno-genomic paradigm for precision medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(5): 337-353. DOI:10.1038/s41571-024-00870-6.
- [54] GALLUZZI L, BUQUÉ A, KEPP O, *et al.* Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(6): 690-714. DOI:10.1016/j.ccell.2015.10.012.
- [55] GANDHI L, RODRÍGUEZ-ABREU D, GADGEEL S, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (22): 2078-2092. DOI:10.1056/NEJMoa1801005.
- [56] HORN L, MANSFIELD A S, SZCZĘSNA A, *et al.* First-line

- atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (23): 2220-2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064
- [57] VANMEERBEEK I, SPROOTEN J, DE RUYSSCHER D, *et al*. Trial watch: chemotherapy-induced immunogenic cell death in immunoncology[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9 (1): 1703449. DOI:10.1080/2162402x.2019.1703449.
- [58] KIM J E, PATEL M A, MANGRAVITI A, *et al*. Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 124-136. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1535.
- [59] SLOVAK R, LUDWIG J M, GETTINGER S N, *et al*. Immunothermal ablations - boosting the anticancer immune response[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 78[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037259/>. DOI:10.1186/s40425-017-0284-8.
- [60] HE N N, JIANG J T. Contribution of immune cells in synergistic anti-tumor effect of ablation and immunotherapy[J/OL]. *Transl Oncol*, 2024, 40: 101859[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38070356/>. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101859.
- [61] BARTLETT D L, LIU Z Q, SATHAIAH M, *et al*. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines[J/OL]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 103 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24020520/>. DOI: 10.1186/1476-4598-12-103.
- [62] THOIDINGJAM S, BHATNAGAR A R, SRIRAMULU S, *et al*. Optimizing pancreatic cancer therapy: the promise of immune stimulatory oncolytic viruses[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9912[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39337402/>. DOI:10.3390/ijms25189912.
- [63] LIN D N, SHEN Y N, LIANG T B. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 156[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37041165/>. DOI:10.1038/s41392-023-01407-6.
- [64] ZHAO J L, LIN B L, LUO C, *et al*. Challenges and strategies toward oncolytic virotherapy for leptomeningeal metastasis[J/OL]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1000[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39501324/>. DOI:10.1186/s12967-024-05794-4.
- [65] MA L Y, HOSTETLER A, MORGAN D M, *et al*. Vaccine-boosted CAR T crosstalk with host immunity to reject tumors with antigen heterogeneity[J]. *Cell*, 2023, 186(15): 3148-3165. DOI: 10.1016/j.cell.2023.06.002.
- [66] MIRZAEI H R, RODRIGUEZ A, SHEPPHARD J, *et al*. Chimeric antigen receptors T cell therapy in solid tumor: challenges and clinical applications[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1850[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29312333/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01850.
- [67] JO Y, SIM H I, YUN B, *et al*. Revisiting T-cell adhesion molecules as potential targets for cancer immunotherapy: CD226 and CD2[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(10): 2113-2126. DOI:10.1038/s12276-024-01317-9.
- [68] SATAPATHY B P, SHEORAN P, YADAV R, *et al*. The synergistic immunotherapeutic impact of engineered CAR-T cells with PD-1 blockade in lymphomas and solid tumors: a systematic review[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1389971[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38799440/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1389971.
- [69] THIRUPATHI J, VIJAYAN V, PARK I K, *et al*. Enhancing cancer immunotherapy with photodynamic therapy and nanoparticle: making tumor microenvironment hotter to make immunotherapeutic work better[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1375767[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38646546/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1375767.
- [70] WEI J P, LI J C, SUN D, *et al*. A novel theranostic nanoplatfrom based on Pd@Pt-PEG-Ce6 for enhanced photodynamic therapy by modulating tumor hypoxia microenvironment[J/OL]. *Adv Funct Materials*, 2018, 28(17): 1706310[2024-11-10]. <https://doi.org/10.1002/adfm.201706310>. DOI:10.1002/adfm.201706310.
- [71] GAO X J, BAO K, ZHANG Y Q, *et al*. The synergistic effects of multidrug-loaded nanocarriers improve tumor microenvironment responsive chemo-sonodynamic therapy of hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33(29): 2215014[2024-11-10]. <http://dx.doi.org/10.1002/adfm.202215014>. DOI:10.1002/adfm.202215014.
- [72] PARK S H, EUN R, HEO J, *et al*. Nanoengineered drug delivery in cancer immunotherapy for overcoming immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(7): 2015-2031. DOI:10.1007/s13346-022-01282-8.
- [73] ZHANG Z, ZHOU Y J, ZHAO S S, *et al*. Nanomedicine-enabled/ augmented cell pyroptosis for efficient tumor nanotherapy[J/OL]. *Adv Sci*, 2022, 9(35): e2203583[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266982/>. DOI:10.1002/advs.202203583.
- [74] MENG X Y, LIU Z L, DENG L, *et al*. Hydrogen therapy reverses cancer-associated fibroblasts phenotypes and remodels stromal microenvironment to stimulate systematic anti-tumor immunity[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(28): e2401269[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38757665/>. DOI:10.1002/advs.202401269.
- [75] WU K J, YI M, QIN S, *et al*. The efficacy and safety of combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors: a meta-analysis[J/OL]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 26[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673481/>. DOI:10.1186/s40164-019-0150-0.
- [76] CILLO A R, CARDELLO C, SHAN F, *et al*. Blockade of LAG-3 and PD-1 leads to co-expression of cytotoxic and exhaustion gene modules in CD8⁺ T cells to promote antitumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4373-4388. DOI:10.1016/j.cell.2024.06.036.
- [77] ANDREWS L P, BUTLER S C, CUI J, *et al*. LAG-3 and PD-1 synergize on CD8⁺ T cells to drive T cell exhaustion and hinder autocrine IFN- γ -dependent anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187 (16): 4355-4372. DOI:10.1016/j.cell.2024.07.016.
- [78] BARBOY O, BERCOVICH A, LI H J, *et al*. Modeling T cell temporal response to cancer immunotherapy rationalizes development of combinatorial treatment protocols[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(5): 742-759. DOI:10.1038/s43018-024-00734-z.
- [79] GAO Y H, BI D X, XIE R T, *et al*. *Fusobacterium nucleatum* enhances the efficacy of PD-L1 blockade in colorectal cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 398[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34795206/>. DOI:10.1038/s41392-021-00795-x.
- [80] YE F, CAI Z H, WANG B Y, *et al*. TGF β antagonizes IFN- γ -mediated adaptive immune evasion via activation of the AKT-Smad3-SHP1 axis in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83 (13): 2262-2277. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-22-3009.
- [81] MA Y, LI J, WANG H M, *et al*. Combination of PD-1 inhibitor and OX40 agonist induces tumor rejection and immune memory in mouse models of pancreatic cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (1): 306-319. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.018.

- [82] ZHOU C J, GAO Y, DING P L, *et al.* The role of CXCL family members in different diseases[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2023, 9 (1): 212[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37393391/>. DOI:10.1038/s41420-023-01524-9.
- [83] DI PILATO M, KFURI-RUBENS R, PRUESSMANN J N, *et al.* CXCR6 positions cytotoxic T cells to receive critical survival signals in the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4512-4530. DOI:10.1016/j.cell.2021.07.015.
- [84] SONG H T, LU T, HAN D H, *et al.* YAP1 inhibition induces phenotype switching of cancer-associated fibroblasts to tumor suppressive in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(22): 3728-3742. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-24-0932.
- [85] TAKEUCHI Y, TANEGASHIMA T, SATO E, *et al.* Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape[J/OL]. *Sci Immunol*, 2021, 6(65): eabc6424 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767457/>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc6424.
- [86] WANG Y J, LIU S X, YANG Z T, *et al.* Anti-PD-1/L1 lead-in before MAPK inhibitor combination maximizes antitumor immunity and efficacy[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10): 1375-1387. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.07.023.
- [87] TANG Y J, CUI G Z, LIU H C, *et al.* Converting “cold” to “hot”: epigenetics strategies to improve immune therapy effect by regulating tumor-associated immune suppressive cells[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(6): 601-636. DOI:10.1002/cac2.12546.
- [88] GUELF I S, HODIVALA-DILKE K, BERGERS G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(10): 655-675. DOI:10.1038/s41568-024-00736-0.
- [89] LEQUEUX A, NOMAN M Z, XIAO M, *et al.* Targeting HIF-1 alpha transcriptional activity drives cytotoxic immune effector cells into melanoma and improves combination immunotherapy[J]. *Oncogene*, 2021, 40(28): 4725-4735. DOI:10.1038/s41388-021-01846-x.
- [90] MONDINI M, LEVY A, MEZIANI L, *et al.* Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(7): 1529-1537. DOI:10.1002/1878-0261.12658.
- [91] SHI L R, WANG J J, DING N H, *et al.* Inflammation induced by incomplete radiofrequency ablation accelerates tumor progression and hinders PD-1 immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5421 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31780645/>. DOI: 10.1038/s41467-019-13204-3.
- [92] SINGH M P, SETHURAMAN S N, MILLER C, *et al.* Boiling histotripsy and *in situ* CD40 stimulation improve the checkpoint blockade therapy of poorly immunogenic tumors[J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 540-554. DOI:10.7150/thno.49517.
- [93] DEPEAUX K, RIVADENEIRA D B, LONTOS K, *et al.* An oncolytic virus-delivered TGF β inhibitor overcomes the immunosuppressive tumor microenvironment[J/OL]. *J Exp Med*, 2023, 220(10): e20230053[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37552475/>. DOI:10.1084/jem.20230053.
- [94] JUNG B K, KO H Y, KANG H, *et al.* Relaxin-expressing oncolytic adenovirus induces remodeling of physical and immunological aspects of cold tumor to potentiate PD-1 blockade[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000763[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32753544/>. DOI:10.1136/jitc-2020-000763.
- [95] REDENTI A, IM J, REDENTI B, *et al.* Probiotic neoantigen delivery vectors for precision cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2024, 635(8038): 453-461. DOI:10.1038/s41586-024-08033-4.
- [96] CHENG S L, LEE H M, LI C P, *et al.* Robust and sustained STING pathway activation *via* hydrogel-based *in situ* vaccination for cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(43): 29439-29456. DOI:10.1021/acsnano.3c12337.
- [97] WANG Z, SHA T, LI J W, *et al.* Turning foes to friends: Advanced “in situ nanovaccine” with dual immunoregulation for enhanced immunotherapy of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Bioact Mater*, 2024, 39: 612-629. DOI:10.1016/j.bioactmat.2024.04.023.
- [收稿日期] 2024-11-12 [修回日期] 2024-12-20
[本文编辑] 黄静怡