

肿瘤药学专题

• 基础研究与进展 •

靶向肿瘤微环境精准治疗的策略及研究进展*

梅超, 刘昭前[△]

410008 长沙, 中南大学 临床药理研究所/中南大学湘雅医院 临床药理研究所/湖南省遗传药理学重点实验室

[摘要] 除了肿瘤细胞本身, 疾病进展和患者的最终结局还涉及到肿瘤细胞与细胞外基质、血管系统和免疫细胞等外部环境之间复杂的相互作用。近年来随着研究的不断深入, 越来越多的证据表明肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在肿瘤的恶性进展和治疗耐药中发挥了重要作用。深入了解 TME 的复杂性、多样性及其对肿瘤治疗疗效的影响, 对新治疗靶点的发现和针对 TME 进行精准治疗具有重要意义。本文综述了 TME 中可用于疗效预测和患者预后评价的生物标志物, 总结了 TME 介导肿瘤耐药性的重要机制和最新研究进展, 并强调了通过靶向 TME 克服肿瘤耐药和通过精确干预提高治疗效果的治疗策略和研究前景。

[关键词] 肿瘤微环境; 精准治疗; 治疗耐药

[中图分类号] Q279; R730.5 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.10.004

引文格式: Mei C, Liu ZQ. Strategies and progress of precision medicine targeting tumor microenvironment[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(10): 904-911. [梅超, 刘昭前. 靶向肿瘤微环境精准治疗的策略及研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(10): 904-911.]

Strategies and Progress of Precision Medicine Targeting Tumor Microenvironment

Mei Chao, Liu Zhaoqian

Institute of Clinical Pharmacology, Central South University (i. e. Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, or Engineering Research Center of Applied Technology of Pharmacogenomics, Ministry of Education), Changsha 410078, Hunan, China

Corresponding author: Liu Zhaoqian, E-mail: zqliu@csu.edu.cn

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC1306900), National Natural Science Foundation of China (No. 81874327), and Key Research and Development Program of Hunan Province (No. 2019SK2251).

[Abstract] Except for the tumor cells themselves, the complicated interactions between tumor cells and the host environment, including extracellular matrix, vasculature, immune cells, etc., also play key roles in clinical response and therapy outcomes. With recent advances in research, ample evidence has indicated the critical role of tumor microenvironment (TME) in disease progression and drug resistance. The complexity and diversity of TME and its potential influence on clinical response will contribute to the discovery of new therapeutic targets as well as precision medicine targeting TME. This article reviews biomarkers in TME for predicting efficacy and evaluating prognosis, summaries important mechanisms of and recent advances in TME-mediated drug resistance, and highlights treatment strategies and research prospects in overcoming drug resistance by targeting TME and improving therapeutic efficacy through precise intervention.

[Key words] Tumor microenvironment; Precision medicine; Drug resistance

[收稿日期] 2021-01-05 **[修回日期]** 2021-08-30

[基金项目] * 国家重点研发计划 (编号: 2016YFC1306900); 国家自然科学基金 (编号: 81874327); 湖南省重点研发计划 (编号: 2019SK2251)

[通讯作者] [△] 刘昭前, E-mail: zqliu@csu.edu.cn

仅针对肿瘤细胞进行治疗往往无法根除恶性肿瘤, 因为肿瘤间质会促进肿瘤的复发和耐药^[1]。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细

胞所处的复杂的局部组织环境,包括肿瘤细胞周围的各种细胞类型(内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、神经内分泌细胞、脂肪细胞、间充质细胞等)和细胞外成分(细胞因子、生长因子、激素、细胞外基质等)。TME 不仅在肿瘤的发生、发展、转移中起关键作用,还可通过多种机制介导肿瘤耐药^[2]。通过深入研究和靶向 TME 为有效提高肿瘤的治疗效果提供了新的思路和方法。本文综述了 TME 在肿瘤治疗耐药中的作用与分子机制以及靶向 TME 进行精准治疗的最新研究进展,为寻找新的抗肿瘤途径开辟新的思路与研究方向。

1 肿瘤相关纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)

CAFs 是 TME 中含量最高的细胞。早期研究发现放疗后损伤的 CAFs 可更有效地促进肿瘤细胞生长,提示了 CAFs 在肿瘤耐药中的潜在作用^[3]。

1.1 CAFs 介导耐药的机制

首先,CAFs 可通过旁分泌信号(细胞因子、外泌体和代谢产物)或经由细胞外基质与临近的肿瘤细胞发生相互作用^[4]。药物可刺激 CAFs 释放多种细胞因子激活肿瘤细胞的耐药通路。例如,乳腺癌中的 CAFs 通过分泌 FOS 样抗原 2 特异性激活血管内皮细胞中的 Wnt5a,以促进不依赖于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的血管生成及抗血管生成治疗耐药^[5]。在非小细胞肺癌中,顺铂可刺激癌细胞产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)激活 CAFs, CAFs 则通过释放高水平的 IL-6 增强 TGF- β 诱导的上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和顺铂耐药^[6]。顺铂还可诱导 CAFs 分泌 1 型细胞因子纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor type, PAI-1)进入 TME,激活食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)细胞的蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶 1/2 信号,抑制凋亡通路和活性氧的积累,并促进 ESCC 细胞和巨噬细胞的迁移和侵袭能力^[7],而 PAI-1 抑制剂 Tiplaxtinin 在体内外研究中均被证实与铂类药物起协同作用^[8]。除了分泌可溶性因子,CAFs 分泌的外泌体可通过胞吞作用被邻近的细胞摄取,并将内容物释放到受体细胞的细胞质中促进肿瘤细胞耐药。例如,吉西他滨显著增加 CAFs 外泌体的释放,这些外泌体中耐药诱导因子 SNAIL 及其靶标 microRNA-146a 的表达显著增加,进而促进受体细胞

的增殖和耐药^[9]。在卵巢癌中,CAFs 中的 microRNA-21 可经外泌体分泌,进入肿瘤细胞后与其靶点细胞凋亡蛋白酶活化因子结合而抑制凋亡并促进耐药^[10]。除此之外,CAFs 产生的旁分泌信号同样还被报导在肿瘤内分泌治疗、重组活化因子和上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)靶向疗法耐药中起关键作用。

CAFs 的代谢重编程也在肿瘤的恶性进展和耐药中发挥重要作用。谷氨酰胺和葡萄糖是肿瘤细胞的主要营养物质。肿瘤细胞能诱导邻近的 CAFs 发生有氧糖酵解,其产生的代谢产物可被肿瘤摄取并促进 ATP 的产生和恶性进展。同时,肿瘤细胞可以促进 CAFs 中谷氨酰胺合成酶的表达,谷氨酰胺合成酶是谷氨酰胺合成的关键酶,有利于肿瘤细胞的线粒体代谢和耐药表型。代谢物也可作为信号分子,例如癌细胞分泌的乳酸可促进 CAFs 中 NF- κ B 的转录激活能力,从而促进肝细胞生长因子的分泌和酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)耐药^[11]。

CAFs 可通过促进肿瘤细胞的干性导致耐药。在结直肠癌中,低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)1 α 可与 CAFs 分泌 TGF- β 2 协同促进肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)中 Hedgehog(Hh)信号通路下游转录因子 GLI-Kruppel 家族成员 GLI2 的表达,增强干性和对 5-氟尿嘧啶 + 奥沙利铂化疗方案耐药,临床研究也表明 TGF β 2/GLI2/HIF1 α 信号的持续激活与结直肠癌患者化疗后复发相关^[12]。在三阴性乳腺癌中,肿瘤细胞可释放 Hh 配体刺激 CAFs 表达成纤维细胞生长因子 5,同时产生大量的胶原纤维,从而促进肿瘤的干性和耐药表型。在使用 SMO 受体抑制剂(smoothened inhibitors, SMOi)中断 Hh 信号通路的下传后,患者的 CSC 标志物显著降低且对多西紫杉醇治疗更加敏感。I 期临床试验中,12 名转移性三阴性乳腺癌患者中的 3 名从 SMOi 和多西紫杉醇联合治疗中获益^[13]。

除了上述机制,CAFs 还可通过增加肿瘤间质液压力间接抑制抗肿瘤药物的摄入,释放基质金属蛋白酶等增强肿瘤血管生成、影响局部炎症和细胞外基质的硬度等促进耐药性的发生。

1.2 靶向 CAFs 优化肿瘤治疗策略

CAFs 特异性表面标志物的发现为针对 CAFs 的抗癌策略奠定了基础,已报导的 CAFs 表面特异性抗原包括 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activa-

tion protein, FAP)、成纤维细胞特异性蛋白-1 和血小板源性生长因子受体- β 等^[14]。在自发性胰腺导管腺癌与 α -SMA-TK 杂交转基因小鼠模型中,靶向 α -SMA⁺ 肌成纤维细胞可抑制血管生成,然而 CAFs 的耗竭同时也诱导了肿瘤缺氧、EMT 和肿瘤干性,还促进了免疫抑制性 CD3⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)在肿瘤中的浸润,最终促进了肿瘤进展及存活率的降低^[15]。除 α -SMA 外,靶向 FAP 的单克隆抗体、免疫毒素、DNA 疫苗等已在肺癌、结肠癌、胰腺癌、头颈癌、转移性乳腺癌等临床前研究中展现出持久的抑癌作用。FAP 高表达可促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移及血管生成。靶向 FAP 治疗可增强抗程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)治疗的疗效^[16]。另一项基于 SynCon 技术的 FAP DNA 疫苗展现出了更强的克服免疫耐受的能力,可诱导 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞介导的免疫应答,与其他 DNA 疫苗联用协同增强了多种荷瘤小鼠模型的抗肿瘤免疫力^[17]。基于 FAP 的治疗,如 talabostat(一种小分子 FAP 抑制剂)和 sibrotuzumab(一种靶向 FAP 的单克隆抗体),已开展临床试验,但均未在 II 期临床试验中被证明有效。最近一项关于 TME 的单细胞测序研究发现 CAFs 存在不同亚群,仅部分特定的 CAFs 亚群表达 FAP,在对结肠癌 CAFs 的免疫荧光染色中同样观测到 FAP 表达的异质性,这解释了靶向 FAP 治疗疗效不显著的原因^[18]。FAP 也是靶向 CAFs 的嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞疗法的理想靶点之一。FAP 特异性 CAR-T 细胞促进了对 FAP⁺ CAFs 的特异性免疫攻击,具有抗肿瘤作用且无明显毒性反应,同时显著降低了肿瘤的血管密度和生长速度^[19]。

由于 FAP 和 α -SMA 均不仅仅在 CAFs 中表达,这极大地阻碍了上述方法靶向 CAFs 疗法的准确性。介于这种情况,新发现的两种纤维细胞表面蛋白 CD10 和 GPR77 可有助于识别特殊的 CAFs 亚群并提高治疗的精确性。GPR77 单抗显著减少了 CD10⁺ GPR77⁺ CAFs 的浸润和 ALDH1⁺ CSCs 比例,减少乳腺癌异种移植模型的肿瘤发生率并增强化疗敏感性。同时抑制 CD10 和 GPR77 是否比单独靶向 GPR77 有更好的治疗效果还有待观察,直接靶向 CD10⁺ GPR77⁺ CAFs 的转化研究也正在进行中^[20]。

2 免疫细胞

TME 中浸润着各种免疫细胞亚群,主要分为效

应性免疫细胞和抑制性免疫细胞两种,通过直接接触或趋化因子与肿瘤细胞相互作用。免疫细胞主要包括淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、粒细胞和肥大细胞等,在肿瘤治疗耐受中发挥重要作用。

早期研究表明,T 细胞炎性 TME 可作为预测治疗性癌症疫苗、CTLA-4 单抗、高剂量 IL-2 疗法等免疫治疗疗效的生物标记物。T 细胞炎性 TME 中相关免疫抑制通路的发现为肿瘤临床干预提供了潜在的靶点,如 PD-1 及其配体(programmed death-L1, PD-L1)、吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO)、T 细胞失能、Treg 细胞等。抗 PD-1/PD-L1 治疗在黑色素瘤、肾细胞癌和非小细胞肺癌患者中均已展现出较好的疗效,肿瘤中 PD-L1 的高表达和 TME 中 CD8⁺ T 细胞的浸润可作为预测抗 PD-1/PD-L1 治疗疗效的生物标记物。众多临床前研究均表明 IDO 抑制剂可以显著提高 PD-1/PD-L1 的疗效,然而在近期一项不能切除或转移性黑色素瘤的 III 期临床研究中,IDO 抑制剂 Epcadostat 联合 PD-1 抗体 Pembrolizumab 治疗未能改善患者的无进展生存期或总生存期,抑制 IDO 增强抗 PD-1 治疗疗效的有效性仍不确定^[21]。T 细胞失能是产生免疫耐受的重要机制,使用 RNAi 纳米颗粒中和肿瘤的酸性微环境以逆转 T 细胞失能状态可增强抗 PD-1 免疫疗法的疗效^[22]。IL-7、IL-15 和 IL-21 等细胞因子可诱导 T 细胞脱离失能状态并促进其增殖,相关的早期临床试验处于不同的完成阶段。此外,过继性 T 细胞免疫疗法也是应对 T 细胞失能的有效手段。由于 T 细胞炎症性 TME 可通过多种机制抑制 T 细胞的效应功能,联合治疗或能获得更好的治疗效果,同时阻断 CTLA-4 和 PD-L1、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)和 PD-1 等都在临床前研究中被证明有协同作用^[23-24]。Tregs 是重要的抑制性免疫细胞,通过抑制 Tregs 功能、靶向耗竭 Tregs、或干扰其向 TME 的招募可有效提高肿瘤免疫治疗的疗效。研究发现,IL-2 对 Treg 细胞的生成、存活、稳定性和功能至关重要,高剂量 IL-2 或 IL-2 受体激动剂可有效增强 T 细胞介导的癌症治疗效果^[25-26]。此外,还有一些其他可用于靶向 Tregs 治疗的潜在靶点,如 CC 趋化因子受体 4(CC chemokine receptor 4, CCR4)、PD-1、LAG-3、T 细胞免疫球蛋白粘蛋白-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM3)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏

死因子受体 (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)、肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4, OX40)、T-细胞可诱导共刺激分子 (recombinant inducible T-Cell co stimulator, ICOS)、叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FOXP3) 等正在研究中^[26]。

对于非 T 细胞炎症性 TME 的患者,免疫治疗的疗效仍不明确。因此,克服非 T 细胞炎症性 TME 也是当前癌症免疫治疗的一个主要难点。合理的方案包括通过联合用药促进先天免疫系统的激活和 T 细胞向 TME 中的募集,或通过疫苗接种、T 细胞过继转移等增加 T 细胞在 TME 中的积累。临床前研究发现,瘤内给予干扰素- β (interferon- β , IFN- β)、TNF 超家族成员 LIGHT 或局部放疗均可有效改善 TME 以及 T 细胞的运输^[27]。此外,一些靶向药物也可能促进免疫系统启动和 T 细胞招募,例如 BRAF 抑制剂、MEK 抑制剂与免疫检查点抑制相结合可调节肿瘤免疫微环境并提高疗效^[28]。放疗也可诱导 IFN- β 的产生、增强肿瘤内树突状细胞的功能,并促进 T 细胞的积累,以改善免疫治疗的疗效,例如抗 CTLA-4 或抗 PD-L1 治疗联合局部放疗均成功提高了疗效。一些传统化疗药物也会触发先天性免疫激活和适应性 T 细胞应答,以促进免疫治疗疗效。

MDSCs 是引起免疫耐受的主要细胞,可通过多种途径抑制机体的获得性和天然性免疫,促进肿瘤进展。同时,MDSCs 也可通过分泌 IDO 将 T 细胞生长分化所必需的色氨酸氧化为犬尿氨酸,导致 PD-1 抗体耐药。研究者们已在恶性黑色素瘤、肺癌、结直肠癌、头颈鳞癌等多种癌症中进行了 IDO 抑制剂联合免疫治疗的临床试验,其中 Epcadostat 等 IDO 抑制剂联合抗 PD-1 治疗在多种实体肿瘤中展现出较好的疗效^[29]。

综上所述,不同的 TME 炎症表型可作为免疫治疗反应的候选预测生物标志物,并用于指导免疫治疗。T 细胞浸润的 TME 可能对靶向抑制免疫系统的治疗产生最佳反应。非 T 细胞浸润的肿瘤则需要额外的干预,以促进 TME 的炎症浸润和先天免疫系统的激活。此外,联合免疫疗法已经进入了临床治疗中,其早期临床试验数据令人鼓舞。

3 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAMs)

巨噬细胞可大致分为抑癌的 M1 型(经典活化

巨噬细胞)和发挥促癌作用的 M2 型(替代活化巨噬细胞)。TAMs 是肿瘤组织中局部浸润的巨噬细胞,具有更类似于 M2 型巨噬细胞的特征,为肿瘤的进展提供有利的微环境。

3.1 TAMs 相关生物标志物

已有多项研究报导了巨噬细胞与肿瘤不良预后的关系^[30]。关于 TAMs 与肿瘤患者预后的研究逐渐深入至 M1 和 M2 表型,通常认为 M1 型巨噬细胞水平的升高预示着较好的预后,而 M2 型巨噬细胞水平升高则预示不良预后。最近一项结直肠癌的研究表明 TAMs 的极化状态,而非其总体密度,与癌症特异性生存有关,M1 和 M2 型巨噬细胞表型表现出不同的预后作用^[31]。另一项非小细胞肺癌的研究则表明在不同肿瘤区域的 TAM 群体存在显著异质性,而不同亚型 TAMs 的密度和空间分布与非小细胞肺癌患者的生存显著相关^[32]。巨噬细胞对化疗反应的预测价值仍存在争议。在接受贝伐珠单抗联合伊立替康或奥沙利铂化疗的晚期结直肠癌患者中,低 CD68⁺ TAMs 浸润患者的总生存期及无复发生存期分别是高 CD68⁺ TAMs 浸润患者的 2 倍和 1.5 倍^[33]。在另一项接受顺铂/卡铂+紫杉醇+贝伐单抗化疗的卵巢癌患者的研究中,高 M1/M2 比率患者具有相比于低 M1/M2 比率患者约 2 倍的总生存期和 3 倍的无进展生存期^[34]。此外,一项胰腺癌的研究表明 TAMs 对预后的预测方向取决于患者是否接受术后辅助化疗,对未接受术后辅助化疗的患者,高 TAM 含量与较差生存相关,而接受了化疗的患者则相反。这些研究说明 TAMs 是预测肿瘤患者预后有效的生物标志物,其预测方向还取决于治疗方案类型。

3.2 靶向 TAMs 优化肿瘤治疗的策略

TAMs 在放化疗中的作用具有两面性。一方面,放疗或部分化疗药物(如顺铂、卡铂、环磷酰胺、紫杉醇、阿霉素等)治疗引起的组织损伤可增强 M2 型 TAMs 对肿瘤的浸润来促进免疫抑制、血管重建、治疗耐药和肿瘤进展,靶向 M2 型的 TAMs 可有效减少耐药和肿瘤复发。另一方面,一些化疗药物(如阿霉素)可增强肿瘤细胞的免疫原性,刺激髓系细胞分化为抗原呈递细胞并触发有效的适应性免疫反应,还有的化疗药物(如吉西他滨)可刺激 TAMs 向抗癌模式分化以形成良好的协同作用^[35]。放疗对 TAMs 的影响同样是两面的。放疗后血清集落刺激因子 1 (colony-stimulating factor 1, CSF1) 水平的升高促进了 TAMs 等肿瘤浸润性骨髓细胞的招募和肿

瘤复发,联用 CSF1 抑制剂可显著提高放疗的疗效。相反,放疗亦可通过多种机制刺激免疫系统,在非照射部位诱导肿瘤退缩,这一现象被称为远位效应。针对 TAMs 在放化疗中的不同作用,可制定不同的联合用药方案以提高疗效。

临床上免疫检查点疗法最常见的靶点包括 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1。在一项包含有 15 例对 CTLA4 抑制剂敏感和 14 例不敏感黑色素瘤患者的研究中,敏感者有更高的 CD16⁺ 单核细胞含量,肿瘤灶中 CD68⁺/CD163⁺ TAMs (M2 型 TAMs 标记) 的比率更高且 Treg 细胞浸润减少,提示了巨噬细胞在抗 CTLA4 治疗中的潜在作用^[36]。TAMs 有助于 TME 中的免疫抑制,靶向 TAMs 或可补充检查点阻断抑制剂的作用。胰腺癌小鼠模型中 CSF1 抑制剂与免疫检查点抑制剂展现出协同抗癌作用,相关临床研究也正在进行中^[30]。此外,在肝癌、胰腺癌和胶质母细胞瘤等多种肿瘤的 TAMs 中均发现 PD-L1 和/或协同刺激分子 B7H4 的高表达,但其表达可否或能在多大程度上促进 TAMs 的免疫抑制功能目前尚未被阐明。TAM 对免疫检查点疗法的预测作用还需进一步评估。抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 是免疫治疗单抗类药物发挥抗癌活性的重要机制之一,CD20 单抗、Her2 单抗及 EGFR 单抗等均可通过 Fc γ 受体 (Fc γ R) 介导巨噬细胞和 NK 细胞发挥 ADCC 效应。研究表明, Fc γ RIIa 和 Fc γ RIIIa 多态性与利妥昔单抗、西妥昔单抗和曲妥珠单抗的疗效显著相关^[37],进一步提示了巨噬细胞在单抗药物抗癌活性中的重要作用。

抗血管生成是肿瘤治疗的有效手段之一。TAMs 具有促血管生成活性,其在 TME 中的浸润通常与高血管密度相关。巨噬细胞浸润与人胶质母细胞瘤的抗 VEGF 治疗耐药及不良预后相关。除 VEGF 外,血管生成素-2 (angiopoietin-2, Ang-2) 是血管生成素家族的一员,在血管生成和肿瘤进展中扮演重要角色。抗 Ang-2 和抗 VEGF 联合治疗可将 M2 型巨噬细胞重编程为 M1 表型,靶向 TAM 或可提高当前抗血管生成治疗的疗效。TAM 浸润是激素治疗后前列腺癌患者肿瘤进展的预测因素。雄激素阻断疗法会诱导肿瘤细胞表达 CSF1 等诱导 TAM 浸润的增加,靶向 CSF1 受体与雄激素抑制具有协同抗癌作用。此外,巨噬细胞还是干细胞龛的重要组成部分,能够调节 CSC 的活性并保护其免受细胞毒性药物的损伤。TAMs 可通过分泌 IL-6、IFN 刺激

因子 15 等诱导和维持肿瘤的干细胞样特征^[38]。通过抑制髓样细胞受体 CSF1R 或 CC 趋化因子受体 2 等靶向 TAMs 可减少 CSCs 的数量,减轻免疫抑制并抑制肿瘤进展^[39-40]。

此外,针对 TAMs 进行治疗的有效方法之一是靶向其招募和极化过程。CC 趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand, CCL2)、CCL5、巨噬细胞 CSF-1 和 VEGF 家族成员等在单核细胞的招募过程和极化过程中发挥重要作用。使用特异性单克隆抗体 (如 carlumab、emactuzumab) 或拮抗剂 (如 maraviroc) 等可阻断巨噬细胞招募到 TME 中并减慢肿瘤的生长和扩散。CCL2 与多种肿瘤的不良预后相关,CCL2 特异性抗体可抑制前列腺癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌和肝癌等多个肿瘤模型中肿瘤的生长和扩散,与化疗药物联用时可提高治疗效果,CCL2 抗体已进入 I、II 期临床试验^[41]。CCR5 拮抗剂马拉韦罗诱导了患者来源的类器官模型中巨噬细胞的复极化,该作用进一步在晚期难治性 CRC 肝转移患者的 I 期临床试验中得到证实^[42],靶向 CCL5/CCR5 进行个体化治疗的研究也进一步在临床前和临床试验中进行。CSF1 和 CSF1R 的相关标记物与经典霍奇金淋巴瘤、乳腺癌和肝细胞癌等肿瘤患者的不良预后相关。CSF1R 单抗 RG7155 (emactuzumab) 可阻断 CSF1R 的激活。RG7155 治疗后肿瘤中的巨噬细胞浸润显著减少且 CD8⁺/CD4⁺ T 细胞比例增加^[43]。口服 CSF1R 小分子抑制剂 PLX3397 也可在骨肉瘤、黑色素瘤等多种肿瘤中展现出较好的疗效^[44-45]。然而,在一项复发性胶质母细胞瘤患者的 II 期临床研究中,PLX3397 治疗虽减少了循环中的 CD14dim/CD16⁺ 单核细胞,但 37 名患者中仅 8% 达到 6 个月无进展生存^[46]。总的来说,这些研究表明靶向巨噬细胞的招募和极化过程进行治疗具有极大潜力,但其作用需要通过联合疗法最大化。

4 血管生成

快速生长的肿瘤中有大量新生的血管,除了提供氧气和养分外,还可分泌生长因子促进肿瘤进展。Judah Folkman 最先提出可通过抑制血管新生来治疗癌症。迄今为止,FDA 已批准多种靶向促血管生成信号的抗体和 TKIs 用于肿瘤治疗。其中抗体类药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和雷莫芦单抗,TKIs 包括索拉非尼、舒尼替尼、阿帕替尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、氟唑替尼、安罗替尼、乐伐替尼、尼达

尼布、卡博替尼和瑞戈非尼。然其疗效十分有限,仅部分肿瘤(例如肾细胞癌,卵巢癌和宫颈癌以及胰腺神经内分泌肿瘤)对这些药物敏感,其他一些肿瘤(例如前列腺癌,胰腺腺癌和黑色素瘤)只能在耐药发生前获得短期缓解^[47]。研究发现抗血管生成治疗会促进肿瘤的侵袭性。其机制包括治疗引起的肿瘤缺氧水平升高,肿瘤细胞间充质转化,促血管生成因子的上调和 MMP 的上调等。此外,抗血管生成治疗耐药也是一个重要问题。产生耐药性的机制包括胎盘生长因子、VEGF、Ang-1、FGFs、粒细胞集落刺激因子、基质细胞衍生因子 1 等替代性促血管生成因子的上调,血管生成拟态,套入式血管生成,血管共选择,肿瘤细胞自噬,基质细胞、免疫细胞和祖细胞的募集,周细胞的覆盖增加以及免疫学因素等。

4.1 血管生成中与疗效相关的生物标志物

研究者们致力于寻找可预测疗效的生物标志物,以期在治疗前识别出可能从治疗中受益最大的患者。VEGF 抑制会降低肿瘤血管的通透性,且这种变化可通过动态 MRI 检测。影像学标记物可预测接受抗 VEGF 治疗转移性肾细胞癌等肿瘤患者的预后,但其稳定性、准确性和可重复性仍有待更多大型前瞻性研究的验证。此外,血液生物标志物如 Ang-1 和 TIE2 的浓度也在多种癌症中被报导可作为诊断或预后生物标志物^[48-49]。间皮素、FMS 样酪氨酸激酶 4、 α -酸性糖蛋白和 CA-125 联合标记也可用于筛选可能获益于贝伐单抗治疗的上皮性卵巢癌患者^[50]。此外,研究者们还提出 VEGF 和 VEGFR2 的表达以及微血管密度等组织学生物标记物,但同样有待进一步的验证。

4.2 靶向新生血管优化肿瘤治疗的策略

为了增加抗血管生成治疗的疗效,必须加深对肿瘤血管表型、治疗反应以及耐药机制的了解,或者设计与目前抗血管生成药物机制不同的新方式靶向肿瘤血管。提出合理的个体化联合治疗方案将成为未来的研究方向。

抗 VEGF 治疗核心的耐药机制就是 Ang-1 和 TIE2 等其他血管生成相关的细胞因子和信号通路的激活。因此,在抗 VEGF 治疗的同时阻断 Ang/TIE2 信号或可有效逆转耐药。在 III 期临床试验中,靶向该通路的药物改善了复发性卵巢癌患者的无进展生存期。此外,靶向肿瘤血管与正常血管中的差异基因也是方法之一。例如靶向纤连蛋白额外结构域 A、B(extra domain-A、B,ED-A、ED-B)的治疗性疫苗^[51],以及针对在肿瘤浸润性脉管系统中过表达的

肿瘤内皮标记物 8 细胞外结构域开发的抗体^[52]等都已初见疗效。除了直接靶向肿瘤的血管生成,通过改变血管表型以优化特定类型癌症治疗的策略正在迅速出现,例如靶向 VEGF/VEGFR 信号可通过增加 T 细胞捕获和跨内皮迁移所必需的粘附分子和趋化因子的表达来增强癌症免疫治疗的疗效,一些检查点抑制剂和血管靶向药物联用的临床试验已在进行中。此外,抗血管生成治疗会加重肿瘤缺氧,缺氧环境可上调 HIF1 并诱导多种替代促血管生成生长因子的表达。例如抑制 VEGF 通路可上调 FGF2、IL-8 和 ANGPT2 的表达来恢复肿瘤血管生成^[53-54]。因此,靶向 HIF1 或其他缺氧诱导因子也是提高抗血管生成治疗疗效的策略之一,目前已有靶向 HIF 或替代促血管生成因子抑制剂的临床试验在进行中^[55]。

5 结 语

肿瘤精准治疗的目标是筛选出更有可能从治疗中获益的潜在人群,并为患者提供更有针对性的治疗策略。近年来,在肿瘤免疫治疗和分子靶向药物中的突破显著提高了肿瘤的治疗效果,但在目前的临床实践中仍然仅能给少数患者带来持久的生存获益,绝大多数患者在治疗过程中很快出现耐药。作为肿瘤细胞赖以生存和发展的环境,TME 在调节肿瘤进展尤其是肿瘤细胞对药物的反应中具有关键作用,是肿瘤治疗研究的重要靶点。研究 TME 影响治疗效果和引起耐药的机制,其最终目的是通过精确靶向 TME 中关键的耐药分子和通路,利用靶向或联合用药等手段优化针对不同肿瘤患者的个体化治疗策略。但目前对肿瘤细胞与 TME 之间相互作用的认识还十分有限,进一步筛选准确有效的预后标志物、设计多元联合靶向的治疗策略及探究新的治疗靶点势必是未来研究的重点,对指导临床实践和精准医学的发展具有重要意义。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Jena BC, Mandal M. The emerging roles of exosomes in anti-cancer drug resistance and tumor progression: An insight towards tumor-microenvironment interaction [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1):188488.
- [2] Xiao Y, Yu DH. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221:107753.
- [3] Wu F, Yang J, Liu J, *et al.* Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):218.
- [4] Yoshida GJ. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: The molecular pathology of activated signaling pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):112.
- [5] Wan XY, Guan SD, Hou Y, *et al.* FOSL2 promotes VEGF-independent angiogenesis by transcriptionally activating Wnt5a in breast cancer-associated fibroblasts [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10):4975-4991.
- [6] Shintani Y, Fujiwara A, Kimura T, *et al.* IL-6 secreted from cancer-associated fibroblasts mediates chemoresistance in nscl by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9):1482-1492.
- [7] Sakamoto H, Koma YI, Higashino N, *et al.* PAI-1 derived from cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma promotes the invasion of cancer cells and the migration of macrophages[J]. *Lab Invest*, 2021, 101:353-368.
- [8] Che Y, Wang JN, Li Y, *et al.* Cisplatin-activated PAI-1 secretion in the cancer-associated fibroblasts with paracrine effects promoting esophageal squamous cell carcinoma progression and causing chemoresistance[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7):759.
- [9] Richards KE, Zeleniak AE, Fishel ML, *et al.* Cancer-associated fibroblast exosomes regulate survival and proliferation of pancreatic cancer cells[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13):1770-1778.
- [10] Au Yeung CL, Co NN, Tsuruga T, *et al.* Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11150.
- [11] Fiori ME, Di Franco S, Villanova L, *et al.* Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):70.
- [12] Tang YA, Chen YF, Bao Y, *et al.* Hypoxic tumor microenvironment activates GLI2 via HIF-1 α and TGF- β 2 to promote chemoresistance in colorectal cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(26):E5990-E5999.
- [13] Cazet AS, Hui MN, Elsworth BL, *et al.* Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2897.
- [14] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9):582-598.
- [15] Yang M, Li J, Gu P, *et al.* The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: Targeting tumor microenvironment [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(7):1973-1987.
- [16] Kaps L, Schuppan D. Targeting cancer associated fibroblasts in liver fibrosis and liver cancer using nanocarriers[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2027.
- [17] Duperret EK, Trautz A, Ammons D, *et al.* Alteration of the tumor stroma using a consensus DNA vaccine targeting fibroblast activation protein, FAP, synergizes with antitumor vaccine therapy in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(5):1190-1201.
- [18] Li H, Courtois ET, Sengupta D, *et al.* Reference component analysis of single-cell transcriptomes elucidates cellular heterogeneity in human colorectal tumors[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(5):708-718.
- [19] Thanindratarn P, Dean DC, Nelson SD, *et al.* Chimeric antigen receptor T, CAR-T, cell immunotherapy for sarcomas: From mechanisms to potential clinical applications [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 82:101934.
- [20] Su SC, Chen JN, Yao HR, *et al.* CD10⁺, GPR77⁺ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J]. *Cell*, 2018, 172(4):841-856, e16.
- [21] Long GV, Dummer R, Hamid O, *et al.* Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma, ECHO-301/KEYNOTE-252: A phase 3, randomised, double-blind study [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8):1083-1097.
- [22] Zhang YX, Zhao YY, Shen J, *et al.* Nanoenabled modulation of acidic tumor microenvironment reverses anergy of infiltrating T cells and potentiates anti-PD-1 therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(5):2774-2783.
- [23] Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):255.
- [24] Kraman M, Faroudi M, Allen NL, *et al.* FS118, a bispecific antibody targeting LAG-3 and PD-L1, enhances T-cell activation resulting in potent antitumor activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13):3333-3344.
- [25] Sharma M, Khong H, Fa'ak F, *et al.* Bempegaldesleukin selectively depletes intratumoral Tregs and potentiates T cell-mediated cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):661.
- [26] Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: Challenges and perspectives[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3):158-172.
- [27] Garris CS, Luke JJ. Dendritic cells, the T-cell-inflamed tumor microenvironment, and immunotherapy treatment response[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(15):3901-3907.
- [28] Erkes DA, Cai W, Sanchez IM, *et al.* Mutant BRAF and MEK inhibitors regulate the tumor immune microenvironment via pyroptosis[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2):254-269.
- [29] Jung KH, LoRusso P, Burris H, *et al.* Phase I study of the indoleamine 2,3-Dioxygenase 1, IDO1, inhibitor Navoximod, GDC-0919, administered with PD-L1 inhibitor, Atezolizumab, in advanced solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(11):3220-3228.
- [30] Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, *et al.* Tumour-associated

- macrophages as treatment targets in oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol* ,2017, 14(7):399-416.
- [31] Väyrynen JP, Haruki K, Lau MC, *et al.* The prognostic role of macrophage polarization in the colorectal cancer microenvironment [J]. *Cancer Immunol Res* ,2021, 9(1):8-19.
- [32] Zheng X, Weigert A, Reu S, *et al.* Spatial density and distribution of tumor-associated macrophages predict survival in non-small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Res* ,2020, 80(20):4414-4425.
- [33] Dost Gunay FS, Kirmizi BA, Ensari A, *et al.* Tumor-associated macrophages and neuroendocrine differentiation decrease the efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer* ,2019, 18(2):e244-e250.
- [34] Maccio A, Gramignano G, Cherchi MC, *et al.* Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients[J]. *Sci Rep* ,2020, 10(1):6096.
- [35] Di Caro G, Cortese N, Castino GF, *et al.* Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy[J]. *Gut* , 2016, 65(10):1710-1720.
- [36] Romano E, Kusio-Kobialka M, Foukas PG, *et al.* Ipilimumab-dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by nonclassical monocytes in melanoma patients[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* ,2015, 112(19):6140-6145.
- [37] Arce Vargas F, Furness AJS, Litchfield K, *et al.* Fc effector function contributes to the activity of human anti-CTLA-4 antibodies [J]. *Cancer Cell* ,2018, 33(4):649-663, e4.
- [38] Tsuchiya H, Shiota G. Immune evasion by cancer stem cells[J]. *Regen Ther* ,2021, 17:20-33.
- [39] Shao XJ, Xiang SF, Chen YQ, *et al.* Inhibition of M2-like macrophages by all-trans retinoic acid prevents cancer initiation and stemness in osteosarcoma cells[J]. *Acta Pharmacol Sin* ,2019, 40(10):1343-1350.
- [40] Liu Q, Hodge J, Wang J, *et al.* Emodin reduces breast cancer lung metastasis by suppressing macrophage-induced breast cancer cell epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation[J]. *Theranostics* ,2020, 10(18):8365-8381.
- [41] Nywening TM, Wang-Gillam A, Sanford DE, *et al.* Targeting tumour-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: A single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol* , 2016, 17(5):651-662.
- [42] Halama N, Zoernig I, Berthel A, *et al.* Tumoral Immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients[J]. *Cancer Cell* ,2016, 29(4):587-601.
- [43] Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca C, *et al.* Long-term clinical activity, safety and patient-reported quality of life for emactuzumab-treated patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour [J]. *Eur J Cancer* ,2020, 141:162-170.
- [44] Merry TL, Brooks AES, Masson SW, *et al.* The CSF1 receptor inhibitor pexidartinib, PLX3397, reduces tissue macrophage levels without affecting glucose homeostasis in mice[J]. *Int J Obes Lond* ,2020, 44(1):245-253.
- [45] Erkes DA, Rosenbaum SR, Field CO, *et al.* PLX3397 inhibits the accumulation of intra-tumoral macrophages and improves bromodomain and extra-terminal inhibitor efficacy in melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res* ,2020, 33(2):372-377.
- [46] Butowski N, Colman H, De Groot JF, *et al.* Orally administered colony stimulating factor 1 receptor inhibitor PLX3397 in recurrent glioblastoma: An Ivy foundation early phase clinical trials consortium phase II study[J]. *Neuro Oncol* ,2016, 18(4):557-564.
- [47] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: Causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci* ,2020, 77(9):1745-1770.
- [48] Vanderborght B, Lefere S, Vlierberghe HV, *et al.* The Angiopoietin/Tie2 Pathway in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Cells* ,2020, 9.
- [49] Lauret Marie Joseph E, Laheurte C, Jary M, *et al.* Immunoregulation and clinical implications of ANGPT2/TIE2, +, M-MDSC signature in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res* , 2020, 8(2):268-279.
- [50] Collinson F, Hutchinson M, Craven RA, *et al.* Predicting response to bevacizumab in ovarian cancer: A panel of potential biomarkers informing treatment selection [J]. *Clin Cancer Res* , 2013, 19(18):5227-5239.
- [51] Arribillaga L, Echeverria I, Belsue V, *et al.* Bivalent therapeutic vaccine against HPV16/18 genotypes consisting of a fusion protein between the extra domain A from human fibronectin and HPV16/18 E7 viral antigens[J]. *J Immunother Cancer* ,2020, 8(1):e000704.
- [52] Szot C, Saha S, Zhang XM, *et al.* Tumor stroma-targeted antibody-drug conjugate triggers localized anticancer drug release[J]. *J Clin Invest* ,2018, 128(7):2927-2943.
- [53] Hosaka K, Yang Y, Seki T, *et al.* Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors[J]. *Nat Commun* ,2020, 11(1):3704.
- [54] Di Tacchio M, Macas J, Weissenberger J, *et al.* Tumor vessel normalization, immunostimulatory reprogramming, and improved survival in glioblastoma with combined inhibition of PD-1, Angiopoietin-2, and VEGF[J]. *Cancer Immunol Res* ,2019, 7(12):1910-1927.
- [55] Courtney KD, Ma Y, Diaz de Leon A, *et al.* HIF-2 complex dissociation, target inhibition, and acquired resistance with PT2385, a first-in-class HIF-2 inhibitor, in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res* ,2020, 26(4):793-803.