

· 药学前沿 ·

基于免疫检查点抑制剂的联合治疗策略研究进展

杨楠^{1,2}, 张 晓¹, 吕 慧¹, 霍美蓉^{2*}, 徐 巍^{1**}

(¹山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)药学部, 济南 250014; ²中国药科大学药学院, 南京 210098)

摘 要 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)疗法是目前最受关注的肿瘤免疫疗法之一,已被批准为多种肿瘤治疗的一线用药。然而,单一的ICIs疗法具有疗效有限、易耐药等缺陷。因此,开发联合治疗策略以提高ICIs疗效,成为抗肿瘤领域的研究热点。文章首先介绍了ICIs的新型作用靶点,并结合ICIs产生治疗抵抗的机制,系统介绍了现有疗法(如化疗、放疗、热治疗、抗血管生成治疗、肿瘤疫苗、细胞因子治疗、过继细胞疗法等)与ICIs的联合治疗策略,并深入探讨了其增强肿瘤杀伤作用的机制,为临床针对患者病理特征进行个性化联合治疗提供参考。

关键词 免疫检查点抑制剂;新靶点;耐药机制;联合治疗

中图分类号 R730.51 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)02-0131-10

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20221028002

引用本文 杨楠,张晓,吕慧,等.基于免疫检查点抑制剂的联合治疗策略研究进展[J].中国药科大学学报,2023,54(2):131-140.

Cite this article as: YANG Nan, ZHANG Xiao, LYU Hui, et al. Advances in immune checkpoint inhibitors combined with other treatments [J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(2): 131-140.

Advances in immune checkpoint inhibitors combined with other treatments

YANG Nan^{1,2}, ZHANG Xiao¹, LYU Hui¹, HUO Meirong^{2*}, XU Wei^{1**}

¹Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Ji'nan 250014; ²School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210098, China

Abstract As one of the most attention-attracting immunotherapy, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have been approved as the first-line drugs for the therapy of various types of cancers. Nevertheless, the single application of ICIs exhibited limited efficacy, and it is easy to develop drug resistance. Therefore, the development of combination therapies become a hot topic in this field to improve the efficacy of ICIs therapy. This article describes some new ICIs targets, reveals the mechanisms of resistance, and introduces the current status of combination other therapies with ICIs therapy systematically including chemotherapy, radiotherapy, hyperthermia, antiangiogenic therapy, tumor vaccines, cytokine therapy and adoptive cellular therapy. Furthermore, the synergistic mechanism of combination therapy to enhance antitumor effect. Thus, this article provides solid references for personalized combination therapy according to the pathological characteristics of patients.

Key words immune checkpoint inhibitor; new target; mechanisms of resistance; combined therapy

This study was supported by the Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Program of Shandong Province (No. 2019-0372); the Program of Science and Technology Development of Ji'nan (Clinical Medicine Science and Technology Innovation Program) (No. 202019176); the Provincial Natural Science Foundation of Shandong (No. ZR2021MH118); Shandong Provincial

收稿日期 2022-10-28 通信作者 *Tel: 13584017649 E-mail: huomeirongcpu@163.com

**Tel: 17686791319 E-mail: weixu@sdu.edu.cn

基金项目 山东省中医药科技发展计划资助项目(No. 2019-0372); 济南市科技计划资助项目(临床医学科技创新计划)(No. 202019176); 山东省自然科学基金资助项目(No. ZR2021MH118); 2021年山东省博士后创新资助项目(No. 273219); 中国博士后科学基金资助项目(No. 2022M711972)

Postdoctoral Innovation Program in 2021 (No. 273219); and China Postdoctoral Science Foundation (No. 2022M711972)

人体免疫系统通过免疫监视进行肿瘤微环境调控,其中免疫细胞的状态由其表面表达的各类激活以及抑制性受体共同调节。通过激活抑制信号,免疫检查点,如程序性死亡受体-1/程序性死亡受体配体-1(programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1, PD-1/PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因-3(lymphocyte activation gene-3, LAG-3)等可负向调节激活的免疫细胞,维持机体的自我耐受。然而,在病理情况下,肿瘤细胞可通过提高抑制性免疫检查点的表达而实现免疫逃逸。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)疗法通过阻断抑制信号通路、阻碍肿瘤的免疫逃逸,从而增强免疫系统对肿瘤细胞的杀伤力。作为继化疗、放疗、靶向治疗后又一种新型治疗手段,ICIs疗法为肿瘤的治愈带来了希望,且已成为非小细胞肺癌、黑色素瘤、尿路上皮癌等多种肿瘤治疗的一线用药^[1-3]。然而,单一的ICIs在广泛的临床治疗中显示响应性欠佳^[4-5]。据报道,目前仅有约25%的实体瘤患者可响应ICIs疗法^[6],这主要是肿瘤复杂多样的免疫逃逸机制所导致。因此,如何提高ICIs疗效、克服耐药,成为该领域研究的热点。

联合治疗系将不同疗法与ICIs组合,从多种途径和机制抑制肿瘤免疫逃逸,增强免疫系统对肿瘤的杀伤,有望实现肿瘤的治愈。本综述关注了ICIs的一些新型作用靶点,并结合ICIs产生治疗抵抗的原因,详细阐述现有的联合治疗策略,并深入探讨其协同抗肿瘤机制,为临床针对患者病理特征进行个性化联合治疗提供参考。

1 ICIs的新型作用靶点以及作用机制

目前临床使用的ICIs抗体主要包括CTLA-4单抗以及PD-1/PD-L1单抗^[7](见表1~表2)。随着对机体免疫机制研究的深入,科学家们开发出了更多具有肿瘤治疗潜力的新型免疫检查点抑制剂,其中LAG-3是继CTLA-4以及PD-1/PD-L1之后最受关注的靶点。LAG-3主要在激活T细胞、B细胞和自然杀伤(natural kill, NK)细胞表面表达,并可与其配体主要组织相容性复合物Ⅱ(major histo-

compatibility class II, MHC II)结合^[8],激活胞内抑制性通路,降低T细胞的活性,抑制促炎性细胞因子的产生,并诱导T细胞分化为调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)^[9]。Sordo-Bahamonde等^[10]使用LAG-3抗体(瑞拉利单抗, relatlimab)与慢性淋巴细胞白血病患者的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)共培养,结果显示瑞拉利单抗可显著减少白血病细胞数量,并恢复T细胞以及NK细胞的杀伤性。

T细胞免疫球蛋白黏蛋白域分子-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, Tim-3)亦是重要的免疫检查点负性调控分子。Tim-3在T细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、NK细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞表面均有表达,并通过不同的机制影响免疫细胞的作用。Tim-3在CD8⁺T细胞中表达,往往标志着T细胞已处于终末期且功能衰竭,其机制为Tim-3通过拮抗T细胞干性维持和抑制其分化的重要T细胞因子1(T cell factor 1, TCF-1)^[11],从而发挥对CD8⁺T细胞的负性调控作用。而表达于CD4⁺T中的Tim-3,则标志着更为免疫抗性的表型。研究表明,约70%的Tim-3⁺CD4⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)表达叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3, Foxp3),且Tim-3⁺Treg的存在与非小细胞肺癌患者肿瘤晚期淋巴转移密切相关^[12]。Tim-3亦在DCs细胞表面表达,并通过与高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein 1, HMGB1)结合抑制免疫反应^[13],阻碍DCs细胞的成熟,并影响免疫细胞的招募、浸润及活化。De Mingo Pulido等^[14]研究发现,在鼠乳腺癌模型中,使用Tim-3单抗可促进DCs产生CXCL 9,从而显著增加肿瘤部位淋巴细胞的浸润和活化。

杀伤细胞凝集素样受体亚家族C成员1(killer cell lectin like receptor C1, KLRC1 or NKG2A)亦是近年来新发现的免疫检查点负性调控分子,表达于循环NK细胞以及CD8⁺T细胞表面,与其配体人白细胞抗原-E(human leukocyte antigen-E, HLA-E)结合后,与CD94成为二聚体,进而引发胞浆中的免疫抑制信号,抑制NK细胞、T细胞功能的发挥。NKG2A在不同生理病理状态下表达丰度不同,在

表1 FDA已批准免疫检查点抑制剂(ICIs)疗法及其临床适应证

抗体种类	抗体名称	临床适应证
PD-1 单抗	纳武利尤单抗(nivolumab)	转移性黑色素瘤、晚期非小细胞肺癌、晚期小细胞肺癌、转移性肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌、转移性结直肠癌、肝细胞癌
	帕博利珠单抗(pembrolizumab)	转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌、转移性鳞状/非鳞状非小细胞肺癌、转移性小细胞肺癌、转移性头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、转移性尿路上皮癌、非肌层浸润性膀胱癌、转移性胃食管连接部癌、局部复发晚期或转移性食管鳞状细胞癌、高度微卫星不稳定/错配修复缺陷型实体瘤、复发或转移性宫颈癌、肝细胞癌、局部复发晚期或转移性Merkel细胞癌、转移性肾细胞癌
PD-L1 单抗	阿替利珠单抗(atezolizumab)	局部晚期或转移性尿路上皮癌、转移性非鳞状非小细胞肺癌、转移性三阴性乳腺癌、广泛期小细胞肺癌
	度伐利尤单抗(durvalumab)	局部晚期或转移性尿路上皮癌、非小细胞肺癌、广泛期小细胞肺癌
	阿维鲁单抗(avelumab)	转移性Merkel细胞癌、局部晚期或转移性尿路上皮癌、局部晚期或转移性肾细胞癌
CTLA-4 单抗	伊匹木单抗(ipilimumab)	转移性黑色素瘤

表2 NMPA已批准国产 ICIs 疗法及其临床适应证

抗体种类	抗体名称	临床适应证
PD-1 单抗	特瑞普利单抗(toripalimab)	不可切除或转移性黑色素瘤、复发/转移性鼻咽癌、局部晚期或转移性尿路上皮癌、局部晚期或转移性食管鳞癌、驱动基因(EGFR/ALK)阴性的晚期非小细胞肺癌
	信迪利单抗(sintilimab)	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性鳞状/非鳞状非小细胞肺癌、不可切除或转移性肝细胞癌、不可切除的局部晚期复发性或转移性食管鳞癌
	卡瑞利珠单抗(camrelizumab)	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、晚期肝细胞癌、局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌、局部晚期或转移性食管鳞癌、晚期或局部复发或转移性鼻咽癌、鳞状非小细胞肺癌
	替雷利珠单抗(tislelizumab)	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤、局部晚期或转移性尿路上皮癌、晚期鳞状/非鳞状非小细胞肺癌、不可切除肝细胞癌、局部晚期或转移性非小细胞肺癌、微卫星不稳定/错配修复缺陷型实体瘤、食管鳞状细胞癌、复发或转移性鼻咽癌
	斯鲁利单抗(serplulimab)	不可切除或转移性高度微卫星不稳定型实体瘤、不可切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌
	普特利单抗(pucotenlimab)	不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型晚期实体瘤、不可切除或转移性黑色素瘤
	派安普利单抗(penpulimab)	复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤
	赛帕利单抗(zimberelimab)	经典型霍奇金淋巴瘤
PD-L1 单抗	舒格利单抗(sugemalimab)	表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌、转移性鳞状非小细胞肺癌、非小细胞肺癌
	恩沃利单抗(envalolimab)	不可切除或转移性微卫星高度不稳定或错配修复缺陷型晚期实体瘤
PD-1/CTLA-4 双特异性抗体	卡度尼利单抗(cadonilimab)	复发或转移性宫颈癌

卵巢癌、宫颈癌、结肠癌中呈现高表达状态,从而导致机体的免疫抑制^[14-15]。在一项使用NKG2A单抗治疗复发性妇科恶性肿瘤的临床Ⅱ期研究中,单抗组患者耐受良好,且短期内疾病稳定^[16],展示出NKG2A单抗在临床治疗中的潜力。

此外,还有针对B7同源物3/B7同源物4(B7

homolog 3 protein, B7-H3/B7 homolog 4 protein, B7-H4)^[17-18]、A2A腺苷受体(adenosine 2A receptor, A2aR)^[19]、胞外-5'-核苷酸酶(ecto-5'-nucleotidase, NT5E or CD73)^[20]、脊髓灰质炎病毒受体相关的含有免疫球蛋白结构域蛋白/脊髓灰质炎病毒相关受体2 (poliovirus receptor-related immunoglobulin domain-

containing protein, PVRIG/poliovirus receptor-related 2, PVRL2)^[21]等靶点的新一代ICIs抗体,在研究中也均展现出良好的抗肿瘤效果,具有巨大的临床应用前景。不同类型的肿瘤,其抑制性免疫检查点种类以及表达量往往差异显著,免疫逃逸机制复杂,因此开发不同类型、不同作用机制的免疫检查点抗体,可满足临床多种肿瘤疾病治疗的需要,具有重要意义。

2 ICIs耐药机制

2.1 肿瘤免疫原性改变

肿瘤部位表达相关抗原是ICIs治疗的基础,其抗原表达量是预测ICIs疗效的重要因子。低表达PD-L1的黑色素瘤患者使用帕博利珠单抗(PD-1单抗)治疗后,其客观缓解率仅为10%,而高表达PD-L1的非小细胞肺癌患者,反应率可达40%~50%^[22-23]。高表达抗原常与预后良好呈正相关,而低表达则常呈现出原发性耐药。

除了免疫检查点抗原的表达,肿瘤自身的突变负荷亦是影响疗效的重要因素。ICIs疗法依赖于免疫细胞对肿瘤进行杀伤,而识别抗原是免疫细胞激活并发挥杀伤作用的前提。然而,在免疫系统和癌细胞长期的相互作用下,高表达抗原的肿瘤细胞易被免疫细胞识别并杀死,而低表达抗原的肿瘤细胞则可逃逸并大量增殖,导致肿瘤免疫原性的减弱,免疫细胞难以激活,最终导致肿瘤细胞的免疫逃逸,该机制与部分患者治疗过程中出现的获得性耐药有关。

2.2 信号通路激活异常

干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)是抗肿瘤免疫应答的重要细胞因子,通过提高CD8⁺T细胞活性、诱导I型辅助性T细胞(type I helper T cell, Th1)产生、诱导肿瘤细胞表达主要组织相容性复合物I(major histocompatibility class I, MHC-I)等,起到抗肿瘤作用。然而,具有JAK1/2和IFNGR1/2突变的患者,其IFN- γ 信号通路受到抑制,因此对ICIs疗法产生抗性^[24]。PTEN是常见的抑癌基因,在多种肿瘤中表达缺失,可造成磷酸肌醇-3-激酶信号通路表达上调,从而导致IFN- γ 、颗粒酶B表达减少,进而抑制抗肿瘤免疫^[25]。除了通过降低促炎因子的分泌、减弱对肿瘤细胞的杀伤外,突变的信号通路还可以调控抗炎因子,增强肿瘤的免疫抗性,进

而削弱ICIs治疗效果。如恶性肿瘤中MAPK信号通路的激活,可导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和白介素8(interleukin-8, IL-8)表达的上调,进而阻碍T细胞在肿瘤部位的聚集,最终呈现ICIs治疗抵抗^[26]。

2.3 肿瘤免疫抑制性微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞等相互作用形成的复杂生态,往往呈现出明显的免疫抑制特点。TME通过产生特殊的病理环境、分泌免疫抑制性细胞因子以及诱导免疫抑制性细胞聚集等,抑制杀伤性免疫细胞(特别是T细胞)的作用,从而直接削弱ICIs疗法的作用基础,导致患者对ICIs疗法响应率低下。

TME呈现乏氧、低pH、高氧化还原、基质致密等特点,该特殊的病理环境一方面可直接影响免疫细胞的活性,并诱导其表型的改变,如:乏氧、低pH的微环境可诱导巨噬细胞通过替代激活途径转化为抗炎性的M2型巨噬细胞,促进肿瘤的生长;另一方面可诱导白介素10(interleukin-10, IL-10)、VEGF、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子的大量分泌,影响免疫细胞及其功能,如:肿瘤细胞分泌的IL-10、VEGF等因子可抑制DCs的功能,使其对肿瘤抗原反应不敏感,产生免疫耐受^[27-28],分泌的TGF- β 可促使T细胞转化为免疫抑制Treg细胞^[29]。此外,TME中细胞产生的化学物质,如乳酸、外核苷酸酶CD39和CD73^[30-31]、吲哚胺-2,3-双加氧酶^[32]等,亦可通过抑制T细胞活性、促进远端转移等机制,对ICIs治疗产生不利影响。

TME存在大量免疫抑制性细胞,也对ICIs疗法产生负面影响。如髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)一方面能减少白介素12(interleukin-12, IL-12)的分泌,减弱TME中CD8⁺T细胞的杀伤作用,另一方面还可下调CD4⁺T细胞以及CD8⁺T细胞表面CD62L的表达,从而极大抑制T细胞向肿瘤迁移浸润的能力^[33]。此外,MDSCs可促进活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的产生,导致趋化因子产生硝化反应,从而进一步影响T细胞在肿瘤部位的招募^[34]。除了MDSCs,肿瘤相关巨噬细胞、Treg等均可对ICIs疗法产生不良影响。

3 基于ICIs的联合治疗策略

3.1 ICIs与化疗联合

由于化疗药物对快速增殖的细胞具有广泛的细胞毒性,一度被认作具有免疫抑制性,而近几年的研究发现,在适宜的剂量作用下,化疗药物可具有多种免疫调节作用,由此构成了化疗与ICIs疗法发挥协同作用的基础。

化学药物可通过多种作用机制提高机体的免疫反应:(1)促进肿瘤细胞发生免疫原性死亡(immunogenic cell death, ICD)。据报道,蒽环类药物、环磷酰胺、喜树碱衍生物等化疗药物,均可诱导肿瘤细胞产生ICD。发生ICD的肿瘤细胞,不仅可释放ATP、HMGB1以及促使钙网蛋白暴露,吸引DCs细胞的聚集,进而促进T细胞活化^[35],亦能促进免疫刺激因子释放增加^[36]。(2)增强抗原表达。除了ICD导致肿瘤细胞死亡释放抗原外,部分化疗药物,如喜树碱衍生物伊利替康和拓扑替康,还可通过直接增加抗原表达,提高T细胞对肿瘤细胞的识别,增强对肿瘤的杀伤^[37]。(3)直接杀伤免疫抑制性细胞。蒽环类药物、紫杉醇、环磷酰胺、顺铂、吉西他滨等,可通过杀伤免疫抑制性细胞(如MDSCs等),提高免疫反应。(4)直接刺激T细胞激活。蒽环类药物以类似于病毒病原体诱导的方式,引起免疫反应^[38]。在小鼠纤维肉瘤模型的体内实验中,给予阿霉素的小鼠体内病毒相关的基因,包括淋巴细胞招募基因、淋巴细胞活化基因、IFN- γ 刺激基因等,转录水平均显著增加,从而促进机体的免疫反应和T细胞激活。(5)促进免疫细胞浸润。紫杉醇、奥沙利铂、吉西他滨等化疗药物可增加免疫细胞在肿瘤部位的浸润,从而提高ICIs疗效。

在化疗药物培美曲赛和铂类药物与帕博利珠单抗联用治疗非小细胞肺癌的研究中,联用组1年总生存率可达69.2%,无进展生存期可达8.8个月,而对照组1年总生存率为49.4%,无进展生存期4.9个月^[39]。目前该种联合疗法已被FDA批准作为晚期非小细胞肺癌的一线用药。此外,顺铂、紫杉醇与帕博利珠单抗联用,顺铂、紫杉醇与贝伐珠单抗联用,均呈现良好的治疗效果,亦被批准作为晚期非小细胞肺癌的一线用药^[40-41]。三阴性乳腺癌尽管具有较好的免疫原性,但临床试验显示

单用PD-1抗体治疗反应率仅为5.3%^[42]。而使用白蛋白紫杉醇和ICIs抗体联合治疗,则可使中位生存期显著延长至25个月,对比安慰剂组的18个月^[43],联用提升了治疗的有效性。

得益于化疗和ICIs联合的良好疗效,目前已有多种化疗联合ICIs的临床试验正在进行之中^[7]。然而,联用在提高疗效的同时,也为研究者和临床医务工作者们带来了新的挑战。如何选择合适的联用药物、联用剂量及适宜的联用时机,如何避免药物联用带来的不良反应等问题,均需进行深刻的考量。此外,化疗是否会损伤杀伤性免疫细胞,是否会对长期免疫记忆细胞的产生造成不利影响,还需要进一步的确认。

3.2 ICIs与放射疗法联合

随着技术的进步,放射疗法在临床中的应用日益普遍。与化疗类似,放射疗法同样可通过多种机制增强免疫:(1)除断裂DNA双链直接杀伤肿瘤细胞外,放射治疗还可以活化免疫细胞,触发先天免疫,促进对肿瘤的杀伤。(2)放射疗法可使肿瘤细胞释放抗原、增加免疫细胞的浸润和对肿瘤的识别。(3)放射疗法通过增强T细胞的IFN- γ 分泌^[44]提高免疫细胞的杀伤能力,避免TILs在肿瘤微环境中出现的受体下调现象,维持TILs的功能,同时亦能促进肿瘤细胞MHC-I的上调^[45],增加抗原的识别,进一步增强免疫。(4)放射疗法还可呈现出“远端效应”,即远离照射部位的肿瘤出现减小和消退的情况。这与辐照部位肿瘤细胞释放相关抗原、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)等产生“原位疫苗”作用^[46]以及照射产生一氧化氮分子^[46]相关。放射疗法后肿瘤免疫原性增加,促进了全身T细胞反应^[47],介导系统性抗肿瘤反应,从而对非照射部位发挥疗效。

放射治疗由于活化免疫细胞、诱发免疫反应的能力,为其与ICIs疗法联合提供了基础。在治疗不可切除的非小细胞肺癌患者的临床试验中,度伐利尤单抗和放射疗法联用组1年总生存率可达66.3%,无进展生存期可达17.2个月,显著高于安慰剂组(1年总生存率55.6%,无进展生存期5.6个月),且延迟了肿瘤转移的时间^[48-49],显示了放射疗法与ICIs治疗联合的显著优势。

尽管放射疗法与ICIs联合具有诸多优势,但

是放射疗法的剂量、治疗方案、照射的肿瘤体积等问题,都需进一步研究进行确定,才能最大程度发挥两种疗法的优势,减少不良反应的发生。值得注意的是,放射疗法在发挥作用的同时可能会损害肿瘤部位TILs,故如何平衡其免疫促进和潜在的对TILs的杀伤作用,需要研究者们进一步的探索。

3.3 ICI与热治疗联合

热治疗是通过微波、超声波、光热治疗等方式,增加肿瘤部位的温度,从而杀伤肿瘤。热治疗可通过多种机制提高肿瘤免疫原性,促进“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,增强机体免疫反应,实现对肿瘤的杀伤:(1)热治疗不仅可诱导肿瘤细胞产生ICD,还可以通过干扰DNA修复诱导其损伤,进而导致肿瘤基因组的突变和新抗原的产生^[50-51],直接增强了肿瘤细胞的免疫原性。(2)热治疗介导的热应激可诱导照射部位的肿瘤细胞分泌含免疫促进性因子如热休克蛋白70、黏附因子、趋化因子等^[52]的外泌体,并随着体液运送至远端肿瘤,从而增强其免疫原性。(3)热治疗可直接促进免疫细胞的分化。研究显示热治疗可促进CD4⁺T细胞分化为Th1,减少Treg的分化,并促进DCs细胞的成熟^[53-54]。(4)热治疗还可以增强免疫细胞的肿瘤杀伤性,研究表明对三阴性乳腺癌小鼠模型采用41℃热治疗,可增加瘤内促炎因子和趋化因子的释放,增加T细胞的浸润,促进肿瘤微环境转化为促炎微环境,增强对肿瘤细胞的杀伤^[55]。

此外,由于细胞在热损伤时为避免过度的免疫激活,会保护性上调细胞PD-L1等抑制分子的表达,从而减弱免疫效应^[56]。因此,热治疗联合ICIs,可克服热治疗过程中免疫检查点上调导致的抗肿瘤效应减弱,联用更具合理性。

Shi等^[57]利用射频消融与PD-1单抗联合治疗结肠癌,结果表明联合组肿瘤抗原的表达显著增加,T细胞杀伤功能增强,远端肿瘤中效应性T细胞的比例显著提升,实现了良好的抗肿瘤效果。Li等^[58]使用大肠埃希菌膜包裹金纳米粒联合PD-L1抗体治疗肝癌,该制剂展现出良好的光热效应和肿瘤靶向性,且相比于抗体单用组,连用组CD4⁺T细胞数量增加4倍,显著提升抗肿瘤效果。

3.4 ICI与抗血管生成疗法联合

肿瘤细胞快速增生,代谢活跃,加上血供不充

足,导致肿瘤部位呈现乏氧状态。乏氧上调VEGF以及血管生成素2(angiotensin-2, ANGPT2)的分泌,导致肿瘤部位无功能血管大量增生,进而通过各种机制促进肿瘤免疫抑制性TME的形成^[59]:(1)不成熟的、渗漏的血管可导致肿瘤间质液压的升高,从而阻碍了血液灌注和免疫细胞的浸润^[60]。(2)VEGF可抑制DCs成熟,诱导T细胞衰竭,促进Tregs的增殖,并增加MDSCs的比例^[61-62]。(3)ANGPT2可促进巨噬细胞向M2型分化,并上调IL-10的表达^[63]。因此,减少肿瘤部位VEGF以及ANGPT2的分泌,抑制无功能血管的增生,可促进机体免疫功能。目前已有多个抗血管生成药物与ICIs疗法联合抗肿瘤的报道,在多种肿瘤模型中均比单一的ICIs抗体治疗显示出更为优越的抗肿瘤作用^[64-65]。其中,抗血管生成药物阿西替尼和ICIs抗体帕博利珠单抗的联用方案由于其显著的疗效,已被FDA批准作为治疗晚期肾细胞癌一线治疗方案^[66]。

3.5 ICI与肿瘤疫苗联合

肿瘤疫苗是将肿瘤抗原或编码抗原的核酸物质递送至肿瘤部位,从而激发机体强大的免疫反应,达到高效杀伤肿瘤的目的。充足的免疫细胞浸润是ICIs产生疗效的前提,然而许多肿瘤为“冷肿瘤”,缺乏足够的TILs,导致ICIs治疗效果欠佳。肿瘤疫苗突出作用之一即为增加T细胞的浸润和激活。因此,肿瘤疫苗与ICIs治疗的联合,有利于充分激活免疫系统,增强对肿瘤的杀伤作用。T-VEV是用于不可切除或复发性黑色素瘤的溶瘤病毒疫苗,在与伊匹木单抗联合治疗黑色素瘤的临床Ⅱ期研究中,联用组患者客观缓解率更佳,且联合治疗不仅减少用药部位的肿瘤,还可发挥全身作用,52%的患者内脏病变减小^[67]。Sipuleucel-T是FDA批准用于治疗肿瘤的第一款DCs疫苗,是通过将患者自身的PBMCs与前列腺酸性磷酸酶(PAP)和GM-CSF融合蛋白(PAP-GM-CSF)共同孵育后产生的输注细胞产物。研究显示,接种该疫苗后,患者前列腺特异性T细胞^[68]和TILs均有所增加^[69],但中位生存期与安慰剂组相比,并无显著性差异^[70]。而将该疫苗与伊匹木单抗联用,Ⅰ期临床研究结果表明,部分患者生存期显著延长^[71]。以上研究表明肿瘤疫苗与ICIs疗法的联用是一种有潜力的抗肿瘤策略。

3.6 ICI与细胞因子疗法联合

细胞因子通过与细胞表面受体结合,影响细胞转运、发育、增殖以及对靶细胞的反应,从而调节机体的体液免疫和细胞免疫。免疫相关细胞因子主要包括趋化因子、白介素、干扰素以及肿瘤坏死因子等。趋化因子是其中最大的亚家族,在引导免疫细胞运输和发育方面发挥着重要作用。如CXC型细胞因子(包括CXCL9、CXCL10和CXCL11),可诱导CD8⁺T、Th1以及NK细胞趋向肿瘤部位。与趋化因子调节免疫细胞运输的作用不同,白介素和干扰素主要起调节免疫细胞免疫反应的作用。促炎性白介素以及干扰素 α (interferon- α , IFN- α)可在肿瘤免疫的多个步骤中发挥作用,并提高免疫细胞杀伤肿瘤的能力。如白介素2可以促进T细胞和NK细胞的扩增,促进其抗肿瘤免疫反应。因此,细胞因子与ICIs联用,将更有利于充分发挥免疫细胞的作用。Knudson等^[72]使用白介素15激动剂(N-803)与PD-L1抗体联用治疗三阴性乳腺癌以及结肠癌,与单用组相比,联用组展现出更强的CD8⁺T细胞毒性作用,显著减少肿瘤的转移,延长小鼠存活率,展现出优秀的抗肿瘤效果。

3.7 ICI与过继细胞疗法联合

过继细胞疗法(adoptive cell therapy, ACT)使用自体或者异体免疫细胞,经体外处理后,回输至患者体内,发挥抗肿瘤免疫作用。ACT疗法主要包括CAR-T疗法、NK细胞疗法、TILs疗法等。然而,大部分自体或异体的免疫细胞体外激活回输至患者体内后,往往表达免疫抑制性受体(如PD-1),抑制免疫细胞激活,促进其耗竭。因此,ACT与ICIs联用,将有利于充分发挥ACT的优势,增强其杀伤性。在一项恶性胸膜疾病包括转移性肺癌、乳腺癌以及恶性胸膜间皮瘤治疗的临床I期研究中,将间皮素靶向的CAR-T与帕博利珠单抗联合使用,验证了联用的安全性、可行性以及合理性,为CAR-T疗法与ICIs疗法的联合提供了支持^[73]。此外,Rafiq等^[74]还设计出一种可分泌PD-1单抗的CAR-T细胞,进入体内后可通过自分泌和旁分泌途径产生PD-1抗体,该种联合治疗方式避免了全身性的抗体给药,增加安全性的同时,增强CAR-T在实体瘤中的疗效。

3.8 两种免疫检查点抑制剂联用

将两种不同作用靶点的免疫检查点抗体联合使用,可最大程度遏制肿瘤细胞的免疫逃逸,从而更好地发挥抗肿瘤作用。PD-1抗体(纳武利尤单抗)与CTLA-4抗体(伊匹木单抗)联用治疗转移性黑色素瘤,是FDA最早批准的抗体联用方案^[75-76]。其中联用组患者的5年总生存率可达到52%,而纳武利尤单抗单用组为44%,伊匹木单抗单用组仅为26%,联用显著提高了ICIs疗法的疗效^[77]。

除了已上市抗体的联用,新型抗体的联用也显示出优越的抗肿瘤作用。在BMS公司的LAG-3单抗瑞拉利单抗以及纳武利尤单抗联用治疗晚期黑色素瘤的临床试验中,联用组平均中位无进展生存期可达10.1个月,而纳武利尤单抗单用组则为4.6个月,联用组一年无进展生存期为47.7%,纳武利尤单抗单用组仅为36.0%,LAG-3单抗与纳武利尤单抗联用展示出良好的治疗作用^[78],目前该治疗方案已被FDA批准用于转移性黑色素瘤的治疗。

4 总结与展望

ICIs疗法已被证实在肿瘤治疗领域拥有巨大的应用前景,然而单一的ICIs治疗存在疗效有限、易耐药等问题。临床现有的治疗方式,如化疗、放疗、热治疗、肿瘤疫苗、细胞疗法等,可通过多种通路激活免疫系统,显著削弱ICIs治疗抵抗,联合可更充分发挥抗肿瘤效应。然而,尽管以上联合策略在临床前研究中获得了突出的抗肿瘤作用,对临床患者的治疗效果却仍有待进一步提高。因此,如何选择和建立更适宜的模型,使其更能模拟肿瘤真实病理情况,是临床前研究的要点。其次,肿瘤免疫逃逸机制复杂,且不同患者病理特点差异极大,如何依据患者具体的病理情况,选择适宜的联合治疗策略,制定个性化治疗方案,提高治疗药效,也值得研究者们进一步深入研究。此外,在关注联合用药策略有效性的同时,也要关注不良反应发生的风险,建立安全、有效的联用方案是联合治疗的根本。

References

- [1] Chen R, Hou XM, Yang LP, *et al.* Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung

- cancer with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorac Cancer*, 2019, **10**(4): 607-623.
- [2] Irvani A, Osman MM, Wepler AM, *et al.* FDG PET/CT for tumoral and systemic immune response monitoring of advanced melanoma during first-line combination ipilimumab and nivolumab treatment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, **47**(12): 2776-2786.
 - [3] Rizzo A, Mollica V, Massari F. Expression of programmed cell death ligand 1 as a predictive biomarker in metastatic urothelial carcinoma patients treated with first-line immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol Focus*, 2022, **8**(1): 152-159.
 - [4] Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, *et al.* Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J UOEH*, 2018, **40**(2): 173-189.
 - [5] He YD, Xu WD, Xiao YT, *et al.* Targeting signaling pathways in prostate cancer: mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 198.
 - [6] Kim TK, Vandsemb EN, Herbst RS, *et al.* Adaptive immune resistance at the tumour site: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(7): 529-540.
 - [7] Yi M, Zheng XL, Niu MK, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, **21**(1): 28.
 - [8] Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, *et al.* Binding of LAG-3 to stable peptide-MHC class II limits T cell function and suppresses autoimmunity and anti-cancer immunity[J]. *Immunity*, 2022, **55**(5): 912-924.e8.
 - [9] Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in cancer immunotherapy[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, **344**: 269-278.
 - [10] Sordo-Bahamonde C, Lorenzo-Herrero S, González-Rodríguez AP, *et al.* LAG-3 blockade with relatlimab (BMS-986016) restores anti-leukemic responses in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Cancers*, 2021, **13**(9): 2112.
 - [11] Wen SQ, Lu HZ, Wang DK, *et al.* TCF-1 maintains CD8⁺ T cell stemness in tumor microenvironment[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, **110**(3): 585-590.
 - [12] Acharya N, Sabatos-Peyton C, Anderson AC. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, **8**(1): e000911.
 - [13] Ganjalikhani Hakemi M, Jafarinia M, Azizi M, *et al.* The role of TIM-3 in hepatocellular carcinoma: a promising target for immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, **10**: 601661.
 - [14] De Mingo Pulido Á, Gardner A, Hiebler S, *et al.* TIM-3 regulates CD103⁺ dendritic cell function and response to chemotherapy in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, **33**(1): 60-74.e6.
 - [15] Banerjee S, Oaknin A, Sanchez-Simon I, *et al.* 518 Phase 1B trial of monalizumab (NKG2A inhibitor) plus durvalumab: safety and efficacy in patients with metastatic ovarian, cervical, and microsatellite-stable endometrial cancers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, **30**: A86-A87.
 - [16] Tinker AV, Hirte HW, Provencher D, *et al.* Dose-ranging and cohort-expansion study of monalizumab (IPH2201) in patients with advanced gynecologic malignancies: a trial of the Canadian cancer trials group (CCTG): IND221[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(20): 6052-6060.
 - [17] Yang S, Wei W, Zhao Q. B7-H3, a checkpoint molecule, as a target for cancer immunotherapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, **16**(11): 1767-1773.
 - [18] Podojil JR, Glaser AP, Baker D, *et al.* Antibody targeting of B7-H4 enhances the immune response in urothelial carcinoma[J]. *Oncol Immunology*, 2020, **9**(1): 1744897.
 - [19] Willingham SB, Hotson AN, Miller RA. Targeting the A2AR in cancer: early lessons from the clinic[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, **53**: 126-133.
 - [20] Ghalamfarsa G, Kazemi MH, Raoofi Mohseni S, *et al.* CD73 as a potential opportunity for cancer immunotherapy[J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2019, **23**(2): 127-142.
 - [21] Murter B, Pan XY, Ophir E, *et al.* Mouse PVRIg has CD8⁺ T cell-specific coinhibitory functions and dampens antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, **7**(2): 244-256.
 - [22] Garon EB, Rizvi NA, Hui RN, *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(21): 2018-2028.
 - [23] Daud AI, Wolchok JD, Robert C, *et al.* Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2016, **34**(34): 4102-4109.
 - [24] Bai RL, Chen NF, Li LY, *et al.* Mechanisms of cancer resistance to immunotherapy[J]. *Front Oncol*, 2020, **10**: 1290.
 - [25] Ngeow J, Eng C. PTEN in hereditary and sporadic cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, **10**(4): a036087.
 - [26] Zhuang Y, Liu C, Liu JQ, *et al.* Resistance mechanism of PD-1/PD-L1 blockade in the cancer-immunity cycle[J]. *Oncol Targets Ther*, 2020, **13**: 83-94.
 - [27] Chen KQ, Wang JM, Yuan RX, *et al.* Tissue-resident dendritic cells and diseases involving dendritic cell malfunction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, **34**: 1-15.
 - [28] Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, **21**(5): 298-312.
 - [29] Dahmani A, Delisle JS. TGF- β in T cell biology: implications for cancer immunotherapy[J]. *Cancers*, 2018, **10**(6): 194.
 - [30] Moesta AK, Li XY, Smyth MJ. Targeting CD39 in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, **20**(12): 739-755.
 - [31] Shi LS, Yang L, Wu ZY, *et al.* Adenosine signaling: next checkpoint for gastric cancer immunotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, **63**: 58-65.
 - [32] Ye Q, Wang CL, Xian J, *et al.* Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO)

- in the tumor microenvironment and in tumor-draining lymph nodes of breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2018, **75**: 81-90.
- [33] Haist M, Stege H, Grabbe S, *et al.* The functional crosstalk between myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells within the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Cancers*, 2021, **13**(2): 210.
- [34] Zhang J, Endres S, Kobold S. Enhancing tumor T cell infiltration to enable cancer immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2019, **11**(3): 201-213.
- [35] Dai Phung C, Nguyen HT, Choi JY, *et al.* Reprogramming the T cell response to cancer by simultaneous, nanoparticle-mediated PD-L1 inhibition and immunogenic cell death[J]. *J Control Release*, 2019, **315**: 126-138.
- [36] Showalter A, Limaye A, Oyer JL, *et al.* Cytokines in immunogenic cell death: applications for cancer immunotherapy[J]. *Cytokine*, 2017, **97**: 123-132.
- [37] McKenzie JA, Mbofung RM, Malu S, *et al.* The effect of topoisomerase I inhibitors on the efficacy of T-cell-based cancer immunotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, **110**(7): 777-786.
- [38] Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, *et al.* Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy[J]. *Nat Med*, 2014, **20**(11): 1301-1309.
- [39] 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.
- [40] Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, *et al.* Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic nsccl (IMPOWER150) [J]. *Ann Oncol*, 2017, **28**: xi31.
- [41] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(21): 2040-2051.
- [42] Adams S, Schmid P, Rugo HS, *et al.* Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, **30**(3): 397-404.
- [43] Schmid P, Rugo HS, Adams S, *et al.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(1): 44-59.
- [44] Arina A, Beckett M, Fernandez C, *et al.* Tumor-reprogrammed resident T cells resist radiation to control tumors[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3959.
- [45] Wang XH, Schoenhals JE, Li AL, *et al.* Suppression of type I IFN signaling in tumors mediates resistance to anti-PD-1 treatment that can be overcome by radiotherapy[J]. *Cancer Res*, 2017, **77**(4): 839-850.
- [46] Liu Y, Dong YP, Kong L, *et al.* Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, **11**(1): 104.
- [47] Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, *et al.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade[J]. *Nat Med*, 2018, **24**(12): 1845-1851.
- [48] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, **379**(24): 2342-2350.
- [49] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, **377**(20): 1919-1929.
- [50] Germano G, Lamba S, Rospo G, *et al.* Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth [J]. *Nature*, 2017, **552**(7683): 116-120.
- [51] Mantso T, Goussetis G, Franco R, *et al.* Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2016, **37**(38): 96-105.
- [52] Lerner EC, Edwards RM, Wilkinson DS, *et al.* Laser ablation: heating up the anti-tumor response in the intracranial compartment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **185**: 114311.
- [53] Liu P, Jia SG, Lou Y, *et al.* Cryo-thermal therapy inducing M1 macrophage polarization created CXCL10 and IL-6-rich pro-inflammatory environment for CD4⁺ T cell-mediated anti-tumor immunity[J]. *Int J Hyperther*, 2019, **36**(1): 407-419.
- [54] Liu K, He K, Xue T, *et al.* The cryo-thermal therapy-induced IL-6-rich acute pro-inflammatory response promoted DCs phenotypic maturation as the prerequisite to CD4⁺ T cell differentiation[J]. *Int J Hyperther*, 2018, **34**(3): 261-272.
- [55] Newton JM, Flores-Arredondo JH, Suki S, *et al.* Non-invasive radiofrequency field treatment of 4T1 breast tumors induces T-cell dependent inflammatory response[J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 3474.
- [56] Peng JR, Xiao Y, Li WT, *et al.* Photosensitizer micelles together with IDO inhibitor enhance cancer photothermal therapy and immunotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, **5**(5): 1700891.
- [57] Shi LR, Chen LJ, Wu CP, *et al.* PD-1 blockade boosts radiofrequency ablation-elicited adaptive immune responses against tumor[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(5): 1173-1184.
- [58] Li XY, Liu JW, Zhang WY, *et al.* Biogenic hybrid nanosheets activated photothermal therapy and promoted anti-PD-L1 efficacy for synergetic antitumor strategy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(26): 29122-29132.
- [59] Yi M, Jiao DC, Qin S, *et al.* Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 60.
- [60] Böckelmann LC, Schumacher U. Targeting tumor interstitial fluid pressure: will it yield novel successful therapies for solid tumors [J]? *Expert Opin Ther Targets*, 2019, **23**(12): 1005-1014.
- [61] Lee WS, Yang H, Chon HJ, *et al.* Combination of anti-angiogen-

- ic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity[J]. *Exp Mol Med*, 2020, **52**(9): 1475-1485.
- [62] Bourhis M, Palle J, Galy-Fauroux I, *et al.* Direct and indirect modulation of T cells by VEGF-A counteracted by anti-angiogenic treatment[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 616837.
- [63] Rahma OE, Hodi FS. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(18): 5449-5457.
- [64] Wu FTH, Xu P, Chow A, *et al.* Pre- and post-operative anti-PD-L1 plus anti-angiogenic therapies in mouse breast or renal cancer models of micro- or macro-metastatic disease[J]. *Br J Cancer*, 2019, **120**(2): 196-206.
- [65] Ansari MJ, Bokov D, Markov A, *et al.* Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors; a comprehensive review[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, **20**(1): 49.
- [66] Powles T, Plimack ER, Soulières D, *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, **21**(12): 1563-1573.
- [67] Chesney J, Puzanov I, Collichio F, *et al.* Randomized, open-label phase II study evaluating the efficacy and safety of talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced, unresectable melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(17): 1658-1667.
- [68] Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, *et al.* Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, **62**(1): 137-147.
- [69] Fong L, Carroll P, Weinberg V, *et al.* Activated lymphocyte recruitment into the tumor microenvironment following preoperative sipuleucel-T for localized prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, **106**(11): dju268.
- [70] Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, **363**(5): 411-422.
- [71] Ku J, Wilenius K, Larsen C, *et al.* Survival after sipuleucel-T (SIP-T) and low-dose ipilimumab (IPI) in men with metastatic, progressive, castrate-resistant prostate cancer (M-CRPC)[J]. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(6 suppl): 368.
- [72] Knudson KM, Hicks KC, Alter S, *et al.* Mechanisms involved in IL-15 superagonist enhancement of anti-PD-L1 therapy[J]. *J Immunotherapy Cancer*, 2019, **7**(1): 82.
- [73] Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, *et al.* A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab[J]. *Cancer Discov*, 2021, **11**(11): 2748-2763.
- [74] Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, *et al.* Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy *in vivo*[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, **36**(9): 847-856.
- [75] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**(1): 23-34.
- [76] Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, *et al.* Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(21): 2006-2017.
- [77] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, **381**(16): 1535-1546.
- [78] Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, *et al.* Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, **386**(1): 24-34.