

# 细胞因子与PD-L1的联合作用在肿瘤中的研究进展

鲁容钊<sup>1</sup>, 贾东瑜<sup>1</sup>, 郑健<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区妇产疾病临床医学研究中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

## 摘要

抗程序性死亡配体1 (PD-L1)作为经典的免疫检查点分子, 与程序性死亡受体1 (PD-1)结合后能够抑制T细胞的活化及多种功能, 从而帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。细胞因子是一类调节细胞生长、分化和死亡的蛋白质, 可使得T细胞发生功能障碍甚至衰竭, 在调控免疫应答过程中发挥重要作用。近年来不断有研究表明, 细胞因子与PD-L1在肿瘤中具有复杂的调节关系, 其通过PI3K/AKT、JAK/STAT、MAPK等信号通路影响免疫细胞的功能和免疫应答的调节, 协同细胞因子与免疫抑制剂在肿瘤治疗临床试验中显示出一定成效。本文旨在探索利用细胞因子与PD-L1相互作用来提高肿瘤免疫治疗的有效性, 为日后细胞因子与免疫抑制剂的联合应用在肿瘤中的治疗提供理论研究基础。

## 关键词

细胞因子, PD-L1, 肿瘤, 免疫治疗

# Research Progress on the Combination of Cytokines and PD-L1 in Tumors

Rongke Lu<sup>1</sup>, Dongyu Jia<sup>1</sup>, Jian Zheng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia Autonomous Region Obstetrics Disease Clinical Medical Research Center, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 24<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 16<sup>th</sup>, 2025; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Anti-procedural death ligand 1 (PD-L1), as a classic immune checkpoint molecule, can inhibit the

\*通讯作者。

文章引用: 鲁容钊, 贾东瑜, 郑健. 细胞因子与 PD-L1 的联合作用在肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1605-1612. DOI: 10.12677/acm.2025.151215

activation and multiple functions of T cells when combined with programmed death receptor 1 (PD-1), thus helping tumor cells escape the attack of the immune system. Cytokines are a class of proteins that regulate cell growth, differentiation and death, which can cause dysfunction or even failure of T cells and play an important role in regulating immune response. In recent years, continuous studies have shown that cytokines and PD-L1 have a complex regulatory relationship in tumors, which affects the function of immune cells and the regulation of immune responses through PI3K/AKT, JAK/STAT, MAPK and other signaling pathways. Synergistic cytokines and immunosuppressants have shown certain results in tumor treatment clinical trials. This article aims to explore the interaction between cytokines and PD-L1 to improve the effectiveness of tumor immunotherapy, and provide a theoretical research basis for the future combination of cytokines and immunosuppressants in the treatment of tumors.

## Keywords

Cytokines, PD-L1, Tumor, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 概况

程序性死亡配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1, 也称为 B7-H1、CD274)是程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)的配体,可表达于免疫细胞及肿瘤细胞表面。而肿瘤细胞常可以通过激活 PD-1/PD-L1 的抑制性信号通路,逃避免疫系统的攻击,抑制 T 细胞活性,导致 T 细胞衰竭和其增殖能力的丧失,形成适合肿瘤细胞生长的免疫微环境[1]。因此,近年来,针对免疫检查点的靶向免疫治疗逐渐成为治疗各种恶性肿瘤患者的有效方式。但目前仍有很大一部分患者对免疫检查点封锁没有反应[2]。一些临床试验认为具有免疫作用的细胞因子可以加强这种免疫治疗效果[3]。细胞因子是一类由多种细胞产生的蛋白质信号分子,在细胞间传递信息、调节免疫应答并调控许多生物学过程。其作用复杂多样,可通过直接的抗增殖或促凋亡活性,或间接地刺激免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性活性来限制肿瘤细胞的生长,控制肿瘤细胞所导致的损伤、感染和炎症。但同时,肿瘤细胞也可以利用宿主衍生的细胞因子来促进生长,增加对凋亡的抵抗力并促进传播,造成组织破坏甚至于病情恶化,因此,目前转而更多倾向于研究联合应用靶向治疗和免疫检查点抑制剂[4]。一些细胞因子已被发现可以通过调节肿瘤细胞表面或肿瘤微环境中 PD-L1 的表达,影响免疫治疗效果。在肿瘤治疗中,深入了解和利用细胞因子的作用机制,对于开发新的免疫治疗方式具有重要意义。因此,通过协同细胞因子的免疫疗法来增强免疫效果成为近年来的一项研究热点。在这里,我们讨论了关于细胞因子与 PD-L1 联合作用在肿瘤中的研究现状与发展,为日后细胞因子与免疫抑制剂的联合应用在肿瘤中的治疗提供理论研究基础。

## 2. PD-1/PD-L1 在肿瘤发展中的作用

PD-1 是一种免疫抑制受体,由位于染色体 2q37.3 的 PDCD1 基因编码,主要在活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞和单核细胞及部分肿瘤细胞表面表达,是一种 I 型跨膜糖蛋白。PD-L1 由位于染色体 9p24.1 的 CD274 基因编码,主要表达于抗原呈递细胞和实质组织细胞及肿瘤细胞表面,同属于 I 型糖蛋白。PD-1 和 PD-L1 的结合导致 PD-1 的酪氨酸残基磷酸化,并通过与下游信号通路分子结合,抑制 T 细胞生物学功能,主要包括 T 细胞本身的功能障碍、T 细胞的激活障碍、T 细胞的消耗或浸润减少,导致

肿瘤特异性 T 细胞凋亡和衰竭。正常情况下, PD-1/PD-L1 通路对维持外周免疫耐受, 预防组织过度炎症和自身免疫性疾病有积极作用, 然而, 随着肿瘤的发生和发展, 肿瘤微环境中的 PD-L1 在肿瘤细胞和抗原呈递细胞上都异常高表达。PD-1/PD-L1 的过度激活可使得肿瘤细胞逃避 T 细胞的免疫监视, 从而引起免疫逃逸。因此 PD-1/PD-L1 的阻断可激活免疫细胞的抗肿瘤活性。

PD-L1 在肿瘤细胞中的表达不仅受促癌信号通路和肿瘤微环境的调控, 还受多种细胞因子外源性诱导, 其中包括 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(ILs)等多种细胞因子。它们通过 JAK/STAT、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT/mTOR 信号通路外源诱导 PD-L1 表达, 导致 T 细胞发生功能障碍甚至衰竭[5], 并增加肿瘤细胞和其他免疫抑制细胞中 PD-L1 的表达。因此, 我们进一步讨论了细胞因子参与调控 PD-1/PD-L1 在肿瘤中表达的相关调控通路, 寻找有望提高靶向 PD-1/PD-L1 疗效的联合治疗方法。

### 3. 细胞因子在肿瘤发展中的作用

细胞因子是由非免疫细胞如血管内皮细胞和成纤维细胞等、免疫细胞如巨噬细胞、NK 细胞、单核细胞、T 细胞、B 细胞等刺激形成、分泌的具有活性的低分子可溶性糖蛋白。具体可分为白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(INF)等, 细胞因子通过与其相应受体结合, 产生直接的抗增殖或促凋亡活性, 或间接地刺激免疫细胞对肿瘤细胞的细胞毒性活性来限制肿瘤细胞的生长, 控制肿瘤细胞刺激所导致的损伤、感染和炎症, 在免疫系统中有识别和破坏癌细胞的能力。1957 年首次发现病毒感染的细胞分泌一种具有强活性的蛋白质并命名为干扰素(IFN), 其在 RNA 合成和蛋白质合成环节发挥重要作用, 其活性受基因调节控制, 并在细胞上具有普遍的抗病毒、抗肿瘤活性[6]。IFN- $\alpha$  于 1986 年则被批准用于治疗毛细胞白血病、滤泡性非霍奇金淋巴瘤, 及后续黑色素瘤和与艾滋病相关的卡波西肉瘤的治疗。20 世纪 70 年代, 在被细菌感染后的小鼠血清中发现了 1 种既可以让体内肿瘤细胞、组织坏死出血, 又可以抑制并杀伤体外培养的细胞的物质, 并将其命名为 TNF。具体又可以分为由活化的单核-巨噬细胞产生的 TNF- $\alpha$ , 由活化的淋巴细胞产生的 TNF- $\beta$  [6]。80 年代学者将已发现的许多能在白细胞之间发生作用的细胞因子统一命名为白细胞介素(IL)。根据其理化特点分为 IL-1、IL-2 等, 现已研究增至 IL-38。IL 发展迅速, 并在肿瘤中展现出重要作用。IL-2 于 1992 年就被批准用于晚期肾细胞癌(RCC)和转移性黑色素瘤的治疗。这些细胞因子的临床使用标志着免疫治疗里程碑。

细胞因子可以有效地遏制损伤, 促进组织修复, 但同时肿瘤细胞也可以利用宿主衍生的细胞因子来促进生长, 增加对凋亡的抵抗力并促进传播, 可能导致组织的进一步破坏甚至恶化, 目前更多倾向于靶向治疗和免疫检查点抑制剂联合应用的研究。

## 4. 细胞因子与 PD-L1 的联合作用研究进展

### 4.1. 在肿瘤相关信号通路下细胞因子与 PD-L1 的联合作用

细胞因子与 PD-L1 作用信号通路是免疫系统中一个重要的调节机制, 在调节免疫应答和肿瘤免疫逃逸中发挥着重要作用。其相互作用会激活一系列信号通路, 其中包括 PI3K/AKT、JAK/STAT、MAPK 等信号通路。这些信号通路的激活将影响免疫细胞的功能和免疫应答的调节。具体来说, 细胞因子与 PD-L1 的相互作用可导致 T 细胞的功能抑制、调节炎症反应、促进肿瘤细胞免疫逃逸, 从而影响免疫治疗的效果。深入研究细胞因子与 PD-L1 的作用信号通路有助于我们更好地理解机体的免疫调节机制, 并为相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

#### 4.1.1. 细胞因子与 PD-L1 在 PI3K-AKT 通路中的联合作用

PI3K-AKT-mTOR 信号通路是生物体中一个重要的细胞信号传导通路, 参与调控细胞增殖、凋亡、生

长、代谢等多种生理过程。这是一个主要由磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B (AKT)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)组成的生物体信号通路。其中, PI3K 可以将存在于细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)转化为磷脂酰肌醇三磷酸(PIP<sub>3</sub>), 引起下游激酶活化。而活化的 AKT 可以促进细胞生长、增殖并抑制细胞凋亡。mTOR 是一种蛋白激酶, 参与并调节蛋白质合成、细胞生长、增殖和代谢, 而复合物 mTORC1 既可以参与调节 PD-L1 的翻译过程, 也可通过核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)等转录因子, 间接调控 PD-L1 的转录影响其表达。因此, PI3K-AKT-mTOR 信号通路对 PD-L1 的表达起重要作用, 并通过影响癌变细胞 PD-L1 的表达参与肿瘤免疫抑制微环境形成, 进而促进肿瘤的发生发展。如果阻断 PI3K-AKT 信号通路, 可下调肿瘤免疫微环境及癌变细胞表面 PD-L1 表达[7]。吴潇等[8]的研究发现直接的白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8)刺激可以上调胃癌细胞 PD-L1 的表达, 且外源性 IL-8 人重组蛋白诱导的 PI3K-AKT 信号通路也可以促进肿瘤细胞的 PD-L1 的表达, 而抑制 IL-8 受体 CXCR2 或者 PI3K-AKT 信号通路都可以有效地抑制由 IL-8 介导的 PD-L1 表达增加。谢晓丽等人研究认为 TME 中的干扰素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路诱导 PD-L1 表达并导致肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤细胞的增殖, 有望为靶向免疫治疗提供新思路[9] [10]。综上, 在肿瘤微环境中, IFN- $\gamma$ 、IL-8 通过 PI3K-AKT-mTOR 通路上调肿瘤细胞的 PD-L1 的表达, 促进肿瘤的发生发展。因此, 联合 IFN- $\gamma$ 、IL-8 与 PD-L1 靶向免疫治疗阻断此通路有望为肿瘤的治疗提供新的靶点和策略。

#### 4.1.2. 细胞因子与 PD-L1 在 JAK/STAT 通路中的联合作用

JAK/STAT 通路是细胞信号传导途径中的重要一环, 与免疫调节密切相关。在调控免疫检查点分子 PD-L1 表达方面, JAK/STAT 通路扮演着重要的角色。JAK 是一类蛋白酪氨酸激酶, 其作用底物为 STAT 蛋白, 当细胞受到特定信号时, 活化的 JAK 蛋白激酶激活 STAT 蛋白并将其磷酸化, 使其进入细胞核内调控基因转录并参与调控细胞增殖、分化、凋亡等的重要细胞内信号转导通路。近年越来越多的研究表明 JAK/STAT 通路持续激活将导致细胞异常生长增殖并促使其向恶性肿瘤细胞的转化。已有发现在包括血液系统的肿瘤、前列腺恶性肿瘤、肺癌、乳腺恶性肿瘤、恶性黑色素瘤等多种恶性肿瘤组织中, STAT 信号转导通路都被异常激活, 因此近年来, 阻断该通路, 抑制其活化逐渐成为肿瘤治疗的新靶点。而 JAK/STAT 级联反应最初是在 IFN- $\gamma$  和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)介导的信号传导的背景下被发现的[11], 它们介导一系列如细胞增殖、分化和免疫反应等的生理和细胞过程[12]。除此之外, JAK/STAT 通路可以通过直接或间接影响 PD-L1 基因的转录和相关蛋白的表达来操控 PD-L1 的水平。具体表现如 STAT3 已被证实能够直接结合到 PD-L1 基因的启动子区域, 进而促进 PD-L1 的转录, 为利用该通路作为靶点来调控免疫检查点 PD-L1 的表达提供了理论基础。

白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2)与受体的结合刺激蛋白酪氨酸激酶包括 JAK1 和 JAK3, 随后磷酸化并激活 STAT3 和 STAT5 转录因子[13], 进而导致下游靶基因表达失调, 使得细胞生长失控, 抑制肿瘤细胞的凋亡[9]。类似的, 白细胞介素-4 (Interleukin-4, IL-4)与其受体结合时, 与该受体相关的几种 Janus 酪氨酸激酶(包括 JAK1 和 JAK3)均可被激活, 进而转录因子 STAT6 磷酸化, 并被转移到细胞核, 促进肿瘤细胞迁移和侵袭, 增强上皮癌细胞增殖和对凋亡的抵抗力[14]。在 IL-6 参与调节的众多途径中, IL-6/JAK/STAT-3 也可能是其调节肿瘤功能的主要途径。不同的靶细胞如中性粒细胞和髓系细胞的 STAT3 依赖机制在 PD-L1 诱导中发挥关键作用, 使得 PD-L1 激活并被表达, 促进肿瘤免疫逃逸。

Lamano 等发现在胶质母细胞瘤中, IL-6 通过 JAK/STAT-3 通路诱导胶质母细胞瘤中 PD-L1 表达, 同时也证明了抑制 IL-6 可下调原位小鼠胶质瘤模型中 PD-L1 表达并使得肿瘤细胞生长减少。此外, 结肠癌和多发性骨髓瘤的细胞外囊泡通过 IL-6/STAT3 轴调节巨噬细胞中促炎因子和 PD-L1 表达[15], 说明在肿瘤发生发展过程中, IL-6 通过 JAK/STAT 通路诱导 PD-L1 的表达, 进而发生肿瘤免疫逃逸。而下调 IL-

6 减少 PD-L1 表达抑制肿瘤细胞的生长。IL-6 的过表达与 PD-L1 的表达呈正相关。阻断 IL-6/JAK1 介导的 PD-L1 蛋白的稳定性可提高免疫治疗的疗效[16]。Chan 等人发现使用 IL-6 抗体的治疗降低了肿瘤区域 PD-L1 的表达水平,联合 IL-6 与 PD-L1 免疫治疗可显著增加免疫治疗疗效,进一步揭示了 IL-6 与 PD-L1 在肿瘤中的联合作用。

白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)是已知的 STAT3 通路的激活因子[17]。有研究表明 STAT3 的持续激活与三阴性乳腺癌细胞(Triple Negative Breast Cancer, TNBC)中 PD-L1 的高表达相关。IL-10 促进了 TNBC 细胞中 STAT3 的激活,进而上调肿瘤细胞 PD-L1 的表达。而使用 IL-10 中和抗体表现出明显的抑制作用,显著减弱了 IL-10 对 STAT3 激活作用,并下调细胞表面 PD-L1 的表达。由此证明可通过阻断肿瘤微环境中 IL-10/STAT3/PD-L1 信号通路,发挥抗肿瘤免疫作用,提示 IL-10/STAT3/PD-L1 在肿瘤微环境中的免疫调节作用[18]。

Zhang [19]等的研究提出,无论内源性或外源性的 IFN- $\gamma$  都可调节 JAK/STAT 信号通路诱导 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达,促进肿瘤细胞的免疫逃逸。IFN- $\gamma$  通过活化 JAK/STAT 通路,上调了 IRF1 转录因子的表达,从而介导 PD-L1 mRNA 转录水平的上调。TNF- $\alpha$  则通过活化 NF- $\kappa$ B 通路,增强了 IFN- $\gamma$  介导的 JAK 信号通路,进而协同增强 PD-L1 表达[20]。PI3K/AKT 和 JAK/STAT3 的信号通路均参与了 IFN- $\gamma$  诱导的 PD-L1 的表达。由此可见在肿瘤微环境中,IL-2、IL-6、IL-10、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  通过 JAK/STAT 通路可上调肿瘤细胞的 PD-L1 的表达,促进肿瘤的发生发展。

#### 4.1.3. 细胞因子与 PD-L1 在 MAPK 通路中的联合作用

MAPK 通路,即线粒体蛋白激酶信号转导通路,在细胞生物学和免疫学领域都具有重要的意义,对于维持机体细胞内稳态、调节免疫应答以及肿瘤的发生发展具有重要作用。该通路主要包括三个串联的蛋白激酶级联反应:Raf 激酶、MEK (丝裂原激活蛋白激酶)、ERK (外显子调节激酶)调节一系列生物学反应。MAPK 通路可以被如生长因子、细胞应激、细胞凋亡等多种方式激活,引发一系列生物学细胞效应。在当前肿瘤学研究领域,已发现活化的 MAPK 通路可以促进肿瘤细胞 PD-L1 的表达,并通过与 PD-1 受体结合而产生免疫逃逸。因此,针对 MAPK 通路进行干预可能成为提高肿瘤免疫治疗效果的一种策略,通过抑制 MAPK 通路可以降低 PD-L1 表达,增强肿瘤细胞的免疫原性,提高免疫治疗的疗效。目前这种疗效主要通过影响 IFN- $\gamma$  来产生。例如,瑞戈非尼(Regorafenib)通过抑制 MAPK 信号通路治疗黑色素瘤。MAPK 信号通路的抑制大大减弱 IFN- $\gamma$  诱导的 PD-L1 表达产生[20]。在皮下黑色素瘤小鼠模型中,MAPK 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 单抗治疗能够促进巨噬细胞的极化和 IFN- $\gamma$  的表达,以及 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 细胞增殖。也有研究发现,在肺腺癌中,阻断 MAPK 通路可以有效抑制 IFN- $\gamma$  对 PD-L1 表达的上调[21] [22]。而 IL-6 不仅可以激活 JAK-STAT3 信号通路,同时也可激活 MAPK 通路来上调 PD-L1 的表达,从而促进肿瘤细胞的生长、增殖和侵袭[23]。因此,联合细胞因子靶向阻断 MAPK 通路可抑制肿瘤细胞生长增殖和侵袭,在肿瘤免疫治疗中起到重要作用,未来进一步研究这一关联可能为癌症治疗带来新的突破。

## 4.2. 细胞因子与 PD-L1 阻断治疗联合应用的研究现状

早在免疫检查点抑制剂发现之前,细胞因子信号通路便是肿瘤免疫医学中最早的研究重点之一。人重组 IL-2 是第一个被批准用于肿瘤治疗的细胞因子。但其半衰期短,治疗窗窄,毒副作用大,而且 IL-2 除了可以刺激杀伤性的免疫细胞增殖还可以刺激调节性 T 细胞增殖,中和抗肿瘤免疫效应,限制了其在临床的广泛应用。NKTR-214 是由美国 Nektar 公司开发针对 IL-2 受体  $\beta$  链的激动剂,与多种聚乙二醇(PEG)链分子结合调节机体免疫。NKTR-214 单药已被证明能够诱导 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞,及血液和肿瘤微环境中的 NK 细胞的增殖和激活,包括这些细胞上 PD-1 表达的上调,与此同时调节性 T 细胞数量则无明显变化。这表明其在增强免疫检查点抑制剂上产生一定的疗效,转而研究 NKTR-214 单独和联合

PD-1/PD-L1 抑制人类多种肿瘤类型的疗效。如由 MD 安德森癌症中心 Adi Diab 教授等人[24]牵头开展的 NKTR-214 联合纳武单抗(Nivolumab)在晚期黑色素瘤患者的治疗中表现出良好的抗肿瘤活性(NCT02983045), Ib 期试验结果表明 11 位晚期肿瘤患者中, 8 位患者肿瘤明显缩小, 有效率 73%, 10 位患者肿瘤稳定不进展, 控制率 91%。II 期试验共招募了 28 位晚期黑色素瘤患者, 14 位患者肿瘤明显缩小, 有效率 50%; 20 位患者肿瘤稳定不进展, 肿瘤控制率 71%。虽然说 II 期的试验结果比不上 I 期, 但是和其他药物的试验结果相比较, 仍显示出优化的细胞因子疗法联合免疫检查点抑制剂治疗的潜力, 而且联合方案的免疫诱导的不良事件(Immune-mediated Adverse Events, imAE)发生率为 31.6%, 低于 Nivolumab 单药 50.3%, 可能是因为 NKTR-214 抑制了肿瘤中与阻断 PD-1/PD-L1 治疗引起 imAE 相关的炎症标记物 Th17 和 Th2 的上调, 同时 NKTR-214 诱导的 Th1-CD8+T 细胞/Th17 平衡可能有助于降低与 Nivolumab 联合应用时 imAE 的发生。

Nemvaleukin (ALKS 4230)是一种基于 IL-2 骨架的新型工程细胞因子, 它优先激活 CD8 阳性 T 细胞和自然杀伤 T 细胞, 减少调节性 T 细胞的扩增, 旨在利用现有 IL-2 已证实的抗肿瘤作用治疗同时减轻相关毒性。基于此, III 期试验 ARTISTRY-7 (NCT05092360)评估了 Nemvaleukin alfa 联合帕博利珠单抗与帕博利珠单抗单药及 Nemvaleukin alfa 单药的化疗在铂类耐药的上皮性卵巢癌患者中的疗效。在一组铂类耐药卵巢癌患者(n = 15)中, 5 名患者在联合治疗后获得了具有临床意义的获益, 使用 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  剂量的 nemvaleukin + 帕博利珠单抗方案的总体客观缓解率(ORR)为 28.6%, 疾病控制率(DCR)为 71.4%。关于目标病灶相比基线的最佳变化, Ira Winer 指出一名患者的肿瘤体积减少了 100%。两名卵巢癌患者在联合治疗后达到了完全缓解(CR)。目前这项试验仍在进行中[25]。

除此之外, Huseni MA 团队评估了使用阿替利珠单抗(PD-L1 抑制剂)治疗患者的长期生存率[26]。多因素校正后, 结果显示在仅接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中, 肿瘤患者高 IL-6 与总生存期(OS)差显著相关。为了进一步探讨 IL-6 对 PD-L1 阻断治疗的作用及机理, 该研究进行了体外肿瘤与小鼠肿瘤模型实验。结果显示与抗 IL-6-R 或抗 PD-L1 单药治疗相比, 联合阻断 IL-6-R 和 PD-L1 可显著改善肿瘤控制和无进展生存期。IL-6 抑制与细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)激活和细胞周期参与相关的基因, 同时促进与幼稚、记忆前体和晚期记忆状态相关的基因、以及通过 IL-6-STAT3 通路诱导形成转录因子 BATF, 使 BATF 上调限制 T 细胞功能和驱动衰竭等多种方式抑制 CTL 的激活分化从而影响抗 PD-L1 治疗效果。综上 PD-L1 和 IL-6 联合阻断治疗增强 CTL 反应, 有助于控制肿瘤进展并延长患者生存期。

近日, 中山大学肿瘤防治中心邱妙珍教授团队开展了一项探索瑞拉芙普- $\alpha$  注射液(SHR-1701)联合 BP102 (贝伐珠单抗生物类似药)和 XELOX (奥沙利铂和卡培他滨)一线治疗晚期结直肠癌的前期临床研究。在这项研究中, 共有 62 名晚期结直肠癌患者参与, 研究的主要目标是评估 SHR-1701 联合 BP102 和 XELOX 的疗效和安全性。研究结果显示, 62 例受试者的 ORR 高达 59.7%, 其中包括 1 例完全缓解(CR)和 36 例部分缓解(PR), 而 DCR 则达到 83.9%。这一高比例的治疗效果, 使得微卫星稳定型(MSS)晚期结直肠癌患者在治疗中获得更好的结果, 无疑为微卫星稳定型的晚期结直肠癌患者提供了更多的治疗选择。TGF- $\beta$  即转化生长因子- $\beta$ , 可通过刺激肿瘤微环境的上皮间质转化、血管生成、癌症相关成纤维细胞激活和免疫抑制来促进肿瘤进展, 与 PD-(L)1 抗体耐药产生有关。瑞拉芙普- $\alpha$  作为一款抗 PD-L1/TGF- $\beta$ R2 双功能融合蛋白, 可以促进效应性 T 细胞的活化, 能有效阻断 PD-L1 和 TGF- $\beta$  通路, 改善肿瘤微环境中的免疫调节作用, 最终有效促进免疫系统对于肿瘤细胞的杀伤[26]。这些试验研究均为细胞因子与 PD-L1 阻断联合治疗的有效性提供了依据。

## 5. 结论

PD-1/PD-L1 抑制剂的免疫治疗在多种类型的晚期癌症的治疗中提供了显著的临床改善, 但细胞因子

联合治疗的方法使更多的患者受益。与单药治疗相比, PD-1/PD-L1 靶向治疗与细胞因子免疫治疗药物相结合将改善肿瘤治疗结果。因此针对多种细胞因子进行试验, 有望通过扩大和重新激活效应 NK 和 T 淋巴细胞, 促进淋巴细胞向肿瘤环境的转移来克服耐药性机制, 为传统癌症治疗后的患者提供了替代性的免疫治疗选择[27]。基于细胞因子的药物与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用, 已经在一些正在进行的临床试验中取得了一些令人兴奋的临床结果。然而, 细胞因子治疗癌症仍存在局限性, 如半衰期短、抗肿瘤疗效弱、剂量限制毒性等。因此仍需进行大量的研究来寻找具有协同作用的基于细胞因子的药物与 PD-1/PD-L1 抑制剂的作用。本文论述了多种细胞因子信号通路, 提供了一种基于细胞因子的免疫治疗方法, 可用于检查点抑制剂的联合治疗, 希望通过靶向多种途径来增强抗肿瘤反应。

## 参考文献

- [1] Ai, L., Xu, A. and Xu, J. (2020) Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. In: Xu, J., Ed., *Regulation of Cancer Immune Checkpoints*, Springer, 33-59. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-15-3266-5_3)
- [2] Ghahremanloo, A., Soltani, A., Modaresi, S.M.S. and Hashemy, S.I. (2019) Recent Advances in the Clinical Development of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cellular Oncology*, **42**, 609-626. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00456-w>
- [3] Azimi, M., Manavi, M.S., Afshinpour, M., et al. (2024) Emerging Immunologic Approaches as Cancer Anti-Angiogenic Therapies. *Clinical & Translational Oncology*.
- [4] Qiu, Y., Su, M., Liu, L., Tang, Y., Pan, Y. and Sun, J. (2021) Clinical Application of Cytokines in Cancer Immunotherapy. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 2269-2287. <https://doi.org/10.2147/dddt.s308578>
- [5] Dong, L., Chen, C., Zhang, Y., Guo, P., Wang, Z., Li, J., et al. (2021) The Loss of RNA N6-Adenosine Methyltransferase Mettl14 in Tumor-Associated Macrophages Promotes CD8<sup>+</sup> T Cell Dysfunction and Tumor Growth. *Cancer Cell*, **39**, 945-957.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.016>
- [6] 吴增波, 秘双燕, 晏燕. TNF- $\alpha$  在口腔鳞癌组织中的表达及临床意义[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(9): 1047-1050, 1066.
- [7] 李德辉, 苏伊璠. PD-1/PD-L1 与 PI3K/AKT 交叉对话与乳腺癌免疫微环境[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 215-218.
- [8] 吴潇. 幽门螺旋杆菌诱导的 IL-8 通过 PI3K/AKT 信号通路上调 PD-L1 的表达进而促进胃癌的免疫逃逸[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.
- [9] 谢晓丽, 邱雨, 王丽娟. 干扰素- $\gamma$  通过 PI3K/Akt/mTOR 通路上调程序性死亡受体-配体 1 促进非霍奇金淋巴瘤细胞增殖[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(5): 11-19.
- [10] Zhao, R., Song, Y., Wang, Y., Huang, Y., Li, Z., Cui, Y., et al. (2019) PD-1/PD-L1 Blockade Rescue Exhausted CD8<sup>+</sup> T Cells in Gastrointestinal Stromal Tumours via the PI3K/Akt/mTOR Signalling Pathway. *Cell Proliferation*, **52**, e12571. <https://doi.org/10.1111/cpr.12571>
- [11] Villarino, A.V., Kanno, Y. and O'Shea, J.J. (2017) Mechanisms and Consequences of Jak-STAT Signaling in the Immune System. *Nature Immunology*, **18**, 374-384. <https://doi.org/10.1038/ni.3691>
- [12] Villarino, A.V., Gadina, M., O'Shea, J.J. and Kanno, Y. (2020) SnapShot: Jak-STAT Signaling II. *Cell*, **181**, 1696-1696.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.052>
- [13] Salmaninejad, A., Valilou, S.F., Soltani, A., Ahmadi, S., Abarghan, Y.J., Rosengren, R.J., et al. (2019) Tumor-Associated Macrophages: Role in Cancer Development and Therapeutic Implications. *Cellular Oncology*, **42**, 591-608. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00453-z>
- [14] 韩垠超. IL-4 经 STAT6 通路对胃癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.
- [15] Pucci, M., Raimondo, S., Urzì, O., Moschetti, M., Di Bella, M.A., Conigliaro, A., et al. (2021) Tumor-Derived Small Extracellular Vesicles Induce Pro-Inflammatory Cytokine Expression and PD-L1 Regulation in M0 Macrophages via IL-6/STAT3 and TLR4 Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12118. <https://doi.org/10.3390/ijms222212118>
- [16] Chan, L., Li, C., Xia, W., Hsu, J., Lee, H., Cha, J., et al. (2019) IL-6/JAK1 Pathway Drives PD-L1 Y112 Phosphorylation to Promote Cancer Immune Evasion. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 3324-3338. <https://doi.org/10.1172/jci126022>

- [17] Chen, S., Wang, M., Lu, T., Liu, Y., Hong, W., He, X., *et al.* (2023) JMJD6 in Tumor-Associated Macrophage Regulates Macrophage Polarization and Cancer Progression via STAT3/IL-10 Axis. *Oncogene*, **42**, 2737-2750. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02781-9>
- [18] Schmetterer, K.G. and Pickl, W.F. (2017) The IL-10/STAT3 Axis: Contributions to Immune Tolerance by Thymus and Peripherally Derived Regulatory T-Cells. *European Journal of Immunology*, **47**, 1256-1265. <https://doi.org/10.1002/eji.201646710>
- [19] Zhang, X., Zeng, Y., Qu, Q., Zhu, J., Liu, Z., Ning, W., *et al.* (2017) PD-L1 Induced by IFN- $\gamma$  from Tumor-Associated Macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT Signaling Pathways Promoted Progression of Lung Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **22**, 1026-1033. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1161-7>
- [20] 陈卓. IFN- $\gamma$  联合 TNF- $\alpha$  协同上调 PD-L1 表达增强 hUC-MSCs 免疫抑制功能的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2023.
- [21] Wang, Y., Liu, S., Yang, Z., Algazi, A.P., Lomeli, S.H., Wang, Y., *et al.* (2021) Anti-Pd-1/11 Lead-In before MAPK Inhibitor Combination Maximizes Antitumor Immunity and Efficacy. *Cancer Cell*, **39**, 1375-1387.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.023>
- [22] Stutvoet, T.S., Kol, A., de Vries, E.G., de Bruyn, M., Fehrmann, R.S., Terwisscha van Scheltinga, A.G., *et al.* (2019) MAPK Pathway Activity Plays a Key Role in PD-L1 Expression of Lung Adenocarcinoma Cells. *The Journal of Pathology*, **249**, 52-64. <https://doi.org/10.1002/path.5280>
- [23] Diab, A., Tannir, N.M., Bentebibel, S., Hwu, P., Papadimitrakopoulou, V., Haymaker, C., *et al.* (2020) Bempagaldesleukin (NKTR-214) plus Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors: Phase I Dose-Escalation Study of Safety, Efficacy, and Immune Activation (PIVOT-02). *Cancer Discovery*, **10**, 1158-1173. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-1510>
- [24] Zhang, G., Jiao, Q., Shen, C., Song, H., Zhang, H., Qiu, Z., *et al.* (2021) Interleukin 6 Regulates the Expression of Programmed Cell Death Ligand 1 in Thyroid Cancer. *Cancer Science*, **112**, 997-1010. <https://doi.org/10.1111/cas.14752>
- [25] Herzog, T.J., Hays, J.L., Barlin, J.N., Buscema, J., Cloven, N.G., Kong, L.R., *et al.* (2023) ARTISTRY-7: Phase III Trial of Nemvaleukin Alfa plus Pembrolizumab vs Chemotherapy for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Future Oncology*, **19**, 1577-1591. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0246>
- [26] Huseni, M.A., Wang, L., Klementowicz, J.E., Yuen, K., Breart, B., Orr, C., *et al.* (2023) CD8<sup>+</sup> T Cell-Intrinsic IL-6 Signaling Promotes Resistance to Anti-PD-L1 Immunotherapy. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 100878. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100878>
- [27] Myers, J.A. and Miller, J.S. (2020) Exploring the NK Cell Platform for Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 85-100. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>