Hans Journal of Biomedicine 生物医学, 2026, 16(6), 971-983
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjbm
https://doi.org/10.12677/hjbm.2026.166100

Hans汉斯

肿瘤微环境的多维特征及其靶向药物研究进展

田萌萌，李云茜，何思钰*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南 昆明

收稿日期：2026年8月31日；录用日期：2026年10月27日；发布日期：2026年11月4日

摘 要

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞赖以生存和发展的复杂生态系统，其组成和功能的异常是肿瘤发生、发展、转移及耐药的重要驱动力。随着单细胞测序、空间转录组学等技术的飞速发展，研究者对TME的认识已从传统的细胞群落概念深化为涵盖细胞成分、细胞外基质、血管网络、代谢特征等多维度的复杂体系。本文系统综述了TME的多维特征，梳理了针对各维度特征的靶向药物研究进展，介绍了细胞疗法、肿瘤微生物组及物理屏障干预等新兴前沿方向，并对该领域面临的挑战与未来发展进行了展望，旨在为TME靶向药物的研发提供参考。

关键词

肿瘤微环境，靶向药物，免疫治疗，细胞疗法，肿瘤微生物

Multidimensional Characteristics of the Tumor Microenvironment and Advances in Targeted Drug Research

Mengmeng Tian, Yunxi Li, Siyu He*

School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: August 31, 2026; accepted: October 27, 2026; published: November 4, 2026

Abstract

The tumor microenvironment (TME) is a complex ecosystem in which tumor cells survive and develop, and abnormalities in its composition and function serve as important drivers of tumor

*通讯作者。

文章引用: 田萌萌, 李云茜, 何思钰. 肿瘤微环境的多维特征及其靶向药物研究进展[J]. 生物医学, 2026, 16(6): 971-983. DOI: 10.12677/hjbm.2026.166100

initiation, progression, metastasis, and drug resistance. With the rapid development of technologies such as single-cell sequencing and spatial transcriptomics, understanding of the TME has evolved from the traditional concept of a cellular community to a complex system encompassing multiple dimensions, including cellular components, the extracellular matrix, vascular networks, and metabolic features. This article systematically reviews the multidimensional characteristics of the TME, summarizes progress on targeted drugs directed against features of each dimension, and introduces emerging frontiers such as cell therapy, the tumor microbiome, and interventions targeting physical barriers. Furthermore, it discusses the challenges and future directions in this field, with the aim of providing a reference for the development of TME-targeted drugs.

Keywords

Tumor Microenvironment, Targeted Drugs, Immunotherapy, Cell Therapy, Tumor Microbiome

Copyright © 2026 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. 引言

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤细胞周围的局部环境，由多种细胞成分、非细胞成分以及独特的物理化学特征共同构成。早在 1889 年，Stephen Paget 即提出“种子与土壤”学说，形象地描述了肿瘤细胞与微环境之间的密切关系[1]。直到近二十年，随着高通量组学技术和先进成像技术的快速发展，研究者才得以在单细胞分辨率和空间维度上系统解析 TME 的复杂构成。现代肿瘤生物学研究证实，TME 并非肿瘤发展的“被动背景”而是肿瘤演化的“主动参与者”。TME 各成分通过复杂的细胞间通讯网络与肿瘤细胞形成动态反馈环路，其免疫抑制特性、物理屏障作用和代谢重编程是制约化疗、靶向治疗和免疫治疗效果的主要障碍[2]。

近年来，以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)为代表的 TME 靶向治疗取得了突破性进展，显著改善了多种晚期恶性肿瘤患者的预后，但临床获益仍局限于部分患者，原发性耐药和获得性耐药问题突出[3]。这凸显了全面解析 TME 多维特征、开发多维度联合干预策略的迫切需求。本文综述了 TME 的多维特征，梳理针对各维度特征的靶向药物研究进展，并介绍该领域的新兴前沿方向，为 TME 靶向药物的研发提供参考。

2. 肿瘤微环境的多维特征

TME 是一个高度复杂且动态演化的生态系统。本文将 TME 的多维特征归纳为细胞成分、细胞外基质、血管与淋巴管、代谢微环境四个主要维度，各维度并非孤立存在，而是通过复杂的相互作用网络形成功能协同或拮抗的有机整体。

2.1. 细胞成分维度

细胞成分是 TME 的核心构成要素，主要包括免疫细胞和基质细胞两大类。免疫细胞群体涵盖 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤(Natural killer, NK)细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)及肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)等。在 TME 中，肿瘤细胞通过多种机制主动驯

化免疫细胞，使其功能从抗肿瘤转变为促肿瘤，形成高度免疫抑制的微环境[2] (表 1)。

TAMs 是 TME 中数量最多的免疫细胞群体，通常呈促进肿瘤生长的 M2 型极化状态，通过分泌 IL-10、TGF-β 等免疫抑制因子和 VEGF 等促血管生成因子促进肿瘤进展[4]。MDSCs 通过消耗精氨酸、产生活性氧和分泌 IL-10 等机制广泛抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤功能[5]。Tregs 通过表达 CTLA-4 和分泌 IL-10、TGF-β 等细胞因子抑制效应 T 细胞的活化与增殖[6]。值得注意的是，TME 中免疫细胞的组成和功能状态具有显著的肿瘤类型异质性和患者个体差异性，这是影响免疫治疗效果的关键因素。

基质细胞中，肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是 TME 中最重要的非免疫细胞成分[7]。CAFs 具有高度的功能异质性，可分为肌成纤维细胞样 CAFs (myCAFs)、炎症性 CAFs (iCAFs)、抗原呈递 CAFs (apCAFs)等亚群。myCAFs 主要分泌胶原蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分，促进基质硬化；iCAFs 则分泌 IL-6、CXCL12 等细胞因子和趋化因子，调控免疫微环境。CAFs 的激活和功能紊乱是形成致密肿瘤基质和免疫排斥微环境的核心驱动力。

Table 1. Cellular components in the tumor microenvironment and their major functions
表 1. 肿瘤微环境中的细胞成分及其主要作用

细胞类型	主要功能特征	在 TME 中的作用
$CD8^+$ T 细胞	细胞毒性效应功能	抗肿瘤免疫的核心执行者，功能耗竭导致免疫逃逸
Tregs	免疫抑制功能	抑制效应 T 细胞，促进免疫耐受
TAMs (M2 型)	分泌细胞因子、生长因子	促进血管生成、免疫抑制、肿瘤侵袭
MDSCs	免疫抑制、消耗精氨酸	广泛抑制 T/NK 细胞功能
CAFs	ECM 分泌、细胞因子产生	基质形成、免疫调控、药物屏障
DCs	抗原呈递	功能缺陷导致 T 细胞活化不足

2.2. 细胞外基质维度

ECM 是 TME 的非细胞骨架结构，由胶原蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖及透明质酸等大分子组成。实体肿瘤中 ECM 沉积显著增加，形成致密的促结缔组织增生性基质，这是胰腺癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤的典型病理特征。CAFs 是 ECM 的主要生产者，通过分泌 I 型、III 型胶原蛋白和纤连蛋白等构建起围绕肿瘤细胞的致密物理屏障。致密 ECM 使肿瘤组织硬度增加(正常乳腺组织的弹性模量约为 0.1~1 kPa，而乳腺癌组织可达 4~12 kPa 甚至更高)，并通过 YAP/TAZ 等机械转导信号激活促癌基因表达；同时作为物理屏障阻碍免疫细胞和药物向肿瘤深部渗透，将细胞毒性 T 淋巴细胞排斥在肿瘤实质之外[8]。透明质酸等 ECM 成分还可与 CD44 等受体相互作用，促进肿瘤干细胞维持和化疗耐药[8]。

ECM 重塑涉及多种酶类的调控。赖氨酰氧化酶家族(LOX、LOXL1-4)催化胶原蛋白交联，是增加基质硬度的关键酶类。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族负责 ECM 的降解以维持动态平衡，其功能失衡则导致 ECM 的病理性重塑，既促进肿瘤侵袭转移，又形成药物治疗屏障[9]。

2.3. 血管与淋巴管维度

肿瘤血管生成是肿瘤生长和转移的关键前提。肿瘤细胞通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子，诱导原有血管出芽形成新生血管网络，为肿瘤提供氧气和营养物质，但肿瘤血管在结构和功能上均显著异常：分布不均匀、管壁不完整、周细胞覆盖缺乏、基底膜断裂，导致通透性异常增高、血流灌注不均和组织缺氧，进而造成慢性缺氧和酸性微环境的恶性循环[10]。

从免疫学角度，肿瘤血管是重要的免疫调控界面。VEGF 可直接抑制 DCs 成熟，促进 Tregs 和 MDSCs 的募集，并诱导血管内皮细胞表达 FasL 以促进效应 T 细胞凋亡。异常血管的高通透性导致组织间质压力升高，进一步阻碍免疫细胞和药物的跨血管转运[11]。近年来提出的血管正常化概念为抗血管生成治疗提供了新的理论框架。适度抑制 VEGF 信号可使异常肿瘤血管暂时恢复较为正常的结构和功能，改善组织灌注和氧合，从而促进免疫细胞浸润和药物递送[12]。

2.4. 代谢微环境维度

代谢重编程是肿瘤的核心特征之一。即使在有氧条件下，肿瘤细胞也优先通过糖酵解途径获取能量(Warburg 效应)，产生大量乳酸并释放至细胞外，导致 TME 呈酸性(pH 6.5~6.9)。低氧是实体肿瘤的另一个标志性特征，通过稳定缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1α/2α)激活糖酵解酶、VEGF、促红细胞生成素等基因表达，驱动血管生成、代谢重编程和治疗抵抗[13]。低氧和酸中毒还可通过诱导 PD-L1 表达、抑制细胞毒性 T 细胞功能、促进 Tregs 和 TAMs 活性等方式抑制抗肿瘤免疫。肿瘤细胞通过高表达氨基酸转运体(如 SLC7A5、SLC1A5)大量摄取谷氨酰胺、色氨酸等必需氨基酸，造成 TME 营养耗竭，进一步抑制效应 T 细胞的活化[14]。

腺苷信号通路是 TME 中重要的代谢免疫抑制机制。在缺氧和炎症条件下，肿瘤细胞和免疫细胞表面的 CD39 和 CD73 将 ATP 级联水解为腺苷，腺苷通过激活 A2A/A2B 腺苷受体触发 cAMP 信号级联，广泛抑制 T 细胞、NK 细胞和 DCs 的功能，同时促进 Tregs 和 MDSCs 活性，形成强大的免疫抑制网络[15]。

3. 基于 TME 多维特征的靶向药物研究进展

基于对 TME 多维特征的深入认识，研究者开发了多种靶向 TME 各维度的治疗策略，涵盖小分子化合物、单克隆抗体、抗体药物偶联物、双特异性抗体及核酸等多种药物类型。

3.1. 靶向免疫抑制微环境的药物

3.1.1. 免疫检查点抑制剂

ICIs 是 TME 靶向治疗最成功的范例。目前，靶向 CTLA-4 (ipilimumab)、PD-1 (pembrolizumab、oivolumab、camerlizumab 等)和 PD-L1 (atezolizumab、durvalumab 等)的单克隆抗体已获批用于黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤，显著改善了晚期癌症患者的生存预后[16]。然而，现有 ICIs 均为大分子抗体药物，存在口服生物利用度差、免疫相关不良反应、原发性/获得性耐药等局限[3]。小分子免疫检查点抑制剂的开发因此成为重要方向。口服小分子 PD-L1 抑制剂 AN4005 通过诱导并稳定 PD-L1 二聚化破坏 PD-1 与 PD-L1 的相互作用，已进入 I 期临床试验。研究人员通过高通量筛选鉴定出化合物 zosuquidar 作为 ABCB1 调节剂，可显著抑制 PD-L1 表达并触发其自噬降解，在体内模型中展现出抗肿瘤活性[17]。化合物 benzosceptrin C 通过抑制 DHHC3 酶活性，阻断 PD-L1 的棕榈酰化，促进其从细胞膜向内体转运并降解，在 MC38 结直肠癌模型中实现了良好的肿瘤抑制率[18]。此外，靶向 VISTA、TIM-3、LAG-3 等新兴免疫检查点的小分子抑制剂也在积极研发中。

3.1.2. 腺苷信号通路抑制剂

腺苷通路是 TME 中重要的代谢免疫检查点。口服小分子 A2AR 拮抗剂 ciforadenant 在 68 例肾细胞癌患者的 I 期试验中，单药或联合 PD-L1 抗体均观察到临床应答，疗效与肿瘤内 $CD8^+$ T 细胞浸润增加和腺苷调控基因表达特征相关[19]。鉴于 A2B 受体在腺苷高浓度 TME 中可能对 A2A 受体起到补偿作用，双 A2A/A2B 受体拮抗剂(如 M1069)成为更优策略，在腺苷高表达的 4T1 乳腺癌模型中显示出良好的抗肿瘤活性[20]。靶向上游 CD39 和 CD73 的抑制剂(如 CD73 单抗 oleclumab)也可通过阻断腺苷的生成从源头

解除免疫抑制[21]。

3.1.3. 趋化因子受体抑制剂

趋化因子及其受体网络是调控免疫细胞定向迁移和 TME 免疫状态的关键系统，其中 CXCL12-CXCR4 轴研究最为深入。在胰腺癌等肿瘤中，CAFs 大量分泌 CXCL12，可将 T 细胞排斥在肿瘤实质之外，形成免疫排斥型 TME [22]。AMD3100 (plerixafor)是首个获批的 CXCR4 小分子抑制剂，在胰腺癌模型中，与 PD-1 抑制剂 cemiplimab 联用可显著促进 T 细胞的肿瘤内蓄积[23]。AMD3100 还可减少 MDSCs 的肿瘤浸润并促进 M2 型 TAMs 向 M1 型极化，增强抗肿瘤免疫反应[24]。

除 CXCR4 外，CCR2、CCR5、CXCR2 等趋化因子受体也是 TME 靶向治疗的潜在靶点。CXCR2 抑制剂(如 AZD5069)通过阻断 MDSCs 和中性粒细胞向 TME 募集，增强 ICIs 的疗效[25]。在前列腺癌中，AZD5069 与 enzalutamide 的联合治疗耐受性良好，能够降低循环中性粒细胞水平，减少肿瘤内髓系细胞浸润[25]。SX-682 是一种 CXCR1/2 双重抑制剂，与癌症疫苗或 ICIs 的联合方案也在临床试验中探索[26]。

3.1.4. 肿瘤相关巨噬细胞重编程药物

TAMs 的 M2 型极化是免疫抑制微环境形成的关键因素。靶向 CSF1R 是重编程 TAMs 的主要策略。选择性 CSF1R 抑制剂 BLZ945 可减少 TAMs 数量并促进其向 M1 型表型转化，增强抗原呈递能力和 T 细胞应答[27]。然而，CSF1R 抑制剂在胶质母细胞瘤中的临床应用常伴随耐药和肿瘤复发，提示 TAMs 的时空异质性和适应性是重要挑战[28]。

CD40 激动剂通过激活抗原呈递细胞增强抗肿瘤免疫。靶向成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)的 CD40 激动剂 DARPin 蛋白 MP0317 通过锚定肿瘤基质高表达的 FAP 实现 TME 局部免疫激活。在 I 期临床试验显示出良好的安全性和耐受性，在避免系统性 CD40 激动毒性的同时激活抗肿瘤免疫[29]。

3.1.5. STING 通路激动剂

cGAS-STING 信号通路是连接先天免疫与适应性免疫的关键桥梁。STING 激动剂可诱导 I 型干扰素和促炎细胞因子的产生，促进 DCs 成熟和 CTLs 活化。合成环二核苷酸类 STING 激动剂 ADU-S100 (MIW815)在 I 期临床试验中显示出良好的安全性和免疫激活活性[30]。值得注意的是，STING 激动剂抗体偶联药物 XMT-2056 的 I 期临床试验因发生 5 级严重不良事件被 FDA 暂停，提示该类药物的剂量探索和安全性管理需格外谨慎[31]。

3.2. 靶向肿瘤相关成纤维细胞的药物

CAFs 的功能紊乱是形成致密基质和免疫排斥微环境的核心驱动力。靶向 CAFs 的策略主要包括 CAF 耗竭、功能抑制和重编程三大类。

3.2.1. FAP 靶向药物

FAP 是 CAFs 最经典的标志物，在 90%以上的上皮性肿瘤基质中表达。OMTX705 是首个进入临床的抗 FAP 抗体药物偶联物，偶联了新型 tubulysin 载荷。在 I 期剂量递增试验(NCT05547321)中表现出良好的安全性，未报告剂量限制性毒性，联合 pembrolizumab 在经多线治疗的胰腺癌和微卫星稳定型结直肠癌患者中观察到持续超过 8 个月的部分缓解[32]。FAP 靶向免疫细胞衔接器代表了另一类策略。靶向 FAP/4-1BB 的双特异性融合蛋白 RO7122290 通过 FAP 介导的 TME 定位实现局部 $CD8^+$ T 细胞共刺激，与 atezolizumab 联用使超过半数患者的肿瘤内 $CD8^+$ T 细胞浸润增加一倍以上，并在免疫检查点抑制剂初治患者中观察到 10%的客观缓解率[33]。FAP-IL2v 是一种将 IL-2 变体与 FAP 结合域融合的免疫细胞因

子，经过工程改造优先激活 IL-2R$\beta\gamma$ 而不刺激 Tregs，在与 HER2、PD-L1 或 CD40 靶向药物联合使用时展现出增强的 NK 和 $CD8^+$ T 细胞应答[34]。

3.2.2. CAF 重编程药物

与直接耗竭 CAFs 相比，将促肿瘤 CAFs 重编程为静息状态可能更安全。全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)通过结合维甲酸受体 β 诱导活化成纤维细胞进入静息状态，减少 ECM 沉积，其联合化疗治疗胰腺癌或联合 pembrolizumab 治疗转移性黑色素瘤均显示出良好的安全性和初步疗效[35]。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)激动剂同样可使 CAFs 恢复静息表型，减少促结缔组织增生反应。VDR 激动剂 paricalcitol 联合吉西他滨/白蛋白紫杉醇治疗转移性胰腺癌的临床试验(NCT03520790)正在进行中[36]。

3.3. 靶向细胞外机制的药物

ECM 是 TME 的重要物理屏障，靶向 ECM 的治疗策略旨在降解或抑制 ECM 沉积，改善药物渗透和免疫细胞浸润。

3.3.1. LOX 家族抑制剂

赖氨酰氧化酶(Lysyloxidase, LOX)家族是催化胶原交联、增加基质硬度的关键酶。非特异性 LOX 抑制剂 β-氨基丙腈(β-aminopropionitrile, BAPN)在多种肿瘤模型中，可减轻基质硬化，改善 T 细胞迁移并与 PD-1/PD-L1 阻断协同增效，但因毒性问题而终止了临床开发[37]。靶向 LOXL2 的单克隆抗体 AB0023 在抑制肿瘤转移方面表现出更好的安全性和疗效[38]。口服 LOX/LOXL2 双重抑制剂 PXS-5505 在骨髓纤维化的 I/IIa 期临床试验中显示出良好安全性和降低基质硬度的潜力(NCT04676529) [39]。

3.3.2. MMP 抑制剂

MMPs 是降解 ECM 的主要酶家族，理论上可通过降解胶原纤维降低基质硬度。然而，早期广谱 MMP 抑制剂(如 batimastat)因特异性不足和严重脱靶毒性未能成功转化，部分亚型 MMPs (如 MMP9)可通过降解 ECM 促进 CTLs 浸润并增强免疫治疗[40]。因此，针对特定亚型的选择性抑制策略可能更合理。

3.4. 靶向肿瘤血管的药物

3.4.1. VEGF/VEGFR 通路抑制剂

靶向 VEGF 信号是抗血管生成治疗的核心策略。贝伐珠单抗(bevacizumab)是首个获批的抗 VEGF-A 单抗。在肝细胞癌中，atezolizumab 联合 bevacizumab 成为首个获批的免疫－抗血管生成联合疗法，显著改善了不可切除肝细胞癌患者的生存预后[41]。此外，多种小分子 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs)，包括 sorafenib、lenvatinib、regorafenib、cabozantinib 和 anlotinib 等，通过多靶点抑制 VEGFR、PDGFR 和 c-KIT 等受体酪氨酸激酶，发挥抗血管生成和抗肿瘤作用[42]。双特异性抗体代表了抗血管生成治疗的新型药物形式。全球首个进入 III 期临床试验的 PD-1/VEGF 双特异性抗体 ivonescimab 联合化疗在晚期非小细胞肺癌一线治疗中显示出较好活性，在 EGFR-TKI 治疗失败的患者中也展现出显著疗效[43]。

3.4.2. 血管正常化策略

适度抑制 VEGF 信号可诱导肿瘤血管暂时正常化，改善灌注，降低间质压力，促进免疫细胞浸润，这是抗血管生成药物与 ICIs 联用的重要理论基础[44]。IMpower150 试验证实了 atezolizumab 联合 bevacizumab 和化疗在晚期非鳞非小细胞肺癌中的显著获益，奠定了抗血管生成联合免疫治疗的基础[45]。在晚期胃癌中，regorafenib 联合 avelumab 的 REGOMUNE II 期研究在 19%的患者中实现了深度且持久的缓解[46]。然而，研究也揭示 M2 型巨噬细胞浸润可介导联合治疗的原发耐药，提示需进一步开发针对

TME 免疫–血管交互作用的联合策略。

3.5. 靶向代谢微环境的药物

3.5.1. HIF 通路抑制剂

HIF 是介导肿瘤低氧适应性反应的核心转录因子，是连接代谢微环境与肿瘤恶性表型的关键节点。Belzutifan 是首个获批的 HIF-2α 选择性小分子抑制剂，通过与 HIF-2α 结合阻止其与 HIF-1β 的二聚化，在肾细胞癌中表现出显著疗效并获 FDA 加速批准，其与 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 的联合方案已获批用于透明细胞型肾细胞癌辅助治疗[47]。HIF-1α 抑制剂的开发因缺乏可靶向活性位点而进展缓慢，现有抑制剂多为间接作用机制且特异性不足[10]。其下游靶基因碳酸酐酶 9 (carbonic anhydrase 9, CA9)是更具成药性的替代靶点[48]。高选择性 CA9/CA12 抑制剂 SLC-0111 可提高肿瘤外环境 pH 值，恢复 $CD8^+$ T 细胞功能，已完成 I 期临床试验(NCT02215850) [49]。

3.5.2. IDO1 抑制剂

吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是催化色氨酸分解代谢的限速酶，其产物犬尿氨酸通过激活 AhR 信号通路诱导免疫抑制。进展最快的 IDO1 小分子抑制剂 epacadostat 在早期临床试验中显示出良好的耐受性，但 2019 年 III 期试验未能证实其联合 pembrolizumab 在晚期黑色素瘤中的获益，对整个领域造成重大打击[50]。失败原因可能涉及 IDO1 的酶活性与非酶功能的分离、补偿性免疫抑制机制的存在及缺乏有效的患者分层生物标志物等。目前研究者正通过纳米递送系统优化联合策略探索重启该通路的药物开发。

3.5.3. 谷氨酰胺代谢抑制剂

谷氨酰胺代谢重编程是 TME 营养竞争的核心环节。选择性谷氨酰胺酶抑制剂 CB-839 可阻断肿瘤细胞的能量供应，对谷氨酰胺依赖的肿瘤表现出显著生长抑制作用[14]。在骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病中，CB-839 与 IPN60090 联合使用可降低细胞内 NADPH 和 $NADP^+$水平，抑制恶性细胞增殖[51]。谷氨酰胺转运体 SLC1A5 拮抗剂 V9302 与化疗或抗 PD-1 治疗联用时展现出增强的抗癌潜力[52]。但需注意肿瘤细胞和免疫细胞均依赖谷氨酰胺代谢，全身性抑制可能对效应 T 细胞产生不利影响[14]。因此，选择性靶向策略更为可取，如高亲和力 SLC7A5 抑制剂 JPH203 在临床前研究中与抗 PD-1 抗体联用可改善三阴性乳腺癌的治疗效果[53]。

3.5.4. 乳酸代谢靶向药物

乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A, LDHA)高表达与多种肿瘤预后不良和治疗耐药相关，但 LDHA 抑制剂的开发面临代偿性耐药挑战[54]。单羧酸转运蛋白 1 抑制剂 AZD3965 通过阻断乳酸跨膜转运导致细胞内乳酸积累，已进入 I 期临床试验[55]。值得注意的是，乳酸代谢干预可能对免疫细胞产生双向影响，需要精细调控干预强度。

3.5.5. 精氨酸代谢抑制剂

精氨酸是 T 细胞活化的必需氨基酸。TME 中 MDSCs 和 TAMs 高表达精氨酸酶，通过消耗精氨酸抑制 T 细胞应答。口服精氨酸酶抑制剂 INCB001158 在 I 期临床试验中显示出良好的安全性，联合 pembrolizumab 在头颈部鳞状细胞癌亚组实现 19.2%的客观缓解率，但总体应答率未超过背景水平，提示需探索生物标志物指导患者分层[56]。

4. TME 靶向治疗的新兴前沿

近年来，细胞工程、微生物组学和力学生物学的突破，催生了超越传统小分子和抗体药物的 TME 干

预新模式。这些策略从“活细胞药物”“微生态调控”和“物理微环境工程”等不同维度拓展了 TME 靶向治疗的内涵，有望克服现有治疗的瓶颈。

4.1. 靶向 TME 的细胞疗法

过继细胞疗法在血液肿瘤中取得了革命性成功，但其在实体瘤中受制于 TME 的物理屏障和免疫抑制特性。直接靶向 TME 成分而非肿瘤细胞本身的细胞疗法成为新思路，其中以 CAFs 标志物 FAP 为靶点的 CAR-T 细胞(FAP-CAR-T)研究最为深入。研究人员构建了靶向 FAP 的第二代 CAR-T 细胞，在肺癌模型中显著抑制肿瘤生长[57]。另有研究证实 FAP-CAR-T 不仅直接清除 CAFs，还可通过重塑 TME 激活内源性抗肿瘤免疫。然而，FAP 在骨髓基质细胞等正常组织中的低水平表达可致骨髓抑制、贫血和恶液质，需通过优化抗原识别域、共刺激域设计及给药途径拓宽治疗窗[58]。首个 FAP-CAR-T 临床试验(NCT01722149)采用胸腔内局部给药治疗恶性胸膜间皮瘤，初步证实了局部给药的安全性[59]。CAR 工程正从 T 细胞拓展至其他免疫细胞类型。CAR-NK 不依赖 HLA 匹配、毒性风险较低，可实现异体生产[60]。CAR-M 利用巨噬细胞固有的肿瘤归巢、吞噬和抗原呈递能力重塑 TME [61]。但 TME 靶向细胞疗法仍面临体内持久性不足、脱靶毒性等挑战，与 ICIs 及基质调节药物的联用可能是未来的发展方向。

4.2. 肿瘤微生物组作为 TME 的调控者和治疗靶点

肿瘤微生物组(包括肿瘤内微生物群和肠道微生物组)是 TME 研究的新兴维度。研究人员对 7 种肿瘤 1500 余份样本的系统分析证实，肿瘤内存在具有肿瘤类型特异性的细菌，且主要定位于肿瘤细胞和免疫细胞内[62]。胰腺癌长期生存者的肿瘤微生物组多样性显著更高，其菌群可通过激活抗肿瘤免疫改善预后[63]。乳腺癌细胞内共生菌可通过重塑细胞骨架促进肿瘤的转移性定植[64]。空间组学研究进一步揭示，肿瘤内细菌聚集形成的微生物微生态位与免疫排斥和肿瘤异质性密切相关[65]。

肠道微生物组作为 ICIs 疗效的系统调控者已获得充分证据。研究证实肠道菌群组成可预测黑色素瘤和上皮源性肿瘤患者对 PD-1/PD-L1 阻断的应答，广谱抗生素的使用与疗效降低相关，Akkermansia muciniphila、双歧杆菌等菌种的富集与良好应答相关[66]。临床转化方面，粪菌移植可逆转免疫治疗耐药，对抗 PD-1 耐药的黑色素瘤患者接受应答者来源粪菌，部分患者重新获得临床应答[67]。针对特定促癌菌的精准清除策略可在不扰乱整体菌群结构的前提下增强化疗应答。经基因改造的工程菌 SYNB1891 可在肿瘤低氧微环境中原位激活 STING 通路，其 I 期试验(NCT04167137)显示瘤内注射单药或联合 atezolizumab 安全性可控，36%的患者达到疾病稳定[68]。

4.3. 针对 TME 物理屏障的新策略

实体肿瘤中致密的 ECM、升高的固体应力和组织间质高压共同构成阻碍药物渗透和免疫细胞浸润的物理屏障。物理能量方法与纳米工程技术为突破物理屏障提供新策略。低强度聚焦超声联合微泡可通过空化效应可逆开放血脑屏障，早期临床试验已证实其可安全增强胶质母细胞瘤患者的化疗药物递送[69]。粒径/电荷可变转纳米粒、ECM 重塑型纳米粒及多阶段级联递送系统则通过时序化设计实现药物深部渗透，部分基质正常化纳米药物甚至可通过重编程 CAFs、降低固体应力直接增强免疫检查点抑制剂的疗效[70]。物理屏障干预与细胞疗法、免疫治疗之间存在天然协同潜力，如何实现屏障调控的时空可控、避免慢性基质耗竭诱发转移，将是该方向走向临床的关键。

5. 挑战与未来展望

尽管 TME 靶向药物研究取得了显著进展，该领域仍面临诸多挑战。首先，TME 的高度异质性是最大的障碍之一。不同肿瘤类型、同一肿瘤的不同区域乃至不同患者之间，TME 的组成和功能状态均存在

显著差异，导致针对单一靶点的药物疗效往往不稳定。单细胞测序和空间转录组学研究揭示了 CAFs、TAMs 等关键细胞群体在不同肿瘤中的显著异质性直接影响靶向药物的疗效[7]。其次，TME 的动态演化性增加了治疗难度。在药物压力下，TME 可通过代偿性机制(如替代信号通路的激活、新免疫抑制细胞群体的募集等)产生适应性耐药[28]。再次，临床前模型与临床现实的差距制约转化效率，传统的细胞系和移植瘤模型难以充分模拟人类 TME 的复杂性，导致许多在动物模型中表现良好的药物在人体试验中疗效不佳[7]。

未来的发展方向应包括以下几个方面：一是多维度联合干预策略的开发。鉴于 TME 各维度之间存在复杂的相互作用网络，针对多个互补靶点(如同时靶向 CAFs、VEGF 和 PD-1)的联合治疗有望从多个层面重塑 TME。二是生物标志物驱动的精准治疗。利用单细胞测序、空间转录组学和人工智能等技术，建立 TME 多维特征的精准评价体系，实现患者的精准分层和个体化治疗决策。三是新型药物递送系统的应用。纳米技术、脂质体和仿生载体等可实现药物在 TME 的靶向富集和控释，提高疗效并降低全身毒性。四是老药新用策略。二甲双胍、阿司匹林、普萘洛尔、氯沙坦等已有临床使用经验的药物，已被发现具有 TME 调节活性，其再利用开发可加速 TME 靶向治疗的临床转化。

6. 结论

肿瘤微环境的多维特征研究为理解肿瘤发生发展机制和开发新型治疗策略提供了重要视角。从免疫细胞、基质细胞和 ECM 构成的经典 TME，到低氧、酸中毒和代谢竞争形成的代谢微环境，TME 的立体化认知框架日趋完善。针对各维度特征开发的靶向药物，包括免疫检查点抑制剂、CAF 靶向药物、抗血管生成药物和代谢通路抑制剂等，正从实验室走向临床。以 FAP-CAR-T 为代表的细胞疗法、肿瘤微生物组调控和物理屏障干预等新兴前沿则不断拓展该领域的内涵与外延。随着多组学、人工智能和药物递送技术的进步，TME 多维靶向联合治疗有望成为突破肿瘤治疗瓶颈、改善患者预后的重要方向。

基金项目

国家自然科学基金项目(82560704)；云南省基础研究计划项目(202501CF070022)；云南省基础研究计划－昆医联合专项项目(202601AY070001-089)；昆明医科大学教育教学研究课题(2025-JY-Y-013)。

参考文献

[1] Paget, S. (1889) The Distribution of Secondary Growths in Cancer of the Breast. *The Lancet*, **133**, 571-573. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0

[2] Racacho, K.J., Shiau, Y., Villa, R., Mahri, S., Tang, M., Lin, T., *et al*. (2025) The Tumor Immune Microenvironment: Implications for Cancer Immunotherapy, Treatment Strategies, and Monitoring Approaches. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1621812. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1621812

[3] Alsaafeen, B.H., Ali, B.R. and Elkord, E. (2025) Resistance Mechanisms to Immune Checkpoint Inhibitors: Updated Insights. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 20. https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7

[4] Pu, Y. and Ji, Q. (2022) Tumor-Associated Macrophages Regulate PD-1/PD-L1 Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 874589. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.874589

[5] Lasser, S.A., Ozbay Kurt, F.G., Arkhypov, I., Utikal, J. and Umansky, V. (2024) Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer and Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 147-164. https://doi.org/10.1038/s41571-023-00846-y

[6] Imianowski, C.J., Chen, Q., Workman, C.J. and Vignali, D.A.A. (2025) Regulatory T Cells in the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **25**, 703-722. https://doi.org/10.1038/s41568-025-00832-9

[7] Garate-Soraluze, E., Martinez-Zubiaurre, I. and Rodriguez-Ruiz, M.E. (2026) Cancer-Associated Fibroblast Targeting Therapies as a Tool to Enhance Responses to Radiotherapy and Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **14**, e009702. https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009702

[8] Mai, Z., Lin, Y., Lin, P., Zhao, X. and Cui, L. (2024) Modulating Extracellular Matrix Stiffness: A Strategic Approach

to Boost Cancer Immunotherapy. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 307. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06697-4

[9] Yuan, Z., Li, Y., Zhang, S., Wang, X., Dou, H., Yu, X., *et al*. (2023) Extracellular Matrix Remodeling in Tumor Progression and Immune Escape: From Mechanisms to Treatments. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 48. https://doi.org/10.1186/s12943-023-01744-8

[10] Ortmann, B.M. (2024) Hypoxia-Inducible Factor in Cancer: From Pathway Regulation to Therapeutic Opportunity. *BMJ Oncology*, **3**, e000154. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000154

[11] Bergers, G. and Hanahan, D. (2008) Modes of Resistance to Anti-Angiogenic Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 592-603. https://doi.org/10.1038/nrc2442

[12] Wang, M., Chen, Y., Tian, L., Wu, C., Chen, J., Hu, J., *et al*. (2025) Vascular Normalization Augments the Antitumor Efficacy of Combined HDAC Inhibitor with Immunotherapy in Solid Tumors. *Cancer Discovery*, **15**, 1883-1904. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-1033

[13] Shi, Y. and Gilkes, D.M. (2025) HIF-1 and HIF-2 in Cancer: Structure, Regulation, and Therapeutic Prospects. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **82**, Article No. 44. https://doi.org/10.1007/s00018-024-05537-0

[14] Lv, H., Han, X., Yang, Y., Shen, J., Yin, Y. and Liu, Y. (2025) Glutamine: A New Strategy for Targeted Metabolic Therapy in the Tumor Microenvironment. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 459. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02767-4

[15] Shan, L., Gong, M., Zhai, D., Meng, X., Liu, J. and Lv, X. (2025) Research Progress of CD73-Adenosine Signaling Regulating Hepatocellular Carcinoma through Tumor Microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 161. https://doi.org/10.1186/s13046-025-03416-5

[16] Schaub, J. and Tang, S. (2025) Beyond Checkpoint Inhibitors: The Three Generations of Immunotherapy. *Clinical and Experimental Medicine*, **25**, Article No. 43. https://doi.org/10.1007/s10238-024-01546-2

[17] Ding, L., Guo, H., Zhang, J., Zheng, M., Zhang, W., Wang, L., *et al*. (2024) Zosuquidar Promotes Antitumor Immunity by Inducing Autophagic Degradation of PD-l1. *Advanced Science*, **11**, e2400340. https://doi.org/10.1002/advs.202400340

[18] Wang, Q., Wang, J., Yu, D., Zhang, Q., Hu, H., Xu, M., *et al*. (2024) Benzosceptrin C Induces Lysosomal Degradation of PD-L1 and Promotes Antitumor Immunity by Targeting DHHC3. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101357. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101357

[19] Fong, L., Hotson, A., Powderly, J.D., Sznol, M., Heist, R.S., Choueiri, T.K., *et al*. (2020) Adenosine 2A Receptor Blockade as an Immunotherapy for Treatment-Refractory Renal Cell Cancer. *Cancer Discovery*, **10**, 40-53. https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0980

[20] Schiemann, K., Belousova, N., Matevossian, A., Nallaparaju, K.C., Kradjian, G., Pandya, M., *et al*. (2024) Dual A2A/A2B Adenosine Receptor Antagonist M1069 Counteracts Immunosuppressive Mechanisms of Adenosine and Reduces Tumor Growth *in Vivo*. *Molecular Cancer Therapeutics*, **23**, 1517-1529. https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-23-0843

[21] Bendell, J., LoRusso, P., Overman, M., Noonan, A.M., Kim, D., Strickler, J.H., *et al*. (2023) First-in-Human Study of Oleclumab, a Potent, Selective Anti-Cd73 Monoclonal Antibody, Alone or in Combination with Durvalumab in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **72**, 2443-2458. https://doi.org/10.1007/s00262-023-03430-6

[22] Xu, J., Yao, H., Wang, J., Jin, Y., Chang, W., Li, L., *et al*. (2025) Perineural Invasion and the "Cold" Tumor Microenvironment in Pancreatic Cancer: Mechanisms of Crosstalk and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1650117. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1650117

[23] Bever, K.M., Shin, S.M., Durham, J.N., Qi, H., Hernandez, A., Coyne, E.M., *et al*. (2025) A Phase 2 Trial of CXCR4 Antagonism and PD1 Inhibition in Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Reveals Recruitment of T Cells but Also Immunosuppressive Macrophages. *OncoImmunology*, **14**, Article ID: 2543614. https://doi.org/10.1080/2162402x.2025.2543614

[24] Wang, J., Tannous, B.A., Poznansky, M.C. and Chen, H. (2020) CXCR4 Antagonist AMD3100 (Plerixafor): From an Impurity to a Therapeutic Agent. *Pharmacological Research*, **159**, Article ID: 105010. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105010

[25] Guo, C., Sharp, A., Gurel, B., Crespo, M., Figueiredo, I., Jain, S., *et al*. (2023) Targeting Myeloid Chemotaxis to Reverse Prostate Cancer Therapy Resistance. *Nature*, **623**, 1053-1061. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06696-z

[26] Sherry, C., Dadgar, N., Liu, Z., Fan, Y., Xiao, K., Zaidi, A.H., *et al*. (2025) The Interleukin-8-CXCR1/2 Axis as a Therapeutic Target in Peritoneal Carcinomatosis. *Current Oncology*, **32**, Article 496. https://doi.org/10.3390/curroncol32090496

[27] Chen, K., Li, X., Dong, S., Guo, Y., Luo, Z., Zhuang, S., *et al*. (2025) Modulating Tumor-Associated Macrophages

through CSF1R Inhibition: A Potential Therapeutic Strategy for HNSCC. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 27. https://doi.org/10.1186/s12967-024-06036-3

[28] Quail, D.F., Bowman, R.L., Akkari, L., Quick, M.L., Schuhmacher, A.J., Huse, J.T., *et al*. (2016) The Tumor Microenvironment Underlies Acquired Resistance to CSF-1R Inhibition in Gliomas. *Science*, **352**, aad3018. https://doi.org/10.1126/science.aad3018

[29] Steeghs, N., Gomez-Roca, C., Korakis, I., Gort, E., De Winter, H., Stojcheva, N., *et al*. (2026) Tumor-Localized CD40 Agonism with MP0317, a FAP X CD40 Darpin, Reprograms the Tumor Microenvironment in Patients with Advanced Solid Tumors: An Open-Label, Nonrandomized, Dose-Escalation Phase 1 Study. *Nature Cancer*, **7**, 810-822. https://doi.org/10.1038/s43018-026-01150-1

[30] Meric-Bernstam, F., Sweis, R.F., Hodi, F.S., Messersmith, W.A., Andtbacka, R.H.I., Ingham, M., *et al*. (2021) Phase I Dose-Escalation Trial of MIW815 (ADU-S100), an Intratumoral STING Agonist, in Patients with Advanced/Metastatic Solid Tumors or Lymphomas. *Clinical Cancer Research*, **28**, 677-688. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-1963

[31] Bukhalid, R.A., Duvall, J.R., Lancaster, K., Catcott, K.C., Malli Cetinbas, N., Monnell, T., *et al*. (2025) XMT-2056, a HER2-Directed STING Agonist Antibody-Drug Conjugate, Induces Innate Antitumor Immune Responses by Acting on Cancer Cells and Tumor-Resident Immune Cells. *Clinical Cancer Research*, **31**, 1766-1782. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-2449

[32] Fabre, M., Ferrer, C., Domínguez-Hormaetxe, S., Bockorny, B., Murias, L., Seifert, O., *et al*. (2020) OMTX705, a Novel Fap-Targeting ADC Demonstrates Activity in Chemotherapy and Pembrolizumab-Resistant Solid Tumor Models. *Clinical Cancer Research*, **26**, 3420-3430. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-2238

[33] Melero, I., Tanos, T., Bustamante, M., Sanmamed, M.F., Calvo, E., Moreno, I., *et al*. (2023) A First-in-Human Study of the Fibroblast Activation Protein-Targeted, 4-1BB Agonist RO7122290 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Science Translational Medicine*, **15**, eabp9229. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abp9229

[34] Perez-Gracia, J.L., Mellado, B., Hansen, A.R., Alonso-Gordoa, T., Gomez-Roca, C., Løvendahl Eefsen, R., *et al*. (2026) Simlukafusp Alfa (FAP-IL2v) Plus Atezolizumab with or without Bevacizumab in Unresectable, Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Randomized, Open-Label Phase Ib Study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **14**, e012466. https://doi.org/10.1136/jitc-2025-012466

[35] Tobin, R.P., Cogswell, D.T., Cates, V.M., Davis, D.M., Borgers, J.S.W., Van Gulick, R.J., *et al*. (2022) Targeting MDSC Differentiation Using ATRA: A Phase I/II Clinical Trial Combining Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid for Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1209-1219. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2495

[36] Perez, K.J., Dias Costa, A., Jordan, A., Karasic, T.B., Elganainy, D., Kim, S., *et al*. (2026) Gemcitabine and Nab-Paclitaxel with or without the VDR Agonist Paricalcitol for Metastatic Pancreatic Cancer: A Randomized, Multiarm, Run-In Phase Trial. *Nature Cancer*, **7**, 928-943. https://doi.org/10.1038/s43018-026-01165-8

[37] Ferreira, S., Saraiva, N., Rijo, P. and Fernandes, A.S. (2021) LOXL2 Inhibitors and Breast Cancer Progression. *Antioxidants*, **10**, Article 312. https://doi.org/10.3390/antiox10020312

[38] Zaffryar-Eilot, S., Marshall, D., Voloshin, T., Bar-Zion, A., Spangler, R., Kessler, O., *et al*. (2013) Lysyl Oxidase-Like-2 Promotes Tumour Angiogenesis and Is a Potential Therapeutic Target in Angiogenic Tumours. *Carcinogenesis*, **34**, 2370-2379. https://doi.org/10.1093/carcin/bgt241

[39] Vachhani, P., Tan, P., Watson, A., Wu, S., Baker, R., Cheung, S., *et al*. (2025) A Phase I/IIA Trial of PXS-5505, a Novel Pan-Lysyl Oxidase Inhibitor, in Advanced Myelofibrosis. *Haematologica*, **110**, 2376-2387. https://doi.org/10.3324/haematol.2024.287231

[40] Ai, J., Li, H., Zhang, M., Liu, J., Liu, L. and Sun, C. (2026) Mechanical Microenvironment in Tumor Immune Evasion: Bidirectional Regulation between Matrix Stiffness and Immune Cells and Its Therapeutic Implications. *International Journal of Biological Sciences*, **22**, 280-307. https://doi.org/10.7150/ijbs.121356

[41] Cheng, A., Qin, S., Ikeda, M., Galle, P.R., Ducreux, M., Kim, T., *et al*. (2022) Updated Efficacy and Safety Data from Imbrave150: Atezolizumab Plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030

[42] Ebrahimi, N., Fardi, E., Ghaderi, H., Palizdar, S., Khorram, R., Vafadar, R., *et al*. (2023) Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 104. https://doi.org/10.1007/s00018-023-04729-4

[43] Fang, W., Zhao, Y., Luo, Y., Yang, R., Huang, Y., He, Z., *et al*. (2024) Ivonescimab Plus Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer with *EGFR* Variant. *JAMA*, **332**, 561-570. https://doi.org/10.1001/jama.2024.10613

[44] Oura, K., Morishita, A., Tadokoro, T., Fujita, K., Tani, J. and Kobara, H. (2024) Immune Microenvironment and the Effect of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 13590. https://doi.org/10.3390/ijms252413590

[45] Socinski, M.A., Nishio, M., Jotte, R.M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., *et al*. (2021) IMpower150 Final

Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1909-1924. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009

[46] Cousin, S., Guégan, J., Palmieri, L.J., Metges, J.P., Pernot, S., Bellera, C.A., *et al*. (2025) Regorafenib Plus Avelumab in Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Phase 2 Trial and Correlative Analysis. *Nature Cancer*, **6**, 584-594. https://doi.org/10.1038/s43018-025-00916-3

[47] Choueiri, T.K., Motzer, R.J., Karam, J.A., Yip, W., Suárez, C., Ye, D., *et al*. (2026) Adjuvant Pembrolizumab Plus Belzutifan for Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **395**, 32-43. https://doi.org/10.1056/nejmoa2518245

[48] Logsdon, D.P., Shah, F., Carta, F., Supuran, C.T., Kamocka, M., Jacobsen, M.H., *et al*. (2018) Blocking HIF Signaling via Novel Inhibitors of CA9 and APE1/Ref-1 Dramatically Affects Pancreatic Cancer Cell Survival. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13759. https://doi.org/10.1038/s41598-018-32034-9

[49] Mboge, M.Y., Mahon, B.P., Lamas, N., Socorro, L., Carta, F., Supuran, C.T., *et al*. (2017) Structure Activity Study of Carbonic Anhydrase IX: Selective Inhibition with Ureido-Substituted Benzenesulfonamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **132**, 184-191. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.026

[50] Long, G.V., Dummer, R., Hamid, O., Gajewski, T.F., Caglevic, C., Dalle, S., *et al*. (2019) Epacadostat Plus Pembrolizumab versus Placebo Plus Pembrolizumab in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): A Phase 3, Randomised, Double-Blind Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1083-1097. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30274-8

[51] Vagaggini, C., D'Ursi, P., Poggialini, F., Fossa, P., Francesconi, V., Trombetti, G., *et al*. (2025) Deciphering the Landscape of Allosteric Glutaminase 1 Inhibitors as Anticancer Agents. *Bioorganic Chemistry*, **161**, Article ID: 108523. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108523

[52] Szemerédi, N., Schelz, Z., Horvath, D.A., Rácz, B., Szatmári, A.G., Muddather, H.F., *et al*. (2024) Impact of V9302, a Competitive Antagonist of Transmembrane Glutamine Flux on Reversal of Resistance in Breast Cancer Cell Lines. *Pharmaceutics*, **16**, Article 877. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070877

[53] Huang, R., Wang, H., Hong, J., Wu, J., Huang, O., He, J., *et al*. (2023) Targeting Glutamine Metabolic Reprogramming of SLC7A5 Enhances the Efficacy of Anti-PD-1 in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1251643. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1251643

[54] Wang, M., Zhou, Q., Cao, T., Li, F., Li, X., Zhang, M., *et al*. (2025) Lactate Dehydrogenase A: A Potential New Target for Tumor Drug Resistance Intervention. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 713. https://doi.org/10.1186/s12967-025-06773-z

[55] Halford, S., Veal, G.J., Wedge, S.R., Payne, G.S., Bacon, C.M., Sloan, P., *et al*. (2023) A Phase I Dose-Escalation Study of AZD3965, an Oral Monocarboxylate Transporter 1 Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1429-1439. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2263

[56] Naing, A., Papadopoulos, K.P., Pishvaian, M.J., Rahma, O., Hanna, G.J., Garralda, E., *et al*. (2024) First-in-Human Phase 1 Study of the Arginase Inhibitor INCB001158 Alone or Combined with Pembrolizumab in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours. *BMJ Oncology*, **3**, e000249. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000249

[57] Kakarla, S., Chow, K.K., Mata, M., Shaffer, D.R., Song, X., Wu, M., *et al*. (2013) Antitumor Effects of Chimeric Receptor Engineered Human T Cells Directed to Tumor Stroma. *Molecular Therapy*, **21**, 1611-1620. https://doi.org/10.1038/mt.2013.110

[58] Wang, L.S., Lo, A., Scholler, J., Sun, J., Majumdar, R.S., Kapoor, V., *et al*. (2014) Targeting Fibroblast Activation Protein in Tumor Stroma with Chimeric Antigen Receptor T Cells Can Inhibit Tumor Growth and Augment Host Immunity without Severe Toxicity. *Cancer Immunology Research*, **2**, 154-166. https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-13-0027

[59] Petrausch, U., Schuberth, P.C., Hagedorn, C., Soltermann, A., Tomaszek, S., Stahel, R., *et al*. (2012) Re-Directed T Cells for the Treatment of Fibroblast Activation Protein (FAP)-Positive Malignant Pleural Mesothelioma (FAPME-1). *BMC Cancer*, **12**, Article No. 615. https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-615

[60] Li, T., Niu, M., Zhang, W., Qin, S., Zhou, J. and Yi, M. (2024) CAR-NK Cells for Cancer Immunotherapy: Recent Advances and Future Directions. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1361194. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361194

[61] Li, N., Geng, S., Dong, Z., Jin, Y., Ying, H., Li, H., *et al*. (2024) A New Era of Cancer Immunotherapy: Combining Revolutionary Technologies for Enhanced CAR-M Therapy. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 117. https://doi.org/10.1186/s12943-024-02032-9

[62] Nejman, D., Livyatan, I., Fuks, G., Gavert, N., Zwang, Y., Geller, L.T., *et al*. (2020) The Human Tumor Microbiome Is Composed of Tumor Type-Specific Intracellular Bacteria. *Science*, **368**, 973-980. https://doi.org/10.1126/science.aay9189

[63] Riquelme, E., Zhang, Y., Zhang, L., Montiel, M., Zoltan, M., Dong, W., *et al*. (2019) Tumor Microbiome Diversity and Composition Influence Pancreatic Cancer Outcomes. *Cell*, **178**, 795-806.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.008

[64] Fu, A., Yao, B., Dong, T., Chen, Y., Yao, J., Liu, Y., *et al*. (2022) Tumor-Resident Intracellular Microbiota Promotes Metastatic Colonization in Breast Cancer. *Cell*, **185**, 1356-1372.e26. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.027

[65] Galeano Niño, J.L., Wu, H., LaCourse, K.D., Kempchinsky, A.G., Baryiames, A., Barber, B., *et al*. (2022) Effect of the Intratumoral Microbiota on Spatial and Cellular Heterogeneity in Cancer. *Nature*, **611**, 810-817. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05435-0

[66] Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C.P.M., Alou, M.T., Daillère, R., *et al*. (2018) Gut Microbiome Influences Efficacy of PD-1-Based Immunotherapy against Epithelial Tumors. *Science*, **359**, 91-97. https://doi.org/10.1126/science.aan3706

[67] Davar, D., Dzutsev, A.K., McCulloch, J.A., Rodrigues, R.R., Chauvin, J., Morrison, R.M., *et al*. (2021) Fecal Microbiota Transplant Overcomes Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Melanoma Patients. *Science*, **371**, 595-602. https://doi.org/10.1126/science.abf3363

[68] Luke, J.J., Piha-Paul, S.A., Medina, T., Verschraegen, C.F., Varterasian, M., Brennan, A.M., *et al*. (2023) Phase I Study of SYNB1891, an Engineered *E. coli* Nissle Strain Expressing STING Agonist, with and without Atezolizumab in Advanced Malignancies. *Clinical Cancer Research*, **29**, 2435-2444. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-0118

[69] Carpentier, A., Canney, M., Vignot, A., Reina, V., Beccaria, K., Horodyckid, C., *et al*. (2016) Clinical Trial of Blood-Brain Barrier Disruption by Pulsed Ultrasound. *Science Translational Medicine*, **8**, 343re2. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6086

[70] Gomerdinger, V.F., Nabar, N. and Hammond, P.T. (2025) Advancing Engineering Design Strategies for Targeted Cancer Nanomedicine. *Nature Reviews Cancer*, **25**, 657-683. https://doi.org/10.1038/s41568-025-00847-2