

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展

张兰兰, 李向敏, 樊再雯

引用本文:

张兰兰, 李向敏, 樊再雯. 免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 636–640.

ZHANG Lanlan, LI Xiangmin, FAN Zaiwen. Advance in Drug Resistance Mechanism of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(8): 636–640.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1491>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展

Research Progress of Intestinal Microbiota and Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1026–1030 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0311>

新型免疫检查点—恶性肿瘤免疫治疗研究进展

New Immune Checkpoint: Advances in Immunotherapy for Malignant Tumors

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1027–1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0545>

免疫检查点抑制剂的心脏毒性及其机制

Cardiotoxicity and Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitors

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 858–863 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.1397>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701–705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展

张兰兰^{1,2}, 李向敏^{1,2}, 樊再雯¹

Advance in Drug Resistance Mechanism of Immune Checkpoint Inhibitors

ZHANG Lanlan^{1,2}, LI Xiangmin^{1,2}, FAN Zaiwen¹

1. Department of Oncology, Air Force Medical Center, PLA, Beijing 100142, China;

2. Department of Clinical Medicine, Graduate College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding Author: FAN Zaiwen, E-mail: kzzaiwenfan@163.com

Abstract: At present, immune-therapy, especially immune checkpoint inhibitors(ICI) therapy, has become a hot topic in cancer research field. With the wide application of ICI in the field of cancer, some patients benefit from ICI, some patients appeared disease progression or recurrence after effective treatment for a period of time and some patients did not respond to ICI in the first place. The resistance to ICI can be classified into primary, adaptive and acquired resistance. This article will review those resistance mechanisms of ICI therapy.

Key words: Tumor; Immune-checkpoint inhibitors(ICI); Immunotherapy; Resistance mechanism

摘要: 肿瘤免疫治疗尤其是免疫检查点抑制剂(ICI)治疗已成为目前肿瘤治疗研究领域的热点。随着ICI在肿瘤领域广泛应用, ICI治疗给人类带来新的希望, 但是真实世界里的数据显示: 部分患者从中获益, 部分患者治疗有效一段时间后, 病情出现进展或复发, 还有部分患者一开始就对ICI治疗无应答, 因此可以将ICI的耐药分为原发性、适应性和获得性耐药。本文就肿瘤ICI治疗的各耐药机制作一综述。

关键词: 肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 免疫治疗; 耐药机制

中图分类号: R730.5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

近年来, 恶性肿瘤的发病率呈持续上升趋势。美国癌症研究中心(American Institute for Cancer Research, AICR)最新报道, 2018年大约新增174万癌症患者, 大约有60万人死于癌症^[1]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)治疗恶性肿瘤近年来倍受瞩目, 如恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、肾细胞癌、头颈部鳞癌等。然而, 在恶性黑色素瘤患者使用程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)抑制剂治疗中, 有高达60%的患者无应答反应^[2], ICI体内作用机制及可能存在的耐药因素尚不完全明确。本文主要就ICI耐药机制进行综述。

1 耐药机制的分类

ICI杀伤肿瘤是一个复杂的过程, 受多种因素影响, 故其耐药机制也是复杂多样的。根据耐药发生的时间, ICI耐药可分为原发性、适应性和获得性耐药。原发性耐药指肿瘤一开始对ICI治疗就无反应。获得性耐药指一开始肿瘤对ICI治疗有效, 治疗一段时间后, 病情出现进展或复发。而适应性耐药是指肿瘤能被免疫系统识别, 但是肿瘤细胞适应了免疫系统而不受免疫系统攻击。因为患者体内免疫反应是动态的、连续的过程, 适应性耐药在临床上也经常被被认为是原发性耐药、混合型耐药和获得性耐药^[3]。

2 原发性耐药、适应性耐药

2.1 肿瘤内在因素

内在因素是指因肿瘤细胞表达某些基因或抑制某些信号转导通路, 阻止免疫杀伤细胞浸润或在肿瘤微环境中发挥作用从而导致免疫治疗耐药。

2.1.1 肿瘤细胞自身的变化 效应T细胞识别肿瘤抗原在免疫治疗中尤为重要, 肿瘤抗原的改变或数量的增减对效应T细胞的识别和杀伤均有影响。肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)的高低与相关突变抗原(mutation-associated neoan-

收稿日期: 2019-12-03; 修回日期: 2020-05-25

基金项目: 北京市科学技术委员会资助项目(Z171100000417029)

作者单位: 1. 100142 北京, 空军特色医学中心肿瘤内科; 2. 075000 张家口, 河北北方学院研究生学院临床医学系

通信作者: 樊再雯(1967-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事肺癌的临床治疗及基础研究, E-mail: kzzaiwenfan@163.com

作者简介: 张兰兰(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事肺癌的靶向治疗及免疫治疗研究

tigen)呈正相关。目前研究发现恶性黑色素瘤、肾细胞癌和NSCLC的TMB较胰腺癌和前列腺癌的TMB高,且前者对PD-1/PD-L1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)治疗较后者更敏感^[4-5]。此外,在多种肿瘤中发现DNA错配修复基因缺失(deficient mismatch repair, dMMR)和基因组微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)增多也可导致肿瘤相关性新抗原增多,可能对ICI治疗有益^[6]。肿瘤的突变负荷以及dMMR/MSI-H比例低时,导致肿瘤相关抗原产生减少,可能会引起耐药。2017年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准带有dMMR/MSI-H的实体瘤患者使用PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗,这是FDA首次批准将生物标志物作为治疗标准。

2.1.2 信号通路的改变 调控肿瘤内源性抗原的信号通路将导致肿瘤抗原的改变,使T细胞在识别肿瘤抗原上有一定难度。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路激活,产生的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)能抑制T细胞的招募和功能,进而阻止了效应T细胞(effector T cells, T effs)在肿瘤中的浸润^[7]。抑癌基因PTEN的缺失在恶性肿瘤中较常见,PTEN基因的缺失能增强磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)信号表达,进一步减少干扰素 γ (Interferon- γ , INF- γ)、颗粒酶B基因的表达量以及减少肿瘤浸润CD8⁺T细胞数目。在恶性黑色素瘤患者中,PTEN基因缺失与肿瘤部位T细胞浸润减少、肿瘤切除后T细胞扩增的可能性降低以及PD-1抑制剂治疗效果较差有关^[8]。PTEN基因的缺失能增加免疫抑制细胞因子的表达,导致肿瘤中T细胞浸润的减少,降低了T细胞介导肿瘤细胞死亡,PTEN基因缺失可能促进免疫耐受。潜在性的致癌信号WNT信号通路的激活可表达 β -链蛋白(β -catenin)^[9]。在小鼠模型中,高表达 β -catenin肿瘤,其肿瘤微环境CD103⁺树突细胞(dendritic cells, DCs)数量少,可能是CD103⁺DCs的趋化因子C-C基序配体4样蛋白(chemokine C-C-motif ligand 4 like protein, CCL4)的减少,导致抗原递呈障碍,进而影响微环境中的T细胞浸润及免疫应答。INF- γ 通路在原发、适应及获得性耐药中均起到作用,且对抗肿瘤免疫应答有双向作用。肿瘤特异T细胞产生的INF- γ 能识别肿瘤细胞及它

们同源的抗原,促使一些蛋白分子表达增加,如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子、涉及抗原递呈的分子、招募免疫细胞的分子和抑制肿瘤增殖或促肿瘤凋亡的效应分子^[10]。因此,缺乏INF- γ 信号通路的肿瘤细胞不易受到T细胞的攻击,导致ICI耐药。但是,持续的INF- γ 暴露也能导致肿瘤细胞的重新编辑,从而发生免疫逃逸^[11]。INF- γ 信号通路相关的受体链JAK1(Janus kinase 1)、JAK2(Janus kinase 2)、信号转导分子及转录激活分子(signal transducer and activators of transcription, STATs)和干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)发生突变或缺失均会引起肿瘤细胞发生免疫逃逸^[12]。

2.1.3 组成性PD-L1的表达 肿瘤细胞能够在其表面表达免疫抑制性配体,如PD-L1,它能有效抑制抗肿瘤T细胞的应答。PDJ(PD-L1-PD-L2-JAK2)扩增子是位于染色体9号的基因,包含了PD-1的两个配体(PD-L1, PD-L2)和INF- γ 受体信号转导分子JAK2基因^[13],因此PDJ的表达可能导致PD-L1表达增多。目前研究还发现PTEN缺失、PI3K或AKT突变、EGFR突变、MYC过度表达、CDK5异常及PD-L1基因突变或缺失均可导致癌细胞表达组成性PD-L1的改变^[3]。组成性PD-L1的表达是否影响患者对抗PD-L1抗体的治疗效果还需大量的试验进一步研究。

2.2 肿瘤外在因素

引起原发和适应性耐药的肿瘤外在因素主要是肿瘤免疫微环境(tumor microenvironment, TME)成分,如调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs),髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSCs),M2型巨噬细胞和免疫抑制性物质,它们可能抑制抗肿瘤免疫反应,从而影响ICI抗肿瘤的效果。

2.2.1 免疫微环境成分 肿瘤细胞的内部和周围往往聚集着大量免疫细胞,这些免疫细胞共同形成抵御肿瘤的保护屏障。然而,一旦这种屏障被破坏,其将成为促进肿瘤发生发展的重要因素。

Tregs在维持自身耐受中起主要作用,Tregs能分泌抑制性细胞因子如IL-10、IL-35和TGF- β 等,或直接抑制T effs应答^[14]。Tregs可在多种肿瘤细胞中发生浸润。大量的小鼠模型实验研究表明,减少肿瘤微环境的Tregs能够增加或存储抗肿瘤免疫抵抗力^[15]。在另一项小鼠模型的实验研究中发现,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic

T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 抑制剂治疗的效果与Teffs和Tregs的比值相关, 其比值越高, 治疗效果越好^[16]。

髓源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 代表一群异质性的髓细胞群, 是TME的重要组成部分, 在癌症和慢性感染期间会增多。MDSCs能强烈抑制T细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 和一些骨髓细胞如DCs的抗肿瘤活性, 刺激Tregs增多; MDSCs对新生血管生成、肿瘤细胞浸润和转移也有一定影响, 导致肿瘤进展^[17]。还有研究表明肿瘤微环境的MDSCs与ICI的抗肿瘤效果负相关^[18]。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 是另外一种能够影响免疫治疗效果的细胞。TAMs包括M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞, M1型巨噬细胞能增强抗肿瘤免疫; M2型巨噬细胞能促进肿瘤发生及发展。恶性肿瘤中高水平的TAMs与预后不良相关, 在一项关于肺腺癌小鼠模型的研究中发现, 可通过激活CCL2和 (或) CCR2信号通路, 使M2型巨噬细胞减少, 抑制TAMs的招募^[19], 从而抑制肿瘤生长。此外另有研究发现巨细胞集落刺激生长因子受体阻滞剂联合PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂, 再联合吉西他滨, 会加速肿瘤消退^[20], 表明巨细胞集落刺激生长因子受体阻滞剂可能诱导TAMs消亡, 从而增加ICI抗肿瘤的效应。

2.2.2 免疫抑制性物质 正常人体内免疫应答的过程是动态且平衡的过程, 在激活抗免疫应答的同时, 也调控抑制性基因和通路激活, 以避免免疫应答过激, 对自身造成伤害。T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 信号通路和CD28共刺激初始T细胞活化, 最终导致CTLA-4免疫检查点表达的增加^[21]。在Teffs的应答过程中如INF- γ 的产生增多, 从而促使PD-L1在多种细胞表面的表达增多, 包括肿瘤细胞、T细胞和巨噬细胞, 相对地引起PD-L1与T细胞表面的PD-1结合增多, 增强了免疫抑制作用。INF- γ 通路能促进吲哚胺2, 3-双加氧酶1 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO1) 的表达, IDO1是一种能将色氨酸转化成犬尿氨酸相关的酶, 也是一种免疫抑制性分子, 在驱动肿瘤免疫抑制、新生血管形成和转移等过程中有一定作用。IDO1能抑制肿瘤局部CD8⁺T效应细胞和NK细胞的功能, 能诱导CD4⁺T调节细胞生成, 还能调控MDSCs的招募和抑制MDSCs的功能^[22]。

免疫抑制性因子通常由肿瘤或巨噬细胞释

放, 对抗肿瘤免疫应答有抑制作用。转运生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 通过刺激Tregs在血管生成和免疫抑制中起到重要作用。腺苷通过T细胞表面的腺苷2A受体 (adenosine 2A receptor, A2AR) 抑制T细胞增殖和细胞毒性功能^[23], 同时也能通过肿瘤细胞上的腺苷2B受体 (adenosine 2B receptor, A2BR) 促进肿瘤转移^[24]。此外, CD73是来源于腺苷的一种去磷酸的腺苷核糖核酸酶, 能抑制免疫功能、促进肿瘤细胞转移, 也能刺激血管生成。CD73对PD-1治疗是一个潜在的生物标志物, 其高表达对PD-1的治疗有负向指示作用。TGF- β 、CD73的高水平与多种肿瘤不良预后相关^[25]。

特异性趋化因子和趋化因子受体对肿瘤微环境的MDSCs和Tregs的运输非常重要。肿瘤细胞分泌的配体CCL5、CCL7和CXCL8, 与MDSCs上表达的受体CCR1和CXCR2结合^[26], 使MDSCs聚集向肿瘤微环境趋化。

3 获得性耐药

3.1 肿瘤内在因素

目前研究发现肿瘤内在获得性耐药的机制可能与INF信号通路突变、靶抗原的改变和人类白细胞抗原1 (human leukocyte antigen 1, HLA 1) 类分子结构继发改变等有关, 这可能与抗原表达缺失或抗原递呈功能缺陷而导致T细胞无法识别肿瘤细胞有关。ICI治疗过程中原有突变消失, 更复杂的新生突变与T细胞谱出现, 可不依赖PD-1通路导致ICI耐药^[27]。肿瘤表面抗原的 β -2微球蛋白 (β -2-microglobulin, β -2M) 突变可导致HLA1缺失, 使肿瘤抗原不能有效地递呈到肿瘤细胞表面, 导致CD8⁺T细胞识别功能下降^[28]。

3.2 肿瘤外在因素

3.2.1 其他免疫检查点的上调 除了CTLA-4、PD-1和PD-L1这三种常见的免疫检查点, 现有的研究发现还存在其他的免疫检查点, 如LAG-3、TIGIT、VISTA、TIM-3等, 还有一些未知的免疫检查点正在研究之中。ICI阻断相应的免疫检查点, 可能引起其他免疫检查点的活化, 从而发生耐药。两药联合 (CTLA-4抑制剂ipilimumab联合PD-1抑制剂nivolumab) 较单药治疗的临床效果更佳, 这种联合用药已获得FDA对恶性黑色素瘤治疗的批准^[29]。使用CTLA-4抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂时, 由于INF- γ 和其他通路的活化, 肿瘤浸润的淋巴细胞中许多免疫检查点可能联合上调,

最终导致治疗失败。2例肺腺癌患者在使用PD-1抑制剂发生进展后,在其胸水中可以监测到高水平TIM-3⁺的T细胞^[30]。

3.2.2 T细胞质和量的改变 肿瘤复发的一个潜在性机制是T细胞功能的缺失,T细胞功能缺失将导致肿瘤抗原不能有效递呈。其次,持续性的抗肿瘤效应使T细胞耗竭,即肿瘤内部及肿瘤微环境均缺乏T细胞的肿瘤,又可称之为冷肿瘤,其肿瘤微环境为“沙漠型”,严重的T细胞耗竭可能引起继发性的免疫耐药。

4 其他因素

4.1 肠道菌群

肠道菌群可以认为是人体的第二基因组,肠道菌群的失调可能会使ICI治疗耐药。有一项早期研究观察了使用广谱抗生素或处于无菌条件的小鼠对CTLA-4抑制剂的治疗反应差^[31]。另一项关于恶性黑色素瘤小鼠口服长、短双歧杆菌混合物的研究,发现能提高PD-1抑制剂的疗效^[32]。该研究还发现可能是双歧杆菌增强树突细胞的功能,激活CD8⁺T细胞,因此增强了肿瘤免疫反应。将肠道菌群丰富的黑色素小鼠模型的粪菌移植给ICI治疗有效的无菌小鼠,也能提高ICI治疗的效果^[33],可能是肠道微生物菌群直接或通过代谢产物间接参与抗肿瘤免疫过程^[34]。目前关于肠道菌群与ICI治疗相互作用机制仍不清楚,但基于以上研究,肠道菌群的监测、移植及抗生素使用的监控可以为ICI治疗及耐药后治疗提供新思路。

4.2 神经因素

实体肿瘤受交感神经支配,神经递质能调控肿瘤的生物行为学和肿瘤细胞的药物耐受。同时,肿瘤细胞也可产生促神经生长因子,刺激交感神经和感觉纤维的生长^[35]。肾上腺素(β -adrenergic, β -AR)介导的信号通路可调控肿瘤微环境CD8⁺T细胞的水平和功能^[36]。使用 β -AR阻滞剂(组织交感神经的非选择性 β -阻滞剂)联合PD-1抑制剂治疗荷瘤小鼠,小鼠肿瘤组织内的CD8⁺T细胞增多,且较PD-1抑制剂单药抗肿瘤的效果好^[37]。长期给予非选择性 β -兴奋剂异丙肾上腺素能明显降低CD8⁺T细胞的增殖及靶向杀伤能力^[38]。此外,神经信号通路可能被病原菌阻断从而诱导免疫逃逸^[39],导致ICI耐药。

5 总结

近年来ICI的治疗倍受瞩目,与放、化疗及靶

向治疗相比,ICI治疗具有独特的优势,然而ICI也不能回避耐药现象。肿瘤本身、肿瘤微环境对ICI的治疗均有影响。在ICI治疗方面,探索复杂ICI耐药机制及提高ICI的精准治疗仍是研究热点,除了需要实施合理的耐药监测方案,还需要解决ICI耐药问题。将ICI耐药治疗管理体系系统化,还需要更多的基础研究和临床经验去完善。

参考文献:

- [1] Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin J, *et al.* Cancer Statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1(B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. Sci Trans.Med, 2016, 8(328): 328rv4.
- [3] Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(4): 707-723.
- [4] Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, *et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124-128.
- [5] Martin AM, Nirschl TR, Nirschl CJ, *et al.* Paucity of PD-L1 expression in prostate cancer: innate and adaptive immune resistance[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2015, 18(4): 325-332.
- [6] Coll R, Cohen R, Cochereau D, *et al.* Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability[J]. Bull Cancer, 2017, 104(1): 42-51.
- [7] Liu C, Peng W, Xu C, *et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(2): 393-403.
- [8] Peng W, Chen JQ, Liu C, *et al.* Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(2): 202-216.
- [9] Spranger S, Bao R, Gajewski TF, *et al.* Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. Nature, 2015, 523(7559): 231-235.
- [10] Platanius LC. Mechanisms of type-I-and type-II-interferon mediated signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(5): 375-386.
- [11] Benci JL, Xu B, Qiu Y, *et al.* Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade[J]. Cell, 2016, 167(6): 1540-1554. e12.
- [12] Lasfar A, Gogas H, Zloza A, *et al.* INF-lambda cancer immunotherapy: new kid on the block[J]. Immunotherapy, 2016, 8(8): 877-888.
- [13] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4): 311-319.
- [14] Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1): 260-268.
- [15] Viehl CT, Moore TT, Liyanage UK, *et al.* Depletion of

- CD4+CD25+ regulatory T cells promotes a tumor-specific immune response in pancreas cancer-bearing mice[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(9): 1252-1258.
- [16] Quezada SA, Peggs KS, Curran MA, *et al.* CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1935-1945.
- [17] Weber R, Fleming V, Hu XY, *et al.* Myeloid-Derived Suppressor Cells Hinder the Anti-Cancer Activity of Immune Checkpoint Inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1310.
- [18] Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, *et al.* Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(3): 247-257.
- [19] Fritz JM, Tennis MA, Orlicky DJ, *et al.* Depletion of tumor-associated macrophages slows the growth of chemically induced mouse lung adenocarcinomas[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 587.
- [20] Zhu Y, Knolhoff BL, Meyer MA, *et al.* CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5057-5069.
- [21] Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. *Science*, 1996, 271(5256): 1734-1736.
- [22] Prendergast GC, Malachowski WJ, Mondal A, *et al.* Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Its Therapeutic Inhibition in Cancer[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 336: 175-203.
- [23] Zhang H, Conrad DM, Butler JJ, *et al.* Adenosine acts through A2 receptors to inhibit IL-2-induced tyrosine phosphorylation of STAT5 in T lymphocytes: role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and phosphatases[J]. *J Immunol*, 2004, 173(2): 932-944.
- [24] Mittal D, Sinha D, Barkauskas D, *et al.* Adenosine 2B Receptor Expression on Cancer Cells Promotes Metastasis[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15): 4372-4382.
- [25] Leclerc BG, Charlebois R, Chouinard G, *et al.* CD73 expression is an independent prognostic factor in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 158-166.
- [26] Highfill SL, Cui Y, Giles AJ, *et al.* Disruption of CXCR2-mediated MDSC tumor trafficking enhances anti-PD1 efficacy[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237): 237ra67.
- [27] Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [28] Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, *et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829.
- [29] 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.
- [30] Koyama S, Akbay EA, Li YY, *et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501.
- [31] Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, *et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1079-1084.
- [32] Sivan A, Corrales L, Hubert N, *et al.* Commensal bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy[J]. *Science*, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [33] Matson V, Fessler J, Bao RY, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 104-108.
- [34] 孟坤, 朱婉琦, 邢力刚. 人体肠道菌群对肿瘤发生和治疗效果的影响[J]. *肿瘤研究与临床*, 2018, 30(7): 493-497. [Meng S, Zhu WQ, Xing LG. Effect of human intestinal flora on tumorigenesis and therapeutic efficacy[J]. *Zhong Liu Yan Jiu Yu Ling Chuang*, 2018, 30(7): 493-497.]
- [35] Liu D, Li X, Chen X, *et al.* Neural regulation of drug resistance in cancer treatment[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871(1): 20-28.
- [36] Bucsek MJ, Qiao G, MacDonald CR, *et al.* Beta-adrenergic signaling in mice housed at standard temperatures suppresses an effector phenotype in CD8(+) T cells and undermines checkpoint Inhibitor therapy[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5639-5651.
- [37] Ngiew SF, Young A, Jacquelot N, *et al.* A threshold level of Intratumor CD8+ T-cell PD1 expression dictates therapeutic response to anti-PD1[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(18): 3800-3811.
- [38] Nissen MD, Sloan EK, Mattarollo SR. Beta-adrenergic signaling impairs anti-tumor CD8(+) T-cell responses to B-cell lymphoma immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(1): 98-109.
- [39] Tracey KJ. Neurons are the inflammatory problem[J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1066-1068.

[编辑: 安凤; 校对: 周永红]

作者贡献:

张兰兰、李向敏: 检索文献, 撰写文章

樊再雯: 指导及修改文章