肿瘤微环境中 TGF- β 调控 PD-L1 表达机制的研究进展

周康杰 胡楠 张竞舟 洪义东 卞保祥 宋子琰 吴风雷

摘要 在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, TGF- β 能够通过维持肿瘤干细胞稳态、抑制免疫反应、诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和转移等多种途径调控肿瘤的生长和转移。TGF- β 还同时具有抑制和促进肿瘤进展的作用。免疫检查点中的程序性死亡配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)可以抑制T淋巴细胞激活, 促进肿瘤的免疫逃逸。在TME中, TGF- β 与PD-L1的表达和肿瘤免疫表型密切相关, 阻断TGF- β 可以提高免疫检查点治疗(immune checkpoint blockade, ICB)效果。本文将对肿瘤中TGF- β 调控PD-L1作用机制以及阻断TGF- β 在ICB治疗中的优势进行综述。

关键词 肿瘤 肿瘤微环境 PD-L1 TGF- β

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.003

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)即肿瘤细胞产生和生活的内环境, 包括肿瘤细胞及其周围的成纤维细胞、免疫细胞、炎性细胞、胶质细胞、细胞间质、微血管等, 其具备缺氧、慢性炎症及免疫抑制的3项特征, 形成十分复杂的机制网络, 对肿瘤的发展产生重要作用^[1]。微环境中的局部信号分子如IL-4、IL-6、IL-10、前列腺素E₂(PGE₂)、巨噬细胞集落刺激因子和TGF- β , 参与慢性炎症及Th2细胞的形成, 促进肿瘤的发生、发展; 另TGF- β 通过多个过程促进肿瘤进展, 包括维持肿瘤干细胞稳态、抑制免疫反应、诱导EMT和转移等^[2]。此外, TGF- β 还同时具有肿瘤抑制因子和肿瘤启动子的活性, 并且能够调节癌基因和抑癌基因的表达^[3]。

免疫检查点是维持自身耐受性和调节免疫反应信号通路的关键因子[包括程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体1、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等免疫检查点], 主要通过影响T淋巴细胞免疫应答发挥作用。生理情况下, 免疫检查点能够保护正常组织免受自身免疫

和炎症的伤害。而在肿瘤状态下, T淋巴细胞的激活受到抑制, 免疫检查点无法正常发挥功能, 从而引发肿瘤的免疫逃逸。ICB治疗是通过有效阻断PD-L1/PD-1、CTLA-4等免疫检查点, 间接强化抗肿瘤免疫反应, 提高免疫治疗效果, 其中针对免疫检查点PD-1/PD-L1已成为继手术、化疗、放疗、靶向药物等常见治疗手段之外最新的肿瘤治疗方法之一。2021年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)发布的胃癌指南中, 免疫治疗首次进入中国胃癌的一线用药推荐。

尽管目前ICB治疗在胃癌治疗领域中前景良好, 但仍存在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)阻断效果与疗效不匹配等局限性。有研究表明, 在肿瘤免疫微环境中, 以肿瘤为中心, 将其分为3种表型, 分别为免疫沙漠表型、免疫炎症表型及免疫豁免表型^[4]。免疫沙漠表型: 肿瘤实质和基质内都没有有效的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs); 免疫炎症表型: 肿瘤细胞实质、基质、周围环境均有大量的CTLs浸润; 免疫豁免表型: TME有大量CTLs细胞存在, 但不能渗透到肿瘤实质内, 而是被限制在肿瘤细胞的外围基质。此表型经ICIs治疗后, 外围基质CTLs细胞有增殖和活化, 但未浸润至肿瘤实质, 抗肿瘤效果差。这也可能是某些肿瘤突变负荷高, 免疫原性好, 但治疗效果却不尽如人意的原因^[4]。

有研究表明, 高表达TGF- β 的恶性肿瘤多为免疫豁免表型, 当阻断TGF- β 信号通路后, CTLs细胞

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81802347); 江苏省社会发展面上项目(BE2019693); 吴阶平医学基金资助项目(320.6750.19058); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21_0655)

作者单位: 222000 南京医科大学连云港临床医学院肿瘤科

通信作者: 吴风雷, 副主任医师, 博士后, 硕士生导师, 电子信箱: wufenglei1981@163.com

在肿瘤实质内的浸润明显增多, TME 转化为免疫炎症表型, 明显增强了免疫检查点抑制剂 PD - L1 单抗(阿特珠单抗)的抗肿瘤疗效^[5]。还有研究报道, 在晚期消化系统恶性肿瘤中, TGF - β 的表达与肿瘤实质中 CTLs 细胞浸润呈负相关^[6]。此外, 有研究发现, 阻断 TGF - β 信号通路可以削减 TME 中 CTLs 细胞向免疫抑制性 T 细胞的转化^[7]。研究发现, 在 TME 的肿瘤细胞、免疫细胞及成纤维细胞中 TGF - β 与 PD - L1 表达都具有正相关性^[8-12]。这些通路机制的研究为胃癌的免疫治疗提供新的靶点, 有助于提高 ICB 治疗的疗效。

一、TGF - β 在 TME 中的作用

转化生长因子超家族由 60 多个不同的成员组成, 包括 TGF - β 、激活素、抑制素、骨形态形成蛋白、生长分化因子等, 并且已被确认在各种细胞环境中促进 TGF - β 信号表达。在哺乳动物中 TGF - β 信号有 3 种高度相似的异构体, 分别是 TGF - β 1、TGF - β 2 和 TGF - β 3, 这些异构体共享约 80% 的相同氨基酸序列。TGF - β 信号通路具有多种生物学功能, 如调节细胞生长、分化、凋亡、运动、侵袭、细胞外基质生成、血管生成和免疫应答等。TGF - β 在肿瘤的发生、发展过程中有两种不同的作用, 即 TGF - β 具有肿瘤抑制因子或肿瘤启动子活性, 从而调节癌基因和抑癌基因的表达^[3]。

在早期肿瘤中, TGF - β 通过促进细胞周期阻滞和凋亡发挥抗肿瘤作用, 而在晚期肿瘤中 TGF - β 则通过促进免疫抑制、促进肿瘤血管生成、诱导上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)等机制调控肿瘤的转移和复发^[13]。肿瘤过度产生的 TGF - β 创造了一种免疫抑制环境, 这种环境对于在肿瘤进展期促进肿瘤细胞的生存和生长至关重要^[14]。

TGF - β 能够刺激成纤维细胞转化为肿瘤相关成纤维细胞, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸, 并且肿瘤相关成纤维细胞可以分泌多种因子促进肿瘤生长和转移, 如成纤维细胞生长因子、基质细胞衍生因子 1, 基质金属蛋白酶和胰岛素样生长因子 1 等^[15]。TGF - β 信号通路和肿瘤血管形成密切相关, TGF - β /血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)相关信号通路是肿瘤血管形成的重要通路。同时 TGF - β 能够显著增加 VEGF/VEGF - R 的表达, 促进内皮细胞的毛细血管形成和迁移, 从而导致肿瘤细胞的血管生成, 从而促进肿瘤侵袭和转移。

TGF - β 可通过下调 E - 钙黏蛋白、上调波形蛋白和 N - 钙黏蛋白的表达, 诱导肿瘤细胞发生 EMT, 进一步促进肿瘤细胞的转移^[16]。TGF - β 通过抑制抗原递呈细胞[如树突状细胞(dendritic cells, DCs)]的迁移和诱导凋亡来逃避免疫监视。肿瘤来源的 TGF - β 可显著抑制 DCs 激活的 CD4⁺T 细胞的增殖。TME 中的 TGF - β 使肿瘤相关巨噬细胞从肿瘤前(M2)表型极化到抗肿瘤(M1)表型。

目前在未治疗的肿瘤样本组织病理切片中, 有研究将同 PD - L1/PD - 1 治疗响应相关的免疫表型分为 3 种类型, 如免疫炎症表型、免疫沙漠表型及免疫豁免表型^[4]。免疫炎症表型: 肿瘤实质中存在有大量 CD4⁺和 CD8⁺的淋巴细胞, 也伴随有髓系细胞和单核细胞。在肿瘤浸润淋巴细胞及肿瘤细胞中可能表达 PD - L1。这一表型反映出在 TME 中被抑制的抗肿瘤活性。对 PD - L1/PD - 1 通路的阻断治疗最有可能在这一表型中有效。免疫豁免表型: 免疫细胞未能浸润入肿瘤实质, 而被限制在基质及肿瘤周边为特征。这一表型通常对 PD - L1/PD - 1 抑制剂无效。免疫沙漠表型: T 淋巴细胞在肿瘤实质以及周边基质的缺失为特征。这一表型大多对 PD - L1/PD - 1 抑制剂无效。而高表达 TGF - β 的肿瘤多为免疫豁免表型, 阻断 TGF - β 信号通路后可将免疫豁免表型转化为免疫炎症表型, 促进肿瘤中 CTLs 细胞的浸润, 从而抑制肿瘤进展^[5]。

二、TGF - β 与 TME 中免疫检查点 PD - L1 的关系

1. TGF - β 调控 DCs 中 PD - L1 的表达: TGF - β 能上调抗原递呈细胞(antigen - presenting cells, APC)上 PD - L1 的表达, 而 APC 表面表达的 PD - L1 又释放抑制性可溶性分子到 TME 中, 通过 PD - L1 与其受体的相互作用直接抑制 CTLs, 或者诱导 CTLs 释放抑制性可溶性分子^[11]。即 TGF - β 上调 DCs 的 PD - L1 表达, 导致 T 淋巴细胞失能、降低抗肿瘤反应从而产生免疫抑制反应。

PD - L1 是 DC 上表达的关键共抑制分子能够参与免疫耐受的诱导和维持。DC 上表达的 PD - L1 和 T 淋巴细胞上表达的 PD - 1 相互作用可以抑制 T 淋巴细胞的免疫活性^[17]。PD - L1 的表达与调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的发育和功能有关^[18], 与 T 淋巴细胞共培养 TGF - β - DC 48h, 结果显示 TGF - β - DC 明显诱导 T 淋巴细胞凋亡和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 的产生。进行相关分析表明,

TGF- β -DC 可以诱导 T 淋巴细胞凋亡和 DC 中 PD-L1 的表达。TGF- β 可增加 DCs 中 PD-L1 及转录激活因子 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT3) 的表达,并表现出时间和剂量依赖性,而阻断 STAT3 后 PD-L1 的表达明显下降。与 TGF- β 共培养的 DC 可诱导 T 淋巴细胞凋亡,增加 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 的百分率。即 TGF- β 可以通过 STAT3 信号上调 DC 中 PD-L1 的表达,进而抑制 T 淋巴细胞免疫,抗肿瘤作用减弱。

2. TGF- β 调控肿瘤细胞中 PD-L1 的表达:在乳腺癌细胞外泌体中,PD-L1 与 TGF- β 表达呈显著的正相关。在体外,TGF- β 诱导外泌体中 PD-L1 的表达,而阻断 TGF- β 后外泌体中 PD-L1 的水平下降。外泌体中 PD-L1 通过诱导 CD8⁺T 细胞的功能障碍增强了免疫抑制作用。单一阻断 TGF- β 可减少肿瘤细胞中外泌体中 PD-L1 释放,而同时阻断 TGF- β 和外泌体中 PD-L1 可增强肿瘤特异性 T 细胞的靶向杀伤作用^[10]。有研究表明,在肺癌细胞中,TGF- β 能够显著上调 PD-L1 的表达^[9]。同时在研究乐伐替尼与瑞格菲尼对肝癌细胞 PD-L1 的作用及机制中发现,通过转染 siRNA 干扰肝癌 Hep3B 和 SMMC7721 细胞中 TGF- β 1 的表达,发现干扰组的 PD-L1 蛋白表达量较对照组下降,即抑制 TGF- β 1 的表达可以下调 PD-L1 的表达。TGF- β 1 与 PD-L1 之间存在相关机制和功能联系^[8]。另有研究在肿瘤患者血液样品中发现,肿瘤患者基线可溶性 TGF- β 与可溶性 PD-L1 呈显著正相关;治疗后可溶性 TGF- β 的变化与治疗后可溶性 PD-L1 值的变化与基线值比较也存在显著正相关^[19];这些研究发现证明了 TGF- β 与 PD-L1 的表达呈显著的正相关性,即 TGF- β 与 PD-L1 之间确实存在相关机制通路。

而在顺铂耐药的肺癌细胞中,脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN)-TGF- β 通路能够调节 PD-L1 的表达,阻断 TGF- β 信号通路,可抑制 PD-L1 的表达。TGF- β 抑制剂与 PD-L1 抗体联合治疗能够进一步增强 NK 细胞对顺铂耐药细胞的杀伤作用^[20]。在肿瘤细胞中,EMT/ β -catenin/多元醇二磷酸寡糖蛋白转移酶 (dolichyl-diphosphooligosaccharideprotein glycosyltransferase subunit, STT3)/PD-L1 通路可以调节 PD-L1 的表达,TGF- β 可诱导转录因子 β -catenin 表达,调节 EMT/ β -catenin/STT3/PD-L1 通路,从而促进 PD-L1 糖基化增强^[21]。另

在研究 PD-L1 在胃癌 EMT 信号转导过程受 NF- κ B 的调控中发现,在体外胃癌细胞中,使用 TGF- β 1 受体抑制剂,能够降低了 PD-L1 的表达^[22]。在进一步研究中发现,非肿瘤细胞(成纤维细胞)可以通过具体的机制通路调控 PD-L1 的表达,即 TGF- β 可以通过 Smad2/3 或 non-Smad2/3 (PI₃K-AKT-MTOR) 信号通路上调 TME 中 PD-L1 表达^[12]。这些结论表明,在肿瘤细胞中 TGF- β 能够通过相关机制通路调控 PD-L1 的表达。

三、阻断 TME 中 TGF- β 在 ICB 治疗中的作用

传统免疫治疗主要通过强化抗肿瘤免疫反应进行治疗,但由于免疫检查点的存在,难以造成持久有效的抗肿瘤免疫作用。而 ICB 治疗则通过有效阻断 PD-L1/PD-1、CTLA-4 等免疫检查点,间接强化抗肿瘤免疫反应,提高免疫治疗效果。但是 ICI 在未经选择的实体瘤患者中,有效率只有 10%~30%^[23]。其中一个可能的原因是 ICI 只攻击由肿瘤及其 TME 组成的复杂系统的一个方面。除了 PD-1/PD-L1 轴和 CTLA-4 配体相互作用外,TME 中还有许多其他的免疫抑制实体,如 Tregs、骨髓衍生抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 和细胞因子 (IL-8 和 TGF- β) 等,这可能导致次优的抗肿瘤免疫反应^[24]。肿瘤中 TGF- β 的过度分泌与肿瘤免疫因子增加、TIL 杀伤肿瘤作用减弱、免疫效应细胞浸润受限密切相关^[25]。TGF- β 可能是肿瘤治疗中的一个靶点,TGF- β /免疫检查点的双重阻断具有协同作用。在 TME 中,肿瘤细胞往往通过多种免疫抑制途径逃避免疫监视。TGF- β 能够改变抗肿瘤免疫反应的多个过程,包括抗原递呈、T 淋巴细胞浸润和肿瘤杀伤活性。因此,ICI 单药治疗可能无法恢复强大的抗肿瘤免疫应答。

研究表明,在小鼠体内建立人类微卫星稳定型结肠癌模型,发现 ICI 单药治疗不能有效清除肿瘤细胞。然而,联合 TGF- β 阻断治疗明显增强了 ICI 的抗癌作用。进一步研究发现,TGF- β 可以通过促进免疫豁免表型的形成而诱导免疫抑制,而这些免疫豁免表型容易对 ICI 治疗产生抗药性^[6]。这在转移性尿路上皮癌患者中也有类似的现象。对于接受阿替利珠单抗治疗的转移性尿路上皮癌患者(特别是在肿瘤周围基质中富集大量 CD8⁺T 细胞的患者),治疗效果与 TGF- β 的表达高度相关^[25]。研究人员用 EMT6 小鼠乳腺和 MC38 小鼠结肠癌模型重建了免疫豁免表型,单一阿替利珠单抗和 TGF- β 阻断剂均不

能减轻肿瘤负荷,但阿替利珠单抗和 TGF- β 阻断剂联合治疗均能有效地根除肿瘤细胞。进一步的研究表明,双阻断的协同作用与增强 T 淋巴细胞浸润到肿瘤中心和抗肿瘤免疫应答有关^[25]。阻断 TGF- β 可增强抗 PD-1 抗体对小鼠模型的治疗作用^[26]。同样,通过诱导肿瘤 CD8⁺ T 细胞中 PD-1 的上调,发现 MDSCs 分泌的 TGF- β 与 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药高度相关^[27]。在顺铂耐药的肺癌细胞中, TGF- β 抑制剂与 PD-L1 抗体联合治疗能够进一步增强 NK 细胞对顺铂耐药的肺癌细胞的杀伤作用^[20]。双 PD-1/PD-L1 和 TGF- β 信号通路阻断在体外/体内中协同恢复了抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的功能和抗肿瘤能力。

那么就有可能将 PD-L1/PD-1 抑制剂和 TGF- β 抑制剂结合,提高抗肿瘤免疫治疗的活性。例如, M7824 能够有效地、具体地同时绑定 PD-L1 和 TGF- β 。在合成小鼠模型中, M7824 比单独使用抗 PD-L1 抗体或抗 TGF- β 治疗更有效地抑制肿瘤生长和转移 TGF- β 受体抑制剂可以增强抗 PD-L1 单克隆抗体的抗肿瘤作用。联合抑制 TGF- β 和 PD-L1 治疗组的存活率明显高于抗 PD-L1 单克隆抗体组。阻断 TGF- β 受体活性增强了抗 PD-L1 单克隆抗体治疗的抗肿瘤免疫能力,提高了免疫原性和 MC38 肿瘤模型的整体长期生存, M7824 提高了肿瘤浸润性淋巴细胞的数量和免疫能力^[28]。同样的,靶向 CTLA-4 和 TGF β R- II 的双功能融合蛋白可抑制 Tregs 和 Th17 细胞的分化,并增加肿瘤特异性 IFN- γ + 效应细胞和记忆细胞的功能。抗 CTLA-4-TGF β R- II 融合蛋白的抗癌作用优于 CTLA-4 或 PD-1 抑制剂^[7]。

四、展 望

在 TME 中, TGF- β 通过促进纤维化、促进肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞远处转移、诱导 EMT、诱导免疫抑制以及免疫表型之间的关系等机制促进肿瘤进展。TGF- β 在肿瘤发生、发展中的重要作用,使其成为早期诊断肿瘤、预测肿瘤进展的标志物。由于 TGF- β 通过多种机制调控肿瘤的转移和复发, TGF- β 信号已被证明与靶向和常规肿瘤药物以及免疫治疗的耐药性有关,所以其成为抑制肿瘤进展的重要靶点,可以通过多种方式阻断 TGF- β 信号通路,从而抑制肿瘤进展。TGF- β 改变了抗肿瘤免疫反应的多个过程,包括抗原递呈、T 淋巴细胞浸润和肿瘤杀伤活性。

2020 年 ESMO 上公布的 Checkmate-649 研究结果表明,在纳武利尤单抗联合化疗组中,晚期胃癌患者中 PD-L1 综合阳性评分 (combined positive score, CPS) ≥ 5 和 CPS ≥ 1 的患者总生存期 (overall survival, OS) 都达主要研究终点, CPS ≥ 5 比 CPS ≥ 1 的患者 OS 获益更明显,临床数据更具有优势^[29]。因此, PD-L1 的高表达可能是影响 ICB 治疗重要的因素。尽管目前 ICB 治疗在胃癌治疗领域中前景良好,但仍存在 ICIs 效果与疗效不匹配等局限性,即 PD-1 抑制剂阻断效果与疗效不匹配,这是由于 PD-1 抑制剂虽然有效地阻断了配体激活的信号转导,但它无法抑制 T 淋巴细胞内 PD-L1 自身持续的信号转导。只要 PD-L1 蛋白存在时,即对 T 淋巴细胞产生抑制作用^[30]。在肿瘤中,既要阻断胞外 PD-1 和 PD-L1 结合,又要阻断胞内 PD-L1 的信号转导,从而恢复 T 淋巴细胞正常功能活性,持续发挥抗肿瘤活性。能否找到相关通路阻断胞内 PD-L1 的信号转导,成为提高免疫治疗疗效的关键。

高表达 TGF- β 的恶性肿瘤多为免疫豁免表型,阻断 TGF- β 信号通路后, CTLs 细胞在肿瘤实质内的浸润明显增多, TME 转化为免疫炎症表型,明显增强了 ICIs (PD-L1) 的疗效。表明在 TME 中 TGF- β 抑制了 CTLs 细胞向 Tregs 细胞的转化以及 CTLs 向肿瘤实质的浸润^[5]。同时在 DCs、肿瘤细胞和成纤维细胞等研究中,已经证明了 TGF- β 与 PD-L1 的调节关系。因此找到 TME 中 TGF- β 调控 PD-L1 表达的相关机制通路,并阻断其通路表达,可以提高 ICB 治疗的疗效。TGF- β 信号的高表达与 PD-1/PD-L1 信号轴的升高破坏了抗肿瘤免疫反应。靶向 TGF- β 将为提高传统癌症治疗的疗效提供一个新的方法,并且首选靶向 TGF- β 与免疫治疗相结合来增强患者的反应。因此,如果在 TME 中找到 TGF- β 调节 PD-L1 变化的具体机制通路,那么选择更佳的治疗方案,如联合转化 TME 免疫表型的抗 TGF- β 药物,提高肿瘤患者的免疫治疗效果,为肿瘤免疫治疗带来新的方向。

参 考 文 献

- 1 Kaymak I, Williams KS, Cantor JR, *et al.* Immunometabolic interplay in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 28-37
- 2 Korkut A, Zaidi S, Kanchi RS, *et al.* A Pan-cancer analysis reveals high-frequency genetic alterations in mediators of signaling by the TGF-beta superfamily [J]. *Cell Syst*, 2018, 7(4): 422-437
- 3 Katsuno Y, Derynck R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchy-

- mal transition, and the TGF- β family[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(6): 726-746
- 4 Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 321-330
 - 5 Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, *et al.* TGF β attenuates tumour response to PD-1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548
 - 6 Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, *et al.* TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 538-543
 - 7 Ravi R, Noonan KA, Pham V, *et al.* Bifunctional immune checkpoint-targeted antibody-ligand traps that simultaneously disable TGF β enhance the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 741-755
 - 8 许静, 喻超, 杨盛力. 乐伐替尼与瑞格菲尼对肝癌细胞 PD-1 的作用及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(11): 1275-1282
 - 9 Shima T, Shimoda M, Shigenobu T, *et al.* Infiltration of tumor-associated macrophages is involved in tumor programmed death-1 expression in early lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 727-738
 - 10 Chatterjee S, Chatterjee A, Jana S, *et al.* Transforming growth factor beta orchestrates PD-1 enrichment in tumor-derived exosomes and mediates CD8 T-cell dysfunction regulating early phosphorylation of TCR signalome in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42(1): 38-47
 - 11 Wang C, Yu X, Wang W. A meta-analysis of efficacy and safety of antibodies targeting PD-1/PD-L1 in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Med Baltimore*, 2016, 95(52): 5539-5546
 - 12 Kang JH, Jung MY, Choudhury M, *et al.* Transforming growth factor beta induces fibroblasts to express and release the immunomodulatory protein PD-L1 into extracellular vesicles[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2213-2226
 - 13 Garcia-Rendueles AR, Rodrigues JS, Garcia-Rendueles ME, *et al.* Rewiring of the apoptotic TGF- β -SMADNF κ B pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(5): 652-666
 - 14 Tsai YL, Ha DP, Zhao H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress activates SRC, relocating chaperones to the cell surface where GRP78CD109 blocks TGF- β signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(18): E4245-E4254
 - 15 Fiori ME, Di Franco S, Villanova L, *et al.* Cancer-associated fibroblasts as abettors of tumor progression at the crossroads of EMT and therapy resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 70-86
 - 16 Hao Y, Baker D, ten Dijke P. TGF- β -Mediated epithelial-Mesenchymal transition and cancer metastasis[J]. *Int Jo Mol Scie*, 2019, 20(11): 2767-2801
 - 17 Peng Q, Qiu X, Zhang Z, *et al.* PD-1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4835-4843
 - 18 Liu H, Bakthavatsalam R, Meng Z, *et al.* PD-1 signal on liver dendritic cells is critical for Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ treg and liver tolerance induction in mice[J]. *Transplan Proc*, 2013, 45(5): 1853-1855
 - 19 Kim JW, Lee KH, Kim JW, *et al.* The prognostic role of soluble transforming growth factor- β and its correlation with soluble programmed death-ligand 1 in biliary tract cancer[J]. *Liver Int*, 2021, 41(2): 388-395
 - 20 Shen M, Tsai Y, Zhu R, *et al.* FASN-TGF- β 1-PD-1 axis contributes to the development of resistance to NK cell cytotoxicity of cisplatin-resistant lung cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(3): 313-322
 - 21 Hsu JM, Xia W, Hsu YH, *et al.* STT3-dependent PD-1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1908-1925
 - 22 Xu D, Li J, Li RY, *et al.* PD-1 expression is regulated by NF- κ B during EMT signaling in gastric carcinoma[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12(1): 10099-10105
 - 23 Spranger S, Gajewski TF. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumor immune responses[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(3): 139-147
 - 24 Lind H, Gameiro SR, Jochems C, *et al.* Dual targeting of TGF- β and PD-1 via a bifunctional anti-PD-1/TGF- β R2 agent: status of preclinical and clinical advances[J]. *Jo Immuno Ther Cancer*, 2018, 8(1): 433-443
 - 25 Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, *et al.* TGF β attenuates tumour response to PD-1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548
 - 26 Terabe M, Robertson FC, Clark K, *et al.* Blockade of only TGF- β 1 and 2 is sufficient to enhance the efficacy of vaccine and PD-1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5): 1308616-1308629
 - 27 Chen X, Wang L, Li P, *et al.* Dual TGF- β and PD-1 blockade synergistically enhances MAGE-A3-specific CD8⁺ T cell response in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2561-2574
 - 28 Lan YZD, Xu CX. Enhanced preclinical antitumor activity of M7824, a bifunctional fusion protein simultaneously targeting PD-1 and TGF- β [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(424): 5488-5504
 - 29 Moehler M, Shitara K, Garrido M, *et al.* LBA6-PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): first results of the CheckMate 649 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 2296-2297
 - 30 Fernandes RA, Su L, Nishiga Y, *et al.* Immune receptor inhibition through enforced phosphatase recruitment[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 779-784

(收稿日期: 2021-11-09)

(修回日期: 2021-11-10)