

编者按 根据世界卫生组织发布的数据显示,2020年全球恶性肿瘤新发病例约1929万,死亡病例约996万,中国恶性肿瘤的发生率和病死率在全球分别处于中等水平和高发水平。在我国,食管癌、胃癌和肝癌的发生率较高,随着年龄的增长,恶性肿瘤的发生率和病死率都呈上升趋势。肿瘤的治疗主要包括手术治疗、化学治疗、放射线治疗、靶向治疗、免疫治疗以及基因治疗等。本期“特别关注”栏目聚焦肿瘤治疗的相关研究进展,重点关注PD-1单抗联合用药治疗肝细胞癌研究进展、ROR1 CAR-T疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展、超声微泡技术开放脑胶质瘤-脑脊液屏障的研究进展,旨在分享相关的临床经验和最新的研究进展,提高全民肿瘤防治意识,助力健康中国行动。

PD-1 单抗联合用药治疗肝细胞癌研究进展

肖国辉 陈浪 李腾飞 余武汉 王满才 张有成

摘要 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,整体治疗效果不理想。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor,ICI)中的程序性死亡蛋白(programmed cell death protein 1,PD-1)单抗已应用于临床,但目前只能使部分患者受益,联合用药是当今提高药物治疗效果的策略之一。本文通过总结近年来PD-1单抗联合用药治疗HCC的新进展,介绍了PD-1单抗与分子靶向药物、中药、介入治疗、药物载体以及基因调控等方式的联合应用在HCC治疗中的巨大潜力,并探讨了目前PD-1单抗在临床应用及联合用药中亟待解决的问题,旨在为将来HCC的治疗提供新的参考。

关键词 PD-1 单抗 肝细胞癌 联合用药 免疫治疗

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.002

原发性肝癌是全球第四大癌症死亡相关原因,其发病人数在所有癌症发病人数中位居第6位,据世界卫生组织估计,在2030年将有超过100万的患者死于肝癌。肝细胞癌是原发性肝癌最常见的亚型,约占90%^[1,2]。各种原因导致的肝硬化是原发性肝癌的主要病因。此外,肝癌的主要危险因素还包括饮酒、糖尿病或肥胖相关的非酒精性脂肪性肝炎;其他不常见的危险因素包括原发性胆管炎、血色素沉着症和 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症所导致的肝硬化^[3]。手术切除、经肝动脉栓塞化疗术(transcatheter arterial chemo-embolization,TACE)、经皮无水乙醇注射、消融治疗、肝移植及化疗等是目前肝癌的主要治疗方式。肝癌

患者的预后主要取决于肿瘤分期,70%的肝癌患者就诊时,病情已进展至中晚期,丧失了手术机会^[4]。早期肝癌[巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer,BCLC)0~A期]5年生存率可超过70%,而晚期肝癌患者经系统治疗后的中位生存期仅为1.0~1.5年^[5]。

一、免疫检查点抑制剂治疗HCC现状

免疫治疗给原发性肝癌患者治疗带来了希望,与传统治疗方法不同,免疫治疗不直接破坏肿瘤细胞,而是通过激活免疫细胞来杀死肿瘤。ICI治疗通过激活免疫细胞主要是T淋巴细胞的杀伤力,来发挥抗肿瘤的能力。其主要靶点是PD-1和其受体(programmed cell death-Ligand 1,PD-L1)、细胞毒性T细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)。现阶段,PD-1单抗主要包括纳武单抗(Nivolumab)、帕博丽珠单抗(Pembrolizumab),PD-L1抗体主要包括阿替丽珠单抗(Atezolizumab)和度伐利尤单抗(Durvalumab);CTLA-4

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060800);甘肃省青年科技基金计划项目(21JR1RA161);兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目(CY2018-MS14)

作者单位:730000 兰州大学第二医院普通外科

通信作者:张有成,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:zhangyouchengphd@163.com

抗体主要代表药物有易普利单抗 (Ipilimumab) 和曲美木单抗 (Tremelimumab)。PD-1 单抗或 PD-L1 单抗单药疗法已被批准用于治疗十余种癌症类型, 客观缓解率 (overall remission rate, ORR) 为 15% ~ 20%^[6]。在 HCC 治疗中, ICI 对部分患者效果较好, 但晚期肝癌对 ICI 单药治疗的反应率为 15% ~ 23%^[7]。免疫微环境在肿瘤发生和进展中起到了至关重要的作用, 肝脏有其独特的免疫微环境, 由于肝脏通过门静脉系统暴露于来自肠道的各种抗原之中, 肝脏免疫系统中的免疫细胞及其分泌的细胞因子给肝脏提供了一个免疫耐受环境^[8]。PD-1 通过调节 T 淋巴细胞活性、激活抗原特异性 T 细胞凋亡和抑制调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 凋亡, 在抑制免疫反应和促进自我耐受方面起着至关重要的作用, PD-1 单抗通过与 PD-1 特异性结合, 抑制 PD-1 通路, 调节人体免疫, 激活机体抗肿瘤免疫, 在原发性肝癌的治疗中具有巨大潜力^[9]。目前 PD-1 单抗给一部分患者带来了生存获益, 但整体效果并不理想。联合用药是提升药物疗效的可行方案, 研究者在联合用药方面从未停止探索, 目前需要进一步的研究来降低不良事件的发生率和强度, 同时保持联合用药的效果。

二、PD-1 单抗联合用药治疗 HCC 研究进展

1. 分子靶向药物: 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 可有效抑制细胞信号转导, 达到抑制肿瘤细胞生长和增殖的效果。有研究认为, TKI 与 PD-1 单抗联合是不可切除 HCC 转为可切除的可行转化疗法^[10]。阿帕替尼 (Apatinib) 通过预防自然杀伤细胞功能障碍, 增强 PD-1 单抗在肝细胞癌中的疗效^[11]; 乐伐替尼和索拉非尼单药治疗治疗晚期 HCC 效果和安全性评估都较为接近, 对于肿瘤体积占肝脏体积比例大于 50% 的患者, 乐伐替尼联合 PD-1 单抗的疗法可为患者提供生存获益, 并且在肿瘤中 FGFR4 高表达和调节性 T 细胞浸润可作为该种疗法的生物学标志物^[2,12]; 相对 PD-1 单抗单药治疗, 索拉非尼与 PD-1 单抗联合治疗的方案对晚期 HCC 具有更好疗效和生存获益^[13]; 与索拉非尼单药治疗比较, 阿特殊单抗联合贝伐单抗治疗的不可切除 HCC 患者的总体生存和无进展生存结果更好^[14]。对于在索拉非尼治疗期间疾病进展的 HCC, 瑞戈非尼可为其提供生存获益, 尤其是中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) ≤ 3.6 的患者, 瑞戈非尼联合 PD-1 单抗可作为二线

治疗的患者相对于瑞戈非尼单药治疗具有更长的总生存期^[15,16]。自从 TKI 和 PD-1 单抗问世以来, 已经成为大部分晚期患者的首选治疗, 不论是单药治疗还是联合治疗, 都给不少患者带来了生存获益, 但目前仍需要解决反应率较低的问题。

2. 抗肿瘤中药: 随着分离技术的发展和药物作用机制的成功探索, 中药在肿瘤治疗方面的作用越来越突出。从姜黄中提取的具有抗肿瘤活性的姜黄素, 除了可直接抑制 HCC 细胞生长外, 与 PD-1 单抗的联合可进一步降低 HCC 的生长速度并改善肿瘤微环境^[17]; 白杨素在动物实验中可有效抑制肿瘤发展, 并促进小鼠的抗肿瘤免疫, 提高 H22 异种移植小鼠模型肿瘤组织中 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞的比例, 显著下调 PD-L1 的表达, 这些结果表明, 白杨素有可能成为 ICI 治疗 HCC 的辅助药物^[18]; 被 FDA 认证的抗癌药双氢青蒿素可在 HCC 的治疗中与 PD-1 单抗联合应用来增强治疗效果^[19]。人参的肉质根为强壮滋补药, 被用来调整血压、神经衰弱及身体虚弱等, 近年来研究发现, 人参所含的糖类通过增加肠道微生物代谢物, 调节人体免疫, 增强 PD-1 单抗的抗肿瘤效果^[20]。

3. 介入治疗: 介入治疗是包括 HCC 在内的实体肿瘤治疗中不可或缺的部分。远位效应是一种由辐射引起的现象, 可以通过免疫治疗来加强, 大剂量放疗产生的远位效应提示其具有免疫激活作用。免疫治疗与放射治疗相结合可能是一种增强疗效的策略, 在放疗后, 肿瘤微环境变得更适合 PD-1/PD-L1 单抗发挥作用^[21]。放疗联合 PD-1 单抗可增强 HCC 同系小鼠模型中的远位效应^[22]。PD-1 单抗联合射频消融 (radiofrequency ablation, RFA) 在改善复发性 HCC 患者的生存率方面优于单独使用 RFA。与 TACE 联合乐伐替尼比较, TACE 联合乐伐替尼与 PD-1 单抗的三联疗法可显著提高晚期 HCC 患者的生存率, 尤其是对于伴肝外转移或肿瘤数量大于 3 但没有主要门静脉侵犯的原发性肝癌患者^[23]。血管生成抑制剂、PD-1 单抗和 HAIC (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 的三联治疗方案在初始不可切除的 HCC 患者中显示出显著的治疗效果和极高的手术转化率^[24]。

4. 药物载体: 先进的生物材料和药物输送系统可作为载体, 在提高药物疗效的同时减少毒性不良反应^[25]。已报道的载体主要包括聚合物胶束或囊泡、脂质体、纳米乳剂和无机材料, 可通过包载、吸附、键

合等多种方式负载药物形成纳米结构,具有提高难溶药物溶解性、控制药物释放、促进口服吸收、延长体内循环时间、靶向特定细胞、降低药物毒性和提高治疗效果等优势。有研究者构建了一种 PD - L1 缀合的纳米脂质体,用于递送紫杉醇和 P - 糖蛋白 (P - gp) 抑制剂佐苏奎达,以克服人类 HCC 细胞中的多重耐药性 (multidrug resistance, MDR), 此种药物表现出高负载能力等特点,为克服 HCC 中的 MDR 提供了希望^[26]。

PD - 1 特异性纳米抗体与树突状细胞疫苗的联合使用可增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性,为 T 淋巴细胞功能障碍的肿瘤患者提供一种替代且有希望的免疫治疗策略^[27]。此外,一种工程化的多功能适体 (称为 P1/C4 - bi - apt) 可以阻断 CTLA - 4/B7 和 PD - 1/PD - L1 信号通路,从而增强抗肿瘤免疫反应,与单一阻断 CTLA - 4 或 PD - L1 比较,它可以引导 CTLA - 4⁺ T 细胞浸润到肿瘤中,进一步增强抗肿瘤功效,该多功能适体可显著抑制肿瘤生长,从而提高 HCC 小鼠的长期存活率,且此种多功能适配体简单、稳定、易于制备,可显著增强 T 淋巴细胞功能,在 HCC 免疫治疗方面具有巨大潜力^[28]。病毒载体在 HCC 治疗中的应用也已经取得了新进展,携带 PD - 1 单抗的新型溶瘤流感病毒可减少 HCC 肿瘤生长并提高 HCC 小鼠的总体存活率^[29]。总之,药物载体在 HCC 治疗领域的具有巨大潜力,但目前尚处于研发阶段。

5. 基因靶向调控及小分子物质:有研究者还发现在 HCC 发生和进展过程中,靶向调控基因或者蛋白质等小分子物质也会对 PD - 1 单抗的治疗效果产生一定的影响。神经递质和神经肽可降低肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者 T 淋巴细胞中的 PD - 1 表达水平,并增加 T 淋巴细胞增殖,清除一定数量的 HCC 细胞^[30]。TET2 (ten - eleven translocation - 2) 是 B 淋巴细胞中的表观遗传调控酶,抑制 TET2 可促进抗肿瘤免疫,从而改善 PD - 1 单抗治疗 HCC 的治疗效果。黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的主要功能是介导细胞和细胞外基质之间的连接信号,FAK 抑制剂 VS4718 和 PD - 1 单抗的组合对 HCC 的治疗效果优于单一疗法。胆固醇酰基转移酶 (acyl - coenzyme A: cholesterol acyltransferase, ACAT) 抑制剂能够抑制肿瘤和病毒,拯救耗尽的 T 淋巴细胞,使其成为治疗 HBV 和 HBV 相关 HCC 的有吸引力的治疗靶点^[31]。CPI - 203 是一种小分子溴

结构域蛋白 4 (BRD4) 抑制剂,可以通过抑制 BRD4 对 PD - L1 启动子区域的占据来抑制 PD - L1 的表达,而肿瘤微环境中诱导的 PD - L1 过表达可以削弱抗 PD - 1 免疫治疗的效果,因此, CPI - 203 抑制 PD - L1 表达,表明了一种潜在的临床免疫治疗方法,可以降低 HCC 患者对 PD - 1 单抗免疫治疗的临床耐药发生率^[32]。

在抗 PD - 1 治疗中,干扰素信号通路在发挥着关键作用,干扰素调节因子 - 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8) 在 HCC 细胞中的过表达显著增强了免疫活性小鼠的抗肿瘤作用,调节了肿瘤相关巨噬细胞 (tumor - associated macrophages, TAMs) 的浸润和肿瘤微环境中的 T 淋巴细胞耗竭,因此 IRF8 可作为 HCC 患者的重要预后生物学标志物,来预测抗 PD - 1 治疗的反应和敏感度,并可将其作为增强免疫治疗疗效的潜在靶点^[33]。唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 10 (Siglec - 10) 在人类白细胞亚群上广泛表达,肿瘤内 Siglec - 10⁺ 细胞富集与 HCC 患者的不良预后相关,用竞争性结合抗体 Siglec - 10Fc 阻断 Siglec - 10 会导致免疫抑制分子的表达降低,并增加 CD8⁺ T 细胞对 HCC 细胞的细胞毒作用。此外,阻断 Siglec - 10 可促进 PD - 1 单抗的抗肿瘤功效,因此,靶向调控 Siglec - 10 可作为一种有前途的 HCC 免疫治疗方法^[34]。

三、存在的问题

随着 PD - 1 单抗在临床上越来越广泛地使用,免疫相关不良事件 (immune - related adverse event, irAE) 也越来越多的被报道,irAE 通常延迟发作而且持续时间较长。相对于单药治疗,联合治疗中发生免疫相关不良事件的概率会更大。虽然 irAE 在一定程度上可以反映患者对免疫治疗的效果,但它可涉及任何器官且一部分会导致永久性疾病^[35,36]。在使用 PD - 1 单抗治疗期间,B 淋巴细胞的变化可以预测患者治疗后的 irAE 风险。现阶段,对于接受 PD - 1 单抗治疗的患者,皮质类固醇是出现 irAE 的首选药物,英夫利昔单抗在剂量限制的情况下,也可缓解 irAE,而且不会引起肝毒性^[37]。如何预防性的避免 ICI 治疗给患者带来的 irAE 也是当下一大难题。

目前,探索 PD - 1 单抗联合疗法的临床模型大多为小鼠实验,小鼠和人类免疫系统的可比性、肿瘤微环境的相似度目前都不能完全明确,大多数研究人员倾向于对小鼠使用“最大耐受”剂量,实验中的“最大耐受”剂量如何精准的量化为 HCC 患者的治疗剂

量,这还需要大量的临床试验来验证。除此之外,HCC患者身体免疫状态受多种因素影响,个体差异性较大,这也会影响PD-1单抗对患者的治疗效果。例如,非病毒性HCC,尤其是非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)进展而来的HCC,对免疫治疗的反应较差^[38]。因此,如果存在某种特异性指标,在患者接受PD-1单抗治疗之前,就可以对HCC患者进行进一步筛选,这有利于制定个性化方案来提高治疗效果。

综合来说,PD-1单抗确实给一部分HCC患者带来生存获益,但此部分患者数量有限,甚至有患者在接受治疗之后被观察到肿瘤的爆发性生长,被称之为超进展(hyperprogressive disease, HPD),基线免疫谱和治疗中肿瘤生长动态的分析可以实现患者对HPD的早期识别。所以,PD-1单抗在临床上如何高效的应用,将该药物的作用达到最大化,仍需开展深入研究。

参考文献

- Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462
- Sun X, Zhang Q, Mei J, *et al.* Real-world efficiency of lenvatinib plus PD-1 blockades in advanced hepatocellular carcinoma: an exploration for expanded indications[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 293
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, *et al.* Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 723-750
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, *et al.* Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6
- Cheng AL, Hsu C, Chan SL, *et al.* Challenges of combination therapy with immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(2): 307-319
- Pinter M, Jain RK, Duda DG. The current landscape of immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(1): 113-123
- Oura K, Morishita A, Tani J, *et al.* Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742
- Zhu XD, Huang C, Shen YH, *et al.* Downstaging and resection of initially unresectable hepatocellular carcinoma with tyrosine kinase inhibitor and anti-PD-1 antibody combinations [J]. *Liver Cancer*,

2021, 10(4): 320-329

- Yang Y, Wang C, Sun H, *et al.* Apatinib prevents natural killer cell dysfunction to enhance the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(1-2): 89-97
- Yi C, Chen L, Lin Z, *et al.* Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of Anti-Programmed Cell Death-1 in HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 74(5): 2544-2560
- Chen SC, Huang YH, Chen MH, *et al.* Anti-PD-1 combined sorafenib versus anti-PD-1 alone in the treatment of advanced hepatocellular cell carcinoma: a propensity score-matching study[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 55
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al.* Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905
- Bruix J, Qin S, Merle P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56-66
- Huang J, Guo Y, Huang W, *et al.* Regorafenib combined with PD-1 blockade immunotherapy versus Regorafenib as second-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 157-170
- Guo L, Li H, Fan T, *et al.* Synergistic efficacy of curcumin and anti-programmed cell death-1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Life Sci*, 2021, 279: 119359
- Rong W, Wan N, Zheng X, *et al.* Chrysin inhibits hepatocellular carcinoma progression through suppressing programmed death ligand 1 expression[J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153867
- Hao L, Guo Y, Peng Q, *et al.* Dihydroartemisinin reduced lipid droplet deposition by YAP1 to promote the anti-PD-1 effect in hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153913
- Huang J, Liu D, Wang Y, *et al.* Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the anti-tumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy [J]. *Gut*, 2022, 71(4): 734-745
- Sato H, Okonogi N, Nakano T. Rationale of combination of anti-PD-1/PD-L1 antibody therapy and radiotherapy for cancer treatment[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(5): 801-809
- Yoo GS, Ahn WG, Kim SY, *et al.* Radiation-induced abscopal effect and its enhancement by programmed cell death 1 blockade in the hepatocellular carcinoma: a murine model study[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2021, 27(1): 144-156
- Cai M, Huang W, Huang J, *et al.* Transarterial chemoembolization combined with Lenvatinib plus PD-1 Inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 848387
- Zhang J, Zhang X, Mu H, *et al.* Surgical conversion for initially unresectable locally advanced hepatocellular carcinoma using a triple combination of angiogenesis inhibitors, Anti-PD-1 Antibodies, and

- Hepatic arterial infusion chemotherapy: a retrospective study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 729764
- 25 Riley RS, June CH, Langer R, *et al.* Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 175-196
 - 26 Gu M, Yin F, Qin Y, *et al.* Synergistic antitumor efficacy of PD-1-conjugated PTX- and ZSQ-loaded nanoliposomes against multi-drug-resistant liver cancers[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(10): 2550-2560
 - 27 Shi W, Yang X, Xie S, *et al.* A new PD-1-specific nanobody enhances the antitumor activity of T-cells in synergy with dendritic cell vaccine[J]. *Cancer Lett*, 2021, 522: 184-197
 - 28 Du Y, Zhang D, Wang Y, *et al.* A highly stable multifunctional aptamer for enhancing antitumor immunity against hepatocellular carcinoma by blocking dual immune checkpoints[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(11): 4159-4168
 - 29 Lei G, Li B, Yang H, *et al.* Therapeutic efficacy of an oncolytic influenza virus carrying an antibody against programmed cell death 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33(5-6): 309-317
 - 30 Levite M, Safadi R, Milgrom Y, *et al.* Neurotransmitters and Neuropeptides decrease PD-1 in T cells of healthy subjects and patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and increase their proliferation and eradication of HCC cells[J]. *Neuropeptides*, 2021, 89: 102159
 - 31 Schmidt NM, Wing PAC, Diniz MO, *et al.* Targeting human Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase as a dual viral and T cell metabolic checkpoint[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2814
 - 32 Niu X, Wang W, Liang T, *et al.* CPI-203 improves the efficacy of anti-PD-1 therapy by inhibiting the induced PD-L1 overexpression in liver cancer[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(1): 28-40
 - 33 Wu H, Li Y, Shi G, *et al.* Hepatic interferon regulatory factor 8 expression suppresses hepatocellular carcinoma progression and enhances the response to anti-programmed cell death protein-1 therapy[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1602-1616
 - 34 Xiao N, Zhu X, Li K, *et al.* Blocking siglec-10 tumor-associated macrophages improves anti-tumor immunity and enhances immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2021, 10(1): 36
 - 35 Xu S, Lai R, Zhao Q, *et al.* Correlation Between immune-related adverse events and prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 794099
 - 36 Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 38
 - 37 Araujo DV, Muniz TP, Yang A, *et al.* Real world outcomes and Hepatotoxicity of infliximab in the treatment of steroid-refractory immune-related adverse events[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2173-2179
 - 38 Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, *et al.* NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC[J]. *Nature*, 2021, 592(7854): 450-456

(收稿日期: 2022-12-22)

(修回日期: 2023-01-10)

ROR1 CAR-T 疗法在肿瘤免疫治疗中的研究进展

米泽威 杨会江 徐 婕

摘要 免疫疗法在肿瘤治疗学领域的发展突飞猛进,已成为多种恶性肿瘤的潜在治疗方法。其中,过继性细胞疗法是肿瘤免疫疗法中研究的热点,尤其是嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor engineered T cells,CAR-T)疗法。受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1(recombinant receptor tyrosine kinase like orphan receptor 1,ROR1)重组蛋白是一类高表达于多种肿瘤细胞的膜受体蛋白,与肿瘤的发生、发展密切相关,是肿瘤免疫疗法的理想靶标。目前,靶向 ROR1 的 CAR-T 疗法日益兴起,已广泛应用于白血病、三阴性乳腺癌、肉瘤、卵巢癌、肺癌等多种肿瘤的免疫治疗。现拟通过对 ROR1 CAR-T 疗法在多种肿瘤中的研究进展进行综述,以期更全面地评估 ROR1 CAR-T 疗法的实际疗效,同时为 ROR1 CAR-T 的改善设计提供参考依据,以期进一步推动 ROR1 CAR-T 疗法的临床应用。

关键词 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 肿瘤免疫治疗 过继性细胞疗法 嵌合抗原受体 T 细胞

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.003

基金项目:云南省教育厅基金资助项目(2022J0234);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项面上项目(202301AY070001-188)

作者单位:650500 昆明医科大学公共卫生学院
通信作者:徐婕,电子邮箱:1282107044@qq.com

临床上治疗肿瘤常以综合治疗为原则,常用的肿瘤治疗方法包括手术、化疗、放疗等。然而,常规的治疗方法并未有效提高肿瘤患者的生存期,肿瘤的侵袭和转移是造成患者死亡的主要原因,因此,寻找肿瘤