

·特约综述·

免疫检查点抑制剂耐药机制研究进展

杨彩波, 符立梧

(中山大学肿瘤防治中心//华南恶性肿瘤防治全国重点实验室//广东省鼻咽癌诊治研究重点实验室//广东省恶性肿瘤临床医学研究中心实验研究部, 广东 广州 510060)



作者简介:符立梧,通信作者,教授,博士生导师。中山大学肿瘤防治中心职代会常设委员会主任,抗癌药物研究室主任,伦理委员会副主任。广东省药理学学会肿瘤药理专业委员会和广东省抗癌协会抗肿瘤药物专业委员会荣誉主任委员。*Acta Pharm Sin B*, *Drug Resist Update*, *Cancer Commun*, *Am J Cancer Res*, *Mol Pharmacol*等国内外30多种杂志编委。先后主持国家自然科学基金联合重点项目和面上项目、863项目、973课题和国家科技重大专项课题等科研项目多项,相关研究成果发表在 *Cancer Res*, *Mol Cancer*, *Adv Sci*, *Signal Transduct Target Ther*, *Drug Resist Updat*, *Nat Commun*, *Acta Pharm Sin B*等国际知名期刊。获得首届中国药理学学会-Servier奖、中国抗癌协会科技成果一等奖、广东省科技进步奖一等奖(自然科学类)、教育部科技进步奖二等奖、广东省丁颖奖、广东省特支计划领军人才和第一批广东省医学领军人才。E-mail: fulw@mail.sysu.edu.cn。杨彩波,第一作者, E-mail: yangcb@susucc.org.cn。

摘要:免疫检查点抑制剂(ICIs)通过解除对免疫系统的抑制性调控机制,恢复并增强机体的抗肿瘤免疫应答,为肿瘤治疗带来里程碑式飞跃,彻底改变了多种恶性肿瘤的治疗模式,使部分患者的生存期显著延长。然而,临床实践中发现多数患者对ICIs治疗产生原发性耐药(初始治疗无应答)或获得性耐药(疾病得到控制后出现的耐药),极大地限制了其在临床上的广泛应用。ICIs耐药表型的产生可能源于不同的生物学机制,耐药机制复杂,涉及肿瘤细胞自身特性改变、肿瘤微环境重塑以及机体免疫系统状态等多个层面。深入探究ICIs耐药机制,全面理解这些过程有助于开发针对性克服耐药策略,提高癌症免疫治疗疗效,具有重要临床意义与广阔的应用前景。本文就ICIs耐药机制进行重点介绍,同时对克服耐药策略的研究进展也进行了综述。耐药机制包括肿瘤细胞内在因素、肿瘤细胞微环境因素、免疫逃逸相关机制以及药物相关因素等;克服耐药策略涵盖联合治疗、开发新靶点药物、调节肿瘤微环境等方面,旨在为提高ICIs治疗效果提供理论基础。

关键词:肿瘤;免疫检查点抑制剂;耐药机制;肿瘤微环境;联合治疗

中图分类号:R73-36

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2026)04-0613-14

DOI: 10.11714/jysu.med.YX20260030

Advances in Research on Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors

YANG Caibo, FU Liwu

(Sun Yat-sen University Cancer Center//State Key Laboratory of Oncology in South China//Guangdong Key Laboratory of Nasopharyngeal Carcinoma Diagnosis and Therapy//Department of Experimental Research, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Guangzhou 510060, China)

Correspondence to: FU Liwu; E-mail: fulw@mail.sysu.edu.cn

Abstract: Immune checkpoint inhibitors (ICIs) restore and enhance anti-tumor immune responses by relieving the

收稿日期:2026-02-14

录用日期:2026-06-17

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金(2023B1515130009)

suppressive regulatory mechanisms of the immune system, representing a landmark breakthrough in oncology that has fundamentally transformed the therapeutic paradigms for multiple malignancies and significantly prolonged survival in a subset of patients. However, clinical practice has revealed that the majority of patients develop primary resistance (initial non-response to therapy) or acquired resistance (resistance emerging after initial disease control) to ICI treatment, substantially limiting their broad clinical application. The emergence of ICIs-resistant phenotypes may arise from diverse biological mechanisms, with complex and multifaceted resistance mechanisms encompassing alterations in tumor cell-intrinsic characteristics, tumor microenvironment (TME) remodeling, and host immune system status. In-depth investigation into ICIs resistance mechanisms and comprehensive understanding of these processes are essential for developing targeted resistance-overcoming strategies and improving the efficacy of cancer immunotherapy, which hold significant clinical implications and broad application prospects. This review provides a focused overview of ICIs resistance mechanisms with a summary of research advances in resistance-overcoming strategies. Resistance mechanisms include tumor cell-intrinsic factors, tumor microenvironmental factors, immune evasion-related mechanisms, and drug-related factors while resistance-overcoming strategies encompass combination therapies, novel target drug development, and tumor microenvironment modulation. With the understanding we aim to establish a theoretical foundation for enhancing ICIs therapeutic efficacy.

Key words: tumors; immune checkpoint inhibitors; drug resistance mechanisms; tumor microenvironment; combination therapy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2026, 47(4): 613–626]

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的出现,极大地改变了肿瘤治疗的格局。ICIs 作为肿瘤治疗领域的重要突破,其通过阻断程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 等免疫检查点通路,解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制,重新激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,在肾癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌等多种肿瘤治疗中展现出显著疗效^[1]。然而,临床实践中发现,部分患者对 ICIs 治疗原发性耐药,即初始治疗就无反应;部分患者在治疗过程中出现获得性耐药,表现为治疗初期有效,随后病情进展^[2]。

临床上,不同肿瘤类型的获得性耐药特征仍未明确,其报道发生率为 11%~71%,中位发生率 39%,且在初始应答率低的肿瘤中更高。黑色素瘤患者接受抗 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗治疗的 5 年随访中,获得性耐药发生率为 39%^[3];非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者接受纳武利尤单抗治疗的 4 年随访中,获得性耐药发生率 达 65%^[4]。据统计,在接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者中,仅有 20%~40% 能获得持久临床获益,

耐药问题严重限制了 ICIs 的广泛应用和长期疗效^[5]。当前肿瘤免疫治疗领域正聚焦于 2 大核心议题:一是彻底理清免疫检查点抑制剂耐药背后的分子网络,二是据此开发能够突破耐药屏障的精准干预方案。

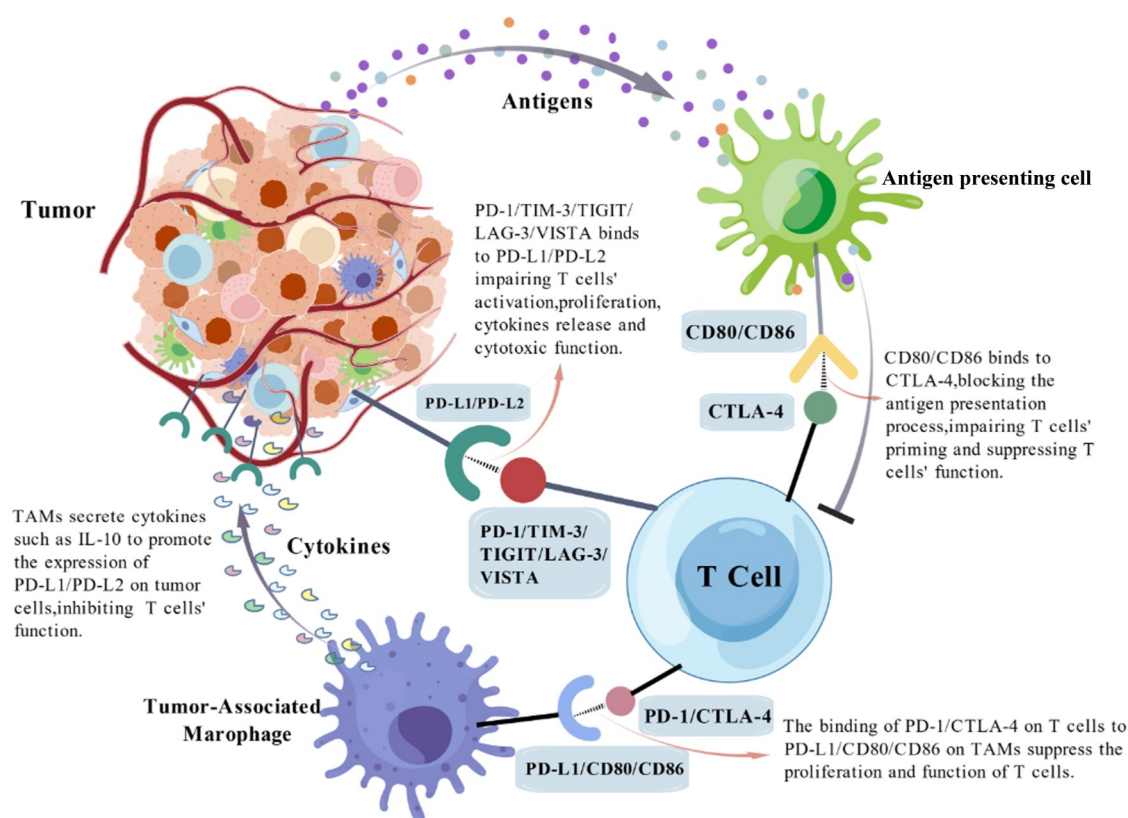
1 免疫检查点抑制剂概述

1.1 免疫检查点及其作用机制

免疫检查点是机体免疫系统中一类关键调节分子,其核心生理功能为维持免疫稳态,避免过度免疫应答引发的自身组织损伤。在肿瘤发生与进展过程中,肿瘤细胞常异常利用免疫检查点信号通路,实现对机体免疫系统监视与杀伤作用的逃逸。目前研究最为深入、临床应用最为广泛的免疫抑制分子 (即“免疫刹车分子”) 包括 PD-1、PD-L1 及 CTLA-4。然而,肿瘤免疫抑制网络并非仅由上述 3 种分子构成:T 细胞免疫受体 Ig 和免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM) 结构域 (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)、淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule 3, TIM-3) 等新

免疫检查点分子,同样在肿瘤免疫逃逸过程中发挥关键作用。这些新兴分子不仅可独立介导T细胞功能耗竭、削弱其抗肿瘤杀伤效能,还可与PD-1/PD-L1信号通路形成交叉串扰,共同构建致密的

肿瘤免疫抑制网络,进一步强化肿瘤免疫逃逸表型。此处就免疫检查点以及其作用机制进行了阐述(图1)。



CD80: Cluster of differentiation 80; CD86: Cluster of differentiation 86; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PD-L2: Programmed cell death-ligand 2; TIM-3: T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3; TIGIT: T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains; LAG-3: Lymphocyte activation gene-3; VISTA: V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; TAMs: Tumor-associated macrophages. This figure was drawn by BioGDP.

图1 免疫检查点作用机制

Fig. 1 Mechanisms of immune checkpoint action

PD-1定位于活化T细胞、B细胞、NK细胞等免疫效应细胞表面,通过胞内ITIM介导分化簇(cluster of differentiation, CD)226与CD28分子的磷酸化信号阻断,进而抑制免疫细胞活化信号传导。PD-1的免疫抑制效应由其2个配体——PD-L1与PD-L2共同调控。其中,PD-L1广泛表达于肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞及多种正常组织细胞表面;PD-L2则主要限制性表达于抗原提呈细胞^[6]。当PD-1与任一配体结合后,可显著抑制T细胞的活化、克隆增殖、细胞因子分泌及细胞毒性杀伤功能,进而介导肿瘤细胞的免疫逃逸^[7]。

CTLA-4主要出现在活化的T细胞表面,并在

调节性T细胞上呈持续高表达状态。它与抗原呈递细胞表面的B7-1(CD80)和B7-2(CD86)分子结合能力极强,亲和力约为共刺激分子CD28的20倍。CTLA-4通过与B7分子结合,竞争性阻断CD28的共刺激信号,从而抑制T细胞的激活、增殖及细胞因子释放,发挥免疫负调控作用^[8]。

TIGIT是新近发现的免疫检查点,驻留在NK细胞、T细胞与调节性T细胞表面。它以高亲和力抢占共享配体CD155,从而阻止共刺激受体CD226的激活;与此同时,PD-1则借助胞内ITIM基序直接抑制CD226与CD28的磷酸化。两者一外一内,联手切断CD226介导的共刺激信号轴,共同给T细

胞踩下“双重刹车”^[9]。

TIM-3是一种免疫检查点分子,属于TIM家族^[10]。它主要表达在T细胞、NK细胞和树突状细胞等免疫细胞表面。TIM-3由一个免疫球蛋白样结构域和一个黏蛋白样结构域组成,其黏蛋白样结构域富含糖基化位点,有助于其在细胞表面的稳定表达^[10]。

TIM-3通过与半乳糖凝集素-9、癌胚抗原相关细胞黏附分子1、高迁移率族蛋白B1等配体结合,抑制T细胞增殖和细胞因子分泌^[11]。最新研究表明,随着小鼠肺腺癌前体从非典型腺样增生进展到非侵袭性原位腺癌、微浸润腺癌和浸润性腺癌,适应性免疫反应逐渐增加,而先天免疫反应相对减少;TIM-3高表达特征在肺腺癌前体中丰富,但在晚期减少;在小鼠模型中,TIM-3阻断在癌前阶段而非晚期癌症阶段可显著降低肿瘤负荷,并与增强的抗原呈递、T细胞活化以及M1/M2巨噬细胞比例增加相关^[12]。

LAG-3是一种免疫抑制分子,与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子结合,抑制T细胞的激活,抗LAG-3抗体正在临床试验中评估其抗肿瘤效果^[13]。

V结构域Ig抑制因子(V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA)主要表达在髓系细胞(如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞)上,也可在T细胞和NK细胞上表达。最新研究表明,VISTA高表达使肿瘤细胞表面形成“自身抑制信号”,直接抑制CD8⁺T细胞活性,导致PD-1抑制剂耐药^[14]。

B细胞和T细胞衰减因子通过与疱疹病毒入侵介质结合抑制T细胞和B细胞的活性^[15-16];而唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-15是一种免疫抑制分子,通过与糖基化的CD226结合抑制T细胞的活性^[17-18]。

1.2 免疫检查点抑制剂作用机制

免疫检查点抑制剂通过特异性阻断免疫检查点分子与其配体的相互作用,解除肿瘤细胞对免疫系统的抑制,重新激活T细胞介导的抗肿瘤免疫反应(图2)。

以PD-1/PD-L1抑制剂为例,PD-1抑制剂(如帕博利珠单抗、纳武利尤单抗等)与T细胞表面的PD-1结合,阻断PD-1与PD-L1/PD-L2的相互作用,使T细胞能够保持活化状态,发挥抗肿瘤效应;PD-L1抑制剂(如阿替利珠单抗、度伐利尤单抗等)

则与肿瘤细胞或肿瘤浸润免疫细胞表面的PD-L1结合,同样阻断PD-1/PD-L1信号通路,恢复T细胞功能^[19]。

CTLA-4抑制剂(例如伊匹木单抗)可以通过阻止CTLA-4与B7分子结合,解除对T细胞的抑制,从而增强T细胞的激活和增殖功能,强化机体抗肿瘤的免疫反应^[20]。与此同时,一批靶向LAG-3、TIGIT、TIM-3等新型免疫检查点的抑制剂正处于临床研发的快速推进阶段。此类抑制剂可通过阻断相应的免疫抑制信号通路,有效解除对T细胞的功能抑制,进而与现有免疫治疗方案产生协同作用,显著增强抗肿瘤免疫应答效应^[19]。各种免疫检查点抑制剂分别干预免疫调控的不同环节,联用虽有望放大抗肿瘤效应,却也伴随更高的毒性风险。

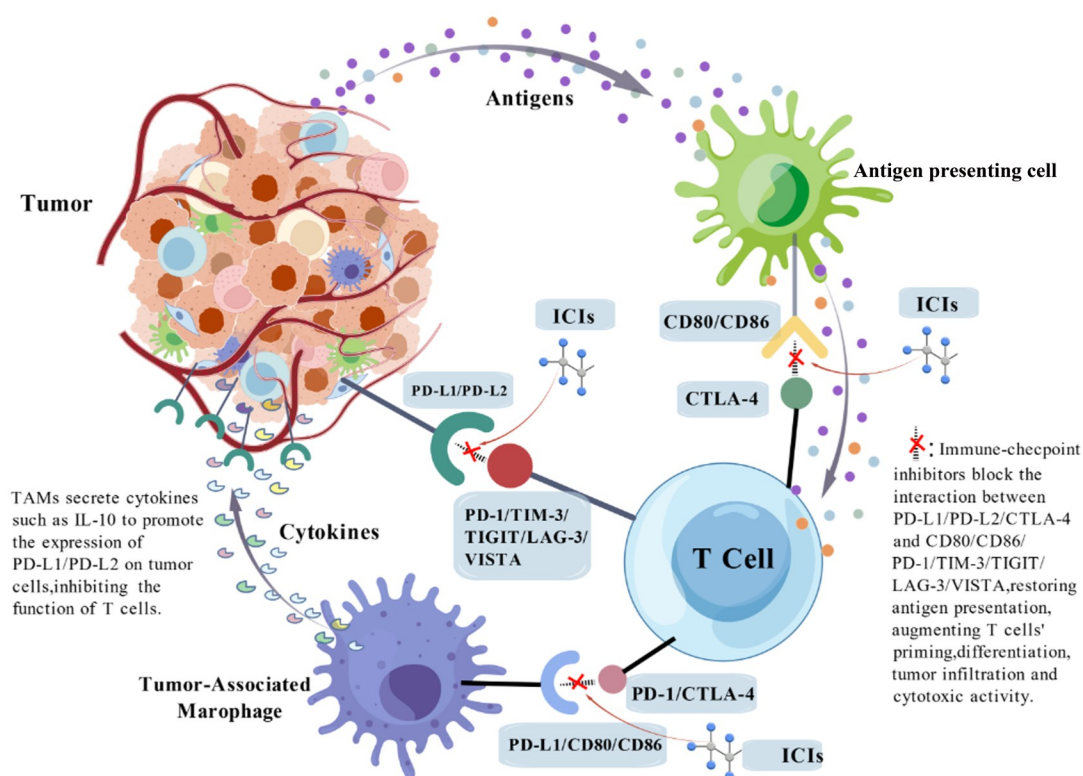
2 免疫检查点抑制剂耐药机制

免疫检查点抑制剂耐药机制极其复杂,本文主要从机体的原发性耐药机制和获得性耐药机制两大方面进行阐述(图3)。

原发性耐药和获得性耐药在多个方面存在生物学差异:首先,免疫表型方面,原发性耐药多源于非炎性(冷)肿瘤,而获得性耐药通常发生在炎性肿瘤中,由肿瘤与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)共同进化导致;针对获得性耐药的治疗策略聚焦于机制特异性干预,原发性耐药则常以激活肿瘤免疫原性为目标^[21]。其二,潜在机制方面,原发性耐药与宿主、肿瘤、肿瘤微环境和微生物组等多因素相关,反映了对免疫检查点抑制剂的基线耐药性;获得性耐药可归因于免疫检查点抑制剂治疗激活免疫清除后,肿瘤与肿瘤微环境的共同进化^[22]。其三,应对策略方面,获得性耐药的应对策略具有耐药机制特异性,旨在延长患者生存期;原发性耐药的应对策略则更全面,核心是实现“冷肿瘤热激活”,即把非炎性或低免疫浸润的肿瘤转化为免疫活性肿瘤^[21]。

2.1 原发性耐药机制

2.1.1 新抗原 肿瘤细胞的免疫原性特征直接决定免疫检查点抑制剂的治疗应答。T细胞介导的抗肿瘤免疫效应启动,首要依赖于对肿瘤抗原的特异性识别。肿瘤突变负荷可定量表征肿瘤基因组中非同义突变的丰度,其水平越高,肿瘤新生抗原谱越丰富,越易被免疫系统识别并激活强效抗肿瘤



CD80: Cluster of differentiation 80; CD86: Cluster of differentiation 86; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PD-L2: Programmed cell death-ligand 2; TIM-3: T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3; TIGIT: T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains; LAG-3: Lymphocyte activation gene-3; VISTA: V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; TAMs: Tumor-associated macrophages. This figure was drawn by BioGD.

图2 免疫检查点抑制剂作用机制

Fig. 2 Mechanisms of action of immune checkpoint inhibitors

免疫应答^[23]。高肿瘤突变负荷的肾细胞癌、非小细胞肺癌及黑色素瘤具备丰富的肿瘤新生抗原谱,易于被免疫系统识别并触发免疫应答,因此对免疫检查点抑制剂表现出较佳的治疗响应;与之相对,胰腺癌与前列腺癌因基因组突变水平较低,新生抗原表达匮乏,通常对免疫检查点抑制剂治疗反应欠佳^[24]。

此外,肿瘤细胞若存在DNA错配修复缺陷或微卫星高度不稳定性,可导致基因组移码突变大量累积,进而产生丰富的肿瘤特异性新生抗原;此类高免疫原性表型可显著增强肿瘤细胞的免疫识别能力,因此携带上述分子特征的患者对免疫检查点抑制剂治疗通常表现出更优的临床应答^[25-26]。在错配修复缺陷的肿瘤患者中,帕博利珠单抗在多种肿瘤类型中均显示出更高的应答率和无进展生存期。基于汇总试验结果(客观缓解率39.6%,78%的患者获得≥6个月的持久应答),2017年美国食品药品监督管理局首次批准帕博利珠单抗用于治疗

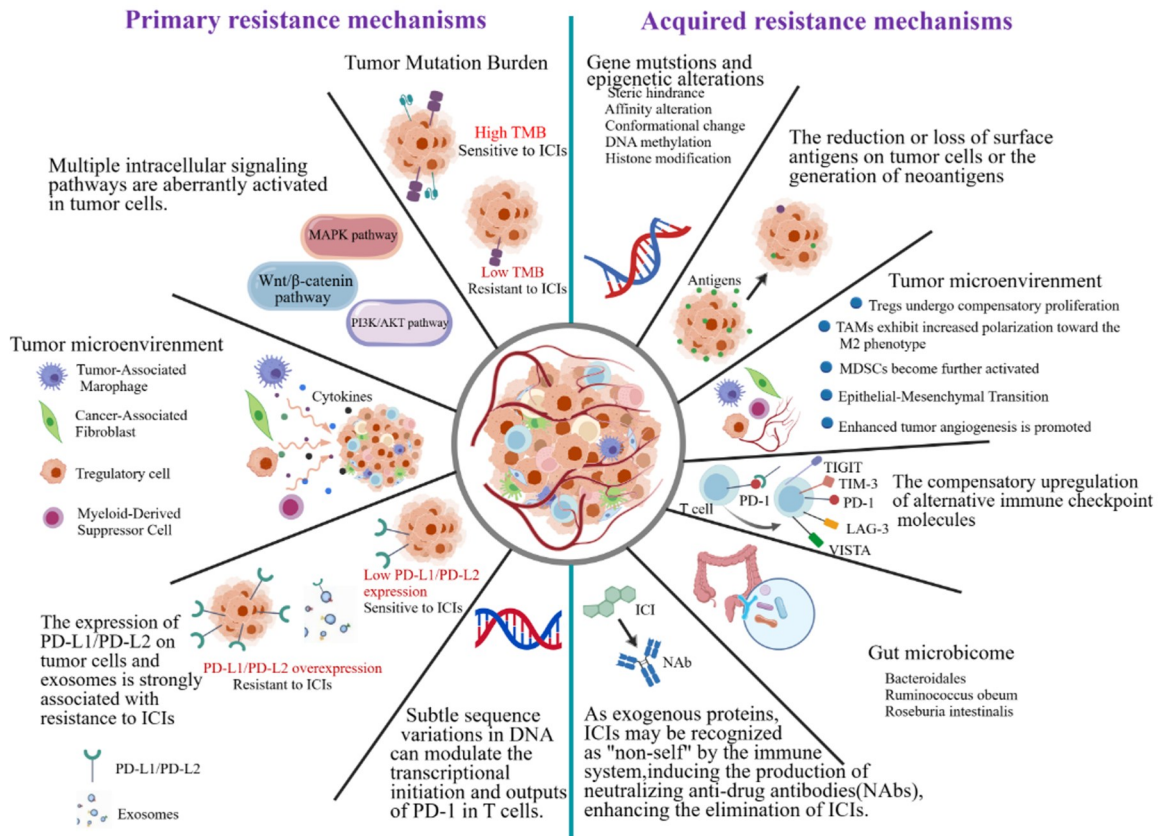
微卫星不稳定性高或错配修复缺陷的实体瘤,且不限肿瘤组织来源^[27]。

当肿瘤突变负荷低下且不伴随DNA错配修复缺陷及微卫星高度不稳定性表型时,肿瘤细胞新生抗原表达匮乏,免疫原性显著降低,致使CD8⁺T细胞无法实现有效肿瘤识别,进而介导免疫检查点抑制剂治疗发生原发性耐药^[28]。

2.1.2 信号通路的异常激活或抑制 由于个体差异和肿瘤异质性,不同个体同类型或不同类型肿瘤细胞内多条信号通路的异常激活或抑制可影响免疫治疗效果。

当丝裂原活化蛋白激酶信号通路被激活后,会促进血管内皮生长因子和白细胞介素(interleukin, IL)8的分泌,这些因子能够抑制T细胞的募集与活性,从而阻碍效应T细胞在肿瘤组织中的浸润^[29]。

在多种恶性肿瘤中,抑癌基因PTEN的缺失十分普遍。该缺失会强化磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)信号通路的



TMB: Tumor mutation burden; MAPK pathway: Mitogen-activated protein kinase pathway; Wnt/ β -catenin pathway: Wingless/integrated- β -catenin pathway; PI3K/AKT pathway: Phosphoinositide 3-kinase / protein kinase B pathway; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; PD-L2: Programmed cell death-ligand 2; TIM-3: T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3; TIGIT: T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains; LAG-3: Lymphocyte activation gene-3; VISTA: V-domain immunoglobulin suppressor of T-cell activation; TAMs: Tumor-associated macrophages; NABs: Neutralizing anti-drug antibodies; ICIs: Immune checkpoint inhibitors; MDSCs: Myeloid-derived suppressor cells. This figure was drawn by BioGD.

图3 免疫检查点抑制剂耐药机制

Fig. 3 Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors

活性,进而下调干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和颗粒酶B的表达,削弱CD8⁺T细胞向肿瘤组织的浸润能力,最终促使肿瘤对免疫检查点抑制剂产生耐药^[30-31]。

Wnt/ β -catenin通路的异常激活会促使 β -catenin累积。动物实验显示,在 β -catenin高表达的肿瘤内,CD103⁺树突状细胞显著减少,伴随其分泌的趋化因子C-C基序配体4样蛋白下降,导致抗原无法有效呈递,最终阻碍T细胞进入肿瘤并削弱局部免疫反应^[32]。

丝氨酸/苏氨酸激酶11 (serine/threonine kinase 11, STK11),是一种肿瘤抑制因子,调控细胞代谢、细胞极性和应激反应,并在维持肿瘤微环境免疫稳态中发挥关键作用。Skoulidis等^[33]发现STK11失活是KRAS基因突变非小细胞肺癌对PD-1阻断剂

原发性耐药的主要肿瘤内在驱动因素。尽管肿瘤突变负荷处于中等或高水平,STK11缺陷型肿瘤仍表现为PD-L1低表达和CD8⁺T细胞浸润减少。这种耐药性延伸至PD-L1阳性肿瘤,提示存在部分非PD-L1依赖性耐药机制。在PD-L1阴性的KRAS突变型非小细胞肺癌中,部分肿瘤仍可达到部分缓解或疾病稳定状态,提示该亚型存在免疫应答异质性。STK11功能缺失性突变可通过抑制IFN- γ 信号通路活化与CD8⁺T细胞浸润,介导NSCLC对度伐利尤单抗联合或不联合替西木单抗治疗产生耐药。STK11突变型肿瘤呈现信号转导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)表达上调及MHC-I表达降低的分子表型。STAT3敲低能够有效恢复肿瘤细胞抗原提呈功能,并增强T细胞介导的细胞毒效应^[34]。在体内模型

中,STAT3抑制可逆转STK11突变型肿瘤对PD-L1阻断剂的耐药性。综上,上述研究结果证实,STK11缺失是KRAS突变型NSCLC发生免疫逃逸及免疫检查点抑制剂耐药的核心介导因子,其通过多条非重叠且具有汇聚效应的信号通路,共同塑造免疫抑制性冷肿瘤微环境^[35]。

Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)是一种原癌基因,作为细胞信号传导的分子开关,调控细胞生长、分化和存活。最新研究证实,KRAS突变并非晚期非小细胞肺癌中免疫检查点抑制剂疗效的可靠预测标志物^[36],不同突变亚型呈现显著异质性效应:G12C突变与PD-L1高表达相关,而G12V突变可通过上皮-间质转化/转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路上调PD-L1表达^[37]。KRAS突变整体与CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞减少、肿瘤突变负荷下降及PD-L1表达下调密切相关,共同构建免疫抑制性“冷肿瘤”微环境,最终介导免疫检查点抑制剂耐药^[38]。在晚期非小细胞肺癌中,KRAS-G12D突变可显著削弱免疫检查点抑制剂疗效,其核心机制为通过P70S6K/PI3K/AKT轴抑制PD-L1表达,并下调高迁移率族蛋白AT-hook 2 (high mobility group AT-hook protein 2, HMGA2),进而导致趋化因子配体(CX-C chemokine ligand, CXCL)10与CXCL11生成减少,损害CD8⁺T细胞招募;而紫杉醇能够恢复HMGA2表达及趋化因子分泌,具有逆转肿瘤免疫抑制表型的潜在价值^[38]。在肿瘤类型特异性层面,KRAS-G12D突变的免疫调控效应呈现明显谱系差异:在胰腺癌中,该突变通过MEK/ERK通路驱动Tregs分化^[39];在结直肠癌中,则通过干扰素调节因子2-趋化因子配体3-趋化因子受体2 (IRF2-CXCL3-CXCR2)轴募集髓系来源抑制细胞,强化免疫抑制微环境并促进耐药发生^[40]。综上,KRAS-G12D突变通过多条肿瘤类型特异性信号通路介导肿瘤免疫逃逸,是驱动免疫检查点抑制剂耐药的关键致癌事件。

2.1.3 免疫抑制性配体的表达 肿瘤细胞表面免疫抑制性配体的异常表达,尤其是PD-L1的表达,与ICIs耐药密切相关。PDJ(PD-L1-PD-L2-JAK2)扩增子定位于9号染色体,同时编码PD-1的2大配体PD-L1、PD-L2以及IFN- γ 受体下游的关键信号分子JAK2;该片段的扩增可进一步提升PD-L1的

丰度^[41]。除此以外,癌细胞可通过多种机制获得“组成性”PD-L1表达:PTEN丢失、PI3K/AKT或EGFR激活突变、MYC扩增、CDK5失调,以及PD-L1基因本身的突变或缺失,均能让PD-L1水平脱离免疫信号而持续升高^[42]。尽管PD-L1持续高表达是否直接削弱抗PD-L1单药疗效仍需更多证据,但这类“组成性”高表达已足以帮助肿瘤逃脱T细胞攻击,成为免疫检查点抑制剂原发性耐药的潜在推手^[43]。

2.1.4 外泌体PD-L1 外泌体PD-L1作为免疫检查点抑制剂原发性耐药机制的研究热点之一,其在肿瘤细胞来源的外泌体中表达,能够抑制CD8⁺T细胞的激活。外泌体PD-L1比肿瘤细胞表面的PD-L1具有更多特征,并且可能在肿瘤淋巴转移中发挥作用^[44]。

研究发现,肿瘤细胞分泌的外泌体可通过携带PD-L1介导免疫检查点抑制剂耐药,其核心机制包括2方面:①外泌体表面的游离PD-L1可竞争性结合ICIs抗体,降低药物对肿瘤细胞膜表面PD-L1的阻断效率;②外泌体PD-L1可直接与效应T细胞表面的PD-1结合,持续传递免疫抑制信号,最终介导肿瘤原发性耐药的发生^[44]。这2种情况都会影响抗体的阻断效果,导致PD-L1介导的免疫抑制持续存在。

2.1.5 肿瘤微环境 肿瘤微环境是肿瘤细胞生长、增殖和转移的重要场所,由肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞以及细胞外基质等组成,其中多种成分参与了ICIs原发性耐药的发生。

调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)作为维持机体免疫耐受的关键免疫调控细胞,可大量浸润至肿瘤微环境中。其一方面通过分泌IL-35、IL-10和TGF- β 等免疫抑制性细胞因子,直接抑制效应T细胞(effector T cells, Teffs)的活化与杀伤效应;另一方面通过细胞表面共抑制分子与靶细胞发生直接接触介导免疫抑制效应,广泛抑制局部免疫细胞功能,进而在肿瘤局部构建免疫抑制微环境,介导肿瘤免疫逃逸^[45]。大量小鼠模型实验表明,减少肿瘤微环境中的Tregs能够增强抗肿瘤免疫反应^[46]。在ICIs治疗中,Tregs的存在可能削弱免疫治疗效果,导致原发性耐药。

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)起源于骨髓祖细胞与未成熟髓系细胞,是肿瘤微环境中核心的免疫抑制细胞群。其通

过多重机制介导机体免疫抑制:高表达精氨酸酶-1与诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric-oxide synthase, iNOS),耗竭微环境中L-精氨酸及半胱氨酸,进而阻断T细胞克隆增殖;大量释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)与一氧化氮,直接破坏T细胞受体信号传导;同时可促进调节性T细胞分化扩增,并诱导肿瘤相关巨噬细胞向免疫抑制表型极化^[47]。临床数据显示,肿瘤内MDSCs浸润程度越高,免疫检查点抑制剂疗效越差,提示其可能是原发性耐药的关键推手之一^[47]。

肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤免疫微环境中具有高度可塑性的关键免疫调控细胞。M1型巨噬细胞通过分泌促炎细胞因子,启动并增强抗肿瘤免疫应答;而M2型巨噬细胞可释放抗炎介质及趋化因子,一方面直接抑制CD8⁺T细胞的活化与细胞毒性功能,另一方面招募并促进Tregs浸润,进而构建免疫抑制微环境,介导肿瘤免疫逃逸^[48]。肿瘤微环境中,M2型巨噬细胞不仅凭借抗炎因子和细胞接触强力压制T细胞活性,还能“截留”PD-1/PD-L1抗体,降低药物到达肿瘤细胞的浓度,从而促成免疫检查点抑制剂的耐药^[48]。

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是介导免疫检查点抑制剂原发性耐药的关键基质细胞。其可通过分泌IL-6、TGF- β 等可溶性细胞因子,与周围基质细胞及肿瘤细胞形成交互调控,显著抑制免疫细胞效应功能;同时通过重塑细胞外基质形成致密纤维化屏障,物理阻断治疗性药物与CD8⁺T细胞向肿瘤实质浸润,导致肿瘤局部免疫排斥与治疗抵抗,最终介导免疫检查点抑制剂的原发性耐药^[49]。

Jenkins等^[50]利用配对的同基因小鼠乳腺肿瘤模型发现,癌相关成纤维细胞密度高的肿瘤对CTLA-4和PD-L1联合阻断治疗耐药;转录组、流式细胞术和组织病理学分析显示,癌相关成纤维细胞丰富的肿瘤表现为CD8⁺T细胞排斥的免疫冷表型。癌相关成纤维细胞表面的受体Endo180(Mrc2,主要在肌成纤维细胞样癌相关成纤维细胞上表达)的基因敲除,可减少 α -平滑肌肌动蛋白阳性的癌相关成纤维细胞,并在体内抑制肿瘤生长;共移植实验中,只有野生型的癌相关成纤维细胞(而非Endo180缺陷型)会损害肿瘤内CD8⁺T细胞的浸润;Endo180敲除小鼠的肿瘤中CD8⁺T细胞浸

润增加,且对免疫检查点抑制剂的疗效增强^[50]。临床上,黑色素瘤患者的Endo180 mRNA高表达与抗PD-1治疗无应答相关,凸显了在乳腺癌和其他癌相关成纤维细胞丰富的癌症中,靶向特定癌相关成纤维细胞亚群的治疗潜力^[50]。

尽管研究取得了上述进展,但癌相关成纤维细胞的研究仍面临3大挑战:①癌相关成纤维细胞本身是异质性群体,包含不同的亚型,既可促进也可抑制肿瘤生长,其中部分亚型具有肿瘤抑制功能;②同基因小鼠模型无法模拟人类肿瘤的遗传和微环境异质性;③体外培养的成纤维细胞与肿瘤细胞的共移植,无法完全重现体内癌相关成纤维细胞的表型^[51]。

2.1.6 基因多态性 研究提示,DNA序列的细微差异可改变T细胞内PD-1的启动与产量,从而左右免疫检查点抑制剂的疗效:携带PD1.3(rs11568821)G/G纯合子的患者出现完全缓解的概率高于A/G型;相反,PD-L1位点rs4143815 G/G或rs2282055 T/T的纯合状态,则与Nivolumab治疗的非小细胞肺癌患者客观反应率降低、无进展生存期缩短显著相关^[52]。

2.2 获得性耐药机制

2.2.1 基因突变与表观遗传改变 肿瘤细胞在ICIs治疗过程中可发生基因改变,导致免疫信号通路异常,从而产生获得性耐药。

研究发现,部分患者在接受ICIs治疗后出现IFN- γ 信号通路相关基因突变,如IFN- γ 受体链Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)、JAK2,信号转导分子及干扰素调节因子1、STATs等发生突变或缺失,使肿瘤细胞对IFN- γ 的敏感性降低,从而逃避T细胞的攻击,导致ICIs耐药^[53]。在4例接受帕博利珠单抗治疗后发生获得性耐药的黑色素瘤患者中,2例患者的耐药肿瘤存在JAK1或JAK2的截短突变,并伴随杂合性缺失,且基线肿瘤中未检测到这些突变。功能研究显示,JAK1/2功能缺失会导致IFN- γ 诱导的生长停滞、MHC-I表达、PD-L1表达和抗原提呈受损^[54]。

表观遗传重编程机制——包括组蛋白翻译后修饰(如乙酰化、甲基化)及DNA甲基化——可通过染色质结构重塑沉默抗原加工呈递相关基因(如MHC-I/II、 β 2-微球蛋白、抗原肽转运体TAP1/2等),导致肿瘤抗原呈递缺陷;同时,表观遗传修饰可诱导免疫抑制性肿瘤微环境形成,促进调节性T

细胞、髓系来源抑制性细胞及肿瘤相关巨噬细胞浸润,并上调免疫抑制性细胞因子(如IL-10、TGF- β)分泌^[55]。上述机制共同导致肿瘤免疫原性降低及免疫识别逃逸,最终促成获得性免疫治疗耐药^[55]。

2.2.2 免疫编辑 肿瘤细胞还可能通过免疫编辑,不断改变自身抗原表型,使免疫系统难以识别。随着ICI治疗时间延长,肿瘤细胞表面原本可被T细胞识别的抗原表达减少或消失,或者产生新的抗原变异体,导致T细胞无法有效识别和杀伤肿瘤细胞,出现获得性耐药^[56]。

2.2.3 代偿性免疫调节 在免疫检查点抑制剂治疗压力下,肿瘤细胞可通过代偿性免疫调节机制发生获得性耐药,其核心机制表现为替代性免疫检查点的序贯或同步上调。具体而言,当PD-1/PD-L1信号通路被阻断后,LAG-3、TIGIT、VISTA、TIM-3等次要免疫检查点分子可作为“代偿性闸门”发生代偿性高表达,形成多重免疫抑制性信号网络^[57]。这些替代性检查点与PD-1/PD-L1通路协同作用,通过共抑制性受体-配体相互作用级联放大T细胞功能抑制,最终导致效应T细胞耗竭及免疫逃逸,构成ICI治疗获得性耐药的重要分子基础^[57]。

2.2.4 代谢重编程 代谢紊乱是塑造肿瘤微环境免疫抑制表型的核心驱动因素。2025年,代谢-免疫交叉调控领域涌现多项关键机制研究进展。研究证实,肝癌细胞中高表达的泛素特异性肽酶14可通过稳定葡萄糖转运蛋白1,显著提升肿瘤细胞葡萄糖摄取效率,进而介导肿瘤微环境中CD8⁺T细胞功能耗竭。靶向抑制泛素特异性蛋白酶14能够有效逆转CD8⁺T细胞功能耗竭状态,并协同增强抗PD-1免疫检查点阻断疗法的抗肿瘤效应^[58]。针对代谢相关脂肪性肝炎相关肝细胞癌的研究表明,肝细胞内糖异生关键限速酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1敲除可引发代谢产物12-羟基二十碳四烯酸异常蓄积,进而直接抑制CD8⁺T细胞的抗肿瘤免疫效应,最终介导肿瘤对免疫检查点抑制剂产生治疗抵抗^[59]。这提示靶向这一代谢轴是克服此类肝癌免疫治疗耐药的新思路。

2.2.5 肿瘤微环境 在免疫检查点抑制剂治疗过程中,肿瘤微环境会发生动态变化,促进获得性耐药的发生。例如,Tregs在肿瘤微环境中可发生代偿性增殖,其数量增加以及功能增强,进一步抑制Teffs的活性,导致ICI治疗效果下降^[60-61]。Tregs的表面CD39/CD73、LAG-3、PD-1、TIM-3、TIGIT等检

查点分子代偿性上调,进一步增强其免疫抑制功能,导致Teffs活性下降与ICI失效^[62]。肿瘤微环境中的MDSCs和TAMs等免疫抑制细胞在ICI治疗中,其表型和功能也可能发生改变,增强免疫抑制作用。MDSCs可能进一步活化,分泌更多免疫抑制性物质,如Arg-1、iNOS、ROS、IL-10、TGF- β 等^[47];TAMs可能向更具免疫抑制性的M2型极化增强,持续抑制抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤细胞对ICI产生获得性耐药^[63]。

研究表明,肿瘤微环境中的细胞外基质成分如CAFs可通过释放巨噬细胞迁移抑制因子与T细胞、B细胞和巨噬细胞相互作用,削弱T细胞功能、促进巨噬细胞向M2型极化,引发机体耐药^[64]。此外,肿瘤血管生成在ICI治疗过程中可能发生改变,肿瘤血管的异常结构和功能影响免疫细胞向肿瘤组织的浸润,以及药物在肿瘤组织中的分布,使得肿瘤细胞难以受到有效的免疫攻击和药物作用,促进获得性耐药的发展^[65]。

在最新研究中,动态观察治疗过程中肿瘤微环境的演变,发现对PD-1治疗有反应的患者主要具有IE/F(免疫丰富、纤维化)和IE(免疫强化,非纤维化)亚型,这些亚型在治疗过程中保持不变或转变为免疫富集环境;相比之下,大多数对PD-1治疗无反应的患者,其TME似乎保持或倾向于免疫不利的TME,表现为免疫功能较弱和纤维化增加^[66]。随着分析方法的改进和整合因素的不断增多,肿瘤免疫亚型得到了进一步细化,提高了对治疗反应和预后预测的准确性。此外,具有不良预后的肿瘤免疫亚型特征有助于我们更深入地理解免疫检查点抑制剂耐药机制,这可能是研究人员寻找更有效克服耐药策略的突破点。

2.2.6 T细胞质和量的改变 持续的抗肿瘤效应可使T细胞耗竭,肿瘤内部及微环境缺乏T细胞的肿瘤称为冷肿瘤,其微环境为“沙漠型”,严重的T细胞耗竭可能引起继发性免疫耐药^[67]。

2.2.7 肠道菌群失调 肠道微生物群能够调节宿主的免疫反应,从而影响ICI的疗效。研究表明,特定的肠道微生物种类与ICI的治疗反应密切相关。例如,在非小细胞肺癌和肾癌患者中,接受PD-1抑制剂治疗的患者粪便中嗜黏蛋白阿克曼菌(*Akkermansia*)的水平显著高于非应答者^[68]。

2.2.8 药物相关因素 抗PD-1/PD-L1抗体作为外源蛋白,本身可能被免疫系统视为“异己”,诱发

中和性抗药抗体(neutralizing anti-drug antibody, NAb)。一旦NAb形成,会与药物结合,加速其清除,降低体内有效浓度,从而削弱疗效,成为获得性耐药的重要推手。欧洲药品管理局针对6款已上市免疫检查点抑制剂(阿维鲁单抗、伊匹木单抗、阿替利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、度伐利尤单抗)的监测显示,抗PD-L1单抗治疗患者的腺苷脱氨酶阳性率高达54.1%^[69]。基于临床试验的探索性分析数据表明,腺苷脱氨酶阳性患者药物清除率更高,预后相对较差。因此,药物的免疫原性问题可能影响ICI治疗的长期有效性,导致获得性耐药。

3 克服免疫检查点抑制剂耐药的策略

3.1 联合治疗

3.1.1 与化疗联合 化疗药物除可直接诱导肿瘤细胞发生凋亡并发挥细胞毒杀伤效应外,还可通过多重机制为免疫检查点抑制剂的疗效奠定免疫学基础。一方面,化疗介导的肿瘤细胞免疫原性死亡可释放大量肿瘤相关抗原与损伤相关分子模式,有效增强抗原呈递过程,进而激活并放大机体抗肿瘤特异性免疫应答;另一方面,化疗能够重塑免疫抑制性肿瘤微环境,下调调节性T细胞、髓源性抑制细胞等负向免疫调控细胞群体的浸润水平,同时促进效应T淋巴细胞向肿瘤实质募集浸润,从而协同增强免疫检查点抑制剂的治疗效能,实现联合抗肿瘤的增效作用^[70]。例如,在非小细胞肺癌临床治疗中,将铂类联合培美曲塞的传统化疗方案与PD-1抑制剂帕博利珠单抗进行协同联用,可显著延长患者的无进展生存期与总生存期,其抗肿瘤疗效显著优于单纯化疗单药方案^[71]。然而,化疗药物也存在一定不良反应,联合治疗时需关注不良反应的叠加,合理选择化疗药物和剂量,以提高患者耐受性和治疗依从性。

基于成簇规律间隔短回文重复序列筛选发现,将传统细胞毒药物(如紫杉醇)与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(奥拉帕尼)联用,可通过协同诱导乳腺癌易感基因1/2缺陷细胞的合成致死效应^[72]。临床前数据显示,这种组合使肿瘤退缩率提升3.2倍^[73]。

3.1.2 与靶向治疗联合 靶向治疗针对肿瘤细胞特定的分子靶点,可精准抑制肿瘤细胞生长、增殖和转移。与ICIs联合使用,可从不同角度攻击肿瘤细胞,克服耐药问题。例如,在具有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的非小细胞肺癌中,EGFR酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)与PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗,EGFR-TKI可抑制肿瘤细胞生长,同时降低肿瘤细胞表面PD-L1表达,增强肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性;而ICIs可激活免疫系统,杀伤肿瘤细胞,两者联合具有协同增效作用^[74]。此外,抗血管生成药物(如血管内皮生长因子抑制剂)与免疫检查点抑制剂的联合应用已展现出可观的临床研发前景:前者可通过阻断肿瘤新生血管生成,重构异常化的肿瘤血管微环境,改善肿瘤局部缺氧与营养失衡状态,进而促进免疫效应细胞向肿瘤实质浸润;二者协同干预可有效放大抗肿瘤免疫应答,显著提升整体治疗效能^[75]。例如,在妇科肿瘤中,卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗高危耐药患者,客观缓解率可达55%,完全缓解率达到了50%,且逆转了部分患者的化疗耐药^[76]。但联合靶向治疗时,需注意不同靶向药物与ICIs之间的相互作用,以及可能出现的不良反应。

3.1.3 与其他免疫治疗联合 双重阻断两类免疫抑制性检查点已成为逆转免疫治疗耐药的核心策略之一:CTLA-4抑制剂可于T细胞活化启动阶段解除淋巴结内的免疫抑制信号,促进初始T细胞活化、扩增抗原特异性淋巴细胞克隆;PD-1/PD-L1抑制剂则在肿瘤微环境的效应应答阶段阻断肿瘤源性免疫抑制信号,恢复细胞毒性T细胞的杀伤功能。二者可分别靶向免疫应答的上游启动与下游效应环节,形成时序衔接、机制互补的协同调控效应,进而逐级放大系统性抗肿瘤免疫应答,显著增强肿瘤免疫清除效能^[77]。在黑色素瘤治疗中,伊匹木单抗(CTLA-4抑制剂)与纳武利尤单抗(PD-1抑制剂)联合使用,相比单药治疗显著提高了患者的生存率^[78]。

研究表明,TIGIT和PD-1共同抑制CD226共刺激信号通路,因此,单独阻断PD-1或TIGIT均不足以完全恢复CD8⁺T细胞功能,必须联合阻断两者才能最大化激活抗肿瘤免疫^[79]。多项早期临床试验[如替瑞利尤单抗(Tiragolumab)联合阿替利珠单抗(Atezolizumab)二线联合抗PD-L1疗效评估临床

研究(CITYSCAPE 试验)]已显示,抗 TIGIT 抗体 Tiragolumab 联合 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 在 NSCLC 患者中具有良好的安全性和初步疗效;联合治疗可显著增强肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的浸润、增殖和细胞因子分泌能力^[80]。然而,双免疫检查点抑制剂联合治疗不良反应发生率相对较高,需密切关注患者的安全性和耐受性。

免疫检查点抑制剂还可与癌症疫苗、过继性细胞治疗等其他免疫治疗方法联合。癌症疫苗可激发机体产生特异性抗肿瘤免疫反应,与 ICI 联合使用,可增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力;过继性细胞治疗[如 T 细胞受体-T 细胞治疗,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T 细胞治疗]通过将体外扩增和改造的免疫细胞回输到患者体内,直接杀伤肿瘤细胞,与 ICI 联合有望^[81]。

3.2 基于耐药机制的靶向治疗

表观遗传修饰剂(如 DNA 甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂及 Zeste 同源物增强子 2 抑制剂)可通过调控肿瘤抗原呈递、干扰素信号通路及重塑肿瘤微环境^[55],靶向代谢通路的药物则能调节肿瘤细胞代谢状态以抑制其生长增殖^[82],而靶向 Wnt/ β -catenin 及 IFN- γ 等信号通路的药物亦可调控相关通路活性^[83-84];这 3 类药物分别从不同层面发挥作用,共同增强免疫治疗效果。

3.3 新型免疫治疗策略

CAR-T 细胞疗法与肿瘤疫苗均为增强抗肿瘤

免疫应答的有效策略。前者通过体外基因修饰患者 T 细胞使其表达 CAR,回输后直接增强 T 细胞对肿瘤的识别与杀伤能力^[85];后者则通过递送特异性肿瘤抗原或肿瘤细胞裂解组分,主动激活并致敏宿主免疫系统,模拟特异性免疫应答过程,从而精准唤醒并放大机体对肿瘤的免疫攻击效应^[86]。两者分别从过继性细胞免疫和主动免疫这 2 个层面发挥作用,共同拓展了肿瘤免疫治疗的临床路径。

4 总结与展望

ICI 耐药机制复杂多样,克服耐药的策略也需综合考虑多种因素。未来的研究应进一步深入探索耐药机制,开发更多有效的治疗策略,提高 ICI 的治疗效果,为肿瘤患者带来更多的希望。

随着对免疫检查点抑制剂耐药机制研究的不断深化,未来有望研发出更多高效的耐药逆转与克服策略。依托多重免疫荧光染色、空间转录组测序及单细胞测序等前沿生物技术,可实时解析肿瘤免疫微环境的时空动态演化特征,进而实现治疗方案的动态迭代与优化;与此同时,整合人工智能驱动的多组学数据分析、影像组学评估与液体活检技术,构建一体化伴随诊断体系,搭建个体化免疫治疗决策模型,实现免疫治疗全程的精准化靶向调控,进一步推动肿瘤免疫治疗迈入精准医疗新阶段。

参考文献

- [1] Wei J, Li WK, Zhang PF, et al. Current trends in sensitizing immune checkpoint inhibitors for cancer treatment [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 279.
- [2] Reck M, Frost N, Peters S, et al. Treatment of NSCLC after chemioimmunotherapy – are we making headway? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2025, 22(11): 806–830.
- [3] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma [J]. N Engl J Med, 2019, 381: 1535–1546.
- [4] Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis [J]. Lancet Oncol, 2019, 20: 1395–1408.
- [5] Almawash S. Revolutionary cancer therapy for personalization and improved efficacy: strategies to overcome resistance to immune checkpoint inhibitor therapy [J]. Cancers (Basel), 2025, 17(5): 880.
- [6] Liu TF, Cheng SW, Peng B, et al. PD-L2 of tumor-derived exosomes mediates the immune escape of cancer cells via the impaired T cell function [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(11): 800.
- [7] Yi M, Zheng XL, Niu MK, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions [J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 28.
- [8] Yang C, Wang XP, To KKW, et al. Circulating tumor cells shielded with extracellular vesicle-derived CD45 evade T cell attack to enable metastasis [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 84.
- [9] Banta KL, Xu XZ, Chitre AS, et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-

- blockade to optimize anti-tumor CD8⁺T cell responses [J]. *Immunity*, 2022, 55(3): 512–526.e9.
- [10] Kimura K, Subramanian A, Yi ZR, et al. Immune checkpoint TIM-3 regulates microglia and Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2025, 641(8063): 718–731.
- [11] Baghdadi M, Jinushi M. The impact of the TIM gene family on tumor immunity and immunosuppression [J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(1): 41–48.
- [12] Zhu B, Chen PJ, Aminu M, et al. Spatial and multiomics analysis of human and mouse lung adenocarcinoma precursors reveals TIM-3 as a putative target for precancer interception [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(6): 1125–1140.
- [13] Qin S, Xu LP, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 155.
- [14] Zhu ZH, Ding R, Yu W, et al. YAP/TEAD4/SP1-induced VISTA expression as a tumor cell-intrinsic mechanism of immunosuppression in colorectal cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(5): 911–925.
- [15] Luo M, Wang XP, Wu SC, et al. A20 promotes colorectal cancer immune evasion by upregulating STC1 expression to block "eat-me" signal [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 312.
- [16] Chen YL, Lin HW, Chien CL, et al. BTLA blockade enhances cancer therapy by inhibiting IL-6/IL-10-induced CD19^{high} B lymphocytes [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 313.
- [17] Yang C, Liu C, Xia CL, et al. Clinical applications of circulating tumor cells in metastasis and therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 80.
- [18] Wang J, Sun JW, Liu LN, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 656–666.
- [19] Alsaafeen BH, Ali BR, Elkord E. Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: updated insights [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 20.
- [20] Lo JW, Schroeder JH, Roberts LB. CTLA-4 expressing innate lymphoid cells modulate mucosal homeostasis in a microbiota dependent manner [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9520.
- [21] Ochoa de Olza M, Navarro Rodrigo B, Zimmermann S, et al. Turning up the heat on non-immunoreactive tumours: opportunities for clinical development [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: e419–e430.
- [22] Fares CM, Van Allen EM, Drake CG, et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: why does checkpoint inhibitor immunotherapy not work for all patients? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39: 147–164.
- [23] Sun SB, Liu LC, Zhang JK, et al. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 84.
- [24] Liao WY, Zhou XW, Lin HS, et al. Interplay between tumor mutation burden and the tumor microenvironment predicts the prognosis of pan-cancer anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1557461.
- [25] Castro J, Daniels MH, Brennan D, et al. A potent, selective, small-molecule inhibitor of DHX9 abrogates proliferation of microsatellite instable cancers with deficient mismatch repair[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(4): 758–776.
- [26] Li Z, Su Y, Cui YB, et al. Multi-sequence MRI-based clinical-radiomics models for the preoperative prediction of microsatellite instability-high status in endometrial cancer[J]. *Precis Radiat Oncol*, 2025, 9(1): 43–53.
- [27] Morad G, Helmink BA, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. *Cell*, 2021, 184: 5309–5337.
- [28] André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2025, 405 (10476): 383–395.
- [29] Yang Y, Li SJ, To KKW, et al. Tumor-associated macrophages remodel the suppressive tumor immune microenvironment and targeted therapy for immunotherapy [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 145.
- [30] Pan C, Wang XP, Yang C, et al. The culture and application of circulating tumor cell-derived organoids [J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(5): 364380.
- [31] Peng WY, Chen JQ, Liu CW, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202–216.
- [32] Luke JJ, Bao RY, Sweis R, et al. WNT/β-catenin pathway activation correlates with immune exclusion across human cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 3074–3083.
- [33] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822–835.
- [34] Pore N, Wu S, Standifer N, et al. Resistance to durvalumab and durvalumab plus tremelimumab is associated with functional STK11 mutations in patients with non-small cell lung cancer and is reversed by STAT3 knockdown[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(11): 2828–2845.
- [35] Mograbi B, Heeke S, Hofman P. The importance of STK11/LKB1 assessment in non-small cell lung carcinomas [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 196.
- [36] Davis AP, Cooper WA, Boyer M, et al. Efficacy of immunotherapy in KRAS-mutant non-small-cell lung cancer

- with comutations [J]. *Immunotherapy*, 2021, 13 (11) : 941–952.
- [37] Pan LN, Ma YF, Li Z, et al. KRAS G12V mutation upregulates PD-L1 expression via TGF- β /EMT signalling pathway in human non-small-cell lung cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(4) : 795–803.
- [38] Liu CM, Zheng SF, Wang ZY, et al. KRAS-G12D mutation drives immune suppression and the primary resistance of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(9) : 828–847.
- [39] Cheng H, Fan K, Luo GP, et al. Kras^{G12D} mutation contributes to regulatory T cell conversion through activation of the MEK/ERK pathway in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 446: 103–111.
- [40] Liao WT, Overman MJ, Boutin AT, et al. KRAS-IRF2 axis drives immune suppression and immune therapy resistance in colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35 (4) : 559–572.e7.
- [41] Jeong H, Koh J, Kim S, et al. Cell-intrinsic PD-L1 signaling drives immunosuppression by myeloid-derived suppressor cells through IL-6/Jak/Stat3 in PD-L1-high lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(3) : e010612.
- [42] Sanchez JC, Pierpont TM, Argueta-Zamora D, et al. PTEN loss in glioma cell lines leads to increased extracellular vesicle biogenesis and PD-L1 cargo in a PI3K-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(2) : 108143.
- [43] Melero I, de Miguel Luken M, de Velasco G, et al. Neutralizing GDF-15 can overcome anti-PD-1 and anti-PD-L1 resistance in solid tumours [J]. *Nature*, 2025, 639 (8054) : E18.
- [44] Wang XD, Yang XH, Huang C, et al. Tumor-derived extracellular vesicle PD-1 promotes tumor immune evasion via disruption of peripheral T cell homeostasis [J]. *Cancer Lett*, 2025, 612: 217486.
- [45] Cheng H, Nan F, Ji N, et al. Regulatory T cell therapy promotes TGF- β and IL-6-dependent pro-inflammatory Th17 cell generation by reducing IL-2 [J]. *Nat Commun*, 2025, 6(1) : 7644.
- [46] Pan Y, Zhou HQ, Sun ZQ, et al. Regulatory T cells in solid tumor immunotherapy: effect, mechanism and clinical application [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1) : 277.
- [47] Ibrahim A, Abdalsalam NMF, Liang ZH, et al. MDSC checkpoint blockade therapy: a new breakthrough point overcoming immunosuppression in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2025, 32(4) : 371–392.
- [48] Xu JS, Ding L, Mei JF, et al. Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages in tumor microenvironments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1) : 268.
- [49] Wu B, Zhang B, Li BW, et al. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1) : 274.
- [50] Jenkins L, Jungwirth U, Avgustinova A, et al. Cancer-associated fibroblasts suppress CD8⁺ T-cell infiltration and confer resistance to immune-checkpoint blockade [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(16) : 2904–2917.
- [51] Olson B, Li Y, Lin Y, et al. Mouse models for cancer immunotherapy research [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11) : 1358–1365.
- [52] Wang WL, Liao P, He YJ, et al. A gene polymorphism in PD-L1 promoter region is not associated with PD-L1 expression and patients' survival in gastric cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(10) : 1379–1381.
- [53] Memon D, Schoenfeld AJ, Ye D, et al. Clinical and molecular features of acquired resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2) : 209–224.e9.
- [54] 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.
- [55] Song JW, Yang P, Chen CT, et al. Targeting epigenetic regulators as a promising avenue to overcome cancer therapy resistance [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10 (1) : 219.
- [56] Gettinger S, Choi J, Hastings K, et al. Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12) : 1420–1435.
- [57] Wang B, Han Y, Zhang YY, et al. Overcoming acquired resistance to cancer immune checkpoint therapy: potential strategies based on molecular mechanisms [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1) : 120.
- [58] Yang EL, Wang X, Gong ZY, et al. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1) : 242.
- [59] Yuan YC, Niu Y, Huang ZK, et al. USP14-mediated metabolic competition impairs CD8⁺ T cell immunosurveillance in hepatocellular carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(38) : e2510576122.
- [60] Wu K, Li L, Liu Y, et al. PCK1 deficiency promotes MASH-HCC progression by 12-HETE-induced CD8⁺ T cell dysfunction [J]. *Gut*, 2025: gutjnl-2024-334562.
- [61] Giri S, Lamichhane G, Pandey J, et al. Immune modulation and immunotherapy in solid tumors: mechanisms of resistance and potential therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(7) : 2923.
- [62] Zhang A, Fan T, Liu YX, et al. Regulatory T cells in immune

- checkpoint blockade antitumor therapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 251.
- [63] Ghebremedhin A, Athavale D, Zhang YT, et al. Tumor-associated macrophages as major immunosuppressive cells in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 6(19): 3410.
- [64] Masuda H. Cancer-associated fibroblasts in cancer drug resistance and cancer progression: a review [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 341.
- [65] Gómez-Escudero J, Berlana-Galón P, Guerra-Paes E, et al. Vascular disruption therapy as a new strategy for cancer treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20): 10085.
- [66] Barroux M, Househam J, Lakatos E, et al. Evolutionary and immune microenvironment dynamics during neoadjuvant treatment of esophageal adenocarcinoma [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(5): 820–837.
- [67] Zielińska MK, Ciałyńska M, Sulejczak D, et al. Mechanisms of resistance to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma and strategies to overcome it [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 269.
- [68] Zhou CB, Zhou YL, Fang JY. Gut microbiota in cancer immune response and immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(7): 647–660.
- [69] Galle P, Finn RS, Mitchell CR, et al. Treatment-emergent antidrug antibodies related to PD-1, PD-L1, or CTLA-4 inhibitors across tumor types: a systematic review [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(1): e008266.
- [70] Zhang L, Zhou C, Zhang SO, et al. Chemotherapy reinforces anti-tumor immune response and enhances clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 939249.
- [71] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus Pemetrexed and Platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(11): 1992–1998.
- [72] Gao JW, Wang ZH, Fu JY, et al. Combination treatment with cisplatin, paclitaxel and olaparib has synergistic and dose reduction potential in ovarian cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 935.
- [73] Peng SX, Long ML, Chen QS, et al. Perspectives on cancer therapy—synthetic lethal precision medicine strategies, molecular mechanisms, therapeutic targets and current technical challenges [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 11(1): 179.
- [74] Li YJ, Jiang HH, Qian FF, et al. Efficacy of ICI-based treatment in advanced NSCLC patients with PD-L1 $\geq$ 50% who developed EGFR-TKI resistance [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1161718.
- [75] Lee C, Kim MJ, Kumar A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 170.
- [76] Cheng HY, Zong LJ, Kong YJ, et al. Camrelizumab plus apatinib in patients with high-risk chemorefractory or relapsed gestational trophoblastic neoplasia (CAP 01): a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(11): 1609–1617.
- [77] Damei I, Caidi A, Auclin E, et al. Different tumour-resident memory T-cell subsets regulate responses to anti-PD-1 and anti-CTLA-4 cancer immunotherapies [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5588.
- [78] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et al. Final, 10-year outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2025, 392(1): 11–22.
- [79] Cui HZ, Hamad M, Elkord E. TIGIT in cancer: from mechanism of action to promising immunotherapeutic strategies [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 664.
- [80] Guan XN, Hu RZ, Choi Y, et al. Anti-TIGIT antibody improves PD-L1 blockade through myeloid and Treg cells [J]. *Nature*, 2024, 627(8004): 646–655.
- [81] Grippin AJ, Marconi C, Copling S, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade [J]. *Nature*, 2025, 647(8089): 488–497.
- [82] Dreute J, Stengel J, Becher J, et al. Synergistic targeting of cancer cells through simultaneous inhibition of key metabolic enzymes [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(12): 2239–2256.
- [83] Li H, Chen YG, Gregorova M, et al. Targeting Wnt/ β -catenin signaling enhances the efficacy of anti-CD38 immunotherapy in multiple myeloma [J]. *Neoplasia*, 2025, 70: 101242.
- [84] Huang LL, Lu WQ, Wu RY, et al. Interferon-driven CAF reprogramming augments immunogenic response to neoadjuvant radiotherapy in colorectal cancer [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(8): 102251.
- [85] Lamplugh ZL, Wellhausen N, June CH, et al. Microenvironmental regulation of solid tumour resistance to CAR T cell therapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2026, 26(3): 230–248.
- [86] Tian H, Li WX, Wang GH, et al. Metal-phenolic nanomaterial with organelle-level precision primes antitumor immunity via mtDNA-dependent cGAS-STING activation [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2024, 63(50): e202411498.

(编辑 黄子芸)