

## 肿瘤免疫治疗相关炎性副反应及其治疗策略综述

陈东亚<sup>1</sup>, 陈昭光<sup>1</sup>, 杨凡<sup>2</sup>, 千年松<sup>3</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院海南医院肿瘤内科, 海南三亚 572013; <sup>2</sup>解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科, 北京 100071; <sup>3</sup>解放军总医院第八医学中心呼吸学部肿瘤内科, 北京 100089

**摘要:**近年来, 免疫治疗已经在临床得到了广泛应用, 在不同瘤种治疗中都取得了显著效果。然而, 我们也不应忽略免疫治疗作为双刃剑, 亦能诱导各种炎性副反应, 不仅减弱了免疫治疗疗效, 导致免疫治疗的中止, 也限制了免疫治疗与传统放疗联合的开展。基于炎症在肿瘤发生、发展和治疗所有阶段的重要作用, 炎症靶向治疗联合免疫治疗将不仅能减轻免疫治疗炎性副反应, 且有可能提高新一代免疫疗法的疗效, 为长期、多层次的肿瘤治疗提供新的可能性。本文主要介绍免疫治疗相关炎性副反应和相应机制的研究进展, 探讨减轻炎性副反应的最新抗炎策略, 从而为规避免疫治疗缺陷, 最大程度发挥免疫治疗作用提供依据。

**关键词:** 免疫治疗; 炎症毒性; 免疫检查点抑制剂; 嵌合抗原受体 T 细胞; 细胞因子释放综合征

**中图分类号:** R730.51

**文献标志码:** A

**文章编号:** 2095-5227(2023)03-0300-07

**DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.03.016

**引用本文:** 陈东亚, 陈昭光, 杨凡, 等. 肿瘤免疫治疗相关炎性副反应及其治疗策略综述 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (3): 300-306.

### Review on inflammatory side effects of tumor immunotherapy and their therapeutic strategies

CHEN Dongya<sup>1</sup>, CHEN Zhaoguang<sup>1</sup>, YANG Fan<sup>2</sup>, QIAN Niansong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan Province, China; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China; <sup>3</sup>Department of Oncology, the Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100089, China

Corresponding author: QIAN Niansong. Email: 18701317301@qq.com

**Abstract:** Immunotherapy has been widely used in clinical practice, and it has achieved remarkable effect on the treatment of tumors in different organs. However, as a double-edged sword, immunotherapy induces various inflammatory side effects, which not only weakens the efficacy of immunotherapy, leads to the suspension of immunotherapy, but also limits the development of immunotherapy and the combination of traditional radiotherapy and chemotherapy. Therefore, based on the important role of inflammation in all stages of tumor genesis, development and treatment, targeted inflammatory therapy combined with immunotherapy will reduce inflammatory side effects of immunotherapy, and improve the efficacy of a new generation of immunotherapy, providing new possibilities for long-term, multi-level tumor treatments. In this article, we will introduce several major immunotherapy-related inflammatory side effects and the corresponding mechanisms to explore the latest anti-inflammatory strategies for reducing inflammatory side effects, so as to avoid immunotherapy defects and ultimately maximize the role of immunotherapy.

**Keywords:** immunotherapy; immune toxicity; immune checkpoint inhibitor; chimeric antigen receptor T cell; cytokine release syndrome

**Cited as:** Chen DY, Chen ZHG, Yang F, et al. Review on inflammatory side effects of tumor immunotherapy and their therapeutic strategies [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (3): 300-306.

免疫治疗是一种广谱抗肿瘤治疗方法, 主要通过动态调节人体自身免疫系统, 从多个目标和方向攻击肿瘤细胞, 安全性和有效性较传统的化疗和放疗更高<sup>[1]</sup>。过去 10 年, 免疫治疗已经产生

了巨大的临床效益, 改变了传统的抗肿瘤治疗模式, 但同时免疫治疗也存在免疫耐受、免疫治疗相关炎性副反应等相关生物学隐患<sup>[2]</sup>。免疫治疗相关炎性副反应主要是指免疫治疗在杀伤肿瘤的同时, 过度激活免疫系统, 导致炎症细胞增殖, 引发炎症级联反应, 对机体造成毒性损伤<sup>[3-4]</sup>。炎性副反应可以影响身体的任何器官系统, 使得免疫疗法在治疗的同时, 对机体也造成损伤, 降低了免疫治疗的效果, 这也是目前免疫治疗被迫中止的最主要原因之一<sup>[5]</sup>。本文旨在探讨几种主要免疫

收稿日期: 2022-07-04

基金项目: 后保部卫生局军队医学科技青年培育计划 (2019NPY112); 海南省重点研发项目 (ZDYF2023SHFZ117)

作者简介: 陈东亚, 男, 学士, 医师。研究方向: 肿瘤免疫治疗。Email: 1824108426@qq.com

通信作者: 千年松, 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 第八医学中心呼吸学部肿瘤科主任。Email: 18701317301@qq.com

治疗炎性副反应的相关机制,以及相应的抗炎策略,以期为打破免疫治疗困局、探索新的抗肿瘤联合治疗策略提供思路。

## 1 肿瘤免疫治疗的炎性副反应

众所周知,目前相对广泛且有效的免疫治疗方法主要是单克隆抗体疗法、免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 疗法、嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞免疫疗法以及溶瘤病毒和肿瘤疫苗免疫疗法。其中 ICI 包括程序性死亡蛋白-1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 或其配体 PD-L1 疗法,以及细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 免疫疗法<sup>[1]</sup>。临床研究显示,不管是单独应用还是联合应用,免疫治疗的炎性副反应均在不同器官中各有体现,有些虽然罕见,但致死性很强,如细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、神经毒性、暴发性心肌炎等<sup>[4]</sup>。以下,我们将主要讨论 CAR-T 和 ICI 治疗的炎性副反应,关于单克隆抗体的炎性副反应及相应治疗在各指南中已有明确阐述,而溶瘤病毒和肿瘤疫苗的炎性副反应目前研究报道很少,本文暂不讨论。

### 1.1 CAR-T 免疫治疗的炎性副反应

**1.1.1 细胞因子释放综合征** CRS 是一种与 CAR-T 治疗引起的 T 细胞激活扩增和炎症因子显著升高密切相关的过度免疫激活导致的临床综合征<sup>[6]</sup>。FDA 批准的两种 CD19 CAR-T 细胞治疗产品,CRS 发生率为 74%~94%,3 级或更高级别不良反应发生率为 13%~49%<sup>[3]</sup>。CRS 最初表现为发热,可进展为休克、缺氧和重要器官功能受损,甚至导致死亡;器官功能障碍可继发于休克和缺氧,也可由细胞因子释放直接作用引起<sup>[7]</sup>。CRS 的严重程度与炎症因子和炎症因子受体的水平密切相关<sup>[7]</sup>。CRS 的特征是各种炎性细胞,如 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞过度分泌炎症因子,包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-5、IL-1、IL-10、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF),其中 IL-6 的作用尤为显著,它是发生炎症毒性的关键因子<sup>[6]</sup>。CRS 还通过与内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞等相互作用,进一步导致细胞因子分泌增加,从而加重各种症状,诱导不同程度的器官损伤<sup>[8]</sup>。同时, CAR-T 细胞的激活也促进了内皮细胞的活化,产生血管

生成素-2,进一步加剧内皮细胞活化和通透性增加,最终造成毛细血管渗漏、血流动力学不稳定和弥散性血管内凝血<sup>[9-10]</sup>。另外, CAR-T 细胞攻击肿瘤细胞后,会引发细胞焦亡,作为一种炎性细胞死亡模式,它通过介导促炎介质的释放,激活巨噬细胞,导致大量细胞因子尤其是 IL-6 的释放<sup>[11-12]</sup>。活化 T 细胞是目前所有癌症免疫治疗的主要效应细胞, T 细胞的活化和快速增殖在有效介导抗肿瘤免疫的同时,会引发细胞因子过度级联释放,产生严重的炎症毒性,这其实是一种过度免疫应答,是炎症因子与炎症细胞间的正反馈循环严重失控所导致的<sup>[11]</sup>。确定参与主要炎性副反应的炎症细胞和分子通路对于阻断免疫治疗的炎症毒性非常重要,通过了解这些机制特性,我们可以开发与免疫治疗联合使用的抗炎疗法,阻断其炎症毒性,同时保存甚至增强对抗肿瘤的反应。

**1.1.2 神经毒性** 神经毒性是 CAR-T 细胞治疗的第二大致命不良反应。FDA 批准的两种 CD19 CAR-T 细胞产品在临床应用中使用 72%~87% 患者出现神经毒性,18%~31% 患者出现 3 级或更高级别的神经毒性<sup>[3,13]</sup>。其临床表现包括头痛、意识混乱、语言障碍、癫痫和脑水肿等<sup>[3]</sup>。神经毒性的严重程度与 CRS 的严重程度相关,且神经毒性往往迟于 CRS 发作,这表明与 CD19 CAR-T 细胞活化诱导的 CRS 相关的全身炎症反应可能最终会诱发神经毒性<sup>[13]</sup>。高血清水平的 IL-1 $\alpha$ 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-10、IP-10、IL-15、IFN- $\gamma$ 、IL2-R $\alpha$ 、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、颗粒酶 B 和铁蛋白往往与高级别的神经毒性有关<sup>[13-14]</sup>。研究表明,在出现严重 CRS 和神经毒性的成年患者中,神经毒性患者的血管性血友病因子和血管生成素-2 水平更高,这证明了神经血管内皮显著活化<sup>[13]</sup>。而内皮激活后可能破坏血-脑脊液屏障,从而使炎症细胞和炎症介质进入中枢神经系统,产生毒性反应<sup>[14-15]</sup>。此外,神经胶质细胞与炎症因子 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  能够诱导 IL-6 和 VEGF 分泌增加,进一步激活内皮细胞,最终造成血-脑脊液屏障通透性增加<sup>[16]</sup>。研究者对几例伴有致命神经毒性的成年肿瘤死亡病例的尸检中发现了大脑血-脑脊液屏障破坏和内皮功能障碍的证据<sup>[13,16]</sup>。对急性神经毒性期间患者脑脊液的评估也显示 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TNFR p55、IL-6、IL-8、IL-10、MCP-1、IP10 等细胞因子水平升高<sup>[15,17]</sup>,且高于血清浓度,表明血-脑脊液屏障

已遭到严重破坏。但有研究发现不靶向 CD19 抗原的 CAR-T 细胞治疗虽然也会发生神经毒性,但发生率似乎更低<sup>[13]</sup>。最近一项研究表明,神经毒性可能不仅由细胞因子介导,CD19 CAR-T 细胞对中枢神经系统细胞本身的靶向作用也参与其中<sup>[18]</sup>。CD19 原本被认为具有 B 细胞限制性表达模式,但研究显示神经血管周围细胞中 CD19 mRNA 对血-脑脊液屏障的完整性也至关重要<sup>[18]</sup>。因此,如何优化 CD19 CAR-T 细胞的结构,避免识别肿瘤抗原以外的正常抗原,从而减轻免疫治疗的神经毒性,可能是未来抗炎策略之一。

**1.2 免疫检查点抑制剂的炎性副反应** 免疫检查点抑制剂主要通过阻断共抑制信号通路,激活抗肿瘤免疫应答,促进免疫介导的肿瘤细胞清除,但与免疫检查点抑制剂临床获益相伴而来的是广泛的炎症毒性,几乎所有器官系统的相关炎性副反应都有报道<sup>[19]</sup>。最常影响的是人体屏障组织,如皮肤、胃肠道、肝和呼吸道上皮,这与 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 在这些屏障中的基本免疫调节作用一致,其中 CTLA-4 在肠道中作用特别关键<sup>[3]</sup>。皮肤炎症毒性是 ICI 治疗中最常见和最早出现的炎性副反应,PD-1 抑制剂的中位发病时间为 5 周,CTLA-4 的中位发病时间为 3~4 周,且使用 CTLA-4 抑制剂相比 PD-1 抑制剂更容易出现皮肤炎症毒性<sup>[20-21]</sup>。皮肤炎症毒性的常见表现为皮疹、瘙痒、水疱、白癜风等,其中白癜风常见于抗 PD-1 治疗的黑色素瘤患者中,派姆单抗和纳武利尤单抗治疗的患者白癜风的总发病率分别为 8.3% 和 7.5%<sup>[22]</sup>。皮肤炎症毒性大多程度很轻,不需要停药,但一旦发生大疱性皮炎或中毒性表皮坏死松解症,则需要及时停药,并使用糖皮质激素冲击治疗<sup>[23]</sup>。结肠炎是第二常见的炎性副反应,且在接受抗 CTLA-4 的患者中更为多见,为 CTLA-4 抑制剂单药或联合用药最常见死亡原因<sup>[19]</sup>。结肠炎除了排便次数或习惯改变外还有腹痛、便血等表现。部分结肠炎进展严重,会发生出血、穿孔甚至死亡。免疫性肺炎也是 ICI 治疗的严重炎性副反应,在接受纳武利尤单抗和派姆单抗治疗的非小细胞肺癌患者中,有 5%~7% 的患者报告了 3 级或以上的肺炎<sup>[24]</sup>,其胸片和肺 CT 常表现为不同程度浸润影,临床表现为咳嗽、咳痰、胸痛等,容易快速进展为重症肺炎,出现呼吸衰竭,一旦发现应立即停药并给予呼吸支持。内分泌器官的炎症毒性往往会导致不可逆器官功能损害,如垂体炎、甲亢、糖尿病等,需要持续激素

替代治疗,严重影响患者生活质量<sup>[25]</sup>。同样,涉及关节的毒性可在免疫治疗停止后长期存在,导致关节疼痛、活动能力下降,需要持续治疗<sup>[26]</sup>。一项包含 613 例致命 ICI 毒性事件的 Meta 分析显示,PD-1 靶向的毒性事件发生率为 0.36%,PD-L1 靶向的发生率为 0.38%,CTLA-4 靶向抗体的发生率为 1.08%,PD-1/PD-L1 抑制剂联合 CTLA-4 抑制剂的发生率 1.23%<sup>[19,27]</sup>。尽管 ICI 治疗有些炎性副反应临床上罕见,如心脏毒性和神经毒性,但致死性很强,一旦发生就需要立即中止免疫治疗,并使用大剂量糖皮质激素冲击<sup>[19]</sup>。研究发现,ICI 相关心肌炎发生率为 1%~2%,中位发病时间为 1~3 个月,大部分病例出现在用药 1~3 个周期,而且两种 ICI 联用是心肌炎发病的公认高危因素<sup>[28-29]</sup>。一项回顾性研究发现,与单独使用纳武利尤单抗相比,纳武利尤单抗联合伊匹木单抗治疗的患者发生 ICI 相关心肌炎的风险增加了 4.47 倍,且更为严重<sup>[30]</sup>。ICI 相关心肌炎的临床表现各异,从非特异性不适主诉到严重的临床症状,如室性心律失常、心源性休克、急性心衰甚至死亡。依据严重程度又可分为亚临床心肌炎、非暴发性心肌炎和暴发性心肌炎,暴发性心肌炎是指临床表现为血流动力学不稳定或电活动不稳定的心肌炎。由于 ICI 相关心肌炎进展快,致死率高,临床可疑患者应尽早停用 ICI,并尽早开始使用大剂量糖皮质激素<sup>[28]</sup>。目前 ICI 最危险的毒性反应之一是类似重症肌无力的神经肌肉炎症综合征,研究表明这些患者体内均检测到抗乙酰胆碱受体抗体,提示可能与经典重症肌无力有潜在联系<sup>[31]</sup>。如何预防及尽早诊断免疫治疗后的神经肌肉炎症综合征,需要重点关注,但目前相关治疗方案研究尚未见有报道。

ICI 所导致器官损伤的机制目前不完全清,最新研究显示,可能与杀伤性 T 细胞的活化、共同抗原交叉提呈、自身免疫抗体的增多和多种促炎细胞因子的表达有关<sup>[31-32]</sup>。而且,免疫检查点抑制剂引发的炎性副反应往往有多种复杂的炎症细胞、炎症因子和多条炎症通路参与。在一项对 CTLA-4 抑制剂或 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1 阻断治疗后发生结肠炎患者的结肠活检详细免疫分析中,发现活检组织中存在大量增殖的细胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 细胞,但对照组患者没有<sup>[33]</sup>,说明包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞在内的炎症细胞的显著活化和增殖在 ICI 相关结肠炎发挥重要作用。CTLA-4 通路因其在 T 细胞反应的早期阶段发挥作用,激活中央淋



巴组织细胞,而且影响调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的功能,所以接受CTLA-4抑制剂相比PD-1或PD-L1抑制剂炎性副反应发生率更高,毒性更强。主要是因为Tregs表达CTLA-4的水平高于其他细胞,抑制CTLA-4会直接导致Treg表达功能的缺失,并导致严重的炎性副反应<sup>[34]</sup>。ICI相关心肌炎和皮肤炎症毒性则主要是因为共同抗原的交叉提呈,在ICI治疗的黑色素瘤患者中,肿瘤和白癜风皮肤组织中具有相同克隆的CD8<sup>+</sup>T细胞浸润,并且黑色素瘤细胞和正常黑素细胞存在共有的抗黑色素瘤相关抗原的循环抗体(MART-1、gp100和酪氨酸失活蛋白1/2),提示自身抗原与攻击黑色素瘤细胞的T细胞克隆之间具有交叉反应性<sup>[35]</sup>。除此之外,有研究发现感染是检查点抑制剂毒性的一个可能的触发因素<sup>[36]</sup>。如乙型肝炎病毒肝炎合并肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂的肝毒性要比正常人高,提示慢性乙肝感染引起的炎症反应可能是加重免疫检查点抑制剂毒性的一个因素<sup>[36]</sup>。了解导致免疫检查点抑制剂的炎性副反应机制,将为我们提供更有针对性的治疗策略和方法,具有重要的临床意义。

## 2 肿瘤免疫治疗炎性副反应的抗炎策略

炎症与肿瘤密不可分,贯穿肿瘤发生、发展的生物学过程始末<sup>[37]</sup>。由于近年分子生物学的进步和转基因小鼠模型的发展,炎症分子和炎症细胞在肿瘤发生发展过程中的作用逐渐被认识,各种类型免疫细胞的具体功能和多种复杂信号通路网络的神秘面纱渐渐被我们揭开<sup>[38]</sup>。从抗肿瘤免疫治疗的角度来看,调节炎症因子的作用,重塑肿瘤微环境,是一种非常有吸引力的抗肿瘤治疗策略<sup>[39]</sup>。但抗炎药物在减轻免疫治疗炎性副反应中同样有着举足轻重的作用。目前,如何减轻免疫治疗炎性副反应,从而打破免疫治疗困境,已经成为当下研究最热门的话题之一<sup>[39]</sup>。所以,我们推测未来联合免疫治疗和抗炎治疗可能会发展成为新趋势,以规避与当前免疫治疗方式相关的障碍,最终增强肿瘤免疫治疗的效果。以下我们就简要介绍几种抗炎策略,肿瘤免疫治疗的未来及其效用或将取决于医师对炎症、肿瘤、免疫三者相互作用的理解和调控它们的能力。

**2.1 非特异性药物抗炎** 免疫治疗引起的炎性副反应由于个体差异在不同人群中表现不同,且程度轻重也有差异<sup>[40]</sup>。临床上处理炎性副反应应按照其事件分级原则来进行处理,根据炎性副反应的严重程度。对于症状较轻者,主要施以维持治

疗,使用非甾体类抗炎药退热抗炎即可,无需暂停免疫治疗<sup>[40-41]</sup>;对于严重免疫治疗不良反应,如CRS、神经毒性等,应尽早静脉应用大剂量糖皮质激素<sup>[41]</sup>。同时,如果激素的使用时间需要延长,可以预防性使用抗生素,以防止真菌等机会性感染。为了避免出现反跳现象,激素减量也要缓慢。目前已有研究显示,糖皮质激素治疗CRS和神经毒性反应非常有效<sup>[42]</sup>。可能是由于高剂量糖皮质激素不仅具有广泛的抗炎作用,且能渗透到中枢神经系统,可直接用于治疗神经毒性<sup>[13]</sup>。然而,糖皮质激素也能抑制T细胞功能,可能损害CAR-T细胞的持久性和抗肿瘤活性<sup>[3]</sup>。为了避免高剂量糖皮质激素长期使用,其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤已开始被推荐用于治疗糖皮质激素耐药的炎性副反应<sup>[43]</sup>。有研究发现,对糖皮质激素耐药的免疫相关炎性副反应中,使用环磷酰胺和霉酚酸酯治疗肺炎是有效的,氨甲蝶呤和羟氯喹可用于治疗关节炎<sup>[41]</sup>。另外,对于严重心肌炎、中毒性表皮坏死松解症、大疱性皮炎、肌炎、神经毒性和重症肺炎,应考虑静脉注射免疫球蛋白<sup>[43]</sup>。目前针对免疫治疗不同炎性副反应,糖皮质激素的使用时机、使用剂量和治疗时间在NCCN指南中都有推荐,但是否在免疫治疗启用的同时就联用糖皮质激素,预防CRS及各器官特异性炎性副反应,目前无定论。

**2.2 靶向炎症因子** 细胞因子的过度分泌和失调是免疫治疗炎性副反应的核心。急性炎症相关细胞因子IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 在许多自身免疫性疾病中都发挥重要作用,成为治疗免疫治疗炎性副反应的诱人靶点<sup>[3]</sup>。如以IL-6为炎症因子靶点的治疗就是改善CRS症状的有效方法<sup>[44]</sup>。IL-6是一种具有多种生物学功能的细胞因子,同时具有促炎和抗炎作用。在许多患者中,阻断IL-6可导致细胞因子全面下调,大多数发热等症状逆转<sup>[44-45]</sup>。托珠单抗就是一种抗IL-6受体拮抗剂,通过有效阻断CRS,阻止患者由轻症向重症和危重症转变,最终降低患者病死率<sup>[46]</sup>。使用托珠单抗治疗CRS最初是由费城儿童医院和宾夕法尼亚大学的医师提出,并于2017年获得FDA批准,用于治疗2岁及以上患者CAR-T相关CRS<sup>[47]</sup>。除CAR-T诱导的CRS外,在接受ICI的患者中,托珠单抗对于糖皮质激素耐药的炎性副反应也是有效的<sup>[48]</sup>。然而令人遗憾的是,托珠单抗靶向IL-6虽然在CRS治疗中是有效的,但在减轻神经毒性症状时疗效不佳,所以目前FDA还没有批准其用于治疗

神经毒性<sup>[49]</sup>。部分原因可能是托珠单抗无法通过血-脑脊液屏障。而糖皮质激素能通过血-脑脊液屏障部分减轻免疫治疗神经毒性<sup>[13]</sup>，托珠单抗联合糖皮质激素可能是未来改善免疫治疗神经毒性的策略之一。

TNF是另一种多效细胞因子，通过激活T细胞、单核细胞、巨噬细胞等其他免疫细胞来介导炎症反应<sup>[50]</sup>。在一项大鼠模型的动物实验中，TNF抑制剂预处理降低了循环中的IL-6水平和部分IL-1水平，但未影响免疫治疗抗肿瘤疗效<sup>[51]</sup>。根据目前几项回顾性研究和癌症免疫治疗试验，在糖皮质激素难治性患者中，阻断TNF- $\alpha$ 对CTLA-4或PD-1/PD-L1抑制剂诱导的结肠炎非常有效<sup>[3,52]</sup>。英夫利昔单抗就是一种以TNF- $\alpha$ 为靶点的单克隆抗体，目前已成为治疗包括免疫相关结肠炎和免疫相关心肌炎在内的多种炎性副反应的替代治疗药物。但因为其具有肝毒性，英夫利昔单抗暂不应用于免疫相关肝炎治疗<sup>[53-54]</sup>。

与TNF和IL-6相比，IL-1也是一个重要的治疗炎性副反应的靶点<sup>[55]</sup>。首先，IL-1可诱导组织产生如IL-6等下游促炎细胞因子，以及一系列促进炎症细胞成熟和募集的趋化因子<sup>[55]</sup>。其次，IL-1也可激活前列腺素E2等炎性介质，诱导产生急性期蛋白，促进组织水肿，并向丘脑发出信号诱导发热，以及向垂体和肾上腺发出信号，直接或间接地影响循环系统<sup>[56-57]</sup>。因此，IL-1在CRS的病理生理学中是一个理想的靶点<sup>[58]</sup>。在一个人源化的异种移植模型中，用IL-1R拮抗剂Anakinra阻断IL-1诱导的信号转导，可以保护小鼠减轻体质量和发热，并防止CRS相关死亡<sup>[59]</sup>。另有研究发现，在白血病HuSGM3小鼠模型中，输注CAR-T细胞进行治疗的同时，分别给予托珠单抗或IL-1拮抗剂阿那白滞素，发现两种药物都不会干扰体内CAR-T细胞扩增，并且两者均能有效预防CAR-T细胞引起的CRS<sup>[59-60]</sup>。Theodoros Giavridis团队还设计了一种能分泌IL-1拮抗剂的新型CRT-T细胞，发现它不仅降低了CRS的发生率和病死率，同时保留了CRT-T细胞的抗肿瘤功能，这为优化CAR-T细胞结构提供了依据<sup>[60]</sup>。但这些研究还在动物实验阶段，临床试验还未见相关数据。

此外，除了非特异性药物糖皮质激素及常见的炎症因子抑制剂，其他广谱细胞因子抑制剂如阻断JAK1和JAK2(细胞因子受体信号转导所需的激酶)的鲁索替尼，或只阻断JAK1的伊布替尼，

均有望能减弱促炎细胞因子如IL-6和IFN- $\gamma$ 的作用<sup>[61]</sup>。事实上，在CAR-T细胞相关炎症毒性的动物模型中，鲁索替尼和伊布替尼都降低了炎性副反应和细胞因子的分泌<sup>[62]</sup>。另外，JAK抑制剂如达沙替尼也可以抑制CAR-T细胞的功能，进而有效抑制多种炎症毒性因子的分泌，并且中等剂量能降低CRS的病死率<sup>[62]</sup>。上海中山医院刘天舒教授团队使用托法替尼治疗11例糖皮质激素耐药的ICI相关心肌炎患者，7例康复，2例死于心脏症状进展，2例死于感染<sup>[63]</sup>。刘云等<sup>[11]</sup>也报道过2例ICI诱发的心肌炎患者在接受托法替尼治疗后康复并出院，说明托法替尼有望为治疗ICI相关心肌炎提供新的选择。

### 3 结语和展望

炎症、肿瘤、免疫作为“金三角”，一直是生物医学界研究的热点，三者之间的相互关系虽然已经得到了广泛的接受和认可，但许多炎症分子和炎症细胞机制介导的关系仍没有理清，所以抗炎治疗也存在一定临床风险<sup>[64]</sup>。使用单一免疫调节因子的单克隆抗体抗炎，可能会诱导肿瘤进化，甚至加速肿瘤进展，同时糖皮质激素大量长期应用也会引发各种激素不良反应，可能诱发真菌细菌感染，激素耐药临床上同样也屡见不鲜<sup>[65-66]</sup>。内源性因素如患者的年龄和微生物群，对炎症反应程度和抗炎治疗效果的影响仍有待确定。

本文回顾了几种肿瘤免疫治疗相关炎性副反应，简要介绍了几种抗炎靶向治疗策略及临床药物应用进展，讨论了抗炎治疗联合免疫治疗的可行性和必要性，为进一步实现肿瘤精准治疗和个性化治疗提供依据。从根本上说，这些炎性副反应强调了调节保护性免疫反应的促炎和抗炎途径复杂平衡的重要性。所以我们推测，选择性靶向免疫治疗诱导的炎症不仅可能会增强肿瘤对免疫治疗的反应，同时免疫治疗联合抗炎治疗也能大大减轻免疫治疗的炎性副反应，最终改善肿瘤免疫治疗结果。炎症靶向治疗联合免疫治疗可能是未来提高肿瘤免疫治疗疗效的重要途径。但目前免疫治疗炎性副反应的具体机制未完全清楚，许多炎症信号通路还不明了，如何寻找特异性抗炎靶点，诱导有利于肿瘤治疗的炎症，消除对机体不利的炎症，从而维持炎症的平衡，最终达到抗肿瘤治疗的目的，是当前抗炎靶向治疗最大的挑战。相信未来我们对免疫治疗炎性副反应的相关炎症通路及病理生理学机制的进一步研究，将有助于我们开发更有效的抗炎靶向治疗策略，弥补

免疫治疗的缺陷, 改善联合治疗的效果, 最终推动肿瘤免疫治疗进入新的时代。

**作者贡献** 千年松: 总体构思; 陈东亚、陈昭光: 写作, 撰写初稿; 千年松、陈东亚、杨凡: 写作, 审读, 修订。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342 (6165): 1432-1433.
- Hou JJ, Greten TF, Xia Q. Immunosuppressive cell death in cancer [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (6): 401.
- Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, et al. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2021, 184 (6): 1575-1588.
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70 (2): 86-104.
- Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22 (2): 85-96.
- Olsen TA, Zhuang TZ, Caulfield S, et al. Advances in knowledge and management of immune-related adverse events in cancer immunotherapy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 779915.
- Van De Vyver AJ, Marrer-Berger E, Wang K, et al. Cytokine release syndrome by T-cell-redirecting therapies: can we predict and modulate patient risk? [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (22): 6083-6094.
- Chou CK, Turtle CJ. Insight into mechanisms associated with cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 CAR-T cell immunotherapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (Suppl 2): 780-784.
- Hong F, Shi M, Cao J, et al. Predictive role of endothelial cell activation in cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukaemia [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (24): 11063-11074.
- Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6 (6): 664-679.
- Liu YY, Fang YL, Chen XF, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5 (43): eaax7969.
- Loveless R, Bloomquist R, Teng Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 264.
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies [J]. *CNS Drugs*, 2018, 32 (12): 1091-1101.
- Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy [J]. *Blood*, 2017, 130 (21): 2295-2306.
- Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity II: adoptive cellular therapies, kinase inhibitors, monoclonal antibodies, and oncolytic viruses [J]. *J Med Toxicol*, 2022, 18 (1): 43-55.
- Torre M, Solomon IH, Sutherland CL, et al. Neuropathology of a case with fatal CAR T-cell-associated cerebral edema [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018, 77 (10): 877-882.
- Gust J, Finney OC, Li D, et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86 (1): 42-54.
- Parker KR, Migliorini D, Perkey E, et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies [J]. *Cell*, 2020, 183 (1): 126-142.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): 1721-1728.
- Bhardwaj M, Chiu MN, Pilkhwah Sah S. Adverse cutaneous toxicities by PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: pathogenesis, treatment, and surveillance [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2022, 41 (1): 73-90.
- Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19 (3): 345-361.
- Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 12-25.
- Chen CH, Yu HS, Yu S. Cutaneous adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review article [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (4): 2871-2886.
- 张砾, 邵佳康, 闫文姬, 等. PD-L1抑制剂治疗小细胞肺癌的有效性和安全性分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (5): 524-530.
- de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Horm Metab*, 2019, 51 (3): 145-156.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69 (11): 1751-1763.
- Chen C, Wu B, Zhang CY, et al. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107498.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (16): 1755-1764.
- Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10124): 933.
- Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (18): 1749-1755.
- Park BC, Stone CA Jr, Dewan AK, et al. Hypersensitivity reactions and immune-related adverse events to immune checkpoint inhibitors: approaches, mechanisms, and models [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42 (2): 285-305.
- Sun GS, Liu HY, Shi XS, et al. Treatment of patients with cancer using PD-1/PD-L1 antibodies: adverse effects and management strategies (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60 (6): 74.
- Luoma AM, Suo SB, Williams HL, et al. Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy [J]. *Cell*, 2020, 182 (3): 655-671.
- Wing K, Onishi Y, Prieto-Martín P, et al. CTLA-4 control over



- Foxp3 + regulatory T cell function [J]. *Science*, 2008, 322 (5899): 271-275.
- 35 Hua C, Boussemaert L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152 (1): 45-51.
- 36 Dougan M, Wang YH, Rubio-Tapia A, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160 (4): 1384-1393.
- 37 Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences [J]. *Immunity*, 2019, 51 (1): 27-41.
- 38 Hou JJ, Karin M, Sun BC. Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18 (5): 261-279.
- 39 Shalapur S, Karin M. Pas de deux: control of anti-tumor immunity by cancer-associated inflammation [J]. *Immunity*, 2019, 51 (1): 15-26.
- 40 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17 (3): 255-289.
- 41 Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, 112 (1): 90-92.
- 42 Chou CK, Turtle CJ. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20 (6): 653-664.
- 43 Okiyama N, Tanaka R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors [J]. *Allergol Int*, 2022, 71 (2): 169-178.
- 44 Maude SL, Barrett D, Teachey DT, et al. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies [J]. *Cancer J*, 2014, 20 (2): 119-122.
- 45 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (26): 2531-2544.
- 46 Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15 (8): 813-822.
- 47 Le RQ, Li L, Yuan WS, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome [J]. *Oncologist*, 2018, 23 (8): 943-947.
- 48 Stroud CR, Hegde A, Cherry C, et al. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25 (3): 551-557.
- 49 Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin [J]. *Nature*, 1984, 312 (5996): 724-729.
- 50 Holtzman NG, Badros A, Kocoglu M, et al. Tocilizumab is effective therapy for cytokine release syndrome after haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (3): S324.
- 51 Li J, Piskol R, Ybarra R, et al. CD3 bispecific antibody-induced cytokine release is dispensable for cytotoxic T cell activity [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (508): eaax8861.
- 52 Mooradian MJ, Wang DY, Coromilas A, et al. Mucosal inflammation predicts response to systemic steroids in immune checkpoint inhibitor colitis [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8 (1): e000451.
- 53 Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (3): 230-241.
- 54 Björnsson HK, Gudbjörnsson B, Björnsson ES. Infliximab-induced liver injury: clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (1): 86-92.
- 55 Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases [J]. *Blood*, 2011, 117 (14): 3720-3732.
- 56 Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future [J]. *Immunity*, 2013, 39 (6): 1003-1018.
- 57 Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281 (1): 8-27.
- 58 Gallenga CE, Pandolfi F, Caraffa AL, et al. Interleukin-1 family cytokines and mast cells: activation and inhibition [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33 (1): 1-6.
- 59 Norelli M, Camisa B, Barbiera G, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (6): 739-748.
- 60 Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 24 (6): 731-738.
- 61 Huarte E, O'Connor RS, Peel MT, et al. Itacitinib (INCB039110), a JAK1 inhibitor, reduces cytokines associated with cytokine release syndrome induced by CAR T-cell therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (23): 6299-6309.
- 62 Mestermann K, Giavridis T, Weber J, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (499): eaau5907.
- 63 Wang C, Lin JY, Wang Y, et al. Case series of steroid-resistant immune checkpoint inhibitor associated myocarditis: a comparative analysis of corticosteroid and tofacitinib treatment [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 770631.
- 64 Ritter B, Greten FR. Modulating inflammation for cancer therapy [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (6): 1234-1243.
- 65 Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls [J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22 (4): 39.
- 66 Zhao HK, Wu L, Yan GF, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 263.