

免疫通路调控 对宫颈癌肿瘤微环境影响的研究进展

邓清华¹ 方醒艺² 陈祝明³ 邹琳^{2▲}

1. 广东医科大学附属第二医院妇科, 广东湛江 524003; 2. 广东医科大学附属第一医院生殖医学中心, 广东湛江 524003; 3. 暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院, 广东广州 510632

[摘要] 宫颈癌作为威胁全球女性健康的主要疾病之一, 其治疗手段的进步一直备受医学界关注。尽管放疗、化疗及手术等常规疗法广泛应用于临床, 但在晚期或复发转移患者中疗效有限且副作用明显。因此, 探索新的治疗策略至关重要。近年来, 免疫治疗在宫颈癌治疗中的潜力逐渐显现, 特别是通过调控免疫通路以增强患者自身免疫反应, 为宫颈癌治疗带来了新的希望。本文旨在深入剖析宫颈癌的免疫逃逸机制, 探讨如何通过调控免疫通路影响肿瘤微环境, 以期提供更为精准和个性化的免疫治疗策略, 进而改善患者的生存质量。

[关键词] 宫颈癌; 免疫通路调控; 肿瘤微环境; 免疫治疗

[中图分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2097-115X (2025) 04-0022-05

DOI:10.3969/j.issn.2097-115X.2025.04.002

Research progress on the impact of immune pathway regulation on the tumor microenvironment of cervical cancer

DENG Qinghua¹ FANG Xingyi² CHEN Zhuming³ ZOU Lin^{2▲}

1. Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Province, Zhanjiang 524003, China; 2. Reproductive Medical Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Province, Zhanjiang 524003, China; 3. Guangdong-HongKong-Macau Institute of CNS Regeneration (GHMICR), Jinan University, Guangdong Province, Guangzhou 510632, China

[Abstract] As one of the major diseases threatening women's health worldwide, advances in the treatment of cervical cancer have been of great interest to the medical community. Although conventional therapies such as radiotherapy, chemotherapy, and surgery are widely used in clinical practice, they have limited efficacy and significant side effects in patients with advanced disease or recurrent metastases. Therefore, it is crucial to explore new therapeutic strategies. In recent years, the potential of immunotherapy in the treatment of cervical cancer has gradually emerged, especially through the modulation of immune pathways in order to enhance the patient's autoimmune response, which has brought new hope for the treatment of cervical cancer. The aim of this paper is to deeply analyze the immune escape mechanism of cervical cancer and explore how to influence the tumor microenvironment by modulating the immune pathway, with a view to providing more precise and personalized immunotherapy strategies, thus improving the life quality of patients.

[Key words] Cervical cancer; Immune pathway regulation; Tumor microenvironment; Immunotherapy

▲通讯作者

宫颈癌作为全球女性第四大常见癌症死亡原因,2020 年全球估计有 604 000 例病例并导致 342 000 例死亡,在低收入和中等收入国家其影响尤为明显,发病率和死亡率均高居第二位^[1]。尽管癌症预防和治疗手段有所进步,但宫颈癌仍对这些地区的妇女构成严重威胁,提示资源有限地区面临着医疗服务中存在不平等问题^[2]。宫颈癌不同疾病分期治疗策略也不同,I 期宫颈癌主要采取子宫切除术,年轻女性若保留生育力可选择宫颈广泛切除术,术后辅助治疗包括盆腔放射和近距离放射治疗,高危情况下可结合化疗与放疗^[3-4]。II 期宫颈癌治疗通常结合手术和放射治疗,并根据风险因素可能建议辅助放射治疗,包括或不包括化疗^[5]。III 期(局部晚期)通常采用顺铂为基础的化疗与放射治疗结合,并可辅以手术。新兴免疫治疗如 Pembrolizumab 对部分复发或晚期患者有效^[5]。IVA 期(晚期)治疗以症状管理和生活质量提升为主,顺铂化疗仍是主要手段,并在控制症状和姑息治疗方面发挥至关重要作用^[5-6]。

尽管癌症治疗领域取得了明显进步,但局部晚期、复发性或转移性宫颈癌患者的预后效果仍不理想。随着对肿瘤免疫学的深入理解,特别是肿瘤对宿主免疫反应的抵抗和回避机制的认识,免疫治疗在癌症治疗中展现出巨大潜力。作为新兴的治疗手段,免疫治疗通过激活人体免疫系统对抗癌细胞,为宫颈癌患者,尤其是晚期或复发期患者提供了新的治疗途径。尽管传统治疗方案如手术、放疗和化疗仍然占据重要地位,但免疫治疗的出现为患者带来了更多生存的希望和机会。

1 宫颈癌免疫治疗的基本原理

宫颈癌主要由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的持续感染所引起,尤其是高危型 HPV。免疫系统在清除受感染的细胞方面起着核心作用。然而,随着癌症的发展,癌细胞通过逃避免疫系统的检测,从而得以生长和扩散。免疫治疗旨在重新激活免疫系统,精准靶向并摧毁癌细胞^[7]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)在宫颈癌免疫治疗中展现

出巨大潜力^[8],这些药物针对特定的分子(这些分子被称为检查点),通常负责调节免疫系统的激活,防止自身免疫反应。癌细胞利用这些检查点来逃避免疫系统的攻击,ICIs 通过阻断这些检查点来发挥作用,使 T 细胞能够更有效地识别和清除癌细胞^[8]。

Pembrolizumab 是一种程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂,也是目前首个唯一被美国食品药品监督管理局批准用于治疗持续性、复发性或转移性宫颈癌的 ICIs^[9]。其能够阻断 PD-1 与程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的相互作用。临床试验显示,在 PD-L1 表达的转移性宫颈癌患者中, Pembrolizumab 展现出较好的治疗效果,为转移性宫颈癌患者提供了新的治疗选择^[10]。尽管 Pembrolizumab 取得了重大突破,但研究仍在积极探索其他的 ICIs 以及联合治疗方案。当前的研究正聚焦于其他检查点靶点,如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4),并探索 ICIs 与其他疗法的联合应用潜力^[10-11]。

随着对新型 ICIs、CTLA-4、PD-1 抑制剂及其联合疗法的深入研究,免疫治疗在未来癌症管理中有望发挥更加突出的作用。同时,针对特定免疫通路的调控将成为关键,这些通路在肿瘤微环境中起着至关重要的作用,有望提高免疫治疗的效果。

2 免疫通路调控对宫颈癌肿瘤微环境的影响

肿瘤微环境是一个复杂而精致的生态系统,由多种细胞类型、信号分子和物理结构组成^[12]。这一环境为肿瘤的生长、侵袭和转移提供了必要的条件,同时也在很大程度上决定了肿瘤对治疗的反应。宫颈癌肿瘤微环境的免疫抑制特性尤为突出,其中的各种机制使癌细胞能够逃避免疫系统的检测和攻击^[12]。宫颈癌肿瘤微环境包括各种免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞和髓系来源的抑制细胞,这些细胞通过释放免疫抑制分子和细胞因子,如转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β) 和吲哚胺 2, 3-双加氧酶 (indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO),来抑制 T 细胞的

活性,从而削弱免疫系统对肿瘤的攻击^[13]。同时,肿瘤微环境中的肿瘤浸润性淋巴细胞也可能被抑制或耗竭,进一步削弱抗肿瘤免疫反应^[12-13]。

除了免疫细胞外,肿瘤微环境中的其他成分也对宫颈癌的进展起着重要作用,如成纤维细胞和内皮细胞等通过提供结构支持和分泌生长因子,促进肿瘤的生长、血管生成和转移。这些过程为癌细胞提供了必要的营养和氧气,同时也为癌细胞的扩散提供了通道^[14]。免疫检查点通路在肿瘤微环境中也扮演着关键角色^[13,15-16]。PD-1/PD-L1、CTLA-4和淋巴细胞活化基因3(lymphocyte activation gene 3,LAG-3)等通路通过抑制T细胞的活性来促进肿瘤的免疫逃避,这些通路的激活可以使癌细胞在免疫系统的监视下逃脱,从而加速肿瘤的生长和扩散^[15-17]。

2.1 PD-1/PD-L1通路

宫颈癌的免疫治疗主要集中在操纵关键的免疫调节通路,以恢复身体对HPV驱动肿瘤的自然防御能力。PD-1是一种在T细胞内表达的检查点分子,通常作为免疫反应的“刹车”来避免自身免疫的发生。PD-L1是一种I型跨膜蛋白受体,当PD-1与PD-L1结合时,会触发一连串下游信号并抑制T细胞激活,从而使癌细胞逃避免疫系统的攻击^[13,15]。在宫颈癌肿瘤微环境中,PD-1/PD-L1的结合会降低CD8⁺T淋巴细胞及CD4⁺T淋巴细胞活性,并抑制二者增殖,导致肿瘤局部微环境中T淋巴细胞对肿瘤的免疫杀伤功能降低,使肿瘤细胞更容易发生免疫逃逸^[18]。

Pembrolizumab是一种PD-1抑制剂,通过阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用,使T细胞能够重新识别并攻击PD-L1阳性的宫颈癌细胞,为宫颈癌患者提供了一种新的治疗选择,尤其是对于持久性、复发性或转移性患者^[13,15]。临床试验显示,Pembrolizumab对PD-L1表达的宫颈癌患者具有显著疗效,但目前研究正探索除PD-L1外的预测因素,以期更准确地预测患者对PD-1抑制剂的反应^[15,19]。可见,PD-1/PD-L1通路在宫颈癌免疫治疗中起着至关重要的作用,通过调控PD-1/PD-L1通路,可以恢复免疫系统对宫颈癌细胞的攻击能力,为患者提供新的治疗希望。

2.2 CTLA-4通路

CTLA-4是另一种关键的免疫检查点通路,在宫颈癌免疫治疗中正受到广泛关注。在肿瘤微环境中与PD-1不同,CTLA-4主要在淋巴结中发挥作用,抑制T细胞的早期激活,从而控制免疫反应的启动^[11,20]。CTLA-4的作用机制是通过与抗原呈递细胞上的配体结合,来抑制T细胞的活化。这种抑制作用导致对癌症细胞的免疫攻击减弱,从而有助于肿瘤细胞逃避免疫系统的清除^[13]。阻断CTLA-4通路可以恢复T细胞的活性和功能,提高免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力,从而抑制肿瘤的生长和转移^[21]。有研究人员开发了CTLA-4抑制剂,通过阻断CTLA-4与其配体之间的相互作用,从而恢复T细胞对癌症细胞的免疫攻击能力^[22]。尽管PD-1抑制剂已成为宫颈癌治疗的一线免疫治疗,但CTLA-4抑制剂仍在研究阶段。目前,临床试验正在评估CTLA-4抑制剂(如易普利单抗)单独或与其他疗法(如PD-1抑制剂)联合治疗宫颈癌的效果和安全性^[23]。初步研究表明,将CTLA-4抑制剂与PD-1抑制剂或其他免疫治疗相结合可能产生协同的抗肿瘤效果,从而提高治疗效果^[22,24]。虽然CTLA-4抑制剂在宫颈癌免疫治疗中的应用仍处于研究阶段,但其潜力不容忽视。随着研究的深入和技术的进步,CTLA-4通路有望成为宫颈癌免疫治疗的重要靶点,为更多患者带来希望。

2.3 其他免疫调节通路

2.3.1 LAG-3通路 LAG-3是另一种在T细胞内表达的免疫检查点分子,其在宫颈癌免疫治疗中的潜力正逐渐受到关注。与PD-1、CTLA-4相似,在肿瘤微环境中LAG-3也起到抑制T细胞功能的作用,但其机制有所不同^[25]。研究表明,宫颈癌中的肿瘤浸润性淋巴细胞内LAG-3的表达可能与免疫反应的减弱有关^[26]。因此,阻断LAG-3可能是一种增强T细胞活性并克服宫颈癌免疫抑制的有效方法^[17]。与PD-1和CTLA-4相比,尽管LAG-3在宫颈癌中的研究尚处于早期阶段,且目前尚未有LAG-3抑制剂被批准用于宫颈癌的临床治疗,但临床前研究已显示出其潜在的治疗价值^[25-26]。未来,需要进一步的研究深入了解LAG-3在宫颈癌进

展和免疫反应中的作用,并评估LAG-3抑制剂的安全性和有效性。随着研究的深入,有望开发出更有效的宫颈癌免疫治疗方法。

2.3.2 IDO 通路 IDO 是一种能够降解色氨酸的酶,而色氨酸是T细胞正常功能所必需的氨基酸。当肿瘤微环境中色氨酸被IDO降解后,T细胞的活性受到抑制,从而减弱了对癌症细胞的免疫反应。研究表明,宫颈癌患者体内IDO水平较高,且与不良预后存在关联,其可通过抑制T细胞功能并促进调节性T细胞抑制免疫反应,使癌症细胞得以逃避免疫系统的清除^[27]。可见,通过深入了解IDO通路在宫颈癌中的作用机制,可以为开发更有效的免疫治疗策略提供重要的线索。

2.3.3 TGF-β 通路 TGF-β 是一种具有免疫抑制特性的细胞因子,在宫颈癌中发挥着复杂且矛盾的作用。在宫颈癌的早期阶段,TGF-β 通过抑制细胞增殖和促进分化来发挥其肿瘤抑制作用。然而,随着癌症的发展,TGF-β 的作用在肿瘤微环境中发生转变,细胞变得更具运动性和侵袭性,从而增加癌症扩散的风险^[28]。除此之外,TGF-β 还可影响肿瘤微环境,对免疫细胞的活性产生影响,使肿瘤细胞能够逃避免疫系统的检测和破坏,这种免疫抑制作用进一步增强了癌症的进展和转移能力。而在后期阶段,TGF-β 则可通过多种机制促进肿瘤的转移和侵袭。可见,了解TGF-β 在癌症不同阶段发挥作用的确切机制,开发选择性靶向TGF-β 促肿瘤作用的策略,同时保留其潜在的肿瘤抑制作用,可能是未来宫颈癌治疗的一种方法。

3 小结与展望

随着科学研究的不断深入,对宫颈癌免疫治疗通路的理解愈发全面。尤其是免疫治疗,为宫颈癌治疗带来新的希望。然而,免疫治疗亦面临挑战,其潜在的副作用和风险需细致监测与管理。因此,确保免疫治疗的安全性及有效性在宫颈癌治疗中至关重要。此外,患者的个体差异、肿瘤特性及免疫系统状态等因素均可能影响免疫治疗效果。为实现最佳疗效,需全面评估患者情况,制订个性化治疗方案。综上所述,免疫治疗在宫颈癌治疗中展现出巨大潜力,但亦面临挑战。应继续深入研究,探索高效、安全的免疫治疗策略,以

提升患者治疗效果与生活质量,同时关注并管理免疫治疗潜在的副作用和风险。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] Grau-Bejar JF, Garcia-Duran C, Garcia-Illescas D, *et al.* Advances in immunotherapy for cervical cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2023, 15: 17588359231163836.
- [3] Guimarães YM, Godoy LR, Longatto-Filho A, *et al.* Management of Early-Stage Cervical Cancer: A Literature Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (3): 575.
- [4] Bogani G, Di Donato V, Scambia G, *et al.* Radical Hysterectomy for Early Stage Cervical Cancer[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (18): 11641.
- [5] Cho O, Chun M. Management for locally advanced cervical cancer: new trends and controversial issues[J]. *Radiat Oncol J*, 2018, 36 (4): 254-264.
- [6] Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, *et al.* Cervical Cancer Screening: A Review[J]. *JAMA*, 2023, 330 (6): 547-558.
- [7] Li HX, Wang SQ, Lian ZX, *et al.* Relationship between Tumor Infiltrating Immune Cells and Tumor Metastasis and Its Prognostic Value in Cancer[J]. *Cells*, 2022, 12 (1): 64.
- [8] Sakul A, Ozansoy M, Elibil B, *et al.* Squalene attenuates the oxidative stress and activates AKT/mTOR pathway against cisplatin-induced kidney damage in mice[J]. *Turk J Biol*, 2019, 43 (3): 179-188.
- [9] Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, *et al.* Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (2): 441.
- [10] Borcoman E, Le Tourneau C. Keynote-158 study, FDA granted accelerated approval of pembrolizumab for the treatment of patients with advanced PD-L1-positive cervical cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (23): 1611.

- [11] Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38 (1): 255.
- [12] Guo L, Hua K. Cervical Cancer: Emerging Immune Landscape and Treatment[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8037-8047.
- [13] Allouch S, Malki A, Allouch A, *et al.* High-Risk HPV Oncoproteins and PD-1/PD-L1 Interplay in Human Cervical Cancer: Recent Evidence and Future Directions[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 914.
- [14] Li Y, Gao X, Huang Y, *et al.* Tumor microenvironment promotes lymphatic metastasis of cervical cancer: its mechanisms and clinical implications[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1114042.
- [15] Huang W, Liu J, Xu K, *et al.* PD-1/PD-L1 inhibitors for advanced or metastatic cervical cancer: From bench to bed[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 849352.
- [16] Zhai L, Bell A, Ladomersky E, *et al.* Immunosuppressive IDO in Cancer: Mechanisms of Action, Animal Models, and Targeting Strategies[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1185.
- [17] Cai L, Li Y, Tan J, *et al.* Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16 (1): 101.
- [18] Peng DH, Rodriguez BL, Diao L, *et al.* Collagen promotes anti-PD-1/PD-L1 resistance in cancer through LAIR1-dependent CD8⁺ T cell exhaustion[J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4520.
- [19] Penninckx S, Thariat J, Mirjolet C. Radiation therapy-activated nanoparticle and immunotherapy: The next milestone in oncology?[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2023, 378: 157-200.
- [20] Zhang H, Dai Z, Wu W, *et al.* Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 184.
- [21] Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (5): 3044-3060.
- [22] Han X, Chang WW, Xia X. Immune checkpoint inhibitors in advanced and recurrent/metastatic cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 996495.
- [23] O'Malley DM, Neffa M, Monk BJ, *et al.* Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer: An Open-Label Phase II Study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (7): 762-771.
- [24] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131 (1): 58-67.
- [25] Li R, Qiu J, Zhang Z, *et al.* Prognostic significance of Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3) in patients with solid tumors: a systematic review, meta-analysis and pan-cancer analysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23 (1): 306.
- [26] Chocarro L, Blanco E, Zuazo M, *et al.* Understanding LAG-3 Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (10): 5282.
- [27] Pagni RL, Souza PDC, Pegoraro R, *et al.* Interleukin-6 and indoleamine-2,3-dioxygenase as potential adjuvant targets for Papillomavirus-related tumors immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1005937.
- [28] Vitiello GAF, Guembarovski RL, Hirata BKB, *et al.* Transforming growth factor beta 1 (TGFβ 1) polymorphisms and haplotype structures have dual roles in breast cancer pathogenesis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144 (4): 645-655.