



PD-L1与TGF- β 协同调控肿瘤免疫逃逸：机制与双靶向治疗进展

何倩倩, 杨艳丽, 张晗, 陈哲宇, 姬菩忠

引用本文:

何倩倩, 杨艳丽, 张晗, 等. PD-L1与TGF- β 协同调控肿瘤免疫逃逸：机制与双靶向治疗进展[J]. 中国临床医学, 优先发表

HE Q Q, YANG Y L, ZHANG H, et al. PD-L1 and TGF- β cooperatively regulate tumor immune escape: mechanisms and advances in dual-targeting therapy[J]. *Chin J Clin Med*, In press.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20251026>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

抗GPC3/CD3双特异性重链抗体的制备及其抗肝癌作用评价

Preparation of anti-GPC3/CD3 bispecific heavy chain antibody and evaluation of its anti-liver cancer effect

中国临床医学. 2021, 28(3): 416–421 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210990>

抗PD-1/PD-L1抗体单药及联合治疗晚期胆道癌相关不良反应管理进展

The adverse events management of anti-PD-1/PD-L1 antibody monotherapy and combination therapy in the treatment of advanced biliary tract cancer

中国临床医学. 2022, 29(6): 1022–1029 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220849>

PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂对右心室功能的影响

Effect of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors on right ventricular function

中国临床医学. 2021, 28(2): 152–158 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210387>

免疫代谢组学在心血管疾病治疗中的研究进展：从机制到临床转化

Advance of immunometabolomics in cardiovascular disease therapeutics: from mechanistic insights to clinical translation

中国临床医学. 2025, 32(6): 1043–1052 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20250248>

靶向谷氨酰胺代谢治疗肿瘤及改善肿瘤微环境研究进展

Research progress in targeting glutamine metabolism for tumors therapy and improvement of tumor microenvironment

中国临床医学. 2024, 31(2): 262–273 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240228>

PROX1通过上皮间质转化促进非小细胞肺癌进展

PROX1 promoted the progression of non-small cell lung cancer via epithelial-mesenchymal transition

中国临床医学. 2021, 28(5): 802–807 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210443>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20251026
CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20251026

· 综述 ·

PD-L1 与 TGF- β 协同调控肿瘤免疫逃逸：机制与双靶向治疗进展



何倩倩^{1,2}, 杨艳丽¹, 张 晗¹, 陈哲宇^{1,3}, 姬菩忠^{1*}

- 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院病理科, 兰州 730050
- 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000
- 西北民族大学医学院, 兰州 730030

[摘要] 程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂虽在肿瘤治疗中取得突破, 但其疗效受限于肿瘤微环境异质性及多重免疫抑制通路。近年来研究发现, 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通过代谢重编程、上皮-间质转化及 SOX 家族因子等途径, 与 PD-L1 协同驱动肿瘤细胞免疫逃逸。目前, 已有多种 PD-L1/TGF- β 双特异性抗体 (bispecific antibody, bsAb) 在早期临床试验中显示出优良的治疗潜力, 但其仍面临毒性及耐药性挑战。本文系统综述了 PD-L1 与 TGF- β 协同调控肿瘤免疫逃逸的机制, 总结了 bsAb 的临床研究进展, 探讨了新型药物设计及生物标志物开发策略, 旨在为肿瘤联合免疫治疗策略的开发提供新思路。

[关键词] PD-L1; TGF- β ; 双特异性抗体; 代谢重编程; 上皮-间质转化; 免疫逃逸

[中图分类号] R 730 **[文献标志码]** A

PD-L1 and TGF- β cooperatively regulate tumor immune escape: mechanisms and advances in dual-targeting therapy

HE Qianqian^{1,2}, YANG Yanli¹, ZHANG Han¹, CHEN Zheyu^{1,3}, JI Puzhong^{1*}

- Department of Pathology, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China
- The First School of Clinical Medical, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China
- Medical College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, Gansu, China

[Abstract] While programmed cell death ligand 1 (PD-L1) inhibitors have yielded breakthroughs in tumor therapy, their efficacy is constrained by the heterogeneity of the tumor microenvironment and multiple immunosuppressive pathways. In recent years, research has revealed that transforming growth factor- β (TGF- β) synergistically drives tumor cell immune escape with PD-L1 via pathways such as metabolic reprogramming, epithelial-mesenchymal transition, and SOX family factors. Currently, various PD-L1/TGF- β bispecific antibodies (bsAbs) have exhibited promising therapeutic potential in early-phase clinical trials, yet they still confront challenges related to toxicity and drug resistance. This article systematically reviews the mechanisms by which PD-L1 and TGF- β synergistically regulate tumor immune escape, summarizes the clinical research progress of bsAbs, and discusses strategies for novel drug design and biomarker development, with the aim of offering new insights for the development of combined tumor immunotherapy strategies.

[Key Words] PD-L1; TGF- β ; bispecific antibody; metabolic reprogramming; epithelial-mesenchymal transition; immune escape

近年来, 癌症免疫治疗取得了突破性进展, 其中程序性死亡受体 1 (programmed cell death receptor 1, PD-1) 抑制剂和程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 抑制剂

[收稿日期] 2025-08-09 **[接受日期]** 2025-10-30

[基金项目] 甘肃省卫生健康行业科研项目 (GSWSKY2024-59), 甘肃省科技计划资助项目 (22JR5RA022). Supported by Scientific Research Project of Gansu Provincial Health Industry (GSWSKY2024-59) and Gansu Provincial Science and Technology Program Funding Project (22JR5RA022).

[作者简介] 何倩倩, 硕士, 住院医师. E-mail: 3062167461@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). E-mail: jipuzhong@163.com

为代表的免疫检查点阻断疗法在多种恶性肿瘤中展现出显著疗效^[1]。然而, PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗在实体瘤中的总体缓解率仍不理想, 为 20%~40%, 且治疗效果存在明显的个体差异^[2]。这种治疗局限性主要源于肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 异质性以及多重免疫抑制通路的共存。

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是 TME 中的核心调控因子, 在免疫“冷肿瘤”中, TGF- β 高表达与 T 细胞排斥、免疫治疗耐药相关。TGF- β 可通过代谢重编程 (如乳酸积累、腺苷信号激活) 和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等途径, 与 PD-L1 信号通路形成协同调控网络, 促进肿瘤免疫逃逸^[3-4]。基于上述机制, 联合靶向 PD-L1 与 TGF- β 的策略受到广泛关注, 其中双特异性抗体 (bispecific antibody, bsAb) 已成为当前研发热点。研究^[5-6]显示, PD-L1/TGF- β bsAb 能有效逆转 T 细胞耗竭, 促进免疫排斥型肿瘤向免疫炎症型转化。目前, 已有必特芙普 α 、SHR-1701 等多个 bsAb 进入临床试验阶段, 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)、结直肠癌等实体肿瘤中显示出良好的应用前景^[7-9]。然而, 这类药物仍面临毒性管理、耐药机制不明和生物标志物缺乏等挑战^[10]。

本综述系统阐述了 PD-L1 与 TGF- β 在 TME 内的协同调控机制, 重点分析了代谢—免疫交互作用和 EMT 等通路的研究进展, 全面评估了 PD-L1/TGF- β bsAb 的研发现状, 并深入探讨临床转化中的关键问题及优化策略, 旨在为开发更有效的肿瘤免疫联合治疗方案提供新思路。

1 PD-L1 与 TGF- β 的生物学特性及临床困境

1.1 PD-L1 的免疫调节作用与治疗瓶颈 PD-L1 作为免疫系统的关键抑制分子, 在生理状态下通过与受体 PD-1 结合, 向 T 细胞传递抑制信号, 从而维持自身免疫耐受、防止过度免疫反应。然而, 肿瘤细胞可利用该机制, 通过高表达 PD-L1 抑制 T 细胞活化以实现免疫逃逸^[11]。尽管 PD-1/PD-L1 轴是目前临床转化最成功的免疫检查

点之一, 但其在临床应用中仍面临很多挑战:

(1) PD-L1 抑制剂的治疗反应率低^[2]、耐药机制复杂^[12]; (2) PD-L1 表达的空间异质性和外泌体 PD-L1 的存在可进一步介导系统性免疫抑制^[13]; (3) 免疫相关不良事件 (immune-related adverse event, irAE), 如肺炎、腹泻等限制了 PD-L1 抑制剂的广泛应用^[14]。深入解析 PD-L1 的动态调控网络可为克服当前治疗困境提供启示。

1.2 TGF- β 的双重作用与靶向挑战 TGF- β 有 3 种亚型: TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3, 其中 TGF- β 1 在调节免疫应答中具有最重要的作用^[4]。为了突破 PD-L1 治疗困境, Fay 等^[6]联用 TGF- β 抑制剂以逆转 T 细胞耗竭。然而, 在肿瘤发展的早期, TGF- β 通过抑制细胞生长和促进细胞凋亡发挥肿瘤抑制作用; 当肿瘤进展至后期, TGF- β 可通过 EMT、促血管生成、增强运动性和免疫抑制作用促进肿瘤进展^[15]。

尽管 TGF- β 已成为癌症治疗的重要靶点, 但其临床应用仍面临重大挑战: (1) 单药治疗效果有限^[16]; (2) 尽管 bsAb 显示出潜在疗效, 但仍未完全克服由 TGF- β 双重作用所导致的靶向特异性难题。因此, 深入探究 PD-L1 与 TGF- β 的协同调控机制, 系统阐明二者在 TME 中的相互作用网络及下游信号通路, 对于开发更精准、高效的靶向治疗策略具有重要科学意义与临床价值。

2 PD-L1 与 TGF- β 的协同调控机制

2.1 代谢—免疫交互作用 代谢异常与免疫抑制的交互作用是 TME 的重要特征。近年研究^[17-21]发现, PD-L1 与 TGF- β 通过调控乳酸、腺苷及糖酵解关键酶形成代谢—免疫交叉网络 (图 1), 共同促进免疫逃逸。然而, 在不同肿瘤类型中, PD-L1/TGF- β 的协同调控通路具有异质性。

2.1.1 乳酸/TGF- β /PD-L1 轴 乳酸在胃癌进展中扮演双重调控角色。一方面, 乳酸通过单羧酸转运蛋白 1/TGF- β 1 信号轴诱导成纤维细胞活化蛋白表达, 从而增强间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 的促肿瘤能力; 同时, 活化的 MSC 通过上调 PD-L1 表达进一步促进胃癌细胞的迁移增殖, 形成正反馈环路^[17]。另一方面, 癌症相关成

纤维细胞 (cancer-associated fibroblast, CAF) 分泌的赖氨酰氧化酶通过激活 TGF- β /胰岛素样生长因子 1 通路增强肿瘤细胞内糖酵解作用, 导致乳酸积累; 乳酸进一步通过促进 PD-L1 启动子区组蛋白 H3 赖氨酸 18 (H3K18) 发生乳酸化修饰, 显著增强 PD-L1 的转录活性^[18]。上述 2 个机制共同构成了乳酸/PD-L1/TGF- β 调控轴, 协同驱动胃癌免疫微环境的恶性演进。

2.1.2 腺苷/TGF- β 1/PD-L1 轴 研究^[19]发现, 腺苷与腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR)、腺苷 A2B 受体 (A2BR) 结合, 从而激活宫颈癌细胞内 TGF- β 1 表达。TGF- β 1 以自分泌方式诱导宫颈癌细胞表达 PD-L1, 并通过旁分泌诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞的 PD-1 表达, 从而抑制其活化。

2.1.3 丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 的差异调控 在免疫细胞调控方面, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 来源的 TGF- β 通过调控糖酵解关键酶 PKM2 的亚细胞定位, 在不同癌种中差异性协调 PD-L1 的表达。在膀胱癌中, TGF- β 促使 PKM2/信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 3 复合物核转位, 进而直接激活 PD-L1 的转录过程^[20]。而在胰腺癌中, M2型 TAM 分泌的 TGF- β 1 同样诱发 PKM2 核易位, 进一步引发 STAT1 磷酸化, 上调肿瘤细胞 PD-L1 表达, 并抑制自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的浸润, 最终削弱抗肿瘤免疫应答^[21]。

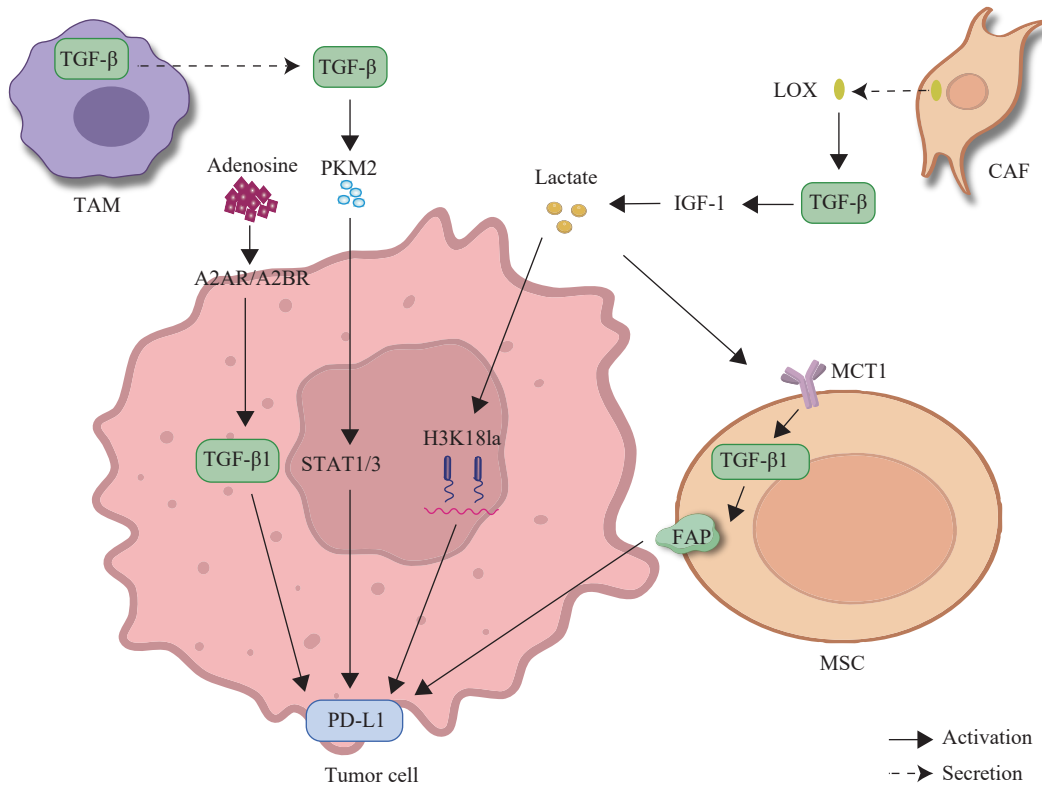


图 1 TGF- β /PD-L1 代谢—免疫交互作用网络

Figure 1 Metabolic-immune crossover network mediated by TGF- β and PD-L1

TAM: tumor-associated macrophage; MSC: mesenchymal stem cell; CAF: cancer-associated fibroblast; TGF- β : transforming growth factor- β ; PD-L1: programmed cell death ligand 1; LOX: lysyl oxidase; IGF-1: insulin-like growth factor-1; MCT1: monocarboxylate transporter 1; FAP: fibroblast activation protein; H3K18la: histone H3 lysine 18 lactylation; PKM2: pyruvate kinase M2; STAT: signal transducer and activator of transcription; A2AR: adenosine A2A receptor; A2BR: adenosine A2B receptor.

上述研究提示, 代谢途径的免疫调控功能具有明显环境依赖性, 这一特性也为肿瘤的精准治

疗带来了挑战。在胃癌中, 乳酸代谢居于“核心驱动层”, 不仅能激活 TGF- β 信号通路, 还能通

过表观遗传机制直接上调 PD-L1 表达, 具有较高的靶点开发价值。然而, 乳酸代谢通路冗余性较强, 其临床转化亟需精准识别乳酸化富集亚型。相比之下, 宫颈癌中的腺苷和膀胱癌、胰腺癌中的 PKM2 更接近于“信号整合层”, 其功能发挥依赖于上游信号的启动。该类代谢节点的单药治疗效果常因上游信号通路的代偿作用而受限, 因而更适合与免疫检查点抑制剂联合使用。综上所述, 代谢干预策略的成功, 关键在于精准识别并靶向特定癌种中上游驱动性代谢节点, 而非作用于广泛下游效应分子。

2.2 EMT 介导的 PD-L1/TGF- β 双向调控机制 EMT 是驱动肿瘤恶性进展的关键生物学过程, 其不仅促进肿瘤细胞的侵袭、转移及治疗抵抗^[22], 还参与免疫微环境重塑, 形成免疫抑制表型^[23]。PD-L1 与 TGF- β 在 EMT 进程中存在复杂的双向调控机制(图 2)。一方面, TGF- β 可通过组织特异性方式上调 PD-L1 的表达并诱导 EMT: 在胃癌中, TGF-

β 1 通过激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路上调 PD-L1^[24]; 在三阴性乳腺癌中, TGF- β 1 依赖透明相关形式 1 (protein diaphanous homolog 1, DIAPH1) 介导的锌指 E 盒结合同源蛋白 1 核转位, 从而增强 PD-L1 的转录活性^[25]; 在卵巢癌中, TGF- β 1 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) /细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路协同调控 PD-L1 表达, 促进 EMT 进程^[26]。另一方面, PD-L1 亦可反向调节 TGF- β 的表达, 例如在 NSCLC 中, PD-L1 通过抑制蛋白磷酸酶 1B, 维持 p38 MAPK 的活性, 通过激活转录因子 2/c-Jun 信号轴, 促进 TGF- β 分泌并诱导 EMT, 最终形成免疫抑制性微环境^[23]。此外, 小鼠黑素瘤模型^[27]进一步证实, 肿瘤细胞内 PD-L1 与 TGF- β 间形成正反馈循环, 协同推动 EMT 的进行。

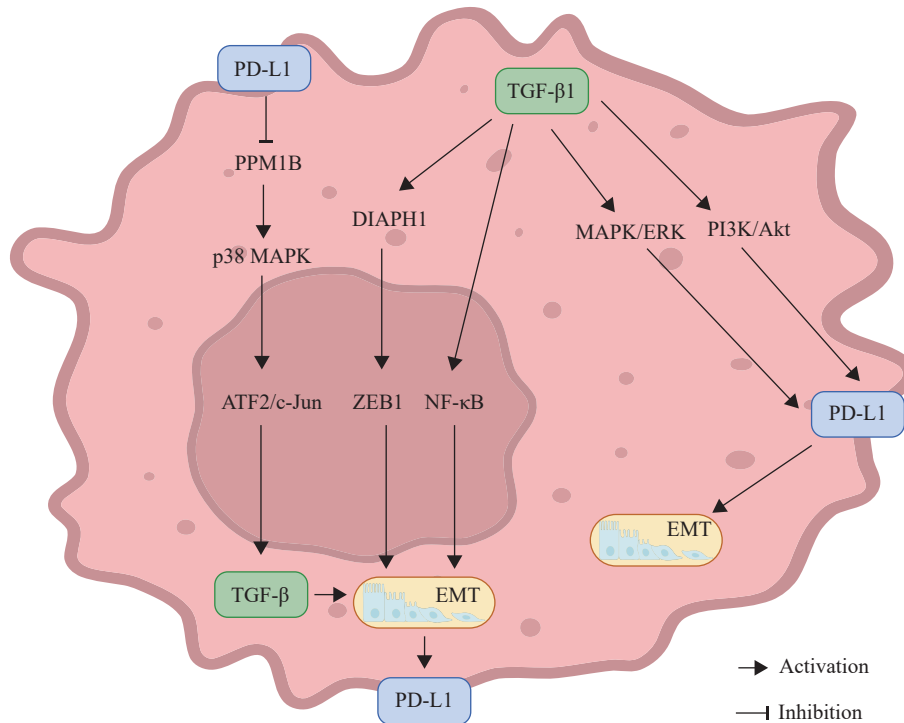


图 2 TGF- β /PD-L1 信号轴与 EMT 的双向调控

Figure 2 Bidirectional regulation between the TGF- β /PD-L1 signaling axis and EMT

EMT: epithelial-mesenchymal transition; TGF- β : transforming growth factor- β ; PD-L1: programmed cell death ligand 1; PPM1B: protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1B; MAPK: mitogen-activated protein kinase; ATF2: activating transcription factor 2; DIAPH1: protein diaphanous homolog 1; ZEB1: zinc finger E-box binding homeobox 1; NF- κ B: nuclear factor- κ B; ERK: extracellular regulated protein kinase; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Akt: protein kinase B.

EMT 过程在不同瘤种中具有若干相同的关键下游效应分子，因此可靶向干预 EMT 的上游驱动信号从而控制肿瘤进展。EMT 相关治疗策略在临床转化中的核心挑战在于 EMT 过程的高度可塑性与组织特异性，使得开发泛 EMT 抑制剂的可行性较低，并可能干扰组织正常修复过程。基于此，可将 EMT 相关分子作为疗效动态监测的生物标志物；或针对特定肿瘤类型中的关键调控基因（如乳腺癌中的 DIAPH1），从而实现对 EMT 过程的精准阻断，同时避免因广泛抑制 EMT 过程而影响正常组织修复功能。

2.3 其他调控通路 除代谢重编程和 EMT 途径外，PD-L1 与 TGF-β 间的相互调控机制还涉及多

种信号通路。在肝癌微环境中，SOX 家族成员（特别是 SOX18 和 SOX12）发挥关键作用（图 3A）。TGF-β1 一方面通过磷酸化 Smad2/3 信号通路上调 SOX18 表达，诱导趋化因子配体 12 及其受体 CXCR4 相互作用，促进 TAM 与调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）的募集，并增强 PD-L1 依赖的 CD8⁺ T 细胞功能抑制^[28]；另一方面，TGF-β1 通过 Smad 信号通路激活 SOX12，促进巨噬细胞衍生趋化因子/CCR4 依赖的 Treg 招募，并协同上调 PD-L1 表达^[29]。浸润的免疫细胞（TAM、Treg）持续分泌 TGF-β1，可进一步促进 SOX18/SOX12 的表达，形成恶性循环，提示靶向 TGF-β1 联合 PD-L1 抑制剂可能对 SOX 高表达的肝癌具有治疗效果。

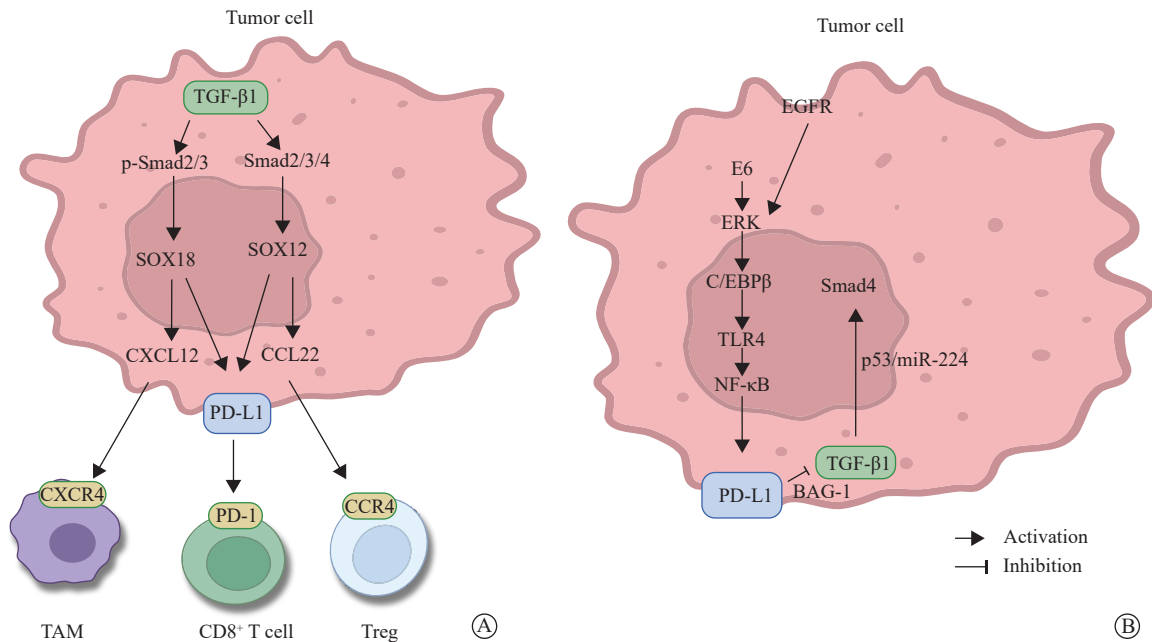


图 3 TGF-β/PD-L1 协同调控通路

Figure 3 Synergistic regulatory pathways of TGF-β and PD-L1

Positive feedback (A) and negative feedback (B) pathways of TGF-β and PD-L1. TAM: tumor-associated macrophage; Treg: regulatory T cell; TGF-β: transforming growth factor-β; PD-L1: programmed cell death ligand 1; p-Smad2/3: phosphorylated Smad2/3; SOX: SRY-box transcription factor; CXCL12: C-X-C chemokine ligand 12; CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4; PD-1: programmed cell death protein 1; CCL22: C-C chemokine ligand 22; CCR4: C-C chemokine receptor type 4; EGFR: epidermal growth factor receptor; ERK: extracellular signal-regulated kinase; C/EBPβ: CCAAT/enhancer binding protein β; NF-κB: nuclear factor-κB; BAG-1: Bcl-2-associated athanogene 1; TLR4: Toll-like receptor 4.

在不同肿瘤类型中，PD-L1 与 TGF-β 可能呈现截然相反的调控模式（图 3B）。例如，在 NSCLC 中，E6 癌蛋白或突变型表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）通过

ERK/CCAAT/增强子结合蛋白 β/Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）/NF-κB 信号级联反应上调 PD-L1 表达，而 PD-L1 又通过 BAG-1 抑制 TGF-β1 的表达；同时，TGF-β1 通过 p53/

miR-224 轴下调 Smad4 表达, 促进肿瘤进展, 从而形成与肝癌完全不同的负反馈回路^[30]。此外, TGF- β 还可通过抑制 T 细胞分泌 PD-L1 的关键诱导因子干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)^[31], 从而间接降低肿瘤细胞 PD-L1 的表达^[32]。这些发现不仅揭示了 PD-L1 与 TGF- β 调控网络的复杂性和微环境依赖性, 也强调了在开发靶向联合治疗方案时, 必须考虑不同肿瘤类型的分子背景与调控特征。

肿瘤中存在的正、负反馈直接决定了双靶向治疗的效果。因此, 在临床治疗前必须确定肿瘤的分型, TGF- β 驱动型肿瘤患者可从 bsAb 治疗中优先获益, 而对于 TGF- β 抑制型肿瘤, 盲目阻断可能适得其反, 解除其生长抑制。在临床中

精准判别 TGF- β 的功能主导性将是实现精准治疗的关键瓶颈与未来转化研究的核心方向。

3 靶向 TGF- β /PD-L1 协同通路的治疗策略

3.1 BsAb 的局限性 随着 PD-L1 与 TGF- β 在 TME 中的协同机制被逐渐阐明, bsAb 的研发取得了重要进展, 目前已有多个候选药物进入临床评估阶段 (表 1)。然而, 部分药物的早期临床数据显现疗效未达预期与安全性风险。M7824 的 I~II 期临床试验^[33-38]结果显示, 其客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 3.1%~21.9%, 疗效未达预期, 且治疗相关不良事件 (treatment-related adverse event, TRAE) 发生率较高, 最终导致多项 III 期临床试验终止。

表 1 PD-L1/TGF- β 双特异性抗体及其联合疗法的临床研究

Table 1 Clinical researches of PD-L1/TGF- β bispecific antibody and combination therapies

Treatment regimen	Target	Cancer type	Phase	Primary outcome	TRAEs (\geq grade 3) incidence/%	CTRN
M7824	PD-L1/TGF- β	Solid tumor	Discontinued	ORR: 3.1%–21.9%	12.5–34.0	NCT02699515, etc ^[33-38]
SHR-1701	PD-L1/TGF- β	Advanced GC	I	ORR: 20.0% (95%CI 8.4%–36.9%); 12-month OS: 54.5% (95%CI 29.5%–73.9%)	22.0	NCT04950322 ^[39]
SHR-1701	PD-L1/TGF- β	Recurrent/metastatic CSCC	I	ORR: 15.6% (95%CI 5.3%–32.8%); 12-month OS: 54.6% (95%CI 31.8%–72.7%)	34.4	NCT05179239 ^[40]
SHR-1701 + BP102 + XELOX	PD-L1/TGF- β II + VEGF	Unresectable metastatic CRC	II/III	ORR: 59.7% (95%CI 47.3%–71.0%); 12-month OS: 67.7% (95%CI 54.6%–77.8%)	59.7	NCT04856787 ^[41]
SHR-1701 + famitinib	PD-L1/TGF- β II + VEGFR	Advanced BTC	II	ORR: 28% (95%CI 12.1%–49.4%); mOS: 16.0 months; DCR: 80%	29.4	ChiCTR200037927 ^[42]
SHR-1701 + famitinib	PD-L1/TGF- β + VEGFR	Advanced PDAC	II	ORR: 15% (95%CI 3.2%–37.9%); mOS: 5.3 months (95%CI 4.0%–6.5%)	29.4	ChiCTR200037927 ^[42]
SHR-1701 + chemotherapy	PD-L1/TGF- β II	Unresectable stage III NSCLC	II	SCR: 25% (all R0 resections); postoperative pCR: 26%; 18-month EFS in surgery group: 74.1%	75.0	NCT04580498 ^[43]
PM-8003	PD-L1/TGF- β /VEGF	Advanced solid tumor	I / II	Pending	Pending	CTR20211844 ^[44]
DR30206	PD-L1/TGF- β /VEGF	NSCLC	I b	Pending	Pending	CTR20233502 ^[45]

TGF- β R: transforming growth factor- β (TGF- β) receptor; PD-L1: programmed cell death ligand 1; CTRN: clinical trial registration number; VEGFR: vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor; GC: gastric cancer; CSCC: cervical squamous cell carcinoma; CRC: colorectal cancer; BTC: biliary tract cancer; PDAC: pancreatic ductal adenocarcinoma; NSCLC: non-small cell lung cancer; TRAE: treatment related adverse effect; mOS: median overall survival (OS); SCR: surgical conversion rate; DCR: disease control rate; EFS: event-free survival; pCR: pathologic complete response rate; ORR: objective release rate; CI: confidence interval; XELOX: capecitabine + oxaliplatin.

M7824 的研发失利是多因素叠加的结果：

(1) M7824 在药物机制设计上存在缺陷，全身性阻断 TGF- β 虽然旨在解除免疫抑制，但可能同时干扰患者生理性抑瘤作用；此外，该策略对肿瘤基质中潜伏型 TGF- β 的激活能力不足。(2) 在临床试验设计中，部分适应证采用的对照药物（如帕博利珠单抗）已显示出显著疗效优势，进一步提高了疗效比较的阈值。(3) 在入组患者筛选中，试验未能纳入潜在获益人群，也可能削弱试验达成终点的可能性。

近期，我国自主研发的 SHR-1701 在针对实体瘤的 I 期临床试验^[39-40]中展现出优良的抗肿瘤活性和可管理的安全性：在 35 例晚期胃癌患者（NCT04950322）^[39]中，SHR-1701 的 ORR 达 20.0%（95%CI 8.4%~36.9%），12 个月总生存（overall survival, OS）率为 54.5%（95%CI 29.5%~73.9%），TRAE（ ≥ 3 级）发生率为 22%；在 32 例铂类治疗失败的复发性或转移性宫颈鳞状细胞癌患者（NCT05179239）^[40]中，其 ORR 为 15.6%（95%CI 5.3%~32.8%），12 个月 OS 率为 54.6%（95%CI 31.8%~72.7%）， ≥ 3 级 TRAE 发生率为 34.4%。然而，仍需进行大规模 III 期随机对照试验以明确 SHR-1701 的临床疗效。

目前，bsAb 治疗面临的主要挑战包括疗效较差、irAE 管理困难以及缺乏可靠的疗效预测生物标志物。未来研究应聚焦于：(1) 优化联合治疗策略；(2) 开发新一代多特异性抗体；(3) 探索新型靶向递送技术；(4) 建立精准预测 TRAE 体系，以推动 PD-L1/TGF- β bsAb 的临床转化和应用。

3.2 联合治疗策略的优化探索

为克服 bsAb 的局限性，联合治疗策略已成为重要发展方向。目前，相关临床研究在联合用药与治疗路径优化方面均取得了系列进展。一项评估 SHR-1701、BP102（贝伐珠单抗生物类似药）和 XELOX（卡培他滨+奥沙利铂）方案联合治疗不可切除转移性结直肠癌的 II/III 期试验（NCT04856787， $n=62$ ）^[41]结果显示，ORR 为 59.7%（37/62，95%CI 47.3%~71.0%），12 个月 OS 率为 67.7%（95%CI 54.6%~77.8%）。一项 II 期研究（ChiCTR2000037927）^[42]评估了 SHR-1701 联合法米替尼在既往治疗失败的晚期胆管癌（ $n=27$ ）或胰腺导管腺癌患者（ $n=24$ ）中

的疗效。结果显示：晚期胆管癌患者的 ORR 达 28%（95%CI 12.1%~49.4%），中位 OS 为 16.0 个月（95%CI 6.1%~无法估计），疾病控制率达 80%。晚期胰腺导管腺癌患者的 ORR 为 15%（95%CI 3.2%~37.9%），中位 OS 为 5.3 个月（95%CI 4.0 个月~6.5 个月）。有研究^[46]报告 1 例错配修复功能完整且 PD-L1 阴性的胆囊癌患者，经 SHR-1701 和法米替尼联合治疗后，症状完全缓解且生存超过 3 年。

在治疗路径优化方面，一项 II 期试验（NCT04580498）^[43]对基于疗效动态决策治疗方案的模式进行探索。对 97 例不可切除 III 期 NSCLC 患者采用 SHR-1701 联合新辅助化疗方案，并基于疗效动态选择手术或放疗。结果显示：患者的手术转化率达 25%，且全部实现 R0 切除（即显微镜下切缘无癌细胞残留）；手术患者的术后病理完全缓解率为 26%，18 个月无事件生存率（74.1%，95%CI 53.2%~86.7%）优于放疗患者（57.3%，95%CI 43.0%~69.3%），证明了优化治疗路径能够为患者提供更优的生存获益。

安全性评估显示，不同联合治疗方案所引起的不良反应存在差异。在联合化疗组中， ≥ 3 级 TRAE 发生率（59.7%^[41]或 75%^[43]）较高，主要源于化疗引起的骨髓抑制，可能出现致命性免疫性心肌炎和严重骨髓抑制等事件。相比之下，联合法米替尼组的整体毒性负荷较轻， ≥ 3 级 TRAE 发生率为 29.4%。尽管各联合方案的毒性负荷不同，但其诱发的 irAE 类型相似，均以皮肤毒性（如皮疹）、肺炎、内分泌疾病（如甲状腺功能减退）等为主^[41-43]。在治疗安全管理方面，建议首先根据所选的联合方案（化疗或靶向）评估其总体毒性负荷与核心风险（如骨髓抑制），并在此基础上，加强对典型 irAE（尤其是皮肤、肺部和内分泌）的检测与标准管理。

综上所述，目前临床在研的联合治疗策略并未直接靶向乳酸代谢、SOX 家族等特定分子节点，但其通过同时阻断 PD-L1/TGF- β 协同信号轴，间接干预了下游的关键促癌通路。例如，抑制 TGF- β 可能削弱其驱动的 EMT 进程与 SOX 转录因子激活，同时也可通过调控 TME 间接影响肿瘤细胞的代谢重编程。未来，精准化治疗策略

的进一步开发方向应是基于患者的代谢特征、SOX 表达谱或 EMT 状态等分子分型, 筛选 PD-L1/TGF- β 双靶向治疗的优势人群, 并进一步探索其与关键下游通路抑制剂 (如 PKM2 抑制剂) 的联用方案。

3.3 新一代多特异性抗体的研发 为了解决疗效与安全性的平衡问题, 研究者正在进行新一代多特异性抗体的开发, 靶向 PD-L1/TGF- β /VEGF 的融合蛋白 PM-8003 和 DR30206 应运而生。DR30206 在小鼠肺癌 (Calu-6)、结肠癌 (HCT-116) 和乳腺癌 (MDA-MB-231) 模型^[47]中, 显著抑制肿瘤生长, 效果优于单药 (阿替利珠单抗或贝伐珠单抗) 或联合治疗。2025 年 4 月, DR30206 针对 NSCLC 的 Ib 期试验 (CTR20233502) 完成首例患者给药, 并获批联合化疗治疗晚期消化道肿瘤的临床研究^[45]。PM-8003 在小鼠 MDA-MB-231 和乳腺癌 (NCI-H1975) 异种移植模型中均显示出一定的肿瘤杀伤效果^[47], 正处于针对多种晚期实体瘤患者的 I/II 期临床研究 (CTR20211844)^[44]中。2024 年, Tapia-Galisteo 等^[48]开发了一种用于 PD-L1 和 TGF- β 双重阻断的 bsAb [AxF(scFv)₂], 采用单链抗体 (scFv) 串联结构, 其小分子量 (55 kDa) 的特性可增强药物渗透性, 与三特异性 T 细胞衔接器 (trisppecific T-cell engager, TriTE) 联用时, 使药物促结直肠癌细胞死亡的半数有效浓度 (half maximal effective concentration, EC₅₀) 显著降低, 并延长小鼠生存期 ($P=0.003$), 其临床转化价值值得关注。

在国际上, 多特异性抗体的设计理念日趋多样, “信号组合—功能拼装”理念可为 PD-L1/TGF- β 双抗的升级提供直接参照。例如, NM21-1480 是一种靶向 PD-L1、4-1BB 和人血清蛋白 (human serum albumin, HSA) 的三特异性抗体^[49], 目前正进行针对实体瘤的 I/II 期临床试验 (NCT04442126)。该分子通过引入 HSA 结合域, 有效延长了抗体的半衰期, 从而增强药效。此外, SAR443579 (靶向 NKp46/CD16/CD123) 目前也处于 I/II 期临床试验中^[44], 其在 NK 细胞与肿瘤细胞之间建立精准连接, 进而强化 NK 细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤功能。2022 年, Carrara 等^[50]报道了一类四功能 T 细胞衔接抗体——TriT ECM [靶向 EGFR、PD-L1、CD3 及白细胞介

素-6 受体 (interleukin-6 receptor, IL-6R)], 可在 T 细胞激活时抑制 IL-6 信号, 降低细胞因子风暴的风险。在此背景下, 国内研发的 SHR-1701 若要实现迭代升级, 可考虑引入 HSA 结合域以优化药代动力学特性, 或整合 IL-6 信号抑制模块以降低 irAE 风险, 从而在日益竞争激烈的多特异性抗体领域占据更前沿地位。

虽然新型药物在临床前模型中均表现出一定的抗肿瘤前景, 但其在临床转化应用中仍面临多个现实挑战。药物的半衰期、稳定性、免疫原性及器官毒性仍需临床试验评估。同时, 新型抗体的生产工艺复杂性远超单抗, 还需推动生产工艺进步以降低制作成本。

3.4 靶向递送技术的创新 靶向递送技术的创新为解决系统性毒性问题提供了重要解决方案。Liu 等^[51]开发了一种基于肿瘤细胞来源微粒的 pH 响应性 bsAb 递送系统 (DOX@MPs-YM101), 在肿瘤酸性微环境中, YM101 被释放并靶向 CAF, 抑制 TGF- β 信号通路, 显著提高了药物在肿瘤组织内的积累和渗透能力, 并通过减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 密度, 促进 CD8⁺ T 细胞向肿瘤深部浸润。

3.5 生物预测标志物的开发 PD-L1/TGF- β bsAb 的精准治疗需以可靠的生物标志物为指导, 除 PD-L1 这一传统指标外^[39], 新型免疫/代谢 (I/M) 评分也可以预测 bsAb 的治疗效果^[42]。在 SHR-1701 联合米替尼的初步研究^[42]中, 高 I/M 评分患者的 ORR 显著高于低评分患者 ($P=0.0079$), 高 I/M 评分组的中位 PFS (12.6 个月 vs 4.8 个月, $P=0.294$) 和 OS (23 个月 vs 5.1 个月, $P=0.0252$) 更长。此外, Song 等^[52]基于胰腺癌患者代谢组学特征发明了代谢预后指数 (metabolic prognostic index, MPI), 结果显示, 高 MPI 评分与糖酵解、叶酸合成等促癌代谢通路相关, 驱动免疫抑制, 未来可能用于指导双抗联合代谢治疗。

然而, 上述评分体系在走向临床转化前仍需解决若干关键问题: (1) 该评分尚未与 PD-L1 等现有生物标志物进行系统效能比较; (2) 当前验证集样本量较小, 需开展更大规模的前瞻性研究以确认其预测价值; (3) 检测方法可能造成结果异质性, 临床推广需建立稳定、可重复的标准化

检测体系,如聚合酶链式反应或免疫组织化学等技术。未来研究可通过多重免疫荧光技术,分析PD-L1⁺TGF- β ⁺细胞在肿瘤组织中的空间分布,并结合SOX18/SOX12表达谱构建分子分型系统,进一步探索EMT状态与治疗应答间的关系,从而推动双靶向治疗向精准化方向发展。

4 总结与展望

PD-L1/TGF- β bsAb的研发是肿瘤免疫治疗领域的一项重要突破。目前,该领域已形成从基础研究到临床转化的完整创新链条:在机制方面,逐步揭示了PD-L1与TGF- β 双通路协同调控肿瘤免疫微环境的分子基础;在药物研发方面,已从第一代bsAb发展到新一代三特异性抗体;在临床应用方面,联合治疗策略(如SHR-1701联合化疗)在多种实体瘤中显示出良好的治疗前景,但仍需进一步应对毒性管理和耐药性等调整。

未来的研究应重点关注以下4个方向:(1)深化机制研究,系统阐明耐药分子机制;(2)推进技术创新,包括设计新型抗体结构和开发智能药物递送系统;(3)完善精准治疗体系,建立基于多组学标志物的个体化治疗方案;(4)加强转化医学研究,促进基础研究成果向临床应用的转化。通过多学科交叉融合,PD-L1/TGF- β 双靶向治疗有望突破当前肿瘤免疫治疗瓶颈,为患者提供更安全、更有效的治疗选择。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 何倩倩:收集、分析文献,撰写论文;杨艳丽:论文指导;陈哲宇:收集文献;张晗、姬菩忠:论文指导及修改。

参考文献

- [1] Wang Z Y, Wu X Y. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 8086-8121.
- [2] Li X Y, Luo X Q, Hu S Q. Modulating the tumor microenvironment improves antitumor effect of anti-PD-L1 mAb in breast cancer[J]. *BioImpacts*, 2023, 13(2): 89-96.
- [3] Chen Z T, Ding C C, Chen J, et al. Pan-cancer analysis

revealing the multidimensional expression and prognostic and immunologic roles of TGF β 1 in cancer[J]. *J Int Med Res*, 2024, 52: 03000605231221361.

- [4] Chen W J. TGF- β regulation of T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 483-512.
- [5] Castiglioni A, Yang Y G, Williams K, et al. Combined PD-L1/TGF β blockade allows expansion and differentiation of stem cell-like CD8 T cells in immune excluded tumors[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4703.
- [6] Fay M, Sievers C, Robbins Y, et al. TGF- β neutralization attenuates tumor residency of activated T cells to enhance systemic immunity in mice[J]. *iScience*, 2024, 27(8): 110520.
- [7] Rolfo C, Greillier L, Veillon R, et al. Efficacy and safety of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting transforming growth factor- β and programmed death-ligand 1, plus chemotherapy in patients with stage IV NSCLC[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2025, 6(1): 100748.
- [8] Lan Y, Yeung T L, Huang H, et al. Colocalized targeting of TGF- β and PD-L1 by bintrafusp alfa elicits distinct antitumor responses[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(7): e004122.
- [9] LIND H, GAMEIRO S R, JOCHEMS C, et al. Dual targeting of TGF- β and PD-L1 via a bifunctional anti-PD-L1/TGF- β R II agent: status of preclinical and clinical advances[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000433.
- [10] Yen Y T, Zhang Z F, Chen A N, et al. Enzymatically responsive nanocarriers targeting PD-1 and TGF- β pathways reverse immunotherapeutic resistance and elicit robust therapeutic efficacy[J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 124.
- [11] Lee D, Cho M, Kim E, et al. PD-L1: from cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders[J]. *Mol Ther*, 2024, 32(12): 4235-4255.
- [12] Yin S N, Chen Z J, Chen D G, et al. Strategies targeting PD-L1 expression and associated opportunities for cancer combination therapy[J]. *Theranostics*, 2023, 13(5): 1520-1544.
- [13] Chen G, Huang A C, Zhang W, et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386.
- [14] Wang Y C, Zhou S H, Yang F, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(7): 1008.
- [15] Ahuja S, Zaheer S. Multifaceted TGF- β signaling, a master regulator: from bench-to bedside, intricacies, and complexities[J]. *Cell Biol Int*, 2024, 48(2): 87-127.
- [16] Zelisko N, Lesyk R, Stoika R. Structure, unique

- biological properties, and mechanisms of action of transforming growth factor β [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 150: 107611.
- [17] Tao Z X, Huang C, Wang D Q, et al. Lactate induced mesenchymal stem cells activation promotes gastric cancer cells migration and proliferation[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(1): 113492.
- [18] Li Z D, Liang P P, Chen Z W, et al. CAF-secreted LOX promotes PD-L1 expression via histone lactylation and regulates tumor EMT through TGF β /IGF1 signaling in gastric cancer[J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111462.
- [19] García-rocha R, Monroy-garcía A, Vázquez-cruz A L, et al. Adenosine increases the immunosuppressive capacity of cervical cancer cells by increasing PD-L1 expression and TGF- β production through its interaction with A2AR/A2BR[J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(3): 397.
- [20] Xia Y, Wang X, Liu Y, et al. PKM2 is essential for bladder cancer growth and maintenance[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 571-585.
- [21] Xia Q, Jia J, Hu C P, et al. Tumor-associated macrophages promote PD-L1 expression in tumor cells by regulating PKM2 nuclear translocation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(6): 865-877.
- [22] Dudás J, Ladányi A, Ingruber J, et al. Epithelial to mesenchymal transition: a mechanism that fuels cancer radio/chemoresistance[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 428.
- [23] Jeong H, Koh J, Kim S, et al. Correction: epithelial-mesenchymal transition induced by tumor cell-intrinsic PD-L1 signaling predicts a poor response to immune checkpoint inhibitors in PD-L1-high lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2024, 131(4): 779-780.
- [24] Xu D, Li J, Li R Y, et al. PD-L1 expression is regulated by NF- κ B during EMT signaling in gastric carcinoma[J]. *OncoTargets Ther*, 2019, 12: 10099-10105.
- [25] Mei J, Cai Y, Wang H Y, et al. Formin protein DIAPH1 positively regulates PD-L1 expression and predicts the therapeutic response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy[J]. *Clin Immunol*, 2023, 246: 109204.
- [26] Zhang P F, Huang Y, Liang X, et al. Enhancement of the antitumor effect of HER2-directed CAR-T cells through blocking epithelial-mesenchymal transition in tumor cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 11185-11199.
- [27] Li Z, Wang F D, Dang J Z, et al. Bidirectional regulation between tumor cell-intrinsic PD-L1 and TGF- β 1 in epithelial-to-mesenchymal transition in melanoma[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2022, 11(10): 3698-3710.
- [28] Chen J, Feng W B, Sun M Y, et al. TGF- β 1-induced SOX18 elevation promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis through transcriptionally upregulating PD-L1 and CXCL12[J]. *Gastroenterology*, 2024, 167(2): 264-280.
- [29] Luo X Y, Huang W J, Li S W, et al. SOX12 facilitates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through promoting regulatory T-cells infiltration and immunosuppression[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(36): 2310304.
- [30] Chen M J, Wang Y C, Wang L E, et al. PD-L1 expressed from tumor cells promotes tumor growth and invasion in lung cancer via modulating TGF- β 1/SMAD4 expression[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(9): 1322-1332.
- [31] Yan Y R, Zhao C C, Yang R, et al. IFN- γ induces overexpression of PD-L1 and epithelialmesenchymal transformation of breast cancer cells through activating ERK/Jak2-STAT signaling pathways[J]. *Chin J Biotechnol*, 2018, 34(12): 2007-2015.
- [32] Dimeloe S, Gubser P, Loeliger J, et al. Tumor-derived TGF- β inhibits mitochondrial respiration to suppress IFN- γ production by human CD4⁺ T cells[J]. *Sci Signal*, 2019, 12(599): eaav3334.
- [33] Lin C C, Doi T, Muro K, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF β and PD-L1, in patients with esophageal squamous cell carcinoma: results from a phase I cohort in Asia[J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 447-459.
- [34] Tan B, Khattak A, Felip E, et al. Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF- β and PD-L1, in Patients with Esophageal Adenocarcinoma: Results from a Phase I Cohort [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(4): 435-46.
- [35] Spira A, Wertheim M S, Kim E J, et al. Bintrafusp alfa: a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in patients with pretreated colorectal cancer: results from a phase I trial[J]. *Oncologist*, 2023, 28(2): e124-e127.
- [36] Birrer M, Li G L, Yunokawa M, et al. Bintrafusp alfa for recurrent or metastatic cervical cancer after platinum failure: a nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(9): 1204.
- [37] Cho B C, Daste A, Ravaud A, et al. Bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase I cohort[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000664.
- [38] Shin N. Bintrafusp alfa and its unsuccessful development journey towards cervical cancer treatment[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2025, 25(8): 807-809.
- [39] Liu D, Zhou J, Wang Y S, et al. Bifunctional anti-PD-L1/TGF- β R II agent SHR-1701 in advanced solid tumors: a dose-escalation, dose-expansion, and clinical-

- expansion phase I trial[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 408.
- [40] Feng J F, Tang D H, Wang J, et al. SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF β , for recurrent or metastatic cervical cancer: a clinical expansion cohort of a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(24): 5297-5305.
- [41] Qiu M Z, Bai Y X, Wang J F, et al. Addition of SHR-1701 to first-line capecitabine and oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab for unresectable metastatic colorectal cancer[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 349.
- [42] Yi L X, Pan H Q, Ning Z Y, et al. Clinical and biomarker analyses of SHR-1701 combined with famitinib in patients with previously treated advanced biliary tract cancer or pancreatic ductal adenocarcinoma: a phase II trial[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 347.
- [43] Zhou Q, Pan Y, Yang X N, et al. Neoadjuvant SHR-1701 with or without chemotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a proof-of-concept, phase 2 trial[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(7): 1258-1267. e2.
- [44] 许林, 宁文静, 刘雪, 等. 三特异性抗体在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. *生命科学*, 2024, 36(4): 433-447.
- Xu L, Ning W J, Liu X, et al. Research progress of trispecific antibodies in tumor immunotherapy[J]. *Chin Bull Life Sci*, 2024, 36(4): 433-447.
- [45] 浙江道尔生物科技有限公司. 道尔生物宣布完成 DR30206 用于治疗非小细胞肺癌的 I b 期临床试验首例受试者给药[EB/OL]. [2025-04-16]. <https://www.doerbio.com/index.php/News/detail/nid/5/id/156/type/>.
- Zhejiang Doer Biologics Co., Ltd. Doer Biologics announced the dosing of the first subject in the phase I b clinical trial of DR30206 for the treatment of NSCLC[EB/OL]. [2025-04-16]. <https://www.doerbio.com/index.php/News/detail/nid/5/id/156/type/>.
- [46] Yi L, Zhu X, Xie J, et al. Long-lasting complete response to SHR-1701 plus famitinib in refractory advanced gallbladder cancer: a case report[J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2023, 19(3): 2294575.
- [47] Fan W L, Chen Y L, Zhou Z X, et al. An innovative antibody fusion protein targeting PD-L1, VEGF and TGF- β with enhanced antitumor efficacies[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111698.
- [48] Tapia-galisteo A, Sánchez-rodríguez I, Narbona J, et al. Combination of T cell-redirecting strategies with a bispecific antibody blocking TGF- β and PD-L1 enhances antitumor responses[J]. *OncoImmunology*, 2024, 13: 2338558.
- [49] Warmuth S, Gunde T A, Snell D, et al. Engineering of a trispecific tumor-targeted immunotherapy incorporating 4-1BB co-stimulation and PD-L1 blockade[J]. *OncoImmunology*, 2021, 10: 2004661.
- [50] Carrara S C, Harwardt J, Grzeschik J, et al. TriTECM: a tetrafunctional T-cell engaging antibody with built-in risk mitigation of cytokine release syndrome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051875.
- [51] Liu H, Yong T, Zhang X, et al. Spatial regulation of cancer-associated fibroblasts and tumor cells via pH-responsive bispecific antibody delivery for enhanced chemo-immunotherapy synergy[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(12): 11756-11773.
- [52] Song W H, Yu Y B, Wang S Q, et al. Metabolic reprogramming shapes the immune microenvironment in pancreatic adenocarcinoma: prognostic implications and therapeutic targets[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1555287.

[本文编辑] 孙梦瑶

引用本文

- 何倩倩, 杨艳丽, 张晗, 等. PD-L1 与 TGF- β 协同调控肿瘤免疫逃逸: 机制与双靶向治疗进展[J]. *中国临床医学*, xxxx, xx(x): 1-11.
- HE Q Q, YANG Y L, ZHANG H, et al. PD-L1 and TGF- β cooperatively regulate tumor immune escape: mechanisms and advances in dual-targeting therapy[J]. *Chin J Clin Med*, xxxx, xx(x): 1-11. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20251026](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2025.20251026)