

# 远隔效应的作用机制及临床进展

徐唐鹏, 胡梦雪, 许斌, 宋启斌  
(武汉大学人民医院, 湖北 武汉 430071)

**摘要:** 随着远隔效应概念的提出及放疗技术的发展, 越来越多关于如何促进远隔效应的临床前及临床试验投入研究。近年来, 有研究指出, 放疗联合免疫治疗可促进原发及转移部位肿瘤消退。同步智能技术的发展, 如纳米颗粒技术、SRBs 及肿瘤内输送技术, 放疗联合免疫治疗有望增强肿瘤免疫原性、减轻肿瘤免疫抑制及剂量限制性毒性作用。

**关键词:** 远隔效应; 放射疗法; 免疫治疗; 肿瘤免疫抑制; 智能材料技术

**中图分类号:** R730.54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0202-04  
**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B005

## The Mechanism and Clinical Progress on Distant Effect

XU Tang-peng, HU Meng-xue, XU Bin, SONG Qi-bin  
(Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**Abstract:** With the introduction of the concept of distant effects and the development of radiotherapy technology, more and more researches on how to promote remote clinical and clinical trials have been carried out. In recent years, studies have shown that radiotherapy combined with immunotherapy can promote tumor regression in primary and metastatic sites. The development of synchronous intelligent technology, such as nano particle technology, SRBs and intratumoral delivery technology, is expected to enhance the immunogenicity of tumor, reduce the immunosuppression of tumor and the dose restrictive toxicity.

**Subject words:** remote effects; radiotherapy; immunotherapy; tumor immunosuppression; smart materia

远隔效应在 1953 年由 Mole 首次提出<sup>[1]</sup>, 是指肿瘤局部病灶照射时, 照射靶区之外的肿瘤病灶亦缩小、免疫介导的肿瘤杀伤作用, 1973、1975 年分别首次记录了关于黑色素瘤及乳头状癌的远隔效应个案报道<sup>[2,3]</sup>。1979 年, 研究表明放射靶区之外的肿瘤细胞是由免疫介导的电离辐射所杀死。迄今为止, 包括黑色素瘤、肾细胞癌、乳腺癌、肝细胞癌在内的多种实体瘤均有远隔效应的案例报道。研究表明放疗联合免疫治疗可促进远隔效应的发生。

## 1 远隔效应发生机制及影响因素

放疗可增加肿瘤组织的免疫原性并增强免疫治疗疗效。临床前研究报道在放疗期间免疫治疗较单

独放疗或免疫治疗可促进远隔效应的发生。在一个同源的乳腺癌小鼠模型中, 实验组小鼠经过放疗联合免疫调节剂 (Fms-like tyrosine kinase 3 ligand, FLT3L) 治疗后可明显观察到经照射部位及未照射肿瘤组织生长较未处理对照组均明显延迟<sup>[4]</sup>, 这可能与 FLT3L 募集并刺激抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs) 有关。在一项放疗联合免疫调节剂、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 治疗转移性实体肿瘤研究中, 12 例患者中约 30% 发生远隔效应<sup>[5]</sup>。另一项放疗联合抗 CTLA-4 及 PD-L1 抗体治疗黑色素瘤报道中, 其远隔效应发生率为 26%<sup>[6]</sup>。近年来, 有更多研究致力于联合放疗及免疫治疗以改善临床治疗疗效。

当肿瘤细胞受到照射时, 肿瘤相关抗原 (tumour-associated antigens, TAAs) 释放后被 APCs 吞噬、呈递给 CD8<sup>+</sup>T 细胞并刺激肿瘤特异性免疫应答, CD8<sup>+</sup>T 细胞可识别并攻击原发及转移肿瘤组织<sup>[7]</sup>。被

**通信作者:** 宋启斌, 科主任, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤科, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 69 号 (430071); E-mail: qibinsong@126.com

**收稿日期:** 2018-06-22; **修回日期:** 2018-11-19

照射肿瘤组织也可通过释放细胞内 DAMPs(danger-associated molecular patterns) 和细胞因子增强细胞免疫应答<sup>[8]</sup>。然而,CD8+T 细胞的抗肿瘤效应并不能克服肿瘤微环境的免疫抑制作用<sup>[9]</sup>,肿瘤通过释放免疫抑制细胞因子 TGF- $\beta$  及 T 细胞表面受体 CTLA-4 抑制 T 细胞功能。M2 型巨噬细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)及未成熟树突状细胞(dendritic cells,DCs)可抑制 T 细胞功能<sup>[8,9]</sup>。同时,不同免疫调节剂可通过参与相关免疫应答来促进远隔效应的发生。例如,FLT3L 可招募和刺激 APCs<sup>[4,10]</sup>,CTLA-4 抗体或 PD-1 抗体作为免疫检查点抑制剂可通过增强 T 细胞活性直接杀伤肿瘤细胞<sup>[6,11]</sup>。

影响远隔效应发生发展的因素如放疗剂量及分割模式、免疫治疗类型、介入最佳时机、肿瘤类型均尚在研究之中。大量的临床前试验调查了在结肠癌、乳腺癌、鳞状细胞癌、肉瘤、大细胞肺癌中放疗剂量及分割模式,发现大剂量分割模式与远隔效应相关性较大。有研究在乳腺癌模型中显示 TREX1(DNA exonuclease 3' repair exonuclease 1) 可抑制免疫激活,TREX1 是在结肠腺癌及乳腺癌细胞系中经过 12~18Gy 照射后产生,通过破坏双链 DNA,减弱肿瘤免疫原性<sup>[12]</sup>。同时,对于免疫治疗介入时机及类型仍未有明确的推荐模式,大量远隔效应报道中免疫治疗均在放疗之后使用。在一项结肠癌研究中,在放疗之前行 CTLA-4 抗体治疗仍有效引起远隔效应的发生<sup>[13]</sup>。

## 2 肿瘤免疫抑制及免疫原性

远隔效应在放疗联合免疫治疗后可被诱发,同时又在肿瘤组织免疫抑制及免疫逃逸机制下被遏制。低免疫原性的局部照射部位的肿瘤抗原、免疫抑制细胞如 MDSCs 及调节 T 细胞、免疫抑制细胞因子如 IL-10 及 TGF- $\beta$  共同限制远隔效应的发展。Twyman 等<sup>[6]</sup>联合放疗及 CTLA-4 抗体治疗黑色素瘤可上调肿瘤细胞的 PD-L1、介导 T 细胞耗竭,这可能与免疫抑制并诱发有限的远隔效应相关。其次,患者暴露于放化疗后的骨髓抑制、肿瘤总负荷及中性粒细胞与淋巴细胞比率均与免疫抑制相关<sup>[14]</sup>。免疫细胞耗竭、淋巴细胞减少会减弱有效的抗肿瘤免疫

应答。肿瘤内乏氧组织可减弱 APCs 的抗原呈递能力,增强肿瘤细胞抗 T 细胞杀伤能力,并导致免疫抑制<sup>[15]</sup>。总之,任何抑制免疫系统的因素均有可能遏制远隔效应的发生。

大量研究正在通过选择合理的给药时机、剂量及药物类型来克服免疫抑制。有研究通过联合两种免疫抑制剂(CTLA-4 抗体、PD-L1 抗体)及放疗减弱因 PD-L1 介导的免疫抑制作用<sup>[6]</sup>。该研究表明放疗增加了肿瘤内 T 细胞受体分布的多样性,CTLA-4 抗体可抑制免疫抑制性 Treg 细胞,PD-L1 抑制剂可逆转 T 细胞耗竭、增加 CD8+T 细胞 Treg 细胞比率,同时促进寡克隆 T 细胞复制。在肿瘤微环境中乏氧也会导致免疫抑制及辐射抵抗,乏氧诱导因子调节剂如 DMOG(dimethylloxalylglycine)可抑制免疫抑制缺氧信号<sup>[16]</sup>。此外,带电粒子放疗可有效均匀杀伤因含氧量不同导致放射敏感性改变的肿瘤细胞。这种方法利用高线性能量传递(linear energy transfer,LET)直接破坏 DNA 双链,表现出生物高效性。

肿瘤免疫原性是远隔效应发生的重要影响因素,研究表明质子、 $\alpha$  粒子及碳离子放疗有更高 LET 并增强肿瘤免疫原性<sup>[17]</sup>。放疗联合肿瘤疫苗及检查点抑制剂显示可克服免疫抑制,有研究在胰腺癌荷瘤小鼠中序贯联合放疗、疫苗接种及 PD-L1 抑制剂治疗,可增强 T 细胞介导免疫应答并有效缩小肿瘤<sup>[18]</sup>。在一个 B16 黑色素瘤模型中,受照射肿瘤细胞通过基因修饰表达小鼠 GM-CSF 刺激持久有效的特异性抗肿瘤免疫,该研究证明癌细胞基因修饰的肿瘤疫苗在临床应用的潜力<sup>[19]</sup>。

## 3 智能材料技术在远隔效应中的应用

智能材料技术的发展为解决免疫抑制及毒性提供了可能性。该类智能材料对特定刺激敏感,如肿瘤微环境、pH、射线波长及强度或磁场强度,同时作出特定反应,如改变药物结构、引发免疫应答及其他改善临床疗效的潜在功能,这类材料包括纳米材料及智能放射材料(smartradiotherapy biomaterials,SRBs)。纳米材料在最小的副反应前提下将有效载荷精确输送至在肿瘤部位,其突出特点是通过增强药物疗效、减轻药物毒性改善药物疗效指数。在一个黑色素瘤小鼠模型中,实验组使用纳米粒子将 CTLA-4 靶向

小分子干扰 RNA (siCTLA-4) 导入肿瘤 T 细胞内, 对照组只导入控释纳米颗粒。结果显示, 导入 siCTLA-4 纳米颗粒的荷瘤小鼠具有更强的 T 细胞介导抗肿瘤免疫应答<sup>[20]</sup>, 该治疗与放疗联合有望增强远隔效应。高原子序数纳米颗粒如金纳米颗粒可通过光电效应提高肿瘤免疫原性, 同步放疗可诱导微米范围内光电子及俄歇电子的发射<sup>[21]</sup>。这些俄歇电子有高 LET 及诱导肿瘤细胞 DNA 突变的潜能, 进一步增强肿瘤免疫原性并克服缺氧性免疫抑制<sup>[21, 22]</sup>。纳米颗粒也可当作造影剂, 在免疫治疗过程中有图像引导的作用, 钆纳米颗粒在增强放疗的同时可提供磁共振成像对比, 这将有利于 MRI 引导 IGRT 放疗的发展<sup>[23]</sup>。

多功能 SRBs 作为惰性生物材料较传统放疗材料具有更准确的几何精度及药物有效载荷, 目前 SRBs 设计包含智能聚合物成分, 能有效感知肿瘤微环境及其他刺激, 在原位肿瘤部位持续释放有效载荷<sup>[24]</sup>。放疗期间, 死亡肿瘤细胞释放的肿瘤抗原可充当原位肿瘤疫苗与免疫治疗联合, 促进远隔效应的发生。SRBs 持续释放免疫治疗有效载荷有助于克服免疫抑制。有研究显示使用生物材料持续释放肿瘤疫苗较单次注射疫苗可增强抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能<sup>[25]</sup>。在一项肺腺癌荷瘤小鼠研究中, 较放疗联合 CD40 抗体单次注射, 放疗联合 SRBs 持续输送 CD40 抗体可有效增强远隔效应<sup>[26]</sup>。同时, 聚乳酸羟基乙酸 (polylactic-co-glycolic-acid, PLGA) 或壳聚糖类 SRBs 组件本身也可影响免疫应答。最近研究表明这些特殊聚合物可促进 DCs 成熟, 并增强 T 细胞复制及抗原免疫原性<sup>[27]</sup>。卵清蛋白吸附于 PLGA 支架中可促进抗体介导的免疫应答反应<sup>[28]</sup>。以上研究表明, 智能 SRBs 有促进免疫活性、克服局部肿瘤免疫抑制的作用。

对于放疗联合免疫治疗所导致的毒副作用, 传统标准策略是尽可能减少放疗及免疫治疗剂量。回顾性研究显示适形放射剂量传递、射线光束紧密贴合肿瘤边缘可有效减少毒性反应<sup>[29]</sup>。近来, 使用先进放疗技术如调强放疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT)、立体定向消融放疗 (stereotactic ablative radiotherapy, SABR) 及质子放疗可大幅度减少放疗毒性, 近距离放疗 (high dose rate brachytherapy, HDR) 是为减轻周围正常组织毒性专门设计的放

疗技术。有研究表明近距离放疗联合抗 PD-1 或抗 CD137 单克隆抗体治疗结直肠癌有增强远隔效应并减少毒性的潜能<sup>[30]</sup>。关于免疫治疗, 剂量集中输送至肿瘤内部较传统全身注射有助于减少全身毒性。研究证明, 集中输送仅为系统剂量 1% 的 Ipilimumab 治疗淋巴瘤是有效、安全, 并为机体可耐受的<sup>[31]</sup>。当然, 该疗法仅限制于免疫治疗可直接输送到达的肿瘤类型。

智能材料技术也可减轻联合治疗的叠加及剂量依赖性副反应。有研究证明, 生物相容性金纳米颗粒载荷免疫治疗剂可提高免疫治疗的安全性<sup>[32]</sup>, 该类高原子序数纳米颗粒的使用同样有助于减轻辐射毒性<sup>[21]</sup>。放射线所诱导产生的光电子及俄歇电子促进肿瘤细胞的局部破坏, 减少放疗次数及相关毒性, 改善患者依从性及治疗费用。除金纳米颗粒外, 铂类化疗药物如顺铂或卡铂纳米颗粒, 也可联合同步放疗及免疫治疗, 在治疗局部及转移性肿瘤、减轻毒性方面具有更大潜力。SRBs 可直接并持久的将免疫治疗剂输送至肿瘤部位, 大幅度减少系统及叠加毒性。抗 CD40 抗体的临床应用因其剂量限制性毒性受到限制。CD40 由 B 细胞、巨噬细胞及 DCs 广泛表达, 抗 CD40 药物易导致免疫相关不良事件如细胞因子释放综合征及肝毒性。SRBs 材料提供的 CD40 抗体缓释剂较系统性全身治疗可有效减轻副反应<sup>[33]</sup>。

## 4 总 结

在远隔效应概念提出之后, 放疗相关免疫机制、放疗与免疫治疗相互作用机制得到更明确阐述。同时, 越来越多临床试验数据证明放疗联合免疫治疗可有效促进远隔效应。当然, 如何克服肿瘤免疫抑制及减轻剂量依赖性毒性仍然是目前存在的难题与挑战。智能材料技术的发展为解决以上问题提供了可能性<sup>[34]</sup>。总的来说, 这对于更多研究联合智能材料技术、放疗及免疫治疗以促进远隔效应、改善临床结果, 拯救患者生命提供了极大的推动力。

## 参考文献:

- [1] Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? [J]. Br J Radiol, 1953, 26(305): 234-241.
- [2] Ehlers G, Fridman M. Abscopal effect of radiation in papil-

- lary adenocarcinoma[J]. *Br J Radiol*, 1973, 46(543):220–222.
- [3] Kingsley DP. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma [J]. *Br J Radiol*, 1975, 48(574): 863–866.
- [4] Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(3): 862–870.
- [5] Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): 795–803.
- [6] Twyman-Saint VC, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373–377.
- [7] Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy[J]. *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(1): 10–24.
- [8] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(7): 409–425.
- [9] Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, et al. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 325.
- [10] Habets TH, Oth T, Houben AW, et al. Fractionated radiotherapy with 3 × 8 Gy induces systemic anti-Tumour responses and abscopal tumour inhibition without modulating the humoral anti-tumour response[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e159515.
- [11] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 687–695.
- [12] Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15618.
- [13] Young KH, Baird JR, Savage T, et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e157164.
- [14] Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 51.
- [15] McNamee EN, Korns JD, Homann D, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors as regulators of T cell development, differentiation, and function[J]. *Immunol Res*, 2013, 55(1–3): 58–70.
- [16] Hams E, Saunders SP, Cummins EP, et al. The hydroxylase inhibitor dimethylallyl glycine attenuates endotoxic shock via alternative activation of macrophages and IL-10 production by B1 cells[J]. *Shock*, 2011, 36(3): 295–302.
- [17] Gorin JB, Menager J, Gouard S, et al. Antitumor immunity induced after alpha irradiation[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(4): 319–328.
- [18] Zheng W, Skowron KB, Namm JP, et al. Combination of radiotherapy and vaccination overcomes checkpoint blockade resistance[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 43039–43051.
- [19] Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(8): 3539–3543.
- [20] Li SY, Liu Y, Xu CF, et al. Restoring anti-tumor functions of T cells via nanoparticle-mediated immune checkpoint modulation[J]. *J Control Release*, 2016, 231: 17–28.
- [21] Ngwa W, Kumar R, Sridhar S, et al. Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2014, 9(7): 1063–1082.
- [22] Kim MS, Lee EJ, Kim JW, et al. Gold nanoparticles enhance anti-tumor effect of radiotherapy to hypoxic tumor [J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(3): 230–238.
- [23] Detappe A, Kunjachan S, Rottmann J, et al. AAgIX nanoparticles as a promising platform for image-guided radiation therapy[J]. *Cancer Nanotechnol*, 2015, 6(1): 4.
- [24] Ngwa W, Boateng F, Kumar R, et al. Smart radiation therapy biomaterials[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(3): 624–637.
- [25] DeMuth PC, Li AV, Abbink P, et al. Vaccine delivery with microneedle skin patches in nonhuman primates [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(12): 1082–1085.
- [26] Dranoff G. Experimental mouse tumour models: what can be learnt about human cancer immunology? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 12(1): 61–66.
- [27] Park J, Gerber MH, Babensee JE. Phenotype and polarization of autologous T cells by biomaterial-treated dendritic cells[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(1): 170–184.
- [28] Bennowitz NL, Babensee JE. The effect of the physical form of poly (lactic-co-glycolic acid) carriers on the humoral immune response to co-delivered antigen[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(16): 2991–2999.
- [29] Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, et al. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer [J]. *Radiation Oncol*, 2016, 121(2): 252–257.
- [30] Rodriguez-Ruiz ME, Rodriguez I, Barbes B, et al. Brachytherapy attains abscopal effects when combined with immunostimulatory monoclonal antibodies [J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(6): 1246–1251.
- [31] Marabelle A, Kohrt H, Sagiv-Barfi I, et al. Depleting tumor-specific Tregs at a single site eradicates disseminated tumors[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(6): 2447–2463.
- [32] Toy R, Roy K. Engineering nanoparticles to overcome barriers to immunotherapy[J]. *Bioeng Transl Med*, 2016, 1(1): 47–62.
- [33] Franssen MF, Sluijter M, Morreau H, et al. Local activation of CD8 T cells and systemic tumor eradication without toxicity via slow release and local delivery of agonistic CD40 antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2270–2280.
- [34] Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(5): 313–322.