· 药咖论坛 ·

靶向代谢物感应 G 蛋白偶联受体的肿瘤免疫治疗药物临床研究进展

何佳成[1]，程志远[2]，杨新宇[2]，肖晶[1]，张露[3]，刘明耀[1,2,4]，卢伟强[1,4*]

（1. 海南医科大学（海南省医学科学院）新药研发与转化中心，海南 海口 571199；2. 华东师范大学生命科学学院，上海 200241；3. 海南医科大学第二附属医院临床医学研究所，海南 海口 570311；4. 海南医科大学（海南省医学科学院）药学院/热带药物创新与转化教育部工程研究中心/海南省热带药用植物研究开发重点实验室/海口市黎族医药重点实验室，海南 海口 571199）

[摘要] G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，GPCR）是人体基因组中最大的跨膜信号转导受体家族，在肿瘤等重大疾病的发生发展进程中发挥关键调控作用。近年来研究表明，代谢物感应 GPCR 可特异性识别并感应多种肿瘤相关代谢产物，激活免疫抑制信号，进而诱导肿瘤免疫逃逸及耐药，现已成为肿瘤免疫治疗领域的前沿靶点。阐述以前列腺素受体和腺苷受体为代表的代谢物感应 GPCR 驱动肿瘤免疫逃逸的作用机制。同时，重点梳理靶向这两类受体的药物研发成果与最新临床研究进展，深入分析这两类靶向药物在临床转化过程中面临的机遇与挑战，以期为新一代肿瘤免疫治疗药物的研发提供新视角与新思路。

[关键词] G 蛋白偶联受体；代谢产物；免疫治疗；免疫反应

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）08-0701-12

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202604300419

Clinical Research Progress of Drugs Targeting Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors for Tumor Immunotherapy

HE Jiacheng[1], CHENG Zhiyuan[2], YANG Xinyu[2], XIAO Jing[1], ZHANG Lu[3], LIU Mingyao[1,2,4], LU Weiqiang[1,4]

(1. Center for Drug Discovery & Translational Medicine, Hainan Medical University (Hainan Academy of Medical Sciences), Haikou 571199, China; 2. School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 3. Institute of Clinical Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China; 4. School of Pharmaceutical Sciences/Ministry of Education Engineering Research Center of Tropical Medicine Innovation and Translation/Hainan Provincial Key Laboratory for Research and Development of Tropical Herbs/Haikou Key Laboratory of Li Ethnic Medicine, Hainan Medical University (Hainan Academy of Medical Sciences), Haikou 571199, China)

[Abstract] G protein-coupled receptors (GPCRs), the largest family of transmembrane signal transducers in human genome, play pivotal regulatory roles in the initiation and progression of major diseases including cancer. Recent studies have shown that metabolite-sensing GPCRs can specifically recognize and respond to various tumor-associated metabolites, thereby activating immunosuppressive signals, and further inducing tumor immune escape and drug resistance, rendering them frontier targets in the field of tumor immunotherapy. This review elucidates the mechanisms by which metabolite-sensing GPCRs represented by prostaglandin and adenosine receptors drive tumor immune escape. Meanwhile, it summarizes the key achievements in drug development and the latest clinical research progress targeting these two types of receptors, and conducts in-depth analysis of the opportunities and challenges faced by such targeting drugs in the process of clinical translation, so as to provide new perspectives and insights for the development of next-generation tumor immunotherapeutic agents.

[Key words] G protein-coupled receptor; metabolite; immunotherapy; immune response

免疫疗法已成为继手术、放疗、化疗之后的第四大肿瘤治疗手段。其中，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）在多种恶性肿瘤的临床治疗中展现出长期生存获益[1]。然而，目前 ICI 疗法的总体响应率仍不足 30%，多数患者会出现原发性或获得性耐药问题[2]。肿瘤代谢重编程是肿瘤重要的生物学特征之一，该过程伴随着多种代谢产物的异常累积[1]。这些代谢产物多具免疫调节活性，不仅能促进肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）、调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg 细胞）及髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）等免疫抑制性细胞的募集与活化，也能削弱 $CD8^+$ T 细胞的活化水平及杀伤功能[3]。上述机制共同构筑阻碍抗肿瘤免疫应答的“代谢屏障”，介导肿瘤对免疫疗法的原发性和获得性耐药。因此，靶向干预代谢产物介导的免疫应答受损，已成为提升现有免疫疗法临床疗效、拓展其临床应用的前沿研究方向。

G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor，

接受日期： 2026-05-11

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82574452）

***通信作者：** 卢伟强，研究员

研究方向： 肿瘤药理学

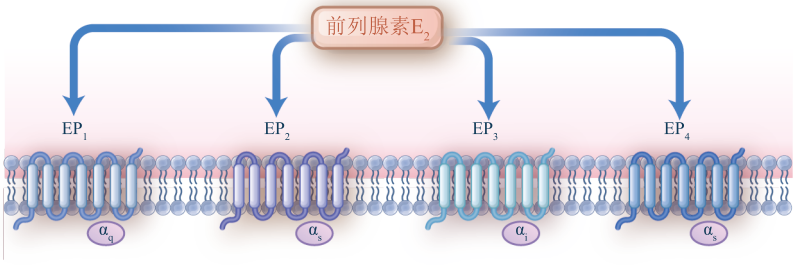
E-mail： wqlu@bio.ecnu.edu.cn

GPCR）作为人类基因组中最大的跨膜信号转导蛋白超家族，能够识别并响应多种胞外信号分子，通过 G 蛋白启动下游信号级联反应，参与调控几乎所有的机体生理病理过程。GPCR 信号通路的异常活化已被证实为肿瘤等重大疾病发生发展的重要分子病理基础[4]。一方面，众多 GPCR 家族成员在肿瘤细胞及肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）免疫细胞中呈现异常高表达；另一方面，GPCR 的多种内源性配体往往在 TME 中异常蓄积。这两类机制协同作用，进而形成自分泌或旁分泌的正向反馈环路，导致肿瘤组织内 GPCR 信号通路持续处于异常活化状态。GPCR 异常活化不仅可直接促进肿瘤细胞的增殖、存活、迁移与侵袭，还可通过重塑肿瘤免疫微环境，驱动肿瘤恶性进展，诱发治疗耐药[4]。

随着代谢重编程被证实为肿瘤关键生物学特征，以小分子代谢物为内源性配体的 GPCR，即代谢物感应 GPCR，正逐渐成为肿瘤生物学领域的重点研究方向。该受体家族包括羟基羧酸受体、琥珀酸受体、E 型前列腺素受体（E-type prostanoid receptor，EP）家族[主要内源性配体为前列腺素 E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）]及腺苷受体（adenosine receptor，AR）家族等，能够感知 TME 的代谢物水平，并调控免疫细胞功能，进而参与调节抗肿瘤免疫应答。基于代谢物感应 GPCR 在肿瘤代谢与免疫交叉调控中的重要作用及良好的可药性，这类受体已成为肿瘤治疗领域的新兴热门靶点。其中，EP 家族与 AR 家族是目前肿瘤免疫治疗领域研究最为深入的代谢物感应 GPCR，多款靶向这两类受体的候选药物已进入临床研究阶段。本文聚焦上述两类受体，概述其调控抗肿瘤免疫应答的作用机制，并全面梳理相关靶向药物的最新临床研究进展。

1 EP_2/EP_4 受体在肿瘤免疫调控中的功能

PGE_2 是由花生四烯酸经环氧合酶-2 及微粒体前列腺素 E 合成酶-1 催化形成的内源性脂质分子，具有强效的免疫抑制活性[5]。PGE_2 的生物学功能主要由 4 种 GPCR（EP_1—EP_4）所介导。EP_1 受体偶联 $G\alpha_{q/11}$ 蛋白，激活磷脂酶 Cβ 并催化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸水解生成 1, 4, 5-三磷酸肌醇与二酰甘油，进而引发胞内钙流。EP_2 受体与 EP_4 受体均偶联 $G\alpha_s$ 蛋白以激活腺苷酸环化酶（adenylyl cyclase，AC）并促进环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）合成。EP_3 受体偶联 $G\alpha_i$ 蛋白，可抑制 AC 活性导致 cAMP 水平下降（见图 1）。其中，EP_2 受体和 EP_4 受体在肿瘤组织中的巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞群体中呈异常活化状态，被认为是介导 PGE_2 免疫抑制作用的关键受体。

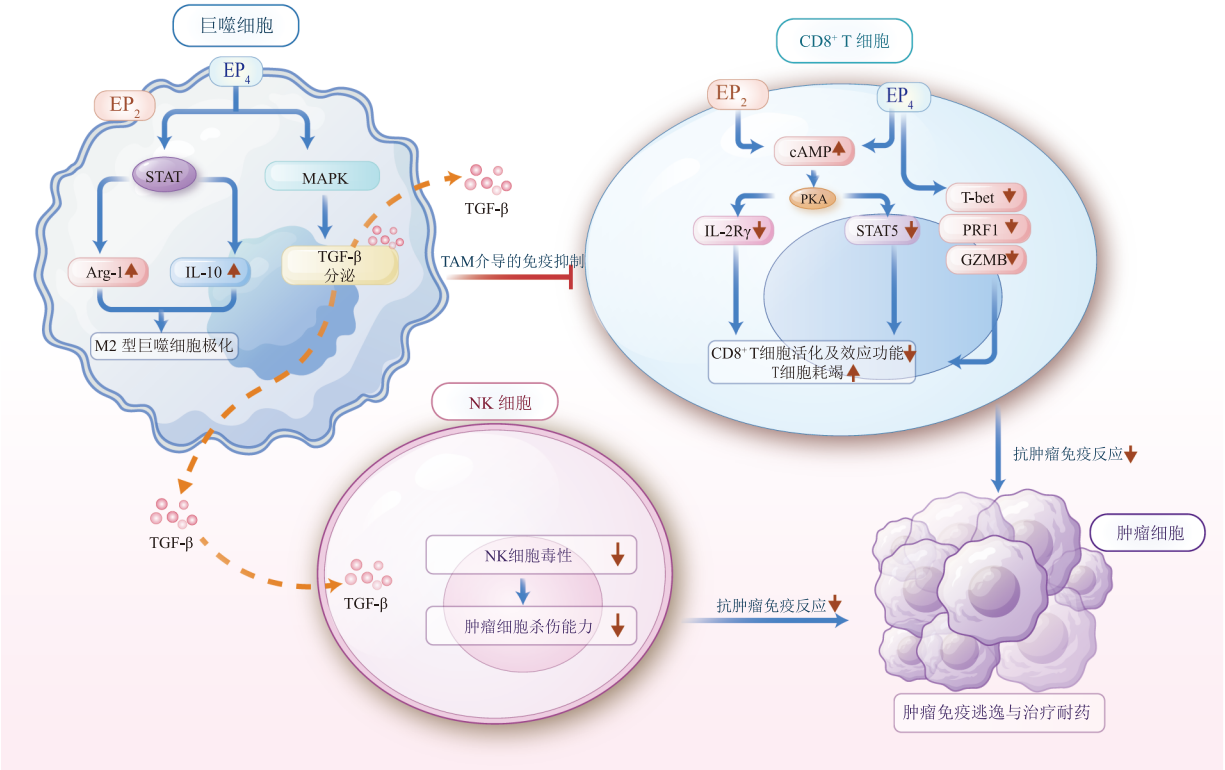


EP：E 型前列腺素受体

图 1 EP 受体家族及相关偶联蛋白

研究表明，EP_4 受体在肿瘤浸润的巨噬细胞中异常高表达，并与患者的不良预后密切相关[6]。基因敲除与药理学干预实验证实，EP_4 受体参与调控 TAM 分化、极化及免疫抑制活性等促肿瘤生物学表型[7]。例如，EP_4 受体可通过感知 PGE_2，激活胞内信号转导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）家族 STAT3 信号通路，显著上调精氨酸酶-1、白细胞介素-10（interleukin-10，IL-10）等免疫抑制分子的表达，诱导巨噬细胞向免疫抑制性 M2 表型极化，从而抑制 $CD8^+$ T 细胞的活化和效应功能。靶向阻断 EP_4 受体能够减弱 TME 中 M2 型巨噬细胞的免疫抑制功能，促进 M1 型巨噬细胞活化，使该类髓系细胞由免疫抑制状态转向免疫激活状态，提升 $CD8^+$ T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答，阻滞肿瘤进展[7]。此外，PGE_2/EP_4 信号通路可通过激活下游促分裂原活化的蛋白

质激酶-细胞外信号调节激酶级联反应，诱导巨噬细胞大量表达并分泌转化生长因子-β，进而降低自然杀伤（natural killer，NK）细胞对肿瘤细胞的杀伤活性[8]（见图 2）。



STAT：信号转导及转录激活蛋白；MAPK：促分裂原活化的蛋白质激酶；Arg-1：精氨酸酶-1；IL-10：白细胞介素-10；TGF-β：转化生长因子-β；TAM：肿瘤相关巨噬细胞；NK 细胞：自然杀伤细胞；cAMP：环磷酸腺苷；PKA：蛋白激酶 A；IL-2Rγ：白细胞介素-2 受体γ链；T-bet：T 细胞中表达的 T 盒转录因子；PRF1：穿孔素 1；GZMB：颗粒酶 B

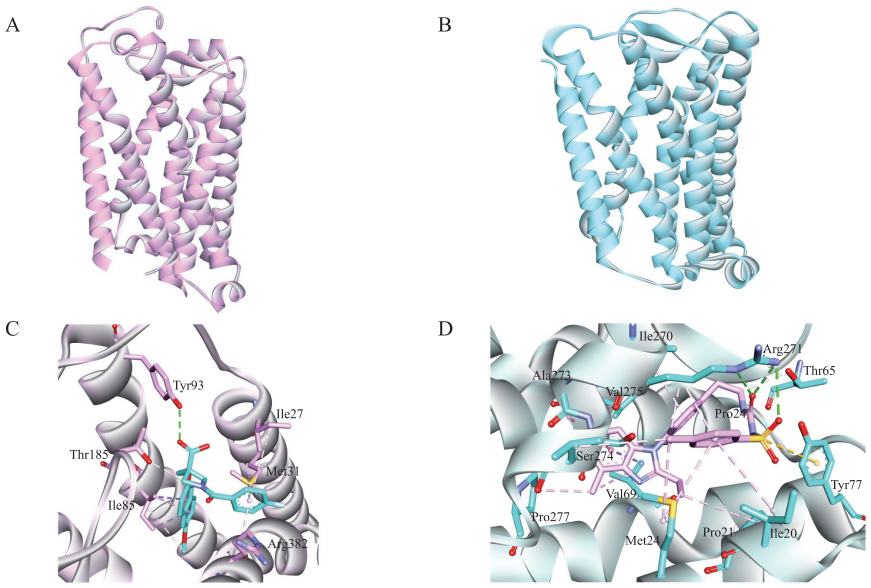
图 2　EP 受体对抗肿瘤免疫反应的调控

EP_4 受体参与负向调控 T 细胞免疫反应。异常活化的 EP_4 能够下调 T 细胞功能活性标志物（包括 T-bet、穿孔素 1 及颗粒酶 B）的表达，并诱导 $CD8^+$ T 细胞向耗竭表型转化[5]。近年来的单细胞转录组测序研究显示，EP_2 受体与 EP_4 受体在肿瘤浸润免疫细胞中的表达谱存在重叠，二者均可激活 cAMP-蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）免疫抑制信号，提示这两种受体在免疫调节方面可能存在协同效应。例如，最新研究发现，EP_4 受体与 EP_2 受体可共同限制干细胞样 $TCF1^+CD8^+$ T 细胞的克隆扩增与效应分化，促进肿瘤免疫逃逸。PGE_2-EP_2/EP_4 信号轴可下调 IL-2 受体信号通路，表现为抑制 STAT5 磷酸化及 IL-2 受体 γ 链表达，削弱 $TCF1^+$ $CD8^+$ T 细胞对 IL-2 的应答能力。相应地，特异性敲除编码 EP_2 与 EP_4 的基因可解除上述抑制效应，恢复 $CD8^+$ T 细胞对 IL-2 的响应，增强其扩增与分化潜能，在多种小鼠模型中表现出较强的抗肿瘤活性[5]。此外，多项研究证实，联合使用 EP_2 受体与 EP_4 受体特异性拮抗剂可产生协同抗肿瘤效果[9]。

2　靶向 EP_2/EP_4 受体的药物研究

鉴于 EP_2/EP_4 受体在驱动肿瘤免疫抑制、抑制机体抗肿瘤免疫应答中的作用，这两类受体已成为肿瘤免疫治疗领域极具开发前景的靶点。EP_2 受体与 EP_4 受体均具有典型的 GPCR 七次跨膜螺旋结构，其正构结合口袋在非活性构象下主要面向膜脂双分子层开放，配体通过跨膜螺旋 TM1 与 TM7 之间的缝隙从膜内侧侧向进入结合腔。近年来，高分辨率冷冻电镜结构解析进一步揭示了 EP_2 受体与 EP_4 受体在结合腔形状、电荷分布及关键残基上的差异：EP_2 受体结合腔窄深且底部呈电负性，利于具有长延伸结构的配体深入结合；而 EP_4 受体结合腔宽浅且底部呈电正性，限制了配体的穿透深度。EP_2/EP_4 受体干预分子的设计思路主要围绕结合腔的疏水/极性差异、底部的电负性或电正性特征以及跨膜螺旋的相对位移来优化配体与靶点的适配性[10]（见图 3）。目前，

已有多个靶向 EP_4 受体和 EP_2/EP_4 受体的候选药物被设计开发并进入抗肿瘤临床试验阶段（见表 1）。

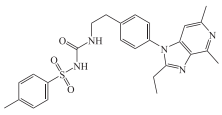
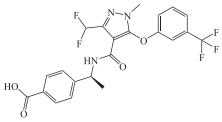
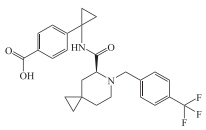
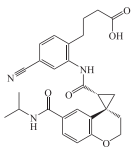
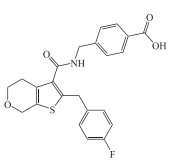


EP_2 PDB ID: 9JRO　　EP_4 PDB ID: 9JQZ

A：EP_2受体的结构示意图；B：EP_4受体的结构示意图；C：EP_2受体与化合物 PF04418948 的相互作用示意图；D：EP_4受体与化合物 grapiprant 的相互作用示意图；PDB：蛋白质数据库

图 3 EP_2/EP_4受体的结构 [10]

表 1 EP_2/EP_4受体拮抗剂的临床研究进展

靶标	药物名称/代号	化学结构式	原研公司	研发阶段	适应证	临床试验代号
EP_4	grapiprant		Pfizer	I期	晚期或进展性微卫星稳定型结直肠癌	NCT03658772
EP_4	E7046		Eisai	I期	直肠癌、局部进展期实体瘤、宫颈癌、微卫星稳定型结直肠癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、膀胱尿路上皮癌	NCT03152370 NCT04975958 NCT04432857 NCT02540291
EP_4	CR6086		Rottapharm	II期	胃癌、转移性微卫星稳定型结直肠癌	NCT05205330
EP_4	ONO-4578		ONO	II期	晚期或转移性实体瘤、结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、转移性胰腺癌	NCT03155061 NCT06547385 NCT06570031 NCT06542731 NCT06538207 NCT06948448 NCT06256328
EP_4	YY001		宇耀生物	I期	晚期实体瘤	NCT06228846
EP_2/EP_4	TPST-1495		Tempest Therapeutics	II期	结直肠癌、子宫内膜癌、胃腺癌、胃食管交界处腺癌、家族性腺瘤性息肉病	NCT04344795 NCT06557733

2.1 Grapiprant

Grapiprant 是由辉瑞公司开发的以磺酰脲为结构特征的第 1 代 EP_4 受体拮抗剂，其半数抑制浓度（half-maximal inhibitory concentration，IC_{50}）为 14 nmol·L^{-1} [11]。该药物于 2016 年作为动物保健药获批上市，用于缓解犬骨关节炎相关疼痛，是首个成功实现商业化的 EP_4 受体拮抗剂。该化合物近年来也被拓展至肿瘤治疗相关研究。目前，grapiprant 已完成针对晚期实体瘤患者的 I 期临床试验（NCT03658772）。在 Ia、Ib 和 Ic 期临床试验中，分别有 64.7%、28.6% 和 18.8% 的患者达到疾病稳定；在 200 ~ 650 mg 每日 2 次的剂量范围内未观察到剂量限制性毒性（dose-limiting toxicity，DLT），上述结果提示 grapiprant 具有良好的安全性和初步抗肿瘤疗效[12]。

2.2 E7046

E7046 是由卫材公司开发的以吡唑环为母核、苯甲酸为结构特征的第 2 代 EP_4 受体拮抗剂，IC_{50} 为 13.5 nmol·L^{-1}[13]。在肠癌 CT26 以及乳腺癌 4T1 等多种移植瘤模型中，E7046 均展现出良好的抗肿瘤效果。E7046 可显著降低 MDSC 和 M2 型 TAM 在肿瘤组织中的占比，提升 M1 型 TAM 及 $CD8^+$ T 细胞的浸润水平[13]。I 期临床试验（NCT02540291）结果显示，E7046 的半衰期为 12 h，在 125 ~ 500 mg 口服剂量区间内，药物暴露水平随剂量增加呈比例上升；当剂量提升至 750 mg 时，暴露量增长进入平台期，未观察到进一步升高；药物耐受性评价中未观察到 DLT，亦未达到最大耐受剂量；接受 E7046 治疗的患者中，23% 实现疾病稳定，主要不良事件为疲劳、腹泻和恶心[14]。

2.3 CR6086

CR6086 是由 Rottapharm 公司开发的以哌啶环为母核、苯甲酸为结构特征的第 2 代 EP_4 受体拮抗剂，IC_{50} 为 22 nmol·L^{-1}[15]。针对难治性错配修复功能正常 / 微卫星稳定转移性结直肠癌患者的Ib/IIa 期临床试验（NCT05205330）结果显示，CR6086 联合程序性死亡受体-1（programmed death-1，PD-1）抗体巴替利单抗可带来一定临床获益。28 例受试者中，确认的客观缓解率（objective response rate，ORR）为 11%（3 例部分缓解），疾病控制率（disease control rate，DCR）为 50%，中位缓解持续时间为 7.4 个月；中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为 2.6 个月，中位总生存期（overall survival，OS）达 14.2 个月。受试者对该联合治疗方案耐受性良好，试验期间未观察到 DLT[16]。

2.4 ONO-4578

ONO-4578 是由小野制药开发的以螺环苯并吡喃-环丙烷为母核、烷基酸为结构特征的新型 EP_4 受体拮抗剂，IC_{50} 达纳摩尔级[17]。在小鼠肠癌 CT26 和 MC38 模型中，ONO-4578 可减少 TME 中 M2 型 TAM 浸润，表现出强效抗肿瘤活性。ONO-4578 与 PD-1 抗体在荷瘤小鼠模型中存在协同效应；相较于单药治疗，联合治疗可提升完全缓解率并延长小鼠生存期[18]。目前 ONO-4578 用于实体瘤的多项临床试验正在进行中。一项评估 ONO-4578 联合纳武利尤单抗和化疗治疗人表皮生长因子受体 2 阴性晚期胃癌或胃食管结合部癌的 II 期临床研究（NCT06256328）显示：ONO-4578 联合纳武利尤单抗治疗组中位 PFS 较安慰剂联合纳武利尤单抗 + 化疗组显著延长（9.0 个月 *vs* 6.9 个月，HR = 0.67，$P = 0.040$）；OS 存在获益趋势（中位 OS 未达到 *vs* 12.7 个月，HR = 0.60）；ORR 提升至 62.0%（对照组 48.7%）；程序性死亡受体配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）阳性（综合阳性评分 ≥ 1）患者获益更为突出，中位 PFS 达 9.9 个月（对照组 5.7 个月，HR = 0.52）。ONO-4578 联合纳武利尤单抗治疗组常见治疗期间不良事件为腹泻和贫血[19]。

2.5 YY001

YY001 是以噻吩并呋喃环为母核的新一代 EP_4 受体拮抗剂，其对 EP_4 的 IC_{50} 为 4.3 nmol·L^{-1} [20]。临床前研究显示，YY001 在多种小鼠移植瘤和自发肿瘤模型中均具有抗肿瘤效果。无论单药使用还是与 PD-1 抗体联合给药，YY001 均可抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠生存期[7]。机制研究表明，YY001 可降低 TME 中 MDSC 和 M2 型 TAM 浸润，促进 $CD8^+$ T 细胞与 M1 型 TAM 聚集；上调肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子表达，下调 IL-10、IL-6 等免疫抑制因子水平，进而重塑肿瘤免疫微环境[7]。YY001 已完成I期临床试验（NCT06228846），该研究共纳入 16 例晚期实体瘤患者，未观察到 DLT，安全性良好；药效学结果显示，YY001 的 DCR 为 46.2%，中位 PFS 为 2.38 个月，中位 OS 为 10.12 个月，表现出初步抗肿瘤疗效[21]。

2.6 TPST-1495

TPST-1495 是由 Tempest Therapeutics 公司开发的新型 EP_2/EP_4 受体双靶点拮抗剂，其对 EP_2 受体和 EP_4 受体的 IC_{50} 分别为 17.21 和 3.24 nmol·L^{-1}，对 EP_1 受体和 EP_3 受体无明显抑制活性[22]。TPST-1495

可增加 TME 中 $CD8^+$ T 细胞、NK 细胞及树突状细胞（dendritic cell，DC）浸润，诱导抗肿瘤免疫应答。在磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸-3-激酶催化亚基 α 基因突变型头颈部鳞状细胞癌和结直肠癌等多种小鼠肿瘤模型中，TPST-1495 可抑制肿瘤生长，并可增强 PD-1 抗体的治疗效果[22-23]。一项I期临床试验（NCT04344795）已完成，该试验旨在评估 TPST-1495 单药或联合帕博利珠单抗用于晚期实体瘤的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）、推荐II期给药剂量（recommended phase 2 dose，RP2D）、安全性、耐受性、药效学及初步抗肿瘤活性[24]。临床结果显示，单药组与联合组的 DCR 均约为 43%（单药组：19/44；联合组：9/21）。联合组有 1 例微卫星稳定型结直肠癌受试者达到部分缓解。TPST-1495 单药治疗最常见治疗相关不良事件（treatment-related adverse event，TRAE）包括腹泻、腹痛、疲劳及恶心；联合组主要 TRAE 为恶心、疲劳和腹泻。单药治疗的 RP2D 确定为 50 mg 每日 1 次，联合治疗的 RP2D 仍待进一步评估。

2.7 ACT-1002-4271

除上述已进入抗肿瘤临床试验的分子外，尚有若干 EP_2/EP_4 受体双靶点小分子拮抗剂处于临床前研究阶段。ACT-1002-4271 为新型 EP_2/EP_4 受体双靶点拮抗剂，对 EP_2 受体与 EP_4 受体的 IC_{50} 分别为 6、3 nmol·L^{-1}，对 EP_1 受体与 EP_3 受体无显著抑制作用[25]。在 EMT-6 小鼠乳腺癌模型中，皮下注射 ACT-1002-4271 可明显抑制肿瘤生长；10 只治疗组小鼠中有 2 只实现肿瘤完全消退。

2.8 TP-18

TP-18 为口服有效的强效 EP_2/EP_4 受体双靶点拮抗剂，该化合物亲和力与选择性优异，对 EP_2 受体与 EP_4 受体的 IC_{50} 分别为 9.5、3.3 nmol·L^{-1}，对 EP_1 受体与 EP_3 受体的选择性超过 1 000 倍[26]。体内药效结果显示，TP-18 可降低 V-set 免疫球蛋白结构域包含蛋白 4 高表达的免疫抑制性 TAM 富集，削弱该髓系亚群的免疫抑制功能。TP-18 处理可促使 TME 由免疫抑制态向免疫激活态转换，提升 $CD8^+$ T 细胞在 TME 中的浸润水平及其肿瘤杀伤能力。在多种结直肠癌小鼠模型中，TP-18 单药即可抑制肿瘤生长，并显著增强 PD-1 抗体疗效，逆转肿瘤免疫治疗耐药。在患者来源肿瘤免疫类器官模型上，TP-18 同样可提升 PD-1 抗体的肿瘤杀伤效果[26]。靶向 EP_2/EP_4 受体的干预策略与 ICI 的抗肿瘤机制存在互补性：EP_2/EP_4 受体拮抗剂可缓解免疫抑制细胞介导的肿瘤免疫抑制效应，ICI 则激活 T 细胞效应功能，二者联用有望实现协同抗肿瘤效果。随着新一代 EP_2/EP_4 受体拮抗剂的开发及临床研究推进，该类药物与 ICI 的联合方案，有望为克服免疫治疗耐药、扩大免疫治疗受益人群提供可选策略。

3 AR 在肿瘤免疫调控中的功能

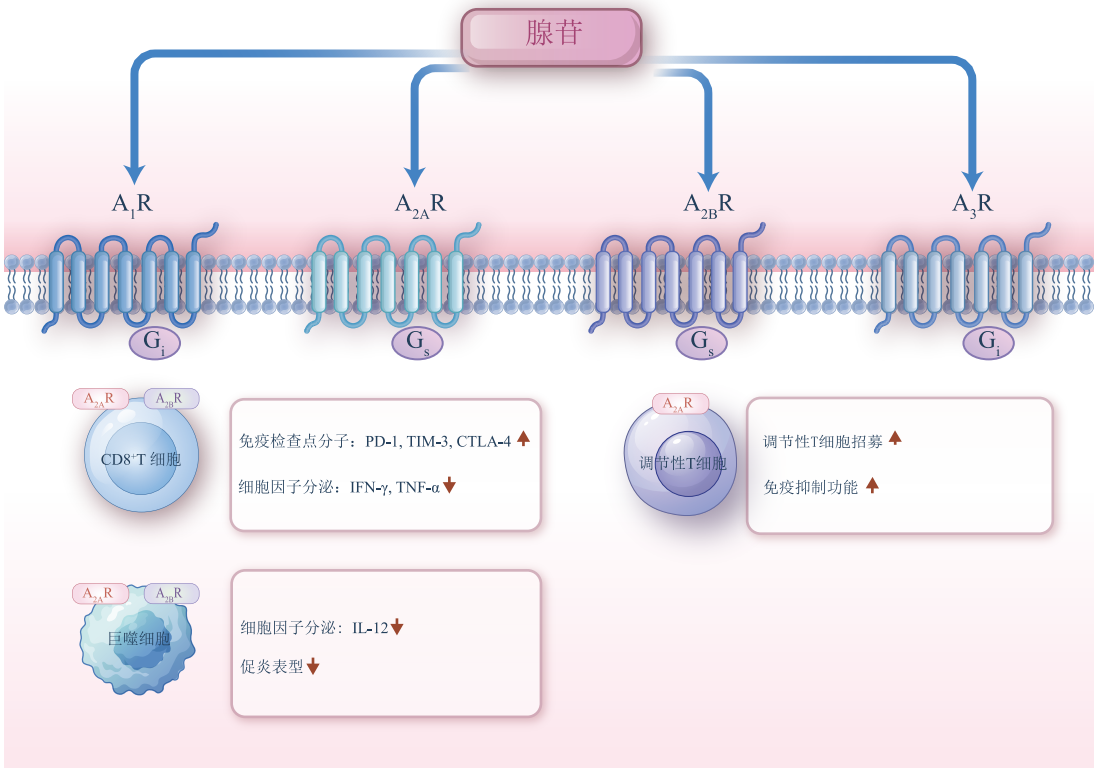
腺苷是一类广泛分布于机体的嘌呤核苷，在维持组织稳态及调控炎症反应等生理过程中发挥重要作用。TME 中，缺氧、慢性炎症、代谢重编程及致癌通路异常活化等多重因素可诱导腺苷蓄积，使其浓度升至微摩尔级，显著高于生理状态下的纳摩尔级水平[27]。腺苷主要由腺嘌呤核苷酸逐级分解产生。肿瘤坏死细胞可大量释放腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP），同时，缺氧、营养匮乏、炎症刺激或抗肿瘤治疗等应激条件，可促进细胞主动向胞外分泌 ATP。胞外 ATP 可经胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶 1[分化抗原 39（cluster of differentiation 39，CD39）]催化生成腺苷一磷酸（adenosine monophosphate，AMP），再经胞外 5′-核苷酸酶（CD73）去磷酸化生成腺苷[28]。除经典 CD39-CD73 生成途径外，机体还存在非经典腺苷合成途径，该途径也参与腺苷积累。外核苷酸焦磷酸酶 / 磷酸二酯酶 1（ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1，ENPP1）与 CD38 可协同催化胞外烟酰胺腺嘌呤二核苷酸$^+$ 转化为 AMP，该产物最终在碱性磷酸酶或 CD73 的水解作用下生成腺苷[29]。

腺苷的生物学效应主要由 4 类特异性 GPCR 即 AR 介导，分别为 A_1、A_{2A}、A_{2B} 及 A_3。其中，A_1 受体与 A_3 受体偶联 G_i 蛋白，受体活化后可抑制 AC 介导的 cAMP 生成，进而阻断 PKA/cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein，CREB）信号通路；与之相反，A_{2A} 受体与 A_{2B} 受体可偶联 G_s蛋白，活化后能够增强 AC 催化活性，提升胞内 cAMP 浓度，进而激活 PKA/CREB 信号通路[27]。A_{2A} 受体与 A_{2B} 受体对腺苷的结合亲和力存在显著差异：A_{2A} 为高亲和力受体，解离常数（dissociation constant，K_d）约为 310 nmol·L^{-1}；A_{2B} 为低亲和力受体，K_d 约为 15 μmol·L^{-1} [27]。A_{2A} 受体与 A_{2B} 受体可通过激活 cAMP/PKA/CREB 信号轴启动免疫抑制程序，是介导腺苷免疫调节活性的主要受体亚型（见图 4）。

TME 中，A_{2A} 受体广泛表达于 T 细胞、髓系细胞等多种免疫细胞表面，且 TME 内多种促癌信号可上调 A_{2A} 受体表达。研究证实，IL-1 家族的 IL-1β、IL-18 及 IL-36 等成员可强效诱导 $CD8^+$ T 细胞

表达 A_{2A} 受体[30]。A_{2A} 受体异常活化可上调 PD-1、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4，CTLA-4）等免疫检查点分子的表达，同时抑制干扰素-γ 与 TNF-α 等效应分子分泌，阻碍 $CD8^+$ T 细胞的增殖、活化及免疫效应发挥[27]。此外，A_{2A} 受体可调控 T 细胞的代谢过程。A_{2A} 受体通过激活 cAMP/PKA 通路，抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 活化，降低细胞糖酵解水平、损伤线粒体功能，进而阻碍外周和肿瘤浸润 $CD8^+$ T 细胞的代谢适应性重塑[31]。

A_{2A} 受体同样参与调控髓系细胞的免疫功能。小鼠荷瘤模型研究显示，髓系细胞特异性敲除编码 A_{2A} 的基因，可显著降低 TAM、MDSC 及 DC 中 IL-10 的表达水平，同时上调 TAM 表面主要组织相容性复合体II及 IL-12 的表达，进而促进 $CD8^+$ T 细胞与 NK 细胞活化，增强其抗肿瘤效应，最终抑制肿瘤生长与转移[32]。近期研究发现，前列腺癌肿瘤组织中的分泌型磷蛋白 1 阳性巨噬细胞可通过释放腺苷激活 A_{2A} 信号通路，诱导 $CD8^+$ T 细胞功能耗竭，引发肿瘤免疫治疗耐药[33]。临床前动物模型研究证实，A_{2A} 受体拮抗剂可有效提升移植瘤对 ICI 治疗的敏感性[34]。早期临床研究结果表明，A_{2A} 受体拮抗剂联合 PD-L1 抗体可在转移性去势抵抗性前列腺癌（metastatic castration-resistant prostate cancer，mCRPC）患者中产生临床应答[33]（见图 4）。



注：A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$、A_3R 为腺苷受体亚型；PD-1：程序性死亡受体 1；TIM-3：T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白结构域蛋白 3；CTLA-4：细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4；IFN-γ：干扰素 γ；TNF-α：肿瘤坏死因子 α；IL-12：白细胞介素 12

图 4 AR 对抗肿瘤免疫反应的调控

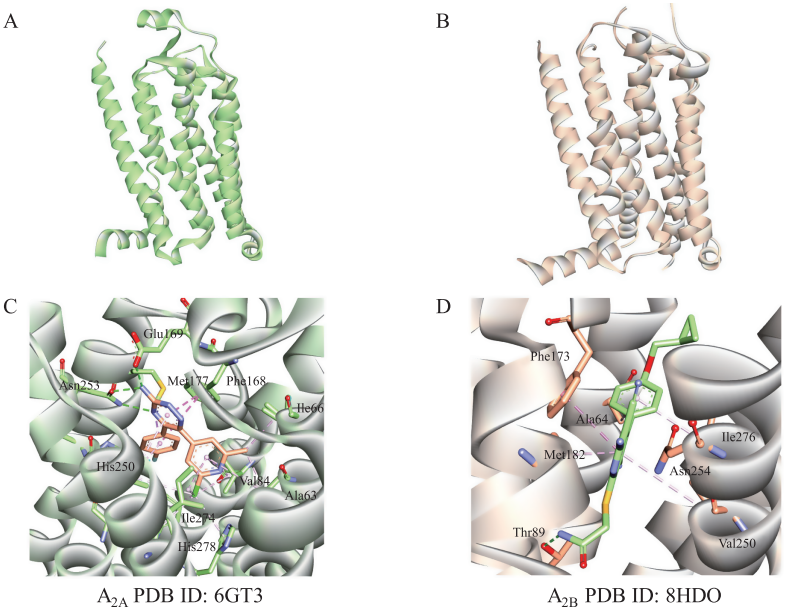
相较于研究较为充分的 A_{2A} 受体，A_{2B} 受体因对腺苷亲和力较低，其肿瘤免疫调控功能长期未得到充分关注，近年多项研究证实，A_{2B} 受体同样具有关键的免疫调节作用。研究发现，激动型 4-1BB 抗体可特异性下调 $CD8^+$ T 细胞中 A_{2B} 受体表达，对 A_{2A} 受体表达无明显调控作用[35]。敲除编码 A_{2B} 的基因可增强谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 介导的抗氧化反应，使经激动型 4-1BB 抗体处理的 $CD8^+$ T 细胞获得更强的存活与扩增优势，进而提升其抗肿瘤活性[35]。

腺苷可进一步分解为嘌呤，嘌呤能信号能够通过 P2Y 受体（P2Y receptor，P2YR）家族成员参与肿瘤免疫调控。其中，$P2Y_2R$ 可通过结合 αV 整合素，阻滞 T 细胞和巨噬细胞向口腔鳞状细胞癌微环境浸润，促进 TME 形成免疫抑制状态[36]。$P2Y_6R$ 可依赖尿苷二磷酸激活 TAM，诱导 TAM 向 M2 型促肿瘤表型极化，抑制 $CD8^+$ T 细胞的募集和活化，

削弱机体抗肿瘤免疫应答，最终介导 ICI 治疗耐药[37]。在药物研发方面，目前靶向 $P2Y_2R$ 和 $P2Y_6R$ 的抗肿瘤候选药物仍处于早期发现及临床前研究阶段，尚无相关药物进入抗肿瘤临床试验。

4 靶向 A_{2A}/A_{2B} 受体抗肿瘤药物临床研究进展

A_{2A}/A_{2B} 受体已成为肿瘤免疫治疗领域广受关注的重要靶点。A_{2A}/A_{2B} 受体同属 A 类 GPCR，二者正构结合口袋均位于跨膜螺旋簇之间，具有高度相似的保守结合模式。A_{2A}/A_{2B} 受体结合口袋均以保守残基 $N253^{6.55}$（A_{2A}）、$N254^{6.55}$（A_{2B}）为关键氢键锚点，配体需与该残基形成氢键供体或氢键受体相互作用，方可实现与受体的稳定结合[38-39]。在此基础上，两类受体的结合口袋特征存在一定差异：A_{2A} 受体结合腔分布有特异性疏水口袋，配体可通过引入疏水基团以占据该区域并置换结合口袋内水分子，进而提升配体与受体的结合亲和力[38]；A_{2B} 受体激动剂 BAY 60-6583 可与 $T89^{3.36}$ 等残基形成额外氢键相互作用，进一步稳定配体-受体复合物[39]。上述结构特征为研发高活性、高选择性的 A_{2A}/A_{2B} 受体靶向小分子干预药物提供了重要的结构基础（见图 5）。目前，全球已有多款高选择性 A_{2A} 受体拮抗剂、A_{2B} 受体拮抗剂及 A_{2A}/A_{2B} 受体双靶点拮抗剂完成研发，且均进入 I/II期临床试验阶段（见表 2）。

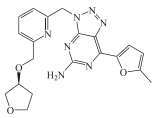
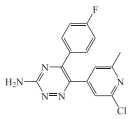
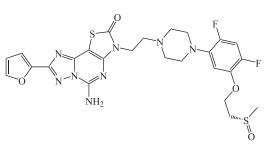


A_{2A} PDB ID: 6GT3　　A_{2B} PDB ID: 8HDO

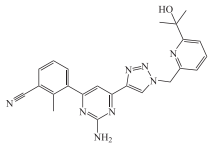
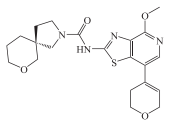
A：A_{2A} 受体的结构示意图；B：A_{2B} 受体的结构示意图；C：A_{2A} 受体与化合物 AZD4635 的相互作用示意图；D：A_{2B} 受体与化合物 BAY 60-6583 的相互作用示意图

图 5 A_{2A}/A_{2B} 受体的结构 [38-39]

表 2 AR 拮抗剂的临床进展

靶标	药物代号	化学结构	原研公司	临床阶段	适应证	临床试验代号
A_{2A}	CPI-444		Corvus Pharmaceuticals	I期	晚期实体瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌	NCT02655822 NCT04280328 NCT03454451 NCT05501054
A_{2A}	AZD4635		AstraZeneca	II期	晚期实体瘤、去势抵抗性前列腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌	NCT02740985 NCT03980821 NCT04089553 NCT04495179 NCT03381274
A_{2A}	EOS-850		iTeos Therapeutics	II期	晚期实体瘤、非小细胞肺癌	NCT03873883 NCT05117177 NCT05403385

续表2

靶标	药物代号	化学结构	原研公司	临床阶段	适应证	临床试验代号
A_{2B}	TT-4		Tarus Therapeutics	II期	晚期实体瘤	NCT04969315 NCT04976660
A_{2A}/A_{2B}	AB928		Arcus Biosciences	II期	胃食管癌、结直肠癌、转移性结直肠癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、局部晚期头颈癌、去分化脂肪肉瘤、三阴性乳腺癌、卵巢癌	NCT03720678 NCT04381832 NCT04892875 NCT05024097 NCT05886634 NCT04660812 NCT03719326 NCT05177770
A_{2A}/A_{2B}	M1069		Merck / Domain Therapeutics	I期	转移性或局部晚期实体瘤	NCT05198349

4.1 CPI-444

CPI-444 是 Corvus Pharmaceuticals 公司研发的以三唑并嘧啶为母核的小分子 A_{2A} 受体拮抗剂，该药物对 A_{2A} 受体的抑制常数（inhibition constant，K_i）3.54 nmol·L^{-1}，对 A_{2A} 受体的选择性较其他腺苷受体亚型高出 50 倍以上[34]。在小鼠结直肠癌移植肿瘤模型中，CPI-444 与 PD-L1 抗体、CTLA-4 抗体的联合给药方案，可有效诱导肿瘤病灶消退，并上调瘤内 $CD8^+$ T 细胞浸润水平[34]。CPI-444 针对转移性肾细胞癌等实体瘤的I/Ib 期临床试验（NCT-02655822）已完成，该研究系统评估了其单药及联合 PD-L1 抗体阿替利珠单抗治疗的安全性、耐受性与抗肿瘤活性。试验结果显示，CPI-444 单药治疗组 ORR 为 3%，仅 1 例患者达到部分缓解；联合治疗组 ORR 为 11%，共 4 例患者达到部分缓解[40]。

4.2 AZD4635

AZD4635 是 AstraZeneca 公司开发的一种基于 1, 2, 4-三嗪骨架的 A_{2A} 受体拮抗剂（K_i = 1.7 nmol·L^{-1}）[38]。在小鼠纤维肉瘤 MCA 205 模型中，AZD4635 单药（50 mg·kg^{-1}）可显著抑制肿瘤生长，肿瘤生长抑制率（tumor growth inhibition，TGI）达 68%；与 PD-L1 抗体联合给药时可完全抑制肿瘤生长（TGI = 100%）[38]。一项 I 期临床试验（NCT-02740985）评估了 AZD4635 单药或联合 PD-L1 抗体德瓦鲁单抗在 mCRPC 患者队列中的安全性、药代动力学特征和初步抗肿瘤活性[41]。该研究共纳入 94 例既往未接受过 ICI 疗法的 mCRPC 患者，其中 49 例接受 AZD4635 单药治疗（75 mg 或 100 mg，每日 1 次），45 例接受 AZD4635 联合德瓦鲁单抗治疗。疗效数据显示，单药组确认的 ORR 为 6.1%，共 2 例患者达到部分缓解，联合治疗组 ORR 提升至 16.2%，包括 2 例完全缓解和 4 例部分缓解；单药组前列腺特异性抗原 50 应答率为 6.4%，联合治疗组为 20.0%。生物标志物分析结果表明，外周血腺苷基因特征高表达患者的中位 PFS 为 21 周，显著优于低表达患者的 8.7 周。整体而言，AZD4635 单药及联合治疗方案均具有良好的用药耐受性。

4.3 EOS-850

EOS-850 是 iTeos Therapeutics 公司研发的基于噻唑并三唑并嘧啶稠环骨架的口服型 A_{2A} 受体拮抗剂，该药物可通过阻断腺苷介导的 T 细胞免疫抑制效应，激活机体抗肿瘤免疫应答[42]。目前 EOS-850 已有多项针对晚期实体瘤的临床试验正在进行。其单药治疗晚期实体瘤的 I 期临床试验（NCT03873883）数据显示，80 mg、每日 2 次的给药剂量具有良好的整体耐受性。该研究纳入 42 例接受过多线系统治疗（中位治疗线数为 3 线）的晚期实体瘤患者，共观察到 2 例确认的部分缓解病例，分别为黑色素瘤和前列腺癌患者，截至数据统计节点，2 例患者的缓解持续时间均超过 230 d；另有 12 例患者最佳疗效评估为疾病稳定，其中 3 例患者疾病稳定持续时间超过 6 个月。免疫组化检测结果显示，肿瘤组织 A_{2A} 受体高表达患者的临床获益更显著，提示 A_{2A} 受体可作为预测该药物疗效的潜在生物标志物。试验 TRAE 包括疲劳、恶心和便秘，未发现严重不良事件[43]。

4.4 TT-4

TT-4 是 Tarus Therapeutics 公司研发的高活性 A_{2B} 受体拮抗剂，目前该药物分子结构尚未公开披露。在小鼠乳腺癌 4T1 模型中，TT-4 单药治疗（3 mg·kg^{-1}，口服，每日 2 次）可显著抑制肿瘤增殖，其抑瘤效果优于 PD-1 抗体单药治疗。机制研

究表明，TT-4 可阻断 TME 中腺苷对 A_{2B} 受体的激活作用，减少 MDSC 的肿瘤浸润，进而促进 T 细胞活化，最终实现对肿瘤进展的抑制[44]。ADPORT-601 研究（NCT04969315）为针对 TT-4 开展的多中心、开放标签 I 期首次人体临床试验，旨在评估该药物在晚期实体瘤患者中的安全性、耐受性、药代动力学特征和初步抗肿瘤活性。根据 2024 年美国临床肿瘤学会年会公布的试验方案，TT-4 单药队列纳入对象为经标准治疗耐药的晚期结直肠癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌及卵巢癌患者。研究采用 3 + 3 剂量递增试验设计，后续将逐步开展单药扩展队列及联合用药队列研究。

4.5 AB928

AB928 是 Arcus Bioscience 公司研发的基于嘧啶-三氮唑-吡啶骨架的 A_{2A}/A_{2B} 受体双靶点拮抗剂，该药物对 A_{2A} 受体和 A_{2B} 受体的 K_d 分别为 1.4 和 2 nmol·L^{-1} [45]。在 TME 中，AB928 可竞争性阻断肿瘤分泌的腺苷与 T 淋巴细胞、巨噬细胞、DC 和 NK 细胞等免疫细胞表面 A_{2A} 受体及 A_{2B} 受体的结合，解除腺苷-A_{2A}/A_{2B} 信号通路介导的免疫抑制状态，激活机体抗肿瘤免疫反应。目前 AB928 用于多种实体瘤的Ib/II期临床试验正在开展。随机对照II期 ARC-9 研究（NCT04660812）纳入 112 例经奥沙利铂联合伊立替康方案治疗失败的转移性结直肠癌患者，按 2∶1 比例随机分为联合用药组（AB928 + 赛帕利单抗+奥沙利铂/氟尿嘧啶/亚叶酸钙+贝伐珠单抗，n = 75）与对照组（瑞戈非尼单药，n = 37）。研究结果证实，联合用药组相比对照组显示出显著的总生存获益。中位随访 20.4 个月的临床数据显示，联合用药组中位 PFS 显著延长（6.2 个月 *vs* 2.1 个月），中位 OS 亦显著改善（19.7 个月 *vs* 9.5 个月）；联合用药组确认的 ORR 为 17.3%，显著高于对照组的 2.7% [46]。

4.6 M1069

M1069 是由 Merck 公司和 Domain Therapeutics 公司联合开发的以噻唑并[4, 5-*c*]吡啶为骨架的 A_{2A}/A_{2B} 受体双靶点拮抗剂，其对 A_{2A} 受体与 A_{2B} 受体的 IC_{50} 分别为 0.13 和 9.03 nmol·L^{-1}，对 A_{2A}、A_{2B} 受体的拮抗活性较 A_1、A_3 受体高出 100 倍以上[47]。目前，M1069 正在开展针对转移性或局部晚期不可切除实体瘤患者的 I 期临床试验（NCT05198349），旨在评估 M1069 的剂量-毒性关系、MTD 和推荐扩展剂量。试验初始给药剂量为 150 mg，每日 2 次口服，后续梯度递增至 300 mg、450 mg 和 600 mg，每日 2 次口服，该试验于 2022 年启动患者招募，计划入组 21 ~ 30 例晚期实体瘤患者。临床试验注册信息显示，该研究已于 2023 年提前终止，实际仅入组 15 例患者，最常见不良反应为疲劳和恶心（各 33.3%），未观察到客观缓解[48]。M1069 的后续临床开发状态尚不明确。

5 总结与展望

肿瘤代谢与免疫的交互调控是当前肿瘤学研究的前沿领域，亦是发掘原创抗肿瘤靶标的重要源泉。大量研究证实，代谢物感应 GPCR 可识别 TME 中 PGE_2、腺苷等免疫抑制性代谢产物，促进 TAM 等免疫抑制性细胞的募集与活化，并诱导 $CD8^+$ T 细胞功能耗竭，减弱机体抗肿瘤免疫应答。GPCR 信号通路可介导肿瘤代谢重编程与肿瘤免疫抑制的关联过程。近年来，该领域基础研究不断取得突破，推动相关研究成果向临床应用转化。目前，国内外多家制药企业已开发多款靶向 EP_2/EP_4 受体及 A_{2A}/A_{2B} 受体的抗肿瘤候选药物并进入临床研究阶段。初步临床数据显示，此类药物可表现出一定的抗肿瘤活性，且整体安全性与耐受性良好。然而，上述药物单药治疗的临床获益仍较为有限，其在肿瘤综合治疗体系中的应用价值仍有待进一步验证。

为推动靶向代谢物感应 GPCR 的抗肿瘤药物开发，未来的研究可从以下几个方面开展：其一，优化靶向药物分子设计。开发靶向 EP_2/EP_4 及 A_{2A}/A_{2B} 受体的高活性、高成药性拮抗剂，阻断 TME 中高浓度代谢产物介导的受体持续激活，完全阻断下游抑制性信号，提升机体抗肿瘤免疫应答水平。其二，建立基于生物标志物的精准治疗体系。目前亟需建立多维度、动态化的生物标志物评估体系，通过实时检测肿瘤组织代谢产物含量、GPCR 活化水平及免疫细胞功能特征，精准筛选潜在获益患者，动态评估药物治疗效果，改善肿瘤患者临床治疗应答异质性的问题。其三，完善联合治疗方案设计。一方面，拓展代谢物感应 GPCR 拮抗剂的应用场景，将其与嵌合抗原受体 T 细胞治疗、干扰素基因刺激因子激动剂等新型免疫疗法联用，将单纯解除免疫抑制的治疗模式升级为主动激活抗肿瘤免疫的治疗模式。另一方面，探索该类药物与临床常规抗肿瘤靶向药物、化疗药物的联合使用方式，扩大临床治疗适用范围。此外，EP_2/EP_4 与 A_{2A}/A_{2B} 受体拮抗剂均具备良好的临床安全性，将该类药物应用于肿瘤高危人群的化学预防研究，具备较高的前瞻性研究意义与临床转化价值。综上，靶向代谢物感应 GPCR 已成为肿瘤免疫治疗的新兴研究方

向，能够为肿瘤临床治疗提供新的研发思路与治疗方案。

[参考文献]

[1] Aliazis K, Christofides A, Shah R, *et al*. The tumor microenvironment's role in the response to immune checkpoint blockade[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(6): 924−937.

[2] Du B, Qin J, Lin B, *et al*. CAR-T therapy in solid tumors[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(4): 665−679.

[3] Trefny M P, Kroemer G, Zitvogel L, *et al*. Metabolites as agents and targets for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(10): 764−784.

[4] Lorente J S, Sokolov A V, Ferguson G, *et al*. GPCR drug discovery: new agents, targets and indications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(6): 458−479.

[5] Lacher S B, Dörr J, de Almeida G P, *et al*. PGE_2 limits effector expansion of tumour-infiltrating stem-like $CD8^+$ T cells[J]. *Nature*, 2024, 629(8011): 417−425.

[6] Pelka K, Hofree M, Chen J H, *et al*. Spatially organized multicellular immune hubs in human colorectal cancer[J]. *Cell*, 2021, 184(18): 4734−4752.e20.

[7] Lu W, Yu W, He J, *et al*. Reprogramming immunosuppressive myeloid cells facilitates immunotherapy for colorectal cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(1): e12798.

[8] Pedde A M, Kim H, Donakonda S, *et al*. Tissue-colonizing disseminated tumor cells secrete prostaglandin E2 to promote NK cell dysfunction and evade anti-metastatic immunity[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(11): 114855.

[9] Thumkeo D, Punyawatthananukool S, Prasongtanakij S, *et al*. PGE_2-EP2/EP4 signaling elicits immunosuppression by driving the mregDC-Treg axis in inflammatory tumor microenvironment[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 110914.

[10] Wu Y, Zhang H, Xu J, *et al*. Structural insights into selective and dual antagonism of EP2 and EP4 prostaglandin receptors [J]. *EMBO J*, 2025, 44(23): 7242−7262.

[11] Nakao K, Murase A, Ohshiro H, *et al*. CJ-023, 423, a novel, potent and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist with antihyperalgesic properties[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(2): 686−694.

[12] Liu D, Gong J, Zhang J, *et al*. A phase I dose-escalation and expansion study of RMX1002, a selective E-type prostanoid receptor 4 antagonist, as monotherapy and in combination with anti-PD-1 antibody in advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2025, 43(2): 250−261.

[13] Albu D I, Wang Z, Huang K C, *et al*. EP4 Antagonism by E7046 diminishes Myeloid immunosuppression and synergizes with Treg-reducing IL-2-Diphtheria toxin fusion protein in restoring anti-tumor immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6 (8): e1338239.

[14] Hong D S, Parikh A, Shapiro G I, *et al*. First-in-human phase I study of immunomodulatory E7046, an antagonist of PGE_2-receptor E-type 4 (EP4), in patients with advanced cancers[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000222.

[15] Caselli G, Bonazzi A, Lanza M, *et al*. Pharmacological characterisation of CR6086, a potent prostaglandin E_2 receptor 4 antagonist, as a new potential disease-modifying anti-rheumatic drug[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 39.

[16] Pietrantonio F, Morano F, Niger M, *et al*. The prostaglandin EP4 antagonist vorbipiprant combined with PD-1 blockade for refractory microsatellite-stable metastatic colorectal cancer: a phase Ib/IIa trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(4): 649−658.

[17] Kotani T, Takano H, Yoshida T, *et al*. Abstract 4443: Inhibition of PGE2/EP4 pathway by ONO-4578/BMS-986310, a novel EP4 antagonist, promotes T cell activation and myeloid cell differentiation to dendritic cells[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(S16): 4443.

[18] Iwasa S, Koyama T, Nishino M, *et al*. First-in-human study of ONO-4578, an antagonist of prostaglandin E_2 receptor 4, alone and with nivolumab in solid tumors[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114 (1): 211−220.

[19] Nakayama I, Ryu M H, Lim S H, *et al*. EP4 antagonist ONO-4578 plus nivolumab and chemotherapy in HER2-negative unresectable advanced or recurrent gastric or gastroesophageal junction cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2026: 10.1200/JCO-10.26-01072.

[20] Wang W, He J, Yang J, *et al*. Scaffold hopping strategy to identify prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(11): 7896−7917.

[21] Xue L, Tang W, Zhou H, *et al*. An open-label phase I study to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of YY001 in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): e15104.

[22] Francica B J, Holtz A, Lopez J, *et al*. Dual blockade of EP2 and EP4 signaling is required for optimal immune activation and antitumor activity against prostaglandin-expressing tumors [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(8): 1486−1500.

[23] Nguyen J P, Na′ara S, Woerner L C, *et al*. Blockade of the PGE2 pathway inhibits the growth of PTEN-deficient HNSCC tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2025, 24(6): 931-941.

[24] Ulahannan S V, Powderly J D, Johnson M L, *et al*. A phase 1 study of TPST-1495 as a single agent and in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 3107.

[25] Lyothier I, Diethelm S, Pothier J, *et al*. Discovery of ACT-1002-4271 as a dual prostaglandin E2 receptor 2/prostaglandin E2 receptor 4 antagonist with *in vivo* anti-tumor efficacy[J]. *ChemMedChem*, 2025, 20(12): e202500120.

[26] Zhang Y, Yang X, Cheng Z, *et al*. Targeting EP2/EP4-driven expansion of suppressive $VSIG4^{high}$ macrophages overcomes immunotherapy resistance in colorectal cancer[J]. *Cell Rep*, 2026, 45(6): 117450.

[27] Allard B, Allard D, Buisseret L, *et al*. The adenosine pathway in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(10): 611−629.

[28] Moesta A K, Li X Y, Smyth M J. Targeting CD39 in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(12): 739−755.
[29] Ruiz-Fernández de Córdoba B, Martínez-Monge R, Lecanda F. ENPP1 immunobiology as a therapeutic target [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(12): 2184−2193.
[30] Todd K L, Lai J, Sek K, *et al*. $A_{2A}R$ eGFP reporter mouse enables elucidation of $A_{2A}R$ expression dynamics during anti-tumor immune responses[J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 6990.
[31] Mastelic-Gavillet B, Navarro Rodrigo B, Décombaz L, *et al*. Adenosine mediates functional and metabolic suppression of peripheral and tumor-infiltrating $CD8^+$ T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 257.
[32] Cekic C, Day Y J, Sag D, *et al*. Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment[J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (24): 7250−7259.
[33] Lyu A, Fan Z, Clark M, *et al*. Evolution of myeloid-mediated immunotherapy resistance in prostate cancer[J]. *Nature*, 2025, 637(8048): 1207−1217.
[34] Willingham S B, Ho P Y, Hotson A, *et al*. A2AR antagonism with CPI-444 induces antitumor responses and augments efficacy to anti-PD-$(L)_1$ and anti-CTLA-4 in preclinical models [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1136−1149.
[35] Ahn J, Xie P, Chen S, *et al*. 4-1BB stimulation with concomitant inactivation of adenosine A2B receptors enhances $CD8^+$ T cell antitumor response[J]. *J Clin Invest*, 2025, 135 (11): e190841.
[36] Forti K M, Woods L T, Jasmer K J, *et al*. Tumoral $P2Y_2$ receptor modulates tumor growth and host anti-tumor immune responses in a syngeneic murine model of oral cancer[J]. *Purinergic Signal*, 2024, 20(4): 359−370.
[37] Scolaro T, Manco M, Pecqueux M, *et al*. Nucleotide metabolism in cancer cells fuels a UDP-driven macrophage cross-talk, promoting immunosuppression and immunotherapy resistance[J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(8): 1206−1226.
[38] Borodovsky A, Barbon C M, Wang Y, *et al*. Small molecule AZD4635 inhibitor of $A_{2A}R$ signaling rescues immune cell function including $CD103^+$ dendritic cells enhancing anti-tumor immunity[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000417.
[39] Cai H, Xu Y, Guo S, *et al*. Structures of adenosine receptor $A_{2B}R$ bound to endogenous and synthetic agonists[J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 140.
[40] Augustin R C, Leone R D, Naing A, *et al*. Next steps for clinical translation of adenosine pathway inhibition in cancer immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(2): e004089.
[41] Lim E A, Bendell J C, Falchook G S, *et al*. Phase Ia/b, open-label, multicenter study of AZD4635 (an adenosine A2A receptor antagonist) as monotherapy or combined with durvalumab, in patients with solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(22): 4871−4884.
[42] Deb P K, Maity P, Sarkar B, *et al*. Insights from clinical trials on A_{2A} adenosine receptor antagonists for cancer treatment[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2025, 8(6): 1498−1512.
[43] Buisseret L, Rottey S, De Bono J S, *et al*. Phase 1 trial of the adenosine A_{2A} receptor antagonist inupadenant (EOS-850): update on tolerability, and antitumor activity potentially associated with the expression of the A_{2A} receptor within the tumor[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 2562.
[44] Pastore D R E, Mookhtiar K, Schwartz B, *et al*. Abstract 3454: adenosine receptor antagonists A2AR (TT-10) and A2BR (TT-4) demonstrate anti-tumor activity in 4T1-induced syngeneic breast cancer mouse model[J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (12_Supplement): 3454.
[45] Sun C, Wang B, Hao S. Adenosine-A2A receptor pathway in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 837230.
[46] Cecchini M, Han S W, Lee S, *et al*. The randomized phase II ARC-9 study of etrumadenant-based therapy versus regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2026, 32(13): 2593−2603.
[47] Schiemann K, Belousova N, Matevossian A, *et al*. Dual A_{2A}/A_{2B} adenosine receptor antagonist M1069 counteracts immunosuppressive mechanisms of adenosine and reduces tumor growth *in vivo*[J]. *Mol Cancer Ther*, 2024, 23(11): 1517−1529.
[48] Siu L L, Gutierrez M E, Pudelko L, *et al*. First-in-human study of the dual A_{2A}/A_{2B} adenosine receptor antagonist muvadenant (M1069) in patients with advanced solid tumors[J]. *ESMO OPen*, 2026, 11(5): 106962.



[专家介绍] 卢伟强：研究员、博士生导师，国家级高层次青年人才。现任海南医科大学（海南省医学科学院）药学院副院长、课题组长。主要从事药理学研究，聚焦GPCR调控肿瘤免疫的作用机制解析与新药发现。以通信作者身份在*Nat Immunol*、*Nat Commun*、*EMBO Mol Med*、*Cell Chem Biol*、*Cell Rep* 和*J Med Chem*等国际知名期刊发表论文50余篇；获国内外授权发明专利6项。主持创新药物研发国家科技重大专项子课题、国家自然科学基金、上海市东方英才计划青年项目等10余项课题。获第二十二届中国药理学会青年药理学家奖，兼任中国药理学会生化与分子药理学专业委员会委员。作为主要发明人研发新型肿瘤微环境免疫调节剂YY001，该药物已获国家药品监督管理局临床试验批件，正在开展II期临床试验。

（责任编辑：邢爱敏）