肿瘤精准医学与转化研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003776

肿瘤微环境中腺苷的改变及其对肿瘤治疗的影响

景凌洁，韩　冷，柏丁源，周雨萱，朱馨婷，张嘉瑜，郭　澄，杨全军
（上海交通大学医学院附属第六人民医院，上海　200233）

【摘　要】腺苷（adenosine，ADO）是一种在肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中持续上调的免疫抑制性代谢产物，其受体类型众多且分布广泛。ADO与癌症细胞之间存在复杂的动态相互作用，进一步影响肿瘤的发生发展和临床治疗效果。ADO可以通过多种途径促进肿瘤的生成和转移，介导肿瘤免疫逃逸，调节肿瘤浸润性免疫细胞的（tumor-infiltrating immune cells，TIICs）分化和功能，直接或间接影响肿瘤进程。本文根据TME中ADO代谢的特点，综述ADO影响多种肿瘤发生发展和治疗的进展并分析干预ADO代谢药物的研发情况，为肿瘤防治和免疫治疗提供新的思路和参考。

【关键词】腺苷；肿瘤微环境；肿瘤治疗；靶向药物；免疫治疗
【中图分类号】R69　　【文献标志码】A

Alterations of adenosine in tumor microenvironment and its impact on tumor treatment

Jing Lingjie，Han Leng，Bai Dingyuan，Zhou Yuxuan，Zhu Xinting，Zhang Jiayu，Guo Cheng，Yang Quanjun
（*Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine*）

【Abstract】Tumor microenvironment（TME）is the cellular environment for tumor development，growth，and metastasis. Adenosine（ADO）is an immunosuppressive metabolic product that is continuously upregulated in TME，with various types and wide distribution of receptors. The complex and dynamic interactions between ADO and tumor cells constantly influence tumor progression. ADO can directly or indirectly promote tumor development and progression by promoting tumor generation and metastasis，mediating the immune escape of tumor，and modulating tumor-infiltrating immune cells. Based on the characteristics of ADOs in TME，this article reviews the latest advances in the dynamic alterations of ADO in TME，in order to provide insights into tumor treatment targeting the ADO pathway.

【Key words】adenosine；tumor microenvironment；tumor treatment；targeted treatment；immunotherapy

肿瘤细胞生存和演化的特殊环境，即肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME），是高度结构化的生态系统，主要由除肿瘤细胞外的免疫细胞、癌症相关成纤维细胞、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）、信号分子以及周围血管组成，其中细胞组成和功能状态等对癌症的发展有重要影响[1]。相关研究表明，肿瘤的发生、发展不仅依赖于细胞固有致癌基因的改变，也与TME密切相关[2]。腺苷（adenosine，ADO）是一种在TME中浓度高于正常机体条件下的代谢产物，高水平的ADO与多种类型肿瘤的发生发展、转移和不良生存预后密切相关[3]，如血液系统肿瘤、神经系统肿瘤、消化道肿瘤、肺癌和肾癌等[4-8]。ADO不仅能促进肿瘤细胞增殖和肿瘤组织血管生成，还可以通过多途径辅助免受免疫系统的识别和杀伤[9-10]。ADO与TME的相互作用提示相关调控分子有望成为肿瘤治疗的靶点；在本综述中，本课题组通过总结不同肿瘤腺苷水平的改变及其对肿瘤治疗的影响（图1），着重介绍ADO相关调控分子及其药物开发进展，为肿瘤治疗提供新的方向。

作者介绍：景凌洁，Email：jinglj1621@163.com，研究方向：药学。
通信作者：杨全军，Email：myotime@sjtu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82272925）；上海市浦江人才计划资助项目（编号：21PJ1411900）；中国药学会医院药学专业委员会医院药学拔尖人才资助项目（编号：CPA-Z05-ZC-2022-03）；上海交通大学医学院“研究型医师”资助项目（编号：20240815）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250225.1641.003（2025-02-26）

1　ADO代谢及其固有免疫和适应性免疫调控中的作用

ADO是一种遍布机体的内源性核苷[11]，既可以通过代谢形成三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）和二磷酸腺苷（adenosine diphosphate，ADP）等分子，在细胞进行物质和能

量代谢，还可以形成环磷腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）等信号通路分子，在体内的各种通路中发挥作用[12]。ADO对机体多器官系统具有多方面作用，如通过扩张冠脉血管、降低血压、抑制心肌肥厚和改善心肌重构，发挥保护心血管系统的作用[13]；通过抑制炎症介质的释放，如组胺、白三烯和前列腺素等，还可以激活抗炎细胞因子，发挥抗炎作用[14]；通过作用于固有系统及适应性免疫系统，从而调节免疫反应，发挥免疫抑制作用[15]；能够诱导肿瘤细胞增殖、迁移或侵袭，从而增强肿瘤细胞活力并促进肿瘤免疫逃逸[9]。

在生理条件下，ADO作为ATP、ADP的构成成分和前体，参与机体物质和能量代谢[16-17]；其处于纳摩尔水平，生理浓度相对较低，分布广泛。但在缺氧、炎症、营养物质缺乏和细胞毒药物治疗情况下，ADO水平会发生大幅度改变。一方面，肿瘤细胞缺氧微环境限制了细胞能量的来源，使胞外ATP大量累积，直接导致其水解产物ADO的增加[18]。另一方面，缺氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1，HIF-1）和转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）等细胞因子促进肿瘤细胞胞膜核酸酶膜外三磷酸腺苷二磷酸水解酶-1（nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1，NTPDase-1/CD39）和胞外-5'-核苷酸酶（ecto-5'-nucleotidase，NT5E/CD73）的转录和表达，促进ATP的分解，进一步提高TME中ADO浓度，部分TME中ADO水平可达100 mmol/L以上[11,19-20]。

腺苷受体（adenosine receptors，ARs）是G蛋白偶联受体，包括A_1R、$A_{2A}R$、$A_{2B}R$、A_3R等[19]，ADO与受体结合后参与多方面功能调控，特别是固有免疫和适应性免疫调控作用[20]。在固有免疫反应体系中，ADO通过与$A_{2A}R$结合，抑制自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）的成熟[12]；$A_{2B}R$还可以抑制单核细胞分化成巨噬细胞，促进巨噬细胞由促炎症M1型转向抗炎症M2型[21]；$A_{2B}R$也可在树突状细胞（dendritic cell，DC）中激活，分泌促血管及免疫抑制因子，进一步促进肿瘤细胞生长[22]。在适应性免疫反应体系中，ADO通过$A_{2A}R$及$A_{2B}R$抑制$CD4^+$ T细胞产生白细胞介素-17（interleukin 17，IL-17），并促进$CD4^+$ T细胞转变为免疫抑制型细胞[23]；上调的ADO通过$A_{2A}R$及A_3R抑制B细胞的发育及其调控因子的产生[24]；ADO同样通过$A_{2A}R$及A_3R抑制$CD8^+$ T细胞的增殖、分化成熟及白细胞介素-2（interleukin，IL-2）、γ-干扰素（interferon-γ，INF-γ）等细胞因子的产生[25]。相反，ADO通过$A_{2A}R$或$A_{2B}R$，对$CD4^+$调节性T细胞（regulatory T cells，Treg）等免疫抑制细胞功能的发挥起着促进作用[26]。综上所述，ADO通过其受体干扰机体识别靶细胞，同时助推免疫抑制性细胞的功能发挥，介导肿瘤治疗过程中的免疫耐受。除此以外，在以缺氧、缺血和炎症为突出特征的TME病理条件下，ADO是促进纤维化、组织修复和新生血管生成的重要调节因子，为肿瘤的转移提供物质基础。

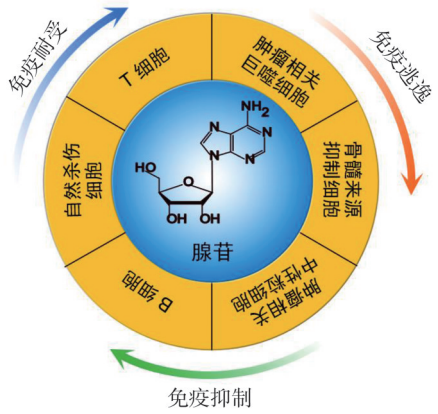


图1　腺苷水平改变对肿瘤治疗的多重影响

2　腺苷在肿瘤组织的改变

2.1　腺苷在血液系统肿瘤的改变

血液恶性肿瘤是以造血细胞自我更新异常和分化受限为主的恶性肿瘤，包括白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤等[27]。ADO在不同的血液系统肿瘤中起着重要作用[28]，在慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）患者体内，CLL细胞通过与其他基质细胞相互作用，上调线粒体氧化磷酸化和糖酵解，以节省氧化消耗，伴随着细胞外ATP的升高以及活跃地增殖、迁移和侵袭[29]。由于CD39和CD73等胞外酶的表达，检测到累积的胞外ADO。局部微环境中，高水平ADO介导的自分泌信号回路有助于在肿瘤周围形成“保护性光环”，并保护其部分免受化疗影响，进而有益于肿瘤细胞的存活，且有可能促进转移扩散[30]。ADO通过直接和间接机制控制细胞周期、发挥免疫调节、血管生成和细胞因子生成作用，从而在CLL的发生和发展中发挥关键作用[31]。因此，靶向腺苷在控制血液系统肿瘤进展中具有重要意义，为治疗提供新治疗靶点。

2.2　腺苷在呼吸系统肿瘤的改变

肺癌是全球最常诊断的癌症之一，病死率也多年高居恶性肿瘤首位[32]；主要分为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）和小细胞肺癌2种类型，各自占比约15%及85%[33]。目前此类癌症治疗已取得一定进展，但肺癌的死亡率仍然很高[34]。ADO及ARs与肿瘤的发展和预后密切相关，能够通过多种信号通路调节肿瘤进展[35]，在细胞内起着重要的生物学作用。研究表明，NSCLC是一种异质性疾病，能够调节细胞代谢的遗传和环境参数[36]。其TME中高水平的ADO和高表达的$A_{2B}R$对肿瘤细胞生长和免疫反应都有影响，并且对于不同的突变背景，$A_{2B}R$的表达可能存在差异[37]。其中，具有LKB1突变的细胞，由于代谢活性水平较高和线粒体功能失调，从而具有更高水平的活性氧（reactive oxygen species，ROS）[38]；具有高代谢成瘾的LKB1和KRAS共突变细胞可以适应对抗高氧化应激[39]；具有表皮生长因子受体

（epidermal growth factor receptor，EGFR）突变细胞则对 $A_{2B}R$ 抑制较为敏感。靶向免疫细胞中的 $A_{2B}R$ 有可能通过选择性地将T细胞和DC代谢修饰为更具免疫原性的表型来提高后者的抗肿瘤能力[40]。因此，ADO受体是肺癌治疗中的关键靶标，根据突变体的相关亚型及其配体开发出相应的激动剂和拮抗剂，可以用于调节肿瘤细胞的增殖、凋亡及侵袭等信号通路，具有潜在治疗益处。

2.3 腺苷在消化系统肿瘤的改变

消化道恶性肿瘤是一类以异质性强、进展迅速为特点的疾病[41]。腺苷在多种消化系统肿瘤中均存在浓度改变，如肝癌[42]、胃癌[43]、结直肠癌[44]、胰腺癌[45]和食管癌等[46-48]。消化道恶性肿瘤的发展是一个多步骤的过程，涉及ADO参与调节代谢途径之间复杂的相互作用[49]。Mujoomdar M等[50]研究发现，ADO有促进人结肠癌细胞增殖的作用；Khoo HE等[51]研究表明，$A_{1A}R$ 在结直肠癌中表达增加；高文强等[52]研究发现，ADO有抑制胃癌细胞增殖的作用。因此，ADO及其受体发挥的各种免疫调节功能存在肿瘤特异性。通过深入了解这些机制，可以更好地记录这些肿瘤的发展轨迹，并为开发更有效的治疗策略提供理论依据。

2.4 腺苷在神经系统肿瘤的改变

细胞外ATP和ADO在神经退行性、认知和精神疾病中具有重要作用[53]。ADO通过改变大脑不同区域的神经元放电，收缩局部脉管系统并发挥免疫或神经调节作用来调节突触功能[5,54]。胶质母细胞瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤，占比40%以上[54]。在中枢神经系统环境中，胶质递质ATP与其他神经胶质信号分子（如细胞因子）协同作用，通过促进或抑制神经递质释放来影响中枢神经系统功能[55]。ADO是细胞外ATP代谢的主要产物，是一种重要的稳态调节剂，通过P1受体敏化在突触传递中充当神经调节剂。此外，嘌呤能信号转导是引起ADO在TME中高水平产生的一个关键因素，因为受损细胞释放ATP，导致ADO通过胞外核苷酸酶级联在TME中积累[56]。事实上，将AMP转化为ADO的CD73酶在胶质母细胞瘤细胞中过表达，这种上调与肿瘤侵袭性有关。由于CD73在这些细胞中的关键活性，TME中胞外ADO累积有助于维持胶质母细胞瘤免疫逃逸[54]。

2.5 腺苷在泌尿系统肿瘤的改变

肾细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）是起源于肾脏近端肾小管上皮细胞的一组异质性癌症，占肾脏癌症的90%以上，某些遗传性疾病会增加患肾细胞癌的风险[57]。ADO在肾细胞癌的研究不仅侧重于细胞，更多地关注于细胞间隙[36,58-59]。细胞内ADO通过腺苷激酶和腺苷脱氨酶代谢为AMP和肌苷；细胞外释放的ATP和ADP被位于细胞表面的膜结合水解酶CD39和胞外核苷酸酶CD73去磷酸化，并转化为细胞外ADO[60]。4种细胞膜ARs在肾脏疾病中表现出不同的生理和病理作用，其中，$A_{2A}R$ 对ADO具有高亲和力，存在于先天免疫系统和适应性免疫系统的细胞中[61]，$A_{2A}R$ 参与保护组织免受过度免疫反应的关键调节机制[59]。在RCC中，该通路被限制并阻碍抗肿瘤免疫，促进癌症进展[58]。研究表明，RCC腺苷通路中，$A_{2A}R$ 和CD73基因的高表达与不良预后相关[62]。1项使用小分子 $A_{2A}R$ 拮抗剂的Ⅰ期临床试验显示，该分子可以安全地阻断68例程序性死亡受体1（programmed death receptor 1，PD1）/程序性死亡配体1（programmed death ligand 1，PD-L1）抑制剂进展的RCC患者的ADO信号传导[63]。因此，ADO通路在RCC的TME中发挥作用，对免疫治疗具有生物学意义。

3 腺苷对肿瘤治疗的影响

3.1 腺苷对化疗的影响

有研究显示ADO可以通过阻止化疗药物的作用来抑制其对癌细胞的杀伤作用，从而减弱化疗的疗效[64]，因此设计和开发抑制ADO的药物，可以增强化疗效果[65]。ADO在体内可发挥抗肿瘤作用的环节较多，一方面，可通过与ARs结合直接激活肿瘤细胞的凋亡[66]；另一方面，也可通过转化为cAMP和其他磷酸化腺苷等途径，影响肿瘤细胞凋亡或转移[67]。联合化疗药物靶向ADO途径通过阻断ADO生成，抑制ARs可增强化疗药物在多种癌症中的治疗效果。Loi S等[68]研究发现，乳腺癌小鼠肿瘤细胞中CD73的过度表达抑制了适应性免疫，增加了对蒽环类化疗药物阿霉素的化疗耐药，通过阻断CD73或 $A_{2A}R$ 可增强阿霉素的抗肿瘤作用，并延长转移性乳腺癌小鼠的生存期。Michaud M等[69]研究发现，在纤维肉瘤中抑制CD39可以通过活化P2受体和免疫原性细胞死亡介导的机制恢复对蒽环类药物的反应性。此外，与化疗药物如阿霉素、吉西他滨和达卡巴嗪联合使用 $A_{2B}R$ 拮抗剂也观察到类似的协同效应[69-71]。因此，抑制ADO可以增强化疗的抗癌作用，提高其临床疗效。

3.2 腺苷对放疗的影响

局部放疗对癌细胞的主要作用是诱导脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）双链断裂，从而直接杀伤细胞[72]，同时放疗还可以改变存活恶性细胞及其微环境的表型，从而诱导有效的抗肿瘤免疫反应，导致免疫原性肿瘤细胞死亡、肿瘤缩小，并最终完全根除肿瘤[73-75]。胞外ADO是一种有效的内源性免疫抑制介质，对维持正常组织的稳态至关重要[76]。正常组织中ADO的急性CD73依赖性增加，主要发挥组织保护功能，而暴露于DNA损伤放疗组织中ADO水平的长期升高则会促进病理重塑过程和纤维化。CD73和ADO促进癌细胞新生血管形成、转移和存活[77]，此外，ADO还可以通过抑制免疫系统的各种机制，促进肿瘤内在或治疗诱导的免疫逃逸[78]。因此，在TME中调节CD73或ADO是一类潜在的新型治疗靶点，可以限制肿瘤进展，改善抗肿瘤免疫反应，避免治疗诱导的免疫偏差，并可能限制正常组织毒性[79]。研究表明，通常在缺氧TME中发现的高ADO水平可能会诱导免疫抑制性负面影响而明显抑制促免疫原性过程[80]，免疫抑制性ADO可能阻止标准放疗引起的抗肿瘤免

疫反应，并可能抵消实体瘤的免疫治疗并最终导致不良的临床预后。围绕调节缺氧TME和干扰ADO生成过程中水解酶、转运蛋白及受体活性为核心设计的放疗辅助手段可能有助于减轻乃至消除ADO的肿瘤活性，进而最大程度地发挥放射治疗或联合放射免疫治疗在癌症治疗中的治疗效果，减少转移和复发的可能性。

3.3 腺苷对靶向治疗的影响

靶向治疗是一种利用瘤细胞和正常细胞分子生物学上的差异，针对可能导致细胞癌变的环节，靶向细胞受体、关键基因及调控分子，设计相应治疗药物，选择性干预癌症相关的信号通路，从而特异性抑制肿瘤生长和转移的癌症治疗方式[81]。一般以小分子激酶抑制剂及大分子单克隆抗体作为信号转导抑制剂，前者抑制参与肿瘤细胞转化、生长、增殖及存活的蛋白激酶[82]，后者则靶向于细胞外配体、膜受体及膜结合蛋白，阻断受体配体结合或使目标分子内化、降解[83]，从而达到抗癌效果。肿瘤发生发展的全过程伴随着ADO高水平累积，使靶向ADO通路成为药物研究和临床设计的重要切入点[84]，采用单药[85-87]或联合用药[19,88-89]的方式阻断ADO的过量产生从而干扰其与受体的结合。与传统疗法相比，靶向治疗药物具有高效的抗癌作用，副作用更少[90]。然而，由于ADO信号通路的复杂性，其靶向治疗存在一些局限性。首先，受体相关限制。ARs为跨膜G蛋白偶联受体，下游信号通路众多，配体调节需要综合分析相关信号途径的复杂性[91]。此外，克服多靶点参与的限制性是合理利用小分子调节的潜在挑战，存在与另一个靶分子结合的可能性[92]。其次，实际环境的限制。虽然这种精准癌症治疗方式，可以直接靶向调控与肿瘤细胞发生、发展相关的蛋白质[59]，但是当靶点本身发生变化导致靶向治疗无法与之相互作用或者当癌细胞找到不依赖于靶标的新生长方式时，就会产生耐药性[93]。由于耐药性的存在，靶向治疗与多靶点联合治疗或其他癌症治疗（如化疗和放疗）一起使用时可能效果更佳[94]。再者，肿瘤类型是靶向ADO治疗的出发点和评价依据，大量临床数据表明，CD73表达上调会抑制抗肿瘤活性[95]，然而，不可忽略的是，仍有研究发现CD73缺失会加速子宫内膜肿瘤进展，CD73有助于TGF-β1在子宫内膜癌中发挥肿瘤抑制活性[96]。因此，在临床应用中需要关注此类靶向药物的肿瘤特异性。肿瘤的发生是多环节多因素共同作用的结果，鉴于ADO广泛的免疫调节作用，应在系统分析其在不同类型肿瘤组织协调作用的基础上制定合适的靶向治疗策略。

3.4 腺苷对免疫治疗的影响

免疫疗法是利用人体自身免疫系统的力量来预防、控制和消除癌症的治疗方法[97]。其中，免疫检查点拮抗剂以及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法（chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy，CAR-T）在多种癌症中展现出的极高临床应用价值，牢固确立了免疫疗法作为癌症治疗新支柱的地位[98]。由缺氧引发的一系列生理和分子改变是TME中ADO高水平产生的关键条件[99]，对激活、释放或增强针对该途径的免疫治疗新靶点具有重要意义。Willingham SB等[100]研究发现，采用$A_{2A}R$拮抗剂与抗细胞程序性死亡-配体1（programmed cell death ligand1，PD-L1）或抗细胞毒性T细胞相关蛋白-4（cytotoxic T lymphocyte associate protein-4，CTLA-4）联合治疗，肿瘤消除率高达90%，并且可以复原对抗PD-L1或抗CTLA-4单药治疗反应不完全的模型中的免疫反应。临床前研究表明，使用CRISPR-Cas9编辑直接耗尽CAR-T细胞中的$A_{2A}R$或用阻断ADO途径的纳米颗粒修饰CAR-T细胞可以增强CAR-T治疗效果[101]。

4 腺苷代谢调控的干预方法

ADO既是腺嘌呤核苷酸的前体又是其代谢产物，主要通过CD39和CD73连续水解ATP产生[36,102]。在典型途径中，CD39将ATP转化为ADP和AMP；在非典型途径中，CD38以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD）为底物产生ADP-核糖基化（ADP-ribosylation，ADPr），随后，ADPr通过外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1作用转化为AMP。这2种途径都会导致AMP的产生，AMP在CD73的作用下进一步转化为ADO。这个过程被认为是ADO代谢过程中的限速步骤[103-104]。ADO可以通过核苷转运蛋白从细胞质中释放[17]，还可以通过膜相关的腺苷脱氨酶代谢成肌苷，也可以通过特定的核苷转运体转运到细胞中[105-106]。与正常组织相比，TME中ADO会升高，其与ARs结合会抑制肿瘤抗原传递和免疫细胞活化，从而抑制肿瘤适应性免疫。因此，应限制ATP释放到细胞外区室及其降解为ADO的程度，以限制抑制性TME，进而在癌症免疫治疗期间增强并促进持久的抗肿瘤免疫应答[102]。下文将对ADO代谢过程中的关键蛋白及其分子机制和靶向ADO通路的调控药物进行总结分析，以期为临床肿瘤治疗提供参考。

4.1 靶向CD39的药物开发

CD39是一种重要核苷酸水解酶和预后生物标志物，可以将胞外ATP水解为ADP和AMP[107]。CD39的N端、C端为两次跨膜结构，胞外部分为一个较大的疏水结构域，组成CD39的催化活性中心[108]。ATP-ADO通路是TME先天性和适应性免疫反应的重要调节因子[109]。CD39是胞外ATP水解成ADO的关键限速酶[110]，通常表达于脾、胸腺、肺和胎盘的内皮细胞及免疫细胞[111]，研究表明，CD39在多种肿瘤中表达上调，抑制免疫反应[112]。靶向CD39在肿瘤治疗中具有潜在价值，一方面阻断其水解酶活性[113]，稳定TME发挥促炎功能的ATP浓度；另一方面减少ADO累积，进而降低调节性T细胞的免疫抑制功能来恢复抗肿瘤免疫[114]。基于ClinicalTrials.信息，靶向CD39的药物如表1所示（截至2024年6月）。

4.2 靶向CD26的药物开发

二肽基肽酶Ⅳ（dipeptidyl peptidase Ⅳ，CD26）是一种淋巴细胞表面抗原，为非典型丝氨酸蛋白酶[115]，其在调节免疫

表1 临床开发中的CD39拮抗剂

类别	药物名称及企业	状态	瘤种	联合方案	NCT试验号
抗体，酶抑制剂	TTX-030（Tizona Therapeutics）	Ⅰ/Ⅰb期	实体瘤和淋巴瘤	Pembrolizumab，gemcitabine，nab paclitaxel	NCT03884556
抗体，酶抑制剂	TTX-030（Trishula Therapeutics，Inc.）	Ⅰ/Ⅰb期	实体瘤	Budigalimab，mFOLFOX6，docetaxel，nab-paclitaxel，gemcitabine，pembrolizumab	NCT04306900
抗体，酶抑制剂	SRF617（Coherus Biosciences，Inc.）	Ⅰ期	晚期实体瘤	Gemcitabine，albumin-bound paclitaxel，pembrolizumab	NCT04336098
抗体，酶抑制剂	ES002023（Elpiscience Biopharma，Ltd.）	Ⅰ期	晚期实体瘤	NA	NCT05075564
抗体，酶抑制剂	SRF617（Coherus Biosciences，Inc.）	Ⅱ期	转移性去势抵抗性前列腺癌，前列腺癌	Etrumadenant，zimberelimab	NCT05177770
抗体，酶抑制剂	JS019（Suzhou Kebo Ruijun Biotechnology Co.，Ltd）	Ⅰ期	晚期实体瘤，淋巴瘤	NA	NCT05374226
抗体，酶抑制剂	ES014（Elpiscience Biopharma，Ltd.）	Ⅰ期	晚期实体瘤	NA	NCT05381935
抗体，酶抑制剂	JS019（Suzhou Kebo Ruijun Biotechnology Co.，Ltd）	Ⅰ期	晚期实体瘤	NA	NCT05508373
抗体，酶抑制剂	ES014［Elpiscience（Suzhou）Biopharma，Ltd.］	Ⅰ期	实体瘤，局部晚期实体瘤，转移性实体瘤	NA	NCT05717348
反义寡核苷酸	（AgonOx，Inc.）	Ⅰ期	头颈部鳞状细胞癌，黑色素瘤，妇科癌症，结直肠癌，肺癌和泌尿生殖系统癌症	DP CD8 TIL，DP CD8 TIL KD，Low dose IL-2	NCT05902520
抗体，酶抑制剂	TTX-030（Trishula Therapeutics，Inc.）	Ⅱ期	胰腺癌	Budigalimab，nab-paclitaxel，gemcitabine	NCT06119217

注：基于所说明出版物和（或）公司披露的其他研究状态，所有信息均为截至2024年6月的最新信息

反应、细胞增殖和代谢中起着重要作用。CD26可以作为膜结合蛋白与腺苷脱氨酶结合，一方面参与ADO代谢[116]，另一方面，能够传递跨膜信号来触发T细胞中的功能程序，对T细胞介导的免疫具有共刺激作用[117]。研究表明，CD26在多种肿瘤实体中均有较高的表达，通过在N末端的倒数第2个位置用脯氨酸或丙氨酸从肽中裂解二肽，发挥调节肠促胰岛素激素、趋化因子和许多其他肽活性的作用[118]。由于CD26与其他分子的相互作用会对肿瘤产生促进或抑制效果，因此，CD26可作为特定恶性肿瘤的治疗靶点。CD26在多种免疫相关疾病和肿瘤进展中扮演重要角色，如糖尿病[119]、自身免疫性疾病[120]、淋巴瘤[121]和恶性黑色素瘤[122]等。目前市面上已经有一些针对CD26的抑制剂，包括抗体药物和小分子抑制剂等，这些药物在临床试验中取得一定成效，如西格列汀蛋白酶抑制剂对于2型糖尿病的治疗效果良好，已经被广泛应用[123]。CD26不仅可以用于开发治疗疾病的新药物，还可以为肿瘤免疫治疗提供新方法[124]。针对CD26在肿瘤免疫治疗中的作用也取得了一些初步的进展，正在受到研究者的密切关注。目前，还需要进一步加强对CD26的生物学机制和药物研发的基础研究，以更好地挖掘其潜在价值，相信在不久的将来，CD26靶向药物将会成为医学领域的一大亮点。

4.3 靶向CD73的药物开发

CD73是一种催化AMP水解为ADO的核苷酸酶，广泛存在于各种组织中，参与调节多条信号通路[95]。研究表明，CD73在多种肿瘤组织中表达量上升，其在促进癌症发生发展过程中起关键作用，使肿瘤细胞常处于高浓度ADO环境中以抑制肿瘤免疫监视并增强免疫抑制效应[79]。靶向CD73的小分子抑制剂和单克隆抗体已被开发用于癌症治疗[125]。靶向CD73的临床及临床前研究颇受关注[63]。从研究阶段上看，Ⅲ期、Ⅱ期和Ⅰ期临床药物分别为1个、8个和16个；从适应证上看，多数用于肿瘤，包括转移性乳腺癌（3）、转移性结直肠癌（5）、复发或难治性多发性骨髓瘤（1）、去势抵抗性前列腺癌（1）、非小细胞肺癌（6）、肾细胞癌（1）、膀胱癌（1）、胰腺导管腺癌（5）、非霍奇金淋巴瘤（1）、转移性卵巢癌（4）、头颈部鳞状细胞癌（3）、转移性肺癌（1）、转移性胃癌（2）、食管癌（1）、子宫内膜癌（1）、晚期实体瘤（10）等。

4.4 靶向ADA的药物开发

腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）是一种与机体细胞免疫活性有紧密关联的核酸代谢酶，可催化ADO不可逆地脱氨为肌苷[6]。ADA几乎存在于所有人体组织中，其中

淋巴系统含量最高[126]，通过调节胞外 ADO 影响免疫功能。人体中存在 2 种 ADA 同工酶，即 ADA1 和 ADA2[127-128]。ADA1 和 ADA2 在多种人类肿瘤组织中都明显增加[129]，ADA1 的主要功能是在 ADO 代谢中，而 ADA2 在调节免疫反应中起着更重要的作用[130]。缺氧微环境是大多数实体瘤的共同特征，对癌细胞的生物学行为和恶性表型具有深远的影响，并与各种癌症患者的不良预后密切相关[131]。细胞外 ADO 信号在缺氧时表现出双相反应，在第 1 阶段早期，细胞对急性缺氧的适应主要是加强细胞外 ADO 的作用，包括分子前体产生 ADO 的增加，受体水平上 ADO 识别的增加以及细胞 ADO 摄取的衰减[132]。第一阶段之后是第二阶段的细胞适应，以平衡细胞外 ADO 信号的增加，并抵消长期升高的 ADO 的潜在有害影响。第二阶段的特征是通过缺氧诱导的 ADA 增加细胞外 ADO 代谢为肌苷，ADA 通过与 CD26 的相互作用锚定于细胞外表面使 ADO 分解代谢增加[133]，对防止 ADO 等潜在毒性代谢物积累具有重要意义。恶性肿瘤大多受遗传、环境等多种因素的共同作用，兼具复杂节点的动态网络，干预单一靶点或环节常常难以达到有效的整体治疗效果[134]。深入了解 ADO 调节癌症微环境的多靶点药物开发目前备受关注[135]，改善 A2A 耐药性以及减少不良反应的靶向 ADO 药物开发也有成功示例[136]。通过开发能够高选择性结合 A2AR 新型 ADO 受体拮抗剂（碳酸酐酶Ⅸ和Ⅻ抑制剂），这些药物通过，显著降低了脱靶效应和不良反应。

5 讨论与总结

作为一种重要的生物标志物，ADO 广泛存在于多种肿瘤中，并累积于 TME 发挥多方面病理生理调控作用。ADO 通过多种机制影响肿瘤的发展和治疗效果，在肿瘤生长、转移、侵袭和耐药性中发挥多方面作用。靶向 ADO 合成酶和降解酶的药物可以干预肿瘤细胞内 ADO 的合成和代谢，影响肿瘤的生长和转移。近年来，靶向 ADO 代谢和信号传导途径的药物研究备受关注，吸引了众多科研机构和制药公司的投入，并取得了一定的进展。值得关注的是，阻断 ADO 可改善肿瘤免疫应答，但有关 ADO 的研究主要集中于信号传导通路上，对其在代谢调控和免疫调节等领域的作用机制探究还不够全面，特别是基于 ADO 维持细胞内稳态和功能的重要作用，深入研究 ADO 代谢通路中关键分子 CD39、CD26 和 CD73 等，并进行有效药物开发，有望为肿瘤防治和免疫治疗提供新的策略。

ADO 代谢干预可以通过多种方式实现，包括抑制与 ADO 代谢相关的酶活性、调节 ADO 受体的表达及信号传导等，目前备受关注的是靶向 CD39、CD26 和 CD73 的药物开发和临床研究。探索 ADO 及其关键调控分子 CD39、CD26 和 CD73 在不同免疫细胞中发挥的差异化作用，如 T 细胞、B 细胞、抗原递呈细胞等，改变免疫细胞的功能分化状态，加强免疫监视、免疫应答和免疫记忆，对于增强肿瘤免疫治疗效果具有重要价值。除了在肿瘤治疗方面的应用，ADO 代谢的变化还可以作为生物标志物，用于免疫监测和诊断，以帮助医生更准确地判断患者的免疫状态。综上所述，ADO 药物干预将成为免疫治疗领域的重要突破口，是免疫治疗的新前沿和新方向。通过深入研究 ADO 代谢在免疫调节中的作用机制，探索更多的干预方式，有望为肿瘤免疫精准治疗提供新的思路和方法。

参 考 文 献

[1] De Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2020, 41(3): 374-380.

[2] 王爱博，李文倩. 缺氧骨髓微环境与急性髓系白血病的相关研究[J]. 临床医学进展，2021，13(6)：9163-9169.
Wang AB, Li WQ. Study of hypoxic bone marrow microenvironment associated with acute myeloid leukemia[J]. Adv Clin Med, 2021, 13(6): 9163-9169.

[3] Jiang KH, Wu J, Wang Q, et al. Nanoparticles targeting the adenosine pathway for cancer immunotherapy[J]. J Mater Chem B, 2024, 12(24): 5787-5811.

[4] Pandey S, Aggarwal D, Gupta K, et al. "Adenosine an old player with new possibilities in kidney diseases": Preclinical evidences and clinical perspectives[J]. Life Sci, 2021, 265: 118834.

[5] Asgharkhah E, Jazi MS, Asadi J, et al. Role of A1 adenosine receptor in survival of human lung cancer[J]. Gene Rep, 2022, 28: 101649.

[6] Teoh PJ, Koh MY, Chng WJ. ADARs, RNA editing and more in hematological malignancies[J]. Leukemia, 2021, 35(2): 346-359.

[7] Debom GN, Rubenich DS, Braganhol E. Adenosinergic signaling as a key modulator of the glioma microenvironment and reactive astrocytes[J]. Front Neurosci, 2022, 15: 648476.

[8] Yu L, Gao Y, Bao QL, et al. Effects of N6-methyladenosine modification on metabolic reprogramming in digestive tract tumors[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24414.

[9] Xing JL, Zhang JH, Wang JY. The immune regulatory role of adenosine in the tumor microenvironment[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14928.

[10] 俞 阳，张安琪，高 磊，等. 腺苷通路在肿瘤免疫中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志，2021，46(6)：616-622.
Yu Y, Zhang AQ, Gao L, et al. Research progress on the role of adenosine pathway in tumor immunity[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2021, 46(6): 616-622.

[11] Yegutkin G G, Boison D. ATP and Adenosine Metabolism in Cancer: Exploitation for Therapeutic Gain[J]. Pharmacological Reviews, 2023, 74(3): 799-824.

[12] 刘 佳，石岳泉，刘潇衍，等. 腺苷/A2AR 信号通路阻断在肿瘤治疗中的应用[J]. 中国肺癌杂志，2024，25(7)：460-467.
Liu J, Shi YQ, Liu XY, et al. Blocking adenosine/A2AR pathway for cancer therapy[J]. Chin J Lung Cancer, 2024, 25(7): 460-467.

[13] Bahreyni A, Saeedi N, Al-Asady AM, et al. Therapeutic potency

of A1 adenosine receptor antagonists in the treatment of cardiovascular diseases, current status and perspectives[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1):358.

[14] Atta A, Salem MM, El-Said KS, et al. Mechanistic role of quercetin as inhibitor for adenosine deaminase enzyme in rheumatoid arthritis: systematic review[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1):14.

[15] Dong K, Wu XN, Liu YQ, et al. The roles of adenosine signaling in systemic lupus erythematosus[J]. Heliyon, 2024, 10(9):e29848.

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

[17] Pastor-Anglada M, Pérez-Torras S. Who is who in adenosine transport[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:627.

[18] Gao ZF, Guan J, Yin SK, et al. The role of ATP in sleep-wake regulation: in adenosine-dependent and-independent manner[J]. Sleep Med, 2024, 119:147-154.

[19] Xia C, Yin S, To KKW, et al. CD39/CD73/A2AR pathway and cancer immunotherapy[J]. Molecular Cancer, 2021, 22(1):44-56.

[20] Muller-Haegele S, Muller L, Whiteside TL. Immunoregulatory activity of adenosine and its role in human cancer progression[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(7):897-914.

[21] Chen Y, Zhang JY, Weng Y, et al. Cryo-EM structure of the human adenosine A_{2B} receptor-G_s signaling complex[J]. Sci Adv, 2022, 8(51):eadd3709.

[22] Wang LS, Zhang J, Zhang WX, et al. The inhibitory effect of adenosine on tumor adaptive immunity and intervention strategies[J]. Acta Pharm Sin B, 2024, 14(5):1951-1964.

[23] Zhang X, Chen X, Yang F, et al. Extracellular adenosine triphosphate skews the T helper cell balance and enhances neutrophil activation in mice with food allergies[J]. Food Funct, 2024, 15(10): 5641-5654.

[24] Zhu CY, Ze SY, Zhou RH, et al. Discovery of pyridinone derivatives as potent, selective, and orally bioavailable adenosine A_{2A} receptor antagonists for cancer immunotherapy[J]. J Med Chem, 2023, 66(7): 4734-4754.

[25] 张婷婷，王先火，孟 斌，等. A2aR在弥漫大B细胞淋巴瘤组织和$CD8^+$T细胞上的表达和预后价值的研究[J]. 中国肿瘤临床，2018，45(13)：673-677.

Zhang TT, Wang XH, Meng B, et al. Expression and prognostic value of immune checkpoint molecule A2aR in tumor tissue and on the surface of $CD8^+$T cells in diffuse large B cell lymphoma[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(13):673-677.

[26] Todd KL, Lai JY, 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(1):6990.

[27] Kansal R. Research progress in hematological malignancies: a molecular genetics perspective[J]. Genes (Basel), 2025, 16(6):663.

[28] Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla S K R, et al. Leukemia[M]//StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

[29] Jang Y, Koh JS, Park JH, et al. Enhanced expression of glycolytic enzymes and succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A by mesothelin promotes glycolysis and mitochondrial respiration in myeloblasts of acute myeloid leukemia[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(4):2140.

[30] Fatima N, Giles Best O, Belov L, et al. The effect of HYPE knock-out on the AMPylome of human OSU-CLL leukemia cells[J]. Leuk Lymphoma, 2024, 65(2):242-249.

[31] Cai YQ, Feng LL, Wang X. Targeting the tumor promoting effects of adenosine in chronic lymphocytic leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 126:24-31.

[32] Laguna JC, García-Pardo M, Alessi J, et al. Geographic differences in lung cancer: focus on carcinogens, genetic predisposition, and molecular epidemiology[J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241231260.

[33] Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer[J]. Respirology, 2016, 21(5):821-833.

[34] Li D, Deng CQ, Wang SP, et al. Ten-year follow-up of lung cancer patients with resected adenocarcinoma *in situ* or minimally invasive adenocarcinoma: Wedge resection is curative[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2022, 164(6):1614-1622.

[35] Boncler M, Bartczak K, Rozalski M. Potential for modulation of platelet function *via* adenosine receptors during inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2024, 181(4):547-563.

[36] Vijayan D, Young A, Teng MWL, et al. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(12):765.

[37] Marín-Aquino LA, Mora-García ML, Moreno-Lafont MC, et al. Adenosine increases PD-L1 expression in mesenchymal stromal cells derived from cervical cancer through its interaction with A_{2A}R/A_{2B}R and the production of TGF-β1[J]. Cell Biochem Funct, 2024, 42(3):e4010.

[38] Bonanno L, Zulato E, Pavan A, et al. LKB1 and tumor metabolism: the interplay of immune and angiogenic microenvironment in lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8):1874.

[39] Caiola E, Falcetta F, Giordano S, et al. Co-occurring KRAS mutation/LKB1 loss in non-small cell lung cancer cells results in enhanced metabolic activity susceptible to caloric restriction: an *in vitro* integrated multilevel approach[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):302.

[40] Guan SX, Suman S, Amann JM, et al. Metabolic reprogramming by adenosine antagonism and implications in non-small cell lung cancer therapy[J]. Neoplasia, 2022, 32:100824.

[41] Cai XL, Liang C, Zhang MZ, et al. N6-methyladenosine modification and metabolic reprogramming of digestive system malignancies[J]. Cancer Lett, 2022, 544:215815.

[42] Gao JX, Liu ZD, Liu XX, et al. Follow-up analysis and research of very low-risk and low-risk gastrointestinal stromal tumors after endoscopic resection[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):17872.

[43] Cao LY, Ouyang H. Intercellular crosstalk between cancer cells and cancer-associated fibroblasts *via* exosomes in gastrointestinal tumors[J]. Front Oncol, 2024, 14:1374742.

[44] Zhong ZY, Yang KG, Li YL, et al. Tumor-associated macrophages drive glycolysis through the IL-8/STAT3/GLUT3 signaling pathway in pancreatic cancer progression[J]. Cancer Lett, 2024, 588:

216784.

[45] Wu YT, Pu X, Wang X, et al. Reprogramming of lipid metabolism in the tumor microenvironment: a strategy for tumor immunotherapy[J]. Lipids Health Dis, 2024, 23(1): 35.

[46] García-Barros M, Coant N, Kawamori T, et al. Role of neutral ceramidase in colon cancer[J]. FASEB J, 2016, 30(12): 4159-4171.

[47] Devenport SN, Singhal R, Radyk MD, et al. Colorectal cancer cells utilize autophagy to maintain mitochondrial metabolism for cell proliferation under nutrient stress[J]. JCI Insight, 2021, 6(14): e138835.

[48] Kim HK, Park WS, Kang SH, et al. Mitochondrial alterations in human gastric carcinoma cell line[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(2): 761-771.

[49] Liu JF, Wang TX, Zhang WX, et al. Association between metabolic reprogramming and immune regulation in digestive tract tumors[J]. Oncol Res Treat, 2024, 47(6): 273-286.

[50] Mujoomdar M, Hoskin D, Blay J. Adenosine stimulation of the proliferation of colorectal carcinoma cell lines. Roles of cell density and adenosine metabolism[J]. Biochem Pharmacol, 2003, 66(9): 1737-1747.

[51] Khoo HE, Ho CL, Chhatwal VJ, et al. Differential expression of adenosine A1 receptors in colorectal cancer and related mucosa[J]. Cancer Lett, 1996, 106(1): 17-21.

[52] 高文强，刘 坤，周 艳，等. 腺苷对人胃癌 MGC-803 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 实用临床医药杂志，2016，20(13)：44-47.
Gao WQ, Liu K, Zhou Y, et al. Effects of adenosine on proliferation and apoptosis in human gastric cancer cell line MGC-803[J]. J Clin Med Pract, 2016, 20(13): 44-47.

[53] Rickel JK, Zeeb D, Knake S, et al. Status epilepticus in patients with brain tumors and metastases: a multicenter cohort study of 208 patients and literature review[J]. Neurol Res Pract, 2024, 6(1): 19.

[54] Azambuja JH, Schuh RS, Michels LR, et al. Blockade of CD73 delays glioblastoma growth by modulating the immune environment[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(9): 1801-1812.

[55] Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage MA. Questions and(some) answers on reactive astrocytes[J]. Glia, 2019, 67(12): 2221-2247.

[56] Valladão SC, França AP, Pandolfo P, et al. Adenosinergic system and nucleoside transporters in attention deficit hyperactivity disorder: Current findings[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2024, 164: 105771.

[57] Fitzsimmons CM, Mandler MD, Lunger JC, et al. Rewiring of RNA methylation by the oncometabolite fumarate in renal cell carcinoma [J]. NAR Cancer, 2024, 6(1): zcae004.

[58] Allard B, Beavis PA, Darcy PK, et al. Immunosuppressive activities of adenosine in cancer[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 29: 7-16.

[59] Young A, Mittal D, Stagg J, et al. Targeting cancer-derived adenosine: new therapeutic approaches[J]. Cancer Discov, 2014, 4(8): 879-888.

[60] Díaz-García E, García-Sánchez A, Alfaro E, et al. Dysregulation in CD39/CD73 axis may trigger the upsurge of the immune suppressive agent adenosine in OSA patients[J]. Arch Bronconeumol, 2024, 60(4): 207-214.

[61] Wisniewski AM, Chancellor WZ, Young A, et al. Adenosine 2A receptor agonism improves survival in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. J Surg Res, 2024, 301: 404-412.

[62] Yu YI, Wang W, Song L, et al. Ecto-5′-nucleotidase expression is associated with the progression of renal cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2015, 9(6): 2485-2494.

[63] Fong L, Hotson A, Powderly JD, et al. Adenosine 2A receptor blockade as an immunotherapy for treatment-refractory renal cell cancer [J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 40-53.

[64] Anand U, Dey A, Chandel AKS, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics[J]. Genes Dis, 2022, 10(4): 1367-1401.

[65] Zhang CY, Wang K, Wang HY. Adenosine in cancer immunotherapy: Taking off on a new plane[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(6): 189005.

[66] Hu QD, Xu LL, Liu XT, et al. Adenosine $A2_A$ receptor antagonist KW6002 protects against A53T mutant alpha-synuclein-induced brain damage and neuronal apoptosis in Parkinson's disease mice by restoring autophagic flux[J]. Neurosci Lett, 2024, 826: 137610.

[67] Zhang HY, Liu YL, Liu JY, et al. cAMP-PKA/EPAC signaling and cancer: the interplay in tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 5.

[68] Loi S, Pommey S, Haibe-Kains B, et al. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(27): 11091-11096.

[69] Michaud M, Martins I, Sukkurwala AQ, et al. Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. Science, 2011, 334(6062): 1573-1577.

[70] Iannone R, Miele L, Maiolino P, et al. Blockade of A2b adenosine receptor reduces tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells in a mouse model of melanoma[J]. Neoplasia, 2013, 15(12): 1400-1409.

[71] Mittal D, Sinha D, Barkauskas D, et al. Adenosine 2B receptor expression on cancer cells promotes metastasis[J]. Cancer Res, 2016, 76 (15): 4372-4382.

[72] Wu Q, Liu X, Wang LM, et al. Oleandrin enhances radiotherapy sensitivity in lung cancer by inhibiting the ATM/ATR-mediated DNA damage response[J]. Phytother Res, 2024, 38(8): 4151-4167.

[73] Demaria S, Pilones KA, Vanpouille-Box C, et al. The optimal partnership of radiation and immunotherapy: from preclinical studies to clinical translation[J]. Radiat Res, 2014, 182(2): 170-181.

[74] Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy[J]. JAMA Oncol, 2015, 1(9): 1325-1332.

[75] Frey B, Rubner Y, Kulzer L, et al. Antitumor immune responses induced by ionizing irradiation and further immune stimulation[J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(1): 29-36.

[76] Vuerich M, Nguyen DH, Ferrari D, et al. Adenosine-mediated immune responses in inflammatory bowel disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1429736.

[77] Figueroa L, Rosas M, Alvarez M, et al. Interaction of purine and its derivatives with A1, A2-adenosine receptors and vascular endothelial growth factor receptor-1 (vegf-R1) as a therapeutic alternative to treat cancer[J]. Drug Res(Stuttg), 2024, 74(8): 379-393.

[78] Ward MP, O'Toole SA, O'Leary JJ. Potential role of the CD39-CD73 ATP-adenosine pathway in platelet mediated dissemination of circulating tumour cells[J]. Br J Cancer, 2024, 131(5): 781-782.

[79] Gaudreau PO, Allard B, Turcotte M, et al. CD73-adenosine reduces immune responses and survival in ovarian cancer patients[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(5): e1127496.

[80] Vaupel P, Multhoff G. Adenosine can thwart antitumor immune responses elicited by radiotherapy: Therapeutic strategies alleviating protumor ADO activities[J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192 (5): 279-287.

[81] Chen MK, Chen ZX, Cai MP, et al. Engineered extracellular vesicles: a new approach for targeted therapy of tumors and overcoming drug resistance[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(2): 205-225.

[82] Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(10): 1670-1694.

[83] Gu XL, Qi L, Qi Q, et al. Monoclonal antibody therapy for Alzheimer's disease focusing on intracerebral targets[J]. Biosci Trends, 2024, 18(1): 49-65.

[84] Ghiyabi E, Arabameri A, Charmi M. Mathematical modeling of hypoxia and adenosine to explore tumor escape mechanisms in DC-based immunotherapy[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 11387.

[85] Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, et al. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13 (12): 842-857.

[86] Young A, Mittal D, Stagg J, et al. Targeting cancer-derived adenosine: new therapeutic approaches[J]. Cancer Discov, 2014, 4(8): 879-888.

[87] Allard B, Pommey S, Smyth MJ, et al. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(20): 5626-5635.

[88] Häusler SF, Del Barrio IM, Diessner J, et al. Anti-CD39 and anti-CD73 antibodies A1 and 7G2 improve targeted therapy in ovarian cancer by blocking adenosine-dependent immune evasion[J]. Am J Transl Res, 2014, 6(2): 129-139.

[89] Evans JV, Suman S, Goruganthu MUL, et al. Improving combination therapies: targeting A2B-adenosine receptor to modulate metabolic tumor microenvironment and immunosuppression[J]. J Natl Cancer Inst, 2023, 115(11): 1404-1419.

[90] Luo XT, He X, Zhang XM, et al. Hepatocellular carcinoma: signaling pathways, targeted therapy, and immunotherapy[J]. MedComm (2020), 2024, 5(2): e474.

[91] Claff T, Mahardhika AB, Vaaßen VJ, et al. Structural insights into partial activation of the prototypic G protein-coupled adenosine A_{2A} receptor[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2024, 7(5): 1415-1425.

[92] Zhao SY, Zhang HG, Gao L, et al. PMBM-based multi-target tracking under measurement merging[J]. Signal Process, 2024, 225: 109610.

[93] Liu J, Cabral H, Mi P. Nanocarriers address intracellular barriers for efficient drug delivery, overcoming drug resistance, subcellular targeting and controlled release[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2024, 207: 115239.

[94] Aldea M, Andre F, Marabelle A, et al. Overcoming resistance to tumor-targeted and immune-targeted therapies[J]. Cancer Discov, 2021, 11(4): 874-899.

[95] Chen SQ, Wainwright DA, Wu JD, et al. CD73: an emerging checkpoint for cancer immunotherapy[J]. Immunotherapy, 2019, 11(11): 983-997.

[96] Kurnit KC, Draisey A, Kazen RC, et al. Loss of CD73 shifts transforming growth factor-β1 (TGF-β1) from tumor suppressor to promoter in endometrial cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 505: 75-86.

[97] Pennock GK, Chow LQM. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment[J]. Oncologist, 2015, 20(7): 812-822.

[98] Leone RD, Emens LA. Targeting adenosine for cancer immunotherapy[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 57.

[99] Kumar V. Adenosine as an endogenous immunoregulator in cancer pathogenesis: where to go?[J]. Purinergic Signal, 2013, 9(2): 145-165.

[100] Willingham SB, Ho PY, 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.

[101] Liu JH, Jiao XF, Ma D, et al. CAR-T therapy and targeted treatments: Emerging combination strategies in solid tumors[J]. Med, 2024, 5 (6): 530-549.

[102] Boison D, Yegutkin GG. Adenosine metabolism: emerging concepts for cancer therapy[J]. Cancer Cell, 2019, 36(6): 582-596.

[103] Gessi S, Merighi S, Sacchetto V, et al. Adenosine receptors and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1808(5): 1400-1412.

[104] Horenstein AL, Chillemi A, Zaccarello G, et al. A CD38/CD203a/CD73 ectoenzymatic pathway independent of CD39 drives a novel adenosinergic loop in human T lymphocytes[J]. Oncoimmunology, 2013, 2(9): e26246.

[105] Yegutkin GG. Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: functional implications and measurement of activities[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2014, 49(6): 473-497.

[106] Wu ZF, Cui YT, Wang H, et al. Neuronal activity-induced, equilibrative nucleoside transporter-dependent, somatodendritic adenosine release revealed by a GRAB sensor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(14): e2212387120.

[107] Timperi E, Barnaba V. CD39 regulation and functions in T cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8068.

[108] Kanthi YM, Sutton NR, Pinsky DJ. CD39: Interface between vascular thrombosis and inflammation[J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16 (7): 425.

[109] Moesta AK, Li XY, Smyth MJ. Targeting CD39 in cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(12): 739-755.

[110] Liu Y, Li ZL, Zhao XG, et al. Review immune response of targeting CD39 in cancer[J]. Biomarker Research, 2024, 11(1): 456-478.

[111] Antonioli L, Pacher P, Sylvester Vizi E, et al. CD39 and CD73 in immunity and inflammation[J]. Trends Mol Med, 2013, 19(6): 355-367.

[112] Ning ZC, Liu KY, Zhang H, et al. Platelets induce CD39 expression in tumor cells to facilitate tumor metastasis[J]. Br J Cancer, 2024, 130(9): 1542-1551.

[113] Wei Z, Ren F, Gong SY, et al. A humanized monoclonal antibody targeting CD39 with novel mechanism for cancer treatment[J]. Med Drug Discov, 2021, 11: 100093.

[114] Guo SW, Han FF, Zhu W. CD39 - A bright target for cancer immunotherapy[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113066.

[115] Pei SD, Sjölund J, Pan YY, et al. Cancer-associated fibroblasts express CD1d and activate invariant natural killer T cells under cellular stress[J]. Cell Mol Immunol, 2024, 21(1): 91-94.

[116] Naralan YS, Doğan Ö, Elgün S, et al. The activity of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase Ⅳ in children with attention deficit hyperactivity disorder[J]. J Atten Disord, 2024, 28(1): 25-30.

[117] Hu H, Tang L, Zhao YY, et al. Single-cell analysis of the survival mechanisms of fratricidal CAR-T targeting of T cell malignancies [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2024, 35(2): 102225.

[118] Deacon CF. Physiology and pharmacology of DPP-4 in glucose homeostasis and the treatment of type 2 diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 80.

[119] Bailey SR, Nelson MH, Majchrzak K, et al. Human $CD26^{high}$ T cells elicit tumor immunity against multiple malignancies *via* enhanced migration and persistence[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1961.

[120] Hosono O, Ohnuma K, Dang NH, et al. CD26: a key molecule in immune regulation and autoimmune diseases[J]. Mod Rheumatol, 2003, 13(3): 199-204.

[121] Nishida H, Hayashi M, Morimoto C, et al. CD26 is a potential therapeutic target by humanized monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(11): 99.

[122] Enz N, Vliegen G, De Meester I, et al. CD26/DPP4 - a potential biomarker and target for cancer therapy[J]. Pharmacol Ther, 2019, 198: 135-159.

[123] Hu XP, Wang XS, Xue XK. Therapeutic perspectives of CD26 inhibitors in imune-mediated diseases[J]. Molecules, 2022, 27(14): 4498.

[124] Houthuijzen JM, de Bruijn R, van der Burg E, et al. CD26-negative and CD26-positive tissue-resident fibroblasts contribute to functionally distinct CAF subpopulations in breast cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 183.

[125] Nocentini A, Capasso C, Supuran CT. Small-molecule CD73 inhibitors for the immunotherapy of cancer: a patent and literature review (2017-present)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2021, 31(10): 867-876.

[126] Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors[J]. Med Res Rev, 2001, 21(2): 105-128.

[127] Zhou FY, Zhang GJ. Diagnostic value of serum adenosine deaminase in myelodysplastic syndromes: an observational study[J]. Clin Lab, 2024, 70(1). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.230657.

[128] Odumade OA, Plotkin AL, Pak J, et al. Plasma adenosine deaminase (ADA)-1 and-2 demonstrate robust ontogeny across the first four months of human life[J]. Front Immunol, 2021, 12: 578700.

[129] Gao ZW, Yang L, Liu C, et al. Distinct roles of adenosine deaminase isoenzymes ADA1 and ADA2: a pan-cancer analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 903461.

[130] Hu Y, Sarkar A, Song K, et al. Selective refueling of CAR T cells using ADA1 and CD26 boosts antitumor immunity[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(5): 101530.

[131] Chen Z, Han FF, Du Y, et al. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 70.

[132] Li XY, Berg NK, Mills T, et al. Adenosine at the interphase of hypoxia and inflammation in lung injury[J]. Front Immunol, 2021, 11: 604944.

[133] Nwaduru C, Ovalle LA, Hoareau GL, et al. Ectonucleotidases in ischemia reperfusion injury: unravelling the interplay with mitochondrial dysfunction in liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2024, 56(7): 1598-1606.

[134] Załuski M, Schabikowski J, Schlenk M, et al. Novel multi-target directed ligands based on annelated xanthine scaffold with aromatic substituents acting on adenosine receptor and monoamine oxidase B. Synthesis, *in vitro* and in silico studies[J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(7): 1195-1210.

[135] Yang H, Zhang ZL, Zhao K, et al. Targeting the adenosine signaling pathway in macrophages for cancer immunotherapy[J]. Hum Immunol, 2024, 85(3): 110774.

[136] Ceni C, Catarzi D, Varano F, et al. Discovery of first-in-class multi-target adenosine A_{2A} receptor antagonists-carbonic anhydrase Ⅸ and Ⅻ inhibitors. 8-Amino-6-aryl-2-phenyl-1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] pyrazin-3-one derivatives as new potential antitumor agents[J]. Eur J Med Chem, 2020, 201: 112478.

（收稿：2024-06-25；修回：2024-12-24；录用：2025-02-25）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

景凌洁，韩　冷，柏丁源，等. 肿瘤微环境中腺苷的改变及其对肿瘤治疗的影响[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(9)：1202-1211.