

# 抗 PD-1/PD-Ls 抗体在肿瘤治疗中的应用研究进展

朱雨荷, 李玉云

[关键词] 肿瘤/免疫疗法; 程序性死亡受体-1; 程序性死亡配体-s; 综述

[中图分类号] R 730.5

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.039

癌症是人类健康的最大挑战之一,因癌症失去生命的人数与日俱增。为了与癌症进行抗争,人类走上了漫漫求索之路,研究<sup>[1]</sup>发现免疫疗法治疗肿瘤有显著成效。免疫防御是免疫系统的一大功能,能使机体免受癌症等各种疾病的侵袭。癌细胞能通过免疫逃避在体内大量增殖,例如癌细胞表面主要组织相容性复合体 I (MHC I) 类分子作用受抑制,合成免疫抑制因子,抑制免疫防御功能在体内增殖分化。因此,恢复免疫防御作用是抗癌研究的一个重要手段。与传统治疗手段相比,肿瘤免疫疗法通过靶向免疫系统而不是肿瘤本身对肿瘤进行杀伤清除<sup>[2]</sup>。近年来,免疫检查点阻断剂<sup>[3]</sup>、嵌合抗原受体 T 淋巴细胞治疗<sup>[4]</sup>和肿瘤浸润淋巴细胞治疗<sup>[5]</sup>等肿瘤免疫疗法在临床上取得了巨大成功。肿瘤免疫治疗的目的是通过拮抗肿瘤微环境 (TME) 中各种造成免疫抑制的因素进行靶向治疗,其中“免疫检查点”是研究最多最成熟的免疫治疗方法。1996 年美国德州大学安德森癌症中心发现细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抗体可在小鼠身上增强抗肿瘤效应,并提出“阻断免疫检查点”治疗肿瘤的思路,从此一种新的研究方向——免疫检查点被用于研发临床药物。但抗 CTLA-4 治疗存在癌症治疗和药物开发问题。程序性死亡受体-1 (PD-1)/程序性死亡配体-s (PD-Ls) 介导的免疫信号通路可诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸,PD-1 与 PD-Ls 结合能抑制 T 淋巴细胞效应活性。以 PD-1/PD-Ls 为靶点的药物能增强 T 淋巴细胞对肿瘤的杀伤作用,抗 PD-1/PD-Ls 抗体在多种肿瘤治疗中均取得较好的疗效,成为最有前景的免疫疗法<sup>[6-8]</sup>。本文就肿瘤免疫疗法中抗 PD-1/PD-Ls 抗体的相关研究进展作一综述。

## 1 PD-1/PD-Ls 的作用机制

PD-1 是一种共抑制分子和自身耐受性因子,是相对分子质量为 50 000 ~ 55 000 的 I 型跨膜糖蛋白,由 PDCDI 基因编码,是免疫球蛋白超家族 B7-CD28 的成员。细胞质内含有一个免疫受体酪氨酸转换基序 (ITSM) 和一个免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM),其中 ITIM 发挥 PD-1 免疫抑制功能。PD-1 主要表达于活化的 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (NK 细

胞)、树突状细胞、B 淋巴细胞、单核细胞及间充质干细胞,在免疫应答中发挥重要调控作用<sup>[9-10]</sup>。PD-Ls 主要为 PD-L1 和 PD-L2,PD-L1 和 PD-L2 与 PD-1 结合成受-配体结构,在免疫应答中发挥负调控作用。PD-L1 (CD274/B7-H1) 是相对分子质量为 40 000 的跨膜糖蛋白,主要在抗原递呈细胞 (APC)、活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、胎盘滋养层细胞、血管内皮细胞和胸腺间皮细胞上表达<sup>[11]</sup>。PD-L2 主要表达于抗原递呈细胞,分泌调节因子促进 T 淋巴细胞活化、调节 Th1/Th2 平衡以及激活巨噬细胞<sup>[12-13]</sup>。在肿瘤微环境中,T 淋巴细胞表面受体 PD-1 与肿瘤细胞表面配体结合,ITSM 中酪氨酸磷酸化并招募蛋白酪氨酸磷酸酶 1 和蛋白酪氨酸磷酸酶 2,使磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶 (AKT) 等分子磷酸化和雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 与细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK2) 激活受到抑制,发挥负调控作用,阻断免疫应答信号转导。通过 T 淋巴细胞能调控机体免疫应答过程、有效预防自身免疫性疾病和组织超敏反应的发生,有利于保持机体自稳状态<sup>[14-15]</sup>。

据目前研究可将肿瘤免疫逃逸机制分为以下 6 种:(1) 肿瘤细胞产生免疫抑制。PD-Ls 主要在肿瘤微环境中发挥作用,介导抑制 T 细胞功能。如异常激活信号转导和转导激活因子 3 (STAT3)、Akt 等信号通路,肿瘤清除细胞分泌  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 均使 PD-L1 高表达,从而抑制 T 细胞活化<sup>[16-18]</sup>。在肿瘤免疫微环境中,肿瘤在免疫细胞诱导下产生保护性免疫抑制因子,如白细胞介素-10、转化生长因子- $\beta$ 、PD-1,直接抑制免疫反应或招募能分泌抑制性因子的 Th 细胞。PD-1/PD-Ls 不仅参与调节肿瘤免疫,在肿瘤发展和转移等过程中也有作用<sup>[19]</sup>。试验发现,皮肤 PD-L1 高表达会加速甲基萘蒽诱导的鳞状细胞癌模型炎症性致癌进程,诱导肿瘤高表达促进上皮-间质转化 (EMT) 的转录因子,说明 PD-L1 可产生免疫抑制,对肿瘤发生和 EMT 有促进作用<sup>[20]</sup>。(2) 肿瘤细胞低免疫原性。由于 MHC 分子缺失,肿瘤大多不表达可激活 T 淋巴细胞的共刺激因子,所以对于免疫监视系统来说,肿瘤细胞被认为是“自身抗原”<sup>[21]</sup>。(3) 肿瘤细胞调变作用。机体免疫系统具有识别和清除肿瘤的功能,肿瘤抗原自身变异或抗体产生的抗原内化作用使抗原含量减少。免疫系统识别和清除肿瘤能力减弱,肿瘤细胞在体内得以大肆繁殖生长。(4) 肿瘤细胞诱导产生豁免区域。肿瘤细胞合成分泌阻断因子,如胶原蛋白,能阻断免疫效应细胞进入肿瘤区的通路。免疫防御功能受到抑制,免疫系统不能识别杀伤肿瘤。(5) 抑制细胞毒 T 细胞对肿瘤杀伤作用。PD-L1 主要免疫抵

[收稿日期] 2019-03-08 [修回日期] 2019-04-25

[作者单位] 蚌埠医学院 医学检验学院,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 朱雨荷(1998-),女,学生。

[通信作者] 李玉云,硕士研究生导师,教授。E-mail:346680312@qq.com

抗机制是抑制 IFN- $\gamma$  免疫应答,使细胞毒 T 细胞免疫功能受到抑制<sup>[22]</sup>。(6)诱导 T 淋巴细胞凋亡。T 淋巴细胞在机体免疫效应中不可或缺,其凋亡意味着机体杀伤肿瘤功能下降<sup>[23]</sup>。

## 2 抗 PD-1/PD-Ls 抗体的作用机制

肿瘤免疫逃逸是指肿瘤细胞通过多种机制逃避机体免疫系统识别和攻击,从而在体内生长和增殖的现象。免疫监视是机体免疫的另一功能,可通过免疫系统识别“非己”细胞并清除。肿瘤微环境中 PD-1/PD-Ls 信号通路异常表达,免疫平衡点趋于免疫抑制方向使肿瘤发生免疫逃避,恶性细胞在体内大量增殖分化,最终导致肿瘤的发生<sup>[21]</sup>。CTLA-4 抗体在小鼠身上可增强抗肿瘤效应,并提出“检查点阻断”治疗肿瘤的思路。DONG 等<sup>[24]</sup>用小鼠肿瘤模型 P815 建立阻断 PD-1/PD-Ls 信号通路,结果 PD-L1 阳性肿瘤生长被抑制,反应性 T 淋巴细胞的凋亡率下降。PD-1 与 PD-Ls 结合被 PD-1 或 PD-Ls 阻断剂阻断,重新激活受抑制的 T 淋巴细胞,对肿瘤细胞进行识别和清除。PD-1 阻断剂能识别并结合巨噬细胞表面的 Fc- $\gamma$  受体,通过高表达 T 淋巴细胞来增强机体抵抗肿瘤的作用。所以,基于 PD-1/PD-Ls 免疫检查点研发抗 PD-1 或 PD-Ls 抗体可以显著提高 T 淋巴细胞杀伤肿瘤的功能,最新研究<sup>[25]</sup>发现抗 PD-1/PD-Ls 抗体有较好的疗效和较低的不良副反应。

## 3 抗 PD-1 和 PD-Ls 抗体临床应用

2014 年,首个 PD-1 阻断剂在美国上市,此后美国 FDA 相继批准 5 种抗 PD-1/PD-Ls 抗体用于治疗肿瘤和恶性血液病<sup>[26]</sup>。2018 年,抗 PD-1 抗体 Opdivo、Keytruda 被中国食品药品监督管理局(CFDA)批准上市。

3.1 抗 PD-1 药物及其临床应用 (1) Nivolumab (Opdivo)。抗体类型为全人 IgG4,在抗肿瘤治疗时恢复 T 淋巴细胞的免疫效应活性。用于肝癌治疗<sup>[7]</sup>、胃癌治疗<sup>[27]</sup>、转移性非小细胞肺癌治疗<sup>[28]</sup>,以及其他适应证,如不可切除性或转移性黑色素瘤、黑色素瘤的辅助治疗、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈鳞状细胞癌、尿路上皮癌、微卫星不稳定性高或错配修复的转移性结直肠癌。(2) Pembrolizumab (Keytruda)。抗体类型为全人 IgG4,是美国首个上市的抗 PD-1 单克隆抗体。在非小细胞肺癌治疗<sup>[29]</sup>、黑色素瘤治疗<sup>[30]</sup>均认为是安全有效的。其他如经典型霍奇金淋巴瘤、头颈鳞状细胞癌、尿路上皮癌、微卫星不稳定性高的肿瘤、胃癌等。(3) Pidilizumab。是抗 PD-1 人源化 IgG-1 $\kappa$  单克隆抗体,适应证为黑色素瘤治疗<sup>[31]</sup>和复发性滤泡淋巴瘤治疗<sup>[32]</sup>。(4) Lambrolizumab。抗体类型为全人源化 IgG-4 $\kappa$ ,主要治疗黑色素瘤和复发性滤泡淋巴瘤。临床主要存在疲劳、腹泻、肺炎呼吸困难等不良反应。(5) AMP-224。抗体类型为 PD-L2 IgG2a 融合蛋白,治疗晚期实体瘤。临床治疗存在输液反应和无药物相关的炎症性不良反应。

3.2 抗 PD-Ls 抗体及其临床应用 (1) Atezolizumab

(Tecentriq)。抗体类型为 Fc 修饰人 IgG1 的抗 PD-L1 抗体。是 FDA 批准的首个用于转移性非小细胞肺癌和膀胱癌的免疫治疗药物。主要应用在尿路上皮癌<sup>[33]</sup>、转移性非小细胞肺癌等。(2) Avelumab (Bavencio)。抗体类型为完全人 IgG1 的抗 PD-L1 抗体,可以靶向治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌和转移性默克尔 (Merkel) 细胞癌<sup>[34]</sup>。(3) Durvalumab (Imfinzi)。抗体类型为 Fc 修饰人 IgG1 的抗 PD-L1 抗体,主要用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌。(4) MPDL3280A。抗体类型为全人源化 IgG-1 $\kappa$  的单克隆抗体,能抑制肿瘤表面配体与其受体结合。I 期临床试验结果表明,MPDL3280A 除了治疗黑色素瘤、肾细胞癌,还在肉瘤、结肠癌、胃癌、乳腺癌、转移性膀胱移行细胞癌等肿瘤中表现出抗性<sup>[35-36]</sup>。除此,MPDL3280A 被美国 FDA 批准为以铂类化疗为主治疗失败、治疗后进展的非小细胞肺癌和晚期膀胱癌的突破性疗法,在治疗转移性膀胱癌中客观缓解率为 26% 且作用时间长,较抗 PD-1 药物治疗的不良副反应小。(5) MEDI4736。抗体类型为全人源化 IgG-1 $\kappa$  的单克隆抗体,可特异性结合 PD-L1,有效阻断 PD-L1 与 CD80/PD-1 的识别,提高 T 淋巴细胞识别和抑制肿瘤细胞增殖的能力。多组别扩张试验研究的初始数据显示,MEDI4736 对 14% 头颈部鳞状细胞癌病人有效。而且 MEDI4736 对黑色素瘤、胰腺癌、胃癌治疗均有不同程度疗效<sup>[37]</sup>。(6) BMS-936559。抗体类型为全人 IgG4 单克隆抗体,具有结合 PD-L1 和阻断其与配体的相互作用的能力。最早临床实验研究<sup>[38]</sup>显示对治疗黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌都有作用。(7) MSB0010718C。抗体类型为全人 IgG1 单克隆抗体,可抑制 PD-L1 表达和恢复免疫系统活性<sup>[39]</sup>。

## 4 不良反应

免疫相关不良反应:肿瘤治疗药物按正常用法和合理剂量治疗肿瘤,调节 T 细胞活性介导免疫激活,可诱发免疫相关的不良反应,继而造成相应脏器不同程度的损伤<sup>[40-41]</sup>。免疫治疗效果在临床上已较好的体现,但仍存在一些无法避免的不良反应,造成神经系统、呼吸系统、内分泌系统、消化系统等多系统损伤<sup>[42]</sup>(见表 1)。在肿瘤药物治疗肿瘤时,不良反应也应得到与治疗效果同样的重视,了解不良反应对于临床指导用药至关重要。同时也可利用其他途径对药物治疗带来的不良反应进行抑制,从而更好地治疗<sup>[43]</sup>。

## 5 预测因子

预测因子是预测药物治疗疗效的物质。从临床治疗效果可知,抗 PD-1/PD-Ls 阻断剂仅对一部分病人有效。为了真正实现个体化治疗、合理化用药,帮助病人节约治疗成本,预测药物治疗因子对选药治疗肿瘤非常关键。以下总结出 5 种预测因子:(1) PD-L1 表达水平。PD-L1 表达水平越高,PD-1 抑制剂作用的效果越好。(2) 肿瘤突变负荷 (TMB)。TMB 与抗 PD-1 药物的有效率呈正相关。(3) 高微卫星不稳定性 (MSI-H)。微卫星是我们人体基因中一个 DNA 片段,

表1 抗 PD-1/PD-Ls 抗体临床治疗不良反应

肿瘤类型	治疗药物	主要不良反应
黑色素瘤	Nivolumab	疲乏、皮肤瘙痒、腹泻、皮疹、恶心、白癜风、关节痛、无力、便秘、甲状腺功能减退(甲减)、食欲减退
	Pembrolizumab	疲乏、皮肤瘙痒、腹泻、皮疹、关节痛、恶心、甲减
尿路上皮癌	Nivolumab	疲乏、皮肤瘙痒、食欲减退、甲减、腹泻、恶心、发热、皮疹、无力
	Pembrolizumab	皮肤瘙痒、疲乏、恶心、腹泻、食欲减退、甲减、无力、肺炎、甲状腺功能亢进(甲亢)
	Atezolizumab	疲乏、恶心、食欲减退、皮肤瘙痒、发热、腹泻、皮疹、关节痛、呕吐
	Avelumab	注射相关不良反应、疲乏、皮疹、腹泻、无力、食欲减退、甲减、肺炎
非小细胞肺癌	Durvalumab	疲乏、食欲减退、腹泻、皮疹、恶心、关节痛、发热、皮肤瘙痒、ALT 升高、AST 升高、GGT 升高
	Nivolumab	疲乏、食欲减退、无力、恶心、腹泻、关节痛、发热、肺炎、皮疹
	Pembrolizumab	腹泻、疲乏、发热、恶心、食欲减退、甲减、甲亢、肺炎、贫血、皮肤毒性
肝癌	Atezolizumab	疲乏、食欲减退、咳嗽、呼吸困难、无力、恶心、发热、便秘、腹泻、呕吐、关节痛、贫血、背痛
	Nivolumab	皮疹、AST 升高、脂肪酶升高、淀粉酶升高、皮肤瘙痒、ALT 升高、腹泻、食欲减退、贫血、疲乏、无力
	Pembrolizumab	疲乏、皮肤瘙痒、皮疹、甲减、食欲减退、贫血、恶心、腹泻、关节痛
胃癌	Nivolumab	疲乏、腹泻、皮肤瘙痒、脂肪酶升高、皮疹、恶心、甲减、无力、淀粉酶升高、AST 升高、ALT 升高、关节痛
结直肠癌	Nivolumab	疲乏、恶心、皮疹、食欲减退、皮肤瘙痒、腹泻、贫血、无力
头颈鳞癌	Pembrolizumab	疲乏、皮肤瘙痒、皮疹、骨骼肌酸痛、腹泻、ALT 升高、AST 升高、低血钠
	Nivolumab	疲乏、恶心、皮肤瘙痒、腹泻、食欲减退、皮疹、咳嗽、贫血、呼吸困难、外周水肿、肺炎
肾细胞癌	Nivolumab	疲乏、恶心、皮肤瘙痒、腹泻、食欲减退、皮疹、咳嗽、贫血、呼吸困难、外周水肿、肺炎
霍奇金淋巴瘤	Nivolumab	疲乏、输注相关不良反应、皮疹、关节痛、发热、恶心、腹泻、皮肤瘙痒
	Pembrolizumab	发热、咳嗽、疲乏、腹泻、呕吐、恶心、甲减、中性粒细胞减少、上呼吸道感染、皮疹、皮肤瘙痒、头疼、关节痛
Merkel 细胞瘤	Avelumab	疲乏、输注相关不良反应、皮疹、恶心、腹泻、皮肤瘙痒、无力、食欲减退、斑丘疹

MSI-H 病人相对于其他病人对抗 PD-1 药物治疗更有效。

(4) 肿瘤浸润 T 淋巴细胞的含量。肿瘤细胞中 T 淋巴细胞含量与免疫治疗肿瘤效果成正相关。(5) 中性粒细胞与淋巴细胞比率, 该值越小, 其接受药物治疗的效果就越好。

## 6 结语

从发现抗 PD-1/PD-Ls 抗体到临床应用, 医学研究的重要性毋庸置疑, 尽管免疫疗法治疗肿瘤已经取得很大突破, 但进一步提高抗 PD-1/PD-Ls 抗体的疗效和生存率, 实现个体化治疗等问题仍需深入探索。肿瘤的免疫疗法作用复杂, 现阶段主要研究单克隆抗体免疫检查点治疗, 目前已有几种药物应用于临床治疗肿瘤病人, 为癌症病人带来生的可能。相信随着科技的不断进步和临床研究的深入进行, 肿瘤免疫疗法一定可以治疗更多的肿瘤病人。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] SMYTH MJ, GODFREY DI, TRAPANI JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(4):293.
- [2] ATKINS MB, SZNO ML. Cancer immunotherapy: past progress and future directions[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(4):518.
- [3] PAGE DB, POSTOW MA, CALLAHAN MK, et al. Immunomodulation in cancer with antibodies[J]. *Annu Rev Med*, 2013, 65(1):185.
- [4] KERSHAW MH, WESTWOOD JA, SLANEY CY, et al. Clinical application of genetically modified T cells in cancer therapy[J]. *Clin Transl Immunol*, 2014, 3:16.
- [5] ROSENBERG SA. Raising the bar: the curative potential of human

cancer immunotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 127(4):127ps8.

- [6] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521.
- [7] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell-death [J]. *Embo J*, 1992, 11(11):3887.
- [8] DONG H, ZHU G, TAMADA K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [J]. *Nat Med*, 1999, 5(12):1365.
- [9] FREEMAN GJ, LONG AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7):1027.
- [10] SUN H, SUN C, XIAO W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations [J]. *Cytokine*, 2014, 65(1):33.
- [11] IRAOLAGOITIA XL, SPALLANZANI RG, TORRES NI, et al. NK cells restrain spontaneous antitumor CD8<sup>+</sup> T cell priming through PD-1/PD-L1 interactions with dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2016, 197(3):953.
- [12] LATCHMAN Y, WOOD CR, CHERNOVA T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3):261.
- [13] STEMPIN CC, MOTRAN CC, AOKI MP, et al. PD-L2 negatively regulates Th1-mediated immunopathology during Fasciola

- hepaticinfection[J]. *Oncotarget*,2016,7(47):77721.
- [14] CHEMNITZ JM, PARRY RV, NICHOLS KE, *et al.* SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human Tcell stimulation, but only receptor ligation prevents Tcell activation[J]. *J Immunol*, 2004,173(2):945.
- [15] LASTWIKA KJ, WILSON W, LI QK, *et al.* Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer Res[J]. *Oncogene*, 2016, 72(2):227.
- [16] KOH YW, JEON YK, YOON DH, *et al.* Programmed death 1 expression the peritumoral microenvironment is associated with a poorer prognosis in classical Hodgkin lymphoma[J]. *Tumour Biol*,2016,37(6):7507.
- [17] TOPALIAN SL, DRAKE CG, PARDOLL DM. Immune checkpoint blockade:a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*,2015,27(4):450.
- [18] PARSA AT, WALDRON JS, PANNER A, *et al.* Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma[J]. *Nat Med*,2007,13(1):84.
- [19] 景楚瑜. 抗 PD-1/PD-L1 治疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *复旦学报*,2016,43(6):1672.
- [20] ZIPPELIUS A, SCHREINER J, HERZIG P, *et al.* Induced PD-L1 expression mediates acquired resistance to agonistic anti-CD40 treatment[J]. *Cancer Immunol Res*,2015,3(3):236.
- [21] MURPHY K, TRAVERS P, WALPORT M. *Janeway's immunobiology*[M]. 8th. Beijing:Garland Science,2011:685.
- [22] 张力. 非小细胞肺癌的免疫治疗新进展[J]. *医学与哲学*, 2015,36(4):13.
- [23] 赖胜蓝,王江涛. 非小细胞肺癌抗 PD-1/PD-L1 治疗研究进展[J]. *中国继续医学教育*,2017,9(1):145.
- [24] DONG H, STROME SE, SALOMAO DR, *et al.* Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis; a potential mechanism of immune evasion[J]. *Nat Med*,2002,8(8):793.
- [25] 潘佳佳,贾晓青,黄岗,等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. *中国药科大学学报*,2016,47(1):9.
- [26] 徐泱,喻敏成. 抗 PD-1/PD-L1 抗体在肿瘤治疗中的研究[J]. *外科与理论实践*,2018,23(3):227.
- [27] TROJAN J, SARRAZIN C. Complete response of hepatocellular carcinoma in a patient with end-stage liver disease treated with nivolumab: wishful thinking or possible? [J]. *Am J Gastroenterol*,2016,111(8):1208.
- [28] 高蓓蓓,李代强. PD-1/PD-L1 在非小细胞肺癌中的研究进展及展望[J]. *临床与病理杂志*,2015,35(6):1189.
- [29] HUI R, GARON EB, GOLDMAN JW, *et al.* Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer;a phase 1 trial[J]. *Ann Oncol*,2017,28(4):874.
- [30] GOLDBERG SB, GETTINGER SN, MAHAJAN A, *et al.* Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases; early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(7):976.
- [31] ATKINS MB, KUDCHADKAR RR, SZNOL M, *et al.* Phase 2, multi center, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma [C]. *ASCO Annual Meeting Proceedings*,2014,32(15):9001.
- [32] WESTIN JR, CHU F, ZHANG M, *et al.* Safety and activity of PDI blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2014,15(1):69.
- [33] KAYLA FAITH MOORE, PHARM D. Use of Atezolizumab for bladder cancer and NSCLC[J]. *Med Lett Drugs Ther*,2017,1515(59):40.
- [34] KAUFMAN HL, RUSSELL J, HAMID O, *et al.* Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*,2016,17(10):1374.
- [35] POWLES T, EDER JP, FINE GD, *et al.* MPDL3280A ( anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*,2014,7528(515):558.
- [36] EMENS LA, BRAITEH FS, CASSIER P, *et al.* Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*,2015,75(15 Suppl):2859.
- [37] SEGAL NH, ANTONIA SJ, BRAHMER JR, *et al.* Preliminary data from amulti-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody[J]. *J Clin Oncol*,2014,32(15 Suppl):134136.
- [38] BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*,2012,366(26):2455.
- [39] DISIS ML, PATEL MR, PANT S, *et al.* Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody in patients with previously treated, recurrent or refractory ovarian cancer: a phase Ib, open-label expansion trial [C]. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2015, 33(15 Suppl):5509.
- [40] POSTOW MA, CALLAHAN MK, WOLCHOK JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*,2015,33(17):1974.
- [41] FRIEDMAN CF, PROVERBS-SINGH TA, POSTOW MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors;a review[J]. *JAMA Oncol*,2016,2(10):1346.
- [42] CALABRESE L, MARIETTE X. The evolving role of the rheumatologist in the management of immune-related adverse events(irAEs) caused by cancer immunotherapy[J]. *Ann Rheum Dis* 2018,77(2):162.
- [43] 喻敏成,胡博,付佩尧,等. 抗 PD-1/PD-L1 抗体临床治疗不良反应研究进展[J]. *中国临床医学*,2018,25(4):625.