

## PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用

潘佳佳, 贾晓青, 黄 岗, 张玉彬\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

**摘 要** 程序性死亡受体-1(PD-1)是T细胞上主要存在的一种抑制性受体,与其配体PD-L1、PD-L2相互作用,可抑制T细胞增殖、活化和细胞因子的分泌。在正常机体中,PD-1/PD-Ls信号通路对维持机体的免疫耐受具有重要作用;而在肿瘤发生时,PD-1/PD-Ls信号通路能抑制T细胞的免疫反应而促进肿瘤免疫逃逸的发生。本文从PD-1/PD-Ls的结构与表达、信号通路的作用机制、PD-1/PD-L1的可溶性分子(sPD-1/sPD-L1)的表达特性及其对PD-1/PD-Ls途径的作用等方面简述了PD-1/PD-Ls信号通路的研究现状,综述了抗PD-1/PD-Ls抗体及其在肿瘤免疫治疗中的临床应用。

**关键词** 程序性死亡受体-1;程序性死亡受体配体1;单克隆抗体;抗肿瘤;进展

**中图分类号** R730.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2016)01-0009-10

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20160102

**引用本文** 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):9-18.  
**Cite this article as:** PAN Jiajia, JIA Xiaoqing, HUANG Gang, et al. PD-1/PD-Ls signaling pathway and the application of anti-PD-1/PD-Ls antibodies in cancer therapy[J]. J China Pharm Univ, 2016, 47(1): 9-18.

## PD-1/PD-Ls signaling pathway and the application of anti-PD-1/PD-Ls antibodies in cancer therapy

PAN Jiajia, JIA Xiaoqing, HUANG Gang, ZHANG Yubin\*

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Programmed death-1(PD-1) is a major co-suppression receptor expressed on T cells. Binding with its ligands (PD-L1 and PD-L2), PD-1 can inhibit T cell proliferation, activation and cytokine secretion. In normal organs, PD-1/PD-Ls signaling pathway plays an important role in maintaining immune tolerance, while suppressing T cell immune response and promoting tumor immune escape during tumorigenesis. This article reviews the research progress on PD-1/PD-Ls signaling pathway from the structure and expression of PD-1/PD-Ls, the mechanism of the signaling pathway as well as the expression characteristics of soluble form of PD-1/PD-L1 (sPD-1/sPD-L1), and summarizes the categories of anti-PD-1/PD-Ls antibodies and their clinical trials in cancer immunotherapy.

**Key words** programmed death-1; programmed death-1 ligands; monoclonal antibody; antitumor; progress

程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)是T细胞上的一种抑制性受体,最初是在凋亡的T细胞杂交瘤中利用削减杂交技术得到的。免疫哨卡(immune checkpoint)是机体共刺激或抑制信号转换的开关,能控制T细胞应答的幅度和持续时间,而PD-1能够与配体(programmed death-1 ligands, PD-Ls) PD-L1、PD-L2相互作用,抑制T细胞增殖、活化和细胞因子的分泌,因此是调节T细

胞反应的重要免疫哨卡。PD-1/PD-Ls信号通路是B7/CD28家族新成员,由PD-1受体及其配体PD-Ls组成。在正常情况下,PD-1/PD-Ls信号通路可以诱导和维持外周组织的免疫耐受,对防止组织的过度炎症反应以及自身免疫性疾病的发生具有积极作用,而在病理情况下,PD-1与配体PD-L1、PD-L2相互作用,下调T细胞免疫刺激性细胞因子如IFN- $\gamma$ , IL-2, 和TNF- $\alpha$ 的分泌以及存活蛋白的表

达,促进免疫抑制性细胞因子 IL-10 的分泌,从而抑制 T 细胞的免疫反应<sup>[1]</sup>。PD-1/PD-Ls 信号通路在血液系统疾病<sup>[2-3]</sup>,免疫系统疾病(如自身免疫性疾病<sup>[4]</sup>、病毒感染<sup>[5-6]</sup>、移植免疫<sup>[7]</sup>、肿瘤免疫<sup>[8]</sup>)等方面都起到重要的调节作用。尤其在肿瘤发生时,肿瘤细胞 PD-L1 和 PD-L2 表达上调,与 T 细胞表面的 PD-1 受体相互作用,抑制 T 细胞的活化与增殖,从而能发生肿瘤免疫逃逸。针对 PD-1、PD-L1 的单克隆抗体均能够阻断 PD-1/PD-Ls 信号通路,从而恢复 T 细胞功能,临床对多种肿瘤具有较好的疗效且毒性较低。sPD-1、sPD-L1 为 PD-1、PD-L1 的可溶性分子,对膜型 PD-1/PD-Ls 信号通路具有一定的调节作用,也获得了广泛关注。目前,已有多株抗 PD-1 和 PD-L1 的抗体进入临床试验用于多种肿瘤的治疗,如抗 PD-1 抗体 Nivolumab、Lambrolizumab、Pidilizumab、AMP-224;抗 PD-L1 抗体 BMS-936559、MPDL3280A、MEDI4736、MSB0010718C。其中 Nivolumab 和 Lambrolizumab 已经成功上市,用于治疗非小细胞肺癌和黑色素瘤<sup>[9-10]</sup>。本文主要介绍了 PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗方面的应用。

## 1 PD-1/PD-Ls 的结构及表达

### 1.1 PD-1 的结构及表达

PD-1 是一种免疫共抑制分子,属于 CD28 家族成员,由 268 个氨基酸组成的 I 型跨膜糖蛋白,定位于 PDCD1 基因上,与细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4), CD28 以及诱导共刺激分子 (inducible costimulator, ICOS) 拥有 21% ~ 33% 的序列同源性。与其他 CD28 家族成员相比,PD-1 因缺乏胞外半胱氨酸残基不能形成共价二聚体而以单体形式存在,同时缺乏富含脯氨酸的配体结合基序而有着不同的配体识别方法和信号传导机制。PD-1 的结构主要包括胞外免疫球蛋白可变区 (IgV) 样结构域、疏水的跨膜区以及胞内区。胞内区包括 C 端和 N 端氨基酸残基,含有 2 个独立的磷酸化作用位点,分别为免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) 和免疫受体酪氨酸转换基序 (immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。ITIM 广泛存在于抑制性受体中,被认为在 PD-1 的抑制性功能上发挥主

要作用,但 Chemnitz 等<sup>[11]</sup>利用表达多种突变 PD-1 的鼠源 B 细胞,在体外实验中证实,ITSM 才是 PD-1 抑制功能的必要条件。

PD-1 表达在 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> 胸腺细胞上,诱导性表达于活化的 T 细胞、B 细胞、骨髓细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞 (NK)、单核细胞等,当抗原清除,免疫应答完成后, T 细胞的 PD-1 表达减少。PD-1 持续性表达在 T 细胞上会诱导 T 细胞的衰竭。肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) 表达 PD-1 会影响 T 细胞功能,减少细胞因子分泌,减弱 T 细胞的杀瘤效应,与肾细胞癌、非小细胞肺癌患者预后差、肿瘤复发率高密切相关<sup>[12-13]</sup>。值得注意的是,近期 Kleffel 等<sup>[14]</sup>通过 RT-PCR,免疫印迹,流式细胞仪检测等技术发现黑色素瘤部分亚型细胞中也存在 PD-1 的表达,黑色素瘤细胞表面的 PD-1 通过与 PD-L1 的结合,甚至能够在免疫缺陷小鼠体内促进肿瘤的发生和生长。与其他 CD28 家族成员相比,PD-1 具有更广泛的表达谱,对免疫反应也有着更广泛的调节作用,是重要的免疫哨卡治疗靶点。

### 1.2 PD-Ls 的结构及表达

目前,PD-1 的主要配体被证实有两个:PD-L1 (又称 B7-H1 或 CD274) 和 PD-L2 (又称 B7-DC 或 CD273)。PD-L1 是由 290 个氨基酸亚基组成的跨膜蛋白,胞外段为两个免疫球蛋白恒定区 IgC 和 IgV 样结构域,主要表达于成熟的 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、单核细胞、巨噬细胞、B 细胞、树突状细胞等造血细胞,以及一些非造血细胞,如内皮细胞、胰岛细胞、肥大细胞等的膜表面。PD-L1 可以在炎症介质,如 IFN- $\gamma$  刺激下诱导表达于多种细胞类型。多种肿瘤细胞均高表达 PD-L1 分子。肿瘤细胞 PD-L1 表达的上调可以增加其转移性和侵犯性,并且使肿瘤细胞容易躲过 CD8<sup>+</sup> T 细胞的攻击。PD-L2 是由 274 个氨基酸残基组成的跨膜蛋白,与 PD-L1 氨基酸同源性可达 40%,但两者也具有一定的差异。如 PD-L2 的体内组织分布具有局限性,只在巨噬细胞、树突状细胞和一些 B 细胞亚类的膜表面表达,但近年来有研究表明,在特定微环境刺激下,PD-L2 在其他多种免疫细胞和非免疫细胞中均可被诱导表达<sup>[15-16]</sup>。两种配体与 PD-1 结合的亲和力也有差异,PD-L2 与 PD-1 结合的亲和力是 PD-L1/PD-1 的 2 ~ 6 倍;两者与 PD-1 的结合、

解离动力学也存在较大差异。如果表达量相同,PD-L2 会优先与 PD-1 结合,但在生理条件下,PD-L2 往往低表达,因此 PD-L1 是 PD-1 的主要配体。PD-Ls 与 PD-1 结合存在竞争,其相关性还有待进一步研究<sup>[17]</sup>。

此外,在多种正常组织和少数肿瘤细胞株上还观察到另一相关配体 PD-L3 (B7-H3)<sup>[18]</sup>,研究发现 PD-L3 与另一未知受体结合传递相应信号通路;近期研究表明,还存在 PD-L4 (B7-H4),其与 PD-L3 一起参与了多种肿瘤免疫反应的调节,显示该家族参与肿瘤病理方面广泛的调节作用,值得进一步研究。

## 2 PD-1/PD-Ls 信号通路的作用机制

PD-1/PD-Ls 作用并不直接导致细胞凋亡,但是可以减少 T 细胞的存活和增殖。抗原入侵机体后,T 细胞的激活至少需要 2 个以上的信号:第 1 个信号来自于抗原递呈细胞 (antigen-presenting cells, APC) 上主要组织相容复合体 (histocompatibility complex, MHC) 所递呈的抗原肽与 T 细胞受体 (TCR/CD3) 的相互识别,此信号具有抗原特异性;第 2 个信号是由 APC 上的配体与 T 细胞上的共受体相互作用提供。共受体包括两种类型,即激活共受体和抑制共受体,因此第 2 个信号决定了 T 细胞是被抗原激活转为效应细胞,还是被抑制转为无反应细胞或凋亡。

PD-1/PD-Ls 信号通路的作用机制如图 1 所示。PD-1 作为 T 细胞上的抑制性受体,与 PD-Ls 结合后,PD-1 胞质区 ITSM 结构域中的酪氨酸发生磷酸化,募集 SHP-2 磷酸酶,使 TCR-CD3 分子和下游的 ZAP70 发生去磷酸化,此外,通过阻断细胞抗凋亡因子 Bcl-XL 的表达,进一步阻断 PI3K 的活化,下调 IL-2 表达和葡萄糖代谢。而 IL-2 的表达下调又进一步诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞处于功能失活状态,起到免疫负调控作用<sup>[19-20]</sup>。

与之相似,PD-Ls 与 B 细胞上的 PD-1 结合后,PD-1 胞质区 ITSM 结构域中的酪氨酸发生磷酸化,募集 SHP-2 磷酸酶,使信号分子 Ig $\alpha$ / $\beta$  和 Syk 发生去磷酸化,进一步减弱下游分子 PLC $\gamma$ 2, PI3K, vav, 以及 ERK1/2 的活化,从而传递免疫抑制信号<sup>[4]</sup>。

有意思的是,研究人员将 PD-Ls 进行突变,使其不能与 PD-1 结合,发现无论是作用于鼠正常 T 细胞还是 PD-1 缺陷 T 细胞上,突变后的 PD-Ls 均

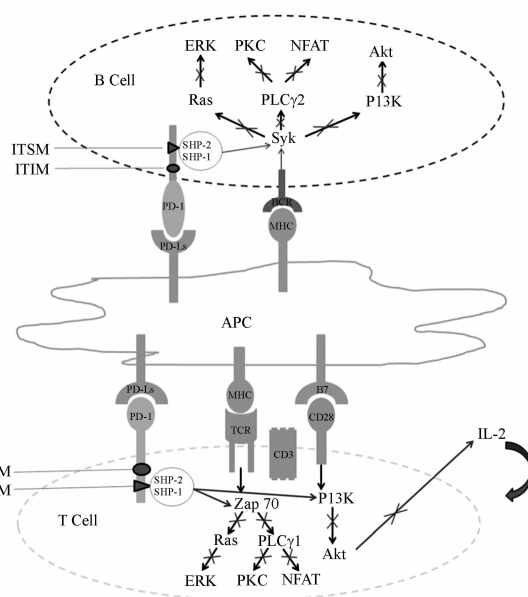


图 1 PD-1/PD-Ls 信号通路的作用机制<sup>[4]</sup>

能促进 T 细胞的增殖和细胞因子的分泌,意味着 PD-L1 和 PD-L2 除了传递抑制信号外,还能通过结合另一潜在未知受体,促进 T 细胞的活化,但这种促进作用与 PD-1 无关<sup>[21]</sup>。

## 3 可溶性 PD-1 和 PD-L1 的表达特性及其对 PD-1/PD-Ls 信号通路的作用

近期研究表明,PD-1、PD-Ls 除了膜结合型外还存在可溶性形式 sPD-1, sPD-Ls。实际上,多种协同刺激分子均能分别以细胞膜结合型和可溶性两种形式存在,包括 CD28、CTLA-4、CD80、CD86、ICOSL、B7-H3 和 B7-H4 等。可溶性分子可以通过蛋白水解酶裂解细胞上的膜结合型分子而形成,也可由专一的 mRNA 直接编码产生。有些可溶性分子具有临床诊断价值。机体中 sPD-1、sPD-L1 和 sPD-L2 的表达特性、产生机制及其对膜结合型 PD-1/PD-Ls 信号通路的调节作用等尚未阐明,这些可溶性因子与临床疾病的相关性和生物学意义也尚待研究。

目前,关于 sPD-1 功能的研究主要集中在动物实验方面。研究指出,sPD-1 能通过阻断 PD-1/PD-Ls 通路而促进 T 细胞反应活性,因此 sPD-1 在抗肿瘤和抗病毒感染方面的作用受到广泛关注。研究人员将鼠源 sPD-1 通过腺相关病毒转染到小鼠肿瘤部位,发现肿瘤生长被抑制,小鼠存活期延长,推测 sPD-1 减少了肿瘤表面 PD-L1 对 T 细胞的抑

制作用,增强了 T 细胞的反应活性<sup>[22]</sup>。在体内, sPD-1 在幼稚 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化过程中,通过上调抗凋亡因子 Bcl-xL 的表达进一步增强抗原特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活性<sup>[23]</sup>。sPD-1 与其他抗肿瘤药物,如热激蛋白 70 疫苗等的联合使用能明显增强抗肿瘤活性。这些实验结果说明, sPD-1 在 T 细胞的凋亡以及初始 T 细胞的活化过程中都具有重要的调节作用,还可以作为肿瘤疫苗佐剂用于加强疫苗的抗肿瘤活性。同时, Kuipers 等<sup>[24]</sup>报道在低浓度抗原刺激下, sPD-1 融合蛋白抑制了 DC 细胞的成熟,降低了 OVA<sup>-</sup> 特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞的反应活性;而在高浓度抗原刺激下, sPD-1 能够促进 T 细胞的增殖。因此,根据 DC 细胞的成熟程度以及 TCR 信号强度的不同 sPD-1 可能有着不同的生物效应。

sPD-1 在人体的功能研究主要集中于自身免疫性疾病中,如类风湿性关节炎、丙肝、再生障碍性贫血、口腔扁平苔藓、韦氏肉芽肿、系统性红斑狼疮以及重症肌无力等<sup>[4]</sup>。

成熟 Mo-DCs 产生高水平 sPD-L1, sPD-L1 主要由 mPD-L1<sup>+</sup> 细胞经金属蛋白酶 (MMPs) 剪切 mPD-L1 产生。有文献报道 sPD-L1 可以通过阻断 PD-1/PD-Ls 信号通路而增强 T 细胞反应活性。Wan 等<sup>[25]</sup>报道在类风湿性关节炎患者的血清和滑液中, sPD-1 和 sPD-L1 表达量显著升高。在体外,将自体滑液单核细胞与纯化的 CD4<sup>+</sup>T 细胞共同培养,质量浓度高于 20 ng/mL 的 sPD-1 和 sPD-L1 都能显著增强 T 细胞的增殖。与之矛盾的是, Frigola 等<sup>[26]</sup>研究发现,将 sPD-L1 与 CD4<sup>+</sup> 或 CD8<sup>+</sup>T 细胞共培养会引起 CD4<sup>+</sup> 或 CD8<sup>+</sup>T 细胞的凋亡。在透明肾细胞癌患者体内能够检测到高浓度的 sPD-L1,且浓度高低与疾病严重程度成正比。sPD-L1 浓度增加一倍,死亡风险增加 41%。研究者指出肿瘤发生时,肿瘤细胞表达的 PD-L1 能够抑制肿瘤微环境中免疫细胞的活性,将具有生理活性的 sPD-L1 释放到循环系统中将会对免疫细胞产生系统性的抑制效应,两种途径都能实现肿瘤的免疫逃逸<sup>[27]</sup>。sPD-L1 对 PD-1/PD-Ls 信号通路的作用仍存在争议,有待进一步研究。

#### 4 PD-1/PD-Ls 抗体在肿瘤免疫治疗中的应用

PD-L1 广泛表达在造血系统和非造血系统肿瘤细胞表面。到目前为止,应用免疫组织化学方

法,已先后在乳腺癌、肺癌、胃癌、肠癌、食管癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、神经胶质瘤、黑素瘤等人类肿瘤组织中检测到 PD-L1 蛋白的表达,且 PD-L1 的表达水平和患者的临床病理特征及预后紧密相关。在 B 细胞瘤和霍奇金病中则高表达 PD-L2。

肿瘤细胞通过高表达 PD-L1 或 PD-L2 分子,与 T 细胞上的受体 PD-1 的结合,传递负性调控信号,导致肿瘤抗原特异性 T 细胞的诱导凋亡和免疫无能,使肿瘤细胞逃避机体的免疫监控和杀伤。因此,以 PD-1/PD-Ls 信号通路为靶标,研发针对 PD-1 或 PD-Ls 的阻断剂,能够增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤,而 PD-1、PD-L1 的阻断剂因其良好的疗效和较低的不良反应也已经成为近年来在肿瘤免疫治疗领域的一大热点。尤其是在黑色素瘤的治疗中,抗 PD-1 抗体有着令人满意的疗效。可能是因为部分黑色素瘤细胞表面存在 PD-1 表达,抗 PD-1 抗体除了阻断 T 细胞表面 PD-1 与 PD-L1 的结合以恢复 T 细胞抗肿瘤活性外,还直接作用于黑色素瘤细胞表面的 PD-1,抑制其与 PD-L1 的结合,从而抑制该信号通路的促肿瘤活性作用。两种途径相互协同,大大促进了抗 PD-1 抗体在黑色素瘤治疗中的疗效<sup>[14]</sup>。

##### 4.1 PD-1 阻断剂及其临床试验

4.1.1 Nivolumab Nivolumab (商品名 Opdivo, BMS-936558, MDX1106) 是一株全人抗 PD-1 的 IgG4 类单克隆抗体,能够高亲和力地结合 PD-1,阻断 PD-1 与其配体 PD-L1、PD-L2 的结合。2014 年 12 月, FDA 加速批准了 Nivolumab 用于治疗对其他药物没有应答的不可切除的或转移性黑色素瘤患者;2015 年 3 月 4 日 FDA 批准了 Nivolumab 用于治疗在经铂为基础化疗期间或化疗后发生疾病进展的转移性鳞性非小细胞肺癌。

在黑色素瘤以及非小细胞肺癌的治疗中,临床试验数据(表 1)显示 Nivolumab 疗效明显,长期安全性在可接受范围内,生存获益性和安全性都明显优于化疗药治疗,为转移性黑色素瘤以及非小细胞肺癌的治疗提供了新的选择。

除了在黑色素瘤和非小细胞肺癌治疗中有令人满意疗效外,早期临床数据表明, Nivolumab 在肾细胞癌患者中的客观缓解率为 22%,中位总生存期为 25.5 个月<sup>[33]</sup>。在 23 名霍奇金淋巴瘤患者中的客观

缓解率高达 87%,24 周无进展生存率为 86%<sup>[34]</sup>。

表 1 Nivolumab 临床试验结果

| 临床试验阶段                 | 肿瘤类型<br>(患者数量)  | 整体<br>存活率/%         | 客观<br>缓解率/% | 中位无进展<br>生存期/月 | 3/4 级不良反<br>应发生率/% | 备注                                     |
|------------------------|---|---------------------|-------------|----------------|--------------------|--|
| I 期 <sup>[28]</sup>    | 黑色素瘤( <i>n</i> = 94)                                    | —                   | 28          | —              | 14                 | 3 例因肺毒性死亡                              |
| I/II 期 <sup>[29]</sup> | 黑色素瘤( <i>n</i> = 107)                                   | 62(1 年),<br>43(2 年) | 31          | 16.8           | 22                 | —                                      |
| III 期 <sup>[30]</sup>  | 未接受过治疗的 BRAF 未突变<br>黑色素瘤患者( <i>n</i> = 210/208)         | 72.9/42.1           | 40.0/13.9   | 5.1/2.2        | 11.7/17.6          | Nivolumab 给药组/达卡<br>巴嗪化疗组              |
| III 期 <sup>[31]</sup>  | 伊匹单抗或 BRAF 抑制剂治疗<br>无效的转移性晚期黑色素瘤患<br>者( <i>n</i> = 405) | —                   | 31.7/10.6   | —              | —                  | Nivolumab 给药组/化疗<br>组(达卡巴嗪或卡铂/紫<br>杉醇) |
| III 期 <sup>[32]</sup>  | 复治晚期或转移性鳞状细胞非<br>小细胞肺癌                                  | 42/24               | 20/9        | 3.5/2.8        | 7/55               | Nivolumab 给药组/与多<br>西他赛对照组             |

4.1.2 Pembrolizumab Pembrolizumab (商品名 Keytruda, MK-3475, Lambrolizumab) 是一株高亲和力抗 PD-1 人源化 IgG4 $\kappa$  单抗。FDA 于 2014 年 9 月 4 日批准 Pembrolizumab 用于接受伊匹单抗疗法后疾病进展的不可切除的或转移性黑色素瘤患者的治疗。

I 期临床试验数据<sup>[35]</sup>表明 Pembrolizumab 用于治疗黑色素瘤是安全有效的。II 期临床试验(NCT01866319)显示 Pembrolizumab 在晚期黑色素瘤患者中的治疗效果明显优于伊匹单抗<sup>[36]</sup>。正在进行的临床 II 期试验(NCT01704287)旨在比较两个剂量水平的 Pembrolizumab 治疗与化疗(卡铂、紫杉醇、达卡巴嗪、替莫唑胺)在复治晚期黑色素瘤患者中的疗效差异。

此外,早期临床数据显示 Pembrolizumab 在其他肿瘤的治疗上也具有极大的潜力。Pembrolizumab 在霍奇金淋巴瘤患者中的客观缓解率(ORR)为 53%<sup>[37]</sup>;在头颈部鳞状细胞癌患者中的 ORR 为 20%<sup>[38]</sup>。

4.1.3 Pidilizumab Pidilizumab (CT-011) 是人源化抗 PD-1 IgG1 $\kappa$  单抗,其在治疗黑色素瘤和复发滤泡淋巴瘤中有较好的疗效。

一项 II 期临床试验结果显示:Pidilizumab 在所有转移性黑色素瘤患者中的 ORR 为 5.9%,一年整体存活率为 64.5%。虽然有效率偏低,但在复治患者中一年整体存活率较高,且治疗耐受良好,与其他药物联合治疗的方案值得进一步研究<sup>[39]</sup>。另一项 II 期临床试验纳入了 32 名对利妥昔单抗敏感的复发滤泡淋巴瘤患者,旨在研究 Pidilizumab 与利妥昔单抗联合用药的安全性和有效性。结果

表明,联合用药在复发滤泡淋巴瘤患者中 ORR 达 66%(19/29),联合用药耐受性良好,患者没有出现自身免疫或者治疗相关的 3/4 级严重不良反应。Pidilizumab 在滤泡性淋巴瘤治疗方面的有效性值得进一步研究<sup>[40]</sup>。

4.1.4 AMP-224 AMP-224 是一种嵌合型融合蛋白,由 PD-L2 胞外区和 IgG2a Fc 片段组成。体内实验表明该融合蛋白能够诱导针对病原体的免疫反应。在鼠模型研究中,鼠源 AMP-224 与环磷酰胺联用能够增强肿瘤疫苗的治疗效果<sup>[41]</sup>。AMP-224 的作用机制并不是直接阻断 PD-1/PD-Ls 信号通路,而是消除高表达 PD-1 的衰竭效应 T 细胞,补充功能效应 T 细胞,促进 T 细胞的免疫反应,恢复 T 细胞的免疫功能。AMP-224 治疗患者中,高表达 PD-1 的衰竭 T 细胞减少,IFN $\gamma$ <sup>+</sup>, TNF $\alpha$ <sup>+</sup>, IL-2<sup>+</sup> CD4 以及 CD8 T 细胞增加,T 细胞反应增强,免疫能力得到一定恢复,这与 AMP-224 的作用机制相吻合。AMP-224 不同于其他几种单克隆抗体,具有独特的作用机制,这对其他类型药物的开发与研究提供了新思路。

PD-1 阻断剂适应的肿瘤类型、临床阶段、具体不良反应等信息如表 2 所示。

## 4.2 PD-L1 阻断剂及其临床试验

4.2.1 MPDL3280A MPDL3280A 是一株带有 Fc 片段的抗 PD-L1 人源化 IgG1 $\kappa$  类单抗,能阻断肿瘤表面 PD-L1 与其受体 PD-1、B7.1 的结合。MPDL3280A 的 Fc 片段经基因工程改造修饰后,可规避其抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)。由于活化的 T 细胞表面也表达 PD-L1,该规避作用

可有效防止 MPDL3280A 对高表达 PD-L1 的活化 T 细胞的错误杀伤<sup>[42]</sup>。MPDL3280A 已经获得 FDA 的突破性治疗认定,将用于治疗 PD-L1 阳性的以

铂类为基础化疗过程中或治疗后进展的非小细胞肺癌(NSCLC)。

表2 PD-1 阻断剂的研究开发进展

| 药物            | 抗体类型             | 治疗肿瘤类型                                  | 临床阶段 | 不良反应                             | 是否上市 | 研发机构                           |
|---------------|------------------|---|------|----------------------------------|------|--------------------------------|
| Nivolumab     | 全人 IgG4          | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤、卵巢癌;            | Ⅲ/Ⅱ  | 肺炎死亡病例                           | 是    | BMS                            |
| Lambrolizumab | 人源化 IgG-4κ       | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、霍奇金淋巴瘤、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、胃癌; | Ⅲ/Ⅱ  | 疲劳,食欲减弱,关节疼痛,瘙痒,皮疹以及发热等常见不良反应;肺炎 | 是    | Merck                          |
| Pidilizumab   | 人源化 IgG-1κ       | 黑色素瘤、复发滤泡淋巴瘤                            | Ⅱ    | 疲劳,腹泻,关节痛;肺炎,呼吸困难等较严重不良反应        | 否    | CureTech                       |
| AMP-224       | PD-L2 IgG2a 融合蛋白 | 晚期实体瘤                                   | Ⅰ    | 输液反应;无药物相关的炎症性不良反应               | 否    | Amplimmune/<br>GlaxoSmithKline |

I 期临床试验(NCT01375842)数据显示,MPDL3280A 对多种肿瘤患者有效,包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌和胃癌,非选择性实体瘤患者的 ORR 为 21% (25/122),24 周无进展生存率为 44%。其中 MPDL3280A 在局部晚期或转移性黑色素瘤患者中 ORR 为 26% (9/35),治疗初期个别患者瘤块明显缩小,24 周无进展生存率为 35%。MPDL3280A 在肾细胞癌患者中的 24 周无进展生存率为 50%,患者病程稳定。3/4 级不良反应发生率为 43%。MPDL3280A 耐受良好,未出现剂量限制性毒性,也未出现肺炎相关的死亡病例。值得一提的是,该临床试验揭示了 PD-L1 表达与 MPDL3280A 疗效的关系。PD-L1 表达阳性的肿瘤患者 ORR 为 39% (13/33),而 PD-L1 表达阴性的患者 ORR 则为 13% (8/61)<sup>[43]</sup>。临床 II 期试验正在非小细胞肺癌患者中进行,以评价 MPDL3280A 的安全性和有效性;另一项与 CDX-1401/poly-ICLC 联用的临床 II 期试验也即将开始进行。

另外,MPDL3280A 在转移性膀胱移行细胞癌的治疗上疗效显著、起效快、耐受良好,ORR 为 26%<sup>[42]</sup>;在乳腺癌治疗方面也有较好疗效,ORR 为 33%<sup>[44]</sup>。

4.2.2 MEDI4736 MEDI4736 是人源化 IgG1κ 单克隆抗体,特异性与 PD-L1 结合,阻断其与 PD-1、CD80 的结合,实现 T 细胞识别和杀伤肿瘤细胞的功能。MEDI4736 分子与 PD-L1 的结合具有高亲和力和高度选择性,通过基因工程改造还避免了 ADCC 毒性,在药效学、药代动力学方面无免疫原

性。目前获得的关于 MEDI4736 的安全性、有效性数据加速了对它的进一步临床评估,多种肿瘤的临床试验项目都在进行之中,包括骨髓增生异常综合征的 I 期试验,晚期结直肠癌的 II 期试验等。除了上述的单一疗法,多个与不同药物联合治疗的 I 期临床试验也都在进行中,如与靶向于 MEK/BRAF、表皮生长因子受体、PD-1、CTLA-4、OX40、趋化因子受体 4、吡啶胺 2、3-双加氧酶等药物的联合治疗<sup>[45]</sup>。

一项多组别扩张试验的初始数据显示 MEDI4736 对 14% 的头颈部鳞状细胞癌患者有效。33% 的患者出现治疗相关的不良反应,7% 的患者出现 3/4 级不良反应。随访期间,黑色素瘤、胰腺癌、头颈癌和胃癌等患者都可见瘤块的缩小<sup>[46]</sup>。MEDI4736 在上述肿瘤治疗中有较好前景,值得进一步开发与临床研究。

4.2.3 BMS-936559 BMS-936559 是一株全人 IgG4 类的单抗,能够高亲和力和地结合 PD-L1,阻断其与配体 PD-1 的相互作用。

BMS-936559 的 I 期临床试验纳入了 207 例肿瘤患者,其中 9% 的患者出现 3/4 级不良反应。BMS-936559 治疗在黑色素瘤、肾细胞癌、非小细胞肺癌和卵巢癌中的有效率分别为 17% (9/52),12% (2/17),10% (5/49) 以及 6% (1/17)<sup>[47]</sup>。该临床试验结果促进了该药用于治疗多种不同的晚期肿瘤的临床研究。

4.2.4 MSB0010718C MSB0010718C 是全人 IgG1 单克隆抗体,能特异性阻断 PD-L1,通过恢复免疫系统反应活性达到抗肿瘤活性。

早期临床试验评估了 MSB0010718C 治疗晚期恶性肿瘤的安全性后,临床 I b 期扩大试验共入组 75 名复发或难治的卵巢癌患者,有效数据显示,4 名(17.4%)患者出现客观缓解,11 名(47.8%)患者病情稳定,2 名患者瘤块缩小 30% 以上。中位无进展生存期为 11.9 周,24 周无进展生存率为 33.3%。78.3% 的患者出现药物治疗相关不良反

应,其中 2 名患者出现 3 级不良反应。该试验表明 MSB0010718C 安全性在可接受范围内,在卵巢癌的治疗上有较好的临床疗效,值得进一步进行临床研究<sup>[48]</sup>。

PD-L1 阻断剂适应的肿瘤类型、临床阶段、具体不良反应等信息如表 3 所示。

表 3 PD-L1 阻断剂的研究开发进展

| 药 物         | 抗体类型       | 肿瘤类型                     | 临床阶段 | 不良反应   | 是否上市 | 研发机构                |
|-------------|------------|--------------------------|------|--|------|---------------------|
| MPDL3280A   | 人源化 IgG-1κ | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、乳腺癌 | Ⅲ    | 高血糖症,ALT 升高,AST 升高,血磷酸盐过少,疲劳和呼吸困难等;无肺炎死亡病例,未出现剂量限制性毒性            | 否    | Genentech/<br>Roche |
| MEDI4736    | 人源化 IgG-1κ | 非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌;         | I    | 疲劳、恶心、皮疹、呕吐和发热;2 级肺炎,未发现结肠炎和高血糖症                                 | 否    | Medimmune           |
| BMS-936559  | 全人 IgG4    | 黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、卵巢癌     | I    | 疲劳、腹泻、输液反应、皮疹、关节痛、头痛、恶心、瘙痒;AEOSI:皮疹,肝炎,甲状腺功能减退,糖尿病、眼内炎、结节病、重症肌无力 | 否    | BMS                 |
| MSB0010718C | 全人 IgG1    | 卵巢癌                      | I    | 疲劳、恶心和腹泻;脂肪酶升高、肌酸激酶升高、肌炎、心肌炎等免疫相关不良反应                            | 否    | Merck KGaA          |

4.3 联合治疗

肿瘤治疗中,多种治疗方法或药物的联合应用往往具有协同效应,在降低药物不良反应的同时,增强抗肿瘤活性。PD-1/PD-Ls 信号通路阻断剂与其他抗肿瘤药物,如其他检查点阻断剂(CTLA-4 阻断剂伊匹单抗)、肿瘤疫苗(多肽黑色素瘤疫

苗)、T 细胞刺激剂(如 IL-2)、VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼、帕唑帕尼)、抗 VEGF 抗体(贝伐单抗)、基因或细胞靶向治疗剂(如利妥昔单抗、维罗非尼、表皮生长因子受体靶向剂等)联合应用的临床试验都在进行中(表 4),联合治疗的临床疗效值得期待<sup>[49]</sup>。

表 4 PD-1/PD-Ls 信号通路阻断剂与其他抗肿瘤制剂在临床上的联合用药

| 联合用药方案   | 临床阶段 | 肿瘤类型                  | 临床试验编号      |
|--|------|-----------------------|-------------|
| Pidilizumab + Rituximab  | Ⅱ    | 复发滤泡性淋巴瘤              | NCT00904722 |
| Pidilizumab + FOLFOX   | Ⅱ    | 转移性结直肠癌               | NCT00890305 |
| Pidilizumab + DC/多发性骨髓瘤融合细胞疫苗  | Ⅱ    | 干细胞移植后多发性骨髓瘤          | NCT01067287 |
| Pidilizumab + DC/肾细胞癌融合细胞疫苗  | Ⅱ    | 肾细胞癌                  | NCT01441765 |
| Pidilizumab + DC/急性髓细胞性白血病融合细胞疫苗   | Ⅱ    | 急性髓细胞性白血病             | NCT01096602 |
| Pidilizumab + Gemcitabine  | Ⅱ    | 胰腺癌                   | NCT01313416 |
| Pidilizumab + Sipuleucel-T, cyclophosphamide   | Ⅱ    | 晚期前列腺癌                | NCT01420965 |
| 自体干细胞移植 + Pidilizumab  | Ⅱ    | 非霍奇金淋巴瘤               | NCT00532259 |
| MPDL3280A + Vemurafenib  | I    | 转移性黑色素瘤(BRAFV600-突变型) | NCT01656642 |
| MPDL3280A + Bevacizumab  | I    | 实体瘤                   | NCT01633970 |
| Nivolumab + Sunitinib 或 Pazopanib  | I    | 肾细胞癌                  | NCT01472081 |
| Nivolumab + Ipilimumab   | I    | 转移性黑色素瘤               | NCT01024231 |
| Nivolumab + 多种化疗(gemcitabine/cisplatin, pemetrexed/cisplatin, paclitaxel/carboplatin, bevacizumab, ipilimumab 或 erlotinib) | I    | 非小细胞肺癌                | NCT01454102 |
| Nivolumab + anti-KIR 抗体  | I    | 实体瘤                   | NCT01714739 |
| Nivolumab + 疫苗   | I    | 黑色素瘤                  | NCT01176474 |
| Nivolumab + 多肽疫苗   | I/Ⅱ  | 恶性黑色素瘤                | NCT01176461 |
| Nivolumab + IL-21  | I    | 实体瘤                   | NCT01629758 |

## 5 小结与展望

### 5.1 生物标志物

PD-1/PD-L1 阻断剂在临床取得了较好的疗效和较高的耐受性,但是目前还缺乏相关生物标志物来预测该类抗体治疗的预后或指导患者的筛选。生物标志物的鉴定有利于医生制定个性化治疗方案以取得最优的治疗效果,具有较好的研究前景和临床指导意义。

在肾细胞癌和其他肿瘤中,肿瘤细胞表达 PD-L1 往往与患者预后差有关。然而由于 PD-L1 是由 T 细胞分泌的 IFN- $\gamma$  诱导表达,PD-L1 在肿瘤细胞表面的表达量增加意味着 T 细胞免疫反应正在进行中,因此肿瘤细胞表面 PD-L1 表达量可以作为一种生物标志物,用以指导患者的筛选或者预测疗效和毒性。近期研究也支持上述假说,Topalian 等<sup>[28]</sup>在 42 名多种实体瘤类型患者中观察到,Nivolumab 对 36% 的 PD-L1<sup>+</sup> 患者有效,对所有 PD-L1<sup>-</sup> 患者均无效。但由于 PD-L1 表达量定义不同,免疫组化分析测定 PD-L1 表达量使用抗体不同,抗体之间的特异性和重复性也存在着较大差异,目前临床上 PD-L1 表达量的测定相互矛盾。因此,使用免疫组化分析方法检测 PD-L1 表达量需要统一方法以及规范 PD-L1 表达量的定义,具体量化 PD-L1 不同水平表达量相对应的 PD-1/PD-L1 阻断剂的疗效,才能准确发挥生物标志物的预示作用<sup>[50]</sup>。

但又有学者统计指出,1 400 名参与临床试验的患者中,PD-L1 表达为阳性患者中,有 45% 对 PD-1 阻断剂有反应;而阴性患者中,仍有 15% 的患者有反应<sup>[10]</sup>。而 PD-L1 表达量也会随着肿瘤微环境的变化而改变,在单个时间点的表达量并不能代表动态的免疫反应。这都意味着 PD-L1 作为唯一生物标志物也有待商榷,需要进一步临床研究。

此外,研究人员在小群体黑色素瘤患者中观察到抗 PD-1 抗体的治疗效果与磷酸化核糖体蛋白 S6(p-S6)表达量存在相关性。p-S6 作为另一个潜在生物标志物需要前瞻性群体研究进行进一步的验证<sup>[14]</sup>。

### 5.2 抗 PD-1 抗体和抗 PD-L1 抗体在疗效和不良反应方面的区别

PD-1/PD-L1 阻断剂都具有较好的耐受性,但

也存在着药物相关不良反应,包括皮肤瘙痒、食欲不振、疲劳等,皮肤炎、结肠炎、肝炎、下垂体炎等也有所报道,甚至有 3 例接受 Nivolumab 治疗的患者死于肺炎。理论上来说,PD-1 阻断剂因为阻断了 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的结合,有更好的疗效却增大了不良反应。而 PD-L1 阻断剂相较而言降低了肿瘤治疗效果但也减轻了不良反应。两类阻断剂在不良反应方面存在区别,如 PD-L1 阻断剂临床上未发生肺炎死亡病例,而抗体的同种型也影响了这类药物的疗效和不良反应,例如 IgG1 抗体的 ADCC 和 CDC 效应比 IgG4 抗体要显著的多<sup>[10]</sup>。两种类型阻断剂在不良反应以及疗效之间的差异需要在临床试验中进一步探讨,用于指导临床用药,降低不良反应对特殊人群的危害,取得更好的临床疗效。

### 5.3 展望

PD-L2 与 PD-1 的结合同样抑制 T 细胞的活化、增殖和细胞因子的分泌。在 B 细胞瘤和霍奇金病中 PD-L2 高表达,PD-L2 阻断剂在这两种恶性肿瘤中可能具有较好的疗效,值得进一步研究。sPD-1 能够抑制 PD-1/PD-Ls 通路中所有的相互作用,因此比 PD-1 阻断剂将更有效。与抗体相比,sPD-1 血清浓度更低也更持久,减轻了药物相关不良反应。另外抗体治疗需要频繁注射,且有效剂量大,而 sPD-1 治疗拥有长期疗效,更经济合算。因此,与抗体治疗相比,编码 sPD-1 的基因治疗具有更多的优势。

对于现有的 PD-1/PD-L1 阻断剂,如何在减少不良反应的同时应用到更多的恶性肿瘤治疗上,并且与其他免疫治疗、化疗、放疗、小分子靶向药物联合治疗将是未来研究的热点。另外,鉴于 PD-1/PD-Ls 通路在其他多系统疾病中也有着重要的调节作用,为类风湿性关节炎、HCV 病毒感染、过敏性紫癜、再生障碍性贫血、动脉粥样硬化、冠心病等疾病的免疫治疗提供新的思路和靶点,也值得进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] Hamid O, Carvajal RD. Anti-programmed death-1 and anti-programmed death-ligand 1 antibodies in cancer therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13(6): 847-861.
- [2] Saudemont A, Quesnel B. In a model of tumor dormancy, long-term persistent leukemic cells have increased B7-H1 and B7.1



- expression and resist CTL-mediated lysis[J]. *Blood*, 2004, **104**(7):2124–2133.
- [3] Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model[J]. *Blood*, 2009, **114**(8):1545–1552.
- [4] Dai S, Jia R, Zhang X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and auto-immune diseases[J]. *Cell Immunol*, 2014, **290**(1):72–79.
- [5] López-Medina M, Carrillo-Martín I, Leyva-Rangel J, et al. Salmonella impairs CD8 T cell response through PD-1:PD-L axis[J]. *Immunobiology*, 2015, **220**(12):1369–1380.
- [6] La X, Zhang F, Li Y, et al. Upregulation of PD-1 on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells is associated with immunosuppression in liver of mice infected with *Echinococcus multilocularis*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, **26**(2):357–366.
- [7] Li T, Ma R, Zhu JY, et al. PD-1/PD-L1 costimulatory pathway-induced mouse islet transplantation immune tolerance[J]. *Transplant Proc*, 2015, **47**(1):165–170.
- [8] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, **21**(1):24–33.
- [9] Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy[J]. *Mol Immunol*, 2015, **6**(7):4–17.
- [10] Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, **23**:32–38.
- [11] 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 T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation[J]. *J Immunol*, 2004, **173**(2):945–954.
- [12] Thompson RH, Dong H, Lohse CM, et al. PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(6):1757–1761.
- [13] Zhang Y, Huang S, Gong D, et al. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in human non-small cell lung cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, **7**(5):389–395.
- [14] Kleffel S, Posch C, Barthel SR, et al. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth[J]. *Cell*, 2015, **162**(6):1242–1256.
- [15] Messal N, Serriari NE, Pastor S, et al. PD-L2 is expressed on activated human T cells and regulates their function[J]. *Mol Immunol*, 2011, **48**(15):2214–2219.
- [16] Lesterhuis WJ, Steer H, Lake RA. PD-L2 is predominantly expressed by Th2 cells[J]. *Mol Immunol*, 2011, **49**(1):1–3.
- [17] Ghiotto M, Gauthier L, Serriari N, et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1[J]. *Int Immunol*, 2010, **22**(8):651–660.
- [18] Chapoval AI, Ni J, Lau JS, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production[J]. *Nat Immunol*, 2001, **2**(3):269–274.
- [19] Chikuma S, Terawaki S, Hayashi T, et al. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8<sup>+</sup> T cell anergy *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2009, **182**(11):6682–6689.
- [20] Bishop KD, Harris JE, Mordes JP, et al. Depletion of the programmed death-1 receptor completely reverses established clonal anergy in CD4<sup>+</sup> T lymphocytes via an interleukin-2-dependent mechanism[J]. *Cell Immunol*, 2009, **256**(1/2):86–91.
- [21] Wang S, Bajorath J, Flies DB, et al. Molecular modeling and functional mapping of B7-H1 and B7-DC uncouple costimulatory function from PD-1 interaction[J]. *J Exp Med*, 2003, **197**(9):1083–1091.
- [22] Elhag O A, Hu XJ, Wen-Ying Z, et al. Reconstructed adeno-associated virus with the extracellular domain of murine PD-1 induces antitumor immunity[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, **13**(8):4031–4036.
- [23] Song MY, Park SH, Nam HJ, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8<sup>+</sup> T-cell responses by soluble PD-1[J]. *J Immunother*, 2011, **34**(3):297–306.
- [24] Kuipers H, Muskens F, Willart M, et al. Contribution of the PD-1 ligands/PD-1 signaling pathway to dendritic cell-mediated CD4<sup>+</sup> T cell activation[J]. *Eur J Immunol*, 2006, **36**(9):2472–2482.
- [25] Wan B, Nie H, Liu A, et al. Aberrant regulation of synovial T cell activation by soluble costimulatory molecules in rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2006, **177**(12):8844–8850.
- [26] Frigola X, Inman B A, Krco CJ, et al. Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells[J]. *Immunol Lett*, 2012, **142**(1):78–82.
- [27] Frigola X, Inman BA, Lohse CM, et al. Identification of a soluble form of B7-H1 that retains immunosuppressive activity and is associated with aggressive renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(7):1915–1923.
- [28] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, **366**(26):2443–2454.
- [29] Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab[J]. *J Clin Oncol*, 2014, **32**(10):1020–1030.
- [30] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(4):320–330.
- [31] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, **16**(4):375–384.
- [32] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus

- docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**(2):123-135.
- [33] Motzer RJ, Rini BI, McDermott D F, *et al.* Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma; results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, **33**(13):1430-1437.
- [34] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(4):311-319.
- [35] Hamid O, Robert C, Daud A, *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, **369**(2):134-144.
- [36] Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, **372**(26):2521-2532.
- [37] Moskowitz CH, Ribrag V, Michot JM, *et al.* PD-1 blockade with the monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure: preliminary results from a phase Ib study (KEYNOTE-013) [J]. *Blood*, 2014, **124**(21):290.
- [38] Seiwert TY, Burtneiss B, Weiss J, *et al.* A phase Ib study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2014, **32**(15 Suppl):6011.
- [39] Atkins MB, Kudchadkar RR, Sznol M, *et al.* Phase 2, multicenter, safety and efficacy study of pidilizumab in patients with metastatic melanoma [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2014, **32**(15 Suppl):9001.
- [40] Westin JR, Chu F, Zhang M, *et al.* Safety and activity of PD1 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):69-77.
- [41] Mkrtychyan M, Najjar YG, Raulfs EC, *et al.* B7-DC-Ig enhances vaccine effect by a novel mechanism dependent on PD-1 expression level on T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2012, **189**(5):2338-2347.
- [42] Powles T, Eder JP, Fine GD, *et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014, **515**(7528):558-562.
- [43] Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, *et al.* A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2013, **31**(15 Suppl):3000.
- [44] Emens LA, Braithe FS, Cassier P, *et al.* Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Cancer Res*, 2015, **75**(15 Suppl):2859-2859.
- [45] Ibrahim R, Stewart R, Shalabi A. PD-L1 blockade for cancer treatment; MEDI4736 [J]. *Semin Oncol*, 2015, **42**(3):474-483.
- [46] Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, *et al.* Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody [J]. *J Clin Oncol*, 2014, **32**(15 suppl):134136-134144.
- [47] 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):2455-2465.
- [48] 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.
- [49] McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy [J]. *Cancer Med*, 2013, **2**(5):662-673.
- [50] Teixeira C, Karachaliou N, Gonzalez-Cao M, *et al.* Assays for predicting and monitoring responses to lung cancer immunotherapy [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, **12**(2):87-95.