

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1190

PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤免疫治疗中的作用

王文超^{1,2}, 汪宇^{1,2}, 施乐华², 殷正丰^{1*}

1. 第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室, 上海 200438
2. 第二军医大学东方肝胆外科医院肝外四科, 上海 200438

[摘要] 抑制性共刺激分子程序性死亡因子 1(PD-1)/程序性死亡因子配体 1(PD-L1)是重要的负性免疫调节分子,在机体适应性细胞免疫中发挥着重要作用。表达 PD-L1 的肿瘤细胞可与 T 细胞表面受体分子 PD-1 特异性结合,从而影响 T 细胞的活化与分化,并抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫杀伤活性。目前,已有多种靶向 PD-1/PD-L1 免疫检查点的药物应用于临床,并在不同类型的肿瘤治疗中显示出良好疗效。本文就 PD-1/PD-L1 的分子结构、表达特点、上调影响因素,以及其在促进肿瘤生长、免疫逃逸、肿瘤免疫治疗中的作用等方面的研究进展作一综述。

[关键词] 程序性死亡因子 1;程序性死亡因子配体 1;肿瘤;免疫疗法

[中图分类号] R 730.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)09-1190-06

Programmed death 1/programmed death ligand 1 signaling pathway in tumor immunotherapy: an update

WANG Wen-chao^{1,2}, WANG Yu^{1,2}, SHI Le-hua², YIN Zheng-feng^{1*}

1. Molecular Oncology Laboratory, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China
2. Department of Hepatic Surgery (IV), Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] As negative immune regulatory molecules, the inhibitory co-stimulatory molecules programmed death 1 (PD-1)/programmed death ligand 1 (PD-L1) play important roles in the adaptive cellular immunity. PD-L1 expressed in tumor cells is involved in regulating T cell activation and differentiation and inhibiting the anti-tumor immune activity of T cell through specific binding with the receptor molecule PD-1 on T cells. Currently, a variety of agents targeting the immune checkpoints of PD-1/PD-L1 have been used in clinic, which have exhibited long-lasting effect in treatment for different types of tumors. In this review, we summed up the molecular structure, expression features, factors influencing upregulation of PD-1/PD-L1, and their roles in promoting tumor growth and escaping from immune system and tumor immunotherapy.

[Key words] programmed death 1; programmed death ligand 1; neoplasms; immunotherapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(8): 1190-1195]

近年来,随着对肿瘤发生、发展以及肿瘤免疫逃逸机制的研究,人们发现肿瘤免疫疗法有望成为继传统手术、放疗、化疗、分子靶向治疗之后肿瘤治疗领域的新方法。相比其他类型的肿瘤疗法,免疫疗法能够提供持久的疗效,并已由最初的非特异性免疫治疗逐渐向特异性的免疫靶向治疗方向转化。自 1998 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准白细胞介素(IL)-2 用于治疗不能手术切除的恶性黑色素瘤^[1]以

来,越来越多针对肿瘤免疫治疗的新方法不断涌现,其中最有效的方法之一就是利用单克隆抗体阻断 B7/细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡因子 1(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡因子配体 1(programmed death ligand 1, PD-L1)等免疫检查点。作为 T 细胞活化的第二信号,PD-1/PD-L1 信号通路的激活可抑制机体抗肿瘤免疫应答,而通过药物阻断该通路能显著抑制肿瘤的

[收稿日期] 2017-02-12 **[接受日期]** 2017-05-08
[基金项目] 国家自然科学基金(81272668,81272669). Supported by National Natural Science Foundation of China (81272668, 81272669).
[作者简介] 王文超,硕士. E-mail: wangwenchaosmmu@163.com
*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875354, E-mail: yinzfk@aliyun.com

生长。本文就 PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤免疫治疗中的作用进行综述。

1 PD-1 及其配体

1.1 PD-1/PD-Ls(PD-L1、PD-L2)分子结构与表达特点 PD-1 又称 CD279,是通过消减杂交技术在凋亡的 T 细胞杂交瘤中发现的一种免疫共抑制分子,它是由 268 个氨基酸组成的 I 型跨膜蛋白,属于 CD28 家族成员^[2]。PD-1 在结构上主要由胞外 IgV 样结构域、疏水跨膜区以及胞质区 3 部分组成,胞质区保留有免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)及免疫受体酪氨酸转化基序(ITSM)。研究发现,PD-1 不仅表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞以及单核细胞等免疫细胞中,还可表达于一些肿瘤细胞系或肿瘤细胞表面^[3]。

PD-1 主要有 2 个配体,分别为 PD-L1(B7-H1, CD274)、PD-L2(B7-DC, CD273)。PD-L1 作为 B7 超家族成员,是 PD-1 的主要配体,其除了在黑素瘤、乳腺癌、肺癌、肝癌等多种类型的肿瘤组织中有较高的表达外,还可广泛表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等肿瘤相关抗原递呈细胞以及多种间质细胞、血管内皮细胞、心脏、肝脏、胎盘组织等^[4]。PD-L1 能发挥共刺激性与共抑制性双重功能。有研究认为,PD-L1 与 PD-1 结合主要介导免疫抑制功能,而其共刺激功能的发挥则可能与其未明的第二受体有关^[5]。

PD-L2 作为 PD-1 的另一配体,与 PD-L1 具有很高的相似性,其在体内的分布相对比较局限,主要选择性表达于活化的巨噬细胞及树突状细胞表面,在胰腺及肝脏等组织中也可见较高的表达。与 PD-L1 类似,PD-L2 与 PD-1 结合也可以激活抑制性信号通路。研究发现,PD-L2 在肿瘤细胞上表达相对较少,且其存在潜在的共刺激分子受体 RGMb,提示其抑制机体抗肿瘤免疫的作用较小^[2,6]。

1.2 PD-1/PD-L1 在体内表达上调及其影响因素 PD-1/PD-Ls 信号通路介导的机体免疫抑制主要依赖于表达 PD-1 与其配体细胞的相互作用,PD-1/PD-L1 在体内分布的差异及其在细胞膜上非恒定表达的特点决定了其生物学效应的不同,其在机体的表达与调控受多种因素的影响。

研究发现,PD-1 在静止的 T 细胞中表达缺失,但是在 T 细胞活化后 24 h 内却能检测到其表达上调^[7]。在不同类型肿瘤患者的肿瘤抗原特异性 T 细胞等肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating

lymphocyte, TIL)中均能检测到 PD-1 的高表达^[8],提示慢性抗原刺激是其表达调控的重要影响因素。此外,PD-1 在 T 细胞、单核细胞等免疫细胞中的表达上调与机体的慢性感染也有紧密联系。Huang 等^[9]发现患有脓毒症的小鼠以及患者外周血中单核细胞表面 PD-1 的表达明显升高,且在抑制机体过度炎症反应的过程中发挥重要的作用。另有研究证实,人类免疫缺陷病毒(HIV)、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)等多种慢性病毒感染也可以通过上调 PD-1 在外周血 CD8⁺ T 细胞中的表达促进病毒逃脱机体免疫监视与杀伤^[10]。然而,目前有关细菌、病毒等慢性感染促进 PD-1 表达上调的具体作用机制尚不清楚,推测可能与病毒、细菌感染机体后免疫反应产生的炎症因子有关。

除 PD-1 外,PD-L1 的表达也是个动态变化的过程。在多种类型肿瘤中,一些信号通路的异常激活以及染色体畸变等与其表达上调密切相关。Marzec 等^[11]发现致癌性酪氨酸激酶 NPM/ALK 可通过激活 STAT3 信号通路诱导 PD-L1 在 T 细胞淋巴瘤组织中表达;而抑癌基因 PTEN 的缺失则可以通过激活 PI3K-Akt 信号通路促进三阴乳腺癌细胞 PD-L1 的表达升高^[12]。另外,某些类型淋巴瘤中 9 号染色体基因异位、扩增与其表达也有紧密联系^[13]。事实上,除了内在的致癌通路可调控其表达外,肿瘤微环境中的 PD-L1 还可以在称为“适应性免疫抵抗”机制的影响下表达上调^[14-15]。体内外实验表明,干扰素(IFN)- α 、IFN- β 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、脂多糖(LPS)、血管内皮生长因子(VEGF),以及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等多种炎症介质或细胞因子是 PD-L1 在细胞表面或肿瘤微环境中表达上调的重要影响因素^[16]。

2 PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤发展中的作用

PD-1/PD-L1 信号通路的激活不但与机体移植排斥反应、慢性病毒感染以及自身免疫性疾病等密切相关,而且还参与肿瘤免疫逃逸、促进肿瘤细胞生长等过程。

2.1 参与肿瘤免疫逃逸 肿瘤细胞免疫逃逸的发生是一个多因素参与、多机制调控的复杂过程。PD-1/PD-L1 在促进肿瘤发生、发展过程中的作用备受关注。近年来,运用免疫组化、流式细胞术以及细胞免疫荧光等方法已在肝癌、黑素瘤、肾细胞癌以及乳腺癌等多种类型肿瘤患者病灶局部、外周血免疫

细胞甚至循环肿瘤细胞中检测到 PD-L1 的高表达,表达 PD-1 分子的淋巴细胞或树突状细胞与其结合可抑制免疫细胞的功能,从而削弱机体抗肿瘤免疫应答^[2,4,17]。

Azuma 等^[18]研究证实,肿瘤细胞表面的 PD-L1 可作为阻碍免疫效应细胞等免疫杀伤肿瘤细胞的分子屏障;此外,他们通过分别抑制 PD-L1 向肿瘤细胞及 PD-1 向 T 细胞的信号传递,同时不影响 PD-1/PD-L1 的结合能力来检测其阻碍 T 细胞的肿瘤杀伤效应,发现肿瘤细胞表面 PD-L1 可作为受体并向肿瘤细胞内传递抑制性信号,促使肿瘤细胞抵抗免疫效应细胞介导的细胞凋亡。TIL 是肿瘤过继免疫治疗及肿瘤组织微环境中的主要效应细胞,其表面高表达 PD-1 分子^[19]。研究发现,表达 PD-L1 的肿瘤细胞与 TIL 结合可影响其活化并诱导其凋亡^[8]。PD-L1 还可以抑制 TIL 释放 IL-2、IFN- γ 等多种炎性介质,并促进 IL-10 等抑制性细胞因子的分泌,显著抑制 TIL 的免疫杀伤活性,促进肿瘤的免疫逃逸^[2,6]。除上述机制外,PD-1/PD-L1 通路还能够激活并传递抗 Fas 系统凋亡信号,影响树突状细胞、T 淋巴细胞等的分化、发育及功能成熟,并启动固有的抗 CD8⁺ 肿瘤特异性细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的杀伤溶解作用^[2,18]。此外, Park 等^[20]发现 PD-1/PD-L1 通路可以促进诱导性调节 T 细胞(induced regulatory T cell, iT_{reg})的发育及其表面 Foxp3 的表达,诱导 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ iT_{reg} 的分化并维持其免疫抑制功能,发挥间接抑制 T 淋巴细胞增殖及促进肿瘤免疫逃逸的作用。

2.2 促进肿瘤细胞生长 目前,有关肿瘤细胞内 PD-1 信号通路的研究甚少。最近一项研究证实,黑色素瘤患者病灶局部部分肿瘤细胞表面可检出 PD-1 的高表达;而进一步分析发现,肿瘤细胞中 PD-1 分子的过表达可促进肿瘤生长。通过 RNA 干扰、抗体封闭以及 PD-1 突变等抑制黑色素瘤细胞中 PD-1 的表达或抑制、敲除其配体分子 PD-L1 等方法均能有效抑制黑色素瘤细胞的生长,推测其作用机制可能是通过调控 PD-1⁺ 黑色素瘤细胞内信号通路下游分子 mTOR 的表达,促进肿瘤细胞的生长^[3]。

3 针对 PD-1/PD-L1 通路在肿瘤免疫治疗中的应用

PD-1/PD-L1 通路不但能使肿瘤逃脱机体的免疫杀伤,而且在抵抗免疫治疗过程中也发挥着重要作用。随着肿瘤免疫逃逸机制研究的深入,以及多

项临床试验的开展,人们发现运用药物或单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 信号通路已成为一种新的肿瘤免疫治疗手段,在恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌、鳞状细胞癌以及胃癌等多种类型肿瘤患者的治疗过程中均表现出显著疗效。

3.1 针对 PD-1/PD-L1 靶点的单药免疫治疗 继首个针对 B7/CTLA-4 共抑制通路的拮抗药物伊匹单抗(ipilimumab)被美国 FDA 批准用于治疗晚期恶性黑色素瘤以来,越来越多通过阻断免疫检查点的抗肿瘤药物得以开发,并显示出良好的临床应用前景。目前,已有多个针对 PD-1/PD-L1 的单克隆抗体药物获批应用于临床,包括 pembrolizumab、nivolumab、pidilizumab、atezolizumab 等^[21-22]。且还有许多药物正在进行 II、III 期临床试验,如 MPDL3280A、MEDI4736、BMS-936559 等^[23]。尽管 ipilimumab 在治疗过程中表现出持久的疗效,但其在临床上主要适用于恶性黑色素瘤,且具有严重的免疫相关毒性反应,限制了其应用。抗 PD-1/PD-L1 治疗对不同类型肿瘤的适用范围更广,其在抗癌治疗中产生的不良反应能被绝大多数患者耐受^[24],具有较好的应用前景。PD-1/PD-L1 通路阻断后,被抑制的 T 细胞功能的恢复是导致其产生免疫相关不良反应的主要原因。临床常见的不良反应主要包括腹泻、皮肤毒性、内分泌疾病以及自身免疫性肝炎、肺炎、大肠炎等^[25],且多数症状在经过糖皮质激素或免疫抑制剂等药物处理后能够得到有效缓解。

3.2 联合抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法的综合治疗 尽管阻断 PD-1/PD-L1 通路的单药免疫治疗已显示出强大的抗癌活性,但仍有部分患者治疗效果欠佳,许多晚期恶性肿瘤患者由于肿瘤负荷较大、免疫耐受以及体内抗肿瘤免疫抑制微环境形成等因素导致机体对单药免疫治疗不敏感,甚至产生抵抗。因此,与单药治疗相比,联合抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法的综合治疗也许能获得更好的疗效^[21]。

目前已有多个针对 CTLA-4、LAG-3、TIM-3、CD40、OX40、4-1BB 等免疫检查点的新治疗方法进入临床试验^[26],且这些分子中有部分能与 PD-1 共表达,使联合 PD-1 通路抑制抗体的综合免疫疗法成为可能。早期临床试验结果显示,与单药治疗相比,抗 PD-1 单抗 nivolumab 与抗 CTLA-4 单抗 ipilimumab 联合治疗黑色素瘤患者显示出更轻微的不良反应与更高的疗效,目前美国 FDA 也已批准该联合疗法用于治疗 BRAF 野生型恶性黑色素瘤患者^[27]。Strome 等^[28]建立了 PD-L1/SCCV II 荷瘤小鼠模

型,利用活化的 CTL 联合抗 PD-L1 单抗进行免疫治疗,结果发现联合治疗较单纯 T 细胞过继免疫治疗能显著提高荷瘤小鼠的存活时间^[29]。近年来,有关联合细胞因子的综合免疫疗法受到越来越多的关注。研究发现,利用 IFN- α 及高剂量 IL-2 等细胞因子联合抗 PD-1/PD-L1 的免疫治疗可缓解转移性肾细胞癌患者的临床症状,有望成为改善预后的新方法^[30]。针对 PD-1/PD-L1 等免疫检查点的治疗主要适用于有手术禁忌的晚期肿瘤患者。然而,有研

究指出将其作为新辅助化疗策略对于那些无影像学转移证据的高危患者也有一定益处,可有效降低肿瘤复发率、提高患者治愈率^[31]。此外,联合抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法与传统放化疗、肿瘤疫苗以及分子靶向药物等的临床试验(表 1,2016 年 10 月 8 日查询)正在逐步实施并取得一定成效。哪种联合疗法能够取得最理想的抗癌效果并能最大限度地降低不良反应,以及联合疗法影响疗效的确切机制仍有待进一步深入研究。

表 1 联合免疫检查点抑制剂与其他类型药物的临床试验^a
Tab 1 Clinical trials of combined immunological checkpoint inhibitors and other drugs^a

Drug class	Drug name	Indication	Identifier
Checkpoint inhibitor	Nivolumab+ipilimumab	Small cell lung cancer	NCT02046733
Cytokine	Pembrolizumab+pegIFN- α 2b	Malignant melanoma	NCT02089685
Targeted agent	Atezolizumab+erlotinib	Non-small cell lung cancer	NCT02013219
Tumor vaccine	Pidilizumab+DC/RCC fusion vaccine	RCC	NCT01441765
Chemotherapy drug	Pembrolizumab+gemcitabine	Triple-negative breast cancer	NCT02819518

^a: Available at www.clinicaltrials.gov [2016-10-08]. pegINF- α 2b; Pegylated interferon- α 2b; DC: Dendritic cell; RCC; Renal cell carcinoma

4 抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法疗效预测的生物标志物

鉴于针对 PD-1/PD-L1 通路的免疫治疗在不同类型肿瘤以及不同个体间的疗效存在差异,寻找能够预测肿瘤免疫疗法疗效的生物标志物成为研究热点。Taube 等^[32]采用免疫组化方法检测肾细胞癌组织中 PD-L1 的表达情况,发现肿瘤细胞 PD-L1⁺ 的患者对治疗无反应,而 PD-L1⁺ 患者的客观缓解率可达 36%,提示 PD-L1 可作为预测 PD-1 抑制响应的标志物。另有报道指出,外周血单核细胞表达的 PD-1 除了能够反映肾细胞癌患者的疾病状态外,对抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法疗效的预测也有一定价值^[31]。有趣的是,最近一项研究发现,肿瘤浸润免疫细胞表达的 PD-L1 与肿瘤细胞相比能更好地反映患者对免疫治疗的应答响应;结果同时指出,该免疫疗法对部分 PD-L1 表达阴性的患者也是有效的,提示这类患者并不能完全排除在免疫治疗之外^[33]。近期,美国 FDA 公布了一项有关 PD-L1 抑制剂 atezolizumab 治疗膀胱癌的研究,结果显示所有接受治疗的患者均有不同程度的客观缓解,且其缓解率与 PD-L1 在肿瘤浸润免疫细胞的表达水平有关,PD-L1 表达 $\geq 5\%$ 的患者缓解率为 26%,而 PD-L1 表达 $< 5\%$ 的患者缓解率仅为 9.5%^[34]。鉴于 PD-L1

表达与免疫治疗应答的关联,目前已研发有越来越多针对 PD-L1 检测的免疫组化试剂盒(如 E1L3N、SP142 等)被运用于肿瘤患者免疫治疗前的辅助诊断与分析^[35]。

除检测肿瘤细胞和(或)单核细胞、TIL 等免疫细胞 PD-1/PD-L1 的表达水平外,患者某些基因的致癌突变、整合致癌病毒导致的遗传变异、机体的代谢状态、消化道菌群成分等都有望成为预测免疫检查点抑制响应的标志物^[14]。Le 等^[36] 在一项评估 PD-1 抗体 pembrolizumab 疗效的 II 期临床试验中发现错配修复基因(mismatch-repair gene, MMR)缺陷的肠癌患者以及其他类型的肿瘤患者较正常表达 MMR 的肠癌患者有更高的应答响应;全基因组测序结果显示,MMR 缺陷的患者平均有 1 782 个突变,而正常表达 MMR 的患者仅有 73 个突变,这种因 MMR 缺陷导致肿瘤基因突变的富集以及肿瘤新抗原的产生可能是其诱导机体抗肿瘤免疫应答、增强免疫检查点抑制响应的重要机制之一。据此推测,MMR 缺陷可作为预测 PD-1 抗体 pembrolizumab 疗效的生物标志物之一。另有研究指出,在接受免疫治疗之前肿瘤微环境中 T 淋巴细胞浸润以及 T 细胞受体库克隆等因素也可能与抗 PD-1/PD-L1 临床疗效间存在一定联系^[19],能否将

TIL作为肿瘤免疫治疗应答响应的标志物尚不明确,但对比分析免疫治疗前后 TIL 中抗原特异性 T 淋巴细胞的突变情况及其功能状态值得探讨。此外,患有皮下黑素瘤的小鼠体内共生菌的状态能够影响抗 PD-L1 免疫疗法的疗效,而在治疗过程中补充双歧杆菌等益生菌能提高免疫检查点抑制剂的应答响应^[15]。提示通过调节饮食或者利用药物改善肠道菌群或许能使那些对免疫治疗低应答甚至不应答的患者获益。

5 结 语

PD-1/PD-L1 作为 T 细胞活化主要的抑制性共刺激信号通路,在抑制机体抗肿瘤免疫应答过程中发挥了重要作用。尽管利用单克隆抗体阻断 PD-1/PD-L1 的免疫治疗方法已在临床上取得了显著疗效,但不同个体间疗效存在差异的现象仍带来许多问题:PD-1/PD-L1 是否还存在其他的配体、受体与之结合并参与肿瘤的免疫逃逸?如何针对不同患者制定理想的个体化治疗方案?能否利用非侵袭性方法快速找到可准确预测疗效的生物标志物?如何在保证疗效的前提下有效降低不良反应?未来随着多项临床试验的开展及研究的不断深入,上述问题将得到解决。

【参 考 文 献】

- [1] 张艳丽,祝顺琴,刘亚玲,崔红娟. 恶性黑色素瘤内科治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41: 74-78.
- [2] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125: 3384-3391.
- [3] KLEFFEL S, POSCH C, BARTHEL S R, MUELLER H, SCHLAPBACH C, GUENOVA E, et al. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth[J]. Cell, 2015, 162: 1242-1256.
- [4] REBELATTO M C, MIDHA A, MISTRY A, SABALOS C, SCHECHTER N, LI X, et al. Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2016, 11: 95.
- [5] 周莹,娄景胜,蔡在龙. PD-1 及其配体在感染性疾病中的研究进展[J]. 临床军医杂志, 2010, 38: 1071-1075.
- [6] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1)

and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. Sci Transl Med, 2016, 8: 328rv4.

- [7] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, SHARPE A H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704.
- [8] DONG Y N, SUN Q, ZHANG X W. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8: 2171-2186.
- [9] HUANG X, VENET F, WANG Y L, LEPAPE A, YUAN Z, CHEN Y, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 6303-6308.
- [10] 徐成润,伍伟平. PD-1/PD-L1 负性协同刺激通路在乙型肝炎慢性化中的地位及进展[J]. 东南国防医药, 2015, 17: 514-516.
- [11] MARZEC M, ZHANG Q, GORADIA A, RAGHUNATH P N, LIU X, PAESSLER M, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1)[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 20852-20857.
- [12] MITTENDORF E A, PHILIPS A V, MERIC-BERNSTAM F, QIAO N, WU Y, HARRINGTON S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2: 361-370.
- [13] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, HALWANI A, SCOTT E C, GUTIERREZ M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 311-319.
- [14] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, PARDOLL D M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16: 275-287.
- [15] SIVAN A, CORRALES L, HUBERT N, WILLIAMS J B, AQUINO-MICHAELS K, EARLEY Z M, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. Science, 2015, 350: 1084-1089.
- [16] SZNOL M, CHEN L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19: 1021-1034.
- [17] MAZEL M, JACOT W, PANTEL K, BARTKOWIAK K, TOPART D, CAYREFOURCQ

- L, et al. Frequent expression of PD-L1 on circulating breast cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9: 1773-1782.
- [18] AZUMA T, YAO S, ZHU G, FLIES A S, FLIES S J, CHEN L. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells[J]. *Blood*, 2008, 111: 3635-3643.
- [19] TUMEH P C, HARVIEW C L, YEARLEY J H, SHINTAKU I P, TAYLOR E J, ROBERT L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515: 568-571.
- [20] PARK H J, KUSNADI A, LEE E J, KIM W W, CHO B C, LEE I J, et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells delineated by upregulation of PD-1 and inhibitory receptors[J]. *Cell Immunol*, 2012, 278: 76-83.
- [21] BORCH T H, DONIA M, ANDERSEN M H, SVANE I M. Reorienting the immune system in the treatment of cancer by using anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20: 1127-1134.
- [22] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, KOWANETZ M, VANSTEENKISTE J, MAZIERES J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1837-1846.
- [23] SUNSHINE J, TAUBE J M. PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 32-38.
- [24] SHIN D S, RIBAS A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 33: 23-35.
- [25] HAANEN J B, THIENEN H V, BLANK C U. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42: 423-428.
- [26] MÁRQUEZ-RODAS I, CEREZUELA P, SORIA A, BERROCAL A, RISO A, GONZÁLEZ-CAO M, et al. Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3: 267.
- [27] WOLCHOK J D, KLUGER H, CALLAHAN M K, POSTOW M A, RIZVI N A, LESOKHIN A M, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 122-133.
- [28] STROME S E, DONG H, TAMURA H, VOSS S G, FLIES D B, TAMADA K, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 6501-6505.
- [29] PENG W, LIZÉE G, HWU P. Blockade of the PD-1 pathway enhances the efficacy of adoptive cell therapy against cancer [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e22691. doi:10.4161/onci.22691.
- [30] KUCHARCZYK J, MATRANA M R, SANTONI M, MASSARI F, SCARPELLI M, CHENG L, et al. Emerging immunotargets in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17: 771-776.
- [31] MacFARLANE A W 4th, JILLAB M, PLIMACK E R, HUDES G R, UZZO R G, LITWIN S, et al. PD-1 expression on peripheral blood cells increases with stage in renal cell carcinoma patients and is rapidly reduced after surgical tumor resection [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2: 320-331.
- [32] TAUBE J M, ANDERS R A, YOUNG G D, XU H, SHARMA R, MCMILLER T L, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 127ra37.
- [33] POWLES T, EDER J P, FINE G D, BRAITEH F S, LORiot Y, CRUZ C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515: 558-562.
- [34] NING Y M, SUZMAN D, MAHER V E, ZHANG L, TANG S, RICKS T, et al. FDA approval summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy [J/OL]. *Oncologist*, 2017. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0087.
- [35] SCHATSK A, VAN VRÉ E A, DE SCHEPPER S, BOECKX C, SCHRIJVERS D M, Waelpuut W, et al. Validated PD-L1 immunohistochemistry assays (E1L3N and SP142) reveal similar immune cell staining patterns in melanoma when using the same sensitive detection system[J]. *Histopathology*, 2017, 70: 253-263.
- [36] LE D T, URAM J N, WANG H, BARTLETT B R, KEMBERLING H, EYRING A D, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2509-2520.