

PD-L1/PD-1 通路在宫颈癌中的研究进展

殷林林 舒丽莎

摘要 程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)和程序性死亡配体 1(PD-1 ligand, PD-L1)共同组成 T 细胞介导的适应性免疫过程中的协同刺激信号通路。肿瘤发生时,T 细胞表面的 PD-1 受体与肿瘤细胞表面表达的 PD-1 配体结合,通过抑制 T 细胞活性及其增殖、分化影响肿瘤细胞对常规治疗的耐受及肿瘤患者远期预后。据报道 PD-L1 在宫颈癌等多种肿瘤中过高表达,提示 PD-1/PD-L1 通路可能参与肿瘤的发生、发展及转归,因此阻断该通路或许成为肿瘤靶向治疗的一个具有划时代意义的创新。本文就 PD-1/PD-L1 信号通路的作用机制和与宫颈癌之间的关系进行综述,探讨该通路相关的免疫疗法在宫颈癌临床治疗中的意义。

关键词 宫颈癌 PD-1/PD-L1 信号通路 免疫治疗

中图分类号 R711 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.004

子宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,2012 年全球约有 52.76 万例新发病例和 26.57 万例死亡病例^[1]。虽然已经明确宫颈癌主要由高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的持续感染引起,但是,恶性肿瘤的发生、发展及转归是一个多基因、多因素参与的复杂过程,与患者机体的免疫功能息息相关。因此,宫颈癌的发生率依然很高,并呈现年轻化的趋势发展,而且晚期预后不佳^[2]。迄今为止,还没有具体用于指示宫颈癌发生及转归的新型分子标志物,用来更准确地预测临床预后并开展有效的治疗。随着研究的深入,专家发现程序性死亡分子 1(PD-1)/程序性死亡分子 1 配体(PD-L1)通路在宫颈癌细胞中异常表达,这说明 PD-1 和 PD-L1 及其通路在宫颈癌发生、发展过程中可能发挥某种至关重要的作用。根据研究,PD-1/PD-L1 通路的激活可促进恶性肿瘤的免疫逃逸,阻断该通路则可以阻断 PD-1/PD-L1 通路对机体免疫系统的负向调控,减少 T 细胞的凋亡及耗竭,增强机体免疫系统的杀伤能力,改善恶性肿瘤患者的预后,该结论在人类大多数恶性肿瘤中得到证实^[3]。

一、PD-1 及其配体结构

PD-1 也称为 B7-H1 蛋白,属于 T 细胞受体

CD28 家族,其结构主要包括胞外免疫球蛋白可变区样结构域、跨膜区以及胞内区,PD-1 胞内区含有与效应性 T 细胞应答活性密切相关的免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM), ITSM 在 PD-1 的免疫抑制功能上发挥很大作用,PD-1 主要表达于活化的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、NK 细胞、单核细胞和树突状细胞等免疫细胞上^[4~6]。PD-L1 属于 B7 家族,位于在 9 号染色体短臂 24 区 2 带(9p24.2)是 PD-L1 的配体之一,PD-L1 在许多造血细胞、树突状细胞、间充质干细胞、骨髓来源的肥大细胞和活化的 T 细胞上表达^[7~9]。

正常情况下,PD-1 及其配体产生抑制信号,可减少 T 细胞的无限增殖,从而维持机体免疫微环境的动态平衡,肿瘤发生时,PD-1 与存在于肿瘤表面的配体特异性结合从而活化 PD-1/PD-L1 下游通路进而导致使细胞生长周期阻滞在 G₀/G₁ 期,从而抑制 T 细胞的增殖、分化,进一步的削弱机体对肿瘤细胞的杀伤作用,因此 PD-1 是促进免疫逃逸的关键因素之一,即在恶性肿瘤的增殖和转移等生物学方面扮演不可或缺的角色,同时肿瘤细胞及肿瘤细胞浸润的淋巴细胞表面,PD-L1 的表达量会显著增高^[10,11]。恶性细胞中 PD-L1 上调的机制包括以下两个方面:首先,肿瘤细胞自身 PD-L1 表达量增多,通过激活的致癌信号转导途径(如 PI₃K/AKT 通路、MYC 通路等)正反馈性诱导 PD-L1 的表达上调,PD-L1 转录物的 3'UTR 非翻译区(3'-UTR)的结构变化可以诱导 PD-L1 的表达上调,其次,干扰素

基金项目:河北省重大医学科研基金资助项目(zd2013053);河北省政府资助省级临床医学优秀人才项目(361009)

作者单位:075000 张家口,河北北方学院(殷林林);075000 张家口,河北北方学院第一附属医院妇产科(舒丽莎)

通讯作者:舒丽莎,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:Lisha.shu@163.com

(IFN) - γ 、粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白介素(IL) - 4等可以介导肿瘤细胞对潜在有害炎症微环境的反应的特异性细胞因子,特别是IFN - γ 可以特别显著的诱导PD - L1表达的上调^[12]。因此对PD - 1及其配体的深入研究有望为恶性肿瘤的免疫靶向治疗发现新的高效靶点。

二、PD - L1/PD - 1与T细胞免疫的关系

宫颈癌的肿瘤微环境已得到充分的研究即肿瘤浸润淋巴细胞(TILs),特别是CD8⁺T细胞及其分化的细胞毒性T淋巴(CTL)细胞是机体抗肿瘤重要的效应细胞,与临床预后密切相关,其中CTL通过穿孔素/颗粒酶途径、Fas/Fas L途径等发挥特异性杀伤肿瘤细胞的作用^[13]。Gibbons等^[14]研究发现由B7 - H1缺陷型树突状细胞引发的CD8⁺T细胞拥有增强子的功能,如增强CTL活性,促进更多的IFN - γ 等因子的分泌,增强的靶细胞杀伤力和改善机体的抗肿瘤活性。此类CD8⁺T细胞产生的记忆细胞的数量和周边定位范围都明显高于正常,并且保留更长时间的特异性免疫。

Tsushima等^[15]的研究结果揭示B7 - H1/PD - 1通路在无能T细胞的诱导和逆转中的作用,B7 - H1/PD - 1通路在外周器官中抑制T细胞活性中起重要作用,该通路的阻断可以避免幼稚T细胞被诱导成无能T细胞,亦可以使原有无能T细胞一定程度上恢复对抗原的反应,从而增强对癌症的免疫力,PD - 1/PD - L1信号通路具体机制见图1。PD - L1在正常子宫颈或良性宫颈病变中无表达,在子宫颈恶性肿瘤中的表达明显,其表达量与高危HPV阳性和CIN等级呈正相关,进一步支持了抗PD - L1/PD - 1免疫治疗在HPV阳性宫颈肿瘤治疗中的作用^[16]。Jung等^[17]研究得出在HPV阳性的肿瘤中肿瘤浸润性T细胞明显增多,CD8⁺T细胞激活的免疫反应标志物CD8a的表达量可以用于预测肿瘤患者的预后。买日江古丽·阿布力提甫等^[18]通过分析125例不同级别宫颈病变患者外周血中T淋巴细胞亚群的变化与患者预后的相关性,总结出,T淋巴细胞亚群CD3⁺T淋巴细胞、CD8抑制/杀伤T细胞等细胞绝对计数下降趋势与宫颈病变程度呈正比,对于宫颈癌患者而言,有T细胞浸润的患者预后好过少或无T细胞浸润的患者。还有类似的研究重复报道肿瘤微环境中的T细胞浸润状态和宫颈癌的预后间存在的密不可分的关联。

三、PD - 1/PD - L1信号通路与宫颈病变关系

PD - 1/PD - L1通路已经成为免疫检查点治疗

的新靶点,宫颈癌前病变及宫颈癌均与HPV的感染密切相关,目前较多文献明确报道了宫颈癌前病变及宫颈癌中PD - L1表达的免疫致病原理及具体临床意义。研究者通过采集HPV阳性的病变宫颈与HPV阳性的正常宫颈的脱落细胞,比较两组细胞表面PD - L1表达,发现宫颈细胞表面的PD - L1表达量与宫颈细胞HPV感染程度有关联^[19]。当宫颈只有HPV感染而没有发生病变时,宫颈细胞表面的PD - L1的表达不高,当HPV感染导致宫颈病变时宫颈细胞表面的PD - L1的呈过高表达;高HPV基因甲基化和多种HPV感染状态意味着HPV持续感染宫颈细胞,这两者的严重程度与PD - L1高表达趋势呈正相关,阐明了PD - L1检测应用于HPV阳性的宫颈病变患者的价值,抗PD - L1治疗可能逆转HPV阳性的宫颈癌前病变。

Kataoka等^[20]发现将HPV基因整合到PD - L1表达基因的上游、下游甚至PD - L1基因内部,可诱导3' - UTR中断导致PD - L1基因的高表达,进一步验证了以上结论。Heeren等^[21]报道子宫颈癌肿瘤最常见的组织学分类是鳞癌与腺癌,宫颈鳞癌细胞中PD - L1阳性表达率明显高于腺癌,转移性肿瘤与原发肿瘤灶比较,前者的PD - L1阳性率远高于后者,作者进一步指出PD - L1在子宫颈癌免疫逃逸中的关键作用,为治疗靶向PD - 1/PD - L1途径提供依据。PD - 1/PD - L1通路的靶向治疗已经用于临床治疗许多实体瘤如黑素瘤、肾细胞癌、NSCLC和头颈鳞状细胞癌等,并取得较可观的疗效。Heeren等^[22]声称宫颈癌淋巴结转移与T细胞表面PD - 1的阳性表达及APC表面PD - L1的表达量的增加相关,PD - L1阳性表达导致了子宫颈癌的发生和转移。Chen等^[23]报道PD - 1/PD - L通路通过抑制T淋巴细胞在宫颈癌微环境中的分化增殖,促进TGF - β 和IL - 10的分泌,导致肿瘤的逃逸,文中提出通过阻断PD - 1/PD - L1轴治疗子宫颈癌可能有助于逆转肿瘤微环境中的T细胞增殖能力,产生更多的效应细胞因子,增强机体对子宫颈癌的免疫作用的设想。对于晚期子宫颈癌的治疗,目前临床I/II期试验已经评估部分抗PD - 1的疗效,包括彭培拉珠单抗(NCT02054806)和尼莫单抗(NCT02488759)^[16]。贝伐珠单抗在美国、英国、瑞士以及中东至少5个国家和地区已经通过监管机构批准用于治疗晚期子宫颈癌^[24]。

四、PD - 1/PD - L1抑制剂

PD - 1/PD - L1通路是肿瘤免疫治疗中最具光

明前景的靶点之一,多个靶向该通路的抑制剂已经被研制出来,大致分为两大类:第 1 类以 PD-1 为靶点;第 1 类以 PD-L1 为靶点,具体见图 2。部分抑制剂已经进入临床试验阶段并获得可观的临床疗效,其中,百时美施贵宝公司研发的单克隆抗体 Opdivo (nivolumab) 是全球首个上市的 PD-1/PD-L 通路抑制剂,用于治疗晚期黑色素瘤^[25]。

2014 年 9 月 FDA 批准 pembrolizumab 于上市,用于晚期或无法手术的黑色素瘤的治疗,为实体肿瘤的治疗提供新靶点,除此之外, Atezolizumab、MEDI4736 也先后经 FDA 批准应用于肺癌、肾癌等肿瘤治疗^[26~28]。但是,迄今为止,远期肿瘤对药物的耐受、药物对个体的毒性不良反应、个体化用药标准及联合

用药的准则等尚未明确,因此新的该通路抑制剂逐渐被研发,且逐步进入临床试验阶段,当前关于 PD1/PD-L1 通路抑制剂较为成熟和靠近前沿的作用机制及研发现状具体见图 1、图 2。图 2 的上半部分显示在正常生理状态下 PD1/PD-L1 通路的作用机制,下半部分一方面显示阻断 PD-1/PD-L1 通路可以诱导自噬并逆转其促进肿瘤存活和进展的作用,从而更大程度的杀伤癌细胞(在此不做具体介绍),另一方面通过显示当使用 PD-1 和(或)PD-L1 抑制剂时,肿瘤细胞与 T 淋巴细胞之间相互作用来验证 PD1/PD-L1 通路对于肿瘤发生、发展的重要性,同时,从而进一步阐述该通路在包括宫颈癌在内的恶性肿瘤的免疫治疗方面的良好应用前景。

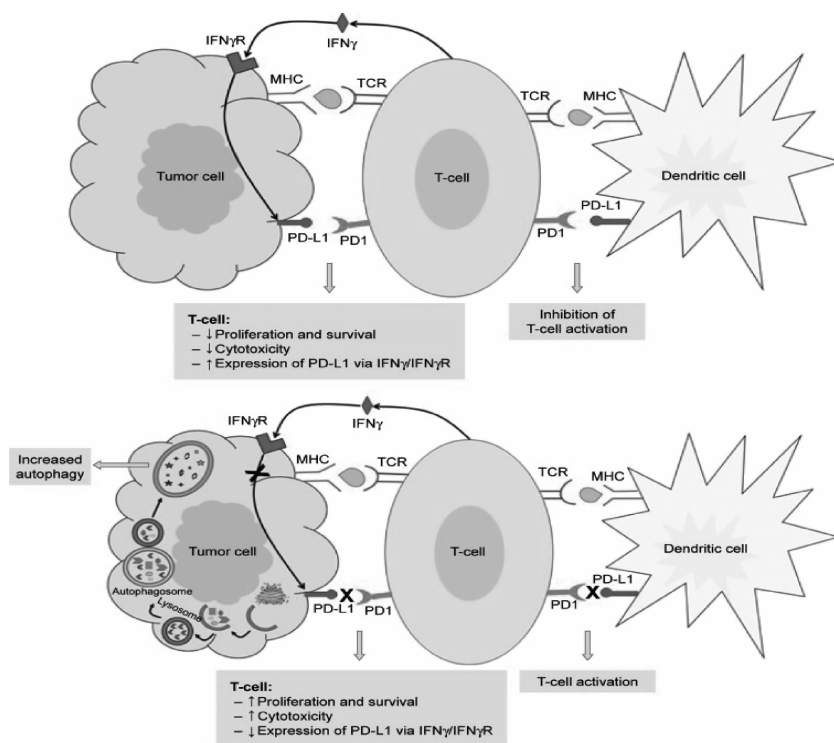


图 1 PD-1/PD-L1 通路机制及其抑制剂对肿瘤的作用机制^[28]

IFN γ R. 干扰素 γ 受体; MHC. 主要组织相容性复合体; PD-1. 程序性细胞死亡受体-1;
PD-L1. 程序性细胞死亡受体-1 配体; TCR. T 细胞受体

五、展 望

PD-1/PD-L1 通路不仅对免疫反应有负性调节作用,在肿瘤的免疫逃逸、慢性传染病的发展过程中扮演着重要的角色。抗 PD1/PD-L1 抗体单药治疗或者联合放疗等方案在抗肿瘤临床试验中已表现出了良好的疗效和相对较低的不良反应。然而,目前这一手段仍不十分成熟,更面临诸多挑战,肿瘤微环境、不同类型宫颈癌 PD-L1 的表达情况各异、个体

化治疗最佳适用方案的选择等问题仍需解决,而且各种 PD1/PD-L1 通路抑制剂在不同类型宫颈癌治疗中的作用还有待进一步验证。当 PD-L1/PD-L1 通路阻断剂与其他抗癌药物的联合使用时或许会使抗肿瘤效应更有效,但也许会带来更明显的毒性不良反应,随着大型临床实验的不断完善,抗 PD1/PD-L1 抗体在宫颈癌治疗中的应用情况将进一步明确,抗 PD1/PD-L1 治疗有望通过抑制肿瘤细胞的免疫逃

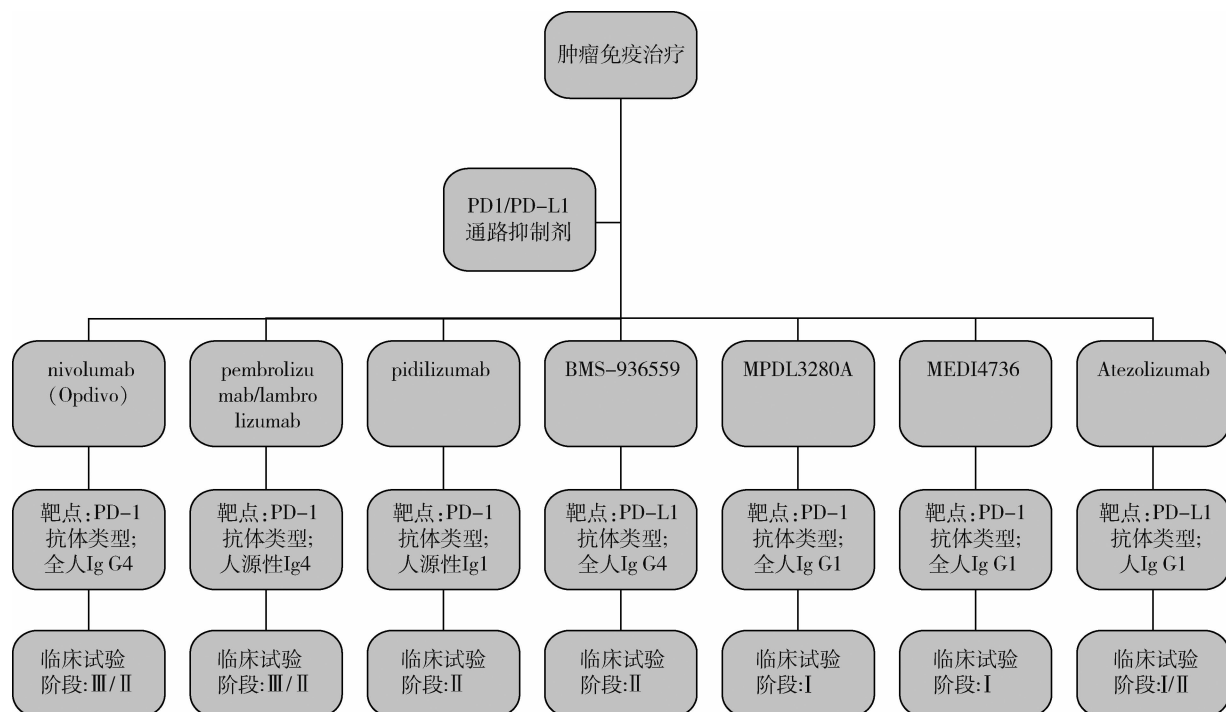


图2 PD-1/PD-L1 部分相关抑制剂及其靶点和临床试验进展^[25,26,28-30]

逸,在宫颈癌的治疗中取得可观的的治疗效果。

参考文献

- Ouyang F, Liu J, Xia M, *et al.* GINS2 is a novel prognostic biomarker and promotes tumor progression in early-stage cervical cancer[J]. *Oncol Reprod*, 2017, 37(5):2652-2662
- 赵欣楠,于兆进,魏敏杰. 肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2015, 21(4):415-418
- Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system; transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis[J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(1):37-53
- Chattopadhyay K, Lazar-Molnar E, Yan Q, *et al.* Sequence, structure, function, immunity: structural genomics of costimulation[J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1):356-386
- 潘佳佳,贾晓青,黄岗,等. PD-1/PD-L1 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
- Terme M, Ullrich E, Aymeric L, *et al.* IL-18 induces PD-1-dependent immunosuppression in cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(16):5393-5399
- Lázár-Molnár E, Scanduzzi L, Basu I, *et al.* Structure-guided development of a high-affinity human programmed cell death-1: implications for tumor immunotherapy[J]. *Ebiomedicine*, 2017, 17(C):30-44
- 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):261-268
- Amazaki T, Akiba H, Iwai H, *et al.* Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC[J]. *J Immunol*, 2002, 169(10):5538-5545
- Badoual C, Hans S, Merillon N, *et al.* PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(1):128-138
- Xiangjiao M, Zhaoqin H, Feifei T, *et al.* Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10):868-876
- Šmahel M. PD-1/PD-L1 blockade therapy for tumors with downregulated MHC class I expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1331
- 杨玉,李荣光,侯志凌,等. 鱼蛇逍遥汤对宫颈癌Hela细胞Fas凋亡途径相关信号分子的影响[J]. *继续医学教育*, 2017, 31(7):137-139
- Gibbons R M, Liu X, Harrington S M, *et al.* B7-H1 signaling is integrated during CD8⁺ T cell priming and restrains effector differentiation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(8):859-867
- Tsushima F, Yao S, Shin T, *et al.* Interaction between B7-H1 and PD-1 determines initiation and reversal of T-cell anergy[J]. *Blood*, 2007, 110(1):180-185
- Reddy OL, Shintaku PI, Moatamed NA. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas[J]. *Diagnost Pathol*, 2017, 12(1):45
- Jung A C, Guihard S, Krugell S, *et al.* CD8- α T-cell infiltration in human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma correlates with improved patient prognosis[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(2):26-36
- 买日江古丽·阿布力提甫,朱开春,依米提·热合曼,等. 宫颈病变患者外周血T淋巴细胞亚群的相关性研究[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(7):538-539, 542

(下转第20页)

- olaparib in metastatic prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(18):1697-1708
- 6 Castro E, Goh C, Olmos D, *et al.* Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis and poor survival outcomes in prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(14):1748-1757
 - 7 Castro E, Goh C, Leongamornlert D, *et al.* Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer[J]. Eur Urol, 2015, 68(2):186-193
 - 8 Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, *et al.* Dual roles of PARP-1 prostate cancer growth and progression[J]. Cancer Discov, 2012, 2(12):1134-1149
 - 9 Rimar KJ, Tran PT, Matulewicz RS, *et al.* The emerging role of homologous recombination repair and PARP inhibitors in genitourinary malignancies[J]. Cancer, 2017, 123(11):1912-1924
 - 10 Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities[J]. Oncologist, 2016, 21(8):940-945
 - 11 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3):244-250
 - 12 Rae C, Mairs RJ. Evaluation of the radiosensitizing potency of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells[J]. Int J Radiat Biol, 2016, 93(2):194-203
 - 13 Petersen C, Mansour WY, Koetter A, *et al.* PO-0745: Switch to PARP1-dependent endjoining: Olaparib-mediated radiosensitization in prostate cancer cells[J]. Radiother Oncol, 2015, 115:S369
 - 14 Morra F, Merolla F, Napolitano V, *et al.* The combined effect of USP7 inhibitors and PARP inhibitors in hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer cells[J]. Oncotarget, 2017, 8(19):31815-31829
 - 15 Baldwin P, Al V D V, Seitzer N, *et al.* Nanoformulation of the PARP inhibitor olaparib enables radiosensitization of a radiation-resistant prostate cancer model[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 96(2):E595
 - 16 Ven A L V D, Tangutoori S, Baldwin P, *et al.* Abstract B48: prostate cancer pre-treatment with nanoformulated olaparib overcomes radiation resistance[J]. Cancer Res, 2017, 77(2 Supplement):B48
 - 17 Li J, Wang RX, Kong YF, *et al.* Targeting Plk1 to enhance efficacy of olaparib in castration-resistant prostate cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(3):469-479
 - 18 Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(8):852-861
 - 19 Zhang W, Liu B, Wu WH, *et al.* Targeting the MYCN-PARP-DNA damage response pathway in neuroendocrine prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 34:127-133
 - 20 Felice FD, Tombolini V, Marampon F, *et al.* Defective DNA repair mechanisms in prostate cancer: impact of olaparib[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11:547-552
 - 21 Goodall J, Mateo J, Yuan W, *et al.* Circulating cell-free DNA to guide prostate cancer treatment with PARP inhibition[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9):1006-1017
 - 22 Quigley D, Alumkal JJ, Wyatt AW, *et al.* Analysis of circulating cell-free DNA identifies multiclonal heterogeneity of BRCA2 reversion mutations associated with resistance to PARP inhibitors[J]. Cancer Discov, 2017, 7(9):999-1005
 - 23 Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3):244-250
 - 24 Zhu J, Tucker M, Wang ED, *et al.* Acute myeloid leukemia after olaparib treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Genitourinary Cancer, 2017, 15(6):e1137-e1141
(收稿日期:2018-01-13)
(修回日期:2018-01-23)
-
- (上接第16页)
- 19 Oguejiofor K, Galletta Williams H, Dovedi SJ, *et al.* Distinct patterns of infiltrating CD8⁺ T cells in HPV⁺ and CD68 macrophages in HPV-oropharyngeal squamous cell carcinomas are associated with better clinical outcome but PD-L1 expression is not prognostic[J]. Oncotarget, 2017, 8(9):14416-14427
 - 20 Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, *et al.* Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers[J]. Nature, 2016, 534(7607):402-406
 - 21 Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, *et al.* Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix[J]. Mod Pathol, 2016, 29(7):753-763
 - 22 Heeren AM, Koster BD, Samuels S, *et al.* High and interrelated rates of PD-L1⁺ CD14⁺ antigen-presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 3(1):48-58
 - 23 Chen Z, Pang N, Du R, *et al.* Elevated expression of programmed death-1 and programmed death ligand-1 negatively regulates immune response against cervical cancer cells[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016(6):1-11
 - 24 Longoria TC, Tewari KS. Pharmacologic management of advanced cervical cancer: antiangiogenesis therapy and immunotherapeutic considerations[J]. Drugs, 2015, 75(16):1853-1865
 - 25 张珉, 钟武. 黑色素瘤治疗新组合-Nivolumab和Ipilimumab[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1):79-84
 - 26 佚名. FDA批准抗肿瘤药 Pembrolizumab 上市[J]. 中国执业药师, 2014, 12:47
 - 27 Robert C, Ribas A, Wolchok JD, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. [J]. Lancet, 2014, 384(9948):1109-1117
 - 28 Robainas M, Otano R, Bueno S, *et al.* Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:1803-1807
 - 29 王师, 罗龙龙, 吕明, 等. PD-1/PD-L1 信号通路及其在肿瘤中的应用[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(2):143-147
 - 30 姚瑛, 陆钊罡, 王惠成. 新型抗尿路上皮癌药物 atezolizumab[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(6):330-332
(收稿日期:2017-09-19)
(修回日期:2017-10-12)