

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.03.016

· 转化医学 ·

## 治疗性抗体用于肿瘤治疗的临床转化研究现状

吴介恒, 杨安钢, 温伟红(第四军医大学免疫学教研室, 陕西西安710032)

[摘要] 目前, 抗体治疗已成为肿瘤治疗的一线治疗策略。截至2013年, 美国FDA已批准了针对EGFR的西妥昔单抗(cetuximab)、针对HER2的曲妥珠单抗(trastuzumab)、针对CD20的利妥昔单抗(rituximab)、针对VEGF的贝伐单抗(bevacizumab)以及针对CTLA-4的伊匹单抗(ipilimumab)等抗体药物用于肿瘤的临床治疗。同时, 随着新型抗体不断研发, 例如针对PD-1分子的MDX-1106和BMS-936558均已进入临床试验阶段, 使得抗体治疗成为目前肿瘤治疗的研究热点, 也是转化医学最成功的范例之一。本文以FDA批准的针对HER2、CD20、VEGF以及CTLA-4的抗体, 并结合目前处于临床试验阶段的抗体为例, 介绍用于肿瘤治疗的治疗性抗体在临床转化中的研究进展。

[关键词] 治疗性抗体; 肿瘤; 免疫治疗; 转化医学

[中图分类号] R979.1; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)03-0325-09

## Current status of bench-to-bedside translation of cancer therapeutic antibodies

Wu Jieheng, Yang Angang, Wen Weihong (Department of Immunology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

[Abstract] Antibody therapy has become the first-line treatment strategy for cancer patients. As of 2013, several antibodies including Cetuximab, Trastuzumab, Rituximab, Bevacizumab, and Ipilimumab have been approved by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States for use in clinics to treat cancer patients. It is believed that use of cancer therapeutic antibodies in clinics is the most successful example of translational medicine. Moreover, development of novel cancer therapeutic antibodies has become the spotlight of research in recent years, and several potential antibodies, like MDX-1106 and BMS-936558 targeting PD-1, have entered into clinical trials. In this paper, we aim to review the performance the FDA-approved therapeutic antibodies targeting EGFR, HER2, CD20, VEGF, and CTLA-4 in clinical settings and the progress on the novel therapeutic antibodies under clinical trials.

[Key words] therapeutic antibody; tumor; immunotherapy; translational medicine

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(3): 325-333]

肿瘤的免疫治疗策略很多, 包括肿瘤疫苗、过继免疫治疗、治疗性抗体及抗体导向治疗、细胞因子治疗等。其中, 治疗性抗体在肿瘤免疫治疗中发挥着越来越重要的作用, 是目前的研究热点之一。截至2013年, 美国FDA已经批准了14种治疗性抗体用于临床肿瘤的治疗, 如针对HER2的曲妥珠单抗(trastuzumab)又称赫赛汀(herceptin)被批准用于HER-2阳性转移性乳腺癌的治疗; 针对CD20的利妥昔单抗(rituximab)又称美罗华(mabthera), 被批准用于非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin lymphoma, NHL)及慢性淋巴细胞白血病的治疗<sup>[1]</sup>(表1)。目前用于临床的治疗性抗体主要是嵌合抗体、人源化抗体、人源抗体及核素标记的抗体。随着基因工程抗体技术的不断发展, 一些小分子抗体、双特异性抗

体及抗体融合蛋白等也都具有较好的临床应用前景<sup>[2]</sup>。此外, 通过在抗体分子上偶连毒素、化疗药物、促凋亡分子等, 还可在抗体的导向下实现对肿瘤细胞的特异性杀伤。

目前获批的治疗性抗体中, 部分适用于实体肿瘤的治疗, 部分适用于造血系统肿瘤的治疗。无论

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(No. 2013CB530500); 国家自然科学基金项目(No. 81172146)。Project supported by the National Key Basic Research Development Program (973 Program) (No. 2013CB530500), and the National Natural Science Foundation of China(No. 81172146)

[作者简介] 吴介恒(1990-), 汉, 男, 贵州省贵阳市人, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫的研究。E-mail: wujieheng\_123@163.com

[通信作者] 温伟红(Wen Weihong, Corresponding author), E-mail: wenweih@fmmu.edu.cn

是何种肿瘤,都需要找到合适的靶分子作为抗体特异性识别的靶点。不同的肿瘤细胞表面可表达不同的分子,如:HER-2分子主要表达在乳腺癌、卵巢癌、胃癌等<sup>[3]</sup>,CD20分子主要表达在B淋巴瘤细胞<sup>[4]</sup>。除了表达于肿瘤细胞表面的靶分子,血管内皮生长因子(vascular endothelia growth factor, VEGF)可通过促进肿瘤血管的生成而促进肿瘤的

发展<sup>[5]</sup>;细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)表达于活化的T细胞表面,可通过抑制淋巴细胞的活性而抑制机体的抗肿瘤免疫,导致肿瘤免疫逃逸的发生<sup>[6]</sup>。这些分子都可作为治疗的靶点,一些针对这些分子的特异性抗体已获得FDA的批准用于临床的抗肿瘤治疗。

表1 FDA批准上市的用于抗肿瘤的部分治疗性抗体

Tab. 1 Part of therapeutic antibodies approved by FDA for cancer treatment

| Antibody                  | Target | Time of approval ( year ) | Antibody type              | Tumor type                                       | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Side effect                                                                                                         |
|---------------------------|--------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cetuximab ( Erbitux )     | EGFR   | 2004                      | Chimeric human-murine IgG1 | Colon, head, and neck                            | In combination with FOLFIRI [ irinotecan, 5-fluorouracil ( 5-FU ) leucovorin ] for the treatment of KRAS wild-type, EGFR-expressing, metastatic colorectal cancer ( mCRC ); in combination with radiation therapy or with platinum-based therapy with 5-FU for squamous cell carcinoma of the head and neck | Acne-like rash, anaphylaxis, cardiac arrest                                                                         |
| Panitumumab ( Vectibix )  | EGFR   | 2006                      | Humanized IgG2             | Colon                                            | Indicated for the treatment of EGFR-expressing and KRAS wild-type mCRC with disease progression after fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing regimens                                                                                                                                   | Pulmonary fibrosis, skin rash                                                                                       |
| Trastuzumab ( Herceptin ) | HER2   | 1998                      | Humanized IgG1             | Breast, Gastric                                  | In combination with paclitaxel for the treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer; in combination with cisplatin and capecitabine or 5-FU, for the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic gastric cancer                                                                  | Flu-like symptoms ( such as fever, chills and mild pain ), nausea and diarrhea, cardiac dysfunction, cardiomyopathy |
| Rituximab ( Mabthera )    | CD20   | 1997                      | Chimeric human-murine IgG1 | NHL, CLL                                         | As a single agent or in combination with first-line chemotherapy for CD20-positive, B cell non-Hodgkin's lymphoma ( NHL ); in combination with fludarabine and cyclophosphamide for CD20-positive chronic lymphocytic leukemia                                                                              | Cardiac arrest, cytokine release syndrome, tumor lysis syndrome, causing acute renal failure, pulmonary toxicity    |
| Ocrelizumab ( Gazyva )    | CD20   | 2013                      | Humanized IgG2             | CLL                                              | As a single agent for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia refractory to fludarabine and alemtuzumab                                                                                                                                                                                 | Salivary duct inflammation, drug-withdrawal syndrome, acute psychosis                                               |
| Bevacizumab ( Avastin )   | VEGF   | 2004                      | Humanized IgG1             | Colon, non-small cell lung, glioblastoma, kidney | In combination with intravenous 5-FU for the treatment of mCRC; in combination with carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced nonsquamous NCLC; use with IFN- $\alpha$ for metastatic kidney cancer; use alone for glioblastoma                                                              | Gastrointestinal ulcer, gastrointestinal perforation hypertension, renal thrombotic microangiopathy                 |
| Ipilimumab ( Yervoy )     | CTLA-4 | 2011                      | IgG1                       | Melanoma                                         | Use alone for unresectable or metastatic melanoma                                                                                                                                                                                                                                                           | Hypophysitis, stomach pain, bloating, constipation or diarrhea                                                      |

## 1 以 EGFR 为靶点的治疗性抗体

EGFR( epidermal growth factor receptor ), 又称 HER1 或 erbB1, 是人表皮生长因子受体( human EGF receptor, HER) 家族成员之一, 是一种分子量为 170kDa 的酪氨酸激酶受体。EGFR 由胞膜外区的配体结合域、跨膜区和胞内的酪氨酸激酶结构域三部分组成。EGFR 的天然配体是 EGF( epidermal growth factor ) 和 TGF- $\alpha$ ( transforming growth factor  $\alpha$  ), EGF 或 TGF- $\alpha$  与 EGFR 结合后, 使 EGFR 胞内区的酪氨酸发生磷酸化, 通过激活下游的 RAS、RAF 和 MAPK 引起 PI3K/AKT 和 mTOR 信号通路的活化, 最终促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 促进血管生成, 并促进细胞转移<sup>[7-8]</sup>。EGFR 在肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用, 研究发现, EGFR 在上皮来源的恶性肿瘤, 如头颈部鳞癌、结肠癌等高表达, 且其高表达在恶性肿瘤的早期即可出现<sup>[9-10]</sup>。

针对 EGFR 的西妥昔单抗( cetuximab ) 于 2004 年获得 FDA 的批准, 用于头颈部肿瘤和结肠癌的治疗。Cetuximab 是人鼠嵌合型 IgG1 型单克隆抗体, Cetuximab 与 EGFR 特异性结合后, 可有效阻断其与配体的结合, 抑制其下游 K-RAS 的功能, 从而抑制肿瘤细胞的增殖, 并引起肿瘤细胞凋亡<sup>[11-12]</sup>。Saltz 等<sup>[13]</sup>用 Cetuximab 对 57 名 EGFR 阳性但化疗失败的结肠癌患者进行了 II 期临床试验, 结果发现, 单独使用 Cetuximab 具有一定的抗肿瘤作用, 且具有良好的耐受性。Cetuximab 与化疗药物联合应用, 可增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 此外, 其与贝伐单

抗联合应用也可产生更强的抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。

帕尼单抗( Panitumumab ) 是另一种针对 EGFR 的单克隆抗体, 于 2006 年获得 FDA 批准用于结肠癌的治疗。Panitumumab 是一种人源化的 IgG2 型抗体。与 Cetuximab 相比, 它与 EGFR 具有更高的亲和力和, 但它在体内诱导 ADCC 的作用较弱<sup>[15]</sup>。在临床研究发现, Panitumumab 可显著提高结肠癌患者的生存率<sup>[16]</sup>。Honda 等报道了一个结肠癌伴有肝脏和卵巢转移的病例, 该患者对常规化疗药物治疗无效, 而连续使用 Panitumumab 3 个月后, 肝脏和卵巢上的转移灶明显缩小<sup>[17]</sup>。因此, 对于手术无法切除、常规化疗无效的转移性结肠癌患者, 可考虑使用 Panitumumab 进行治疗。

除了 Cetuximab 和 Panitumumab, 还有其他一些针对 EGFR 的抗体也正在研发中。马妥珠单抗( matuzumab, EMD7200 ) 是一种人源化 IgG1 抗体, 目前处于 I 期临床试验用于非小细胞肺癌的治疗, 初步的结果显示出较好的治疗效果, 34% 的患者体内的肿瘤生长受到抑制<sup>[18]</sup>( 表 2 )。Hong 等<sup>[19]</sup>用高表达 EGFR 的人宫颈癌 A431 细胞免疫小鼠, 制备了一种新型的针对 EGFR 的抗体( A13 ), 该抗体可结合可溶性 EGFR( soluble EGFR, sEGFR ), 可结合多种 EGFR 阳性的肿瘤细胞, 可抑制 EGF 介导的 EGFR 的酪氨酸磷酸化。该抗体与 Cetuximab 的识别表位不同, 它可与 EGF 竞争结合 EGFR 的 III 结构域( 302-503 位氨基酸 ), 因此推测它与 Cetuximab 的联合应用有望进一步提高治疗效果。

表 2 处于临床试验阶段的部分抗肿瘤治疗性抗体

Tab. 2 Part of therapeutic antibodies under clinical trial for cancer treatment

| Antibody                     | Target | Phase of clinical trial | Antibody type  | Tumor type                                                                                  |
|------------------------------|--------|-------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matuzumab<br>( EMD7200 )     | EGFR   | Phase I                 | Humanized IgG1 | Non-small cell lung                                                                         |
| Lambrolizumab<br>( MK-3475 ) | PD-1   | Phase I                 | humanized      | Melanoma                                                                                    |
| Obinutuzumab                 | CD20   | Phase III               | humanized IgG1 | Chronic lymphocytic leukemia                                                                |
| BMS-936558                   | PD-1   | Phase III               | humanized      | Melanoma, renal cell, prostate, non-small cell lung cancer ( NSCLC ), and colorectal cancer |
| MDX-1106                     | PD-1   | Phase I                 | humanized      | Melanoma, renal cell, prostate, non-small cell lung cancer ( NSCLC ), and colorectal cancer |
| Tremelimumab                 | CTLA-4 | Phase I、II              | IgG2           | Metastatic melanoma                                                                         |

值得一提的是,研究发现, KRAS 突变的肿瘤患者对西妥昔单抗治疗无效。因此,在西妥昔单抗的使用过程中,有必要寻找新的分子标志物,以预测使用西妥昔单抗的疗效<sup>[20]</sup>。基于此, Loupakis 等<sup>[21]</sup>在 102 名转移性结肠癌患者中检测了 EGFR 下游 PTEN, AKT 和 KRAS 的情况,他们发现 PTEN 阳性且 KRAS 没有突变的患者无进展生存期最长,因此认为,分析 PTEN 和 KRAS 的情况有助于判断使用西妥昔单抗的疗效。除此之外, De 等<sup>[22]</sup>对 773 名转移性结肠癌患者的 DNA 进行分析,发现除了 KRAS 突变的患者对西妥昔单抗治疗无效外, BRAF, NRAS 以及 PIK3CA 外显子上 20 个位点的突变也可指示患者对西妥昔单抗的疗效。特别是在患者不具有 KRAS 突变的情况下,这些位点是否突变将更有助于判断西妥昔单抗的疗效。

## 2 以 HER2 为靶点的治疗性抗体

HER2, 即人表皮生长因子受体 2 (human EGF receptor 2), 是一个由 c-erbB-2 基因编码的分子量为 185kDa 的跨膜分子<sup>[23]</sup>。HER2 与 HER1 (EGFR)、HER3 (ErbB3) 和 HER4 (ErbB4) 都属于 I 型酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, RTK) 家族成员。HER2 在乳腺癌的发生发展中发挥重要作用, 20%~30% 的患者高表达 HER2, 且 HER2 的高表达往往提示预后不良<sup>[24]</sup>。除了乳腺癌, HER2 还高表达于其他类型的肿瘤, 如卵巢癌、肺癌、胃癌、胰腺癌和胆囊癌<sup>[25]</sup>。

针对 HER2 的曲妥珠单抗 (trastuzumab) 于 1998 年获得 FDA 批准用于 HER2 阳性转移性乳腺癌的治疗。Trastuzumab 与乳腺癌细胞表面的 HER2 结合后, 可通过不同机制发挥抗肿瘤作用, 如: Trastuzumab 可抑制肿瘤细胞的增殖和细胞周期进展, 可通过 NK 细胞介导的 ADCC 作用杀伤肿瘤细胞, 还能抑制肿瘤血管的生成<sup>[26]</sup>。

除了乳腺癌细胞, Trastuzumab 也被尝试用于 HER2 阳性胃癌的治疗, Matsui 等<sup>[27]</sup>用高表达 HER2 的胃癌 NCI-N87 细胞建立了裸鼠移植瘤模型, 在使用 Trastuzumab 进行治疗后, 发现 Trastuzumab 可明显抑制肿瘤的生长。Fujimoto-Ouchi 等<sup>[28]</sup>利用人的胃癌细胞建立了裸鼠移植瘤模型, 发现 Trastuzumab 单独使用即可抑制肿瘤的生长, 与化疗药物联合后显示出更强的肿瘤抑制效果。因此, 认为 Trastuzumab 可单独或联合用于胃癌的治疗。在一项 III 期临床试验中, Bang 将 594 名胃癌患者分成两组, 其中 298 名患者采用 trastuzumab 联合化疗的

治疗策略, 其余 296 名患者则单用化疗。结果显示, trastuzumab 联合化疗的患者中位生存期为 13.8 个月, 明显优于单用化疗的患者 (11.1 个月), 因此, trastuzumab 联合化疗被作为晚期胃癌患者治疗的新标准<sup>[29]</sup>。2010 年, Trastuzumab 获得 FDA 批准用于 HER2 阳性的转移性胃癌的治疗。Gomez-Martin 等在 90 个转移性胃癌患者中研究了 HER2 基因的扩增水平与患者反应性及预后的关系, 发现 HER2 基因扩增水平越高, 患者对 trastuzumab 联合化疗的敏感性越强, 存活时间也越长<sup>[30]</sup>。

Trastuzumab 在临床治疗中取得了不错的效果, 但后续的研究发现, 长期使用 Trastuzumab 会导致乳腺癌细胞耐药, 对 Trastuzumab 的敏感性降低, 导致治疗失败。因此, 科学家们又设计出了新型的针对 HER2 的治疗性抗体。Davol 等<sup>[31]</sup>设计了一种双特异性抗体 (Her2Bi), 该抗体由针对 HER2 和针对 CD3 的两种单链抗体组成。他们将 Her2Bi 与活化的 T 细胞 (activated T cells, ATCs) 混合后通过尾静脉注射给 PC-3 前列腺癌荷瘤小鼠, 发现与单纯给予 ATCs 的小鼠相比, Her2Bi 能明显促进 ATCs 的功能, 一方面促进 Th1 细胞分化并释放大量的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ; 另一方面也促进 CTL 细胞对 PC-3 细胞的杀伤, 从而有效抑制肿瘤的生长。Ma 等<sup>[32]</sup>将这种双特异性抗体联合 ATCs 治疗 HER2 阳性的黑色素瘤, 发现该抗体可促进 ATC 上活化的标志分子 CD69 的表达, 并促进 ATC 分泌 IFN- $\gamma$ , 这种联合治疗的肿瘤抑制作用优于 Herceptin, 也优于单独使用 ACTs 的治疗效果。Hapca 等<sup>[33]</sup>将 HER2 抗体与纳米颗粒相连, 形成抗体-纳米颗粒复合物 (anti-HER2 NPs), 该纳米颗粒能够黏附在 HER2 阳性人卵巢癌 SKOV-3 细胞表面, 并且能够被肿瘤细胞内化而产生抗肿瘤作用。Parka 等<sup>[34]</sup>对 HER2 抗体进行了改造, 将抗体片段与脂质体连接, 再将阿霉素包裹在脂质体中, 构建出抗 HER2-阿霉素脂质体, 他们在 HER2 阳性小鼠移植瘤模型中证实该复合物具有较强的抗肿瘤效应。

无论是针对 HER2 的单克隆抗体, 还是针对 HER2 和 CD3 的双特异性抗体, 还是抗体-纳米颗粒以及免疫脂质体, 都可抑制 HER2 阳性肿瘤细胞的生长。但单独应用这些抗体, 治疗效果似乎还不够理想, 还需要联合其他治疗手段, 才能取得良好的治疗效果。

## 3 以 CD20 为靶点的治疗性抗体

CD20 是一种 B 细胞分化抗原, 主要表达于前 B

细胞和成熟 B 细胞的表面,主要通过调节钙离子的跨膜流动而调控 B 细胞的增殖和分化<sup>[41]</sup>。B 细胞淋巴瘤起源于 B 细胞,95% 以上的 B 细胞淋巴瘤表达 CD20。针对 CD20 的特异性抗体与 B 细胞表面的 CD20 特异性结合后,可通过抗体的 Fc 段与巨噬细胞或 NK 细胞表面的 FcR 结合,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC),促进巨噬细胞或 NK 细胞对肿瘤细胞的吞噬或杀伤;抗体与 CD20 结合后,还可暴露出其补体的结合部位,通过经典途径活化补体,形成膜攻击复合物,通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)而杀伤肿瘤细胞。

针对 CD20 的利妥昔单抗(rituximab)于 1997 年被美国 FDA 批准用于非霍奇金氏淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病的治疗。Rituximab 为人鼠嵌合型 IgG1,主要通过上述 ADCC 和 CDC 作用杀伤 CD20 阳性淋巴瘤细胞<sup>[35]</sup>。研究人员发现,在使用初期 Rituximab 对所有类型的 B 细胞淋巴瘤,甚至对复发的及常规化疗无效的滤泡淋巴瘤都具有显著的治疗效果。但随着临床应用的不断深入,部分患者在使用 Rituximab 过程中也会产生毒性反应,并且 30%~50% 的非霍奇金氏淋巴瘤患者对 Rituximab 不敏感<sup>[36]</sup>。

Ocrelizumab(gazyva)是 2013 年新获 FDA 批准的另一种针对 CD20 的人源化抗体,它与苯丁酸氮芥联合应用被批准用于慢性淋巴细胞白血病(CLL)的治疗。Ocrelizumab 是一种经过糖基化修饰的 II 型抗体,这种修饰特异性地增强了其 ADCC 作用,从而可以更有效的杀伤靶细胞<sup>[37]</sup>。

除了 Rituximab 和 Ocrelizumab,还有一些针对 CD20 的抗体也正在研发中。如 Obinutuzumab 是另一种经糖基化修饰的 II 型抗体,它与 CD16A 的结合功能更强,因此可引起更强的 NK 细胞杀伤活性。此外,Obinutuzumab 还可与多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)上的 CD16B 结合,并促进 PMN 释放 TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-8 并促进其对靶细胞的吞噬作用<sup>[38]</sup>。Gasdaska 等<sup>[39]</sup>设计出了一种新的针对 CD20 的抗体 BLX-300,该抗体与靶细胞的结合及凋亡诱导作用与 Rituximab 相似,但可引起更强的 ADCC 的作用,而其引起的 CDC 作用较弱,因此,该抗体理论上具有更高的有效性,而副作用则较低。Liu 等<sup>[40]</sup>设计出另一种新的 CD20 抗体 HI47,该抗体可有效抑制 B 细胞的扩增。在此基础上,他们还 HI47 抗体进行了改造,获得了该抗体的 Fab 和 F(ab)<sub>2</sub> 抗体,改造后的小分子抗体都可有效诱导 B 细胞凋亡,并抑制 B 细胞淋巴瘤移植瘤

的生长,提示它们有望成为治疗 B 细胞淋巴瘤的新型抗体。

#### 4 以 VEGF 为靶点的治疗性抗体

血管生成对于肿瘤细胞获取营养至关重要,在众多促血管生成的因子中,VEGF 最为重要,VEGF 与其受体 VEGFR 结合后,可调控内皮细胞的分化和血管形成。因此,利用针对 VEGF 的特异性抗体抑制肿瘤血管的生成,有望实现对肿瘤生长的有效抑制<sup>[41-42]</sup>。

针对 VEGF 的贝伐单抗(bevacizumab),又称阿瓦斯汀(Avastin)于 2004 年获得 FDA 批准用于结肠癌、非小细胞肺癌、恶性胶质瘤及肾癌的治疗<sup>[43-44]</sup>。Bevacizumab 在临床治疗中取得了不错的效果,在胶质瘤患者的治疗中,每两周注射 10mg/kg 的 Bevacizumab 就可取得明显的效果。对于复发性胶质瘤患者,每 3 周注射 5mg/kg 的 Bevacizumab 就可有效抑制胶质瘤的复发,而不会产生明显的副作用<sup>[45]</sup>。对于结肠癌伴肝转移的患者,若采用化疗联合应用 Bevacizumab 会明显提高患者的病理性反应,并可有效延长患者的生存时间<sup>[46]</sup>。

除了 FDA 批准的贝伐单抗,其他针对 VEGF 的单抗也取得了不错的研究结果。McCrudden 等<sup>[47]</sup>利用人的肝癌细胞建立裸鼠移植瘤模型后,腹腔给予抗 VEGF 的抗体(A4.6.1),每周 2 次,持续 5 周,发现该抗体可有效抑制新生血管的生成,并抑制肝癌的生长。Rowe 等<sup>[48]</sup>将体外培养的肾母细胞瘤原位接种于裸鼠的右肾,1 周后腹腔注射 VEGF 的抗体进行治疗,发现该抗体对肿瘤生长的抑制率达 95% 以上,并且完全抑制了肾母细胞瘤向肺组织的转移。

由于贝伐单抗通过抑制肿瘤血管的生成而抑制肿瘤的生长,但它同时也可结合正常组织产生的 VEGF,因此它的副作用较大。Tol 等<sup>[49]</sup>对 18 例进行贝伐单抗联合化疗的结肠癌患者进行分析,发现 1.3% 和 1.6% 的患者发生了胃溃疡或胃肠穿孔,并且这种副作用在治疗的早期就会出现。针对这一副作用,Hapani 等<sup>[50]</sup>对 12,294 名应用贝伐单抗治疗的患者进行了 Meta 分析,他们发现这些患者中胃肠穿孔的发生率为 0.9%,因胃肠穿孔而引起的死亡率达 21.7%。胃肠穿孔的副作用充分体现了 VEGF 在黏膜损伤修复中的重要作用,因此,在使用贝伐单抗之前要充分考虑其可能带来的副作用。

#### 5 以 CTLA-4 为靶点的治疗性抗体

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4,

CD152)是CD28家族成员,主要表达在活化的T细胞表面。其配体为CD80/CD86(B7-1/B7-2),CTLA-4与CD80/CD86的亲和力远远高于CD28与它们的亲和力,CTLA-4与CD80/CD86结合后可向细胞内传递抑制性信号,抑制T淋巴细胞的活化,从而调节免疫应答的强度,避免淋巴细胞的过度活化。在肿瘤患者体内,CTLA-4对淋巴细胞的功能抑制,也会抑制机体的抗肿瘤免疫,是造成肿瘤免疫逃逸发生的机制之一。因此,特异性阻断CTLA-4,降低其对淋巴细胞的抑制性作用,可促进抗肿瘤免疫而达到治疗肿瘤的目的<sup>[51]</sup>。

针对CTLA-4的伊匹单抗(ipilimumab)于2011年被FDA批准用于黑色素瘤的治疗。这是一种IgG1型抗体,可促进CTL增殖,并促进其对肿瘤细胞的杀伤。在非小细胞肺癌和小细胞肺癌患者中,常规化疗联合ipilimumab可显著抑制肿瘤的进展,提高患者的生存率<sup>[52-53]</sup>。在失去手术机会的Ⅲ/Ⅳ黑色素瘤患者中,ipilimumab能有效延长患者的总体生存率。使用ipilimumab治疗转移性黑色素瘤患者时,治疗36个月后未发现有黑色素瘤的复发<sup>[54]</sup>。

除了伊匹单抗,其他针对CTLA-4的抗体也在研发中。Tremelimumab(CP-675,206)是一种针对CTLA-4的IgG2抗体,目前其Ⅰ、Ⅱ期临床试验结果显示,该抗体可在10%的转移性黑色素瘤患者体内产生持久的抗肿瘤效果<sup>[55]</sup>。Sangro等<sup>[56]</sup>利用Tremelimumab治疗HCV引起的肝硬化肝癌,发现该抗体具有一定的抗肿瘤和抗病毒功能,尽管部分病人在首次用药后会出现短暂的转氨酶升高,但其所具有的治疗效果良好,因此有必要进行进一步的深入研究。

CTLA-4抗体单独使用具有一定的抗肿瘤免疫作用,联合其他治疗策略则可产生更有效的治疗效果。如Hurwitz等<sup>[57]</sup>将CTLA-4抗体联合肿瘤细胞疫苗注射给14周龄的TRAMP前列腺癌小鼠,可诱导出有效的抗肿瘤免疫应答,使得自发肿瘤的发生率由75%下降至15%。Met等<sup>[58]</sup>用CTLA-4抗体联合OVA<sub>257-264</sub>抗原肽激活的DC疫苗,发现可在60%以上的小鼠中抑制E. G7-OVA淋巴瘤移植瘤的生长。

## 6 针对PD-L1/PD-1的治疗性抗体

程序性细胞死亡因子1(PD-1)也是CD28家族成员,其配体PD-L1是B7家族成员。PD-1表达在活化的T细胞、B细胞和巨噬细胞表面。PD-L1主要表达于活化的T细胞、B细胞、巨噬细胞和树突状

细胞等<sup>[59]</sup>。PD-L1与PD-1结合后,PD-1胞浆区ITSM结构域中的酪氨酸发生磷酸化,募集下游的SHP-2磷酸酶,使Lck和PI3K发生去磷酸化,传递抑制性信号,从而抑制淋巴细胞的功能。研究发现,多种肿瘤细胞也高表达PD-L1,肿瘤细胞表面的PD-L1与肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)表面的PD-1结合后,可通过抑制TIL细胞的功能并诱导其凋亡而抑制抗肿瘤免疫,导致肿瘤免疫逃逸的发生<sup>[60-62]</sup>。鉴于PD-L1/PD-1在肿瘤免疫逃逸中的关键作用,研究人员也尝试利用针对这两个分子的单克隆抗体用于抗肿瘤的研究,并初步显示出良好的治疗前景。

就针对PD-1的抗体而言,Brahmer等<sup>[63]</sup>用针对PD-1的单抗(MDX-1106)治疗难治性实体瘤,Ⅰ期临床试验结果证实该单抗具有良好的耐受性,在接受治疗的39例转移性黑色素瘤、结肠癌、非小细胞肺癌或肾细胞癌患者中,仅有1例出现了结肠炎的副作用。在使用针对PD-1的单抗lambrolizumab(之前称作MK-3475)进行的135例晚期黑色素瘤的临床试验中,Hamid等发现患者对该抗体的反应率为38%,并且该反应率与患者之前是否接受过伊匹单抗的治疗没有相关性,并且这种反应在大多数患者中是持久的。到数据分析时,81%的患者仍在接受治疗,平均无进展生存期大于7个月。值得一提的是,在之前使用伊匹单抗治疗无效的晚期黑色素瘤患者中,lambrolizumab可引起持久的抗肿瘤作用<sup>[44]</sup>。在一项利用PD-1的中和抗体(BMS-936558)进行的临床试验中,296例晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、雄激素抵抗性的前列腺癌、肾细胞癌或结肠癌患者接受了治疗,结果发现,非小细胞肺癌、黑色素瘤和肾细胞癌患者对PD-1抗体的客观反应率约为1/4~1/5,14%的患者出现了3到4级的副作用,但不影响其临床应用<sup>[64]</sup>。

就针对PD-L1的抗体而言,目前尚无相关的临床试验结果报道,但在动物实验中针对该分子的抗体也显示出较好的抗肿瘤效果。Duraismamy等<sup>[65]</sup>利用小鼠ID8细胞建立卵巢癌模型,用GVAX疫苗(照射后的表达GM-CSF或FLT3配体的ID8细胞)联合PD-L1或PD-1的抗体进行治疗,发现这两种抗体均可促进抗肿瘤免疫,明显促进CD8<sup>+</sup>T细胞的增殖功能,而抑制Treg细胞和MDSC。Strome等<sup>[66]</sup>给PD-L1阴性的小鼠SCCⅦ鳞癌细胞转染PD-L1,接种小鼠成瘤后用过继转移的T细胞进行治疗不能消除肿瘤,但若同时使用PD-L1阻断抗体,则可在60%的小鼠中消除肿瘤,证实了PD-L1抗体的抗肿瘤作用。抗CD137的抗体可通过诱导肿瘤特异

性 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化而杀伤 P815 细胞,过表达 PD-L1 的 P815 细胞则可抵抗这种 CTL 的杀伤,但若同时使用针对 PD-L1 或针对 PD-1 的单抗,则可逆转 P815 细胞对 CTL 的抵抗,使其易被杀伤,提示 PD-1/PD-L1 可在肿瘤细胞表面形成一个分子保护层,而用针对二者之一的任一抗体均可破坏这种保护作用<sup>[67]</sup>。

这些研究证实了针对 PD-L1/PD-1 的单抗能够很好的促进抗肿瘤免疫,并且基于临床试验中显示的良好耐受性及长效的治疗效果,我们相信针对 PD-L1/PD-1 的抗体有望获得 FDA 的批准用于临床肿瘤的治疗。

## 7 结语

治疗性抗体在抗肿瘤研究中发展迅速,目前已成为肿瘤治疗的一线药物。目前已有 14 种治疗性抗体获得 FDA 的批准,它们针对的主要靶点包括 EGFR、HER2、CD20、VEGF 和 CTLA-4 等,除此之外,针对 PD-1/PD-L1 的抗体也显示出良好的应用前景。

在所批准的抗体中,部分抗体单独使用也具有一定的抗肿瘤效果,但实际上它们大多需要与其他治疗手段联合应用才能取得理想的治疗效果。如针对 EGFR 的西妥昔单抗(Cetuximab)需要与伊力替康(拓扑异构酶 I 抑制剂)联合应用;针对 HER2 的 trastuzumab,以及针对 CD20 的 Rituximab 需要与常规化疗药物联合应用;而针对 HER2 的 pertuzumab 只被批准与 trastuzumab 或多烯紫杉醇联合应用<sup>[46]</sup>。PD-1 单抗和 CTLA-4 单抗联合治疗黑色素瘤的 I 期临床试验结果显示,二者联合应用的客观反应率达到 53%,对肿瘤的抑制率达 80% 以上<sup>[68]</sup>。尽管抗体治疗展现出光明的前景,但目前已经批准的抗体药物在肿瘤治疗中仍存在较多的局限,如针对 EGFR 的西妥昔单抗对于 KRAS 突变的肿瘤无效;抗体与化疗药物的联合治疗方案也具有一定的局限性,只适合与特定化疗药物联合应用,只适用于特定类型的肿瘤。此外,目前的研究表明大多数抗体都存在一定的不良反应,如 ALT 升高、炎性肠病,以及使用一段时间后会产生产生耐受等。这些不良反应的产生,部分可能是由于所选择的靶点特异性不够,部分可能是由于人鼠嵌合抗体和人源化抗体仍然可引起一定的非特异性免疫反应,还有一部分可能是产生了促进细胞生长的替代途径。由于这些不良反应出现的程度和几率都比较低,处于可接受的范围,由于治疗性抗体所表现出的强大抗肿瘤作用,再加上转化

医学的不断发展,使得越来越多的抗体从基础实验室走出来,应用于临床的肿瘤治疗中,使得我们更加有理由相信,治疗性抗体必将在抗肿瘤的舞台上发挥更重要的作用。

## [参考文献]

- [1] Sliwkowski MX, Mellman I. Antibody therapeutics in cancer [ J ]. *Science*, 2013, 341( 6151 ): 1192-1198.
- [2] Zigler M, Shir A, Levitzki A. Targeted cancer immunotherapy [ J ]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13( 4 ): 504-510.
- [3] Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy [ J ]. *Cancer Immunol*, 2012, 12:14.
- [4] Avivi I, Stroopinsky D, Katz T. Anti-CD20 monoclonal antibodies: Beyond B-cells [ J ]. *Blood Rev*, 2013, 27( 5 ): 217-223.
- [5] Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: Versatile platforms for cancer immunotherapy [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10( 5 ): 317-327.
- [6] Paterson AM, Vanguri VK, Sharpe AH. SnapShot: B7/CD28 costimulation [ J ]. *Cell*, 2009, 137( 5 ): 974-974 e971.
- [7] Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al. The ErbB signaling network: Receptor heterodimerization in development and cancer [ J ]. *EMBO J*, 2000, 19( 13 ): 3159-3167.
- [8] Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway [ J ]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1( 1 ): 7-9.
- [9] Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer [ J ]. *Cancer Res*, 1993, 53( 15 ): 3579-3584.
- [10] Meyer C, Cagnon L, Costa-Nunes CM, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab [ J ]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63( 3 ):247-257.
- [11] Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy [ J ]. *N Engl J Med*, 2005, 353( 2 ): 172-187.
- [12] Tsigotis P, Economopoulos T. Monoclonal antibodies in the treatment of lymphoid malignancies [ J ]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 108( 3/5 ): 267-271.
- [13] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor [ J ]. *J Clin Oncol*, 2004, 22( 7 ): 1201-1208.
- [14] de Castro-Carpeno J, Belda-Iniesta C, Casado Saenz E, et al. EGFR and colon cancer: A clinical view [ J ]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10( 1 ): 6-13.
- [15] Tsaknakis B, Schaefer IM, Schworer H, et al. Long-lasting complete response of metastatic melanoma to ipilimumab with analysis of the resident immune cells [ J ]. *Med Oncol*, 2014, 31( 1 ): 813-815.
- [16] Wainberg Z, Hecht JR. Panitumumab in colon cancer: A review and summary of ongoing trials [ J ]. *Expert Opin Biol Ther*, 2006, 6( 11 ): 1229-1235.
- [17] Honda K, Hata Y, Ihara E, et al. A case of sigmoid colon cancer

- with liver and ovarian metastases effectively treated by panitumumab after acquiring resistance to prior chemotherapy regimens [ J ]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011, 38( 9 ): 1533-1536.
- [ 18 ] Hartmann JT, Kollmannsberger C, Cascorbi I, et al. A phase I pharmacokinetic study of matuzumab in combination with paclitaxel in patients with EGFR-expressing advanced non-small cell lung cancer [ J ]. *Invest New Drugs*, 2013, 31( 3 ): 661-668.
- [ 19 ] Hong KW, Kim CG, Lee SH, et al. A novel anti-EGFR monoclonal antibody inhibiting tumor cell growth by recognizing different epitopes from cetuximab [ J ]. *J Biotechnol*, 2010, 145( 1 ): 84-91.
- [ 20 ] Garrett CR, Eng C. Cetuximab in the treatment of patients with colorectal cancer [ J ]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11( 7 ): 937-949.
- [ 21 ] Loupakis F, Pollina L, Stasi I, et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer [ J ]. *J Clin Oncol*, 2009, 27( 16 ): 2622-2629.
- [ 22 ] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis [ J ]. *Lancet Oncol*, 2010, 11( 8 ): 753-762.
- [ 23 ] Vasconcellos FA, Aleixo PB, Stone SC, et al. Generation and characterization of new HER2 monoclonal antibodies [ J ]. *Acta Histochem*, 2013, 115( 3 ): 240-244.
- [ 24 ] Mitchell MS, Press MF. The role of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization for HER2/neu in assessing the prognosis of breast cancer [ J ]. *Semin Oncol*, 1999, 26( 4 Suppl 12 ): 108-116.
- [ 25 ] Tapia C, Glatz K, Novotny H, et al. Close association between HER-2 amplification and overexpression in human tumors of non-breast origin [ J ]. *Mod Pathol*, 2007, 20( 2 ): 192-198.
- [ 26 ] Awada A, Bozovic-Spasojevic I, Chow L. New therapies in HER2-positive breast cancer: a major step towards a cure of the disease? [ J ]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38( 5 ): 494-504.
- [ 27 ] Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, et al. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model [ J ]. *Int J Oncol*, 2005, 27( 3 ): 681-685.
- [ 28 ] Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models [ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 59( 6 ): 795-805.
- [ 29 ] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer ( ToGA ): A phase 3, open-label, randomised controlled trial [ J ]. *Lancet*, 2010, 376( 9742 ): 687-697.
- [ 30 ] Gomez-Martin C, Plaza JC, Pazo-Cid R, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab [ J ]. *J Clin Oncol*, 2013, 31( 35 ): 4445-4452.
- [ 31 ] Davol PA, Smith JA, Koultab N, et al. Anti-CD3 × Anti-HER2 bispecific antibody effectively redirects armed T cells to inhibit tumor development and growth in hormone-refractory prostate cancer-bearing severe combined immunodeficient beige mice [ J ]. *Clin Prostate Cancer*, 2004, 3( 2 ): 112-121.
- [ 32 ] Ma J, Han HM, Liu DR, et al. HER2 as a promising target for cytotoxicity T cells in human melanoma therapy [ J/OL ]. *PLoS ONE*, 2013, 8( 8 ): e73261.
- [ 33 ] Cirstoiu-Hapca A, Bossy-Nobs L, Buchegger F, et al. Differential tumor cell targeting of anti-HER2 ( Herceptin ) and anti-CD20 ( Mabthera ) coupled nanoparticles [ J ]. *Int J Pharm*, 2007, 331( 2 ): 190-196.
- [ 34 ] Park JW, Kirpotin DB, Hong K, et al. Tumor targeting using anti-her2 immunoliposomes [ J ]. *J Control Release*, 2001, 74( 1/3 ): 95-113.
- [ 35 ] Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: Rituximab and beyond [ J ]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007, 233-242.
- [ 36 ] Moccia A, Ghielmini M. Monoclonal antibodies for the treatment of hematologic malignancies: Schedule and maintenance therapy [ J ]. *Semin Hematol*, 2008, 45( 2 ): 75-84.
- [ 37 ] Traynor K. Obinutuzumab approved for CLL: Monoclonal antibody product is first FDA-approved breakthrough therapy [ J ]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70( 24 ): 2162.
- [ 38 ] Cameron F, McCormack PL. Obinutuzumab: First global approval [ J ]. *Drugs*, 2014, 74( 1 ): 147-154.
- [ 39 ] Gasdaska JR, Sherwood S, Regan JT, et al. An afucosylated anti-CD20 monoclonal antibody with greater antibody-dependent cellular cytotoxicity and B-cell depletion and lower complement-dependent cytotoxicity than rituximab [ J ]. *Mol Immunol*, 2012, 50( 3 ): 134-141.
- [ 40 ] Liu Y, Zheng M, Lai Z, et al. Inhibition of human B-cell lymphoma by an anti-CD20 antibody and its chimeric F( ab' )<sub>2</sub> fragment via induction of apoptosis [ J ]. *Cancer Lett*, 2004, 205( 2 ): 143-153.
- [ 41 ] Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab ( Avastin ), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333( 2 ): 328-335.
- [ 42 ] Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2( 10 ): 795-803.
- [ 43 ] Larsen AK, Ouaret D, El Ouadrani K, et al. Targeting EGFR and VEGF( R ) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis [ J ]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131( 1 ): 80-90.
- [ 44 ] Golay J, Da Roit F, Bologna L, et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab [ J ]. *Blood*, 2013, 122( 20 ): 3482-3491.
- [ 45 ] Hagemeister FB. Rituximab and chemotherapy for aggressive lymphomas: A significant advance in therapy [ J ]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2003, 1( 2 ): 120-125.
- [ 46 ] Vera R, Gomez Dorronsoro M, Lopez-Ben S, et al. Retrospective analysis of pathological response in colorectal cancer liver metastases following treatment with bevacizumab [ J ]. *Clin Transl Oncol*,



2013. [ Epub ahead of print ].
- [ 47 ] McCrudden KW, Hopkins B, Frischer J, et al. Anti-VEGF antibody in experimental hepatoblastoma: Suppression of tumor growth and altered angiogenesis [ J ]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38( 3 ): 308-314.
- [ 48 ] Rowe DH, Huang J, Kayton ML, et al. Anti-VEGF antibody suppresses primary tumor growth and metastasis in an experimental model of wilms' tumor [ J ]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35( 1 ): 30-33.
- [ 49 ] Tol J, Cats A, Mol L, et al. Gastrointestinal ulceration as a possible side effect of bevacizumab which may herald perforation [ J ]. *Invest New Drugs*, 2008, 26( 4 ):393-397.
- [ 50 ] Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: A meta-analysis [ J ]. *Lancet Oncol*, 2009, 10( 6 ):559-568.
- [ 51 ] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12( 4 ): 252-264.
- [ 52 ] Boasberg P, Hamid O, O'Day S. Ipilimumab: Unleashing the power of the immune system through CTLA-4 blockade [ J ]. *Semi Oncol*, 2010, 37( 5 ): 440-449.
- [ 53 ] Mocellin S, Nitti D. CTLA-4 blockade and the renaissance of cancer immunotherapy [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836( 2 ): 187-196.
- [ 54 ] Tsaknakis B, Schaefer IM, Schwörer H, et al. Long-lasting complete response of metastatic melanoma to ipilimumab with analysis of the resident immune cells [ J ]. *Med Oncol*, 2014, 31( 1 ): 813.
- [ 55 ] Ribas A. Clinical development of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab [ J ]. *Semi Oncol*, 2010, 37( 5 ): 450-454.
- [ 56 ] Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in HCC [ J ]. *J Hepatology*, 2013, 59( 1 ): 81-88.
- [ 57 ] Hurwiz AA, Foster BA, Kwon ED, et al. Combination immunotherapy of primary prostate cancer in a transgenic mouse model using CTLA-4 blockade [ J ]. *Cancer Res*, 2000, 60( 9 ):2444-2448.
- [ 58 ] Met O, Wang M, Pedersen AE, et al. The effect of a therapeutic dendritic cell-based cancer vaccination depends on the blockage of CTLA-4 signaling [ J ]. *Cancer Lett*, 2006, 231( 2 ): 247-256.
- [ 59 ] Okudaira K, Hokari R, Tsuzuki Y, et al. Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model [ J ]. *Int J Oncol*, 2009, 35( 4 ): 741-749.
- [ 60 ] Franceschini D, Paroli M, Francavilla V, et al. PD-L1 negatively regulates CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV [ J ]. *J Clin Invest*, 2009, 119( 3 ): 551-564.
- [ 61 ] Konishi J, Yamazaki K, Azuma M, et al. B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10( 15 ): 5094-5100.
- [ 62 ] Prosser ME, Brown CE, Shami AF, et al. Tumor PD-L1 co-stimulates primary human CD8( + ) cytotoxic T cells modified to express a PD1:CD28 chimeric receptor [ J ]. *Mol Immunol*, 2012, 51( 3/4 ): 263-272.
- [ 63 ] Brahmer J R, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 ( MDX-1106 ) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [ J ]. *J Clin Oncol*, 2010, 28( 19 ): 3167-3175.
- [ 64 ] Kaloshi G, Brace G, Rroji A, et al. Bevacizumab alone at 5 mg/kg in an every-3-week schedule for patients with recurrent glioblastomas: A single center experience [ J ]. *Tumori*, 2013, 99( 5 ): 601-603.
- [ 65 ] Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy to prevent Immune decline in ovarian cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2013, 73( 23 ): 6900-6912.
- [ 66 ] Strome SE, Dong H, Tamura H, et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma [ J ]. *Cancer Res*, 2003, 63( 19 ): 6501-6505.
- [ 67 ] Hirano F, Kaneko K, Tamura H, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity [ J ]. *Cancer Res*, 2005, 65( 3 ): 1089-1096.
- [ 68 ] Creelan BC. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer [ J ]. *Cancer Control*, 2014, 21( 1 ): 80-89.
- [ 收稿日期 ] 2014 - 02 - 26 [ 修回日期 ] 2014 - 05 - 08
- [ 本文编辑 ] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中数字用法的要求

本刊严格执行国家标准《出版物上数字用法的规定》，文稿中凡是可以使用阿拉伯数字且很得体的地方，均应使用阿拉伯数字。(1) 公历世纪、年代、年、月、日和时、时刻必须使用阿拉伯数字，如 20 世纪 90 年代、2006 - 02 - 15、5 h、30 min、30 s、14: 36: 08 等；年份不能用简称，“1998 年”不能写作“98 年”。(2) 物理量量值必须使用阿拉伯数字。(3) 非物理量量词前面数字一般也应使用阿拉伯数字，如 3 支、5 根等。(4) 数值范围的表达要求：5 万至 10 万应写成 5 万 ~ 10 万，不能写成 5 ~ 10 万； $3 \times 10^9$  至  $5 \times 10^9$  应写成  $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ ，或  $(3 \sim 5) \times 10^9$ ，不能写成  $3 \sim 5 \times 10^9$ ；60% 至 70% 不能写成 60 ~ 70%，应写成 60% ~ 70%； $25.5 \pm 0.5$  mg 应写成  $(25.5 \pm 0.5)$  mg。(5) 带单位的量值相乘时，每个数值后单位不能省略，如 4 mm × 2 mm × 3 mm，不能写成 4 × 2 × 3 mm 或  $4 \times 2 \times 3$  mm<sup>3</sup>。

(本刊编辑部)