

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.022

· 综述 ·

检查点抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展

Advance of immune checkpoint inhibitors in the therapy of non small cell lung cancer

徐德红, 宋鑫* (昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心, 昆明 650118)

[摘要] 近年来,非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)在手术、放疗、化疗等方面均取得了很大进展,但NSCLC患者5年生存率仍只有15%,因此探索NSCLC新的治疗模式尤为重要。免疫治疗以其低毒、高效等特点成为当前肿瘤治疗的重要手段。检查点抑制剂作为新型抗肿瘤免疫治疗药物,通过阻断T细胞的负性信号传递使其大量活化增值,增强机体的抗肿瘤免疫功能,显现出了良好的抗癌效果。目前,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)及其受体PD-L1、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene-3, LAG-3, CD223)和T细胞免疫球蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule 3, TIM-3)等分子的抑制剂均在NSCLC中开展了广泛的研究。在治疗NSCLC的临床试验中,检查点抑制剂Ipilimumab、Nivoluma等取得了一定的成功,前景值得期待。

[关键词] 非小细胞肺癌;抑制剂;治疗

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)02-0259-06

最新肿瘤流行病学调查显示,全世界每年肺癌新发病例160万^[1],男性原发性支气管肺癌的发病率和病死率居所有恶性肿瘤首位,女性肺癌病死率居恶性肿瘤第二位^[2]。非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌主要的组织学类型,约占肺癌总数的85%。尽管人们采取了手术、放疗、化疗等综合治疗手段,但NSCLC五年生存率仍只有16%,且在过去几年中未有明显提高^[3]。NSCLC治疗失败可能与机体免疫功能抑制及肿瘤的免疫逃逸机制密切相关^[4-5]。T细胞作为细胞免疫的主要效应细胞,在机体抗肿瘤免疫过程中发挥着重要作用。但T细胞表面的负性共刺激分子介导的免疫逃逸是导致NSCLC的发生、发展及不良预后的原因之一^[6-8]。众所周知,T细胞活化需要两个关键信号:第一信号来自抗原呈递细胞表面的MHC-抗原肽与T细胞受体的结合,第二信号是由抗原呈递细胞与T细胞表面的共刺激分子相互作用而产生^[9]。共刺激分子为T细胞表面重要的免疫检查点,有正性分子和负性分子之分,前者产生正性信号,促进淋巴细胞增殖、分化以及细胞因子的分泌;后者产生负性信号,削弱、限制或终止淋巴细胞免疫应答。免疫检查点即为免疫系统中存在的一些负性信号通路,其通过调节外周组织中免疫反应的持续性和强度避免组织损伤^[10]。在肿瘤患者中,T细胞表面负性共刺激分子如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen

4, CTLA-4)、程序性细胞死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene-3, LAG-3, CD223)和T细胞免疫球蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin-domain-containing molecule 3, TIM-3)等多异常高表达,它们能够诱导肿瘤抗原特异性T细胞的失能和凋亡,引发免疫逃逸和机体的免疫耐受。基于此,研究者们设计了靶向这些负性共刺激分子及其配体的检查点抑制剂,其在临床试验中显示出有效的抗肿瘤效果^[11]。本文就检查点抑制剂在NSCLC中的研究进展作一综述。

1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4是CD28家族成员,主要表达在活化T细胞表面,是一类免疫负调节因子。CTLA-4抑制剂可阻断CTLA-4与B7结合,恢复CD28/B7共刺激

[基金项目] 国家高技术研究发展计划资助项目(863计划)(No. 2012AA02A201);国家自然科学基金资助项目(No. 81260307);云南省教育厅科学研究基金资助项目(No. 2013J048)。Project supported by the National High Technology Research and Development Program(863 Program)(No. 2012AA02A201), the National Natural Science Foundation of China(No. 81260307), and the Scientific Research Project of Department of Education of Yunnan Province(No. 2013J048)

[作者简介] 徐德红(1987-),男,湖北省十堰市人,硕士生,主要从事肿瘤免疫的基础与临床研究,E-mail:dehong87@126.com

[通信作者] 宋鑫(Song Xin, corresponding author),E-mail:songxin68@126.com

信号,进而恢复 T 细胞的活性,提高机体的抗癌能力。目前 CTLA-4 抑制剂主要有两种:Ipilimumab 和 Tremelimumab。

1.1 Ipilimumab

Ipilimumab(MDX-010)是抗 CTLA-4 的人源化 IgG1 单克隆抗体。2011 年 FDA 批准 Ipilimumab 用于转移性黑素瘤的治疗。为探索 Ipilimumab 在肺癌中的抗癌效果,研究人员做了一系列的研究。Lynch 等^[12]进行了 Ipilimumab 联合化疗治疗晚期 NSCLC 的随机、双盲、多中心的 II 期临床试验,该试验入组 204 例初次化疗的患者,随机分为三组:CP 方案(卡铂+紫杉醇)同步联合 Ipilimumab 治疗组(前 4 周期联合 Ipilimumab,后 2 周期联合安慰剂)、CP 方案序贯 Ipilimumab 治疗组(前 2 周期联合安慰剂,后 4 周期联合 Ipilimumab)以及 CP 方案联合安慰剂组,试验进程中无进展患者继续给予每 12 周一次 Ipilimumab 或安慰剂作为维持治疗。结果显示,化疗序贯 Ipilimumab 治疗组的中位免疫相关无进展生存期(immunerelated progression-free survival, irPFS)较对照组显著延长(5.7 vs 4.6 个月,HR = 0.72, P = 0.05),mWHO 标准评价 PFS 也得出相似结果(5.1 vs 4.2 个月,HR = 0.69, P = 0.02)。同时,Ipilimumab 并未显著增加化疗的毒性,对照组 3/4 级不良反应率为 37%、同步组为 41%、序贯组为 39%。提示,Ipilimumab 可提高晚期 NSCLC 化疗疗效。此外,另一项 I 期临床试验结果表明,序贯 Ipilimumab 联合铂类为基础的化疗使放射反应率(objective response rate, ORR)达到 60%^[13]。基于上述两项鼓舞人心的试验结果,另一项多中心随机双盲 III 期临床试验正在进行中,旨在更进一步探索 Ipilimumab 联合 CP 方案治疗 IV 期或复发肺鳞癌患者的疗效,其结果值得期待^[14]。综合以上临床数据,Ipilimumab 很可能成为晚期 NSCLC 的有效治疗药物。

1.2 Tremelimumab

Tremelimumab(CP-675, 206)是人源化 IgG2 单克隆抗体,与 CTLA-4 有很高的亲和力,其发展略滞后于 Ipilimumab。Tremelimumab 的一项 II 期临床试验中,入组 87 例晚期 NSCLC 患者,接受 4 周期以铂类为基础的一线化疗,随后随机分为两组,分别接受 Tremelimumab 治疗和支持治疗,尽管该药未能明显延长 PFS,但 5% 的受试者获得客观缓解^[15]。由于 Tremelimumab 和 MEDI-4736(靶向 PD-L1 的抗体)在部分患者中均显现了抗肿瘤免疫功能,为探讨二者是否具有协同效应,Tremelimumab 与 MEDI-4736 联合治疗肺癌的两项临床试验正在开展^[16-18]。

2 PD-1 抑制剂

PD-1 属于免疫抑制性受体,主要表达在 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等细胞表面^[19],其配体 PD-L 有 2 种:PD-L1(又称为 B7-H1)和 PD-L2(又称为 B7-DC)^[20],PD-1 与 PD-L 结合可抑制 T 细胞活化和增殖,减少 IL-2、IFN- γ 和 IL-10 的分泌,发挥着负性免疫调节作用^[21]。同时,研究^[22]发现,PD-1 在 NSCLC 患者 CD8⁺ T 细胞中表达增高,PD-1⁺ CD8⁺ T 细胞的增殖能力下降,细胞因子分泌能力降低。而 PD-1 抑制剂能够恢复和促进“衰竭的”肿瘤特异性 T 细胞的功能,进而减少肿瘤患者的免疫抑制^[23]。PD-1 抑制剂已于 2011 年 10 月进入临床试验,目前主要有四种:Nivolumab(MDX-1106/BMS-936558)、Lambrolizumab(MK-3475)、CT-011 和 AMP-224^[24],肺癌中研究较多的是 Nivolumab 和 Lambrolizumab。

2.1 Nivolumab

Nivolumab 是抗 PD-1 的人源化 IgG4 单克隆抗体,能有效阻断 PD-1/PD-L 通路,进而恢复 T 细胞的抗癌能力,达到治疗肿瘤的目的。一项 Ib 期试验入组了 129 例之前接受过治疗的晚期 NSCLC 患者,3 mg/kg 剂量下中位 OS 为 14.9 个月,1 年、2 年生存率分别为 56%、45%,客观应答率为 17%,持续应答时间为 17 个月,3/4 级治疗相关不良反应发生率 14%,且多为发热。提示,Nivolumab 治疗复治晚期 NSCLC 患者可明显获益,疗效持久,且安全性良好^[25-28]。

2014 年 ASCO 报道了 Nivolumab 单药或联合 ipilimumab、厄洛替尼等治疗策略的 I 期临床试验的部分结果^[29]。(1)Nivolumab 单药治疗组中,20 例未经化疗的晚期 NSCLC 患者 ORR 为 30%、中位 PFS 为 29.6 个月,其中 9 例 PD-L1 阳性患者 ORR 为 67%,6 例 PD-L1 阴性患者无一例实现应答,中位 PFS 为 23.1 个月,提示 PD-L1 表达与 Nivolumab 治疗效果存在一定关系^[30]。(2)Nivolumab 联合 ipilimumab 实现了同时阻断 T 细胞两个负性共刺激分子^[31],入组的 46 例未经化疗的晚期 NSCLC 患者经联合治疗后 ORR 为 22%、疾病稳定率(stable disease, SD)为 33%,ORR 与 PD-L1 阴性或阳性无相关性。但该组合方案毒性较大,48% 的患者出现 3/4 级不良反应,41% 的患者中止试验^[31]。(3)Nivolumab 联合 erlotinib 治疗组,入组的 21 例 EGFR 突变的未经化疗的晚期 NSCLC 患者,其中 20 例接受过 EGFR 抑制剂的治疗,两药联合治疗的 ORR 为 19%、24 周 PFS 为 47%。对于 20 例 erlotinib 耐药

型患者,3例实现PR,9例实现SD,1例未接受过EGFR抑制剂治疗的患者实现PR,持续应答24.3周以上。此项中期结果表明,在使用TKI抑制剂复发以及EGFR突变的晚期NSCLC患者,nivolumab联合erlotinib可能使其获得持久的临床获益^[32]。

以上结果表明,无论单药Nivoluma,还是与另一负性共刺激分子抑制剂或TKI抑制剂联合,都能取得良好的临床获益,但Nivolumab联合ipilimumab出现的较高不良反应值得关注。为了进一步检测Nivolumab治疗NSCLC疗效,两项分别针对鳞癌和非鳞癌患者的Ⅲ期临床试验正在进行中,目的在于比较Nivolumab和多西他赛作为NSCLC二线治疗时的疗效差异^[33-34]。

2.2 Lambrolizumab

Lambrolizumab是抗PD-1的人源化IgG4单克隆抗体,其Fc段包含一个突变区,能阻止抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC)。与Nivolumab功能相似,Lambrolizumab对NSCLC同样有效。I期试验入组了84例未经治疗的晚期NSCLC患者,其中57例为PD-L1阳性,初步结果显示达免疫相关评价标准(immune-related response criteria,irRC)ORR为36%^[35-37]。该试验另外入组了221例接受过治疗的晚期NSCLC患者,总的irRC/RECIST确证和未确证的应答率为15%/21%,对于PD-L1阳性患者,irRC/RECIST确证和未确证的应答率为16%/24%,对于PD-L1阴性患者,irRC/RECIST确证和未确证的应答率为10%/8%。约48%的患者有免疫相关不良反应(immune-related adverse event,irAE),但通常在1/2级^[35]。该研究提示,MK-3475治疗PD-L1阳性的晚期和转移性NSCLC患者安全有效。进一步研究两种不同剂量的Lambrolizumab与多西他赛二线治疗NSCLC疗效差异的试验^[38-39]正在进行,同时Lambrolizumab联合铂类标准化疗的I期临床试验^[40]也在进行。

3 PD-L1 抑制剂

PD-L1为PD-1的配体,其广泛表达于活化的T细胞、巨噬细胞、树突状细胞和上皮细胞等^[10-11]。研究发现,肿瘤细胞可通过高表达PD-L1逃避机体免疫清除,PD-L1在19%~100%的NSCLC中表达异常,其在腺癌和肉瘤样癌中的异常表达更常见,并且与预后不良有关^[41-42]。对PD-L1在免疫抑制中关键作用的临床前论证促进了PD-L1抑制剂在肿瘤治疗中的发展。PD-L1抑制剂主要有BMS-

936559/MDX-1105、MPDL3280A和MEDI4736三种,其治疗肺癌临床试验大多数处于I/II期^[43]。

3.1 BMS-936559

BMS-936559是一种高亲和力的、全人源化IgG4单克隆抗体,是首次被证明对肺癌有效的PD-L1抑制剂。在治疗实体瘤的I期临床试验中,49例晚期NSCLC患者接受1.0、3.0、10.0 mg/kg剂量的BMS-936559治疗,获得持久肿瘤缓解,总的ORR为10%(鳞癌8%,非鳞癌11%)。同时,该药延长了疾病稳定时间,31%的患者PFS达到6个月。该试验共207名受试者,总3/4级不良反应率为9%,未见治疗相关的死亡报道^[44]。

3.2 MPDL3280A

MPDL3280A是人源化单克隆抗体,可阻止PD-L1与其受体PD-1和B7.1的结合。该抗体包含一个人工修饰的Fc段,此设计优化了PD-L1靶向的有效性和安全性。MPDL3280A在NSCLC的早期临床试验中显示出了较好的疗效,接受治疗的52例晚期NSCLC患者ORR为24%,24周PFS达46%,3/4级不良反应发生率为34%。此外,MPDL3280A疗效与肿瘤细胞PD-L1分子表达呈正相关,PD-L1中等表达的患者ORR达46%,高表达的患者ORR高达83%^[45]。该项研究提示,寻找MPDL3280A的最佳获益人群,实现个体化治疗是进一步的研究方向。

基于上述结果,两项被称之为BIRCH和OAK的试验正在进行,BIRCH是一项单臂II期临床试验^[46],计划入组300例PD-L1阳性表达的晚期或转移的NSCLC患者接受MPDL3280A治疗,主要评价终点是ORR。OAK是一项多中心、随机、开放的Ⅲ期临床试验^[47],旨在比较MPDL3280A和多西他赛治疗铂类化疗失败的晚期或转移NSCLC的安全性和有效性,计划入组850例患者,主要目标是比较两者治疗后的OS,次要目标为比较ORR和PFS等^[48]。

3.3 MEDI4736

MEDI4736是一种IgG1-Kappa类的抗PD-L1单抗,I期试验入组了13例NSCLC,平均接受过4种疗法。在该剂量递增试验中,43%的患者出现了治疗相关不良反应,但都在1~2级,且可耐受,未观察到严重不良反应。同时观察到3例患者实现PR,另有2例患者肿瘤缩小(分别缩小46%和48%)但未达到PR,为探求PD-L1的表达水平与药物作用的相互关系,该试验检测了受试者基线以及治疗后新鲜肿瘤组织中PD-L1的表达水平,相关数据有待进一步公布^[49-50]。

4 LAG-3 抑制剂

LAG-3 属于免疫球蛋白超家族, 主要分布于活化的 T 淋巴细胞、NK 细胞和树突状细胞中^[51]。LAG-3 是一种免疫负调节分子, 能够与 MHC II 类分子结合抑制 APC 的活化^[51-52]。利用 LAG-3 抑制剂, 抑制肿瘤细胞的生长, 为肿瘤的免疫治疗提供可能的途径, 成为最近的研究热点。

在黑素瘤、结肠癌动物模型中, LAG-3 抑制剂能够减慢肿瘤的生长, 并且当与 PD-1 抑制剂联合使用时能够明显促进肿瘤的消退^[53]。在乳腺癌中, LAG-3 抑制剂(IMP321)已进入 III 期临床试验^[23]。基于上述结果, 考虑 LAG-3 抑制剂在肿瘤治疗方面存在潜力, LAG-3 抑制剂(BMS-986016)单独或联合 nivolumab 治疗 NSCLC 等实体瘤的早期临床试验也正在进行^[54], 结果值得期待。

5 TIM-3 抑制剂

TIM-3 分子是 TIM 家族的成员, 主要表达在 CD8⁺ T、Th1、Th17、Treg 等细胞, 其与配体凝集素 9 (galectin-9) 结合能抑制 T 细胞活性, 诱导外周免疫耐受^[55]。近年来发现 TIM-3 在肿瘤的发生发展过程中起到非常重要的促进作用^[56]。TIM-3 抑制剂对黑素瘤、结肠癌、前列腺癌等肿瘤动物模型均有治疗作用^[57], 其在肺癌中的临床前试验也在进行中^[58], 相信随着研究的进一步深入, TIM-3 抑制剂会逐步走向临床试验。

6 结 语

肿瘤免疫治疗是继外科手术、放疗、化疗之后已被证明具有显著临床疗效及优势的第四类抗肿瘤治疗方法。然而, NSCLC 长期被认为是非免疫原性的肿瘤, 免疫治疗并没有在肺癌的治疗手段中占有一席之地。近年来, 检查点抑制剂如 Nivoluma、Ipilimumab 在肺癌治疗中的前期试验取得了一定的成功, 后期临床试验正迅速开展。相信随着检查点抑制剂治疗肺癌的用药时间、给药剂量以及检查点抑制剂联合肿瘤疫苗、化疗的治疗效果等研究的进一步深入, 检查点抑制剂很可能成为 NSCLC 免疫治疗的重要手段, 这也必将为 NSCLC 患者的治疗带来突破性进展。

[参 考 文 献]

[1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010,

127(12): 2893-2917.

- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [3] M Garcia AJ. Global cancer facts and figures 2011. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2011.
- [4] Shimanovsky A, Dasanu CA. Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(4): 411-418.
- [5] Seng-Ryong W, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(4): 917-927.
- [6] Zielinski C, Knapp S, Mascaux C, et al. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1170-1179.
- [7] Brahmer JR. Immune checkpoint blockade: The hope for immunotherapy as a treatment of lung cancer? [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(1): 126-132.
- [8] Forde PM, Kelly RJ, Brahmer JR. New strategies in lung cancer: Translating immunotherapy into clinical practice [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1067-1073.
- [9] Janeway CA Jr, Bottomly K. Signals and signs for lymphocyte responses [J]. *Cell*, 1994, 76(2): 275-285.
- [10] Benjamin C, Creelan MD. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Cancer Control*, 2014, 21(1): 80-89.
- [11] Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age [J]. *Nature*, 2014, 480(7378): 480-489.
- [12] Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage III B/IV non-small cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2046-2054.
- [13] NCT01165216. Japanese study of ipilimumab administered in combination with paclitaxel/carboplatin in patients with on-small-cell lung cancer [EB/OL]. (2010-07-16) [2014-05-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01165216>
- [14] NCT01285609. Trial in squamous non small cell lung cancer subjects comparing ipilimumab plus paclitaxel and carboplatin versus placebo plus paclitaxel and carboplatin [EB/OL]. (2011-01-24) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01285609>.
- [15] Zatloukal P, Heo DS, Park K, et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675, 206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum-based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15S): Abstract 8071.
- [16] NCT01975831. A phase 1 study to evaluate MEDI4736 in combination with tremelimumab [EB/OL]. (2013-10-29) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975831>.
- [17] Pinder MC, Rizvi NA, Sarah BA, et al. Phase 1b open-label study to evaluate the safety and tolerability of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in combination with tremelimumab in subjects with ad-

- vanced non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): e19137.
- [18] NCT02000947. US National Library of Medicine. 2013. Clinical-trials. gov (online).
- [19] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon pro-programmed cell death [J]. *EMBO J*, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [20] 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.
- [21] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(7): 1027-1037.
- [22] Zhang Y, Huang S, Gong D, et al. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes in human non-small cell lung cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(5): 389-395.
- [23] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2012 12(4): 252-264.
- [24] Suzanne LT, Charles GD, Drew MP. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(2): 1-6.
- [25] 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.
- [26] Brahmer J, HL, Antonio S, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): Overall survival and long-term safety in a phase I trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8 (suppl 2): abstract MO18.03.
- [27] Brahmer JR, Horn L, David R LG, et al. Spigel. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): abstr 8112[^].
- [28] NCT00730639. A phase 1b study of MDX-1106 in subjects with advanced or recurrent malignancies (MDX1106-03) [EB/OL]. (2008-08-04) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730639>.
- [29] NCT01454102. Study of Nivolumab (BMS-936558) in combination with gemcitabine/cisplatin, pemetrexed/cisplatin, carboplatin/paclitaxel, bevacizumab maintenance, erlotinib, ipilimumab or as monotherapy in subjects with stage III b/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) (CheckMate 012) [EB/OL]. (2011-09-16) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01454102>.
- [30] Gettinger SN, Shepherd FA, Brahmer JR, et al. First-line nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) monotherapy in advanced NSCLC: Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): abstr TPS8124.
- [31] Antonia SJ, Gettinger SN, Juergens RA, et al. Nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab in first-line NSCLC: Interim phase I results [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): abstr 8023.
- [32] Rizvi NA, Chow LQM, Borghaei H. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS -936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): abstr 8022.
- [33] NCT01642004. Study of BMS-936558 (Nivolumab) compared to docetaxel in previously treated advanced or metastatic squamous cell non-small cell lung cancer (NSCLC) (CheckMate 017) [EB/OL]. (2012-07-09) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01642004>.
- [34] NCT01673867. Study of BMS-936558 (Nivolumab) compared to docetaxel in previously treated metastatic non-squamous NSCLC (CheckMate 057) [EB/OL]. (2012-08-24) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673867>.
- [35] Naiyer A, Rizvi, Edward B, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl) abstr 8007.
- [36] Garon E, Balmanoukian A, Hamid O, et al. Preliminary clinical safety and activity of MK-3475 monotherapy for the treatment of previously treated patients with non-small cell lung [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(suppl2): abstract MO18.02.
- [37] NCT01295827. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with progressive locally advanced or metastatic carcinoma, melanoma, or non-small cell lung carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001) [EB/OL]. (2011-02-10) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827>.
- [38] NCT01905657. Study of two doses of MK-3475 (Pembrolizumab) versus docetaxel in previously-treated participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010) [EB/OL]. (2013-07-18) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905657>.
- [39] Herbst RS, Gorpide A, Sormont V, et al. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (suppl): abstr TPS8124.
- [40] NCT01840579. Study of Pembrolizumab (MK-3475) monotherapy in participants with advanced solid tumors and pembrolizumab combination therapy in participants with advanced non-small cell lung cancer (MK-3475-011/KEYNOTE-011) [EB/OL]. (2013-04-23) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01840579>.
- [41] 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.
- [42] Mu CY, Huang JA, Chen Y, et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 682-688.
- [43] Yao S, Zhu YW, Chen LP. Advances in targeting cell surface sig-

- nalling molecules for immune modulation [J]. Nature, 2013, 12 (2): 131-145.
- [44] 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.
- [45] Soria JC, Cruz C, Bahleda R, et al. Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC): Additional analysis from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1) [C] // 2013 European Cancer Conference, Amsterdam; 2013 Abstract 3408.
- [46] NCT02031458. A phase 2 study of MPDL3280A (an engineered anti-PDL1 antibody) in patients with PD-L1 positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - " BIRCH " [EB/OL]. (2013-10-16) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02031458>.
- [47] NCT02008227. A randomized phase 3 study of MPDL3280A (an engineered anti-PDL1 antibody) compared to docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer who have failed platinum therapy - " OAK " [EB/OL]. (2013-10-06) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008227>.
- [48] Rizvi NA, Dirix LY, Scott N, et al. Clinical trials of MPDL3280A (anti-PDL1) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (suppl): abstr TPS8123.
- [49] NCT01693562. A phase 1/2 study to evaluate MEDI4736 [EB/OL]. (2012-09-14) [2014-05-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01693562>.
- [50] Brahmer JR, Rizvi NA, Lutzky J. Clinical activity and biomarkers of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with NSCLC [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (suppl): abstr 8021.
- [51] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8⁺ T cell accumulation and effector function in murine self and tumor-tolerance systems [J]. J Clin Invest, 2007, 117(11): 3383-3392.
- [52] Sierro S, Romero P, Speiser DE. The CD4-like molecule LAG-3, biology and therapeutic applications [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(1): 91-101
- [53] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape [J]. Cancer Res, 2012, 72(4): 917-927.
- [54] NCT01968109. Safety study of anti-LAG-3 with and without anti-PD-1 in the treatment of solid tumors [EB/OL]. (2013-09-25) [2014-05-30]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109>.
- [55] Anderson AC, Anderson DE, Bregoli L, et al. Promotion of tissue inflammation by the immune receptor TIM-3 expressed on innate immune cells [J]. Science, 2007, 318(5853): 1141-1143.
- [56] Anderson AC. Tim-3, a negative regulator of anti-tumor immunity [J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(2): 213-216.
- [57] Ngiow SF, Scheidt BV, Akiba H, et al. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- γ mediated antitumor immunity and suppresses established tumors [J]. Cancer Res, 2011, 71(10): 3540-3551.
- [58] Gao X, Zhu Y, Li G, et al. TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression [J]. PLoS ONE, 2012, 7(2): e30676.
- [收稿日期] 2014 - 11 - 12 [修回日期] 2015 - 02 - 26
- [本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8 - 93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 *; 核子激发态用正体 m, 也可用 *)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锘)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)