· 综 述 ·

PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其临床应用

Action mechanism of PD-1/PD-L1 in immune escape of tumor and its clinical application

王月华 [1,3] 综述；胡志远 [1,2] 审阅（1. 国家纳米科学中心, 北京 100190；2. 中国科学院大学中丹学院, 北京 100049；3. 天津大学药学院, 天津 300072）

[摘　要] 程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)是 T 细胞上主要存在的一种抑制性受体，与程序性死亡受体配体-1（programmed death receptor ligand-1, PD-L1）相互作用，可抑制 T 细胞增殖、活化。在正常机体中，PD-1/PD-L1 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-L1 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-L1 的发现及其结构、信号通路的作用机制、PD-1/PD-L1 抗体在肿瘤免疫治疗中的应用等方面进行综述。
[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；免疫逃逸
[中图分类号]　R730.3; R730.2　[文献标识码]　A　[文章编号]　1007-385X（2017）07-0784-07

近年来，随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关学科的快速发展和相互渗透，肿瘤免疫治疗的研究和发展突飞猛进[1]。肿瘤免疫治疗成为一种新的重要抗肿瘤治疗手段[2]，与以往的手术、化学和放射治疗以及靶向治疗不同，肿瘤免疫治疗是一种通过激活人体自身免疫系统对抗肿瘤的治疗手段，成为攻克恶性肿瘤的新希望。肿瘤免疫治疗的核心是激活肿瘤患者 T 淋巴细胞的抗肿瘤反应，以提高其对肿瘤细胞的杀伤功能[3]。T 细胞对肿瘤细胞有明确的靶向性和特异性，通过识别并聚集到肿瘤抗原表达部位，产生长程免疫应答反应，直接抑制和杀伤肿瘤细胞[4-5]。DC 在 T 细胞识别过程中发挥至关重要的作用[6]，可作为肿瘤治疗工具，这使通过免疫干预治疗肿瘤成为可能。目前，随着对肿瘤免疫逃逸机制研究的不断深入，针对免疫检查点的抑制剂在多种实体瘤的治疗中表现出了较好的临床效果，成为癌症治疗史上里程碑式的事件，程序性死亡受体-1（programmed death receptor-1, PD-1)和程序性死亡受体配体-1（programmed death receptor ligand-1, PD-L1）是免疫检查点的重要信号通路，PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其肿瘤免疫治疗中应用是当前肿瘤研究的热点。肿瘤免疫治疗有多种治疗策略，包括非特异性免疫刺激剂、肿瘤疫苗、过继性免疫细胞疗法，以及单抗治疗[7-8]。由于肿瘤具有极大的异质性和遗传不稳定性，其发病机制复杂，单独依靠某一种治疗手段难以达到理想的抗肿瘤效果，因此在深入研究不同治疗手段之间相互作用机制的基础上，联合肿瘤靶向治疗和不同类型免疫治疗的抗肿瘤策略可能是未来肿瘤免疫治疗的发展方向[9]。本文对 PD-1/PD-L1 的研究进程、结构和信号通路作用机制及临床应用等方面进行综述。

1 PD-1/PD-L1 的发现及其结构

PD-1(又称 CD279)是一种免疫共抑制分子，属于 CD28 家族成员[17]，由 268 个氨基酸组成的 Ⅰ 型穿膜糖蛋白，相对分子质量为 55 000-60 000，主要表达在 T 细胞上的一种穿膜受体。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序列，却有着不同的配体识别方法和信号转导机制[18]。PD-1 的结构主要包括胞外免疫球蛋白可变区(IgV)结构域、疏水的穿膜区以及胞内区[19]。PD-1 在活化的 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、B 细胞、单核细胞和 DC 表面广泛表达，PD-1 结构上与 CTLA-4 有 30% 的同源性[20]。在正常机体中，PD-1 作为一种 T 细胞增殖的负调节分子，对维持机体的免疫耐受有重要作用。

[作者简介] 王月华（1990-），女，博士生，主要从事纳米科学研究，E-mail：wangyh@nanoctr.cn
[通信作者] 胡志远（HU Zhiyuan，corresponding author），研究员，博士，博士生导师，主要从事新型纳米材料和纳米技术在系统医学上的研究，E-mail：hu.zhiyuan@live.com

PD-L1(又名 CD274)也是 Ⅰ 型穿膜蛋白,属于 B7 家族穿膜分子[24]。PD-L1 是由 290 个氨基酸亚基组成的穿膜蛋白,胞外段为两个免疫球蛋白恒定区 Ig C 和 Ig V 样结构域[25]。主要表达于抗原提呈细胞、B 细胞、T 细胞、上皮细胞、肌细胞、内皮细胞及各种肿瘤细胞,并参与肿瘤相关的免疫反应。有研究[26-27]发现,多种肿瘤细胞高表达 PD-L1,如黑色素瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、肾细胞癌等。而在肿瘤发生和病毒感染时,细胞 PD-L1 表达上调,与 T 细表面的 PD-1 作用,抑制 T 细胞的活化、增殖及对肿瘤的杀伤,使其功能发生紊乱[21-23]。

PD-1 分子主要存在于活化的 T 淋巴细胞表面,而 PD-L1 在肿瘤中高度选择性表达,因此 PD-1/PD-L1 抗体不仅可解除肿瘤细胞对免疫细胞的抑制,还可在肿瘤局部活化淋巴细胞并进而促进抗肿瘤记忆 T 淋巴细胞的产生,使得抗肿瘤效果长期持久,抗体的毒副作用也非常小。

在20世纪90年代早期,我国旅美学者陈列平提出了肿瘤微环境中存在免疫逃逸关键分子的假设,并集中力量鉴定这类关键分子[10];1992 年,陈列平第一次将 B7 共刺激分子引入肿瘤免疫领域,验证了共刺激分子在肿瘤免疫领域的巨大潜力,也更加坚定了肿瘤相关免疫逃逸分子存在的信念。1999 年至 2002 年,陈列平团队率先发现肿瘤微环境在肿瘤生长过程中抑制免疫反应,多种免疫细胞和肿瘤细胞过度表达一个免疫球蛋白样分子,将其命名为 B7-H1(现在又称 PD-L1),并证明该分子在肿瘤微环境中大量表达并可抑制淋巴细胞对肿瘤的杀伤[11]。2002 年,陈列平首次证明了 PD-L1 途径作为肿瘤免疫逃逸的可能机制[12]。他还提出了用抗体封闭 PD-1/PD-L1 的结合来增强免疫反应,并在动物模型中成功治疗肿瘤,这些发现为目前抗免疫逃逸的肿瘤治疗方法奠定了理论和实践基础。2005 年,陈列平发现抗体阻断 PD-L1 或者 PD-1 途径均可以提高抗肿瘤免疫反应[13-15]。2006 年,他在美国约翰霍普金斯医院组织了首个抗体治疗临床实验,掀开了肿瘤免疫治疗跨时代的新篇章。2012 年首次发表 PD-L1 肿瘤阳性率可以反映 anti-PD-1/PD-L1 抗体的临床效果,同时也完善了 PD-L1/PD-1 途径的肿瘤免疫调节机制[16]。从 2014 年开始,PD-1 抗体和 PD-L1 抗体得到 FDA 批准用于肿瘤临床治疗。

2 PD-1/PD-L1信号通路的作用机制与肿瘤免疫逃逸

正常情况下,机体能够通过多种免疫细胞(T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞和DC等)对正常细胞和肿瘤细胞进行识别并及时清除。然而,在多种恶性肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞能够通过多种免疫逃逸机制躲避机体免疫系统的杀伤,其中 PD-1/PD-L1 介导的免疫逃逸发挥至关重要的作用[28-30]。目前,研究人员所认同的肿瘤免疫逃避机制主要包括:(1)肿瘤细胞的漏逸;(2)抗原缺失;(3)肿瘤细胞表面 MHC Ⅰ 类分子表达低下;(4)肿瘤细胞导致的免疫抑制;(5)肿瘤细胞表面缺乏共刺激信号;(6)肿瘤细胞具有抗凋亡作用等[31]。

PD-1 及 PD-L1 作为一对共刺激信号,共同组成 PD-1/PD-L1 信号通路,抑制细胞增殖,对 T 细胞的活化及调控免疫应答起重要作用[32]。在正常机体中,细胞表面的 PD-L1 与淋巴细胞表面的 PD-1 结合后,可抑制淋巴细胞功能,诱导活化的淋巴细胞凋亡,PD-1/PD-L1 信号通路的激活可减少免疫反应对周围组织的损伤,避免发生自身免疫疾病[33-35]。另一方面,该通路的激活使肿瘤细胞表达的 PD-L1 与肿瘤浸润淋巴细胞表面的 PD-1 结合,降低肿瘤局部微环境 T 细胞的免疫效应,从而介导肿瘤免疫逃逸的发生,促进癌症的进展[36]。有研究表明[37-39],PD-L1 可选择性地在癌细胞表面进行高表达,通过与激活的 T 细胞表面 PD-1 特异性结合,活化 PD-1/PD-L1 下游通路,传递负性调节信号,进而导致激活 T 细胞的凋亡和免疫活性丧失。因此,PD-1/PD-L1 通路是存在于肿瘤微环境中介导免疫逃逸的关键分子[40-42]。有针对性地阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,可以解除肿瘤细胞对 T 淋巴细胞的抑制,加强免疫系统对外来肿瘤细胞的识别杀伤作用。以 PD-1/PD-L1 信号通路为靶点,研究针对 PD-1 或 PD-L1 的抑制剂,能够增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤[43];近年来,PD-1 和 PD-L1 抑制剂由于其良好的临床应用疗效,已经成为肿瘤免疫治疗领域的一大热点[44]。

3 PD-1作为靶分子的应用前景

PD-1/PD-L1 作为负性协同刺激信号,在机体免疫应答中扮演重要角色,在免疫耐受和免疫损伤方面发挥无可替代的作用[45-47]。PD-1/PD-L1 的相互作用,有效降低了 IFN-γ 和 TNF-α 的表达,在临床器官移植排斥、自身免疫病和过敏症等方面提供了一些新的思路[48]。

有证据表明,首先,可以通过增强 PD-1 抑制信号以降低机体免疫细胞的过度活化和增殖,减少淋巴细胞对自身组织的损伤和自身抗原的持续应

答[49-51]；其次，通过特异性阻断 PD-1/PD-L1 抑制信号，使机体中的效应细胞恢复其原来的生物学功能，促进肿瘤特异性 CD8+T 细胞的活化、增殖与细胞因子的分泌，增强淋巴细胞对肿瘤抗原的杀伤力，提高机体免疫力及时清除肿瘤细胞[52-54]。

目前，有研究发现[55]，成功的癌症免疫疗法不仅取决于肿瘤局部的响应，还与免疫治疗能否触发系统响应有关，包括淋巴结、骨髓和血液。研究人员发现[56]，在患者体内，成功的免疫疗法能够激活 CD4+ T 细胞，这类细胞可以长期识别肿瘤并协调全身免疫系统。同时，在长期接受抗 PD-1 药物治疗的黑色素瘤患者血液中，发现能够"记住"肿瘤的 CD4+ T 细胞激活的特征[57]。因此，临床上将抗 PD-L1 药物与系统性免疫疗法结合，能够更好地测量机体整体的免疫响应并成功消灭肿瘤。

因此，PD-1 有望成为肿瘤免疫治疗的有效靶分子，也为实体肿瘤的临床治疗提供一个新的策略。相信随着研究的不断深入，科学家们将彻底阐明 PD-1 在机体免疫调节和肿瘤免疫治疗的作用与机制。

4 PD-1/PD-L1 抗体在肿瘤免疫治疗中的应用

近年来，大量的证据表明，PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤免疫中起关键性作用，也为肿瘤免疫治疗提供了新的分子靶标[58]。那么，如果能够从根源上阻断 PD-1/PD-L1 信号通路的激活，就有可能增强抗肿瘤免疫治疗效应。所以，PD-1/PD-L1 抗体已经成为肿瘤免疫治疗研究中的热点研究方向[59]。

免疫检查点抑制剂治疗通过抑制免疫检查点活性，释放肿瘤微环境中的"免疫刹车"，重新激活 T 细胞对肿瘤的免疫应答效应，从而达到抗肿瘤的作用。目前，阻断 PD-1/PD-L1 通路的免疫检查点抑制剂主要分为两大类：一类是针对 PD-1 的单克隆抗体，包括 nivolumab（纳武单抗）和 pembrolizumab（派姆单抗）；另一类是针对 PD-L1 的单克隆抗体，包括 atezolizumab（阿替利组单抗）、avelumab（阿维鲁单抗）和 durvalumab（度伐鲁单抗）[60]。目前临床试验[61]结果表明，抗 PD-1/PD-L1 治疗具有显著的临床效果，能够阻止晚期转移性肿瘤的进程，一定程度提高患者的生存率。与其他治疗方法相比，抗 PD-1 /PD-L1 治疗效果持久、毒性耐受，并对多种类型的肿瘤有显著治疗效果[62-65]。目前，PD-1 或 PD-L1 单克隆抗体已经在多种实体瘤中显示出卓越的抗肿瘤疗效，在细胞黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、胰腺癌、胃癌、肠癌、食管癌、卵巢癌、子宫颈癌、膀胱癌、神经胶

质瘤等肿瘤组织中检测到 PD-L1 蛋白的表达，并且 PD-L1 的表达水平和患者的临床表现与预后密切相关[66-69]。截止 2016 年 12 月底，FDA 批准的肿瘤免疫治疗药物有 pembrolizumab、nivolumab 和 avelumab。Pembrolizumab，是一种选择性高亲和力 PD-1 抑制剂，设计用于结合 PD-1 并阻断 PD-1 与其配体之间的相互作用[70]。据研究[71-73]表明，pembrolizumab 有可控的安全性，在多种类型晚期实体瘤和血液系统恶性肿瘤中显示出很有前景的抗肿瘤活性。有多项研究[74-76]表明，在超过 40% 的胃癌患者中已经检测到 PD-L1 的表达。有关 pembrolizumab 治疗 PD-L1 阳性晚期胃癌患者疗效的研究结果[77]显示，53% 患者肿瘤退缩，22% 患者影像学部分缓解，缓解中位持续时间为 40 周。同时，pembrolizumab 毒性也优于标准二线化疗。目前看来，这项研究给晚期胃癌患者的治疗带来了新的希望，尤其是对那些客观上已经没有治愈希望的患者。

nivolumab 是一种 PD-1 抑制剂，作用靶点为 PD-1。nivolumab 与 PD-1 受体结合之后，可以阻断其与配体的结合，延长 T 细胞的存活时间，从而更好地抑制肿瘤生长[78]。有研究表明，nivolumab 在治疗转移性头颈部鳞状细胞癌（head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC）方面取得突破性进展，患者使用 nivolumab 治疗后存活率和生存期有明显提高[79]。有研究数据[80]显示，与对照组相比，nivolumab 治疗组死亡风险显着降低 30%，中位总生存期显着延长；nivolumab 治疗组存活率为 36%，对照组为 16.6%。目前，美国头颈肿瘤临床实践指南推荐作为含铂化疗期间或化疗后疾病进展的头颈鳞癌唯一单药疗法[81]。免疫治疗不仅能够延长患者的生存期，在改善患者生活质量和症状方面等也有着卓越的表现，PD-1 抑制剂免疫治疗还有多少潜力能够挖掘，期待未来更多的临床研究。

免疫检查点抑制剂除了 PD-1 抑制剂外，PD-L1 抑制剂是另一个研发的重点，临床治疗策略也从三线、二线逐渐进入一线治疗。avelumab 是一种研究型的人体抗 PD-L1 IgG1 单克隆抗体，通过抑制 PD-L1 的作用，激活 T 细胞和适应性免疫系统，诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用[82-85]。近期有关评估 avelumab 一线治疗肿瘤安全性和临床活性的 JAVELIN 研究[86-88]，正在进行多中心Ⅰ期临床试验，在多种不同实体瘤中评估 avelumab，该药选择性阻断 PD-1 和 PD-L1 的结合，但不涉及 PD-L2 信号通路。在 PD-1 抑制剂的基础上，PD-L1 抑制剂能否进一步扩展肿

瘤免疫治疗,能否为患者带来新的治疗希望,令人期待。

　　PD-1/PD-L1 免疫疗法是当前备受瞩目的新一类抗癌免疫疗法,旨在利用人体自身免疫系统抵御癌症,通过阻断 PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞死亡,具有治疗多种类型肿瘤的潜力,有望在临床上实质性地改善患者总生存期。国内外很多公司包括默沙东、百时美施贵宝、阿斯利康、罗氏等都在迅速进行各自相关 PD-1/PD-L1 的临床项目,开展单药疗法和组合疗法用于多种癌症的治疗,发掘该类药物的最大临床潜力。

5　结　语

　　PD-1/PD-L1 信号通路在肿瘤免疫治疗的研究中得到了广泛认可和重视,它们在肿瘤微环境中发挥重要的负性调控作用,其抗体也给肿瘤免疫治疗带来了新的方向。随着越来越多基础研究和临床试验的展开和深入,与 PD-1/PD-L1 信号通路相关的免疫治疗将会成为肿瘤治疗的重要组成部分。PD-L1/PD-1 通路的研究和发现表明,人体的免疫系统比以前想象的还要强大。在探究这些免疫逃逸机制中,可能还会有更多意想不到的发现。如果人们能正确地解读和研究,有可能更好地达到彻底治愈肿瘤的目标。但目前由于各种方案尚不成熟,为了进一步改善临床治疗效果,免疫治疗需要结合其他疗法,以减少由肿瘤形成的免疫抑制。

[参 考 文 献]

[1] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The three Es of cancer immunoediting[J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22:329-360. DOI: 10. 1146/annurev.immunol.22.012703.104803.

[2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac. 21338.

[3] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10. 1038/nrc3239.

[4] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, aintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. Exp Med, 2009, 206(13):3015-3029. DOI: 10.1084/ jem.20090847.

[5] SPRANGER S, SPAAPEN R M, ZHA Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(200):200ra216. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504.

[6] SFANOS K S, BRUNO T C, MEEKER A K, et al. Human prostate-infiltrating CD8$^+$ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1[J]. Pros-

tate, 2009, 69(15):1694-1703. DOI:10.1002/pros. 21020.

[7] MU C Y, HUANG J A, 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. DOI:10.1007/ s12032 -010-9515-2.

[8] SUGITA G, FUJIMORI M, IKEDA K. Immuno-histological and cytological examinations on distribution of newly reported co-stimulatory molecules in germinal center of human tonsils (in Japanese) [J]. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2005, 108(1): 31-37. PMID: 15712495.

[9] BELAI E B, OLIVEIRA C E, GASPAROTO T H, et al. PD-1 blockage delays murine squamous cell carcinoma development[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2):424-431. DOI:10.1093/ carcin/bgt305.

[10] WU K, KRYCZEK I, CHEN L, et al. Kupffer cell suppression of CD8$^+$ T cells in human hepatocellular carcinoma is mediated by B7-H1/programmed death-1 interactions[J]. Cancer Res, 2009, 69(20): 8067–8075. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-0901.

[11] DONG H, ZHU G, CHEN L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion [J]. Nat Med, 1999, 5(12):1365-1369. DOI:10.1038/70932.

[12] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion[J]. Nat Med, 2002, 8(8):793-800. DOI:10.1038/nm730.

[13] CHEN L.Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4 (5): 336-347. DOI:10.1038/nri1349.

[14] 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. PMID:15705911.

[15] MELERO I, HERVAS-STUBBS S, GLENNIE M, et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(2):95-106. DOI:10.1038/nrc2051.

[16] CHEN L, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9):3384-3391. DOI: 10.1172/JCI80011.

[17] MENG X, HUANG Z, TENG F, et al. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(10):868-876. DOI:10.1016/j.ctrv.2015. 11.001.

[18] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027):1540-1550. DOI:10.1016/s0140-6736(15)01281-7.

[19] CREELAN B C. Update on immune checkpoint inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Control, 2014, 21(1):80-89. PMID:24357746.

[20] REMON J, CHAPUT N, PLANCHARD D. Predictive biomarkers for programmed death-1/programmed death ligand immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2016, 28(2):122-129. DOI:10.1097/cco.0000000000000263.

[21] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion [J]. Nat Med, 2002, 8(8):793-800. DOI: 10.1038/

nm730.

[22] MCLAUGHLIN J, HAN G, SCHALPER K A, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(1):46-54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.3638.

[23] DAI S, JIA R, ZHANG X, et al. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases [J]. Cell Immunol, 2014, 290(1):72-79. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.05.006.

[24] ACHLEITNER A, CLARK M E, BIENZLE D. T-regulatory cells infected with feline immunodeficiency virus up-regulate programmed death-1(PD-1)[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2011, 143(3/4):307-313. DOI: 10.1016/j.vetimm.2011.06.009.

[25] TAUBE J M, ANDERS R A,YOUNG G D, 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(127):127ra37. DOI:10.1126/scitranslmed. 3003689.

[26] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607. 090331.

[27] NISHIMURA H, OKAZAKI T, TANAKA Y, et al. Auto immune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice[J]. Science, 2001, 291(5502):319-322. DOI:10.1126/science.291. 5502. 319.

[28] ZHANG J, BRAUN M Y. PD-1 deletion restores susceptibility to experimental autoimmune encephalom yelitis in miR-155-deficient mice[J]. Int Immunol, 2014, 26(7):407-415. DOI:10. 1093/intimm/dxu043.

[29] LI R, LEE J, KIM M S, et al. PD-L1 driven tolerance protects neurogenin3-induced islet neogenesis to reverse established type 1 diabetes in NOD mice[J]. Diabetes, 2015, 64(2): 529-540. DOI: 10.2337/db13-1737.

[30] CHIKUMA S, TERAWAKI S, HAYASHI T, et al. PD-1-mediated suppression of IL-2 production induces CD8$^+$T cell anergy in vivo [J]. J Immunol, 2009, 182(11):6682-6689. DOI: 10.4049/jimmunol.0900080.

[31] BISHOP K D, HARRIS J E, MORDES J P, et al. Depletion of the programmed death-1 receptor completely reverses established clonal anergy in CD4(+) T lymphocytes via an interleukin-2-dependent mechanism[J]. Cell Immunol, 2009, 256(1-2):86-91. DOI:10.1016/j.cellimm.2009.01.008.

[32] WANG S, BAJORATH J, FLIES D B, 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. DOI:10.1084/jem.20021752.

[33] ELHAG O A, HU X J, 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. DOI:10.7314/apjcp.2012.13.8.4031.

[34] SONG M Y, PARK S H, NAM H J, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8(+) T-cell responses by soluble PD-1[J]. J Immunother, 2011, 34(3):297-306. DOI: 10.1097/CJI.

0b013e318210ed0e.

[35] FRIGOLA X, INMAN B A, LOHSE C M, 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0250.

[36] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454. DOI:10.1056/NEJMoa1200690.

[37] TOPALIAN S L, SZNOL M, MCDERMOTT D F, 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. DOI:10.1200/jco.2013.53.0105.

[38] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. N Engl J Med, 2015, 372(4):320-330. DOI:10.1056/NEJMoa1412082.

[39] WEBER J S, D'ANGELO S P, MINOR D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4):375-384. DOI:10.1016/s1470-2045(15) 70076-8.

[40] MOTZER R J, RINI B I, 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703.

[41] ANSELL S M, LESOKHIN A M, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.

[42] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1305133.

[43] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26):2521-2532. DOI:10.1056/NEJMoa1503093.

[44] TAUBE J M, KLEIN A, BRAHMER J R, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(19):5064-5074. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3271.

[45] LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells[J]. Science, 2000, 290:92-97. DOI: 10.1126/science.290.5489.92.

[46] LIANG S C, LATCHMAN Y E, BUHLMANN J E, et al. Regulation of PD-1, PD-L1, and PD-L2 expression during normal and autoimmune responses[J]. Eur J Immunol, 2003, 33:(10)2706-2716. DOI: 10.1002/eji.200324228.

[47] ANSARI M J, SALAMA A D, CHITNIS T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice[J]. J. Exp. Med, 2003, 198(1): 63-69. DOI:10.1084/jem.20022125.

[48] POWLES T, EDER J P, FINE G D, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer

[J]. Nature, 2014, 515(7528):558-562. DOI:10.1038/ nature13904.

[49] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 block-ade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(4):311- 319. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1411087.

[50] SHARMA, P.ALLISON J P. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential[J]. Cell, 2015,161(2):205-214. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.030.

[51] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its li-gands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26: 677-704. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607. 090331.

[52] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4):252- 264. DOI: 10.1038/nrc3239.

[53] HOOS A, PARMIANI G, HEGE K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics[J]. J Immunoth-er, 2007, 30(1):1-15. DOI:10.1097/01.cji.0000211341.88835.ae.

[54] HOOS A, IBRAHIM R, KORMAN A, et al. Development of ipilim-umab: contribution to a new paradigm for cancer immunotherapy [J]. Semin Oncol, 2010, 37(5): 533- 546. DOI:10.1053/j.seminon-col.2010.09.015.

[55] KLEFFEL S, POSCH C, BARTHEL S R, et al. Melanoma cell-in-trinsic PD- 1 receptor functions promote tumor growth[J]. Cell, 2015, 162(6):1242-1256. DOI:10.1016/j.cell.2015.08. 052.

[56] SPITZER M H, CARMI Y , RETICKER-FLYNN N E , et al. Sys-temic immunity is required for effective cancer immunotherapy[J]. Cell, 2017, 168(3): 487-502. DOI:10.1016/j.cell.2016.12. 022.

[57] PARK J J, OMIYA R, MATSUMURA Y, et al. B7-H1/CD80 interac-tion is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance[J]. Blood, 2010, 116(8): 1291- 1298. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265975.

[58] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Safety and tumor respons-es with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):134-144. DOI:10.1056/NEJMoa1 305133.

[59] BANG Y J, Van CUTSEM E, FEYEREISLOVA A, et al. Trastuzum-ab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesopha-geal junction cancer (ToGA): a phase 3, open- label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9742): 687- 697. DOI: 10. 1016/s0140-6736(10)61121-x.

[60] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer inci-dence and mortality worldwide: sources, methods and major pat-terns in GLOBOCAN 2012[J/OL]. Int J Cancer, 2015, 136(5): e359-386. [2017- 05- 20]. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc. 29210/abstract;isessionid=D46DB291E5A612E527E6A40E7D1E2 DCE.f03t03. DOI:10.1002/ijc.2921.

[61] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2012,12(4):252- 264. DOI: 10.1038/nrc3239.

[62] GAJEWSKI T F, SCHREIBER H, FU Y X. Innate and adaptive im-mune cells in the tumor microenvironment[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10):1014-1022. DOI:10.1038/ni.2703.

[63] CURIEL T J, WEI S, DONG H, et al. Blockade of B7-H1 improves myeloid dendritic cell- mediated antitumor immunity[J]. Nat Med, 2003, 9(5):562-567. DOI:10.1038/nm863.

[64] CUI T X, KRYCZEK I, ZHAO L, et al. Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2 [J]. Immunity, 2013, 39(3): 611-621. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.025.

[65] ZHANG L, CONEJO-GARCIA J R, KATSAROS D, et al. Intratu-moral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(3):203- 213. DOI:10.1056/ NEJ-Moa020177.

[66] ZHAO E, MAJ T, KRYCZEK I, et al. Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction[J]. Nat Immunol, 2016, 17(1): 95- 103. DOI:10.1038/ni. 3313.

[67] ZOU W, CHEN L. Inhibitory B7- family molecules in the tumour microenvironment[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(6):467-477. DOI: 10.1038/nri2326.

[68] CHEN L, HAN X. Anti- PD- 1/PD- L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9):3384 -3391. DOI: 10.1172/JCI80011.

[69] WONG R M, SCOTLAND R R, LAU R L, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of hu-man melanoma antigen- specific CTLs[J]. Int Immunol, 2007, 19 (10): 1223-1234. DOI: 10.1093/intimm/dxm091.

[70] WU K, KRYCZEK I, CHEN L, et al. Kupffer cell suppression of CD8[+] T cells in human hepatocellular carcinoma is mediated by B7-H1/programmed death- 1 interactions[J]. Cancer Res, 2009, 69(20): 8067-8075. DOI: 10.1158/0008-5472.can-09-0901.

[71] FOURCADE J, SUN Z, BENALLAOUA M, et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specif-ic CD8[+] T cell dysfunction in melanoma patients[J]. J Exp Med, 2010, 207(10):2175-2186. DOI: 10.1084/jem.20100637.

[72] PERROT I, BLANCHARD D, FREYMOND N, et al. Dendritic cells infiltrating human non- small cell lung cancer are blocked at immature stage[J]. J Immunol, 2007, 178(5):2763- 2769. DOI: 10. 4049/jimmunol.178.5.2763.

[73] KUANG D M, ZHAO Q, PENG C, et al. Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune priv-ilege and disease progression through PD-L1[J]. J Exp Med, 2009, 206(6):1327-1337. DOI: 10.1084/jem.20082173.

[74] NAZARETH M R, BRODERICK L, SIMPSON- ABELSON M R, et al. Characterization of human lung tumor- associated fibroblasts and their ability to modulate the activation of tumor- associated T cells[J]. J Immunol, 2007, 178(9):5552- 5562. DOI:10.4049/jimmu-nol.178.9. 5552.

[75] PATNAIK A, KANG SP, RASCO D, et al. Phase I study of pembro-lizumab (MK- 3475; anti- PD- 1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4286-4293. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-2607.

[76] SUL J, BLUMENTHAL G M, JIANG X, et al. FDA approval sum-mary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic

non- small cell lung cancer whose tumors express programmed death- ligand 1[J]. The Oncologist, 2016, 21(5): 643- 650. DOI: 10.1634/ theoncologist.2015-0498.

[77] DAS S, SUAREZ G, BESWICK E J, et al. Expression of B7-H1 on gastric epithelial cells: its potential role in regulating T cells during helicobacter pylori infection[J]. J Immunol, 2006, 176(5): 3000-3009. DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.3000.

[78] WU C, ZHU Y, JIANG J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical signifi cance[J]. Acta Histochem, 2006, 108(1):19- 24. DOI:10.1016/j.acthis.2006.01.003.

[79] HOU J, YU Z, XIANG R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3$^+$ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(3): 284-291. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.03.005.

[80] GENG Y, WANG H, LU C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3$^+$ Tregs in gastric cancer and its clinical significance[J]. Int J Clin Oncol, 2015, 20(2): 273- 281. DOI: 10.1007/s10147-014-0701-7.

[82] DOLLED-FILLHART M, LOCKE D, MURPHY T, et al. Development of a prototype immunohistochemistry assay to measure programmed death ligand-1 expression in tumor tissue[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(11):1259-1266. DOI:10.5858/arpa.2015-0544-OA.

[83] CHEN D S, IRVING B A, HODI F S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy inhibiting programmed death- ligand 1 and programmed death-1[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(24):6580-6587. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-1362.

[84] BORGHAEI H, PAZ- ARES L, HORN L, et al. Nivolumab vs. docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(17):1627- 1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.

[85] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non- small- cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028. DOI:10.1056/NEJMoa1501824.

[86] BUTTE M J, KEIR M E, PHAMDUY T B, et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses[J]. Immunity, 2007, 27(1): 111-122. DOI:10.1016/j.immuni.2007.05.016.

[87] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, 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(10030):1837-1846. DOI:10.1016/S0140 - 6736(16)00587-0.

[88] TAUBE J M, ANDERS R A, YOUNG G D, et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape[J/OL]. Sci Transl Med, 2012, 4(127):127ra137[2017- 05- 20]. http://stm. sciencemag.org/content/4/127/127ra37.long. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689.

·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,^{99m}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}Ag^m,^{110}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:$_{82}$Pb,$_{26}$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)