

## PD-1/PD-L1 抑制剂治疗急性髓细胞性白血病的研究进展

### Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia

徐凡 综述;蔡真 审阅(浙江大学医学院附属第一医院 血液科骨髓移植中心,浙江 杭州 310006)

**[摘要]** 对急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的治疗,在过去的40年除了传统的化疗和异基因造血干细胞移植外尚未有很大的进展。而近些年来,随着分子生物学、免疫学等学科不断发展,免疫检查点抑制剂、过继性免疫效应细胞治疗、肿瘤疫苗等免疫疗法在治疗AML上初现锋芒。程序性死亡受体(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体(programmed death-1 ligands, PD-L1)抑制剂是一种免疫检查点抑制剂,是目前最受瞩目的研究热点之一,其在治疗AML方面也取得了一些令人鼓舞的进展。本文综述了PD-1/PD-L1抑制剂治疗AML的机制,其单药应用以及与其他化疗药物或免疫疗法联合应用的研究进展,并分析了这些治疗方法存在的问题。

**[关键词]** 急性髓细胞性白血病;PD-1/PD-L1抑制剂;免疫疗法;免疫检查点

**[中图分类号]** R730.51; R733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0634-06

急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人最常见的急性白血病,占70%左右,其发病率随着年龄的增加而升高<sup>[1]</sup>。传统的AML化疗方案(包含阿糖胞苷和蒽环类药物的大剂量化疗)尽管缓解率相对较高,但复发的风险也较高,主要原因在于耐药性<sup>[2]</sup>。目前有效的治疗方法是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplant, aHSCT),但aHSCT后仍可能会复发,且易引起移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),后果严重<sup>[3]</sup>。因此,研究更高效、副作用更少的治疗方法具有重要的临床意义,近年来免疫疗法在治疗血液系统恶性肿瘤方面取得了显著进展<sup>[3]</sup>。免疫疗法包括免疫检查点抑制剂、过继性免疫效应细胞治疗、肿瘤疫苗等,其中程序性死亡受体(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡配体(programmed death-1 ligands, PD-L1)抑制剂是一组免疫检查点抑制剂,靶向于免疫细胞上的免疫抑制分子PD-1及其配体PD-L1,从而提高机体的抗肿瘤免疫反应,是近几年来肿瘤治疗领域的研究热点。本文就PD-1/PD-L1抑制剂在治疗AML中的最新研究进展作一综述。

#### 1 PD-1/PD-L1抑制剂治疗AML的机制

##### 1.1 PD-1/PD-L1信号通路

特异性免疫应答中,效应T细胞的激活需要双信号共同作用,第I信号由T细胞受体复合物与MHC相互识别产生;第II信号是共刺激信号,决定了经抗原刺激的T细胞是转变成具有杀伤力的效应细胞还

是无反应细胞<sup>[4]</sup>。PD-1就是共刺激信号家族中的一员,与配体结合后发挥免疫抑制性作用,主要表达于活化的T细胞、B细胞、NK细胞和胸腺细胞等<sup>[5]</sup>;PD-L1是PD-1的主要配体,其表达非常广泛,包括肿瘤细胞、免疫细胞、上皮细胞等<sup>[6-7]</sup>。在肿瘤中,PD-1和PD-L1之间的相互作用能够阻止肿瘤微环境中T细胞的活化而导致免疫抑制,从而减弱抗肿瘤效应。PD-1/PD-L1抑制剂是目前治疗肿瘤最具前景和希望的方法,已有大量研究证实了该组抑制剂在15种以上的肿瘤中有疗效,包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌和霍奇金淋巴瘤等<sup>[8]</sup>。

##### 1.2 PD-1/PD-L1在AML中的表达

有实验<sup>[9]</sup>表明,在AML进展期的小鼠模型中,其体内的CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)上PD-1的表达有所增加。美国癌症研究协会<sup>[10]</sup>曾在2015年对初发(未经治疗)和复发性AML患者采取了骨髓、外周血样本测定各亚型T细胞上共刺激受体和白血病细胞上相应配体的表达情况,结果显示,初发和复发性AML患者骨髓中的CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>效应T细胞以及CD4<sup>+</sup>Treg上,PD-1均过度表达,且后者表达更显著。对于PD-L1,有实验发现,用小鼠白血病细胞C1498在小鼠体内

**[作者简介]** 徐凡(1994-),女,本科,主要从事血液系统恶性肿瘤基础和临床的研究, E-mail:3130101927@zju.edu.cn

**[通信作者]** 蔡真(CAI Zhen, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事骨髓移植的研究, E-mail:caiz@zju.edu.cn

建成AML模型后,该细胞表面的PD-L1表达显著上调<sup>[10]</sup>。在AML患者中,无论是处于缓解期还是进展期,其白血病细胞和肿瘤微环境中的抗原提呈细胞上均有PD-L1的表达,且与初发AML相比,复发性AML表达更显著<sup>[11-12]</sup>。更有研究<sup>[13]</sup>认为,PD-L1表达越显著的AML患者,预后更差。

### 1.3 PD-1/PD-L1通路在AML中的作用机制

在实体肿瘤中,PD-1/PD-L1通路介导的效应T细胞抑制性免疫效应的主要机制在于PD-1受体募集并激活细胞内磷酸酶如SHP-2,抑制T细胞受体(T cell receptor, TCR)信号,导致效应T细胞处于功能失活状态,抑制了其分泌细胞因子和裂解靶细胞的效应<sup>[14]</sup>。对于AML,PD-1/PD-L1通路也同样导致了抗肿瘤效应T细胞的功能缺陷,表现为IL-2、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的产生减少<sup>[15]</sup>。同时,PD-1与PD-L1结合后会直接诱导T细胞凋亡<sup>[16]</sup>,减少CTLs的数量。ZHANG等<sup>[9]</sup>利用小鼠白血病细胞系C1498建成了PD-1敲除(PD-1<sup>-/-</sup>)和野生型的AML小鼠模型,发现PD-1<sup>-/-</sup>AML小鼠体内肿瘤特异性CTLs的数量显著增加、功能增强,小鼠体内肿瘤负荷减少、生存期延长。此外,肿瘤微环境中的Treg数目增加也会导致抗肿瘤效应的减弱。ZHOU等<sup>[17]</sup>在AML小鼠模型中发现,疾病进展会使肿瘤微环境中Treg的数量和CTLs上PD-1的表达同时增加,且经过继性免疫效应细胞治疗的AML仍不能得到有效缓解或缓解后复发,其原因是过继的CTLs被Treg大量抑制,而对这些小鼠予去除Treg(利用IL-2-白喉毒素融合蛋白可选择性地杀伤Treg)和PD-L1抑制剂联合治疗后,肿瘤微环境中CTLs的增殖和产生IFN- $\gamma$ 的能力显著提升。其他潜在的机制包括借助保护肿瘤细胞的分子屏障以防细胞裂解。BERTHON等<sup>[18]</sup>研究显示,TLR2、TLR4配体或IFN- $\gamma$ 可诱导AML细胞PD-L1表达,从而保护其免受CTLs介导的细胞裂解。这表明,AML细胞暴露于病原体并产生免疫应答时可以逃避CTLs的杀伤效应。

## 2 PD-1/PD-L1抑制剂靶向治疗AML

目前,常见的PD-1抑制剂包括nivolumab(opdivo)、pembrolizumab(MK-3475/Keytruda)、pidilizumab(CT-011)等;PD-L1抑制剂包括avelumab、atezolizumab(MPDL3280A)、durvalumab(MEDI4736)等。这些PD-1/PD-L1抑制剂治疗AML的有效性已经在体外、动物体内试验中得到了较为广泛的证实,而大部分临床试验仍处于初期,以下具体阐述了PD-1/PD-L1抑制剂单药应用或与其他药物联合应用的研究进展。

### 2.1 单药治疗应用

CT-011是人源化抗PD-1的IgG1单克隆抗体。BERGER等<sup>[19]</sup>对CT-011进行的I期临床试验数据显示其在AML、CLL、MM以及淋巴瘤患者中的安全性和耐受性良好,AML患者整体(共8例)在该研究的21d中外周血原始细胞平均百分比的变化虽然没有统计学意义,但其中1例AML患者的外周血原始细胞数量从50%降低到5%,这可能也提示了PD-1抑制剂的抗肿瘤效应,由于样本量较少、研究时间较短,该效应仍需进一步试验验证。

此外,还有多项关于PD-1/PD-L1抑制剂在AML患者中应用的I期或II期临床试验正在进行中,大多尚未公布试验结果。

### 2.2 联合用药治疗

**2.2.1 与化疗药物联用** 一些的传统细胞毒化疗药物治疗可以通过在肿瘤部位释放肿瘤抗原造成肿瘤细胞“免疫原性凋亡”,并使抗原提呈细胞更高效地提呈肿瘤抗原,激活更多免疫细胞,这不仅可以减灭肿瘤细胞,还可以增强免疫检查点抑制剂的作用<sup>[20-22]</sup>。另外,由于许多化疗药物会同时影响淋巴细胞和肿瘤细胞,所以想要通过联合应用获益,就需要对抗化疗药物对机体的免疫抑制,故理论上最好是选择可豁免T细胞功能的细胞毒药物,但是目前尚无公布的临床数据来支持这一论点<sup>[23]</sup>。

GARCIA-MANERO等<sup>[24]</sup>则证实,去甲基化药物,如5-氮杂胞苷,会导致AML患者PD-1、PD-L1基因表达的上调。此外,对去甲基化药物已经产生抗性的AML患者更显著地表达PD-1基因,这表明PD-1的上调可能促进对去甲基化药物的抗性。以上结果提示,去甲基化药物联合PD-1抑制剂应用可以改善AML患者对去甲基化药物的反应性。近期,一项nivolumab联合5-氮杂胞苷治疗复发性AML的研究获得了令人鼓舞的结果<sup>[25]</sup>,对53例复发性AML患者进行联合治疗后,21%获得完全缓解(CR)或伴随不完全骨髓恢复的完全缓解(CRi),26%骨髓中原始细胞减少50%,40%患者疾病稳定或进展,获得CR/CRi和血液学改善的患者未出现复发,所有接受试验的患者中位生存期为9.3个月,优于既往以5-氮杂胞苷为主的挽救治疗方案。

PD-1/PD-L1抑制剂还可与其他化疗药物联用,但大多还处于早期临床试验阶段,如伊达比星和nivolumab在AML患者联用的临床试验(NCT02464657),目前尚未有成熟的结果发表。

**2.2.2 与其他免疫检查点阻断剂联用** 正常情况下,机体通过免疫检查点来防止自身免疫的发生,检查点分子不仅包括PD-1,还有细胞毒性T细胞抗原-4

(cytotoxic T-cell antigen-4, CTLA-4)、T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3)等<sup>[26]</sup>。故可以推测,仅阻断PD-1/PD-L1通路不一定有效,肿瘤细胞可能通过CTLA-4等其他通路逃避机体抗肿瘤免疫反应。一些肿瘤患者对免疫检查点抑制剂产生抗性,其机制尚不清楚,但有动物实验数据表明,肿瘤细胞能下调相应受体和诱导其他检查点抑制性分子表达逃避免疫监视<sup>[27-28]</sup>。这些数据为抑制多个平行作用的免疫检查点治疗血液系统恶性肿瘤的临床试验奠定了理论基础,例如联合应用抗CTLA-4与抗PD1/PD-L1抗体。

关于AML,目前免疫检查点抑制剂联用的临床试验多数是针对aHSCT后又复发的患者。KONG等<sup>[15]</sup>对接受aHSCT的AML患者外周血T细胞进行了表型和功能研究,发现PD-1高表达、TIM-3阳性的T细胞与移植后白血病复发密切相关。复发患者的PD-1<sup>hi</sup>TIM-3<sup>+</sup>T细胞会有功能缺陷,表现为IL-2、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的产生减少,且该细胞的出现和增殖多发生在临床诊断复发之前,提示其预测复发价值。在AML小鼠模型中,衰竭的CD8<sup>+</sup>T细胞上PD-1和TIM-3的共表达也得到了证实,并且协同阻断PD-1和TIM-3通路延长了AML小鼠不伴复发的生存期<sup>[29]</sup>。由此可推测,对AML患者尤其是aHSCT后复发的AML患者联合应用PD-1抑制剂和TIM-3抑制剂可有效缓解疾病,减少复发。此外,一项关于AML患者aHSCT后联合应用Nivolumab和Ipilimumab(CTLA-4抑制剂)的临床试验也正在进行中(NCT02846376)。

**2.2.3 与过继性免疫细胞治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)联用** ACT是向患者输注在体外进行扩增和功能处理过的免疫细胞,从而直接杀伤或激发机体的免疫应答杀伤肿瘤细胞,分为非特异性免疫治疗和特异性免疫治疗。前者包括细胞因子介导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)疗法等;后者包括TCR基因治疗等。

然而,针对血液系统疾病的CTL过继治疗的结果令人失望,因为体内过继的T细胞持久性差且其免疫效应在肿瘤微环境中被大量抑制<sup>[30]</sup>。由此推测,这种过继细胞的免疫效应被抑制很可能与其免疫检查点抑制分子的表达上调有关,因此联合应用PD-1/PD-L1抑制剂可能会大大增强疗效。在给ACT后的AML小鼠应用抗PD-L1单抗后,小鼠体内瘤负荷减少、生存期延长。另外, SU等<sup>[31]</sup>将AML患者的CIK与骨髓样本混合培养,发现没有免疫检查点抑制剂的阻断,白血病细胞对CIK介导的细胞毒性反应有一定敏感性,而阻断PD-1或其他免疫检查点抑制性分

子后,即使是对那些基线细胞毒性反应差的白血病细胞,CIK的杀伤力也显著增加。以上研究均为开展ACT与PD-1/PD-L1抑制剂在AML患者身上联用的临床试验提供了依据。

**2.2.4 与溶瘤病毒(oncolytic virus)联用** 溶瘤病毒疗法是利用病毒特异性地在肿瘤细胞内复制使其溶解、死亡,同时,释放出的肿瘤抗原还可以刺激机体产生特异性免疫来进一步增强抗癌效应<sup>[32]</sup>。目前的研究表明,PD-1/PD-L1抑制剂等免疫检查点阻断剂仅对部分肿瘤患者具有较好的疗效,主要原因是这类药物依赖于患者肿瘤微环境中T细胞的数量,如果数量很少,免疫检查点阻断剂就失去了作用靶点。而溶瘤病毒恰恰能够利用其对肿瘤细胞的感染、溶解以及释放肿瘤抗原诱导大量的免疫细胞浸润的特性来弥补这一缺陷,使得免疫检查点阻断剂能够发挥其应有的功能<sup>[33]</sup>。T-VEC溶瘤病毒和CTLA-4抗体联合治疗晚期恶性黑色素瘤患者的I期临床试验结果表明,联合治疗能大大提高肿瘤治疗客观应答率(58.0% vs 26.4%)<sup>[34]</sup>。

关于PD-1/PD-L1抑制剂与溶瘤病毒联合用于AML患者尚且没有充足的临床试验结果公布,但SHEN等<sup>[35]</sup>在动物实验中证实,编码了干扰素 $\beta$ (IFN $\beta$ )和碘化钠同向转运体(NIS)的溶瘤性水泡性口炎病毒(VSV),即VSV-IFN $\beta$ -NIS,与PD-L1抑制剂联合应用可使体内VSV特异性和肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞增多,增强抗癌免疫反应,减少肿瘤细胞负荷,延长AML小鼠的生存期。该实验为PD-1/PD-L1抑制剂与溶瘤病毒联合应用于治疗AML提供了临床试验的依据。

**2.2.5 与肿瘤疫苗(DC/AML疫苗)联用** DC是参与启动T、B、NK细胞等相关免疫反应的专职抗原提呈细胞,因此其在抗肿瘤免疫应答中起重要的启动作用。DC疫苗是近二十余年发展起来的新型肿瘤疫苗,该疫苗包含DC及其提呈的特异性肿瘤抗原,其作用的主要机制是肿瘤患者通过DC疫苗,诱导机体特异性免疫系统加强识别并清除肿瘤细胞<sup>[36]</sup>。关于DC疫苗在AML患者中的应用已有一些临床试验的数据。陈虎等<sup>[37]</sup>对13例自体干细胞移植后的AML患者接种自体AML-DC,结果显示5年生存率DC组显著优于非DC组(75.52% vs 45.71%),表明AML患者在自体干细胞移植后应用DC免疫治疗可提高长期生存率。另一项针对17例诱导化疗后首次获得完全缓解的AML患者的研究<sup>[38]</sup>表明,用自体AML-DC全融合细胞疫苗诱导出了白血病特异性CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞,并且,在中位随访57个月后,71%的患者未出现复发。此项令人鼓舞的试验

结果将使这个 AML-DC 全细胞融合疫苗在不久的将来进行 III 期临床试验。

从上述试验结果来看, 尽管 AML 患者接种了 DC 疫苗以后的免疫应答率较为可观, 但最终肿瘤细胞逃避免疫监视和疾病的复发可能还是会发生在绝大多数的应答者身上, 免疫检查点的激活则是产生该免疫抑制十分关键的机制<sup>[9]</sup>。因此, DC 疫苗与 PD-1/PD-L1 抑制剂等免疫检查点阻断剂的联合应用理论上应具有促进机体抗肿瘤效应的的作用。目前已有一项在经化疗诱导缓解后的 AML 患者身上联合应用 PD-1 抑制剂(CT-011)和 AML-DC 融合细胞疫苗的临床试验(NCT01096602)正在进行中。

### 3 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 AML 中的一些问题

#### 3.1 不良反应

因为应用 PD-1/PD-L1 抑制剂后机体的免疫系统发生了较大的改变, 其中免疫系统的不平衡, 如免疫反应亢进等, 会造成一系列的免疫异常毒性反应, 称为免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, IRAEs)。这些不良事件几乎涵盖了所有系统, 包括皮肤黏膜异常、胃肠反应、内分泌系统异常等<sup>[39]</sup>。总的来说, PD-1/PD-L1 抑制剂应用后 IRAEs 的发生率较高, 可达 70%<sup>[40]</sup>, 其中以胃肠道反应最常见, 这些不良反应一般发生在开始使用的 3~6 个月, 但大多并不严重, 可通过足够剂量的类固醇激素治疗或相应内分泌腺激素替代治疗得到很好地控制<sup>[41]</sup>。这要求在给予患者 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗时密切关注使用剂量和患者的不良反应并及时对症处理。

#### 3.2 耐药

尽管 PD-1/PD-L1 抑制剂作用相对持久, 但与化疗或癌基因靶向治疗相比, 其临床疗效会因患者的耐药而大大减弱, 包括原发性耐药和获得性耐药<sup>[42]</sup>。即使是在对免疫治疗最敏感的黑素瘤中, 也有多达 60% 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的患者表现出原发性耐药<sup>[7]</sup>。更加严峻地是, 大多数有初始反应的患者最终也会发展成获得性耐药, 从而导致疾病进展或复发。目前对 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药机制的研究较少, 研究<sup>[42]</sup>显示, 其原发性耐药的产生机制包括肿瘤微环境内免疫调节因子的影响、PD-L1 表达的缺乏和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的严重衰竭、先天性抗 PD-1 抗性转录组学特征 (innate anti-PD-1 resistance, IPRES) 和癌细胞自主诱导的增加等; 获得性耐药的产生机制则包括 JAK 和  $\beta$ -2-微球蛋白的突变以及衰竭型 T 细胞表观遗传的稳定性等。此外, 由于机体除 PD-1 可表达多种免疫检查点分子, 如 CLTA-4、LAG-3 和 TIM-3 等, 因此, 阻断 PD-1/PD-L1 通路可能会导致肿瘤细胞上

调其他免疫检查点相关分子的表达, 从而通过其他免疫抑制信号通路逃避机体抗肿瘤免疫反应。但对耐药最可能的有效方法就是通过与其他药物或治疗方法联合应用, 如多种免疫检查点抑制剂的联合应用, 减少肿瘤细胞通过其他通路逃避免疫监视、抑制免疫反应; 与溶瘤病毒联用, 增强肿瘤特异性抗原的提呈, 提升机体对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性等。

### 4 结 语

免疫检查点抑制剂是肿瘤免疫疗法中备受瞩目的研究热点, PD-1/PD-L1 抑制剂则是其中最具代表性的方向。随着对 PD-1/PD-L1 通路在 AML 中作用机制的不断深入, PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗 AML 中的应用已经渗入各个方面, 虽然其疗效在体外、动物体内实验中得到了令人鼓舞的结果, 但目前大多的临床试验还处于早期阶段, 且尚未有充足的数据公布。尽管如此, 现有的试验结果仍然展现出了 PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗 AML 上的希望, 尤其是在与其他化疗药物以及与 ACT、肿瘤疫苗、溶瘤病毒等免疫疗法联合应用方面的价值。当然, 正因为这一研究尚处于早期阶段, 且 PD-1/PD-L1 抑制剂在治疗肿瘤方面存在着 IRAEs 和耐药等问题, 今后仍需应对与克服颇多难题的挑战, 以使其成为战胜 AML 的有利武器。

### [参 考 文 献]

- [1] 朱世为, 廖东, 刘陶文, 等. 成人急性髓系白血病的治疗现状[J]. 实用肿瘤杂志, 2013, 28(4): 347-350. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2013.04.002.
- [2] HORTON S J, HUNTLY B J. Recent advances in acute myeloid leukemia stem cell biology[J]. Haematologica, 2012, 97(7): 966-974. DOI: 10.3324/haematol.2011.054734.
- [3] NAGLER E, XAVIER M F, FREY N. Updates in immunotherapy for acute myeloid leukemia[J]. Transl Cancer Res, 2017, 6(1): 86-92. DOI: 10.21037/tcr.2017.02.14.
- [4] 叶因涛, 王晨, 孙蓓. PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(24): 1178-1182. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.24.803.
- [5] ZHANG Y, HUANG S, GONG D, et al. Programmed death-1 upregulation is correlated with dysfunction of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in human non-small cell lung cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2010, 7(5): 389-395. DOI: 10.1038/cmi.2010.28.
- [6] SHARMA P, ALLISON J. 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.
- [7] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328-324. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
- [8] SHARMA P, ALLISON J. The future of immune checkpoint therapy[J].

- Science, 2015, 348 (6230): 56-61. DOI: 10.1126/science.aaa8172.
- [9] ZHANG L, GAJEWSKI T F, KLINE J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model[J]. *Blood*, 2009, 114(8): 1545-1552. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-206672>.
- [10] DAVER N, BASU S, GARCIA-MANERO G, et al. Defining the immune checkpoint landscape of acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 2900-2905. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-3205.
- [11] SAUDEMONT A, QUESNEL B. In a model of tumor dormancy, long-term persistent leukemic cells have increased B7-H1 and B7.1 expression and resist CTL-mediated lysis[J]. *Blood*, 2004, 104(7): 2124-2133. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0064.
- [12] CHEN X, LIU S, WANG L, et al. Clinical significance of B7-H1 (PD-L1) expression in human acute leukemia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(5):622-627. DOI: 10.4161/cbt.7.5.5689.
- [13] ZAJAC M, ZALESKA J, DOLNIK A, et al. Analysis of the PD-1/PD-L1 axis points to association of unfavorable recurrent mutations with PD-L1 expression in AML[J]. *Blood*[Internet], 2016, 128(22): 1685-1691.
- [14] CHEMNITZ J M, PARRY R V, NICHOL K E, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation[J]. *J Immunol*, 2004, 173(2):945-954. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>.
- [15] KONG Y, ZHANG J, CLAXTON D F, et al. PD-1hiTIM-3<sup>+</sup> T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood Cancer J*, 2015, (5): 30-336. DOI: 10.1038/bcj.2015.58.
- [16] DONG H, STROME S E, SALOMAO D R. 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.
- [17] ZHOU Q, MUNGER M E, HIGHFILL S L, et al. Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(14): 2484-2493. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275446.
- [18] BERTHON C, DRISS V, LIU J, et al. In acute myeloid leukemia, B7-H1 (PD-L1) protection of blasts from cytotoxic T cells is induced by TLR ligands and interferon- $\gamma$  and can be reversed using MEK inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(12): 1839-1849. DOI: 10.1007/s00262-010-0909-y.
- [19] BERGER R, ROTEM-YEHUDAR R, SLAMA G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3044-3051. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4079.
- [20] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, SMYTH M J, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 74-88. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.014.
- [21] LESTERHUIS W J, SALMONS J, NOWAK A K, et al. Synergistic effect of CTLA-4 blockade and cancer chemotherapy in the induction of anti-tumor immunity[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61895 [2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3559193/>. DOI:10.1371/journal.pone.0061895.
- [22] MCDONNELL A M, LESTERHUIS W J, KHONG A, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells exhibit defective cross-presentation of tumor antigens, but is reversed by chemotherapy[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1):49-59. DOI: 10.1002/eji.201444722.
- [23] PHILIPPE A. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2015, 125(22):3393-3400. DOI: 10.1182/blood-2015-02-567453.
- [24] GARCIA-MANERO G, YANG H, DINARDO C, et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents[J]. *Leukemia*, 2014, 28(6): 1280-1288. DOI: 10.1038/leu.2013.355.
- [25] DAVER N, BASU S, GARCIA-MANERO G, et al. Phase IB/II study of nivolumab in combination with azacytidine (AZA) in patients (pts) with relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2016, 128(22):763-769. DOI: 10.1182/blood.2016.1158096
- [26] PAEDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [27] TWYMAN-SAINT V C, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377. DOI: 10.1038/nature14292.
- [28] JING W, GERSHAN J A, WEBER J, et al. Combined immune checkpoint protein blockade and low dose whole body irradiation as immunotherapy for myeloma[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(1): 2-7. DOI: 10.1186/s40425-014-0043-z.
- [29] ZHOU Q, MUNGER M E, VEENSTERS R G, et al. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8<sup>+</sup> T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(17): 4501-4510. DOI: 10.1182/blood-2010-10-310425.
- [30] HUANG J, KHONG H T, DUDLEY M E, et al. Survival, persistence, and progressive differentiation of adoptively transferred tumor-reactive T cells associated with tumor regression[J]. *J Immunother*, 2005, 28(3): 258-267. DOI: 10.1172/JCI186437.
- [31] POH S L, LINN Y C. Immune checkpoint inhibitors enhance cytotoxicity of cytokine-induced killer cells against human myeloid leukaemic blasts[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(5): 525-536. DOI: 10.1007/s00262-016-1815-8.
- [32] 潘海娇, 陈琴, 黄承浩, 等. 溶瘤病毒与肿瘤治疗[J]. *生命科学*, 2016, 28(9): 1025-1032. DOI: 10.13376/j.cbls/2016138.
- [33] ZAMARIN D, HOLMGAARD R B, SUBUDHI S K, et al. Localized oncolytic virotherapy overcomes systemic tumor resistance to immune checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(226): 2262-32. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008095.
- [34] RERGUSON M S, LEMOINE N R, WANG Y. Systemic delivery of oncolytic viruses: hopes and hurdles [J/OL]. *Adv Virol*, 2012, 2012:805629[2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3287020/>. DOI: 10.1155/2012/805629.
- [35] SHEN W, PATNAIK M M, RUIZ A, et al. Immunovirotherapy with vesicular stomatitis virus and PD-L1 blockade enhances therapeutic outcome in murine acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(11): 1449-1458. DOI: 10.1182/blood-2015-06-652503.
- [36] NENCIONI A, GRÜNEBACH F, SCHMIDT S M, et al. The use of dendritic cells in cancer immunotherapy[J]. *Crit Rev Oncol Hema-*

- tol, 2008, 5(3): 191-199. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2007.10.002.
- [37] 陈虎, 楼晓, 江岷, 等. 树突状细胞介导的抗白血病效应的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2005, 13(3): 412-416.
- [38] ROSENBLATT J, STONE R M, UHL L, et al. Individualized vaccination of AML patients in remission is associated with induction of anti-leukemia immunity and prolonged remissions[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(368): 368ra171. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag1298.
- [39] MICHOT J M, BIGENWALD C, CHAMPIAT S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 54(2): 139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.
- [40] 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.
- [41] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694.
- [42] WANG Q H, WU X. Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46(3): 210-219. DOI:10.1016/j.intimp.2017.03.015.
- [收稿日期] 2017-12-22 [修回日期] 2018-03-09  
[本文编辑] 王映红