

PD-1/PD-L1 抗体阻断药物的研究进展与临床应用

王选年^{1,2}, 史焯萍¹, 岳锋²

(1.河南师范大学 生命科学学院,河南 新乡 453007;2.新乡学院 生物技术研究中心,河南 新乡 453003)

摘要:研究发现在生理状况下 PD-1 与 PD-L1 相互识别能产生负向信号,该信号通路一旦被激活后,可诱导抗原特异性效应 T 细胞凋亡,该生理效应可防止过度免疫反应带来的附加损伤,因此该信号通路又被形象的称为“免疫刹车”。如果利用特异性阻断剂阻断 PD-1/PD-L1 信号通路,便可以恢复免疫细胞的杀伤抑制功能。截止至 2019 年 12 月,全球已有 7 种 PD-1 阻断药物和 3 种 PD-L1 阻断药物批准上市,均属于大分子抗体类药物,其中的 4 种 PD-1 单抗由我国自主研发,目前中国大陆批准上市的 PD-1 /PD-L1 阻断药物有 8 种。这些单抗药物在多种肿瘤的临床治疗中产生较好的疗效,并且部分患者得到完全缓解,具有良好的应用前景。从其生物学背景出发,按药物分类综述了近年来 PD-1 /PD-L1 信号通路抑制剂在临床治疗中的应用和表现,讨论了目前此类药物在临床使用中存在的问题以及应对策略。

关键词:抗肿瘤;PD-1/PD-L1;信号通路;临床应用;抗体药物

中图分类号:Q819;R979.1;R979.5

文献标志码:A

作用于免疫检查点 PD-1/PD-L1 的阻断药物近些年无疑是肿瘤治疗热点,免疫疗法不同于放、化疗以及靶向治疗,它是直接作用于自身免疫系统,阻断免疫检查点从而恢复 T 细胞的活化和增殖,以达到杀伤癌细胞的目的。截止至 2019 年 12 月,全世界上市的 PD-1 或 PD-L1 阻断药共 10 个,均属于大分子抗体类药物。目前数据显示,除了经典霍奇金淋巴瘤的有效率突破 60%外,单独使用该类药物的有效率在 10%和 30%之间。但此类药物有独特的优势,比如应答持久、长期生存。此外,可以通过联合治疗提高免疫治疗效果,扩大获益人群范围。不过此类药物也有其独特的免疫治疗相关不良反应(irAE)。随着近些年临床试验的开展,PD-1 /PD-L1 阻断药物在肿瘤治疗中的适用范围也在逐渐扩大。现就近些年来 PD-1 /PD-L1 单抗阻断药物在临床治疗中的研究进展进行综述。

1 生物学机制

1.1 信号转导特点

程序性死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1),简称 PD-1,也称作 CD279 和 PDCD1,是由基因 PDCD1 编码的 I 型跨膜蛋白^[1-2],其中胞内段有相应功能域(N 端 ITIM 和 C 端 ITSM),对免疫负向调节起不容忽视的作用^[3]。在一般生理机制作用下,PD-1 蛋白能在不同类型的免疫细胞表面表达下降^[3-4]。当 T 细胞 PD-1 共刺激信号激活之后,PD-1 表达量上调。

1.2 免疫逃逸

PD-1 与 PD-L1 蛋白相互识别后该信号通路会被激活,产生的负向信号可诱导抗原特异性效应 T 细胞凋亡,这种免疫效应在一般生理机制下是为了防止过度免疫,从而避免附加损伤^[5]。癌细胞受会上升自身 PD-L1 的表达,也许是受到相应细胞因子的刺激或者某些通路自发激活,具体机制尚存在争议。当外周免疫细

收稿日期:2020-04-04;修回日期:2021-01-15。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(31702216)

作者简介:史焯萍(1990-),女,河南新乡人,河南师范大学硕士研究生,研究方向为生物制药,E-mail:574580504@qq.com.

通信作者:王选年,教授,E-mail:wangxuannian@163.com;岳锋,副教授,E-mail:yuefeng0116@163.com.

胞主要是 T 细胞杀伤癌细胞时,PD-1 与 PD-L1 蛋白识别,激活该通路从而启动了“免疫刹车”,这会诱导 T 细胞程序性凋亡,癌细胞便能成功逃脱免疫杀伤^[6].如果阻断 PD-1/PD-L1 通路的激活,就可以刺激免疫系统高效杀伤癌细胞,这就是 PD-1/PD-L1 阻断药物的理论基础^[7].既然 PD-L1 类单抗的抗肿瘤机制是解除免疫抑制的状态,和传统单抗不同,为了避免 ADCC 或 CDC 反应,目前上市的 PD-1 单抗都采用 IgG4 亚型,而 PD-L1 抗体都是 IgG1 亚型.

2 临床应用

2.1 派姆单抗/帕博利珠单抗(Pembrolizumab)

2014年9月,默克(Merck)公司的派姆单抗获批,商品名为可瑞达(Keytruda),俗称K药.这是FDA批准的第一个PD-1抗体药物,首个适应症为晚期或不可切除的恶性黑色素瘤.2015年10月,Pembrolizumab获FDA快速审批,用于治疗PD-L1阳性且在其他治疗后疾病进展的转移性非小细胞肺癌^[8].2017年5月,Pembrolizumab批准用于难治性晚期尿路上皮癌的常规治疗,该决议基于一项大型双盲的国际III期临床试验KEYNOTE-045,Pembrolizumab组患者的总生存期为10.3月,化疗组为7.4月;与化疗相比,Pembrolizumab的客观缓解率(objective response rate,ORR)也更高(21.1%对11.4%)^[9].一项由宾夕法尼亚大学开展的临床Ib期试验,评价了Pembrolizumab在III/IV期高危黑色素瘤患者中实施新辅助+辅助治疗的价值.27名患者中,8名实现了显著病理学缓解,其中5名属于完全缓解(Complete remission,CR),3名为显著缓解且肿瘤中癌细胞残余不足10%,19名患者1年无复发.再次证明了免疫新辅助治疗在黑色素瘤中的作用.2018年7月25日,Pembrolizumab在中国获批,截止目前国内获批适应症有:二线治疗晚期黑色素瘤;一线治疗晚期非小细胞癌(PD-L1,TPS \geq 1%);联合化疗一线治疗晚期非鳞NSCLC;联合化疗一线治疗晚期鳞状NSCLC.2019年5月的美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,Pembrolizumab踏入临床的首个试验KEYNOTE-001对肺癌患者的长期疗效结果被正式公布,共有550名肺癌患者参与.一线治疗患者的5年生存率为23.2%,总体生存期(overall survival,OS)22.3月;二线治疗患者5年生存率为15.5%.Pembrolizumab的疗效与PD-L1表达水平密切挂钩,以PD-L1表达50%为界,一线治疗的OS分别为35.4、19.5月,5年生存率29.6%对15.7%;在二线治疗中也有明显的OS和5年生存率差异.与随访3年的结果相比,Pembrolizumab治疗并未导致明显的迟发治疗不良事件.为了追求最佳疗效,Pembrolizumab+化疗的方案应该还会是临床实践中的首选.

2.2 纳武单抗/纳武利尤单抗(Nivolumab)

2014年12月,纳武单抗通过FDA审批,由百时美-施贵宝(Bristol-Myers Squibb,BMS)研发,商品名为欧狄沃(Opdivo),俗称O药.与Pembrolizumab都用于治疗不可切除或转移性黑色素瘤.意大利研究团队收集了2015—2016年间多个肿瘤中心收治的患者资料,共有530名非鳞癌肺癌,接受Nivolumab二线治疗的患者被列入分析.数据分析显示KRAS突变阳性的患者在客观缓解率(20%对17%),无进展生存期(progression-free survival,PFS)时间(4月对3月),总体生存期(11月对10月)等指标上均稍好于野生型患者.整体而言,Nivolumab对存在KRAS突变的非鳞癌肺癌患者治疗也是安全有效的^[10].中山大学马骏团队发文评价了5种免疫检查点抑制剂安全性,也证实了同样的观点^[11].CheckMate-003研究的5年随访数据在2017年美国癌症研究协会(AACR)年会公布,接受PD-1抗体Nivolumab医治的晚期非小细胞癌(NSCLC)患者五年生存率为16%^[12].2018年4月,由吴一龙教授领衔的Nivolumab中国NSCLC临床研究CheckMate 078的结果在AACR年会上发布.与传统治疗方案相比,Nivolumab治疗的总生存期显著延长^[13],有效性和安全性与CheckMate-057结果一致.2018年6月,Nivolumab获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration,NMPA)批准,成为我国首个获批的PD-1抑制剂类药物,获批适应症为二线治疗晚期的非小细胞癌(不包括敏感基因突变患者),之后又获批治疗二线治疗PD-L1表达阳性的晚期头颈鳞癌.2018年7月,Nivolumab联合伊匹单抗(Ipilimumab,CTLA-4抗体)被FDA批准用于治疗MSI-H/dMMR转移性结直肠癌,该批准依据CheckMate-142研究,46%(38/82)的患者发生应答,43%(35/82)的患者肿瘤缩小(部分反应),3.7%(3/82)肿瘤完全消失(完全反应)^[14].Nivolumab联合Ipilimumab治疗黑色素

瘤等多个癌种的临床研究都在开展中。在医治过程中若先使用先 Nivolumab 后 Ipilimumab 的顺序,那么突变和新抗原负荷以及肿瘤内的 T 细胞浸润,可以很好的预测治疗效果,但在 Nivolumab 之前施用 Ipilimumab,上述指标就不具备预测能力。小细胞肺癌(SCLC)恶性程度高,直到 2018 年 8 月,Nivolumab 终于获得美国 FDA 批准用于小细胞肺癌的三线治疗,在此之前的传统医治方案只有放疗和化疗。2019 年的 AACR 年会上,研究者汇总了 CheckMate-003/063/017/057 4 个临床试验的长期随访数据。在这总计 1 100 名患者中,接受 Nivolumab 治疗的患者 4 年总体生存率依然能保持在 14% 的水平。从第 3 年开始,患者的生存即进入平台期,获益持续存在。在这一超大规模超长随访分析中,Nivolumab 的“战斗天使”特性展现无遗;landmark 分析显示,在多西他赛治疗的半年之内,病情达到完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的患者,其 4 年总体生存率仅为 12%;而 nivolumab 组竟达到多西他赛治疗组的近 5 倍(58%对 12%)。这次的汇总分析纳入的是此前 4 项 Nivolumab 重要的研究。1 期研究 CheckMate-003 早在 2008 年开始,在多个实体瘤中确定了 Nivolumab 的最优临床使用剂量为 3mg 每千克体质量^[15]。

2.3 西米普利单抗(Cemiplimab)

2018 年 9 月 29 日,准赛诺菲(Sanofi)和再生元(Regeneron)联合研发的 PD-1 单抗西米普利获 FDA 批准上市,商品名为 Libtayo,俗称 L 药。是美国第一个也是唯一一个特别批准用于治疗晚期转移性皮肤鳞状细胞癌(CSCC)的药物。FDA 对 Cemiplimab 的批准基于两个临床研究,分别是 Study 1540(II 期数据)和 Study 1423(I 期数据),试验的主要终点为客观缓解率。纳入治疗的 108 名转移性皮肤鳞状细胞癌患者中,有 47.2% 接受 Cemiplimab 医治的患者肿瘤消失或者逐渐缩小,并且获得了持续性的治疗效果^[16]。

2.4 特瑞普利单抗(Toripalimab)

2018 年 12 月 17 日,由君实生物公司出品的特瑞普利单抗获得 NMPA 批准,成为我国首个自主研发上市 PD-1 抑制药物,商品名为拓益,目前唯一获批的适应症为晚期黑色素瘤的二线治疗。2019 年 8 月 12 日,北京大学肿瘤医院郭军教授团队开展的 Toripalimab 联合阿昔替尼治疗晚期黏膜型黑色素瘤的研究(NCT03086174)结果在线发表于《临床肿瘤学杂志》。此方案医治未接受过化疗的晚期黏膜黑色素瘤患者能获得 48.3% 的客观缓解率及 86.2% 的疾病控制率(disease control rate, DCR, 完全缓解+部分缓解+病变稳定)(见表 1),中位 PFS 达 7.5 月。以往一线治疗的客观缓解率大概为 20% 左右,可见 Toripalimab 联合阿昔替尼治疗晚期黏膜黑色素瘤是一种颇具前景的选择方案。

表 1 4 款 PD-1 抗体黑色素瘤治疗效果汇总

Tab. 1 Summary of therapeutic effect of 4 kinds of PD-1 antibody on melanoma

主要终点指标	信迪利单抗	特瑞普利单抗	纳武单抗	派姆单抗
客观缓解率/%	79.2	48.3	66.3	69.1
完全缓解率/%	17.7	17.1	8.8	18.5
疾病控制率/%	97.9	86.2	88.8	83.9

2.5 信迪利单抗(Sintilimab)

2018 年 12 月 24 日,中国信达生物制药公司研发的信迪利单抗上市,商品名达伯舒,这也是 NMPA 获批的第二款国产 PD-1 类药物,目前获批的唯一适应症是经典霍奇金淋巴瘤(cHL)的三线治疗。2019 年第一期《柳叶刀·血液学》的封面文章公布了 ORIENT-1 的研究结果,在入组的有 96 位经典霍奇金淋巴瘤患者中,最长治疗周期为 24 月。80.4%(77/96)的患者获得客观缓解;97.8%(94/96)的患者疾病得到控制;其中,34.0%(33/96)完全缓解,47.0%(45/96)部分缓解,17.0%(16/96)疾病稳定。同年,信达生物公司在 ASCO 上公布了 NCT02937116 研究成果,该研究评估了 Sintilimab 联合 Capecitabine、Oxaliplatin 在一线治疗胃癌或胃食管交界癌中的疗效和安全性。截至 2019 年 1 月,入组的 20 名患者的客观缓解率为 85.0%;疾病控制率为 100.0%,该药物展示了可接受的安全性。对比信迪利单抗和另外 4 款 PD-1 抗体的霍奇金淋巴瘤治疗效果可以看出,3 项主要临床终点指标中,完全缓解率、客观缓解率、疾病控制率均为最高,信迪利单抗和卡瑞利珠这两款国药比传统 O 药和 K 药治疗效果更为突出(见表 2)。目前此药已列入国家医保目录。

2.6 卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)

卡瑞利珠由中国恒瑞医药公司自主研发,研发代号 SHR-1210,在 2018 年召开的第 21 届全国临床肿瘤

学大会(CSCO)上,恒瑞医药公布了一组由北京大学肿瘤医院和江苏省肿瘤医院共同开展的 Camrelizumab 治疗复发难治的经典霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, cHL)疗效的临床数据.研究共计纳入 75 例 18 岁以上的复发或难治疗性 cHL 患者,给予 Camrelizumab 治疗.截止 2018 年 3 月,客观有效率为 84.8%,完全缓解率(CR)为 30.3%,期间可观察到患者靶病灶肿瘤负荷明显减少,研究者评价的 ORR 和 CR 率分别为 80.3%和 36.4%.2019 年 5 月,NMPA 批准 Camrelizumab 上市,商品名为艾瑞卡,又名艾立妥.获批用于经典型霍奇金淋巴瘤(R/R-cHL)患者的三线治疗.在中国,晚期胃癌和胃食管连接癌(GEJ)患者对 PD-1 抗体的临床治疗效果尚未见相关研究.在恒瑞制药的支持下,中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所徐兵河等开展了 Camrelizumab 治疗食管和胃癌的 I 期临床研究.研究人员招募了 30 名患者.这些患者对之前的治疗不响应,或者不耐受.7 名患者(23.3%)表现出客观响应,包括 1 名完全响应. PD-L1 阳性和 PD-L1 阴患者的客观缓解率分别为 3/13 和 4/15.

2.7 替雷利珠单抗(Tislelizumab)

替雷利珠单抗是百济神州自主研发的人源化 IgG4 抗 PD-1 抗体药物,商品名为百泽安.2019 年 12 月上市获批用于经典型霍奇金淋巴瘤及尿路上皮癌的治疗,2021 年 1 月 13 日获得国家药品监督管理局(NMPA)批准用于晚期鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)的一线治疗.替雷利珠单抗是目前唯一对 Fc 段进行了特殊基因工程改造的 PD-1 单抗,可避免耐药的发生.

表 2 5 款 PD-1 抗体霍奇金淋巴瘤治疗效果汇总

Tab. 2 Summary of therapeutic effect of 5 PD-1 antibodies for Hodgkin's lymphoma

主经终点指标	卡瑞利珠单抗	纳武单抗	派姆单抗	替雷利珠单抗	信迪利单抗
客观缓解率/%	84.8	66.3	69.1	62.9	85.0
完全缓解率/%	30.3	8.8	22.4	24.3	34.4
疾病控制率/%	96.9	88.8	83.9	87.1	100.0

2.8 阿特殊单抗(Atezolizumab)

由罗氏-基因泰克(Genentech)公司出品的阿特殊单抗,商品名为泰圣奇(Tecentriq),俗称 T 药,2016 年 5 月获 FDA 批准用于医治转移性/复发性尿路上皮癌,同时也是第一个获批上市的 PD-L1 单抗药物.2016 年 11 月批准用于治疗转移性非小细胞肺癌患^[18].2017 年 4 月,针对 119 名晚期膀胱癌患者的 II 期 IMvigor210 的研究的数据显示,初始治疗总缓解率为 23.5%,最长缓解时间在 16 月以上,据此 FDA 加速批准 Atezolizumab 用于晚期膀胱癌.2018 年 12 月,基于 III 期 IMpower150 研究的结果, FDA 批准 Atezolizumab 用于转移性非小细胞肺癌的一线治疗.PD-1/L1 抑制剂在妇科疾病中的治疗效果一般,妇科癌症基因突变多样化,因此进行具体分型,寻找最合适的患者群体就显得相当重要^[18].与其他亚型的乳腺癌相比,恶性程度高的三阴性乳腺癌具有更强的免疫原性,从理论上说属于免疫治疗的理想目标.伦敦玛丽女王大学 Peter Schmid 教授领导的团队,开展了 Atezolizumab 与化疗药物白蛋白-紫杉醇联合用于医治乳腺癌的 III 期临床研究,联合治疗的优势非常明显.2019 年 3 月,III 期 IMpassion130 研究的数据表明,Atezolizumab 联合白蛋白-紫杉醇与白蛋白-紫杉醇单药相比,疾病恶化或死亡的风险降低 40%.基于此研究, FDA 加速批准阿特朱单抗联合白蛋白-紫杉醇联合用于 PD-L1 阳性、转移性三阴性乳腺癌的一线治疗.

2.9 阿维鲁单抗(Avelumab)

2017 年 3 月 24 日, FDA 批准辉瑞制药公司(Pfizer)和德国默克公司(Merck KGaA)联合研发的 PD-L1 抗体药物阿维鲁单抗注射液上市,商品名为 Bavencio,用于治疗转移性默克尔细胞癌(12 岁以上).这次批准的依据来源于 JAVELIN Merkel 200 的二期临床试验.在这 88 人参与的临床试验中,avelumab 的客观应答率为 33%,其中 11%为完全应答.患者应答相对持久,45%的病人应答达到一年.2017 年 5 月, FDA 加速批准 Avelumab 用于治疗局部晚期或转移性移行细胞癌.2019 年 5 月 15 日, FDA 批准 avelumab 联合抗血管生成药物阿西替尼(Axitinib)用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗.该批准基于关键性 III 期 JAVELIN Renal 101 试验的结果,与靶向药物索坦相比,使用 avelumab 联合阿西替尼的治疗方案疾病进展或死亡风险降低了 31%,并且无论 PD-L1 表达如何,未接受过治疗的晚期晚期肾细胞癌患者都可以从这一组合疗法中获益.

2.10 度伐利尤单抗(Durvalumab)

得瓦鲁单抗/度伐利尤单抗是由阿斯利康公司(AstraZeneca)研发的 PD-L1 全人源化 IgG1 型单克隆抗体,商品名为英飞凡(Imfinzi).在一项 191 例随访时间较长患者参与的临床试验中,Durvalumab 客观缓解率为 17.8%,完全缓解率为 3.7%,6.8%的患者出现 3/4 级的治疗相关不良反应.2017 年 5 月,Durvalumab 获 FDA 批准用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者,商品名为英非凡.2018 年 2 月,又获批用于治疗局部晚期非小细胞肺癌(NSCLC).美国 Moffitt 癌症中心 Antonia 等报告,复治 III B/IV 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者,无论组织学类型如何,Durvalumab 均有抗瘤活性,且安全性可控;在肿瘤 PD-L1 较高表达的患者中疗效或更优.2019 年 12 月,Durvalumab 中国获批上市,用于不可手术的局部晚期 NSCLC 同步放化疗后的巩固治疗.

3 结论与展望

虽然免疫治疗对晚期癌症取得了可喜的成果,但必须承认,医学界对其具体机制还有许多不了解之处,这也限制了免疫治疗进一步拓宽应用面和提升疗效.随着 T 细胞亚群、肿瘤微环境中间质细胞等影响因素不断被发现,一些学者也开始站在基因组层面,对参与免疫治疗全过程中的各种成分进行基因层面的分析,而不是像过往一样单纯评价癌细胞的基因变化,因为基因组表型可能影响抗原提呈、癌细胞新抗原和自身 DNA 修复、信号通路等多个流程^[19].例如,携带 EGFR 突变的患者在肺癌中占比颇高,不同突变类型对免疫治疗的响应存在明显差异,19 号外显子缺失突变患者的肿瘤突变负荷(TMB)明显偏低,可能解释了疗效不佳的原因,这有望进一步拓宽免疫治疗的应用.另外,目前开展的抗 PD-1/PD-L1 单抗药物的临床试验有近 2 000 项,90%以上都是与其他药物联合治疗,如传统化疗药物、免疫治疗药物、抗血管生成药物等等,这样的联合治疗方案往往可以获得较大的临床效益,是大势所趋.例如,系统分析接受免疫检查点抑制剂治疗患者血液中的细胞毒性因子的表达水平,然后将这些数据与患者接受治疗后的临床表现结合,设计了 CYTOX 预测模型.可预测 CTLA-4 抗体联合 PD-1 抗体治疗黑色素瘤患者时的严重免疫相关毒性,这可能有助于早期控制严重的、危及生命的免疫相关毒性.广泛实施癌症免疫疗法的关键挑战仍然是如何更高效的操纵免疫系统,因为这些疗法具有严重的副作用,包括自身免疫和非特异性炎症.找到提高各种免疫疗法的响应率,是提高疗效和控制上述不良反应的关键.纳米技术等先进的生物材料和药物输送系统,有减少毒副作用潜力.随着对 PD-1 通路机制的进一步研究,相信在不久的将来,PD-1/PD-L1 抑制剂能够进一步拓宽应用面和提升疗效,造福更多患者.

参 考 文 献

- [1] ISHIDA Y, AGATA Y, SHIBAHARA K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death[J]. *The EMBO Journal*, 1992, 11(11): 3887-3895.
- [2] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(1): 9-18.
PAN J J, JIA X Q, HUANG G, et al. PD-1/PD-Ls signaling pathway and the application of anti-PD-1/PD-Ls antibodies in cancer therapy [J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2016, 47(1): 9-18.
- [3] LONGO D L, BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [4] PARDOLL, DREW M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [5] FRANCISCO L M, SAGE P T, SHARPE A H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2010, 236(1): 219-242.
- [6] ZOU W, CHEN L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8(6): 467-477.
- [7] LIU J, ZHANG S, HU Y, et al. Targeting PD-1 and Tim-3 pathways to reverse CD8 T-Cell exhaustion and enhance ex vivo T-Cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2016, 39(4): 171-180.
- [8] 姜战胜. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期非小细胞肺癌中的治疗进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(2): 138-142.
JIANG Z S. Progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(2): 138-142.
- [9] BELLMUNT J, WIT D R, VAUGHN D J, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376(11): 1015-1026.

- [10] PASSIGLIA F, CAPPUZZO F, ALABISO O, et al. Efficacy of nivolumab in pre-treated non-small-cell lung cancer patients harbouring KRAS mutations[J]. *British Journal of Cancer*, 2019, 120(1): 57-62.
- [11] HUANG Q, ZHENG Y, GAO Z, et al. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors for patients with solid tumors: a systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. *Journal of Cancer*, 2021, 12(4): 1133-1143.
- [12] GETTINGER S, HORN L, JACKMAN D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non - small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(17): 1675-1684.
- [13] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly chinese patient population with previously treated advanced NSCLC: CheckMate 078 randomized phase III clinical trial[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019, 14(5): 867-875.
- [14] OVERMAN M J, LONARDI S, WONG K Y M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(8): 773-779.
- [15] GETTINGER S N, HORN L, GANDHI L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab(anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(18): 2004-2012.
- [16] MIGDEN M R, RISCHIN D, SCHMULTS C D, et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma[J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(4): 341-351.
- [17] YI M, JIAO D, QIN S, et al. Synergistic effect of immune checkpoint blockade and anti-angiogenesis in cancer treatment[J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 60-71.
- [18] XIAO Y, MA D, ZHAO S, et al. Multi-omics profiling reveals distinct microenvironment characterization and suggests immune escape mechanisms of triple-negative breast cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(16): 5002-5014.
- [19] KEENAN T E, BURKE K P, VAN ALLEN E M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(3): 389-402.

Research progress and clinical application of PD-1/PD-L1 antibody-blocking drugs

Wang Xuannian^{1,2}, Shi Yeping¹, Yue Feng²

(1. College of Life Sciences, Henan Normal University, Xinxiang, 453007, China;

2. Biotechnology Research Center, Xinxiang University, Xinxiang, 453003, China)

Abstract: Many studies have found that the mutual recognition of PD-1 and PD-L1 could produce negative signals under physiological conditions. Once the signaling pathway was activated, and the signaling pathway could induce the apoptosis of antigen-specific effect T cells. Then the physiological effect could prevent additional damages which caused by excessive immune response. Therefore, the signaling pathway is named as the "immune brake". If the PD-1/PD-L1 signaling pathway was blocked by a specific blocker, the killing inhibitory function of immune cells would be restored. Up to the December of 2019, seven PD-1 blocking drugs and three PD-L1 blocking drugs have been approved for marketing worldwide, all of which belonging to macromolecular antibody drugs. Among them, four PD-1 monoclonal antibodies were independently developed in China. Currently, eight PD-1/ PD-L1 blocking drugs have been approved for marketing in mainland China. These monoclonal antibodies have produced good efficacy in the clinical treatment of different tumors. A few patients have achieved complete remission, forecasting a good application prospect for these antibodies. Based on its biological background, we reviewed the application and performance of PD-1/PD-L1 signaling pathway inhibitors in clinical treatment in recent years according to drug classification, and discussed the existing problems in clinical use of such drugs and corresponding strategies.

Keywords: anti-tumor; PD-1/PD-L1; signal path; clinical application; antibody drug

[责任编辑 刘洋 杨浦]