

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.22.043

PD-1 及其配体在非小细胞肺癌中的研究现状与展望 *

江 宇 李定彪[△] 刘清华 李振华 石剑林

(昆明医科大学附属延安医院胸外科 云南 昆明 650051)

摘要:肺癌是全球最常见肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占肺癌的 85%。目前肺癌的治疗手段仍然有限,并且晚期肺癌的预后较差,严重影响患者的生命健康。程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体程序性死亡配体 1(PD-L1)属于 CD28/B7 家族的共刺激分子,可负性调控 T 细胞免疫功能,使肿瘤细胞免于机体免疫系统的监视和清除。以 PD-1/PD-L1 单抗为代表的免疫治疗成为继手术治疗、化疗、放疗、分子靶向治疗之后的新焦点,针对 PD-1/PD-L1 通路的靶向治疗药物纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)已被食品药品监督管理局(FDA)批准投入临床使用,且已被国家综合癌症网络(NCCN)推荐为转移性肺癌的一线治疗药物。本文就 PD-1/PD-L1 的生物学结构及其在 NSCLC 中的作用机制、靶向药物、研究现状及展望展开综述。

关键词:PD-1;PD-L1;非小细胞肺癌;现状;展望

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)22-4386-04

Research Status and Prospect of PD-1 and its Ligand in Non-Small Cell Lung Cancer*

JIANG Yu, LI Ding-biao[△], LIU Qing-hua, LI Zhen-hua, SHI Jian-lin

(Department of Thoracic Surgery, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650051, China)

ABSTRACT: Lung cancer is one of the most common tumors in the world, of which non small-cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 85% of lung cancer. At present, the treatment of lung cancer is still limited, and the prognosis of advanced lung cancer is poor, seriously affecting the patient's life and health. Programmed death receptor 1 (PD-1) and its ligand programmed death ligand 1 (PD-L1) belong to the costimulatory molecules of the CD28/B7 family. The negative regulation of T cell immune function, so that tumor cells from the immune system of surveillance and clearance. Immunotherapy with PD-1/PD-L1 monoclonal antibody has become a new focus after surgery, chemotherapy, radiotherapy, and molecular targeted therapy. The PD-1/PD-L1 pathway targeted therapy drugs Wu Na monoclonal antibody (Nivolumab) and paim monoclonal antibody (Pembrolizumab) has been approved for clinical use by the Food and Drug Administration (FDA). It also has been recommended as first-line treatment for metastatic lung cancer by national comprehensive cancer network (NCCN). In this review, we reviewed the biological structure of PD-1/PD-L1 and its mechanism, target drugs, research status and prospect in NSCLC.

Key words: PD-1; PD-L1; Non small-cell lung cancer; Present situation; Expectation

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)22-4386-04

前言

全球范围内,癌症是引起人类死亡的主要原因之一,每年大约有 1400 万人罹患癌症,820 万人死于癌症,而其中肺癌所导致的死亡人数占到所有癌症致死人数的 30%^[1]。在我国,肺癌是发生率和死亡率最高的肿瘤,且男性死亡率远高于女性。肺癌一般分为小细胞肺癌(small-cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(non small-cell lung cancer, NSCLC),其中 NSCLC 占到 85%,约 75%的患者发现时已处于中晚期,平均生存期仅为 12.9 个月,3 年、5 年生存率较低,分别为 19%、11%^[2]。目前手术仍然是早期肺癌患者的首选治疗方式,也是唯一可能的治愈方式,而化疗并没有明显改善晚期肺癌的中位生存期,治疗效果

不理想^[3]。近年来,肿瘤的免疫治疗逐渐成为肿瘤靶向治疗后的新热点,其中程序性死亡受体(programmed cell death-1, PD-1)及其配体程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)在基础及临床研究中均展现出了巨大的潜力,为肺癌患者带来新的希望^[4]。

1 PD-1/PD-L1 信号通路与 NSCLC

正常未受损机体中,免疫系统会通过肿瘤免疫识别并杀伤恶变细胞,但肿瘤可以通过与免疫系统之间的相互作用来逃避免疫系统的攻击,即免疫编辑。免疫编辑分为清除、平衡和逃逸三个阶段,由此可促进肿瘤的增殖^[5]。肿瘤微环境对于肿瘤免疫有巨大的影响,在正常生理条件下,PD-1 可作为免疫检查点与

* 基金项目:云南省科技厅基金项目(2012FB103)

作者简介:江宇(1989-),男,硕士,住院医师,从事肺癌靶向治疗及耐药方面的研究, E-mail: nctfsr@163.com

△ 通讯作者:李定彪(1970-),男,博士,主任医师,从事肺癌靶向治疗及耐药方面的研究, E-mail: djoodi@163.com

(收稿日期:2018-01-30 接受日期:2018-02-24)

PD-L1 相互作用,当 PD-1 与 PD-L1 结合后,在胞内结构域聚集酪氨酸磷酸酶,从而阻断 PI3K/Akt 通路,抑制 T 细胞免疫活性,但调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的活性得到增强,从而抑制自身免疫反应的发生并提高免疫耐受^[6]。近年来,越来越多的研究表明 PD-1、PD-L1 在肿瘤免疫中发挥重要的作用,可能的作用机制如下:(1)PD-L1 在肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞、肿瘤细胞中的过表达会抑制肿瘤浸润细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)的功能;(2)PD-L1 可以通过上调 PTEN 的表达的同时,下调 phospho-Akt, mTOR、S6 以及 ERK2 的表达,诱导 Treg 细胞的表达而抑制 T 细胞的活化;(3)PD-1 可抑制 PI3K 的激活,减少抗凋亡因子 Bcl-xL 的表达,从而引起活化 T 细胞的凋亡;(4)PD-1 可抑制 TCR 的信号传导,从而引起细胞周期的停滞并阻断 T 细胞的增殖^[7]。

2 抗 PD-1/PD-L1 药物

现有的批准用于临床治疗 PD-1 单抗药物主要有纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)^[8]。Nivolumab 是一种抗 PD-1 的人 IgG4 抗体,允许 Nivolumab 用来治疗晚期肺癌或化疗无效的 NSCLC 患者。在 Nivolumab 被正式批准用于临床治疗前,多个临床研究充分证实了 PD-1 单抗的有效性、安全性^[9]。I 期临床研究 MDX-1106 显示, Nivolumab 在 0.3-10mg/kg 剂量范围内无剂量限制性毒性的发生。在规模最大的 II 期临床研究 CheckMate 063 中, 117 例 NSCLC 患者接受了 3mg/kg 的 Nivolumab 治疗,其客观缓解率(objective response rate, ORR)

为 12.80%,总生存期(overall survival, OS)为 8.20 个月, 17.00% 的患者出现疲倦、肺炎、腹痛等副反应^[10]。III 期临床研究 Checkmate 017 纳入了 272 例患者, 研究中 Nivolumab 治疗组患者的 ORR、OS 均优于多西他赛(Docetaxel)治疗组, 3/4 级副反应发生率低于 Docetaxel 治疗组。Nivolumab 治疗组患者缓解持续时间(duration of response, DOR)波动在 2.9~20.5 个月, 中位 DOR 数据未能获取^[11]。Checkmate 057 则招募了 582 例患者, 与 Checkmate 017 研究结果一致。Pembrolizumab 是一款基于 BAT 的人源化 PD-1 单抗,其实质为 IgG 1 κ 分子^[12]。I 期临床研究 KEYNOTE-001 的成功是 Pembrolizumab 批准上市的重要因素,该研究募集了 495 例患者, 给予 Pembrolizumab 不同剂量进行治疗, ORR 为 19.40 个月, OS 为 12.00 个月, 研究还证实了肿瘤 PD-L1 表达水平与 Pembrolizumab 治疗获益相关,肿瘤组织 PD-L1 表达高于 50% 的患者 Pembrolizumab 应答率为 45.2%, 高于 PD-L1 表达低于 50% 的 16.5%, 但两种治疗剂量的治疗效果无统计学差异^[13]。KEYNOTE-010 研究中, 1034 名患者被随机分至三组: Pembrolizumab 10 mg/kg 组、Pembrolizumab 2 mg/kg 组和 Docetaxel 组, Pembrolizumab 2 mg/kg 组中 PD-L1 表达高于 50% 的患者 OS 为 14.90 个月, 高于 Docetaxel 组的 8.20 月, KEYNOTE-010 验证了 Pembrolizumab 的靶向治疗群体为 PD-L1 阳性患者, 治疗剂量为 2 mg/kg, 并确定将免疫检查点抑制剂作为二线治疗 NSCLC 的新的标准疗法^[14]。见表 1。

表 1 关于 Nivolumab 和 Pembrolizumab 研究结果
Table 1 Research results on Nivolumab and Pembrolizumab

Items	Stage	Treatment	n	PD-L1 response	ORR(%)	OS(months)	Median DOR (months)	Grade 3/4 incidence(%)
MDX-1106	Stage I	Nivolumab single dose of 0.3, 1, 3 or 10 mg/kg	39	Yes	7.69	Not reached	Not reached	5.12
NCT00730639	Stage I	Nivolumab dose escalation 01-10 mg/kg, 2w	239	Yes	18.41	Not reached	Not reached	14.64
BMS-936558	Stage I	Nivolumab dose 1, 3 or 10 mg/kg, 2w	129	No	17.05	9.90	17.00	14.73
CheckMate 063	Stage II	Nivolumab dose 3 mg/kg, 2w	117	No	12.82	8.20	Not reached	17.95
CheckMate 017	Stage III	Nivolumab dose 3 mg/kg or Docetaxel	272	No	20.22 or 9.19	9.20 or 6.00	Not reached	7.35 or 55.15
CheckMate 057	Stage III	Nivolumab dose 3mg/kg or Docetaxel	582	Yes	19.07 or 12.02	12.20 or 9.40	17.20	10.14 or 53.95
KEYNOTE -001	Stage I	Pembrolizumab dose 2 or 10mg/kg, 3w	495	Yes	19.59	12.00	12.50	10.10
KEYNOTE-010	Stage II/III	Pembrolizumab dose 2, 10mg/kg or Docetaxel	1034	Yes	18.09	10.40, 12.70 or 8.70	Not reached	12.96, 15.96 or 35.01

目前正在研究当中的 PD-L1 单抗主要有三个 Atezolizumab、Durvalumab 和 Avelumab。Atezolizumab 是一个人源化的 IgG 单抗, 在一个纳入了 88 个患者的 Ib 期临床研究中, 接受 Atezolizumab 治疗(20 mg/kg, 每三周一例)的患者 ORR、DOR 以及 OS 与肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞 PD-L1 表达水平相

关, PD-L1 高表达的患者 ORR 为 45%, 远高于其他患者的 14%。该研究说明 PD-L1 在肿瘤细胞和免疫细胞的表达水平可以作为 Atezolizumab 疗效的预测因子^[15]。在该 Ib 期临床研究的基础上, 进一步进行了两个 II 期临床研究, 评估 Atezolizumab(1200 mg, 每三周一例)的疗效以及安全性。在第一个研究

FIR 中,研究了 Atezolizumab 对于正在接受一线或二线治疗、PD-L1 阳性、伴或不伴脑转移脑转移 NSCLC 患者的疗效,伴有脑转移的患者 OS 为 6.8 个月,不伴脑转移的患者 OS 为 10.6 个月^[16];第二个临床研究纳入了 287 个已经接受过铂类为基础化疗的患者,并将其随机分配到 Atezolizumab 治疗组或 Docetaxel (75 mg/kg) 治疗组。在最新的纳入了 1225 个患者的 III 期临床研究中,对比了 Atezolizumab 与 Docetaxel 在 NSCLC 二线治疗中的疗效。PD-L1 高表达患者 Atezolizumab 治疗组中位 OS 为 15.7 个月,显著高于 Docetaxel 治疗组的 10.3 个月,甚至在 PD-L1 低表达组中 Atezolizumab 治疗组的中位 OS 也高于 Docetaxel 治疗组^[17]。基于上述研究,2016 年 5 月 18 日, Atezolizumab (MPDL3280A, Tecentriq) 成为了首个也是目前唯一一个被 FDA 批准用于临床的 PD-L1 单抗^[18]。2016 年 10 月 19 日, Atezolizumab 又被 FDA 批准用于转移性 NSCLC 的二线治疗。

3 联合治疗

3.1 放疗联合免疫治疗

放疗可直接杀伤肿瘤细胞,也可诱导肿瘤细胞免疫类型的改变,从而促进肿瘤细胞免疫功能丧失^[19]。放疗亦可促进细胞分泌损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), DAMPs 能促进树突状细胞向肿瘤组织聚集,并增强抗原提呈细胞的抗原识别与提呈作用,并且自然杀伤细胞 2 族成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 配体的表达也会增高,由此增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别及杀伤作用。近期研究发现,肿瘤细胞可通过 PD-L1 的高表达来逃避放疗所诱导出的肿瘤免疫细胞,说明放疗所产生的远端效应可因为 PD-L1 的高表达而被阻断,提示我们放疗与 PD-1 单抗联合治疗的可行性。很多临床前研究支持 PD-1 单抗与放疗的联合应用,所以制定一套适用于临床治疗的联合方案迫在眉睫^[20]。

3.2 化疗联合免疫治疗

NSCLC 的标准化疗可以调节肿瘤微环境,促进肿瘤微环境中免疫调节细胞的耗竭、肿瘤抗原的暴露以及肿瘤细胞的免疫原性死亡,由此为化疗联合免疫治疗提供了可能^[21]。Docetaxel 可减少骨髓源性免疫抑制细胞的数量,但制定一个有效并且可以避免肿瘤特异性淋巴细胞抑制的治疗方案是联合治疗能否成功应用于临床的关键。在一个评估 Nivolumab 联合双重化疗对晚期 NSCLC 患者疗效的 I 期临床研究中,联合治疗组 1 年 OS 为 59-87%,而 Nivolumab 单药治疗的 1 年 OS 为 54%,45% 的患者在联合治疗中出现了 3/4 级副反应,如肺炎、疲倦、急性肾衰竭,20% 的患者无法继续接受治疗。以上结果说明,联合治疗较单药治疗的效果更具优势,但联合治疗所产生的副反应可能阻碍其进一步发展与应用,我们需要更多的临床研究来获取更好的联合治疗方案^[22]。

3.3 多个免疫检查点单抗的联合应用

有临床研究中评估了 PD-1 单抗 (Durvalumab) 与 CTLA-4 单抗 (Tremelimumab) 联合应用治疗晚期 NSCLC 的安全性及有效性,研究显示 ORR 为 27%,尽管 31% 的患者出现 3/4 级副反应,但并未获得最大耐药剂量,且出现的副反应在可允许范围之内^[23]。有研究将免疫检查点抑制剂易普利姆玛 (Ipilimum-

ab) 与 Pembrolizumab 联合用药治疗晚期复发 NSCLC 患者,其 ORR 为 55%,最大耐药剂量数据仍未获得,但仅有 2 个患者出现 3/4 级副反应^[24]。基于以上充满希望的研究,更多的研究正在进行当中。

4 PD-L1 表达水平与疗效之间的关系

Nivolumab 在临床使用中不需要检测 PD-L1 表达水平,但 Pembrolizumab 只能用于 PD-L1 阳性的患者,由此,PD-L1 表达水平与疗效之间的关系引起了很多争论^[25]。临床研究结果显示,PD-L1 高表达的 NSCLC 患者从 Pembrolizumab 中获益最大,特别是那些 PD-L1 表达高于 50% 的患者,其 ORR、OS 均优于 PD-L1 表达低于 50% 的患者,但是,此研究无法确定 PD-L1 在预后的作用。CheckMate 057 和 KEYNOTE-010 这两项研究支持了 PD-L1 对疗效的预测作用。在 CheckMate 057 研究中, Nivolumab 治疗 NSCLC 超过 Docetaxel 的 OS 获益几乎全部来自肿瘤细胞 PD-L1 > 10% 的患者。KEYNOTE-010 研究了 Pembrolizumab 对比 Docetaxel 治疗 NSCLC, 尽管分析发现 PD-L1 中等表达 (1-49%) 患者也从 Pembrolizumab 治疗中取得了一定的临床获益,但高表达 ($\geq 50\%$) 的患者获益更多^[26]。在这两项研究中, Docetaxel 治疗组的 PD-L1 高表达患者与低表达甚至无表达的患者相比,并无明显的生存优势,提示 PD-L1 并不能作为 NSCLC 的预后因素。KEYNOTE-001、KEYNOTE-010 和 CheckMate 057 三项研究结果说明了 PD-L1 高表达与临床获益之间的密切关系。但对于 CheckMate 017 研究中的 NSCLC 来说,PD-L1 与临床获益的联系尚不清楚。该研究中虽然 PD-L1 高表达 (染色 > 10%) 患者获益更好,但 Nivolumab 组和 Docetaxel 治疗组患者的 OS 均有明显提升^[27]。

PD-L1 表达水平检测引发争议的重要原因之一是缺乏标准。已经获批或正在研究中的抗 PD-1 治疗,包括 Atezolizumab 和 Durvalumab 都有自己配套的 PD-L1 检测,但每种检测所用到的抗体和具体技术都不同,导致 PD-L1 阳性的定义只对应于药企自己的标准。比如虽然所有的检测都分析了肿瘤细胞的 PD-L1 染色情况,但 Atezolizumab 同时需要评估免疫浸润细胞的 PD-L1 状态。针对检测标准的问题,包括国际肺癌研究协会在内的多个国际组织都在努力推进不同 PD-L1 表达检测技术分析,以期能够提供不同检测间可靠的精密度对比数据^[28]。

PD-L1 表达具有动态变化的特点是引发争议的另一重要原因。虽然 PD-L1 表达是动态的,但 NSCLC 中的相关研究经验表明,无论是新鲜标本还是石蜡标本,PD-L1 检测都具有临床价值。KEYNOTE-001 用的是新鲜手术标本,CheckMate-057 用的几乎都是库存的标本,但两个研究中 PD-L1 对疗效的预测作用相似。此外,KEYNOTE-010 中标本接近一半新鲜一半库存,当不提及来源时,两者 PD-L1 预测作用近似。

在临床实践及应用中,到目前为止,没有证据表明 NSCLC 的持续缓解受到 PD-L1 表达的影响,但结合将近 10% 的 PD-L1 阴性患者对治疗有效的现实情况,我们有理由认为所有 NSCLC 患者都应接受这种免疫治疗^[29]。但医生应该评估治疗带给患者的收益与潜在不良影响,而 PD-L1 表达水平检测可为早期选择免疫治疗提供决策支持。

5 小结与展望

PD-1/PD-L1 单抗在 NSCLC 的治疗中显示出了良好的疗效,但在治疗过程中,PD-1/PD-L1 以及其他一些免疫检查点分子,如 Tim-3、TIGIT、LAG-3 和 BTLA 的表达可发生上调,从而引起耐药,因而针对这些生物标记的治疗也亟待进一步的研究。PD-1/PD-L1 疗效的预测标志还存在争议,筛选并制定出有效的预测标准将有利于 NSCLC 患者的精准治疗。未来免疫治疗的方向应当是多种治疗手段的综合治疗,如放疗代表了对免疫系统进行辅助调节的治疗手段,但其对于肿瘤微环境的调节作用和远端效应的具体分子机制需要进一步的研究,也需要更多相关临床研究以制定安全有效的联合治疗策略。

肿瘤细胞的基因突变也会影响 PD-1/PD-L1 单抗的疗效,BRCA2 基因以及 MAPK 基因的突变均会抑制 PD-1/PD-L1 的治疗效果,但是具体机制仍不清楚,需要我们的进一步研究^[30]。为了增加 PD-1/PD-L1 单抗对于实体肿瘤的疗效,一些针对免疫检查点阻断剂的多肽正在被研发,针对 PD-1/PD-L1 通路的多肽 AUNP-12 正在由 Aurigene Discovery Technologies 和 Pierre Fabre Laboratories 共同开发。

PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的肿瘤免疫疗法为无法接受手术治疗或已远处转移的晚期肺癌患者带来了希望,但其治疗费用高昂,我们还需要更多、更深入的研究来促进 PD-1/PD-L1 单抗的疗效、预测治疗效果、筛选最为合适的治疗人群,并降低治疗的副作用,将免疫治疗个体化、最优化。

参考文献(References)

- [1] Siddaraju N. Minimalistic immunohistochemical approach to non-small cell carcinoma of the lung in small biopsies in the context of the 2015 WHO Classification of Lung Cancer [J]. Indian J Med Res, 2017, 146(1): 8-10
- [2] 陶虹,唐俊舫,朱允中,等.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的临床观察[J].现代生物医学进展,2016, 16(7): 1289-1294
Tao Hong, Tang Jun-fang, Zhu Yun-zhong, et al. Clinical Observation of Bevacizumab Combined with Chemotherapy in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Patients [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(7): 1289-1294
- [3] Nakanishi Y, Masuda S, Iida Y, et al. Case Report of Non-Small Cell Lung Cancer with STRN-ALK Translocation: A Nonresponder to Alectinib[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(12): e202-e204
- [4] Cao L, Wang X, Li S, et al. PD-L1 is a Prognostic Biomarker in Resected NSCLC Patients with Moderate/high Smoking History and Elevated Serum SCCA Level[J]. J Cancer, 2017, 8(16): 3251-3260
- [5] Califano R, Kerr K, Morgan RD, et al. Immune Checkpoint Blockade: A New Era for Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2016, 18(9): 59
- [6] Ward-Hartstonge KA, Kemp RA. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response[J]. Clin Transl Immunology, 2017, 6(9): e154
- [7] Sun X, Roudi R, Chen S, et al. Immune-related adverse events associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors for nonsmall cell lung cancer: Protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44): e8407
- [8] 黄德良,姚中平,张卫忠,等.PD-1 抑制剂派姆单抗对晚期非小细胞肺癌 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响[J].国际肿瘤学杂志,2017, 44(3): 169-172
Huang De-liang, Yao Zhong-ping, Zhang Wei-zhong, et al. Influence of PD-1 inhibitor pembrolizumab on T lymphocyte subsets and NK cells in patients with late stage non-small cell lung cancer [J]. Journal of International Oncology, 2017, 44(3): 169-172
- [9] Gettinger SN, 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]. J Clin Oncol, 2015, 33(18): 2004-2012
- [10] Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(3): 257-265
- [11] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135
- [12] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028
- [13] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833
- [14] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550
- [15] 黄世杰. atezolizumab 获 FDA 局部晚期或转移性非小细胞肺癌免疫治疗药优先审评资格 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 570-570
Huang Shi-jie. Qualification of FDA for immunotherapy of locally advanced or metastatic non small cell lung cancer in atezolizumab[J]. Journal of International Pharmaceutical Research, 2016, 43(3): 570-570
- [16] Lang Y, Kong X, He C, et al. Musashi1 Promotes Non-Small Cell Lung Carcinoma Malignancy and Chemoresistance via Activating the Akt Signaling Pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44 (2): 455-466
- [17] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265
- [18] Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, et al. Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor[J]. MAbs, 2016, 8(3): 593-603
- [19] Youngren-Ortiz SR, Chougule MB. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Targeted Nanocarrier Based Systems for the Treatment of Lung Cancer [J]. Hawaii J Med Public Health, 2017, 76 (11): 318-325

- diffusion-weighted MRI[J]. *Adv Gerontol*, 2018, 31(1): 103-109
- [15] González-Gil A, Picazo RA, de Bruyn P, et al. Corticoadrenal and Cardiorespiratory Responses to Administration of Propofol Combined with Dexmedetomidine or Ketamine in Rabbits [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2018, 57(3): 278-281
- [16] Gupta N, Kumar A, Jain A, et al. A Randomized Controlled Trial to Compare the Efficacy of Intravenous Dexmedetomidine and Clonidine as Adjuvants to Low Dose Opioid in Attenuation of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Tracheal Intubation[J]. *Mymensingh Med J*, 2018, 27(2): 389-396
- [17] Ren J, Li C, Ma S, et al. Impact of dexmedetomidine on hemodynamics in rabbits[J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(4): 314-323
- [18] 葛冬梅. 不同剂量右美托咪定复合布比卡因用于膝关节镜手术患者蛛网膜下腔阻滞的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(7): 814-819
- Ge Dong-mei. Clinical observation of dexmedetomidine with different doses combined with bupivacaine on arthroscopic surgery in patients with subarachnoid block [J]. *Drugs & Clinic*, 2015, 30(7): 814-819
- [19] Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, et al. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(5): 1244-1252
- [20] Chang F, Zhang T, Gao G, et al. Therapeutic effect of percutaneous endoscopic lumbar discectomy on lumbar disc herniation and its effect on oxidative stress in patients with lumbar disc herniation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 295-299
- [21] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, et al. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2015, 18(4): 555-564
- [22] Chen J, Hou C, Chen X, et al. Protective effect of cannabidiol on hydrogen peroxide induced apoptosis, inflammation and oxidative stress in nucleus pulposus cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (3): 2321-7232
- [23] 田明,李战宁,崔海斌,等.右美托咪定复合丙泊酚全麻对腰椎手术患者镇痛效果及术后恢复的影响[J].*现代生物医学进展*, 2017, 17 (14): 2762-2765, 2796
- Tian Ming, Li Zhan-ning, Cui Hai-bin, et al. Effect of Dexmedetomidine Combined with Propofol on Analgesia and Postoperative Recovery in Patients with Lumbar Surgery[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(14): 2762-2765, 2796
- [24] Guo F, Ding Y, Yu X, et al. Effect of dexmedetomidine, midazolam, and propofol on lipopolysaccharide-stimulated dendritic cells[J].*Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5487-5494
- [25] Rahimzadeh P, Faiz SHR, Imani F, et al. Comparative addition of dexmedetomidine and fentanyl to intrathecal bupivacaine in orthopedic procedure in lower limbs [J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18 (1): 62

(上接第 4389 页)

- [20] Voong KR, Feliciano J, Becker D, et al. Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(18): 376
- [21] Brown ZJ, Heinrich B, Steinberg SM, et al. Safety in treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors as compared to melanoma and non-small cell lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 93
- [22] Yamaguchi T, Sakurai K, Kuroda M, et al. Different Response to Nivolumab in a Patient with Synchronous Double Primary Carcinomas of Hypopharyngeal Cancer and Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(3): 802-808
- [23] Syed YY. Erratum to: Durvalumab:First Global Approval [J]. *Drugs*, 2017, 77(16): 1817
- [24] He M, Chai Y, Qi J, et al. Remarkably similar CTLA-4 binding properties of therapeutic ipilimumab and tremelimumab antibodies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67129-67139
- [25] Kastrisiou M, Kostadima FL, Kefas A, et al. Nivolumab-induced hypothyroidism and selective pituitary insufficiency in a patient with lung adenocarcinoma:a case report and review of the literature [J]. *ESMO Open*, 2017, 2(4): e000217
- [26] Zhou H, Liu T, Wang Z. Analysis of non-small cell lung cancer microenvironment indicates preponderance of T cell exhaustion marker expression[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 205-209
- [27] Yamaguchi T, Sakurai K, Kuroda M, et al. Different Response to Nivolumab in a Patient with Synchronous Double Primary Carcinomas of Hypopharyngeal Cancer and Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(3): 802-808
- [28] 李晓丽,孔宪明,徐凌云,等.可溶性 PD-1 和调节性 T 细胞在肺炎支原体感染和哮喘的实验研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(7): 1205-1208
- Li Xiao-li, Kong Xian-ming, Xu Ling-yun, et al. sPD-1 and Regulatory T Cells in Asthma and Mycoplasma Pneumoniae Infection [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(7): 1205-1208
- [29] Seo SR, Lee HM, Choi HS, et al. Enhanced expression of cell-surface B-cell receptor-associated protein 31 contributes to poor survival of non-small cell lung carcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0188075
- [30] Tacconi EM, Lai X, Folio C, et al. BRCA1 and BRCA2 tumor suppressors protect against endogenous acetaldehyde toxicity [J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(10): 1398-1414