

本文引用: 楚璐明, 刘雪玲, 常圣雅, 等. 程序性细胞死亡受体 1 抑制剂 nivolumab 治疗黑色素瘤研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(11): 949-953. DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.11.002.

【专题报告】

程序性细胞死亡受体 1 抑制剂 nivolumab 治疗黑色素瘤研究进展

楚璐萌, 刘雪玲, 常圣雅, 李若梅, 于海川

(新乡医学院医学检验学院 河南省分子诊断与医学检验技术协同创新中心,河南 新乡 453003)

摘要: 在黑色素瘤患者中,肿瘤浸润后的淋巴细胞高表达程序性细胞死亡受体 1(PD-1),PD-1 与其在肿瘤细胞和免疫细胞上的相应配体 PD-L1、PD-L2 相互作用破坏了机体的抗肿瘤免疫力。Nivolumab 是一种完全人源性 IgG4 抗体,即为抗 PD-1 受体阻断性单克隆抗体免疫检查点抑制剂,以高度亲和力和特异性与 PD-1 结合,并有效抑制 PD-1 与其配体之间的相互作用。目前研究已经提供了 nivolumab 的全面临床前表征,其中抗肿瘤活性和安全性已经在人类多种实体瘤的临床试验中得到证明。本文重点介绍 nivolumab 治疗黑色素瘤的相关研究进展。

关键词: 程序性细胞死亡受体 1; nivolumab; 程序性细胞死亡受体-配体; 黑色素瘤

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2018)11-0949-05

黑色素瘤是 15~29 岁人群好发的第 2 大常见恶性肿瘤,约占该年龄组所有恶性肿瘤的 11%^[1]。黑色素瘤是由黑色素细胞形成的恶性肿瘤^[2]。当肿瘤侵袭并转移至淋巴结和其他器官时,患者的中位总生存期短于 1 a^[3]。黑色素瘤对化学治疗不敏感,肿瘤免疫疗法已经成为继手术治疗、化学治疗、放射治疗及靶向药物治疗后的一种新兴疗法,并已应用于临床^[4]。肿瘤免疫逃逸是恶性肿瘤的重要特征^[5],即肿瘤细胞可以通过降低肿瘤抗原或主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex class, MHC) I 的易感性而直接逃避免疫识别,或者可以通过机体的负反馈机制来逃避免疫反应^[6]。有研究显示,在免疫治疗中,肿瘤细胞通过程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)/程序性细胞死亡受体-配体 1/2(programmed death-ligand 1/2, PD-L1/2)信号通路逃避免疫细胞的攻击^[7],所以,增强抗肿瘤免疫力已成为治疗恶性肿瘤的重要目标^[8]。目前的抗癌疫苗接种后产生的抗肿瘤免疫性在很大程度上是无效的,不足以让大多数患者从临床治疗中获益,所以,近年来出现了另一种治疗恶性肿瘤的方法,即利用免疫检查点抑制剂来削弱

抑制性的免疫应答。治疗转移性黑色素瘤的主要机制是通过阻断免疫检查点如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 和 PD-1 来增强抗肿瘤免疫力,且因为免疫检查点抑制剂治疗黑色素瘤疗效显著,所以免疫检查点受体 CTLA-4 和 PD-1 在恶性肿瘤免疫治疗中的作用已被广泛研究^[9]。PD-1 抑制剂 nivolumab 具有高度持久的应答率和长期的安全性,其在血清中的半衰期为 12 ~ 20 d^[3],被认为是潜在有效的抗癌药物。目前为止,多个实验室已经完成了 PD-1 抑制剂治疗不同肿瘤的基础研究,但是其相关的临床试验仍在进行中^[10]。本文重点介绍 PD-1 抑制剂 nivolumab 治疗黑色素瘤的相关研究进展。

1 肿瘤免疫的研究现状

肿瘤细胞在遗传上不稳定,这导致肿瘤细胞增殖和可被免疫系统识别的抗原的表达也不稳定。长期以来,免疫系统被认为是控制恶性肿瘤的主导力量,免疫力缺陷可导致细胞癌变^[11]。

恶性肿瘤的治疗尽管在不断发展中,但仍希望尽快找到毒性最小且最有效的药物。19 世纪末,有学者采用注射化脓性链球菌的方式治疗恶性肿瘤患者,这是肿瘤免疫治疗的开端^[12]。目前,恶性肿瘤的治疗方法主要有手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗^[13]及肿瘤免疫疗法,且 2013 年肿瘤免疫疗法被《Science》杂志评为年度十大科技突破之首^[14]。肿瘤免疫疗法是一种激活机体免疫系统,依靠自身免疫机制杀伤癌细胞和肿瘤组织的新兴抗癌疗法^[15],这种疗法针对的靶标不是肿瘤细胞和组织,而是人体自身的免疫系统^[6]。肿瘤免疫疗法包

DOI:10.7683/xxvxyxb.2018.11.002

收稿日期:2018-08-17

基金项目:河南省高校科技创新人才支持计划(编号:17HASTIT047);河南省自然科学基金面上项目(编号:162300410226);河南省科技攻关计划项目(编号:172102310583);河南省高等学校青年骨干教师资助计划(编号:2016GGJS-103);新乡医学院精神神经医学学科群支持计划(编号:2016PN-KFKT-08);新乡医学院产学研合作项目(编号:2017CX2-14);国家级大学生创新创业训练计划项目(编号:201710472014)。

作者简介:楚璐萌(1993-),女,河南郑州人,硕士研究生在读,研究方向:医学检验技术。

通信作者:于海川(1979-),男,河南安阳人,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:医学分子检验;E-mail:haichuan_yu@163.com。

括主动免疫治疗、被动免疫治疗和过继性免疫治疗。主动免疫治疗主要是注射恶性肿瘤疫苗,刺激机体产生抗肿瘤免疫;被动免疫治疗主要是通过对机体注射外源性免疫物质(如单克隆抗体),并由这些外源性物质引起免疫反应,抑制信号通路并输送药物至病灶来发挥抗肿瘤作用;过继性免疫治疗主要是将供体的淋巴细胞移植到受体体内,以增强受体免疫功能。目前,肿瘤免疫疗法涉及的 3 个关键点是:功能失调的 T 细胞信号转导、抑制性调节细胞、调节淋巴细胞与抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)和肿瘤细胞结合的免疫检查点。尤其是免疫检查点可用于调节适应性免疫反应的强度并保护正常组织免受损伤,从而为肿瘤免疫治疗提供了一系列潜在的新靶点^[16]。

2 免疫检查点受体研究现状

2.1 抑制性受体的分类及表达 免疫检查点或共抑制受体是治疗恶性肿瘤的有效靶点,抑制性受体可以在免疫激活状态下和持续免疫反应期间发挥作用。抑制性受体包括 PD-1、CTLA-4、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T-cell immunoglobulin and mucindomain containing-3, TIM-3)、淋巴细胞活化蛋白-3(lymphocyte-activation protein-3, LAG-3)和具有免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)和基于免疫受体酪氨酸依赖抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)结构域的 T 细胞免疫受体(T-cell immunoreceptor with Ig And ITIM domains, TIGIT)^[6]。PD-1 表达于 CD4 细胞、CD8 细胞、B 细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、单核细胞、肥大细胞和朗格汉斯细胞,其配体是 PD-L1;CTLA-4 表达于 CD4 细胞、CD8 细胞和某些肿瘤细胞,其配体是 CD80、CD86;TIM-3 表达于 CD4 细胞、CD8 细胞、DC、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、单核细胞、巨噬细胞,其配体是半乳糖凝集素 9、磷脂酰丝氨酸、高迁移率族蛋白 B1,其配体是磷脂酰丝氨酸、半乳糖凝集素等;LAG-3 表达于 CD4 细胞、CD8 细胞、NK 细胞,其配体是 MHC II;TIGIT 表达于 CD4 细胞、CD8 细胞及 NK 细胞,其配体是 CD155 和 CD122。

2.2 黑色素瘤细胞中的抑制性受体 PD-1 及其配体 PD-L1 PD-1/PD-L1/2 轴是降低自身免疫力和促进免疫耐受的天然信号通路^[10]。PD-1 来源于凋亡的小鼠 T 细胞杂交瘤 2B4.11 细胞和造血祖细胞 LyD9,是 CD28 家族成员中的一种免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白^[17],此免疫检查点由胞外区、跨膜区、胞质区组成,分布于 T 细胞、B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞表

面^[18-19]。PD-1 蛋白可以向激活的 T 细胞传递抑制信号^[17-18],下调免疫应答^[19],具有和 CTLA-4 类似的作用^[20]。PD-L 是 B7 家族成员中的一种 I 型跨膜糖蛋白,胞外区含有 IgV 样和 IgC 样功能区^[20];其在正常组织中少量表达,但在肿瘤细胞膜表面的表达量上调^[21]。PD-L1 主要表达于 APC、CD4⁺ 细胞、非淋巴组织和某些肿瘤细胞;PD-L2 主要表达于 DC 和巨噬细胞^[22]。PD-L 蛋白可以避免炎症的扩散并且限制损伤范围^[4];也可以与肿瘤微环境中的 T 细胞结合,阻断免疫应答发生肿瘤免疫逃逸,甚至减弱自身免疫反应^[17,23],PD-L1 高表达肿瘤患者的总体生存率低于低表达患者^[24]。PD-1 与 PD-L 相互作用可抑制淋巴细胞的增殖和活化,在 B/T 细胞中,磷酸化的免疫受体酪氨酸转化基序(immunoreceptor tyrosine transformation motif, ITSM)募集含 Src 同源区 1/2 蛋白酪氨酸磷酸酶(src-homology domain 1, 2 containing protein-tyrosine phosphatase, SHP-1, 2),抑制 B/T 细胞活化信号通路^[20],从而促进自身免疫耐受^[22],诱导抗原特异性 T 细胞凋亡^[25],促进 CD4⁺ T 细胞向 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞分化。

3 PD-1 抑制剂 nivolumab 治疗黑色素瘤的研究现状

PD-1 是适应性免疫应答的基本调节因子,主要参与抑制性免疫信号传导。Nivolumab 是靶向于 PD-1 的一种人源化 IgG4 型单克隆抗体的免疫检查点抑制剂,研究显示,nivolumab 在黑色素瘤和非小细胞肺癌的临床试验中所产生的不良反应是可控的^[26]。T7 细胞上 B7 分子与 T 细胞的共同受体 CD28 结合从而共刺激 APC,进而激活 T 细胞^[27],T 细胞活化后,PD-1 与其配体 PD-L1、PD-L2 结合,导致 PD-1 胞内区段上 SHP-2 去磷酸化,从而阻碍其与 T 细胞受体相关的近端信号传导激酶结合,致使 T 细胞-肿瘤细胞无反应;但是阻断配体和受体结合的药物可以使 T 细胞重新产生抗肿瘤活性。Nivolumab 是第 1 个针对 PD-1 受体的单克隆抗体,与 T 细胞上的 PD-1 结合,特异性阻断 PD-1 与肿瘤细胞上 PD-L 的结合,激活免疫细胞,从而激活免疫途径,杀伤肿瘤细胞,即反转了肿瘤免疫的抑制状态;同时,因为阻断了 PD-1/PD-L1/2 信号通路,使相关器官组织的免疫反应被放大而发生自身免疫损伤;但 nivolumab 有较高的安全性和较长久的肿瘤缓解作用^[27-28]。

2014 年 12 月 22 日,基于 CheckMate 037 试验,nivolumab 首次被批准为不可切除或转移性黑色素瘤患者的二线治疗药物^[29],且其治疗晚期黑色素瘤

的客观缓解率 (objective response rate, ORR) 达 30%。通过 CheckMate 066 实验表明,与传统药物达卡巴嗪比较,nivolumab 治疗临床Ⅲ期黑色素瘤患者的生存率、完全缓解率及中位无进展生存期 (median progression-free survival, mPFS) 均显著提高,不良反应发生率也有所降低^[30]。

目前,使用免疫疗法治疗黑色素瘤有单独用药和联合用药 2 种方法。在Ⅲ期 CheckMate 067 试验中,使用 nivolumab 单药、ipilimumab 单药以及 nivolumab 联合 ipilimumab 治疗黑色素瘤,nivolumab 组患者的 ORR 为 43.7%,mPFS 为 7.0 个月;ipilimumab 组患者的 ORR 为 19.0%,mPFS 为 2.9 个月;联合组患者 ORR 为 57.6%,mPFS 为 11.5 个月^[31]。单独使用 nivolumab 治疗的黑色素瘤患者的临床获益率为 43%,nivolumab 和 ipilimumab 联合治疗的黑色素瘤患者的临床获益率为 65%^[32];但是,nivolumab 联合 ipilimumab 组患者 3~4 级不良事件 (adverse event, AE) 发生率为 55.0%,ipivimumab 组、nivolumab 组患者 3~4 级 AE 发生率分别为 27.3% 和 16.3%;其中最常见 AE 是腹泻和结肠炎,但大多数 AE 可以通过给予皮质类固醇、英夫利昔单抗及霉酚酸等免疫调节剂缓解^[33]。另外,PD-1 抑制剂的使用顺序对黑色素瘤的治疗效果也有影响,先用 ipilimumab、后用 nivolumab 治疗的患者的 AE 发生率为 63%,先用 nivolumab、后用 ipilimumab 治疗的患者的 AE 发生率为 50%,但是,应用先 ipilimumab 后 nivolumab 方案机体的应答率较高^[34-35]。目前,nivolumab 对黑色素瘤的复治效果也在进行临床验证,研究发现,第 1 次使用 nivolumab 治疗的黑色素瘤患者所表现出来的无进展生存期可能会影响其再次治疗时对 PD-1 抑制剂的选择。第 1 次使用 nivolumab 而没有发生早期疾病进展的患者可能会再次接受 nivolumab 治疗,而对于第 1 次使用 nivolumab 既发生早期疾病进展的患者,pembrolizumab 或其他药物可能作为其再次治疗的选择^[34]。临床研究结果显示,nivolumab 治疗黑色素瘤的疗效具有个体差异性,即不同个体对于同一靶向药物的敏感性不同^[36]。作为治疗黑色素瘤的 PD-1 抑制剂,nivolumab 具有致命的自身免疫介导的器官毒性,故应注意妊娠期和哺乳期妇女、有生殖潜能的女性和男性、儿童和老年人等特殊人群用药的安全性。

治疗临床Ⅱ期黑色素瘤的研究表明,鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌基因同源体 B1 (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 抑制剂联合丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 抑制剂治

疗 BRAF 阳性的晚期黑色素瘤患者,可延长患者的无进展生存期,AE 发生率有所下降;nivolumab 联合 ipilimumab 治疗可使 BRAF 野生型和 BRAF 阳性的晚期黑色素瘤患者的持久反应率和客观反应率提高至 61%^[37];所以,无论 BRAF 基因是否突变,PD-1 抑制剂在黑色素瘤的治疗中均有效,而且是靶向治疗进展后唯一有效的药物^[34]。

综上所述,免疫检查点受体抑制剂具有良好的应用前景,但不是所有患者都能从单一制剂中受益。肿瘤微环境中所存在的免疫应答与调节多重免疫检查点受体及其配体表达的复杂性,都揭示了依赖任何一种单一免疫疗法都很难从中获得更佳的临床效果。

4 展望

PD-1/PD-L1 途径在抗肿瘤免疫中的作用已在临床研究中得到验证。用阻断 PD-1^[38] 或其配体 PD-L1^[39] 的免疫检查点受体抑制剂治疗晚期难治性恶性肿瘤患者,可使其实体瘤快速持久消退,这些研究结果表明,PD-1/PD-L1 途径已被确立为肿瘤学新的治疗重点^[19]。但是,停药后 nivolumab 介导的肿瘤消退持续存在的机制、肿瘤长期消退后复发的原因尚需进一步研究。

Nivolumab 是美国食品药品监督管理局批准用于非小细胞肺癌患者的首个免疫治疗药物^[40],这类药物能够利用人体自身的免疫系统抵抗恶性肿瘤,具有治疗多种类型肿瘤的潜力,目前,在Ⅲ期试验 (NCT01844505) 中正在进一步研究 nivolumab 联合 ipilimumab 方案相对于任一单药治疗恶性肿瘤的潜在优势。临床数据表明,基于 PD-1 通路的药物协同治疗组合可能具有更好的效果^[41]。现今,临床试验已经纳入分子分析,进一步探讨 PD-L1 表达与临床疗效的关联,以其找到合理的治疗方案,发掘 PD-1 所在信号通路的全部治疗潜力^[42]。PD-1 抑制剂可以与其他免疫抑制剂共同对肿瘤的免疫反应产生强大的促进作用,但同时需要避免患者产生危害自身的免疫反应。目前,已知的 PD-1 抑制剂不良反应包括 I 型糖尿病、皮疹、重症肌无力、肠道炎症和间质性肺炎^[38,43-44]。

自 2014 年美国食品药品监督管理局批准首批 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 和 nivolumab 以来,PD-1/PD-L1 抑制剂作为恶性肿瘤免疫疗法的应用呈现出前所未有的增长趋势。目前,有 5 种 PD-1/PD-L1 抑制剂被批准用于治疗包括血液系统恶性肿瘤在内的一系列肿瘤^[33]。PD-1 抑制剂的使用数量未来仍会增加,因此,仍有几个关键问题如:预测性生物标

志物、耐药机制、免疫相关毒性、治疗持续时间等有待进一步研究,以最大限度地降低 PD-1/PD-L1 信号通路阻滞所带来的风险,进而优化这类药物的抗癌潜力。

参考文献:

- [1] ROBINSON J K, BAKER M K, HILLHOUSE J J, et al. New approaches to melanoma prevention [J]. *Dermatol Clin*, 2012, 30 (3): 405-412.
- [2] 金谷. 恶性黑色素瘤药物治疗研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(12): 976-980.
- [3] MASHIMA E, INOUE A, SAKURAGI Y, et al. Nivolumab in the treatment of malignant melanoma: review of the literature [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 2045-2051.
- [4] 邱学佳, 刘勇, 庞国勋. 抗 PD-1/PD-L1 单抗在肿瘤免疫治疗中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2016(22): 2537-2541.
- [5] DIETRICH K, THEOBALD M. Immunological tumor therapy [J]. *Internist (Berl)*, 2015, 56(8): 907-917.
- [6] SEIDEL J A, OTSUKA A, KABASHIMA K, et al. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 86.
- [7] MURPHY A, KELLY R J. Immunotherapy in upper GI malignancies [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(5): 20.
- [8] CHINAI J M, JANAKIRAM M, CHEN F, et al. New immunotherapies targeting the PD-1 pathway [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(9): 587-595.
- [9] KREAMER K M. Immune checkpoint blockade: a new paradigm in treating advanced cancer [J]. *J Adv Pract Oncol*, 2014, 5(6): 418-431.
- [10] MARCONCINI R, SPAGNOLO F, STUCCI L S, et al. Current status and perspectives in immunotherapy for metastatic melanoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(15): 12452-12470.
- [11] GOPALAKRISHNAN V, HELMINK B A, SPENCER C N, et al. The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 570-580.
- [12] 武怡舟, 孙宏斌. 免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂的研究概况 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(4): 325-330.
- [13] ABDIN S M, ZAHER D M, ARAFA E A, et al. Tackling cancer resistance by immunotherapy: updated clinical impact and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(2): PMC5836064.
- [14] COUZINFRAKEL J. Cancer immunotherapy [J]. *Science*, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [15] 贾慧婕, 魏甜, 冯雨晨. T 淋巴细胞及程序性死亡受体 1 抗体抗肿瘤研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(10): 874-876.
- [16] 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.
- [17] HUGHES P E, CAENEPEEL S, WU L C, et al. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer [J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462-476.
- [18] BOUSSIOTIS V A. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1767-1778.
- [19] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264.
- [20] 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.
- [21] HELLMANN M, RIZVI N, WOLCHOK J D, et al. Genomic profile, smoking, and response to anti-PD-1 therapy in non-small cell lung carcinoma [J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(1): e1048929.
- [22] SUI X, MA J, HAN W, et al. The anticancer immune response of anti-PD-1/PD-L1 and the genetic determinants of response to anti-PD-1/PD-L1 antibodies in cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19393-19404.
- [23] PALUCKA A K. The Basis of oncoimmunology [J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1233-1247.
- [24] HINO R, KABASHIMA K, KATO Y, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(7): 1757-1766.
- [25] MERELLI B, MASSI D, CATTANEO L, et al. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 140-165.
- [26] LIM S H, SUN J M, LEE S H, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(3): 397-406.
- [27] BTAHMER J R, DRAKE C G, WOLLNER I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3167-3175.
- [28] DASKIVICH T J. Words of wisdom re: safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(4): 816-817.
- [29] 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 (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 375-384.
- [30] 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.
- [31] GUO L, ZHANG H, CHEN B, et al. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor [J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 410-416.
- [32] WOLCHOK J D, KLUGER H, CALLAHAN M K, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 122-133.
- [33] GONG J, CHEHRAZIRAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 8.
- [34] NOMURA M, OTSUKA A, KONDO T, et al. Efficacy and safety of retreatment with nivolumab in metastatic melanoma patients previously treated with nivolumab [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*,

2017,80(5):999-1004.

[35] WEBER J S,GIBNEY G,SULLIVAN R J,*et al.* Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064):an open-label,randomised,phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(7):943-955.

[36] 石群,马淑梅,陈秀华. PD-1/PD-L1 抑制剂的临床研究进展[J]. *世界临床药物*,2015,36(10):702-705.

[37] POSTOW M A,CHESNEY J,PAVLICK A C,*et al.* Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma[J]. *N Engl J Med*,2015,372(21):2006-2017.

[38] 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.

[39] 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.

[40] 王莉,张志叶. PD-1 抑制剂新药 nivolumab[J]. *中国新药杂志*,2016,25(9):961-963.

[41] DRAKE C G,MCDERMOTT D F,SZNOL M,*et al.* Survival,safety,and response duration results of nivolumab (Anti-PD-1;BMS-936558;ONO-4538) in a phase I trial in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC):long-term patient follow-up[J]. *EJC Suppl*,2013,1(5):S241.

[42] 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):127-149.

[43] HUGHES J,VUDATTU N,SZNOL M,*et al.* Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Diabetes Care*,2015,38(4):55-57.

[44] MARTINLIBER J,FURNESS A J,JOSHI K,*et al.* Anti-programmed cell death-1 therapy and insulin-dependent diabetes;a case report[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2015,64(6):765-767.

(本文编辑:杨 博)

《新乡医学院学报》征订启事

《新乡医学院学报》(Journal of Xinxiang Medical University)创刊于1984年,是新乡医学院主管主办、国内外公开发行的综合性医学学术期刊。国际标准连续出版物号:ISSN 1004-7239,国内统一连续出版物号:CN 41-1186/R。现为月刊,每月5日出版,大16开本,每期100页。本刊设有专家论坛、专题报告、国家自然科学基金专题评述、基础研究、临床研究、技术与方法、护理研究、综述、医学教育研究、名院·名科·名医等栏目。编辑部对来稿审理及时并严格执行“三审制”,对国家级、省部级科研基金项目资助的研究性论文优先发表。

本刊为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、中国精品科技期刊、中国高校优秀科技期刊、河南省一级期刊,目前被《中国学术期刊(光盘版)全文检索数据库》、《万方数据-数字化期刊群》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、英国《公共卫生数据库》(Global Health)、《中国学术期刊文摘》、《中国医学文摘》、《中国药学文摘》等国内外权威性数据库、文摘期刊收录,标志着在本刊发表的论文将有机会被国内外著名检索系统收录,这对提高作者知名度及论文的影响力不无裨益。欢迎国内外医药工作者踊跃投稿。欢迎广大订户前往当地邮局订阅,邮发代号:36-145,每期定价10.00元,全年120.00元。编辑部地址:河南省新乡市金穗大道东段新乡医学院学报编辑部,邮政编码:453003。电话:0373-3029086,传真:0373-3831371,网址:www.xxyxyxb.com,E-mail:xxyxyxb@163.com。

本刊编辑部