

放疗联合 PD1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤治疗

王松¹, 李兴川², 刘兆辰¹

1. 兰州大学第一医院放疗科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院儿科重症医学科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 目前免疫治疗在肿瘤治疗中已取得突破性进展。肿瘤免疫治疗是通过激活自身的免疫系统, 提高机体抗肿瘤免疫力, 达到抑制和杀伤肿瘤细胞的目的, 而放疗不仅能直接损伤杀伤照射野内的肿瘤细胞, 还能激活机体免疫系统。一些研究已证实放疗与免疫治疗联合可发挥协同抗肿瘤效应。本文就程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (PD-1/PD-L1) 抑制剂抗肿瘤作用、放疗的免疫效应、放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂协同抗肿瘤机制做一综述。

关键词: 放疗; 免疫治疗; 程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 抑制剂; 肿瘤

中图分类号: R 730.51 R 730.55 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0261-04

恶性肿瘤发生、发展的每一个阶段均与人体免疫系统密切相关, 早在 2002 年 Ikeda 等^[1]就提出了肿瘤免疫编辑学说, 将肿瘤免疫分为 3 个阶段: 免疫清除、免疫对抗及免疫逃逸。人体免疫系统通过免疫监视功能识别和清除这些突变的细胞以维持机体的生理平衡, 但有少部分弱免疫原性肿瘤细胞发生免疫逃逸, 进而大量增殖形成肿瘤。恶性肿瘤之所以能逃避机体自身的免疫防御机制, 原因是存在免疫应答抑制性的信号通路, 程序性死亡受体 1/程序性死亡配体 1 (programmed death 1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1) 信号通路就是其中之一, 其对肿瘤的发生、发展具有重要意义^[2]。PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂阻断负向调控信号, 增强免疫应答^[3], 发挥抗肿瘤效应。本文就 PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤作用、放疗的免疫效应, 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂协同抗肿瘤机制进行综述。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 位于人类 2 号染色体 q37 区, 为含有 288 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白, 是免疫球蛋白 B7-CD28 家族成员之一, 主要在免疫细胞 (活化的 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、自然杀伤 T 细胞、单核细胞和树突状细胞) 中表达^[3-4]。PD-1 有两个配体: PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 不仅在很多恶性肿瘤细胞中过表达, 还在肿瘤浸润性树突状细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、肿瘤浸润性巨噬细胞中表达^[5-6], PD-L2 主要在树突状细胞和单核细胞上表达^[7]。PD-L1 是 PD-1 的主要配体, 研究证实, PD-1/PD-L1 信号通路与免疫抑制有关^[3]。

肿瘤细胞及肿瘤微环境通过上调 PD-L1 表达并与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 招募免疫抑制细胞及细胞因子, 如白细胞介素 (IL)、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、干扰素 (IFN)- γ 等, 限制机体的免疫应答反应, 使肿瘤细胞逃避机体免疫效应细胞 (特别是细胞毒性 T 细胞) 的杀伤作用, 促进肿瘤发生、发展^[3,8-10]。而 PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1、PD-L1 结合, 终止免疫效应细胞的负性调控信号, 使效应 T 细胞的活性

恢复, 同时增强 T 细胞的活化程度和杀伤能力, 从而使 T 细胞发挥并维持对肿瘤细胞的杀灭功能^[11-12]。目前 PD-1/PD-L1 信号通路抑制剂有 3 种类型: 抗 PD-1 或 PD-L1 抗体、针对 PD-1/PD-L1 的 RNA 干扰 (RNAi) 以及增加可溶性 PD-1 (soluble PD-1, sPD-1), 临床应用较多的是抗 PD-1/PD-L1 抗体, 抗 PD-1 抗体有 Nivolumab、Pembrolizumab 和 Pidilizumab 等; 抗 PD-L1 抗体有 BMS-936559、MPDL3280A 和 MEDI-4736。这些药物的临床研究已获得阶段性成果, 越来越多的药物获得 FDA 批准使用于临床, 目前已从单药研究深入到联合治疗的研究, PD-1/PD-L1 抑制剂与放疗联合显示出良好应用前景。

2 放疗的免疫效应

2.1 放疗激活免疫应答 最早在 1953 年, Mole^[13]发现照射局部组织可以在远离照射的相同或者不同组织中引发生物效应, 提出“远隔效应”的概念, 即照射靶区之外的肿瘤病灶亦缩小。随后开展的很多临床前研究也得到类似结果。Yasuda 等^[14]在动物实验中发现, 局部放疗除了抑制原发灶外, 对照射野外病灶 (肝脏) 也会产生一定的抑制作用, 而通过对原发肿瘤内注射 T 细胞激活因子 IL-2 联合放疗发现, 非照射区 (肝脏) 肿瘤病灶发生更显著的抑制, 研究提示局部放疗产生远隔效应, 与 T 细胞有关。2016 年, Poleszczuk 等^[15]运用数字模型, 结合 T 细胞转运的生理学信息, 评估局部放疗后 T 细胞在原发灶及转移灶的分布情况, 研究结果显示, 局部放疗后照射野外病灶缩小, 与被激活的 T 细胞分布到肿瘤转移灶有关, 提示远隔效应现象与免疫应答有关。Zitvogel 等^[16]和 Barker 等^[17]研究进一步阐明局部放疗可激活全身免疫应答。

目前研究认为放疗激活抗肿瘤免疫反应的机制主要有以下几点: (1) 放疗促进肿瘤相关抗原释放、MHC-I 类分子的表达及免疫细胞招募, 形成“肿瘤原位疫苗”, 触发内源性损伤相关因子的释放, 如钙网蛋白、高迁移率组蛋白 B1、ATP 等^[18-19], 激活树突状细胞并促进肿瘤相关抗原的呈递, 增强免疫应答; (2) 放疗诱导的凋亡肿瘤细胞被树突状细胞 (DCs)

等抗原提呈细胞 (APCs) 吞噬, 与主要组织相容性复合体 I (MHC-I) 形成复合物, 激活内源性 CD8⁺ T 细胞^[20]; (3) 促进 T 细胞的活化^[21], 激发免疫记忆保护, 肿瘤接受放疗后, 临近引流淋巴结内的 T 细胞增殖活化水平明显高于未放疗; (4) 上调某些免疫相关受体的表达, 如 FAS、MHC-I 等, 促进特异性细胞毒性 T 细胞 (CTL) 对 MHC-I 表达肿瘤细胞和固有免疫中自然杀伤细胞 (NK) 对肿瘤细胞的杀伤作用。

另有研究表明, 放疗可能对肿瘤微环境中的基质细胞和肿瘤细胞本身产生直接的促炎作用, 诱使各种细胞因子进入肿瘤微环境, (1) 诱导趋化因子 IFN- γ 释放^[3, 18-19, 22]; (2) 诱导释放炎症因子^[17, 23], 如 IL-6、IL-8、IL-12、IL-18 和 TNF- α ; (3) 诱导 CXCL9、CXCL10 和 CXCL16 等多种炎症趋化因子^[17, 19, 23-24]的表达; 这些因子促进 T 细胞募集, 提高 CD8⁺ T 细胞浸润, 有利于 T 淋巴细胞发挥抗肿瘤作用^[25]。

2.2 放疗的免疫抑制作用 适宜的照射强度 (照射剂量和体积) 可促进抗肿瘤免疫应答, 但当强度太大时, 照射可能破坏机体已有的免疫, 甚至增加抑制性细胞因子释放并导致抑制性细胞聚集, 诱导免疫抑制状态形成。Tang 等^[26]的研究发现, 放疗可通过损伤外周循环淋巴细胞直接削弱免疫功能。Talebian Yazdi 等^[27]对 NSCLC 患者的研究显示, 提示常规分割放疗可抑制效应 T 细胞和 APCs 的活性反应, 有免疫抑制作用。虽然放疗对免疫的抑制作用相关的报道不多, 但应引起临床的关注。有研究指出放疗的免疫抑制作用主要是: (1) 上调的 PD-L1, 可抑制效应 T 细胞杀伤作用, 使 T 细胞耗竭^[28]; (2) 增强骨髓来源的抑制细胞、不成熟树突状细胞和 M2 型巨噬细胞等对肿瘤微环境的浸润, 增强调节性 T 细胞 (Treg) 功能^[20-22]; (3) 肿瘤微环境中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 浓度的增加抑制免疫活性细胞的增殖。在小鼠模型上的研究发现, TGF- β 抑制剂可提高肿瘤中 CTL 的浸润, 降低 Treg 比例; 在放疗前给予 TGF- β 抑制剂, 可提高放疗疗效, 延长小鼠生存^[29]。因此, 抑制 TGF- β 信号通路可能有助于降低放疗对免疫功能的抑制作用。

Kalbasi 等^[30]研究认为, 放疗单独使用时, 远隔效应较弱, 分析其原因, 一方面由于患者自身肿瘤经抗原调变后, 抗原丢失, 免疫原性减弱, 另一方面则由于单独放疗产生的免疫促进作用不足以抗衡其产生的抑制作用。放疗可以释放肿瘤新抗原进入免疫系统, 但能否真正产生抗肿瘤免疫却取决于正、负免疫信号之间的博弈, 而免疫治疗的加入正是作为“推动者”, 增强正性信号, 抑制负性信号, 从而更好的发挥抗肿瘤作用。放疗与免疫治疗的联合已成为目前的研究热点。

3 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂协同抗肿瘤作用

3.1 放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗的基础研究 放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂的联合是一个全新的治疗模式。2014 年, Dovedi 等^[31]在小鼠乳腺癌和直肠肿瘤模型研究发现, 放疗和 PD-L1 抗体治疗联合具有协同作用, 使用 PD-L1 单克隆抗体不但可以提高放疗疗效, 而且联合治疗可以产生保护性肿瘤抗原特异性记忆 T 细胞反应, 起到抗肿瘤效应。Zeng 等^[32]研究在小鼠胶质瘤模型中, 抗 PD-1 抗体联合局部放疗

与单纯抗 PD-1 治疗相比, 有明显的生存获益 ($P < 0.05$), 同时研究证实放疗可增加 MHC-I 类抗原、CXCL16 和 ICAM 分子的表达, 这些发现强有力的提示放疗所致的炎症反应与治疗性的免疫调控代谢物有协同作用。Hodge 等^[33]研究表明, 局部放疗后肿瘤浸润 T 细胞在远端效应中发挥关键作用。通过封锁细胞毒 T 淋巴细胞信号系统, 一方面可以调节增强 T 细胞免疫, 显著抑制原发性肿瘤和转移瘤的生长, 而辐射可以促进更多的 T 细胞浸入肿瘤内, 转化为抗肿瘤 T 细胞和细胞毒性 T 细胞; 另一方面, CD8⁺ T 细胞进一步活化, 肿瘤内的 Treg 细胞和效应 T 细胞的比例被逆转, 免疫相关基因的表达上调, 细胞因子产生明显增加。Park 等^[11]研究了黑色素瘤和肾细胞癌小鼠模型, 证明通过阻断抑制 PD-1 的表达, 可以增强远端效应, 并且认为立体定向放疗与 PD-1 抑制剂联用可以有效增强转移癌患者的抗肿瘤免疫, 研究进一步证实放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂协同作用。

这些临床前研究结果强有力的提示, 放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂有协同作用。2017 年 7 月, 《Lancet Oncology》杂志发表一篇重磅的回顾性研究, 发现 I 期临床试验的 KEYNOTE-001 研究中^[34], 之前接受过放疗的晚期非小细胞肺癌患者, 对比没有接受放疗的患者, PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 治疗获得更长的无进展生存和总体生存率。随后, 一系列前瞻性研究进一步证实放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂协同抗肿瘤作用。2017 年 5 月, Gerber 等^[35]公布了关于针对不能手术的局部晚期非小细胞肺癌放疗后序贯 Nivolumab (PD-1 抑制剂) 的随机对照 II 期临床试验 (RTOG3505) 的设计方案, 让我们共同期待试验结果的公布。

目前在研究的临床研究包括 PD-1 抑制剂 (Pembrolizumab) 联合放疗治疗局部晚期及晚期 NSCLC (NCT03245177、NCT02608385)、Nivolumab 联合标准一线化疗及放疗治疗局部晚期 NSCLC (NCT02434081、NCT02768558)、Avelumab 联合立体定向放疗治疗早期及晚期 NSCLC (NCT03050554、NCT03158883) 以及联合治疗中 Pembrolizumab 介入时机的研究 (NCT03307759) 等, 结果值得期待^[36]。

3.2 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂协同作用机制 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗能够激活肿瘤特异性 T 细胞免疫应答, 并改变肿瘤微环境对免疫系统的抑制作用, 获得持久、强烈的抗肿瘤活性, 为联合治疗方案提供了理论基础。有研究表明, 放疗与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合应用存在协同作用, 具体机制可能为: (1) PD-1/PD-L1 抑制剂逆转 T 细胞凋亡^[37], 增强免疫应答。研究表明, 放疗可上调 PD-L1 表达, Deng 等^[38]研究对小鼠肿瘤模型进行 12 Gy 放疗后第 3 天检测肿瘤组织发现, 肿瘤细胞和枝状细胞、巨噬细胞等淋巴细胞 PD-L1 表达量明显增加, 提示肿瘤微环境中 PD-L1 水平的改变可能阻断辐射诱导的浸润效应 T 细胞的抗肿瘤功能。另外, 有研究对小鼠黑色素瘤、结直肠癌以及三阴性乳腺癌模型进行常规分割照射 (10 Gy/5 次) 能增加肿瘤细胞 PD-L1 的表达^[31]; 而 PD-1 或 PD-L1 抗体的加入不但能大大提高放疗的疗效, 同时逆转 T 细胞的消耗, 充分 T 细胞发挥免疫应答抗肿瘤效应。(2) 联合治疗可诱导 T 细胞的效应。放疗与 PD-1/PD-L1 抑制

剂联合可以诱导肿瘤抗原特异性 T 细胞 (CD8⁺ T 细胞) 产生免疫应答, 同时 CD8⁺ T 细胞又可增强肿瘤微环境中 CTL 的效应功能^[28,38], 从而增强抗肿瘤效应。

4 问题与展望

免疫治疗的发展为许多肿瘤患者带来生的希望, 越来越多的免疫治疗药物获得批准使用于临床治疗。放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可使局部病灶及远隔病灶都得到控制, 显示出极好的应用前景, 有望使放疗这一局部治疗手段成为系统治疗的重要途径。但在强强联合抗肿瘤的同时, 也需关注联合治疗所带来的问题: (1) 在临床实践中, 放疗模式该如何选择, 常规分割和大分割哪种会更有优势? 有研究认为, 立体定向放疗大分割模式较常规分割模式更能诱导强烈的免疫反应(远隔效应), 更合适与免疫治疗联合, 研究指出, 大分割放疗不但能增强放疗疗效, 还诱导 MHC-I 类分子、炎性细胞因子、热休克蛋白等一系列免疫分子的表达, 增强机体抗肿瘤免疫活性。但临床实践中具体在联合治疗时, 放疗模式该如何选择, 目前尚缺乏高级别的临床证据^[39-40]。(2) 目前 PD-1/PD-L1 抑制剂有多种, 联合治疗中, 该如何选择免疫治疗手段多样, 如何实现免疫个体化治疗。Bernstein 等^[41] 在 2016 年提出“ISABR”治疗方法, 即立体定向放疗联合免疫治疗。(3) 联合治疗中治疗顺序、放疗时机的选择、放疗剂量、靶区定义的问题。(4) 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗, 能否同时联合其他不同通路的免疫治疗, 或对抗耐药问题。有研究显示, 对放疗联合抗 CTLA-4 抗体治疗耐受者, 使用抗 PD-L1 抗体可调节效应 T 细胞功能, 增强疗效等^[42]。(5) 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗中不良反应的处理; 2018 年, 《JAMA Oncol》发表一篇报道, 合并脑转移的恶性肿瘤患者, 放疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂出现放射性脑坏死的病例^[43]。由此可见, 联合治疗中不可预知的不良反应需密切关注。(6) 放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等多种治疗方法的联合应用。(7) 如何通过生物标记物预测治疗有效性和评估预后; 目前已有一些临床研究提出糖酵解、肠道菌群等可能的生物标记物^[44]。(8) 免疫治疗药物耐药的问题等。仍有很问题尚需要更多的基础研究和临床试验来解答, 相信不久的将来, 放射治疗联合免疫治疗将会得到越来越广泛的应用。

参考文献

[1] Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoeediting [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2002, 13(2): 95-109.

[2] Guilleminault L, Carmier D, Heuzé-Vourc'h N, et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer; inhibition of PD1/PDL1 pathway [J]. Rev Pneumol Clin, 2015, 71(1): 44-56.

[3] Brahmer JR, Hammers H, Lipson EJ. Nivolumab; targeting PD-1 to bolster antitumor immunity [J]. Future Oncol, 2015, 11(9): 1307.

[4] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252-264.

[5] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation

with molecular cancer type [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(12): 2965-2970.

[6] Zou WP, Wolchok JD, Chen LP. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328rv4.

[7] Yearley JH, Gibson C, Yu N, et al. PD-L2 expression in human tumors; relevance to anti-PD-1 therapy in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(12): 3158-3167.

[8] Leng CS, Li Y, Qin JJ, et al. Relationship between expression of PD-L1 and PD-L2 on esophageal squamous cell carcinoma and the anti-tumor effects of CD8⁺ T cells [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 699.

[9] Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer [J]. Trends Immunol, 2016, 37(7): 462-476.

[10] Kumar R, Collins D, Dolly S, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in non-small cell lung cancer [J]. Curr Probl Cancer, 2017, 41(2): 111.

[11] Park SS, Dong H, Liu X, et al. PD-1 restrains radiotherapy-induced abscopal effect [J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(6): 610-619.

[12] Palucka AK, Coussens LM. The basis of oncoimmunology [J]. Cell, 2016, 164(6): 1233-1247.

[13] Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? [J]. Br J Radiol, 1953, 26(305): 234-241.

[14] Yasuda K, Nirei T, Tsuno NH, et al. Intratumoral injection of interleukin-2 augments the local and abscopal effects of radiotherapy in murine rectal cancer [J]. Cancer Sci, 2011, 102(7): 1257-1263.

[15] Poleszczuk JT, Luddy KA, Prokopiou S, et al. Abscopal benefits of localized radiotherapy depend on activated T-cell trafficking and distribution between metastatic lesions [J]. Cancer Res, 2016, 76(5): 1009-1018.

[16] Zitvogel L, Galluzzi L, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies; reinstating immunosurveillance [J]. Immunity, 2013, 39(1): 74-88.

[17] Barker HE, Paget JT, Khan AA, et al. The tumour microenvironment after radiotherapy; mechanisms of resistance and recurrence [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(7): 409-425.

[18] Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and immunogenic cell death [J]. Semin Radiat Oncol, 2015, 25(1): 11-17.

[19] Gameiro SR, Jammeh ML, Wattenberg MM, et al. Radiation-induced immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing [J]. Oncotarget, 2014, 5(2): 403-416.

[20] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 27: 16-25.

[21] Bernstein MB, Garnett CT, Zhang HG, et al. Radiation-induced modulation of costimulatory and coinhibitory T-cell signaling molecules on human prostate carcinoma cells promotes productive antitumor immune interactions [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2014, 29(4): 153.

[22] Surace L, Lysenko V, Fontana AO, et al. Complement is a central mediator of radiotherapy-induced tumor-specific immunity and clinical response [J]. Immunity, 2015, 42(4): 767-777.

[23] Diegeler S, Hellweg CE. Intercellular communication of tumor cells and immune cells after exposure to different ionizing radiation quali-

- ties[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:664.
- [24] Matsumura S, Wang BM, Kawashima N, et al. Radiation-induced CX-CL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(5):3099-3107.
- [25] Zheng WX, Skowron KB, Namm JP, et al. Combination of radiotherapy and vaccination overcomes checkpoint blockade resistance[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28):43039-43051.
- [26] Tang C, Liao ZX, Gomez D, et al. Lymphopenia association with gross tumor volume and lung V5 and its effects on non-small cell lung cancer patient outcomes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(5):1084-1091.
- [27] Talebian Yazdi M, Schinkelshoek MS, Loof NM, et al. Standard radiotherapy but not chemotherapy impairs systemic immunity in non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12):e1255393.
- [28] Deng LF, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2):687-695.
- [29] Young KH, Newell P, Cottam B, et al. TGF β inhibition prior to hypofractionated radiation enhances efficacy in preclinical models[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(10):1011-1022.
- [30] Kalbasi A, June CH, Haas N, et al. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7):2756.
- [31] Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19):5458-5468.
- [32] Zeng J, See AP, Phallen J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(2):343-349.
- [33] Hodge JW, Sharp HJ, Gameiro SR. Abscopal regression of antigen disparate tumors by antigen cascade after systemic tumor vaccination in combination with local tumor radiation[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2012, 27(1):12-22.
- [34] Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEY-NOTE-001 phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):895-903.
- [35] Gerber DE, Urbanic JJ, Langer C, et al. Treatment design and rationale for a randomized trial of cisplatin and etoposide plus thoracic radiotherapy followed by nivolumab or placebo for locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 3505)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(3):333-339.
- [36] Hwang WL, Niemierko A, Hwang KL, et al. Clinical outcomes in patients with metastatic lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors and thoracic radiotherapy[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(2):253-255.
- [37] Derer A, Frey B, Fietkau R, et al. Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(7):779-786.
- [38] Deng LF, Liang H, Burnette B, et al. Radiation and anti-PD-L1 antibody combinatorial therapy induces T cell-mediated depletion of myeloid-derived suppressor cells and tumor regression[J]. *Onco Immunology*, 2014, 3(4):e28499.
- [39] Kalbasi A, Ribas A. Antigen presentation keeps trending in immunotherapy resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14):3239.
- [40] Finkelstein SE, Timmerman R, McBride WH, et al. The confluence of stereotactic ablative radiotherapy and tumor immunology[J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011:439752.
- [41] Bernstein MB, Krishnan S, Hodge JW, et al. Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8):516-524.
- [42] Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maitly A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547):373-377.
- [43] Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(8):1123.
- [44] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5):275-287.

收稿日期:2019-06-22 修回日期:2019-07-12 编辑:石嘉莹

(上接第 260 页)

- [15] Rorabeck CH, Castle GS, Hardie R, et al. Compartmental pressure measurements: an experimental investigation using the slit catheter [J]. *J Trauma*, 1981, 21(6):446-449.
- [16] Schmidt AH. Acute compartment syndrome[J]. *Orthop Clin North Am*, 2016, 47(3):517-525.
- [17] McQueen MM, Duckworth AD, Aitken SA, et al. The estimated sensitivity and specificity of compartment pressure monitoring for acute compartment syndrome[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(8):673.
- [18] Cole AL, Herman RA Jr, Heimlich JB, et al. Ability of near infrared spectroscopy to measure oxygenation in isolated upper extremity muscle compartments[J]. *J Hand Surg Am*, 2012, 37(2):297-302.
- [19] 郑斌, 姜晨, 冯世波. 实时剪切波弹性成像技术在骨筋膜室综合征诊疗中的应用[J]. *重庆医学*, 2018, 47(30):3904-3908, 3912.
- [20] 王舒新, 刘丙立. 下肢骨筋膜室综合征的诊治[J]. *河北医药*, 2011, 33(3):428-429.
- [21] 辛庆峰. 封闭负压引流术在骨筋膜室综合征切开减压术中应用观察[J]. *临床军医杂志*, 2015, 43(12):1295-1297.
- [22] Li WH, Ji L, Tao WD. Effect of vacuum sealing drainage in osteofascial compartment syndrome[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):16112-16116.
- [23] Chen Y, Liu L. Clinical analysis of 54 cases of large area soft tissue avulsion in the lower limb[J]. *Zhonghua Chuang Shang Za Zhi*, 2016, 19(6):337-341.
- [24] Yuan XG, Zhang X, Fu YX, et al. Sequential therapy with 'vacuum sealing drainage-artificial dermis implantation-thin partial thickness skin grafting' for deep and infected wound surfaces in children[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2016, 102(3):369-373.
- [25] 梁建国, 吕晓红. 高压氧早期综合治疗骨筋膜室综合征 18 例疗效分析[J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19(21):162-163.

收稿日期:2019-05-25 修回日期:2019-06-18 编辑:王国品