

免疫检查点抑制剂在骨髓增生异常综合征中的研究进展

黄紫莹, 李莉娟, 郭红艳, 张鸿彬, 关智媛, 张连生

兰州大学第二医院血液科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 骨髓增生异常综合征(MDS)是一种起源于造血干细胞异质性很强的恶性血液系统疾病,通过对其发病机制的研究发现免疫逃逸机制在 MDS 发病中发挥重要作用,而免疫检查点表达异常是肿瘤免疫逃逸的关键分子机制。免疫检查点通过负性免疫调节作用抑制 T 细胞活性,故免疫检查点抑制剂通过部分恢复 T 细胞功能诱导 T 淋巴细胞的抗肿瘤效应,阻断肿瘤免疫逃逸。本文对 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂等在 MDS 治疗中的研究进展、临床使用中可能出现的问题作一综述。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 免疫检查点抑制剂; 联合治疗; 不良反应; 免疫相关

中图分类号: R 551.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1570-04

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组恶性克隆性干/祖细胞疾病,其主要特征为无效造血所致的难治性血细胞减少和易于向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化。该病主要发生于 60 岁以上人群,临床表现及预后差异性较大。目前仅有三种药物被美国食品和药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 MDS,分别是阿扎胞苷、地西他滨和来那度胺^[1]。近年来,虽然对 MDS 发病机制研究有很大突破,仍未找到 MDS 确切发病机制,其发病不仅与肿瘤细胞的遗传学和分子学异常有关,而且同机体免疫状态密切相关^[2]。在治疗方案上,除了免疫调节治疗、去甲基化治疗、促进造血治疗、祛铁治疗外,细胞免疫治疗正在兴起,以树突状细胞(DC)及嵌合抗原受体(CAR)为代表,免疫治疗的发展日新月异^[3],其优势在于能够特异、高效杀伤肿瘤细胞,为临床上解决肿瘤难治、复发及消灭肿瘤干细胞提供新思路,成为当下最具研究前景的肿瘤治疗方法之一。通过对 MDS 患者免疫检查通路的研究发现,MDS 肿瘤细胞上免疫检查点相关的免疫抑制分子的高表达抑制了获得性免疫的抗肿瘤效应。因此,通过阻断高危 MDS 患者的免疫检查点从而打破肿瘤的免疫逃逸机制的治疗策略应运而生。因此对免疫检查点抑制剂在治疗 MDS 中的最新临床进展作一综述,探讨未来以免疫检查点作为靶点治疗 MDS 中可能面对的挑战及发展方向。

1 免疫检查点抑制剂

机体免疫系统抗肿瘤的核心是 T 细胞,T 细胞的活化需要两种信号的调节,第一信号是抗原肽,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)与 T 细胞表面受体结合;第二信号是抗原呈递细胞表面协同刺激分子与 T 细胞上受体结合。免疫检查点是第二信号中的协同刺激分子中的共抑制信号,通过负性免疫调节作用,抑制 T 细胞活性^[4]。免疫检查点抑制剂阻断肿瘤免疫逃逸,并且揭示了肿瘤的免疫耐受性。目前对免疫检查点抑制剂的研究已取得重大进展,

并被 FDA 批准用于多种实体肿瘤,包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌和其他胃肠道恶性肿瘤,在部分霍奇金淋巴瘤中也取得较好疗效。目前已知的免疫检查点有程序性细胞死亡受体 1(PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、T 细胞免疫检查点[如 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)]、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)和巨噬细胞检查点(CD47,为 AML 和 MDS 新的治疗靶点)。见图 1。

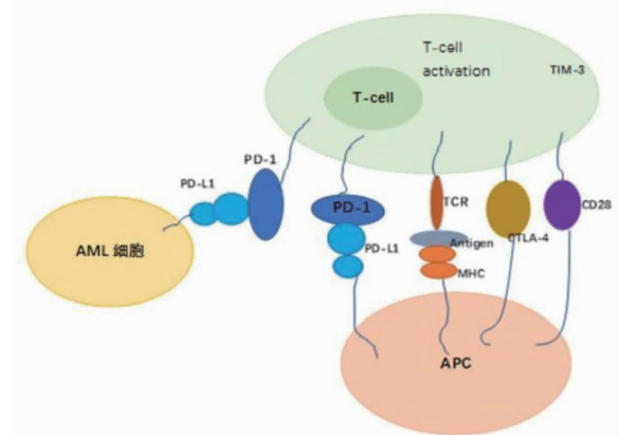


图 1 T 细胞活化及当前免疫检查点

1.1 PD-1 抑制剂 PD-1 是免疫抑制分子,包括胞外区、跨膜区和胞质区三个部分。胞外区是一个 IgV 样结构域,该结构可能诱导负性免疫应答;胞质区有基于免疫受体酪氨酸的抑制基序和基于免疫受体酪氨酸的开关基序中的两个磷酸化位点,磷酸化酶可以与这些基序结合引起 PD-1 介导的免疫抑制。PD-L1 是 PD-1 的结合配体,PD-L1 作为 B7 家族负性调节分子,胞外区是 1 个 IgV 及 IgC 样结构域,胞内区与 PD-1 存在同源性,可能介导信号传输^[5]。PD-L1 与 DC 表面其他共刺激分子如 B7-1(CD80)、B7-2(CD86)等同步表达,即在 DC 分化、发育、成熟过程中,随着 B7-1 和 B7-2 表达上调,PD-L1 表达也逐渐增高,是机体免疫应答调节的正常需要,即免疫系统在产

生有效免疫应答的同时,又必须适时终止这一过程。因而,阻断 PD-1/PD-L1 通路可以部分阻断 MDS 中的肿瘤免疫逃逸。PD-1 抑制剂是结合并阻断 PD-1 和 PD-L1 之间相互作用的抗体,从而允许 T 细胞活化。在一项检测 MDS 和 AML 患者外周血单个核细胞的研究中^[6], 分别有 24% 和 15% 的患者发现 PD-L1 和 PD-1 的表达增加 2 倍以上。PD-1/PD-L1 表达的升高显著减弱 CD8 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)在小鼠 AML 模型中的抗白血病作用^[7]。抗 PD-1 和/或抗 PD-L1 抗体可防止 CD8⁺ 衰竭,从而降低血液和其他器官中的 AML 负担,并提高小鼠存活率^[8], 证明阻断 PD-1/PD-L1 信号通路可部分恢复 T 细胞功能,发挥其抗肿瘤效应。AML/MDS 中正在研究的 PD-1/PD-L1 单克隆抗体包括纳武利尤单抗(Nivolumab, 抗 PD-1 单克隆抗体)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab, 抗 PD-1 单克隆抗体)、度伐利尤单抗(Durvalumab, 抗 PD-L1 单克隆抗体)和阿替利珠单抗(Atezolizumab, 抗 PD-L1 单克隆抗体)。经低甲基化药物治疗后,超过 50% 患者的 PD-1、PD-L1、CTLA-4 表达上调,耐药的患者上述因子的表达水平较对药物敏感的患者有升高的趋势,并且生存期下降。PD-L1、PD-L2 上调的 MDS 患者生存期分别为 6.6 个月和 4.7 个月,低于未上调的 MDS 患者 11.7 个月和 12.5 个月的生存期($P = 0.122$, $P = 0.029$)^[6], 故将低甲基化药物与免疫检查点抑制剂联合治疗 MDS, 初期临床试验显示结果良好。而其中 PD-1 抑制剂在 MDS 低甲基化治疗患者中显示出有限单药疗效^[9]。在 I/II 期研究中,在治疗前风险特征较差的 RR-AML 患者每 4~5 周无限期地使用纳武利尤单抗和阿扎胞苷(Azacitidine)治疗 1 次,18% 达到完全缓解(CR)/血细胞计数未完全恢复的 CR(CRi),中位总生存期(OS)为 9.3 个月^[10]。II 期研究中,将经一线 HMA 治疗失败 MDS 患者分为 6 组,分别接受单药纳武利尤单抗(第 1 组),单药伊匹单抗(Ipilimumab)(第 2 组),纳武利尤单抗联合伊匹单抗(第 3 组),阿扎胞苷联合纳武利尤单抗(第 4 组),阿扎胞苷联合伊匹单抗(第 5 组),阿扎胞苷联合纳武利尤单抗+伊匹单抗(第 6 组),结果显示第 4 组患者总有效率为 69% (9/13),包括 2 例 CR,2 例血液学进步(HI),5 例骨髓完全缓解(mCR),表明阿扎胞苷联合纳武利尤单抗可能是治疗高危 MDS 患者的最佳方法^[11]。目前尚有纳武利尤单抗联合口服环磷酰胺、阿替利珠单抗联合帕博利珠单抗或度伐利尤单抗联合阿扎胞苷的治疗高危或复发/难治 MDS 等临床试验正在进行中。目前,中国企业开发的 PD-1/PD-L1 项目共计 42 个,包括 20 个 PD-1 单抗,14 个 PD-L1 单抗和 8 个 PD-1/PD-L1 双抗项目。信达生物在 2017 年 12 月提交了 PD-1 单抗药物(IFI-308)上市的申请,并于 2018 年获得许可,现已进入临床研发后期阶段^[12]。

1.2 抗 CTLA-4 T 细胞 CTLA-4 是一种白细胞分化抗原,是 T 细胞上的一种高表达受体,是一类共刺激分子,含有免疫受体酪氨酸抑制基序。经典的免疫检查点阻断假说认为 CTLA-4 与 CD28 高度同源,能够与 CD28 竞争 B7 阻止共刺激,诱导 T 细胞周期停滞,从而下调 T 细胞功能。T 细胞的活化启动在 T 细胞-抗原呈递细胞界面处积聚的 CTLA-4 的表达,最终阻断共刺激并消除活化的 T 细胞的应答^[13]。CTLA-4 抑制

剂伊匹单抗是一种抗 CTLA-4 的全人源单克隆抗体,首先被用于黑色素瘤治疗,由于其具有较好的疗效,已被美国 FDA 批准治疗晚期黑色素瘤^[14]。但由于单独使用伊匹单抗的疗效有限,现在多使用伊匹单抗联合其他治疗方案,治疗效果更为突出^[15-16]。目前有两项研究正在积极探索单药伊匹单抗在 R/R-MDS 中的作用(NCT02530463, NCT01757639)^[9]。有研究证明,在 AML 小鼠模型中, B7-H1 (PD-L1) 或 B7.1 (CD80) 的过度表达可能有助于白血病细胞逃避抗肿瘤免疫,并促进疾病的长期持续^[17]。抑制 B7-H1 或 B7.1/CTLA-4 可增强 CTL 对这种长期持续性细胞的杀伤作用,延长被注射持续性白血病细胞的小鼠的生存期。Dvids 等^[18]报道了一项多中心 Ib 期研究,对 29 例高危 MDS 患者进行伊匹单抗治疗,其中 1 例患者(3.4%)使用低甲基化药物治疗,24% 的患者 mCR 超过 46 周,17% 的患者能够接受异基因造血干细胞移植而无过度毒性。Garcia-Manero 等^[11]报道了一项 II 期(NCT 02530463)的初步结果,该研究评估了 MDS 患者中使用 HMA 药物一线治疗失败的多个队列,包括单用纳武利尤单抗(队列 1)、单用伊匹单抗(队列 2)、纳武利尤单抗联合伊匹单抗(队列 3)和阿扎胞苷与纳武利尤单抗(队列 4),阿扎胞苷与伊匹单抗(队列 5)和阿扎胞苷与伊匹单抗与纳武利尤单抗(队列 6)在先前未治疗的中/高危 MDS 中的应用,结果显示,单药伊匹单抗在中/高危 MDS 患者中显示出 30% 的总有效率,9 例无反应,2 例正在伊匹单抗治疗,1 例患者因伊匹单抗的副作用而退出研究。值得注意的是,同一研究还包括 15 例中/高危 MDS 患者,他们在一个平行队列中接受了单药纳武利尤单抗,但无任何反应。PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂可以作为高危 MDS 的一线治疗或化疗耐药及缺乏靶向分子突变复发/难治患者的补救治疗,同时也认识到单药治疗效果并不突出,将这些药物与标准的抗白血病治疗方案相结合可以提高 AML/MDS 患者对其治疗的应答率和应答的持久性。当前有关 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 治疗 MDS 的临床试验见表 1。

表 1 有关 PD-1/PD-L1 及 CTLA-4 治疗 MDS 的临床试验

疾病	靶点	临床试验	分期	药物
MDS	PD-1 和 CTLA-4	NCT02530463	II 期	纳武利尤单抗和伊匹单抗联合 AZA
MDS	PD-L1/CTLA-4	NCT02117219	I 期	度伐利尤单抗和 Tremelimumab 联合 AZA
MDS	CTLA-4	NCT0175763	I 期	伊匹单抗

1.3 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域分子 3(TIM3)及 LAG3 抗体 TIM3 于 2002 年首次被发现,TIM3 的成员是 TIM,由 301 个氨基酸类型的膜蛋白组成,TIM3 会激活共抑制受体模块,从而促进免疫耐受^[19]。Zahran 等^[20]发现,AML 患者中 TIM3 表达升高,表明 AML 患者免疫细胞上的 TIM3 高表达可能导致不良预后。Kikushige 等^[21]研究发现 TIM3/LGALS9 信号通路与骨髓白血病细胞的自我更新及肿瘤进展密切相关,提示 LGALS9 可能是潜在免疫治疗靶点。在 AML 异种移植模型中,TIM3 抗体可以增强 PD-1 抑制剂发挥疗效,表明 TIM3 可以作为临床靶点继续研究,并且将 TIM3 抗体与 PD-1 抑制剂联合应用能更好发挥抗肿瘤作用,针对此现已研发靶向

PD-1 及 TIM3 的双特异抗体 (R07121661), 正在进行 I 期临床试验。

淋巴细胞活化基因 3 (LAG3) 是一种类 CD4 的跨膜蛋白, 主要表达于活化的 T 细胞与 NK 细胞表面, 参与 T 细胞及 NK 细胞的功能的负向调节^[22]。研究发现使用 LAG3 抑制剂不仅能够延长肿瘤患者生存时间, 同样可增强 PD-1 抑制剂的疗效^[23]。目前已正在进行评估急性髓性白血病/骨髓增生异常综合征 (AML/MDS) 中 TIM3 阻断、TIM3 和 PD-1 双重阻断的临床试验 (NCT03066648) 及 MGD013 对血液病系统肿瘤的 I 期临床研究 (NCT03440437、NCT03219268)。

2 ICB 与 CAR-T 细胞联合治疗

使用免疫检查点抑制剂治疗的同时发现使用单一应用药物抗肿瘤效果有限, 为了解决免疫耐药问题, 可以将免疫检查点抑制剂与其他免疫细胞疗法相结合, 比如嵌合原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞免疫疗法, 嵌合抗原受体细胞免疫疗法是新型细胞免疫疗法, CAR-T 细胞受肿瘤抑制性免疫微环境影响, 而免疫检查点抑制剂靶向机体的免疫系统。在 2017 年美国血液病协会会议上, Chong 等^[24]报道, 在所有经 CAR-T 治疗后首次应用 PD-1 抑制剂 (帕博利珠单抗) 的患者均有 CAR-T 细胞数量的增殖高峰, 其中有应答者 CAR-T 细胞增殖有多个高峰, 而无应答者仅在首次应用帕博利珠单抗后表现出 CAR-T 细胞增殖速度的上升, 其具体机制仍有待研究。现有 CAR-T 联合 PD-1 抑制剂治疗恶性肿瘤的临床试验 (NCT03298828、NCT02873390) 正在进行中。但由于作用靶点的单一使得 CAR-T 细胞在血液系统肿瘤的治疗应用受限, 尚无 CAR-T 联合 PD-1 抑制剂治疗 MDS 的临床试验报道。

3 免疫抑制剂使用后不良反应

ICB 的出现为 MDS 的治疗打开了新的大门, 但它在阻断肿瘤的同时, 可能会诱发一系列药物不良反应, MDS 的发病与免疫状态失衡有关, 而在使用免疫抑制剂时不排除加重这种免疫失衡, 导致出现免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。随着免疫抑制剂在临床越来越广泛地应用, 有关 irAEs 的报道也越来越多。irAEs 可以发生在任何器官系统, 以皮肤、肺、循环系统、消化系统较为常见, 其他器官系统相对罕见。

3.1 皮肤不良反应 在应用 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗肿瘤的过程中, 最常见的 irAEs 是皮肤不良反应, 但皮肤不良反应病情多数较轻, 呈可逆性且易于治疗, 严重的不良反应临床上少见报道。目前临床报道的皮肤不良反应有伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹 (DRESS)、Stevens-Johnson 综合征、急性发热性嗜中性皮病 (Sweet 综合征) 和中毒性表皮坏死松解症 (TEN)^[25]。其中最常见的是非特异性皮疹和瘙痒, 还可出现特异性的皮肤不良反应如白癜风、苔藓样皮炎、银屑病、脱发等。对于症状较轻的患者无需永久性中断免疫治疗, 给予抗组胺、类固醇药物治疗, 对于严重、持续存在或非典型皮损需要暂停免疫治疗并进行详细的评估制定个体化的治疗方案, 密切关注患者呼吸系统及警惕败血症的出现^[26]。

3.2 肺不良反应 由免疫检查点抑制剂治疗引发的检查点抑制剂肺炎 (checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP) 是 ICI 相关并发症的一种。CIP 指患者在接受 ICI 治疗后, 排除肺部感染, 出现包括咳嗽、活动后气短、胸闷等呼吸困难和其他呼吸系统症状, 胸部影像学提示出现新的浸润影^[27]。治疗围绕呼吸道支持治疗, 经验性抗生素使用, 激素应用来展开, 绝大部分 CIP 预后良好, 少部分预后较差可能与激素不敏感有关。

3.3 心脏不良反应 心脏 irAEs 包括心肌炎、心包炎、心律失常、心肌病和心室功能受损。Moslehi 等^[28]所在研究团队使用 WHO 个人病例安全报告数据库进行病例统计分析, 发现在使用免疫检查点抑制剂后出现心肌炎的 101 例患者中, 其中 38 例 (64%) 仅在初次使用或使用 2 次后即发病, 中位发病时间 27 d, 最快 5 d, 最晚 155 d。76% 的患者在服药后 6 周内发病, 同时发生该种心肌炎的致死性也极高。一般认为, 一旦患者在使用免疫检查点抑制剂后出现心脏不良反应需要立即并且永久停用免疫抑制剂治疗。

3.4 肾不良反应 肾不良反应相对罕见, 可一旦出现致死率较高^[29]。应用免疫抑制剂单药治疗出现肾不良反应发生率不到 1%, 当 CTLA-4 抑制剂与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合使用时, 肾不良反应发生率可增加至 4.9%^[30]。主要表现为血尿、蛋白尿, 为评估病情, 临床上所用到的筛查指标包括血清肌酐检测、尿常规、尿沉渣和 24 h 尿蛋白定量测定, 若仍诊断困难, 必要时可借助肾脏活检进行病理方面检查。治疗上应根据严重程度进行分级, 分级不同, 治疗方案不同。

目前还有关于胃肠道毒性、内分泌系统毒性、风湿系统毒性剂和神经系统毒性等方面的相关报道, 由于免疫检查点作用机制复杂、缺乏相关实验动物模型, 无法确定是何种因素导致免疫相关不良反应的发生, 所以目前尚不能很好地预测 irAEs, 从而阻碍免疫抑制剂的进一步发展^[31]。

4 总结与展望

MDS 是一种异质性很强的疾病, 同其他恶性肿瘤不同的是, 即便患者可以早诊断、早治疗, 也未必能有更高的生存率。目前治愈 MDS 的方法是造血干细胞移植, 证明免疫治疗是未来 MDS 治疗的主旋律。随着免疫治疗药物的兴起, 其新药的开发及临床试验正在如火如荼地进行, 成为当下生物医药领域热门, 但免疫检查点抑制剂在临床上的使用不可避免的存在很多问题, 其主要作为高危 MDS 一线或化疗耐药或复发/难治患者, 单药治疗效果欠佳, 通常需要联合治疗, 但是给药方式、剂量、给药时间和给药顺序尚无明确结论, 亟待进一步研究。而 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等在 T 细胞上的表达是动态变化的, 受到免疫微环境的影响, 而在应用免疫检查点抑制剂后势必会对 MDS 患者免疫微环境产生影响, 不同时间检测可能会带来不一样的结果, 有关检测时机也有待于进一步的研究。此外, 不同患者机体免疫状态各不相同, 对免疫抑制剂反应性不同, 可能会出现不同药物不良反应, 其不良反应复杂多样, 累及多种器官和组织, 一旦出现需要临床医生提高警惕, 积极与各个学科医生建立良好沟通, 加强跨学科交流。总之, 免疫检查点抑制剂在当前仍存在局限性, 在对需要使用免疫检查

点抑制剂进行治疗的 MDS 患者中应该制定精准治疗方案,个体化治疗,密切观察其用药过程中不良反应,最大程度上提高其免疫治疗效果。

参考文献

- [1] 丁宇斌,唐玉凤,唐旭东.骨髓增生异常综合征基因突变模式及靶向治疗研究进展[J].白血病·淋巴瘤,2019,28(3):132-136.
- [2] Aalbers AM, van den Heuvel-Eibrink MM, Baumann I, et al. T-cell receptor V β skewing frequently occurs in refractory cytopenia of childhood and is associated with an expansion of effector cytotoxic T cells: a prospective study by EWOG-MDS[J]. Blood Cancer J, 2014, 4(5):e209.
- [3] 李莉娟,张连生.细胞免疫治疗现状与前景[J].临床血液学杂志,2015,28(3):370-373,379.
- [4] Haanen JBAG, Thienen HV, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations[J]. Semin Oncol, 2015, 42(3):423-428.
- [5] 邵永,王槐志,董家鸿. PD-L1 分子与疾病免疫调节[J].免疫学杂志,2008,24(5):591-594.
- [6] Yang H, Bueso-Ramos C, 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.
- [7] Zhang L, Gajewski TF, 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.
- [8] Zhou Q, Munger ME, Veenstra RG, et al. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8⁺ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia[J]. Blood, 2011, 117(17):4501-4510.
- [9] Boddu P, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(4):790-802.
- [10] Daver N, Basu S, Garcia-Manero G, et al. Phase IB/II study of nivolumab in combination with azacitidine (AZA) in patients (pts) with relapsed acute myeloid leukemia (AML)[J]. Blood, 2016, 128(22):763.
- [11] Garcia-Manero G, Daver N, Montalban-Bravo G, et al. A phase II study evaluating the combination of nivolumab (nivo) or ipilimumab (ipi) with azacitidine in pts with previously treated or untreated myelodysplastic syndromes (MDS)[J]. Blood, 2016, 128(22):344.
- [12] 刘永军,徐稳.肿瘤免疫治疗中 PD-1/PD-L1 抑制剂的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(16):38-41.
- [13] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17):1974-1982.
- [14] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17):1889-1894.
- [15] Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19):1845-1855.
- [16] Puzanov I, Milhem MM, Minor D, et al. Talmogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage III B-IV melanoma[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(22):2619-2626.
- [17] Sautemont 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.
- [18] Davids MS, Kim HT, Pavan B, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation[J]. N Engl J Med, 2016, 375(20):2010.
- [19] 黄鑫.关于 Tim3 和 PD-1 以及 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在白血病中的表达[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(4):52.
- [20] Zahran AM, Saleh MFM, Sayed MM, et al. Up-regulation of regulatory T cells, CD200 and TIM3 expression in cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. Cancer Biomarkers, 2018, 22(3):587-595.
- [21] Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, et al. A TIM-3/gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression[J]. Cell Stem Cell, 2015, 17(3):341.
- [22] Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, et al. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1):80-96.
- [23] Burova E, Hermann A, Dai J, et al. Preclinical development of the anti-LAG-3 antibody REGN3767: characterization and activity in combination with the anti-PD-1 antibody cemiplimab in human PD-1xLAG-3-knockin mice[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(11):2051.
- [24] Chong EA, Melenhorst JJ, Svoboda J, et al. Phase I/II study of pembrolizumab for progressive diffuse large B cell lymphoma after anti CD19 directed chimeric antigen receptor modified T cell therapy[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1):4121.
- [25] 斯晓燕,何春霞,张丽,等.免疫检查点抑制剂相关皮肤不良反应诊治建议[J].中国肺癌杂志,2019,22(10):639-644.
- [26] 白娟,方红.抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗的皮肤不良反应及其处理[J].中国皮肤性病学杂志,2019,33(7):828-831.
- [27] Suresh K, Naidoo J, Lin CT, et al. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities[J]. Chest, 2018, 154(6):1416-1423.
- [28] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124):933.
- [29] Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, et al. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma[J]. Clin Kidney J, 2016, 9(4):649.
- [30] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29(Suppl 4):iv264-iv266.
- [31] 钟巧凤,周爱萍.免疫检查点抑制剂的不良反应及处理原则[J].中国新药杂志,2017,26(7):825-830.