

PD-1/PD-L1 抑制剂的困境与 sPD-1/sPD-L1 的标志物潜能

马晓钰, 孙晓革

(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: PD-1 和 PD-L1 免疫检查点抑制剂是肿瘤治疗的又一个里程碑, 但缺乏灵敏度和特异度高的标志物来筛选对免疫检查点抑制剂敏感的患者, 导致在部分癌种和患者中有效率低; 而且由于毒副作用和耐药性的存在, 进一步限制了其临床应用。可溶性 PD-1(sPD-1)和可溶性 PD-L1(sPD-L1)是 PD-1 和 PD-L1 的溶解形式, 已在多种肿瘤中被证实与肿瘤的临床病理特征、分期、疾病的严重程度、治疗敏感性、预后密切相关, 可能成为免疫治疗的标志物。全文就 PD-1/PD-L1 抑制剂的作用机制和其在临床应用中的困境及 sPD-1 和 sPD-L1 的标志物潜能进行综述。

关键词: PD-1; PD-L1; sPD-1; sPD-L1; 生物标志物

中图分类号: R730.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)01-0054-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B010

Dilemma of PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy and the Potential of sPD-1/sPD-L1 as Biomarkers

MA Xiao-yu, SUN Xiao-ge

(The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

Abstract: PD-1 and PD-L1 immune checkpoint inhibitors are one of the milestones in cancer therapy. However, low effectiveness in some cancer types and patients is common due to the lack of sensitive and specific markers to screen patients who are sensitive to immune checkpoint inhibitors, and the existence of side effects and drug resistance makes its clinical application further limited. Soluble PD-1(sPD-1) and soluble PD-L1(sPD-L1) are the dissolved forms of PD-1 and PD-L1, which have been proved to be closely related to clinicopathological characteristics, stage, severity of disease, therapeutic sensitivity and outcomes in a variety of cancers, and may become new markers for immunotherapy. In this article, we review the mechanisms and limitations of PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer treatment, and the potential of sPD-1 and sPD-L1 as biomarkers in clinical practice.

Subject words: PD-1; PD-L1; sPD-1; sPD-L1; biomarker

免疫治疗是肿瘤治疗的里程碑, 具有起效持久、毒副作用小等优点, 最具代表性的免疫治疗药物为 PD-1 和 PD-L1 免疫检查点抑制剂, 它通过切断免疫细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合, 阻止免疫细胞凋亡, 进而激活机体的细胞免疫发挥抗肿瘤作用。目前常用的免疫治疗受益患者的筛选指标为肿瘤组织 PD-L1 表达情况, 但有研究发现, 无论患者肿瘤的 PD-L1 表达阳性还是阴性, 使用免疫治疗的效果均较理想, 因此需进一步筛选可能的生物标志物提高治疗的精确性。可溶性 PD-1(sPD-1)

和可溶性 PD-L1(sPD-L1)是 PD-1 和 PD-L1 对应的溶解形式, 也可阻断 PD-1/PD-L1 通路发挥作用, 与多种肿瘤的临床特征和预后有关, 可能作为标志物指导治疗。

1 PD-1 和 PD-L1 免疫检查点介绍

1.1 PD-1 和 PD-L1 结构

PD-1 也称为 CD279, 属于 CD28 家族, 是一种具有 288 个氨基酸的跨膜蛋白, 包含一个胞外 IgV 样 N 端结构域、跨膜区和位于 N 端与 C 端的胞内尾, 含有两个酪氨酸碱基^[1]。胞内结构域包含免疫受

通信作者: 孙晓革, E-mail: sunxiaoge789@126.com

收稿日期: 2022-02-12; 修回日期: 2022-10-02

体酪氨酸基开关基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)和免疫受体酪氨酸基抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),对于抑制信号的传递至关重要^[2]。PD-1胞内尾部连接有 Src 同源性区域磷酸酶-1 (Src homology region domaincontaining phosphatase-1, SHP-1)和 Src 同源性区域磷酸酶-2(Src homology region domaincontaining phosphatase-2, SHP-2)。在体外和细胞中, SHP-2 是主要的 PD-1 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的黏合剂,而 SHP-1 与 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞衰减因子(B- and T-lymphocyte attenuator, BTLA)的关联更强^[3]。

PD-L1 是 PD-1 的主要配体,也称为 CD274 和 B7-H1,是一种具有 290 个氨基酸的跨膜糖蛋白,由胞外 IgV 和 IgC 结构域、信号序列、跨膜结构和胞内结构域组成^[4-5]。

1.2 PD-1 和 PD-L1 表达

PD-1 在活化的 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)、B 细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC 细胞)和单核细胞中表达,也在肿瘤特异性 T 细胞中呈高表达^[6],具有比 CD28 家族的其他抑制成员更广泛的抑制性免疫反应。

PD-L1 通常在巨噬细胞、一些激活的 T 细胞和 B 细胞、DC 细胞和上皮细胞中表达^[7]。PD-L1 和丰富的 CD8⁺T 细胞免疫环境、Th1 细胞因子和化学因子的产生、干扰素和特异的基因表达特点有关^[8],如干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素 4(interleukin-4, IL-4)、白介素 10(interleukin-10, IL-10)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)可促进 PD-L1 的表达^[9]。

1.3 PD-1/PD-L1 作用通路

PD-1 在 B 细胞中通过募集 SHP-2 分子到其磷酸酪氨酸和去磷酸化 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 信号的重要信号转导子来抑制 BCR 信号;在 T 细胞中,PD-1 和 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)信号一起导致胞质区酪氨酸磷酸化,随后在 ITSM 将 SHP-2 募集到 C 端酪氨酸,而后 SHP-2 去磷酸化 TCR 相关的 ζ 链相关蛋白激酶 70(Zeta-chain-associated protein kinase 70, ZAP70)和 CD28 相关的 PI3K

途径,导致下游信号抑制。除了 SHP-2 外,磷酸化的 ITSM 还吸收了 SHP-1,但 SHP-1 对 PD-1 抑制功能远远小于 SHP-2^[10]。PD-1 与 PD-L1 结合后通过抑制 PI3K-AKT 通路抑制 T 细胞的活化^[11],限制细胞生长、分化、细胞周期进程及细胞分裂、增殖和存活,进而维持免疫耐受和预防自身免疫性疾病;但在肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞中 PD-L1 高表达,与 PD-1 结合后导致 T 细胞耗竭^[12]、抑制肿瘤浸润淋巴细胞的激活并诱导其凋亡、抑制细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)颗粒酶和穿孔素的产生、减少如 IFN- γ 、IL-2 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的释放、促进免疫抑制因子 IL-10 和 IL-4 释放、使 T 细胞周期停滞在 G₀ 或 G₁ 期、促进肿瘤细胞上皮化及转移和浸润^[13],从而减弱肿瘤特异性免疫,促进肿瘤的发生和发展。

2 PD-1/PD-L1 抑制剂临床应用中的困境

2.1 PD-1/PD-L1 抑制剂有效性筛选标志物的困境

目前常用的筛选免疫治疗获益患者的标志物为肿瘤细胞或肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 的 PD-L1 表达情况。不同病理类型的肿瘤 PD-L1 阳性率不同,如在宫颈癌中,鳞癌为 34%,腺癌为 17%,腺鳞癌为 29%,且存在 PD-L1 低表达但对免疫抑制剂高反应的矛盾情况,这可能与肿瘤的异质性有关。PD-L1 表达情况随肿瘤部位的不同而不同,导致取材代表性差^[14]。Meta 分析显示,PD-L1 阳性和阴性的恶性肿瘤患者使用免疫检查点抑制剂均可获益,其中包括肺癌、肾癌、头颈部肿瘤和恶性黑色素瘤^[15-16],无论 PD-L1 表达情况如何,抗 PD-1/PD-L1 联合治疗可减少不同癌症患者的死亡风险^[17]。PD-L1 表达不能很好地预测免疫抑制剂治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)^[18],也不能预测尿路上皮癌患者的 OS^[19]。鳞状 NSCLC 和肾透明细胞癌 PD-L1 表达情况与免疫抑制剂的有效率无明显相关性^[20]。以 PD-L1 作为标志物选择免疫治疗受益患者可能不充分。

2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂在部分癌种中有效率较低

2018 年美国 FDA 已批准帕博利珠单抗在化疗

中或化疗后复发进展且 PD-L1 表达阳性的宫颈癌患者作为二线用药,但其客观缓解率仅约 14.3%^[21]。在卵巢癌中,PD-1/PD-L1 抑制剂单药维持的客观缓解率仅 9%^[22]。在晚期和转移性癌症的治疗中,PD-1/PD-L1 抑制剂对肝转移患者的有效性无统计学依据^[23]。

2.3 PD-1/PD-L1 抑制剂的毒副作用

免疫检查点抑制剂总体不良反应发生率较低,但严重的不良反应可危及生命。根据文献报道,PD-1 抑制剂器官特异性不良反应发生率为甲状腺功能减退 5.6%、肺炎 2.2%、结肠炎 0.7%、垂体炎 0.3%和肝炎 0.2%,严重不良反应发生最多的为肺炎^[24]。NSCLC 患者使用免疫检查点抑制剂具有比化疗更高的免疫相关肺炎发生率,而且一线使用时其发生率更高^[25]。有研究显示急性血液学不良反应发生率约 0.6%,主要是血小板和白细胞减少;其次是贫血,这些毒副作用可持续存在,严重时危及生命^[26]。<1%患者会发生肾上腺功能减退,临床中不易发现,但可危及生命^[27]。还有罕见的中枢性尿崩症,且缺乏相应的诊断和治疗指南^[28]。使用 PD-1/PD-L1 抑制剂出现急性不良反应后继续使用安全性明显降低,且有效率与初用时无明显差异^[29]。但也有研究表明,使用免疫检查点抑制剂发生 3 级或更高级毒副作用的患者具有更高的客观缓解率,但 OS 更差^[30]。

2.4 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐药性

在开创免疫治疗先河的恶性黑色素瘤中,PD-1 抑制剂原发耐药的发生率为 40%~65%,可能的耐药机制包括肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 低、抗原丢失、抗原提呈和 T 细胞启动障碍、肿瘤浸润淋巴细胞参与的 T 细胞转运及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 浸润、调节性 T 细胞抑制肿瘤浸润淋巴细胞。继发耐药可能与 β_2 微球蛋白减少、JAK1 功能突变丢失、PD-L1 高表达、LAG-1 抑制 T 细胞的功能、TIM3 表达上调和 FCRL-6、MHCII、LAG3 高表达有关^[31]。在肺腺癌中,STK11/LKB1 改变是 KRAS 基因突变患者对 PD-1 抑制剂原发耐药的首要驱动因素^[32]。在胃癌中,50%具有微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H) 的患者对 PD-1 治疗耐药^[33]。在小鼠实验中,氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 可通过抑制 T 细胞的免疫功能和诱导血红素氧和酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 介导的肿瘤细胞保护

引起治疗耐药^[34]。

3 sPD-1 作为肿瘤标志物的潜能

3.1 sPD-1 的产生

sPD-1 是一种单体蛋白,从人外周血单核细胞克隆了 5 种 PD-1 mRNA 剪接体:全长 PD-1 (full-length PD-1, fPD-1)、PD-1 Δ ex2、PD-1 Δ ex3、PD-1 Δ ex2,3 和 PD-1 Δ ex2,3,4;fPD-1 转录后与膜 PD-1 序列完全相同,PD-1 Δ ex2 和 PD-1 Δ ex3 分别缺少外显子 2 和 3,不表达胞外 IgV 样结构域和跨膜结构域,外显子 4 表达胞内结构域,外显子 5 包含一个过早的终止密码子。PD-1 Δ ex2、PD-1 Δ ex2,3 和 PD-1 Δ ex2,3,4 由于缺少外显子 2 而不能与其配体结合。PD-1 Δ ex3 变体可编码 sPD-1,但在健康个体中检测不到。由此确定,fPD-1 和 PD-1 Δ ex3 可编码 sPD-1 并发挥生物学功能^[35]。健康人的外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 可产生这些剪接体,在 CD3 和 CD28 刺激 PBMC 激活时,这些剪接体的水平同时升高^[36]。研究表明,淋巴细胞可表达 fPD-1 和 PD-1 Δ ex3 编码的 sPD-1,NK 细胞可表达 PD-1 Δ ex3 编码的 sPD-1,巨噬细胞可在诱导下表达和分泌 fPD-1 及 PD-1 Δ ex3 编码的 sPD-1^[37]。

3.2 sPD-1 作用机制及与恶性肿瘤预后的相关性

sPD-1 能抑制 3 种 PD-1 和 PD-L1 的相互作用方式:PD-L1/CD80、PD-L1/PD-1 和 PD-L2/PD-1。Song 等^[38]发现 sPD-1 表达可阻断 PD-1/PD-L1 相互作用,在肿瘤局部接种转导 sPD-1 基因后可抑制肿瘤生长。利用腺病毒将胸苷激酶基因和 sPD-1 基因导入肿瘤中,可上调 CD8⁺T 细胞激活使肿瘤消退^[39]。一个研究小组构建了一个编码 sPD-1 的重组真核表达质粒来研究 sPD-1/PD-L1 相互作用的阻断效应、T 细胞对 sPD-1 的抗肿瘤效应和 sPD-1 对小鼠肝癌的局部治疗作用,将 sPD-1 和肿瘤细胞 (H22 细胞系)、脾淋巴细胞共培养后,sPD-1 有双重作用。通过与免疫细胞相互作用加强免疫反应,如 DC 细胞,并且可阻断肿瘤细胞的 PD-L1 通路^[40]。

Mortensen 等^[41]研究了 sPD-1 与淋巴瘤的关系,发现淋巴瘤患者血清 sPD-1 水平较健康对照升高,且 sPD-1 水平与淋巴瘤国际预后指数呈正比,其中滤泡型淋巴瘤的 sPD-1 水平较其他类型高,较高

sPD-1 水平与不良预后相关,提示 sPD-1 可能具有生物学作用和潜在的临床应用价值。Li 等^[42]检测 66 例三阴性乳腺癌患者新辅助化疗前后血清中 sPD-1 的表达水平,与健康女性相比,治疗前患者的 sPD-1 表达水平更高,且随肿瘤分期的增加而增加,新辅助化疗后疗效达完全缓解 (complete remission, CR) 和部分缓解 (partial remission, PR) 患者血清 sPD-1 水平较化疗反应不佳的患者明显下降,提示 sPD-1 可能可评估三阴性乳腺癌新辅助化疗前的恶性程度以及对化疗的敏感性。恶性脑胶质瘤患者术前的 sPD-1 水平较术后及健康对照明显升高,且与病情严重程度呈正比,预示着更短的 PFS^[43]。Chang 等^[44]分析肝癌患者 sPD-1 预测无病进展生存期 (disease free survival, DFS) 的截断值为 33.0 $\mu\text{g/mL}$, sPD-1 表达情况与肿瘤内 PD-L1、肿瘤浸润 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的情况无关。但另一项 Meta 分析结果提示, sPD-1 水平与肝细胞癌患者的 OS、DFS 和无瘤生存期 (tumor free survival, TFS) 不相关^[45]。在胰腺癌中, sPD-1 可能与炎症型肿瘤相关,但与不良 OS 无关^[46]。卵巢癌患者的 sPD-1 水平较良性卵巢囊肿患者明显升高,Ⅲ~Ⅳ期患者的 sPD-1 高于 I~Ⅱ期,但在高分级与低分级中差异无统计学意义, sPD-1 高于中位水平患者的 1 年生存率为 75.5%, 低于中位水平患者为 87.5%, sPD-1 为影响 OS 的独立影响因素^[47]。Montemagno 等^[48]测定 87 例转移性肾透明细胞癌患者抗 VEGF 治疗前血清 sPD-1 的水平,其中 50 例患者使用血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 抑制剂舒尼替尼, 37 例患者使用抗 VEGF 贝伐珠单抗, sPD-1 与临床参数和 PFS 有关,高水平 sPD-1 是舒尼替尼组 PFS 的不良预后因素,而不是贝伐珠单抗组的独立预后因素。但在 NSCLC 患者中 sPD-1 高于健康对照组,使用 2 个周期纳武利尤单抗治疗后 sPD-1 升高或稳定与更长 PFS 和 OS 有关^[49]。sPD-1 在宫颈癌中的表达意义以及与人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染的关系鲜有报道。

3.3 sPD-1 与恶性肿瘤的治疗

宫颈癌中 miRNA-34a 表达下调, PD-L1 表达上调,但对宫颈癌的治疗缺乏精确性和靶向性。Qin 等^[50]采用膜水化和机械震荡法制备阳离子脂质微泡 (cationic lipid microbubbles, CLMBs), 负载 sPD-1 和 miRNA-34a 后在超声引导下注入 U14 皮下注射异

种移植的小鼠,发现肿瘤的体积和重量显著性减小,进一步研究发现该复合物可诱导肿瘤细胞凋亡,下调凋亡抑制基因 *Bcl-2*, 上调促凋亡基因 *Bax*, 且抗肿瘤免疫相关 IFN- γ 表达增强, CTL 百分比增加, 进而提高抗肿瘤免疫能力。

声动力疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 也是免疫治疗的一种类型, 为了将 sPD-1 介导的免疫检查点抑制剂治疗和二氢卟吩 e6 (chlorin e6, Ce6) 辅助的 SDT 结合起来, Tan 等^[51]通过薄膜水合和机械震荡制备了一种纳米泡 (nanobubbles, NBs), 同时负载 sPD-1 和 Ce6, NBs 物理性状稳定, 可靶向增加肿瘤细胞 Ce6 和 sPD-1 的积累, 诱导超声靶向性破坏 NBs 来增加肿瘤抑制。在小鼠的肝癌模型中已经证实, 当肿瘤细胞被 NBs 传递的 sPD-1 转染时, 可下调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达, 并阻断 PD-1/PD-L1 通路, 从而改善 T 细胞介导的肿瘤抑制。此外, 免疫检查点抑制剂治疗和 SDT 结合可通过将钙网蛋白转运到细胞表面诱导免疫原性细胞死亡, 协同增加抗肿瘤反应, 表明超声介导的 sPD-1/Ce6-NBs 是肝癌联合免疫治疗的潜在方案。

4 sPD-L1 作为肿瘤标志物的潜能

4.1 sPD-L1 的产生

sPD-L1 可由编码 PD-L1 单体或二聚体形式的 mRNA 剪接体产生, 也可通过从细胞表面的蛋白裂解产生^[52]。目前发现 sPD-L1 可由肿瘤细胞和激活的成熟 DC 细胞产生和释放, 而未成熟的 DC 细胞、巨噬细胞、单核细胞和 T 细胞难以释放 sPD-L1^[53]。研究表明, PD-L1 可被基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 选择性切割, 使用 MMP-13 选择性抑制剂可恢复细胞中 PD-L1 的表达, 表明 sPD-L1 可能由膜结合蛋白裂解产生, 但该裂解事件的发生是随机的还是由独特的机制控制仍有待确定^[54]。此外, 解离素金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteases, ADAMs) 被证实也可切割 PD-L1, 使用靶向 ADAM10/17 或特定小分子 ADAM10/17 抑制剂可以显著性减少 sPD-L1 向培养基的释放, 但使用 MMP-9/13 抑制剂则不行。目前 ADAMs 对 PD-L1 裂解位点的位置尚不明确, 但根据降解产物的尺寸分析, 学者推测其位于叶柄区 V225 和 H240 之间^[55]。

4.2 sPD-L1 与恶性肿瘤发生及预后的相关性

在三阴性乳腺癌中, sPD-L1 水平与分期有关, 且新辅助化疗后疗效达 CR 和 PR 患者血清 sPD-L1 水平较反应差者明显下降^[42]。sPD-L1 高表达与肝细胞癌的不良 OS 和更差的 DFS、无复发生存时间 (recurrence free survival, RFS)、进展时间 (time to progression, TTS) 和无治疗生存期 (treatment free survival, TFS) 相关^[45], 其高表达与肿瘤分期、肿瘤大小、门静脉癌栓和静脉侵犯相关, 放疗 1 个月后 sPD-L1 升高与早期肺转移相关^[56]。Chang 等^[44]分析 sPD-L1 预测肝癌 DFS 的截断值为 11.2 $\mu\text{g/mL}$, sPD-L1 表达情况与肿瘤内 PD-L1、肿瘤浸润 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的情况无关。在恶性脑胶质瘤中, 术后患者 sPD-L1 水平较术前及健康对照组低, sPD-L1 高表达提示病情较重及不良 PFS^[43]。在胰腺癌中, C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高或肿瘤性 T 细胞浸润性强的患者 sPD-L1 水平较高, 提示 sPD-L1 可能与炎症有关, 但其表达水平与肿瘤 PD-L1 的表达无关^[46]。卵巢癌患者的 sPD-L1 水平比良性卵巢囊肿明显升高, III~IV 期患者的 sPD-L1 水平较 I~II 期高 ($P=0.049$), 在肿瘤病理分级上未显示出统计学差异, sPD-L1 水平低于或等于中位水平者 1 年生存率为 91%, 高于中位水平者的生存率为 73%, sPD-L1 为 PFS 和 OS 的独立危险因素^[47]。在转移性肾透明细胞癌中, 治疗前高水平 sPD-L1 被认为与不良预后及靶向治疗敏感性相关, 高水平 sPD-L1 的患者具有更短的 PFS, 且对舒尼替尼反应欠佳^[48]。NSCLC 治疗前 sPD-L1 阳性与更短的中位 PFS 和 OS 相关, 且为 PFS 的独立预后因素^[49]。胸膜间皮瘤 PD-L1 阳性者具有更高的 sPD-L1 阳性率, 且高 sPD-L1 水平有增加 OS 的趋势^[57]。Oh 等^[58]测定 128 例不同癌种患者使用免疫检查点抑制剂前的 sPD-L1 水平, 包括 NSCLC 50 例、恶性黑色素瘤 31 例、小细胞肺癌 14 例、尿路上皮癌 13 例和其他肿瘤 20 例, 结果显示, sPD-L1 表达水平与肿瘤组织的 PD-L1 表达情况无关, 与中性粒细胞和淋巴细胞比值呈正相关, 与淋巴细胞比例和淋巴细胞总数呈负相关。高水平 sPD-L1 患者的分期较晚且预后不佳, 中位 PFS 和 OS 较短, 为预后不良的独立危险因素。NSCLC 患者放疗后 sPD-L1 较放疗前明显下降^[59], 但肝癌患者放疗后血清 sPD-L1 却升高, 且传统分次放疗与立体定向放疗变化规律不同^[56]。

4.3 利用 sPD-L1 进行抗肿瘤治疗

高水平 sPD-L1 恶性黑色素瘤患者 OS 较差, 为了改善患者的生存和免疫耐药情况, Orme 等^[60]尝试用治疗性血浆置换 (therapeutic plasma exchange, TPE) 降低 sPD-L1 的水平, 结果发现 TPE 可明显减少 sPD-L1 的水平, 而且在大约 3 个连续的单次血浆容量治疗期间最为明显, 为改善患者的预后和治疗耐药提供了一种新方式。Davidson 等^[61]也正在进行一项单中心、开放性和安全性的临床研究 (NCT04581382), 拟通过血浆置换降低 sPD-L1 的表达进行转移性恶性黑色素瘤的挽救治疗, 研究结果尚未公布。

5 小结与展望

恶性肿瘤的发生发展与机体的免疫状态密切相关, 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤已取得可喜的结果, 但免疫治疗也有临床应用的局限性, 如受益患者的选择不精确、无可靠的标志物预测预后、在部分肿瘤中获益有限、不良反应严重和耐药性等, 要想充分发挥免疫治疗的优势还有很长的路要走。sPD-1 和 sPD-L1 在多项研究中体现出了标志物的潜力, 其表达可能与临床病理特征、治疗敏感性及预后相关。sPD-1 高表达预后良好及预后不良者均有报道, 可能与癌种、治疗方法等相关, sPD-L1 普遍认为与预后不良及疾病的严重程度相关, 可能成为免疫治疗的新靶点。

参考文献:

- [1] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3):727-742.
- [2] Fernandes RA, Su L, Nishiga Y, et al. Immune receptor inhibition through enforced phosphatase recruitment[J]. Nature, 2020, 586(7831):779-784.
- [3] Balducci G. Immune checkpoint receptors signaling in T cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7):3529-3547.
- [4] Kaur G, Janakiram M. B7x-from bench to bedside[J]. ES-MO Open, 2019, 4(5):e000554.
- [5] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3):434-452.
- [6] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy:

- mechanism, combinations, and clinical outcome [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.
- [7] Yi M, Niu M, Xu L, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 10.
 - [8] Ji M, Liu Y, Li Q, et al. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1): 5.
 - [9] Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2171–2186.
 - [10] Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(57): 97671–97682.
 - [11] Wang F, Yang L, Xiao M, et al. PD-L1 regulates cell proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia by activating PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11444.
 - [12] Witt DA, Donson AM, Amani V, et al. Specific expression of PD-L1 in RELA-fusion supratentorial ependymoma: implications for PD-1-targeted therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(5): e26960.
 - [13] Jiang Y, Chen M, Nie H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1111–1122.
 - [14] Saglam O, Conejo-Garcia J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer[J]. *Integr Cancer Sci Ther*, 2018, 5(2): 10.
 - [15] Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2018, 362: k3529.
 - [16] Wallis CJD, Lawson K, Butaney M, et al. Association between PD-L1 status and immune checkpoint inhibitor response in advanced malignancies: a systematic review and meta-analysis of overall survival data[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(7): 800–809.
 - [17] Chen XJ, Yuan SQ, Duan JL, et al. The value of PD-L1 expression in predicting the efficacy of anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 6717912.
 - [18] Zhang B, Liu Y, Zhou S, et al. Predictive effect of PD-L1 expression for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatment for non-small cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106214.
 - [19] Rui X, Gu TT, Pan HF, et al. Evaluation of PD-L1 biomarker for immune checkpoint inhibitor (PD-1/PD-L1 inhibitors) treatments for urothelial carcinoma patients: a meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 378–385.
 - [20] Gandini S, Massi D, Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 88–98.
 - [21] No authors listed. Pembrolizumab OK'd for cervical cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(8): 904.
 - [22] Zhu J, Yan L, Wang Q. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in ovarian cancer: a single-arm meta-analysis[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 112.
 - [23] Li S, Sun S, Xiang H, et al. Liver metastases and the efficacy of the PD-1 or PD-L1 inhibitors in cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1746113.
 - [24] Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 360: k793.
 - [25] 陈康, 孙步彤. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期肿瘤患者中的相关肺炎发生率和发生风险: 一项荟萃分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(11): 927–940.
 - Chen K, Sun B. Incidence and risk of PD-1/PD-L1 inhibitor-associated pneumonia in advance cancer patients: a meta-analysis[J]. *Chinese Journals of Lung Cancer*, 2020, 23(11): 927–940.
 - [26] Kramer R, Zaremba A, Moreira A, et al. Hematological immune related adverse events after treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 147: 170–181.
 - [27] Rai M, Go M. Nivolumab induced adrenal insufficiency: rare side-effect of a new anti-cancer therapy-immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7625.
 - [28] Barnabei A, Strigari L, Corsello A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced central diabetes insipidus: looking for the needle in the haystack or a very rare side-effect to promptly diagnose?[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 798517.
 - [29] Zhao Q, Zhang J, Xu L, et al. Safety and efficacy of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 730320.
 - [30] Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors - a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 92: 102134.
 - [31] Vukadin S, Khaznadar F, Kizivat T, et al. Molecular mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors in melanoma treatment: an update[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 835.
 - [32] Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 822–835.
 - [33] Kwon M, An M, Klempner SJ, et al. Determinants of response and intrinsic resistance to PD-1 blockade in microsatellite instability-high gastric cancer[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2168–2185.
 - [34] Khojandi N, Kuehm LM, Piening A, et al. Oxidized lipoproteins promote resistance to cancer immunotherapy independent of patient obesity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(2): 214–226.

- [35] Khan M, Zhao Z, Arooj S, et al. Soluble PD-1: predictive, prognostic, and therapeutic value for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 587460.
- [36] Li Y, Liang Z, Tian Y, et al. High-affinity PD-1 molecules deliver improved interaction with PD-L1 and PD-L2 [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2435–2445.
- [37] Antonsen KW, Hviid CVB, Hagensen MK, et al. Soluble PD-1 (sPD-1) is expressed in human macrophages[J]. *Cell Immunol*, 2021, 369: 104435.
- [38] Song MY, Park SH, Nam HJ, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8(+) T-cell responses by soluble PD-1[J]. *J Immunother*, 2011, 34: 297–306.
- [39] Shin SP, Seo HH, Shin JH, et al. Adenovirus expressing both thymidine kinase and soluble PD1 enhances antitumor immunity by strengthening CD8 T-cell response [J]. *Mol Ther*, 2013, 21: 688–695.
- [40] Yuan Y, He Y, Wang X, et al. Investigation on the effects of soluble programmed death-1 (sPD-1) enhancing anti-tumor immune response[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2004, 24: 531–534.
- [41] Mortensen JB, Monrad I, Enemark MB, et al. Soluble programmed cell death protein 1 (sPD-1) and the soluble programmed cell death ligands 1 and 2 (sPD-L1 and sPD-L2) in lymphoid malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107(1): 81–91.
- [42] Li Y, Cui X, Yang YJ, et al. Serum sPD-1 and sPD-L1 as biomarkers for evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): 326–332.
- [43] Liu S, Zhu Y, Zhang C, et al. Soluble programmed death-1 (sPD-1) and programmed death ligand 1 (sPD-L1) as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of glioma patients[J]. *J Med Biochem*, 2020, 39(4): 444–451.
- [44] Chang B, Huang T, Wei H, et al. The correlation and prognostic value of serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3): 353–363.
- [45] Xue JS, Liu H, Meng GX, et al. Prognostic value of soluble programmed cell death-1 (sPD-1) and soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 71(7): 1633–1644.
- [46] Kruger S, Legenstein ML, Rösger V, et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(5): e1310358.
- [47] Świdarska J, Kozłowski M, Nowak K, et al. Clinical relevance of soluble forms of immune checkpoint molecules sPD-1, sPD-L1, and sCTLA-4 in the diagnosis and prognosis of ovarian cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1): 189.
- [48] Montemagno C, Hagege A, Borchellini D, et al. Soluble forms of PD-L1 and PD-1 as prognostic and predictive markers of sunitinib efficacy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1846901.
- [49] Tiako Meyo M, Jouinot A, Giroux-Leprieur E, et al. Predictive value of soluble PD-1, PD-L1, VEGFA, CD40 ligand and CD44 for nivolumab therapy in advanced non-small cell lung cancer: a case-control study[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 473.
- [50] Qin YE, Tang WF, Xu Y, et al. Ultrasound-mediated co-delivery of miR-34a and sPD-1 complexed with microbubbles for synergistic cancer therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2459–2469.
- [51] Tan Y, Yang S, Ma Y, et al. Nanobubbles containing sPD-1 and Ce6 mediate combination immunotherapy and suppress hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 3241–3254.
- [52] Ying H, Zhang X, Duan Y, et al. Non-cytomembrane PD-L1: an atypical target for cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105741.
- [53] Niu M, Liu Y, Yi M, et al. Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827921.
- [54] Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1): a pool of circulating proteins implicated in health and diseases[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3034.
- [55] Romero Y, Wise R, Zolkiewska A. Proteolytic processing of PD-L1 by ADAM proteases in breast cancer cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(1): 43–55.
- [56] Kim HJ, Park S, Kim KJ, et al. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(1): 130–135.
- [57] Carosio R, Fontana V, Mastracci L, et al. Characterization of soluble PD-L1 in pleural effusions of mesothelioma patients: potential implications in the immune response and prognosis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(2): 459–468.
- [58] Oh SY, Kim S, Keam B, et al. Soluble PD-L1 is a predictive and prognostic biomarker in advanced cancer patients who receive immune checkpoint blockade treatment[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19712.
- [59] Qu Y, Wang H, Liu H, et al. Molecular mechanism of expression changes of immunological indexes of PD-1/sPD-L1 after radiotherapy in non small cell lung cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8811751.
- [60] Orme JJ, Enninga EAL, Lucien-Matteoni F, et al. Therapeutic plasma exchange clears circulating soluble PD-L1 and PD-L1-positive extracellular vesicles[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001113.
- [61] Davidson TM, Foster N, Lucien F, et al. Rescuing cancer immunity by plasma exchange in metastatic melanoma (ReCIPE-M1): protocol for a single-institution, open-label safety trial of plasma exchange to clear sPD-L1 for immunotherapy[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(5): e050112.