

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.02.011

· 临床研究 ·

## PD-1/PD-L1在胃癌组织中的表达及其临床意义

张风宾<sup>1a</sup>, 乔静雪<sup>2Δ</sup>, 王英南<sup>1a</sup>, 赵飞<sup>3</sup>, 张韶辰<sup>1b</sup>, 张瑞星<sup>1a</sup> (1. 河北医科大学第四医院 a. 消化内科; b. 教务处, 河北石家庄 050011; 2. 河北工程大学附属医院, 河北邯郸 056002; 3. 河北省优抚医院, 河北石家庄 050051)

**[摘要]** **目的:** 探讨PD-1和PD-L1蛋白在胃癌(gastric cancer, GC)组织中的表达及其临床意义。**方法:** 收集河北医科大学第四医院2007年1月至2007年12月82例GC患者术后癌石蜡组织标本及其对应的临床病例资料, 随访其生存状况。采用免疫组织化学法检测肿瘤组织中PD-1和PD-L1蛋白的表达情况, 采用Kaplan-Meier法及Log-Rank检验分析其生存数据, 并绘制生存曲线。**结果:** GC组织中PD-1蛋白表达阳性率为13.41%, PD-L1蛋白表达阳性率为42.68%; 术前无远处转移患者GC组织中PD-1、PD-L1及癌间质中PD-L1表达阳性率明显低于术前有远处转移(PD-1: 3.28% vs 42.86%; PD-L1: 13.11% vs 90.48%; 癌间质中PD-L1: 13.11% vs 47.62%, 均 $P<0.01$ )。胃的切除范围、PD-L1蛋白过表达及术前后有无远处转移是影响GC患者预后的不良因素( $P<0.05$ )。**结论:** GC组织中PD-1和PD-L1蛋白的表达与患者术前后有无远处转移和肿瘤的浸润深度密切相关, PD-L1阳性表达者较阴性表达者术后生存时间短。

**[关键词]** 胃癌; PD-1/PD-L1; 免疫治疗; 预后; 免疫检查点抑制剂

**[中图分类号]** R735.2; R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)02-0170-07

## Expression and clinical significance of PD-1 /PD-L1 in gastric cancer tissues

ZHANG Fengbin<sup>1a</sup>, QIAO Jingxue<sup>2Δ</sup>, WANG Yingnan<sup>1a</sup>, ZHAO Fei<sup>3</sup>, ZHANG Shaochen<sup>1b</sup>, ZHANG Ruixing<sup>1a</sup> (1 a. Department of Gastroenterology; 1 b. Dean's Office, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. The Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056002, Hebei, China; 3. The Special Care Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of PD-1/PD-L1 in gastric cancer (GC) tissues. **Methods:** Paraffin embedded tumor tissues and clinical data of 82 GC patients who had undergone operation at the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2007 to December 2007 were collected, and their survival status was followed. The protein expressions of PD-1 and PD-L1 in tumor tissues were detected by immunohistochemistry. Kaplan-Meier analysis and Log-Rank test were adopted to analyze the survival of GC patients, and the ROC curve was plotted. **Results:** The positive rate of PD-L1 protein expression was 42.68% while the positive rate of PD-1 expression was 13.41% in GC tissues. The positive rate of PD-1 and PD-L1 expression in GC tissues of patients without pre-operative distant metastasis was significantly lower than those patients with pre-operative metastasis (PD-1: 3.28% vs 42.86%; PD-L1: 13.11% vs 90.48%; all  $P<0.01$ ). The positive rate of PD-L1 expression in tumor stroma of patients without pre-operative distant metastasis was significantly lower than those with metastasis (PD-L1: 13.11% vs 47.62%,  $P<0.01$ ). The resection range of stomach, PD-L1 over-expression and the presence of pre-operative distant metastasis were the adverse factors affecting the prognosis of patients with GC ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** PD-1 and PD-L1 expressions in GC tissues were closely related to the presence of pre-operative distant metastasis and the depth of tumor infiltration. The postoperative survival of patients who were PD-L1 positive was shorter than the negative ones.

**[Key words]** gastric cancer(GC); PD-1/PD-L1; immunotherapy; prognosis; checkpoint inhibitor

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(2): 170-176. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.02.011]

**[基金项目]** 河北省自然科学基金课题资助项目 (No. H2015206461)。Project supported by Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2015206461)

**[作者简介]** 张风宾(1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤内科治疗研究, E-mail: zhangfengbin1981@163.com; 乔静雪(1989-), 女, 硕士, 主要从事消化系统肿瘤内科治疗研究, E-mail: 1220155682@qq.com。Δ共同第一作者

**[通信作者]** 张瑞星(ZHANG Ruixing, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤内科及生物免疫治疗研究, E-mail: zrx@medmail.com.cn

胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见的消化系统恶性肿瘤之一,位居癌症死亡的第4位,全世界胃癌总发病例数的42%发生在中国,且多数患者就诊时已为中晚期,生存时间较短且整体生活质量差<sup>[1]</sup>。近年来,免疫治疗GC成为一种新的治疗模式<sup>[2-3]</sup>,其中,免疫检查点抑制剂发挥了重要的作用,目前对其研究方兴未艾。程序性死亡因子1(programmed cell death-1, PD-1)及其配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1)是机体免疫系统中的抑制性通路,该检查点通路对于调节生理性免疫应答的持续时间和幅度、维持免疫耐受起重要作用,从而避免了免疫应答对正常组织的损伤和破坏。另外,该抑制性检查点是由受体/配体的相互作用所调控,可能参与介导了肿瘤免疫逃逸的过程<sup>[4-5]</sup>。前期关于PD-1和PD-L1的研究主要集中在肺癌及黑色素瘤等实体肿瘤上<sup>[6-7]</sup>,并已取得了一定的临床疗效,PD-1抑制剂纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)已获美国FDA批准分别用于晚期鳞状非小细胞肺癌和不可切除/转移性黑色素瘤的临床治疗,但在GC患者的治疗中尚缺乏有力证据。本研究主要通过免疫组织化学法检测PD-1和PD-L1分子在GC中的表达状况,并探讨其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析河北医科大学第四医院2007年1月至2007年12月GC患者术后的癌组织石蜡标本及其相应的临床病例资料,按照术后病理分期(pTNM分期)为III-IV期的GC患者82例。其相应的临床特征包括年龄、性别、肿瘤直径大小、分化程度、病理类型、胃的切除范围、肿瘤浸润深度、有无脉管瘤栓、有无淋巴结转移、术前有无远处转移以及术后有无辅助化疗等。82例胃癌患者均有完整的随访资料,生存时间的计算从手术日期到随访截止日期(2013年1月),到随访截止日期82例GC患者均已病故。

### 1.2 主要试剂

鼠抗PD-1(NAT)抗体(MAB-0654, 0.2 ml)一抗、兔抗PD-L1(SP142)抗体(RAB-0724, 0.2 ml)二抗、即用型快速免疫组化MaxVision™检测试剂盒、DAB显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

### 1.3 免疫组化法检测GC组织中PD-1/PD-L1蛋白的表达

将GC组织切片置于60℃烤箱内烤片2 h以上,二甲苯中脱蜡3次,10 min/次,梯度乙醇水化,用蒸馏水冲洗1次,5 min/次。将切片放置塑料染色架上,置于盛有0.01 mol/L pH 6.0柠檬酸组织抗原缓冲液的

容器中,使切片浸在液面下,微波加热直至沸腾,15~20 min后取出容器,使其自然冷却到室温。从缓冲液中取出玻片先用蒸馏水冲洗2次,再用PBS冲洗3次,3 min/次。每张组织切片上滴加过氧化物酶阻断剂,室温下孵育10 min, PBS冲洗3次,每次3 min。除去PBS,切片上滴加1滴配置好的一抗,各抗体的工作滴度为:鼠抗PD-1(NAT)抗体(MAB-0654 0.2 ml, 1:20),兔抗PD-L1(SP142)抗体(RAB-0724 0.2 ml, 1:40);后放入4℃冰箱内过夜;次日从冰箱中取出后置于室温复温30 min, PBS冲洗3次,3 min/次。除去PBS,每张切片上滴加50 μl MaxVision™试剂,室温下孵育15 min, PBS冲洗3次,3 min/次。除去PBS,每张切片上滴加两滴新鲜配制的DAB显色试剂显色。在光学显微镜下控制显色时间,3~5 min后自来水冲洗终止显色,冲洗10 min以清除残留的显色剂。苏木精复染细胞核1 min,自来水冲洗反蓝。经梯度乙醇脱水,二甲苯透明10 min,吹风机风干,中性树胶封片。

### 1.4 免疫组化染色结果判定

PD-1和PD-L1的阳性结果判定参照文献[3]的标准,阳性显色是指细胞膜或细胞质中出现黄至棕褐色颗粒者。PD-1和PD-L1分子阳性表达是结合染色强度和阳性细胞数百分比共同来评定的。染色强度分级如下:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;在低倍显微镜下观察整张切片,分别在肿瘤细胞及肿瘤间质细胞随机选取5个高倍视野(×400),每个视野计数100个细胞,阳性细胞率(%)=阳性细胞数/观察细胞数×100%。阳性细胞分级为:阳性细胞率≤10%为1分,11%~50%为2分,>50%为3分。两项评分的乘积>3分为阳性表达。细胞质或细胞膜上任一项阳性均为阳性表达;癌细胞或癌间质浸润淋巴细胞上任一项阳性,该标本也为阳性表达。所有肿瘤标本的免疫组化切片均由2名资深病理科医生双盲独立观察。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件进行分析,PD-1与PD-L1表达的相关性比较及其与患者临床特征的关系分析采用 $\chi^2$ 检验,PD-1、PD-L1表达及各项临床特征与预后的关系进行单因素分析和多因素COX回归分析。生存数据采用Kaplan-Meier法及Log-Rank检验分析,并绘制生存曲线。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PD-1/PD-L1在GC细胞及癌间质中的表达

82例患者中,除1例为印戒细胞癌,其余均为腺

癌(表1)。其中PD-L1蛋白表达阳性率为42.68%,主要定位在癌细胞和瘤间质浸润淋巴细胞的细胞质和细胞膜上。显微镜下肿瘤浸润淋巴细胞可呈现小圆形,核大浆少,点样分布,其中肿瘤细胞上的阳性表

达率为32.93%(图1A),瘤间质浸润淋巴细胞上阳性表达率为21.95%(图1B)。PD-1蛋白表达的阳性率为13.41%,主要定位在肿瘤浸润淋巴细胞的细胞质和细胞膜上(图1C)。

表1 GC组织中PD-1和PD-L1蛋白的表达与临床病理特征的关系(n=82)  
Tab.1 Relationship between PD-1/ PD-L1 expression in GC tissues and clinicopathological features (n=82)

Clinicopathological feature	N	Cellular PD-L1			Intercellular PD-L1			PD-1 in tumor tissues		
		-	+	P	-	+	P	-	+	P
Age(t/a)				0.809			0.473			0.173
<60	38	26	12		31	7		35	3	
≥60	44	29	15		33	11		36	8	
Sex				0.622			0.947			0.612
Male	61	40	21		47	14		54	7	
Female	21	15	6		17	4		17	4	
Tumor site or gastric resection				0.152			0.396			0.980
Proximal gastric	16	14	2		14	2		14	2	
Distal gastric	31	19	12		25	6		27	4	
Total gastric	35	22	13		25	10		30	5	
Degree of differentiation				0.699			0.030			0.611
Poorly differentiated	28	18	10		18	10		23	5	
Differentiation	54	37	17		46	8		48	6	
Pathology				1.000			0.385			1.000
Small cell carcinoma	1		0		1	0		1	0	
Signet ring cell cancer			11		2	2		4	1	
Adenocarcinoma			26		61	16		66	11	
Tumor size(l/cm)				0.304			0.496			1.000
≤5	16	9	7		14	2		14	2	
>5	66	46	20		50	16		57	9	
Vascular tumors suppository				0.235			0.575			0.423
No	50	36	14		38	12		45	5	
Yes	32	19	13		26	6		26	6	
The depth of tumor infiltration				0.000			0.000			0.000
Muscular layer	2	0	2		0	2		0	2	
Serous layer	5	0	5		0	5		0	5	
Surrounding soft tissues	75	55	20		64	11		71	4	
Lymph node metastasis				0.842			0.208			0.444
No	4	2	2		2	2		3	1	
Yes	78	53	25		62	16		68	10	
Distant metastasis				0.000			0.003			0.000
No	61	53	8		53	8		59	2	
Yes	21	2	19		11	10		12	9	
Chemotherapy				0.692			0.442			0.424
No	39	27	12		29	10		35	4	
Yes	43	28	15		35	8		36	7	

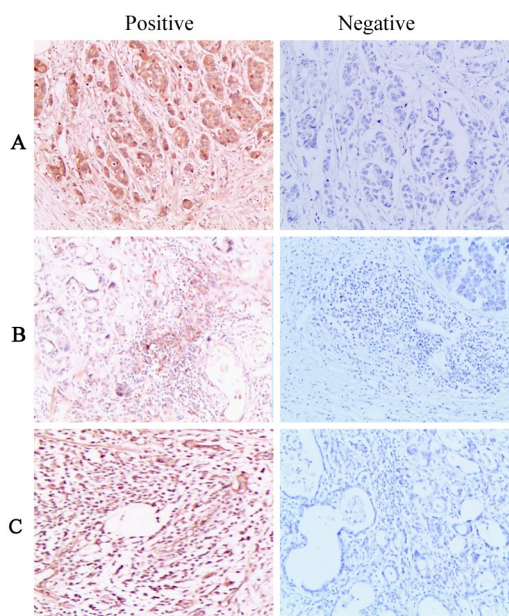
2.2 GC组织PD-1和PD-L1的表达与其临床特征的关系

术前无远处转移患者GC组织中PD-1和PD-L1

阳性表达率明显低于术前有远处转移者(PD-1: 3.28% vs 42.86%; PD-L1: 13.11% vs 90.48%,均 P<0.01),术前无远处转移患者瘤间质中PD-L1阳性表



达率明显低于术前有远处转移者(13.11% vs 47.62%,  $P < 0.01$ )。GC组织中PD-1、PD-L1蛋白的表达与患者术前有无远处转移和肿瘤的浸润深度密切相关,癌间质细胞中PD-L1蛋白的表达与肿瘤的分化程度密切相关,而GC组织中PD-L1、PD-1蛋白表达与患者年龄、性别、肿瘤直径大小、病理类型、肿瘤部位、有无脉管瘤栓及术后有无辅助化疗均无相关( $P > 0.05$ ) (表1)。



A: PD-L1 expression in tumor cell; B: PD-L1 expression in tumor stroma; C: PD-1 expression

图1 GC组织中PD-L1和PD-1蛋白的表达( $\times 100$ )

Fig.1 Expression of PD-L1 and PD-1 protein in GC tissues ( $\times 100$ )

### 2.3 GC组织中PD-1和PD-L1蛋白的表达与术后生存期之间的关系

对可能影响GC患者预后的因素(年龄、性别、肿瘤直径大小、分化程度、手术胃切除部位、有无脉管瘤栓、肿瘤浸润深度、PD-L1蛋白过表达及术前有无远处转移等)进行单因素分析,结果(表2)显示,胃的切除范围、PD-L1蛋白过表达及术前有无远处转移是影响GC患者预后的不良因素( $P < 0.05$ )。同时多因素COX回归分析结果(表3)显示,癌细胞中PD-L1蛋白过表达及术前有无远处转移是患者生存期的独立影响因素。根据Kaplan-Meier生存曲线分析,癌细胞中PD-L1蛋白过表达与患者术后生存期呈显著相关,PD-L1阳性表达者较阴性者术后生存时间短,Log-Rank检验生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ) (图2A);而癌间质中PD-L1蛋白阳性表达与术后生存期无关(图2B),且GC组织中PD-1表达与患者术后生存时间无关( $P > 0.05$ ) (图2C)。

### 3 讨论

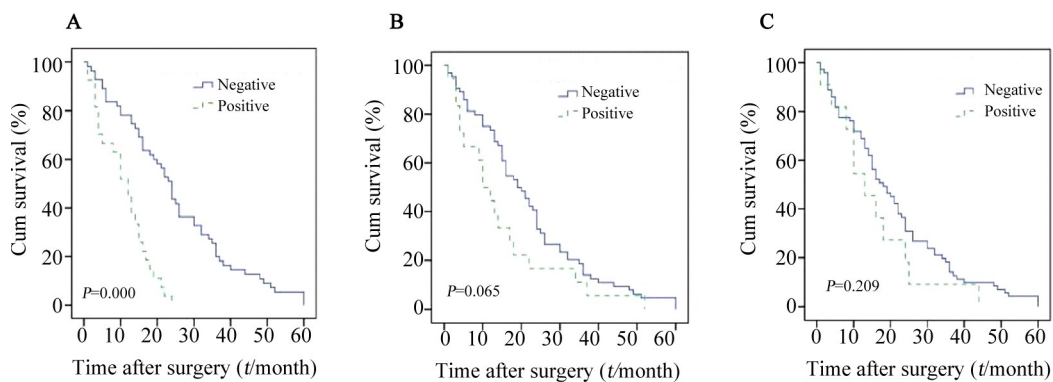
近年来,免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗中的应用崭露头角,其中PD-1/PD-L1免疫检查点传递抑制性信号,通过抑制T细胞的活化致使肿瘤免疫耐受,因此阻断这一信号通路可诱导T细胞活化并杀伤肿瘤细胞成为目前研究的热点<sup>[8-10]</sup>。PD-1/PD-L1是B7家族中的一个重要的T细胞抑制性共刺激分子,PD-1(CD279)是免疫球蛋白CD28超家族的一种,具有在T细胞外周效应器活化的阶段抑制T细胞免疫检查点,并引起表达PD-L1和PD-L2的细胞的免疫耐受。PD-1通过下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白mTOR、S6、AKT和ERK2的磷酸化及上调第10号染色体缺失的磷酸(P $TEN$ )等基因,促进CD25<sup>+</sup>调节性T(Treg)细胞的产生和维持,从而抑制效应性T细胞功能的发挥。细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)是另一种免疫抑制性的检查点,与其相似的是,PD-1和CTLA-4都表达在CD25<sup>+</sup>调节性T细胞上,可能有助于增强Treg细胞的活性,从而促使恶性肿瘤的进展。PD-L1又称B7-H1或CD274,属于I型穿膜蛋白,可在炎症介质(IFN- $\gamma$ )的刺激下诱导并表达于多种细胞类型,众多肿瘤细胞高表达PD-L1蛋白分子。从分子机制上说,PD-L1只有表达在细胞膜上时才有生物学活性,可以通过改变IFN- $\gamma$ 表达和激活致癌基因以达到其生物学效应。癌细胞中PD-L1分子表达的上调能够促使其转移和浸润,且使肿瘤细胞能够躲过CD8<sup>+</sup>T细胞的攻击,从而逃逸机体的免疫监视系统<sup>[8]</sup>。此外,PD-L1的作用并不直接致使细胞凋亡,但能够减少T细胞的增殖和存活,从而促使肿瘤的进展和恶化。PD-L1通过与B细胞上的PD-1结合,使PD-1胞质区免疫受体酪氨酸转换机制结构域中的酪氨酸发生磷酸化,募集SHP-2磷酸酶,使信号分子Ig $\alpha/\beta$ 和Syk发生去磷酸化,从而传递免疫抑制信号<sup>[9]</sup>,使肿瘤逃避机体免疫监视和杀伤系统。

已有研究<sup>[10-11]</sup>证实,PD-1和PD-L1表达在多种恶性实体瘤中,如非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌和黑色素瘤等,甚至多种血液系统恶性肿瘤,如白血病和淋巴瘤中均可以检测到其异常表达。目前两个抗PD-1的单克隆抗体(nivolumab和pembrolizumab)已被批准用于晚期和转移性黑色素瘤的治疗。至于抗PD-L1的单克隆抗体,已经对晚期无法治愈的癌症患者显示出无与伦比的效果,如非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌和膀胱癌等<sup>[7]</sup>。PD-1/PD-L1在GC中也有表达,Liu等<sup>[12]</sup>的研究结果显示,73例GC患者PD-1和PD-L1在GC组织中的表达均升高,表达阳性

表2 单因素分析GC组织中PD-1/PD-L1表达与患者生存期的关系(%)

Tab. 2 Relationship between PD-1/PD-L1 expression in GC tissues and survival time by single factor analysis (%)

Clinicopathological feature	N	Survival time			P
		One year	Two years	Five years	
Age (t/a)					0.752
<60	38	63.2	34.2	5.3	
≥60	44	75.0	36.4	2.3	
Sex					0.308
Male	61	70.5	34.4	3.2	
Female	21	66.7	38.1	4.8	
Tumor site or gastric resection					0.015
Proximal gastric	16	43.8	18.7	—	
Distal gastric	31	77.4	51.6	3.2	
Total gastric	35	74.3	28.6	2.9	
Degree of differentiation					0.289
Poorly differentiated	28	75.0	35.7	3.6	
Differentiation differentiation	54	66.7	35.2	3.7	
Tumor size (l/cm)					0.335
≤5	16	81.3	43.8	6.3	
>5	66	66.7	33.3	3.0	
Vascular tumors suppository					0.587
No	50	68.0	36.0	2.0	
Yes	32	71.8	34.4	6.3	
Depth of tumor infiltration					0.127
Muscular layer	2	100.0	100.0	—	
Serous layer	5	80.0	60.0	—	
Surrounding soft tissues	75	68.0	32.0	4.0	
Lymph node metastasis					0.833
No	4	75.0	75.0	25.0	
Yes	78	69.2	33.3	2.6	
Distant metastasis					0.010
No	61	73.8	37.7	3.3	
Yes	21	57.1	28.6	—	
PD-1 expression					0.278
Nagtive	71	70.4	35.2	2.8	
Positive	11	63.6	36.4	9.0	
PD-L1 expression					0.000
Nagtive	47	82.9	53.2	6.4	
Positive	35	51.4	11.4	—	



A: Survival of patients with positive cellular PD-L1 expression; B: Survival of patients with positive intercellular PD-L1 expression; C: Survival of patients with positive PD-1 expression in GC tissues

图2 GC组织中PD-1与PD-L1蛋白表达对患者生存曲线的影响

Fig.2 Effect of PD-1 and PD-L1 protein expression on survival curve in GC tissues

表3 多因素分析GC组织中PD-1/PD-L1与临床病理特征的关系

Tab. 3 Relationship between PD-1/PD-L1 expression in GC tissues and clinicopathological features by multivariate analysis

Clinicopathological feature	Multivariate analysis	
	95% CI	P
Tumor site or gastric resection	0.698-1.377	0.911
Proximal and distal gastric resection vs Total gastric		
Distant metastasis	1.130-3.376	0.016
No vs Yes		
Cellular PD-L1 expression	1.901-5.880	0.000
Negative vs Positive		
Intercellular PD-L1 expression	0.776-2.442	0.275
Negative vs Positive		

率分别为43.8%和64.4%，而不表达于正常胃组织。本研究发现，GC组织中PD-1和PD-L1均存在一定的表达，PD-L1表达的阳性率为42.68%，PD-1表达阳性率低于PD-L1表达阳性率(13.41% vs 42.68%)，这与上述的研究结果一致。其中，PD-L1表达主要定位在肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞的细胞质和细胞膜上，而PD-1的表达主要定位在肿瘤浸润淋巴细胞的细胞质和细胞膜上。同时发现，有一部分GC组织癌细胞中PD-L1阳性表达的标本在肿瘤浸润淋巴细胞中的表达却是阴性，可能是由于GC细胞PD-L1蛋白的表达能够抑制肿瘤周围淋巴细胞的浸润和诱导其凋亡导致，还有待于进一步的研究证实。

此外，大量研究<sup>[13]</sup>发现，PD-L1在很多恶性肿瘤中的表达可以作为判断预后的重要指标，其机制可能与PD-1/PD-L1免疫抑制性检查点的激活能够促进肿瘤细胞逃避机体的免疫监视系统，使肿瘤细胞进一步增殖并恶化<sup>[14-16]</sup>。本研究发现GC细胞中PD-L1蛋白过表达及术前有无远处转移是患者生存期的独立影响因素，PD-L1阳性表达患者较阴性患者术后生存时间短，可能是由于GC组织中PD-L1通过调节免疫或影响肿瘤微环境，从而促使肿瘤浸润和转移的发生。此外，研究发现术前存在远处转移的GC患者PD-L1的表达较无远处转移者要高，可能与患者的正常免疫监视系统缺乏有关。然而，本研究中GC组织中PD-1的表达与患者预后无显著相关性，可能是由于入组的均是晚期GC患者，今后有待对早期GC患者进行研究。因此，有必要进一步研究GC微环境中其他因素对PD-1/PD-L1表达的影响，以及其在临床中的应用。

综上所述，GC的发生和发展涉及多因素、多分子机制的共同作用，PD-L1也有望成为免疫药物治疗的靶点及其疗效评估的标准，分子靶向药物及免疫治疗药物可能会给晚期癌症患者带来更多的福音。

### [参考文献]

- [1] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- [2] WANG X, TENG F, KONG L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J]. *Oncol Targets Ther*, 2016, 9: 5023-5039. DOI:10.2147/OTT.S105862.
- [3] MOUNTZIOS G, LINARDOU H, KOSMIDIS P. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: the clinical impact of immune response and targeting[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(14): 268. DOI:10.21037/atm.2016.06.24.
- [4] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [5] 林城, 陈雄, 刘静南, 等. PD-1/PD-L1信号通路在非小细胞肺癌免疫逃逸及其治疗中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2014, 17(10): 734-740. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2014.10.05.
- [6] BRAHMER J, RECKAMP K L, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [7] 乔昱, 马家芳. 抗PD-1/PD-L1药物在黑色素瘤治疗中的基础及应用[J]. 世界临床药物, 2015, 36(6): 423-426.
- [8] 周欣亮, 赵日晔, 韩晶, 等. miR-141-3p在胃癌组织和患者血浆中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1112-1117. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.10.012
- [9] 孙佳玮, 魏思思, 董佩, 等. 香加皮杠柳苷联用TRAIL对胃癌SGC-7901和MGC-803细胞的作用及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1076-1080. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X. 2017.10.006.
- [10] 张子龙, 曾放, 庞典付, 等. 胃癌术后化疗联合自体肿瘤细胞抗原致敏DC-CIK细胞治疗的疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(6): 660-664. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.015.
- [11] 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): 127ra37. DOI:10.1126/scitranslmed.3003689.
- [12] 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. DOI:



10.1016/j.cellimm.2014.05.006.

[13] BOLAND J M, KWON E D, HARRINGTON S M, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung [J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(2): 157-163. DOI:10.1016/j.clcc.2012.05.006.

[14] KANTEKURE K, YANG Y, RAGHUNATH P, et al. Expression patterns of the immunosuppressive proteins PD-1/CD279 and PD-L1/CD274 at different stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides[J]. Am J Dermatopathol, 2012, 34(1): 126-128. DOI:10.1097/DAD.0b013e31821c35cb.

[15] MAHONEY K M, RENNERT P D, FREEMAN G J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets[J]. Net Rev Drug Discov, 2015, 14(8): 561-584. DOI:10.1038/nrd4591.

[16] GADIOT J, HOUIJKAS A I, KAISER A D M, et al. Overall survival and PD-L1 expression in metastasized malignant melanoma [J]. Cancer, 2010, 117(10): 2192-2201. DOI:10.1002/cncr.25747.

[17] HOU J, YU Z, XIANG R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3+ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(3): 284-291. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.03.005.

[18] MUENST S, SOYSAL S D, GAO F, et al. The presence of programmed death 1 (PD-1)-positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 139(3): 667-676. DOI:10.1007/s10549-013-2581-3.

[19] MUENST S, SCHAEERLI A R, GAO F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(1): 15-24. DOI:10.1007/s10549-014-2988-5.

[收稿日期] 2017-08-11 [修回日期] 2017-11-15  
[本文编辑] 王映红

· 读者·作者·编者·

## 凡临床试验都应在中国临床试验注册中心注册

中国临床试验注册中心(Chinese Clinical Trial Register, ChiCTR)为卫生部下属的国家临床试验注册中心,是世界卫生组织国际临床试验注册协作网一级注册机构(World Health Organization International Clinical Trial Registration Platform Primary Register, WHO ICTRP Primary Register),由卫生部中国循证医学中心和四川大学华西医院等于2005年7月25日正式成立并运行。

全球临床试验注册制度由世界各国政府共同决定由WHO领导建立。临床试验注册具有伦理和科学的双重意义,目的是为了尊重和珍惜所有试验参与者的贡献,他们的贡献用于改善全社会的医疗保健,因此,任何临床试验都与公众利益相关。公开临床试验的信息,并将其置于公众监督之下是试验研究者的义务和道德责任。临床试验注册不仅能确保追溯每个临床试验的结果,公开在研试验或试验结果信息还有助于减少不必要的重复研究。

ChiCTR的宗旨是联合中国和全球的临床医师、临床流行病学家、统计学家、流行病学家和医疗卫生管理者,严格科学地管理中国临床试验信息,提高其质量,为广大医务工作者、医疗卫生服务消费者和政府卫生政策制定者提供可靠的临床试验证据,让医疗卫生资源更好地服务于中国人民和全人类的健康事业。

所有在人体实施的试验均属于临床试验,都应该先注册后实施。凡已注册临床试验都会被授予WHO ICTRP全球统一的唯一注册号。

我国众多医学期刊已和中国临床试验注册中心共同建立了临床试验报告发表机制,正在分步实施优先发表、直到只发表具有全球性唯一注册号的临床试验报告。

ChiCTR接受中国地区及全球的临床试验注册申请,还接受获得WHO ICTRP认证的二级注册机构输送的注册资料,并向WHO ICTRP中央数据库输送注册信息供全球检索。除注册临床试验外,ChiCTR以卫生部中国循证医学中心、循证医学教育部网上合作研究中心、中国Cochrane中心、英国Cochrane中心、四川大学华西医院国际临床流行病学网华西资源与培训中心为人才和技术支持平台,负责指导临床试验设计、中心随机、论文写作、教育培训,推动提高我国临床试验的质量。

通过ChiCTR检索入口网址[www.chictr.org](http://www.chictr.org),公众可方便地查询已注册临床试验信息,并与WHO全球检索入口链接,可方便地查询全球已注册临床试验。

(本刊编辑部)