

PD-1/PD-L1抑制剂在NSCLC治疗的进展与挑战

车美霖

西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000

摘要: 在晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗领域中, 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 作为新兴的治疗手段, 彰显出巨大的潜力。本文以程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)/程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抑制剂为例, 全面综述其治疗NSCLC的研究进展。通过Meta分析, 发现PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗较单纯化疗能显著改善患者的总生存率、无进展生存期和总体有效率。文中阐述了PD-1/PD-L1信号通路及抗PD-1单抗的作用机制、临床现状和发展趋势, 深入探讨了PD-1抑制剂单药或联合治疗肺癌的临床研究进展。免疫检测点抑制剂对后期NSCLC患者有显著疗效, 联合治疗可增加不良反应发生率, 尤其是免疫相关不良事件, 肺炎是ICIs相关死亡主要原因之一。综合研究成果, 本文创新在于多视角评估ICIs治疗NSCLC的现状与挑战, 为临床治疗提供参考。

关键词: 非小细胞肺癌; 免疫检查点抑制剂; 程序性死亡受体1; 程序性死亡受体配体1; 生物标志物; 免疫治疗; 免疫治疗不良反应

1 背景与目的

1.1 研究背景

肺癌 (LungCarcinoma), 即原发性支气管肺癌, 在我国肺癌死亡率居全国肿瘤死因之首^[1]。肺癌主要有小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 两大类, 其中NSCLC占80%–85%^[2], 其5年总生存率不足20%^[3], 是全球常见恶性肿瘤之一, 其治疗一直是临床和研究的重点。传统治疗手段如手术、放疗和化疗一定程度上改善了患者生存率, 但晚期NSCLC患者治疗仍面临诸多挑战。近年来, 免疫治疗作为新型策略被广泛研究和应用, 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 备受关注。PD-1/PD-L1抑制剂是ICIs的代表, 通过阻断程序性死亡受体1 (PD-1) 与其配体PD-L1的结合, 激活患者自身免疫系统攻击肿瘤细胞, 抑制肿瘤恶性发展^[4]。该治疗方式在NSCLC患者中疗效较好, 广泛用于一线和二线治疗。但与传统治疗相比, ICIs治疗存在治疗效果不确定、安全性问题以及免疫相关不良事件等挑战。因此, 研究PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的进展和挑战至关重要, 本文旨在全面剖析其研究现状, 为该领域研究和临床实践提供参考, 推动免疫治疗在NSCLC治疗中的应用和发展。

1.2 论文目的

本文主要目的是全面综述PD-1/PD-L1抑制剂在非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗中的进展和挑战。通过分析ICIs在晚期NSCLC患者中的临床应用和疗效评价, 探讨其在改善患者总生存率、无进展生存期和总体有效率方

面的作用。深入研究ICIs治疗中可能出现的免疫相关不良事件, 特别是免疫相关肺炎 (CIP) 的临床特点和风险因素, 为临床实践提供更准确的指导, 提高患者生存率和生活质量。总结当前ICIs治疗NSCLC面临的挑战, 展望未来研究方向和临床应用前景。

2 PD-1/PD-L1抑制剂的基本概念与机制

2.1 PD-1和PD-L1的生物学特性

PD-1 (程序性死亡受体1) 是细胞膜上的免疫调节蛋白, 在T细胞活化过程中起负向调节作用, 主要功能是抑制T细胞的活化、增殖和功能, 避免免疫系统对正常组织的损伤^[5]。其配体PD-L1 (程序性死亡受体配体1) 广泛表达于多种细胞类型, 包括肿瘤细胞和免疫细胞, 在NSCLC中表达率达35%–95%^[6]。PD-1/PD-L1途径维持自身免疫平衡, 低表达导致自身免疫疾病, 如关节炎、系统性红斑狼疮, 高表达导致免疫逃避, 如肺癌^[7]。正常生理状态下, PD-1与PD-L1的结合有助于免疫平衡, 但在肿瘤微环境中, 此相互作用可压制T细胞活性, 诱导抗原抗性, 从而中断或抑制免疫反应, 促进肿瘤逃避免疫监测^[8]。目前, 在肺癌治疗中, PD-1/PD-L1抑制剂能够阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用, 使T细胞活性上调, 达到活化T细胞攻击肿瘤细胞的目的^[9]。针对PD-1/PD-L1检测点免疫治疗将晚期肺癌的5年生存率从小于5%提高到26%, 这是非小细胞肺癌的一线 and 二线治疗选择^{[10][11]}。

2.2 PD-1和PD-L1抑制剂的治疗机制

PD-1是表达在多种免疫细胞上的抑制性受体,包括T细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等,可直接参与调节效应T细胞功能^[12]。PD-1的两个主要配体是PD-L1和PD-L2,其中PD-L1在人体中表达更为广泛,其表达水平在不同细胞和组织中会因炎症因子变化而不同,在癌症患者中尤为明显^[13]。PD-1与其配体PD-L1的结合是调节T细胞活性的关键。在肿瘤微环境,PD-1/PD-L1的相互作用可能使T细胞功能抑制,使肿瘤细胞逃避免疫监视^[14]。身体的健康免疫系统在炎症病变或肿瘤细胞之间被激活,抗原呈递细胞(主要是树突状细胞)将抗原肽转化为主要的组织相容性抗原肽复合物。同时,T细胞表面CD28、APC上的B7-1(CD80)、B7-2(CD86)以及共刺激分子如CD37、GITR、OX-40等辅助诱导,T细胞活化和扩增促进肿瘤相关抗原特异性淋巴细胞的浸润和分泌。干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 迅速激活免疫系统,限制慢性炎症和肿瘤细胞扩散,消除病原体 and 肿瘤细胞。^{[15][16]}。免疫激活过程由免疫检查点标记物(如与细胞毒性T淋巴细胞相关的抗原)负控制4和PD-1/PD-L1,防止过度的免疫反应损害周围的正常组织。内部环境中的程度、持续时间和趋化因子受到共刺激和抑制信号相互作用的限制和调节,从而维持身体抵抗力并避免自身免疫损伤^[15-17]。PD-1/PD-L1抑制剂阻断PD-1/PD-L1信号通路,抑制负调节信号,恢复T细胞的免疫活性,并恢复杀死肿瘤细胞的能力。

3 PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的临床应用

临床研究表明,PD-L1的表达水平是预测PD-1/PD-L1抑制剂治疗有效性的指标之一。在Keynote-024研究中,PD-L1表达水平大于50%的晚期NSCLC患者使用Pembrolizumab治疗的无进展生存期(PFS)显著优于传统化疗;PD-L1表达水平不同的NSCLC患者,使用Pembrolizumab治疗的总生存期(OS)均有显著改善,尤其是PD-L1表达水平大于50%的患者,OS可达20个月,比标准化疗提高近8个月^[18]。但PD-L1表达水平并非PD-1/PD-L1抑制剂疗效的唯一预测因素。Impower-131研究显示,无论PD-L1表达与否,肺鳞癌患者使用Atezolizumab联合化疗的治疗方案均可显著改善PFS。免疫治疗疗效受多种因素影响,包括肿瘤微环境、患者基因背景等。因此,临床实践中需综合考虑多种生物标志物和临床参数,优化PD-1/PD-L1抑制剂的治疗方案。

3.1 PD-1/PD-L1抑制剂单一疗法疗效评价

许多III期临床研究表明,PD-1/PD-L1研究表明,与传统细胞毒性化疗药物相比,抑制剂对NSCLC患者的生存具有显著益处^[19]。临床试验中,PD-L1表达水平可预测PD-1/PD-L1抑制剂的疗效,不同剂量的PD-1/PD-L1抑制剂对疗效也有不同影响。例如,2019年美国临床肿瘤学会对550例晚期NSCLC患者的研究得出,PD-L1表达 $\geq 50\%$ 的患者使用Pembrolizumab治疗的5年生存率显著提高,客观缓解率(ORR)大于85%;Topalian等^[20]将37例NSCLC纳入III期临床试验后指出,3mg/kg剂量的nivolumab与较低剂量相比,显示出更高的生存获益。与标准化疗药物PD-1相比,PD-L1抑制剂显示出更高的生存率,例如在Checkmate 017^[21]和Checkmate057^[22]研究中,纳武单抗(PD-1抑制剂)治疗的mOS分别为9.2个月和12.2个月,而多西紫杉醇分别为6.0个月和9.4个月。长期随访研究进一步证实了PD-1/PD-L1抑制剂的持续生存获益,如Pembrolizumab治疗2年以上的患者的5年生存率可提升至77%,客观缓解率(ORR)大于85%^[23]。此外,患者的个体差异如吸烟史、基因突变等,可能影响PD-1/PD-L1抑制剂的疗效。这提示临床实践中需考虑患者个体特征,实现更精准的治疗。

3.2 PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗疗效评价

PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗已成为晚期非小细胞肺癌(NSCLC)治疗的重要策略。化疗治疗手段的作用机制主要包括阻断细胞周期、抑制DNA复制、干扰细胞代谢以及抑制微管组装等,从而有效抑制肿瘤细胞的生长^[23]。在临床实践中,单纯的化疗对于非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效已经达到治疗的瓶颈期。为突破瓶颈,医学界开始探索化疗与免疫检查点抑制剂的联合应用,如PD-1/PD-L1或CTLA-4抑制剂相结合。这种联合策略不仅可以通过化疗药物的细胞毒性直接杀伤肿瘤细胞,还能通过免疫检查点抑制剂增强机体的免疫反应,共同促进肿瘤细胞的快速且长期控制。KEYNOTE-021研究是一项随机、这项双盲III期临床试验包括60名非鳞状细胞非小细胞肺癌患者,使用pembrolizumab联合双药铂类化疗的患者,其客观反应率(ORR)和无进展生存期(PFS)显著优于仅接受含铂双药化疗的患者^[24]。此外,在鳞状NSCLC患者中,Pembrolizumab与一线化疗药物的联合治疗同样展现出显著优势,如同其在非鳞状NSCLC中的出色表现。这一结论在一项III期研究^[25]中得以证实,该研究对比了Pembrolizumab联合卡铂和紫杉醇/纳米紫杉醇,以及安慰剂联合卡铂和紫杉醇/纳米紫杉醇的疗效。

此联合治疗方案的疗效不受PD-L1表达水平的影响，不仅提高了客观缓解率（ORR），还降低了血清肿瘤标志物水平^[26]，充分体现出PD-1/PD-L1抑制剂联合疗法在抑制肿瘤细胞增殖、阻止病程进展方面的潜在优势。综上，NSCLC的治疗策略发展迅速，多种免疫抑制剂与化疗联合方案已成或将成为一线治疗的选择。

3.3 PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂双免疫治疗疗效评价

在肿瘤治疗领域，免疫治疗的发展日新月异，其中PD-1/PD-L1抑制剂联合CTLA-4抑制剂的双重免疫治疗引起了关注。PD-1主要调节肿瘤微环境中效应T细胞的活性，而CTLA-4对T细胞活化具有完全调节作用^[27]。联合阻断PD-1和CTLA-4被认为是免疫检查点抑制剂的互补机制^[28]，可增加CD8⁺T淋巴细胞和CD4⁺T淋巴细胞的肿瘤浸润，增加CD8和调节性T淋巴细胞的比例^[29]。Nivolumab联合Ipilimumab治疗非小细胞肺癌的临床研究，例如I期临床试验CHECKMATE012首次证明了纳武单抗治疗非大细胞肺癌的安全性和有效性^[30]。多中心的III期试验Checkmate227PD-L结果1无论表达水平如何，与化疗患者相比，纳武单抗+伊普利单抗治疗患者的中位总生存率（MST）和生存率更高^[31]。与单药治疗相比，联合治疗显示出更高的2年生存率和更高的完全缓解率。联合治疗占主导地位，但就安全性而言，其治疗相关不良事件的发生率高于化疗，治疗相关不良事件发生率更高。

3.4 PD-1/PD-L1抑制剂联合分子靶向药物治疗疗效评价

NSCLC呈现高度异质性靶向分子治疗比传统放疗和化疗更精确，主要包括靶向特定突变的酪氨酸激酶抑制剂和靶向血管内皮生长因子的抗血管生成剂^[32]。在联合治疗方面，对于EGFR突变的NSCLC患者，EGFR-TKIs临床获益明显，但易产生耐药，且目前抗PD-1/PD-L1根据结合EGFR-TKI的早期临床试验，III级不良事件和间质性肺炎的发生率显著增加，但未观察到ORR和总生存率的显著改善，其安全性及有效性仍待进一步验证。对于抗血管生成药物，其能使血管结构正常化，促进免疫效应细胞浸润，改变肿瘤微环境，实验发现使用抗血管药物治疗后CTL激活分泌的INF γ 会导致PD-L1表达上调，减弱T细胞活性，因此抗血管生成药物联合抗PD-1/PD-L1有望提高疗效，延长患者生存期^[33]。总之，PD-1/PD-L1抑制剂联合分子靶向药物治疗NSCLC的疗效在不同的联合方案中表现不一，仍需更多的临床研究来明确其合理性、安全性及有效性。

3.5 PD-1/PD-L1抑制剂治疗NSCLC的临床安全性与不良反应

在NSCLC的治疗中，PD-1/PD-L1抑制剂展现出了重要的治疗价值。就单一疗法而言，多项III期临床研究表明，与传统细胞毒性化疗药物相比，PD-1、PD-L1抑制剂可能为NSCLC患者提供显著的生存益处，如nivolumab治疗晚期实体肿瘤患者中包含的NSCLC患者，总体客观缓解率为17%，中位总生存期达9.6–9.9个月，特定剂量下生存率更高。且不同药物在不同研究中表现出差异，如在特定研究中nivolumab单药治疗虽然PFS、OS、ORR对比标准化疗无获益，但毒性较低。联合化疗方面，近期一项荟萃分析显示，与PD-1/PD-L1抑制剂单药相比，联合化疗后两组任何级别的irAEs发生率相似，但 ≥ 3 级irAEs发生率低于单药组（7.1%vs10.6%；间接RR:0.516；95%CI:0.291–0.916）。具体不良事件如在消化系统，任何级别的肺炎（5.9%vs7.1%；间接RR:0.217；95%CI:0.080–0.588）以及 ≥ 3 级以上的肺炎（1.6%vs2.9%；间接RR:0.118；95%CI:0.029–0.485）发生率降低。其他因素影响不良反应方面，疗效预测标志物如PD-L1表达水平、TMB（肿瘤突变负荷）等似乎与安全性之间没有直接的特定关联被确切指出。此外，患者个体差异可能影响PD-1/PD-L1抑制剂的疗效，但与不良反应的关联缺乏更多深入探讨。

4 PD-1/PD-L1抑制剂治疗挑战与未来展望

4.1 ICI治疗NSCLC面临的挑战

免疫检查点抑制剂（ICIs）在NSCLC治疗中成效显著，但面临诸多挑战。检测与治疗层面，检测方法、治疗剂量、用药周期及联合方案等的精细化仍待提升，现有临床研究因未充分考量肺癌患者分期、一线治疗方案不一致、延迟或中断治疗后重启试验未分亚组等，导致可信度与真实证据不足。生物标志物方面，PD-L1可作筛查指标，但作用有限且测量方式未统一，影响临床药物选择。联合治疗虽能带来临床获益，但不良事件增加成为阻碍，减少不良事件同时保证疗效是关键，如针对可预料不良反应筛选高危人群并预防性用药。耐药问题限制ICI临床运用，原发和继发耐药普遍存在，虽有新免疫调控分子、检查点及联合策略和新靶点药物研究，但仍处探索阶段。未来需发现新疗效预测指标以制定个性化方案。总体而言，ICI治疗NSCLC在检测、治疗方案、生物标志物、不良反应和耐药等方面存在挑战，需持续深入研究探索，以实现精准、高效、安全治疗。

4.2 ICI治疗NSCLC的未来研究方向与临床应用前景

NSCLC是常见且致命的恶性肿瘤，治疗难度大。免疫检查点抑制剂（ICIs）尤其是针对PD-1/PD-L1通路的应用，给NSCLC治疗带来变革，虽显著延长晚期肺癌患者总生存期，但临床应用存在不足。未来研究方向主要包括探索更多免疫调控分子和新免疫检查点，开展新联合策略及新靶点药物研究，如与放疗、化疗、分子靶向治疗、中医药治疗结合；同时，寻找有效疗效预测指标以实现精准个体化治疗。ICIs为NSCLC治疗开拓新前景，深入了解免疫逃逸机制并开发针对性策略，有望提升疗效；若新联合治疗方案能在保证疗效同时降低不良反应，将改善患者生存质量与预后。随着对免疫调控分子和免疫检查点相关新靶点、联合策略、疗效预测指标的深入挖掘，有望开发更高效低毒药物，为NSCLC患者提供更优治疗选择和生存获益。

参考文献：

- [1]Liu L M. Future 10-year outlook for integrated traditional Chinese and Western medicine oncology [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,2011,31(07):870-872.
- [2]Ding R M, Wang P, Ma L J, et al. Effect of Qijiao Shengbai capsule on leukopenia and quality of life in lung cancer patients undergoing radiotherapy [J]. Modern Oncology,2016,24(03):400-403.
- [3]Khan N A P, Blais N, Gaudreau P O, et al. Immunotherapy comes of age in lung cancer [J]. Clin Lung Cancer,2017,18(1):13-12.
- [4]Zhou Y L, Zhang Y C, Liao D H, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer after EGFR-TKIs treatment failure [J]. Central South Pharmacy,2021,19(10):2104-2110.
- [5]Chen D S, Irving B A, Hodi F S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy – inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 [J]. ClinCancerRes,2012;18(24):6580-7.
- [6]Chikuma S. Basics of PD-1 in self-tolerance, infection, and cancer immunity [J]. Int J Clin Oncol,2016;21(3):448-55.
- [7]Zhang M. Research on comprehensive tumor immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade [D]. Shanghai Ocean University, 2021.DOI: 10.27314/d.cnki.gsscu.2021.000554.
- [8]Efremova M, Rieder D, Klepsch V, et al. Targeting immune checkpoints potentiates immunoediting and changes the dynamics of tumor evolution [J]. Nat Commun,2018,9(1):32.
- [9]Neumann M, Murphy N, Seetharamu N. The evolving role of PD-L1 inhibition in non-small cell lung cancer: a review of durvalumab and avelumab [J]. Cancer Med J,2022,5(1):
- [10]Nadal X E, Massuti B, Dómine M, et al. Immunotherapy with checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: insights from long-term survivors [J]. Cancer Immunol Immunother,2019,68(3):341-352.
- [11]Antonia S J, Borghaei H, Ramalingam S S, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis [J]. Lancet Oncol,2019,20(10):1395-1408.
- [12]Wang Y C, Xu Y H, Li H W, et al. Research progress of PD1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Journal of Jilin University (Medical Edition),2019,45(4):965-970.
- [13]Zhou J, Wu Q, Xu F, et al. Clinical research progress of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors in small cell lung cancer [J]. Chinese Clinical Oncology,2021,26(7):649-656.
- [14]Lin C, Chen X, Liu J N, et al. Research progress of PD-1/PD-L1 signaling pathway in immune escape and treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer,2014,17(10):734-740.
- [15]Santarpia M, Gonzalez-Cao M, Viteri S, et al. Programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand pathway inhibition and predictive biomarkers: Understanding transforming growth factor-beta role [J]. Transl Lung Cancer Res,2015,4(6):728-742.
- [16]Alvarez J G B, Gonzalez-Cao M, Karachaliou N, et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer [J]. Cancer Biol Med,2015,12(3):209-222.
- [17]MORENO B H, PARISI G, ROBERT L, et al. Anti-PD-1 therapy in melanoma [J]. Seminars Oncol, 2015,42(3):466-473.

- [18]王佳慧,陈公琰.基于PD-1/PD-L1抑制剂的非小细胞肺癌免疫治疗预测标志物的研究进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(10):1822-1825.
- [19]刘巍,王丽娜,张黎明,等.程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展[J].癌症进展,2023,21(11):1176-1179,1191.DOI:10.11877/j.issn.1672-1535.2023.21.11.04.
- [20]TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. New Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [21]Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.
- [22]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.
- [23]GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. New Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.
- [24]LANGER C J, GADGEEL S M, BORGHAEI H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(11): 1497-1508.
- [25]廖伟,唐景财,刘维,蒋璇,黎丽.PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂在肺癌治疗中的临床研究进展分析[J].中国科技期刊数据库医药,2024(2):0095-0098.
- [26]Rocco D, Dell'Agrava A L, Battisti R, et al. The role of nivolumab combined to immunotherapy and/or chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(3): 303-309.
- [27]GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(3): 197-218.
- [28]WARNER A B, POSTOW M A. Combination controversies: checkpoint inhibition alone or in combination for the treatment of melanoma? [J]. Oncology (Williston Park), 2018, 32(5): 228-234.
- [29]CURRAN M A, MONTALVO W, YAGITA H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(9): 4275-4280.
- [30]READY N, HELLMANN M D, AWAD M M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(12): 992-1000.
- [31]Sugawara S, Lee J S, Kang J H, et al. Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32(9): 1137-1147.
- [32]Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, et al. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Ther Adv Med Oncol, 2018;10:1758834017745012.
- [33]邱鲁鹏,孙卓雅,赵晓,等.抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗非小细胞肺癌的作用机制及临床应用进展[J].解放军医学院学报,2022,43(12):1288-1292.
- 作者简介:** 车美霖 (2004—), 女, 汉族, 四川省泸县, 本科生, 西南医科大学, 研究方向为肿瘤免疫学, 免疫分子靶向治疗等。