

## 靶向PD-1/PD-L1放射性核素分子探针及其在恶性肿瘤中的应用

### Targeted PD-1/PD-L1 radionuclide molecular probes and its application in malignant tumors

Zhang Yu, Yang Mengdie, Yu Fei

引用本文:

张玉, 杨梦蝶, 余飞. 靶向PD-1/PD-L1放射性核素分子探针及其在恶性肿瘤中的应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(6): 374-379. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188

Zhang Yu, Yang Mengdie, Yu Fei. Targeted PD-1/PD-L1 radionuclide molecular probes and its application in malignant tumors[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(6): 374-379. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 靶向免疫检查点PD-1/PD-L1的肿瘤分子影像学研究进展

Advances of molecular imaging of immune checkpoint targeting PD-1/PD-L1 in tumors

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 356-360 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.010>

#### <sup>18</sup>F-FDG PET/CT在肿瘤PD-1/PD-L1免疫治疗中的研究进展

Advances of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in PD-1/PD-L1 targeted immunotherapy of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 94-98 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201912024-00016>

#### <sup>131</sup>I-Tyr-Nivolumab用于结肠癌PD-1表达相关诊疗一体化的初步研究

Preliminary study of <sup>131</sup>I-Tyr-Nivolumab for PD-1-related theranostics of colon cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 538-543 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.008>

#### 肿瘤免疫治疗致甲状腺功能异常的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub> SPECT显像分析及文献复习

Analysis of <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup> SPECT imaging and literature review of thyroid function elevation induced by tumor immunotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 607-610 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202004017-00103>

#### 以血管生成为分子靶点的放射性核素显像分子探针在肿瘤个体化用药中的应用

Targeting angiogenesis of radionuclide imaging molecular probes for tumor individualized medicine

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 363-369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.011>

#### 多模态纳米分子探针在动物模型易损斑块中靶向分子成像的研究进展

Research progress in targeted molecular imaging of multimodal nanomolecular probes in vulnerable plaques in animal models

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(10): 661-666 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909035-00074>

·综述·

## 靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针及其在恶性肿瘤中的应用

张玉 杨梦蝶 余飞

同济大学附属第十人民医院核医学科, 上海 200072

通信作者: 余飞, Email: [yufei\\_021@163.com](mailto:yufei_021@163.com)

**【摘要】** 程序性细胞死亡受体 1(PD-1)及其配体(PD-L1)免疫治疗已成为一种治疗多种恶性肿瘤的重要方法,但仅有部分患者临床获益,其影响因素之一是恶性肿瘤 PD-1/PD-L1 的表达水平。使用放射性核素标记完整单克隆抗体和抗体片段等制成靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针进行显像,可无创、实时、动态地监测肿瘤 PD-1/PD-L1 的表达并量化其表达水平,进而筛选适宜治疗的患者、全面评估治疗疗效和预后。笔者综述了靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针及其在恶性肿瘤中的应用。

**【关键词】** 放射性核素显像; 分子探针; 程序性细胞死亡受体 1; B7-H1 抗原; 肿瘤

**基金项目:** 国家自然科学基金(82071956)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188)

### Targeted PD-1/PD-L1 radionuclide molecular probes and its application in malignant tumors

Zhang Yu, Yang Mengdie, Yu Fei

Department of Nuclear Medicine, the Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Yu Fei, Email: [yufei\\_021@163.com](mailto:yufei_021@163.com)

**【Abstract】** Programmed cell death 1 receptor (PD-1) and its ligand (PD-L1) immunotherapy has become an important method for the treatment of a variety of malignant tumors, but only some patients have clinical benefits. One of the influencing factors is the expression level of PD-1/PD-L1 in malignant tumors. Radionuclide labeled complete monoclonal antibodies and antibody fragments are used to make targeted PD-1/PD-L1 radionuclide molecular probes for imaging, which can noninvasively, real-time, and dynamically monitor the expression of tumor PD-1/PD-L1 and quantify its expression level, so as to screen patients suitable for treatment and comprehensively evaluate the treatment efficacy and prognosis. The authors review the application of targeted PD-1/PD-L1 radionuclide molecular probes in malignant tumors.

**【Key words】** Radionuclide imaging; Molecular probes; Programmed cell death 1 receptor; B7-H1 antigen; Neoplasms

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82071956)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202107003-00188)

免疫治疗已成为多种恶性肿瘤的一线治疗方法,程序性细胞死亡受体 1(programmed cell death 1 receptor, PD-1)和程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death 1 ligand, PD-L1)是目前临床应用最为成熟的免疫抑制剂,其通过抗体靶向结合免疫检查点,增强抗肿瘤免疫,从而延长患者的生存期<sup>[1-2]</sup>,然而仅有部分患者临床获益。有研究结果显

示,恶性肿瘤 PD-1/PD-L1 的表达水平是患者临床获益的影响因素之一<sup>[3-4]</sup>。因此,寻找一种高灵敏度和高特异度的方法检测 PD-1/PD-L1 的表达非常必要。靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针显像可实时、无创、动态地监测肿瘤的靶向放射性核素分布、结合效率和在体内的特异性细胞生物学行为,为患者筛选、疗效监测、治疗方案优化和预后评

估提供了新策略<sup>[5]</sup>。

## 1 PD-1/PD-L1 信号通路

PD-1 是一种由 PDCD1 基因编码的 I 型跨膜糖蛋白, 含有 288 个氨基酸。PD-1 由细胞外免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) V 样结构域、疏水跨膜区和胞内区组成, 其中胞内区含有免疫受体酪氨酸抑制基序和免疫受体酪氨酸转换基序, 免疫受体酪氨酸转换基序是 PD-1 发挥免疫抑制功能的重要结构序列<sup>[6]</sup>。PD-1 主要表达于自然杀伤 (NK) 细胞、T 细胞、B 细胞、单核细胞、树突状细胞以及调节性 T 细胞等, 能促进调节性 T 细胞增殖, 抑制免疫应答<sup>[7]</sup>。

PD-L1 是一种由 CD274 基因编码的 I 型跨膜糖蛋白, 含有 290 个氨基酸, 其胞外区有 IgV 和 IgC 结构域。PD-L1 在多种细胞 (包括抗原呈递细胞、T 细胞、B 细胞、单核细胞和上皮细胞) 中组成性表达<sup>[8]</sup>, 但在肿瘤细胞中通过响应抗肿瘤免疫反应而被诱导表达, 其通过促炎细胞因子 (如干扰素  $\gamma$  和白细胞介素 4) 诱导转录激活因子 1 和干扰素调节因子 1 激活, 从而上调 PD-L1 的表达<sup>[2]</sup>。肿瘤细胞通过上调 PD-L1 表达, 使其与肿瘤特异 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面的 PD-1 结合, 抑制肿瘤浸润淋巴细胞激活并诱导其凋亡, 抑制细胞毒性 T 淋巴细胞颗粒酶和穿孔素的产生, 使肿瘤细胞逃避 T 细胞的免疫监视, 达到免疫逃逸<sup>[9]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂可破坏 PD-1/PD-L1 通路, 削弱肿瘤 T 细胞的免疫抑制能力, 从而增强内源性抗肿瘤免疫效应, 提高患者生存率<sup>[10]</sup>。迄今为止, 美国食品药品监督管理局已经批准了 6 种以 PD-1/PD-L1 为靶点的单克隆抗体 (以下简称单抗) 用于恶性肿瘤的治疗<sup>[11]</sup>。近年来, 研究者又发现了 2 种新型单抗: KN035 (一种靶向 PD-L1 的纳米抗体) 和 BMS-936559 (一种实验性抗 PD-L1 抗体), 其临床试验正在进行中<sup>[12-13]</sup>。

## 2 靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针

目前评估恶性肿瘤患者治疗疗效最常用的方法是通过免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 方法检测肿瘤细胞和肿瘤浸润 T 细胞 PD-1/PD-L1 的表达水平, 从而有助于筛选受益患者<sup>[14]</sup>。Wang 等<sup>[4]</sup>的研究结果显示, 根据 IHC 检查结果, PD-L1 阳性表达肿瘤的应答率为 48%, 而 PD-L1 阴性表达肿瘤的应答率为 15%, 这表明 IHC 检查并不能十分精准地评估恶性肿瘤的治疗疗效。IHC 检查是一种有创性检查方法, 且不同品牌抗体的使用以及在 IHC 检查过程中存在的各种系统性差异导致 PD-1/PD-L1 的表达阈值不同<sup>[15]</sup>。另外, PD-1/PD-L1 的表达受干扰素、缺氧和前期治疗的影响, 因此, 在治疗过程中 IHC 检查难以对 PD-1/PD-L1 的表达水平进行动态监测<sup>[16]</sup>。利用放射性核素标记完整单抗和

抗体片段等制成靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针进行显像, 可提供全身甚至肿瘤微环境的完整图像, 无创、实时、动态地监测 PD-1/PD-L1 的表达并量化其表达水平, 可作为临床指导和疗效随访的重要方法。

### 2.1 放射性核素标记单抗

2015 年, Heskamp 等<sup>[17]</sup>首次使用 <sup>111</sup>In 标记人源单抗 PD-L1.3.1, 对乳腺癌异种移植鼠模型进行 SPECT/CT 显像, 结果显示, <sup>111</sup>In-PD-L1.3.1 在肿瘤中分布不均匀, 该研究作为免疫治疗抗体的第 1 次核素标记研究, 证明了利用放射性核素显像技术检测 PD-L1 表达的可能性, 为靶向 PD-L1 放射性核素分子探针显像的研究奠定了基础。放射性核素标记单抗的优点是其与 PD-1/PD-L1 结合的亲和力强、制备方法简单; 缺点是分子量较大、体内半衰期过长、显像所需时间长且肿瘤穿透性差<sup>[17-24]</sup>。Niemejer 等<sup>[25]</sup>首次报道了人体靶向 PD-1/PD-L1 的免疫显像研究, 将 <sup>18</sup>F-BMS-986192 和 <sup>89</sup>Zr-Nivolumab (纳武单抗) 用于 17 例晚期非小细胞肺癌患者治疗前后的全身 PET/CT 显像, 结果显示, 在不同患者及同一患者的不同肿瘤病灶之间, 肿瘤对显像剂的摄取具有明显的异质性。多项关于放射性核素标记单抗显像的研究结果显示, 由于单抗的生物半衰期较长, 主要使用 <sup>111</sup>In、<sup>64</sup>Cu 等中长半衰期放射性核素标记, 均证明了放射性核素标记单抗显像具有无限可能<sup>[17-29]</sup>。相关放射性核素标记单抗 SPECT 显像和 PET 显像的具体内容见表 1、2。

### 2.2 放射性核素标记单域抗体 (single domain antibody, sdAb)

近年来, 因 sdAb 分子量低、在循环中能被快速清除且同时保持高靶结合力<sup>[30-32]</sup>的优势, 使其在临床模型中表现出巨大的分子显像潜力。2019 年, Xing 等<sup>[31]</sup>对 17 例非小细胞肺癌患者进行关于特异性结合人 PD-L1 的 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-NM-01 (一种 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的 sdAb) SPECT/CT 显像的 I 期临床试验, 结果显示, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-NM-01 SPECT/CT 显像可用于监测患者治疗期间肿瘤 PD-L1 表达水平的变化。相关放射性核素标记 sdAb 显像的具体内容见表 3。

### 2.3 放射性核素标记低分子量探针

Maute 等<sup>[33]</sup>制备了 PD-1 胞外结构域的可溶性片段, 并将其命名为高亲和力 PD-1 (HAC-PD-1), 结果显示, 其能特异性地拮抗 PD-1/PD-L1 的相互作用, 疗效相当于 PD-L1 单抗; 用 <sup>64</sup>Cu 标记高亲和力 PD-1 (HAC-PD-1), 进行 PET 显像, 可观察到肿瘤特异性高摄取, 但仍需要更多的研究结果验证高亲和力 PD-1 (HAC-PD-1) 作为治疗和免疫诊断的潜力。低分子量探针主要包括抗体片段、纳米抗体 (nanobodies, Nbs) 和多肽等, 其具有强穿透性、高亲和力、高特异性、相对分子质量小、易于通过血脑屏障、可快速清除和辐射剂量较低等优点; 缺点是制备方法复杂、稳定性差<sup>[34-40]</sup>。相关放射性核素标记低分子量探针显像的具体内容见表 4。

**表1** 2015~2019年放射性核素标记单抗 SPECT 显像相关文献的主要内容**Table 1** Main contents of relevant literature on SPECT imagings of radionuclide labeled monoclonal antibody in 2015–2018

发表时间(年)	研究者 <sup>[文献]</sup>	放射性核素分子探针	恶性肿瘤	主要结果
2015	Heskamp等 <sup>[17]</sup>	<sup>111</sup> In-PD-L1.3.1	乳腺癌	PD-L1 高表达的肿瘤高摄取,且在肿瘤内分布不均匀
2016	Chatterjee等 <sup>[18]</sup>	<sup>111</sup> In-atezolizumab	卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌	PD-L1 高表达的肿瘤高摄取,证明 <sup>111</sup> In-atezolizumab 与 PD-L1 在体内结合具有特异性
2017	Nedrow等 <sup>[19]</sup>	<sup>111</sup> In-DTPA-anti-PD-L1	黑色素瘤	注射 <sup>111</sup> In-DTPA-anti-PD-L1 72 h 后,在肿瘤中的分布达到峰值
2019	Heskamp等 <sup>[20]</sup>	<sup>111</sup> In-anti-mPD-L1	乳腺癌、黑色素瘤、结肠癌、肾癌	在 microSPECT/CT 显像中成功检测到具有免疫活性荷瘤小鼠的肿瘤 PD-L1 表达

注: SPECT 为单光子发射计算机断层摄影术; PD-L1.3.1 为一种人源单抗; atezolizumab 为阿特朱单抗; DTPA 为二乙基三胺五乙酸; PD-L1 为程序性细胞死亡配体 1; CT 为计算机断层摄影术

**表2** 2015~2020年放射性核素标记单抗 PET 显像相关文献的主要内容**Table 2** Main contents of relevant literature on PET imagings of radionuclide labeled monoclonal antibody in 2015–2020

发表时间(年)	研究者 <sup>[文献]</sup>	放射性核素分子探针	恶性肿瘤	主要结果
2015	Natarajan等 <sup>[21]</sup>	<sup>89</sup> Zr-keytruda、 <sup>64</sup> Cu-keytruda	黑色素瘤	脾淋巴器官和肿瘤高摄取
2016	Hettich等 <sup>[22]</sup>	<sup>64</sup> Cu-NOTA-PD-1、 <sup>64</sup> Cu-NOTA-PD-L1	黑色素瘤	PD-L1 高表达的肿瘤和棕色脂肪组织高摄取,提示其可能与免疫相关
2016	Lesniak等 <sup>[23]</sup>	<sup>64</sup> Cu-atezolizumab	黑色素瘤	PD-L1 高表达肿瘤的摄取明显高于PD-L1 低表达肿瘤
2017	Kikuchi等 <sup>[24]</sup>	<sup>89</sup> Zr-DFO-PD-L1	颈鳞状细胞癌、黑色素瘤	放疗可上调PD-L1 的表达,受照射肿瘤高摄取
2018	Niemeijer等 <sup>[25]</sup>	<sup>18</sup> F-BMS-986192、 <sup>89</sup> Zr-Nivolumab	非小细胞肺癌	肿瘤对显像剂的摄取具有明显异质性
2019	Jagoda等 <sup>[26]</sup>	<sup>89</sup> Zr-DFO-PD-L1	乳腺癌	<sup>89</sup> Zr-DFO-PD-L1 在体外对 PD-L1 具有特异性和高亲和力,其在体内具有与 PD-L1 表达相关的靶组织摄取
2019	Vento等 <sup>[27]</sup>	<sup>89</sup> Zr-atezolizumab	转移性肾透明细胞癌	摄取明显高于对照肿瘤移植体,允许对治疗干预进行动态评估
2020	Christensen等 <sup>[28]</sup>	<sup>89</sup> Zr-DFO-6E11	非小细胞肺癌	可检测放疗后 PD-L1 的表达水平,从而预测 PD-L1 免疫抑制剂的反应
2020	Li等 <sup>[29]</sup>	<sup>89</sup> Zr-Df-avelumab	乳腺癌	注射后 48 h,肿瘤、脾脏和淋巴结的摄取达到峰值,生物学分布与 PET 显像的定量数据一致

注: PET 为正电子发射断层显像术; keytruda 为帕博利单抗; NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸; PD-1 为程序性细胞死亡受体 1; PD-L1 为程序性细胞死亡配体 1; atezolizumab 为阿特朱单抗; DFO 为去铁胺; BMS 为一种实验性抗 PD-L1 抗体; Nivolumab 为纳武单抗; Df 为去铁酮; 6E11 为一种合成探针; avelumab 为阿维单抗

**表3** 2018~2019年放射性核素标记 sdAb 显像相关文献的主要内容**Table 3** Main contents of relevant literature on radionuclide labeled sdAb imaging in 2018–2019

发表时间(年)	研究者 <sup>[文献]</sup>	放射性核素分子探针	恶性肿瘤	主要结果
2018	Li等 <sup>[30]</sup>	<sup>89</sup> Zr-Df-KN035	胶质瘤	肿瘤高摄取,与免疫组织化学检查结果一致
2019	Xing等 <sup>[31]</sup>	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -NM-01	非小细胞肺癌	与PD-L1 免疫组织化学相关的良好生物学分布和图像特征
2019	Broos等 <sup>[32]</sup>	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -sdAb	黑色素瘤	肿瘤特异性高摄取,体外实验结果表明, sdAb 有助于杀伤肿瘤细胞

注: Df 为去铁酮; KN035 为恩沃利单抗; NM 为纳米单抗; sdAb 为单域抗体; PD-L1 为程序性细胞死亡配体 1

**表 4** 2015~2020 年放射性核素标记低分子量探针显像相关文献的主要内容

**Table 4** Main contents of relevant literature on radionuclide labeled low molecular weight probe imaging in 2015–2020

发表时间(年)	研究者 <sup>[文献]</sup>	放射性核素分子探针	恶性肿瘤	主要结果
2015	Maute等 <sup>[33]</sup>	<sup>64</sup> Cu-HAC-PD-1	结肠癌	肿瘤特异性高摄取, 其大小的增加不成比例地影响 PD-L1 抗体的效果
2017	Chatterjee等 <sup>[34]</sup>	<sup>64</sup> Cu-WL12	卵巢癌、 乳腺癌	PD-L1高表达的肿瘤摄取高于低表达的肿瘤
2017	Mayer <sup>[35]</sup>	<sup>64</sup> Cu-DOTA-HAC-PD-1 <sup>64</sup> Cu-NOTA-HAC-PD-1 <sup>64</sup> Cu-NOTA-HACA-PD-1 <sup>68</sup> Ga-NOTA-HAC-PD-1 <sup>68</sup> Ga-NOTA-HACA-PD-1 <sup>68</sup> Ga-DOTA-HACA-PD-1	结肠癌	研究了 6 种 HAC-PD-1 放射性核素低分子量探针, 可用于检测临床对基于免疫检查点的恶性肿瘤免疫治疗的反应
2017	Broos等 <sup>[36]</sup>	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -Nbs	小鼠细胞系	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -Nbs在肿瘤中的摄取与PD-L1的表达直接相关
2018	Donnelly等 <sup>[37]</sup>	<sup>18</sup> F-BMS-986192	非小细胞肺癌、 结肠癌	PD-L1 高表达的肿瘤摄取明显高于 PD-L1 低表达的肿瘤
2018	De等 <sup>[38]</sup>	<sup>68</sup> Ga-WL12	卵巢癌、 乳腺癌	PD-L1高表达的肿瘤摄取高于PD-L1低表达的肿瘤
2020	Lv等 <sup>[39]</sup>	<sup>68</sup> Ga-NOTA-Nb109 <sup>68</sup> Ga-NOTA-Nb109	乳腺癌	PD-L1高表达的荷瘤小鼠肿瘤摄取高
2020	Gao等 <sup>[40]</sup>	<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> -MY1523	结肠癌、B 细胞 淋巴瘤、 乳腺癌	对体内 PD-L1 的表达进行活体组织病理学检查, 揭示了上调 PD-L1 表达与 PD-L1 阻断治疗之间的相关性

注: HAC 为高亲和力的; PD-1 为程序性细胞死亡受体 1; PD-L1 为程序性细胞死亡配体 1; WL12 为一种抗体试验试剂; DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸; NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸; HACA 为人抗嵌合抗体; Nbs 为纳米抗体; BMS 为一种实验性抗 PD-L1 抗体; MY1523 为一种<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 标记的抗 PD-L1 纳米抗体

### 3 小结与展望

放射性核素分子探针显像已成为医学影像发展的重要方向, 综上所述的多种靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针的相关研究均可证明肿瘤对显像剂摄取的特异性和异质性, 揭示了放射性核素分子探针动态监测肿瘤 PD-1/PD-L1 表达的重要价值, 提高了 PD-1/PD-L1 免疫治疗的有效率。但靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针也存在一定的问题: (1) 目前相关临床试验所用的放射性核素来源有限, 价格较昂贵; (2) 患者对某些放射性核素分子探针可能存在相关不良反应; (3) 各种靶向放射性核素分子探针各有千秋, 未达到监测价值最优化。因此, 首先, 我们迫切需要研发出更多价格相对低廉的标记核素, 从而降低监测成本, 拓宽可用人群; 其次, 应在提高诊断价值的同时降低不良反应发生率; 再者, 今后还需要更多大规模的临床试验以及临床转化研究, 推动靶向 PD-1/PD-L1 放射性核素分子探针显像技术革新, 为恶性肿瘤获益者筛选、疗效评估和治疗方案选择提供新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张玉负责命题的提出、综述的撰写; 杨梦蝶负责综述的审阅; 余飞负责综述的审阅及最终版本的修订

### 参 考 文 献

- [1] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24–33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [2] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
- [3] Capalbo C, Scafetta G, Filetti M, et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy: the galectin-3 signature in NSCLCs[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1607 [2021-07-06]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1607>. DOI: 10.3390/ijms20071607.
- [4] Wang X, Teng FF, Kong L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J/OL]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 5023–5039 [2021-07-06]. <https://www.dovepress.com/pd-l1-expression-in-human-cancers-and-its->

- association-with-clinical-ou-peer-reviewed-fulltext-article-OTT. DOI: 10.2147/OTT.S105862.
- [ 5 ] Ehlerding EB, England CG, McNeel DG, et al. Molecular imaging of immunotherapy targets in cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1487–1492. DOI: 10.2967/jnumed.116.177493.
- [ 6 ] Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1492–504. DOI: 10.1093/annonc/mdw217.
- [ 7 ] 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/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561[2021-07-06]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00561/full>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.
- [ 8 ] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- [ 9 ] Ribas A. Adaptive immune resistance: how cancer protects from immune attack[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 915–919. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563.
- [10] Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 8[2021-07-06]. <https://jitc.bmj.com/content/6/1/8>. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z.
- [11] 杨占菊, 黄长江, 王名雪. 以 PD-1 和 PD-L1 为靶点的肿瘤免疫治疗研究进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(8): 772–777.
- Yang ZJ, Huang CJ, Wang MX. Research progress of tumor immunotherapy targeting PD-1 and PD-L1[J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(8): 772–777.
- [12] 田季平, 张剑, 周金培, 等. 免疫检查点 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研 究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(1): 1–10. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20190101.
- Tian JP, Zhang J, Zhou JP, et al. Advances in small molecule inhibitors of PD-1/PD-L1 immune checkpoint pathway[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(1): 1–10. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20190101.
- [13] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559)[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632–642. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
- [14] Lu S, Stein JE, Rimm DL, et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1195–1204. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1549.
- [15] Büttner R, Gosney JR, Skov BG, et al. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: a review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(34): 3867–3876. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7642.
- [16] Josefsson A, Nedrow JR, Park S, et al. Imaging, biodistribution, and dosimetry of radionuclide-labeled PD-L1 antibody in an immunocompetent mouse model of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 472–479. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2141.
- [17] Heskamp S, Hobo W, Molkenboer-Kueneen JDM, et al. Noninvasive imaging of tumor PD-L1 expression using radiolabeled anti-PD-L1 antibodies[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2928–2936. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3477.
- [18] Chatterjee S, Lesniak WG, Gabrielson M, et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10215–10227[2021-07-06]. <https://www.oncotarget.com/article/7143/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.7143.
- [19] Nedrow JR, Josefsson A, Park S, et al. Imaging of programmed cell death ligand 1: impact of protein concentration on distribution of anti-PD-L1 SPECT agents in an immunocompetent murine model of melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(10): 1560–1566. DOI: 10.2967/jnumed.117.193268.
- [20] Heskamp S, Wierstra PJ, Molkenboer-Kueneen JDM, et al. PD-L1 microSPECT/CT imaging for longitudinal monitoring of PD-L1 expression in syngeneic and humanized mouse models for cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 150–161. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0280.
- [21] Natarajan A, Mayer AT, Xu LY, et al. Novel radiotracer for immunoPET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(10): 2062–2069. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.5b00318.
- [22] Hettich M, Braun F, Bartholomä MD, et al. High-resolution PET imaging with therapeutic antibody-based PD-1/PD-L1 checkpoint tracers[J/OL]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1629–1640[2021-07-06]. <https://www.thno.org/v06p1629.htm>. DOI: 10.7150/thno.15253.
- [23] Lesniak WG, Chatterjee S, Gabrielson M, et al. PD-L1 detection in tumors using [<sup>64</sup>Cu]atezolizumab with PET[J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(9): 2103–2110. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00348.
- [24] Kikuchi M, Clump DA, Srivastava RM, et al. Preclinical immunoPET/CT imaging using Zr-89-labeled anti-PD-L1 monoclonal antibody for assessing radiation-induced PD-L1 upregulation in head and neck cancer and melanoma[J]. *Oncimmunology*, 2017, 6(7): e1329071. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1329071.
- [25] Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4664[2021-07-06]. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07131-y>. DOI: 10.1038/s41467-018-07131-y.
- [26] Jagoda EM, Vasalatiy O, Basuli F, et al. Immuno-PET imaging

- of the programmed cell death-1 ligand (PD-L1) using a zirconium-89 Labeled therapeutic antibody, avelumab[J]. *Mol Imaging*, 2019, 18: 1536012119829986. DOI: [10.1177/1536012119829986](https://doi.org/10.1177/1536012119829986).
- [27] Vento J, Mulgaonkar A, Woolford L, et al. PD-L1 detection using <sup>89</sup>Zr-atezolizumab immuno-PET in renal cell carcinoma tumorgrafts from a patient with favorable nivolumab response [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 144[2021-07-06]. <https://jitc.bmj.com/content/7/1/144>. DOI: [10.1186/s40425-019-0607-z](https://doi.org/10.1186/s40425-019-0607-z).
- [28] Christensen C, Kristensen LK, Alfsen MZ, et al. Quantitative PET imaging of PD-L1 expression in xenograft and syngeneic tumour models using a site-specifically labelled PD-L1 antibody [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1302–1313. DOI: [10.1007/s00259-019-04646-4](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04646-4).
- [29] Li M, Ehlerding EB, Jiang DW, et al. In vivo characterization of PD-L1 expression in breast cancer by immuno-PET with <sup>89</sup>Zr-labeled avelumab[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1862–1872[2021-07-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509182>.
- [30] Li D, Cheng SY, Zou SJ, et al. Immuno-PET imaging of <sup>89</sup>Zr labeled anti-PD-L1 domain antibody[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(4): 1674–1681. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.8b00062](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00062).
- [31] Xing Y, Chand G, Liu CC, et al. Early phase I study of a <sup>99m</sup>Tc-Labeled anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) single-domain antibody in SPECT/CT assessment of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1213–1220. DOI: [10.2967/jnumed.118.224170](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224170).
- [32] Broos K, Lecocq Q, Xavier C, et al. Evaluating a single domain antibody targeting human PD-L1 as a nuclear imaging and therapeutic agent[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 872[2021-07-06]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/6/872>. DOI: [10.3390/cancers11060872](https://doi.org/10.3390/cancers11060872).
- [33] Maute RL, Gordon SR, Mayer AT, et al. Engineering high-affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(47): E6506–E6514. DOI: [10.1073/pnas.1519623112](https://doi.org/10.1073/pnas.1519623112).
- [34] Chatterjee S, Lesniak WG, Miller MS, et al. Rapid PD-L1 detection in tumors with PET using a highly specific peptide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 258–263. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.12.156](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.12.156).
- [35] Mayer AT, Natarajan A, Gordon SR, et al. Practical immuno-PET radiotracer design considerations for human immune checkpoint imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 538–546. DOI: [10.2967/jnumed.116.177659](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.177659).
- [36] Broos K, Keyaerts M, Lecocq Q, et al. Non-invasive assessment of murine PD-L1 levels in syngeneic tumor models by nuclear imaging with nanobody tracers[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 41932–41946[2021-07-06]. <https://www.oncotarget.com/article/16708/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.16708](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16708).
- [37] Donnelly DJ, Smith RA, Morin P, et al. Synthesis and biologic evaluation of a novel <sup>18</sup>F-labeled adnectin as a PET radioligand for imaging PD-L1 expression[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 529–535. DOI: [10.2967/jnumed.117.199596](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199596).
- [38] De Silva RA, Kumar D, Lisok A, et al. Peptide-based <sup>68</sup>Ga-PET radiotracer for imaging PD-L1 expression in cancer[J]. *Mol Pharm*, 2018, 5(9): 3946–3952. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.8b00399](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00399).
- [39] Lv GC, Sun XR, Qiu L, et al. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific nonblocking single-domain antibody[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(1): 117–122. DOI: [10.2967/jnumed.119.226712](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.226712).
- [40] Gao HN, Wu Y, Shi JY, et al. Nuclear imaging-guided PD-L1 blockade therapy increases effectiveness of cancer immunotherapy[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001156[2021-07-06]. <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001156>. DOI: [10.1136/jitc-2020-001156](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001156).

(收稿日期: 2021-07-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 谨防诈骗声明

近期发现有单位盗用我刊名义, 在社会上征集稿件、征收版面费, 造成了极其恶劣的影响, 严重地损害了我刊声誉。在此, 我刊编辑部郑重声明, 我们未委托任何单位、公司及网站办理网上投稿、组稿及其相关业务。请广大读者、作者提高警惕, 以免上当受骗。我刊网站([www.ijrnm.com](http://www.ijrnm.com))可在线投稿、查询、审稿、退稿等, 欢迎广大读者、作者登录并进行相关浏览和投稿。

联系电话: 022-58089989、85682389

联系邮箱: [gjfh2006@irm-cams.ac.cn](mailto:gjfh2006@irm-cams.ac.cn)

本刊编辑部