

2020—2022 年辽宁省肿瘤医院免疫检查点抑制剂的使用情况分析

黄丹雪, 黎苏, 刘广宣*

中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 药学部, 辽宁 沈阳 110042

摘要:目的 分析辽宁省肿瘤医院 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的使用情况以及变化趋势, 为规范其管理及临床合理使用提供参考。方法 收集 2020—2022 年辽宁省肿瘤医院免疫检查点抑制剂使用数据, 分析销售金额、用药频度 (DDDs)、限定日费用 (DDC) 以及排序比 (B/A)。结果 2020—2022 年免疫检查点抑制剂销售金额大幅增长。帕博利珠单抗和替雷利珠单抗使用金额较大, 排名靠前。2022 年新增的品种 (阿替利珠单抗、卡度尼利单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗、舒格利单抗、恩沃利单抗) 销售金额排名靠后。替雷利珠单抗的 DDDs 近 3 年大幅增加。卡度尼利单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗 DDC 值偏高, 且 $B/A < 1$ 。信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗 DDC 在 2022 年有大幅度的下降, DDC 值较低, 且 $B/A > 1$ 。结论 2020—2022 年辽宁省肿瘤医院免疫检查点抑制剂的使用总体上比较合理, 但仍需进一步加强监管力度, 保障患者用药的安全、有效和经济。

关键词: 免疫检查点抑制剂; 限定日剂量; 用药频度; 排序比; 帕博利珠单抗; 替雷利珠单抗

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)03-0697-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.037

Analysis on usage of immune checkpoint inhibitors in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2020 to 2022

HUANG Dan-xue, LI Su, LIU Guang-xuan

Department of Pharmacy, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To analyze the usage and variation tendency of immune checkpoint inhibitors in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2020 to 2022, and provide references for standardizing the management and rational application. **Methods** Consumption sum, defined daily doses (DDDs), defined daily cost (DDC), and drug sequence ratio of immune checkpoint inhibitors in Liaoning Cancer Hospital and Institute from 2020 to 2022 were analyzed statistically. **Results** Consumption sum and constituent ratio increased sharply year by year. Consumption sums of pembrolizumab and tislelizumab increased year by year. In 2022, consumption sums of new varieties (atezolizumab, cadonilimab, zimberelimab, serplulimab, sugemalimab, envafolimab) ranked lower. The DDDs of tislelizumab increased significantly for three consecutive years. The DDC values of cadonilimab, durvalumab, pembrolizumab and nivolumab are high, and $B/A < 1$. The DDC of sintilimab, toripalimab, camrelizumab, and tislelizumab decreased significantly in 2022, with a low DDC value and $B/A > 1$. **Conclusion** From 2020 to 2022, the use of immune checkpoint inhibitors in Liaoning Cancer Hospital and Institute is generally reasonable. However, it is still necessary to further strengthen supervision to ensure the safety, effectiveness and economy of treatment drugs.

Key words: immune checkpoint inhibitors; defined daily dose system; frequency of drug use; pembrolizumab; tislelizumab

目前, 抗肿瘤药物的发展已从细胞毒类药物、分子靶向药物阶段进入到免疫治疗阶段。免疫检查点抑制剂是肿瘤免疫治疗的代表性药物^[1], 近些年来也是迅猛发展, 主要应用于肺癌、胃癌、肠癌、

黑色素瘤、肝癌、肾细胞癌等各个瘤种的治疗, 能够显著提高患者总生存率、延长患者的无进展生存期^[2]。免疫检查点抑制剂根据作用靶点的不同分为 3 类: 程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂、程序性

收稿日期: 2023-01-17

基金项目: 辽宁省肿瘤医院质谱课题项目 (ZP202019)

作者简介: 黄丹雪, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: huangdanxue@163.com

*通信作者: 刘广宣, 男, 主任药师, 硕士, 研究方向为临床药学、静脉用药调配。E-mail: guangxuan2004@126.com

死亡蛋白配体 1 (PD-L1) 抑制剂及细胞毒性淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 抑制剂。辽宁省肿瘤医院是辽宁地区唯一的大型肿瘤专科三级甲等医院,是集肿瘤防治、科研、教学为一体的省级肿瘤防治中心,核定床位数 2 330 张,具有丰富的抗肿瘤治疗经验。本研究通过对辽宁省肿瘤医院 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的使用情况进行分析,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据来源于辽宁省肿瘤医院电子信息系统 2020 年 1 月—2022 年 12 月免疫检查点抑制剂使用数据,包括药品名称、种类、品种、规格、数量、金额、给药剂量及排序情况等,以及 2020—2022 年全院药品销售总金额。各项数据记录完整准确,可直观反映患者的药物使用情况。根据药理作用将免疫检查点抑制剂分为 3 类,分别为 PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂和 PD-1/CTLA-4 双抗,其中 PD-1 抑制剂包括信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗;PD-L1 抑制剂包括度伐利尤单抗、阿替利珠单抗、舒格利单抗和恩沃利单抗。

抗;PD-1/CTLA-4 双抗主要是卡度尼利单抗。

1.2 方法

统计免疫检查点抑制剂的销售金额,确定其占药品销售总金额的比例,分析免疫检查点抑制剂近年来的用药趋势。限定日剂量 (DDD) 按照《新编药理学》(第 18 版)^[3]、《中华人民共和国药典·临床用药须知:化学药和生物制品卷》^[4]和说明书推荐的常用剂量确定药品的限定日剂量。用药频度 (DDDs) 用来衡量用药频度,其数值越大,表示该药的用药频度越大。药品限定日费用 (DDC) 用来衡量药物使用费用的经济性。排序比值 (B/A) 越接近 1,表明费用与 DDDs 的同步性较好,费用较合理;B/A<1 表明患者所承担的费用高,B/A>1 表明该药品价格低,利用频度高。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药的 DDD 值}$

$DDC = \text{某药品的年消耗金额} / \text{该药的 DDDs 值}$

2 结果

2.1 免疫检查点抑制剂的整体使用情况

2020—2022 年,辽宁省肿瘤医院免疫检查点抑制剂销售金额激增,2021 年和 2022 年销售金额均较上 1 年增长近 2 倍,增长率超过 180%。3 年中 PD-1 抑制剂占比均较大,见表 1。

表 1 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的使用金额

Table 1 Consumption sum of immune checkpoint inhibitors from 2020 to 2022

年份	总金额/万元	免疫检查点抑制剂使用金额/万元				构成比/%	增长率/%
		PD-1	PD-L1	PD-1/CTLA-4 双抗	总计		
2020	92 891.07	247.03	—	—	247.03	0.27	—
2021	101 007.37	659.26	42.88	—	702.14	0.70	184.23
2022	106 660.90	1 695.37	241.19	68.74	2 005.31	1.88	185.60

—表示无数据

—indicates that there is no data

2.2 免疫检查点抑制剂的用药金额及排序

2020—2021 年免疫检查点抑制剂品种数分别为 6、7 种,2022 年新增 6 个品种,总计共 13 种。大部分药品的销售金额均有大幅甚至成倍的增长,其中帕博利珠单抗销售金额由 2020 年的第 3 位,跃居到 2021 和 2022 年的第 1 位,销售金额占比也从 2020 年的 11.61%增长至 2022 年的 23.23%。替雷利珠单抗的销售金额也大幅增长,从 2020 年的第 6 位跃居到 2022 年的第 2 位,销售金额占比也从 2020 年的 0.87%增长至 2022 年的 19.45%。信迪利单抗销售金额由 2020 年的 170.58 万元下降到 2021 年的 99.50 万元,2022 年又增长至 277.24 万元,排名也由 2020 年的第 1 名下降至 2022 年的第

4 名。2022 年新增的品种 (阿替利珠单抗、卡度尼利单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗、舒格利单抗、恩沃利单抗) 销售金额排名靠后,见表 2。

2.3 免疫检查点抑制剂的 DDDs 及排序

替雷利珠单抗的 DDDs 在 2020—2021 年大幅增加,由 2020 年的第 6 名跃居到 2022 年的第 1 名,卡瑞利珠单抗的 DDDs 在 2021 年也大幅增长,2022 年增长较为平稳,但是排名由 2021 年的第 1 名降为 2022 年的第 3 名。帕博利珠单抗和纳武利尤单抗的 DDDs 排名较为稳定。2022 年新增的品种 (阿替利珠单抗、卡度尼利单抗、赛帕利单抗、斯鲁利单抗、舒格利单抗、恩沃利单抗) DDDs 排名靠后,见表 3。

表 2 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的用药金额及排序

Table 2 Consumption sums and sequences of immune checkpoint inhibitors from 2020 to 2022

药品名称	2020 年			2021 年			2022 年		
	金额/万元	构成比/%	排序	金额/万元	构成比/%	排序	金额/万元	构成比/%	排序
帕博利珠单抗	28.67	11.61	3	172.01	24.50	1	465.87	23.23	1
替雷利珠单抗	2.14	0.87	6	50.27	7.16	5	390.05	19.45	2
纳武利尤单抗	3.70	1.50	5	149.19	21.25	3	278.75	13.90	3
信迪利单抗	170.58	69.05	1	99.50	14.17	4	277.24	13.83	4
卡瑞利珠单抗	5.94	2.40	4	171.15	24.38	2	186.51	9.30	5
阿替利珠单抗	—	—	—	—	—	—	131.20	6.54	6
度伐利尤单抗	—	—	—	42.88	6.11	6	95.31	4.75	7
卡度尼利单抗	—	—	—	—	—	—	68.74	3.43	8
赛帕利单抗	—	—	—	—	—	—	58.74	2.93	9
特瑞普利单抗	36.00	14.57	2	17.14	2.44	7	26.48	1.32	10
斯鲁利单抗	—	—	—	—	—	—	11.73	0.58	11
舒格利单抗	—	—	—	—	—	—	9.90	0.49	12
恩沃利单抗	—	—	—	—	—	—	4.78	0.24	13

—表示无数据

—indicates that there is no data

表 3 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的 DDDs 及排序

Table 3 DDDs and sequences of immune checkpoint inhibitors from 2020 to 2022

药品名称	2020 年		2021 年		2022 年	
	DDD _s	排序	DDD _s	排序	DDD _s	排序
替雷利珠单抗	21.00	6	2 257.50	3	28 245.00	1
信迪利单抗	6 300.00	1	3 675.00	2	26 953.50	2
卡瑞利珠单抗	63.00	4	12 033.00	1	13 377.00	3
帕博利珠单抗	168.00	3	1 008.00	4	2 730.00	4
特瑞普利单抗	800.00	2	517.33	6	1 712.00	5
纳武利尤单抗	23.33	5	911.17	5	1 669.50	6
赛帕利单抗	—	—	—	—	1 246.00	7
阿替利珠单抗	—	—	—	—	840.00	8
度伐利尤单抗	—	—	218.00	7	513.60	9
卡度尼利单抗	—	—	—	—	216.67	10
斯鲁利单抗	—	—	—	—	140.00	11
舒格利单抗	—	—	—	—	84.00	12
恩沃利单抗	—	—	—	—	74.66	13

—表示无数据

—indicates that there is no data

2.4 免疫检查点抑制剂的 DDC 和 B/A

卡度尼利单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗 DDC 值偏高,连续 3 年稳居前几位。信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗,特瑞普利单抗 DDC 在 2022 年有大幅度的下降,DDC 值较低。从 B/A 可以看出 2020 年免疫检查点抑制剂的 B/A 均等于 1,2022 年赛帕利单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗的 B/A > 1.00,卡度尼利单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗的 B/A < 1.00,见表 4。

3 讨论

免疫检查点抑制剂因其独特的抗肿瘤机制已经成为肿瘤免疫治疗领域的研究焦点,2020 年 12 月国家医疗保障局联合人力资源社会保障部印发了 2020 年国家医保药品目录,共有 4 个品种的 PD-1 进入医保目录,分别为卡瑞利珠单抗、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗。不仅提高了免疫检查点抑制剂的可及性,而且大幅度减轻了肿瘤患者药品的经济负担。2022 年的 PD-1/L1 谈判除了原有 4 种 PD-1 单抗进行新增适应症和医保现有适应症续约谈判,斯鲁利单抗注射液和恩沃利单抗注射液也加入了国家医保药品目录。

3.1 免疫检查点抑制剂的整体使用情况

2020—2022 年,辽宁省肿瘤医院药品销售总金额呈逐年稳步上涨趋势。2022 年免疫检查点抑制剂销售金额激增,2022 年销售金额达到 2 005.31 万元,较上一年增长近 2 倍。这与免疫检查点抑制剂的适应症和循证医学证据越来越广泛,价格也大幅下降相关。越来越多的免疫检查点抑制剂在美国食品药品监督管理局(FDA)或国家药品监督管理局(NMPA)获批了越来越多的适应证,还有不断更新的临床试验证据。伴随着使用量急速增长,不可避免地会存在超说明书用药现象。高级别的循证医学证据是临床超说明书用药的重要支撑。

3.2 免疫检查点抑制剂的用药金额及排名

大部分药品的销售金额均有大幅甚至成倍的增长,其中帕博利珠单抗销售金额 2021 和 2022 年跃居到第 1 位。帕博利珠单抗是我国首个被批准的

表 4 2020—2022 年免疫检查点抑制剂的 DDC 和 B/A
Table 4 DDC and B/A of immune checkpoint inhibitors from 2020 to 2022

药品名称	2020 年			2021 年			2022 年		
	DDC	排序	B/A	DDC	排序	B/A	DDC	排序	B/A
卡度尼利单抗	—	—	—	—	—	—	3 172.62	1	0.80
度伐利尤单抗	—	—	—	1 966.97	1	0.86	1 855.72	2	0.78
帕博利珠单抗	1 706.55	1	1.00	1 706.45	2	0.25	1 706.48	3	0.25
纳武利尤单抗	1 585.94	2	1.00	1 637.35	3	0.60	1 669.66	4	0.50
阿替利珠单抗	—	—	—	—	—	—	1 561.90	5	0.75
舒格利单抗	—	—	—	—	—	—	1 178.57	6	1.00
斯鲁利单抗	—	—	—	—	—	—	837.86	7	1.00
恩沃利单抗	—	—	—	—	—	—	640.22	8	1.00
赛帕利单抗	—	—	—	—	—	—	471.43	9	1.29
特瑞普利单抗	450.00	5	1.00	331.32	4	1.17	154.67	10	2.00
卡瑞利珠单抗	942.86	4	1.00	142.23	7	2.00	139.43	11	1.67
替雷利珠单抗	1 019.05	3	1.00	222.68	6	1.67	138.10	12	2.00
信迪利单抗	270.76	6	1.00	270.75	5	2.00	102.86	13	2.00

—表示无数据
—indicates that there is no data

PD-1 类药物。目前，帕博利珠单抗在我国获批适应证为黑色素瘤、非小细胞肺癌、食管癌、头颈部鳞癌、直肠癌。另外其被 FDA 批准用于治疗微卫星不稳定性高或错配修复缺陷型结直肠癌、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、食管癌、胃癌、子宫癌、子宫内膜癌、默克尔细胞癌、肾细胞癌、高组织肿瘤突变负荷实体瘤、三阴乳腺癌、皮肤鳞癌。另外，美国国立综合癌症网络 (NCCN) 发布的恶性肿瘤临床实践指南推荐帕博利珠单抗用于治疗小细胞肺癌、胰腺癌、膀胱癌、鼻咽癌^[5-6]。由于其适应证（包括有循证医学证据的超适应）用药十分广泛，使其销售金额近 2 年来稳居第 1 位。信迪利单抗销售金额在 2021 年有所下降，2022 年又有所增长。信迪利单抗于 2018 年 12 月正式在我国批准上市，是一种人类免疫球蛋白 G4 (IgG4) 单克隆抗体。信迪利单抗已经在中国获批 6 项适应证，其中包括经典型霍奇金淋巴瘤、非鳞状非小细胞肺癌一线治疗；鳞状非小细胞肺癌一线治疗、肝细胞癌一线治疗；食管鳞癌的一线治疗；胃或胃食管交界处腺癌的一线治疗^[7-8]。

3.3 免疫检查点抑制剂的 DDDs 及排序

替雷利珠单抗的 DDDs 近 3 年大幅增加，由 2020 年的第 6 名跃居到 2022 年的第 1 名。替雷利珠单抗是我国自主研发的一种新型人源化 IgG4 型单克隆抗体。替雷利珠单抗于 2019 年 12 月获 NMPA 批准上市，用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤。2020 年 4 月，NMPA 附条件批准其用于治疗接受含铂类化疗失败的局部晚期或转移性 PD-L1 高表达的尿路上皮癌。

2021 年 1 月，替雷利珠单抗获批联合卡铂和紫杉醇用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。2021 年 6 月，替雷利珠单抗获批联合培美曲塞和铂类药物用于表皮生长因子受体 (EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。同时，也附条件批准用于治疗至少经过 1 种全身治疗的肝细胞癌^[9-11]。如此多的适应证的获批加之国谈品种价格的大幅下调使其临床应用越来越广泛，使用量大幅增长。卡瑞利珠单抗的 DDDs 2021 年大幅增长，2022 年增长较为平稳。卡瑞利珠单抗也是我国自主研发的 PD-1 类单抗，2019 年 5 月经 NMPA 批准上市，是适应证批准最多且进入国家医保目录的免疫检查点抑制剂。药品说明书批准的适应证为霍奇金淋巴瘤二线、肝癌二线、非鳞状非小细胞肺癌一线、晚期食管癌二线治疗。特殊情况下的药物合理使用参考为中国临床肿瘤学会 (CSCO) 指南推荐的鳞状非小细胞肺癌一线、肝癌一线、胆道癌一线、食管癌一线和鼻咽癌的治疗。因卡瑞利珠单抗未在 FDA 上市，未纳入 NCCN 指南^[12]。

3.4 免疫检查点抑制剂的 DDC 和 B/A

卡度尼利单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗 DDC 值偏高，连续 3 年稳居前几位，且其 B/A < 1.00，患者所承担的费用较高，经济效益大于社会效益。由此可以看出新上市的和进口的免疫检查点抑制剂价格较高，对患者造成较重的经济负担。度伐利尤单抗于 2019 年 12 月经 NMPA 正式批准上市，这也是国内上市的第 1 个 PD-L1 免疫治疗药物。度伐利尤单抗获批的适应证是治疗同步

放化疗后未出现进展的、不可手术切除的 III 期非小细胞肺癌。度伐利尤单抗在 FDA 已经获批治疗非小细胞肺癌和膀胱癌^[13-14]。卡度尼利单抗是 2022 年 6 月经 NMPA 通过优先审评审批程序附条件批准的 PD-1/CTLA-4 双靶点抑制剂,用于治疗既往接受过含铂类化疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。卡度尼利单抗是首款获批上市的国产免疫双抗。在正常肿瘤免疫中,CD8⁺T 细胞表面受体(TCR)能够识别肿瘤细胞 MHC I 类分子,在 CD28/B7 协同刺激的作用下增殖、活化,发挥抗肿瘤作用。CTLA-4 和 PD1 均可抑制 TCR 下游信号传导,但作用机制不同。CTLA-4 通过竞争性结合 B7,阻断 T 细胞活化的 CD28-B7 共刺激信号,直接抑制 T 细胞的活化。而 PD1 主要表达于活化 T 细胞,与 PD-L1 相结合,减弱 CD28/B7、TCR/MHC 刺激信号,导致 PD-1 下游通路去磷酸化,阻止抗原介导的进一步 T 细胞活化^[15-17]。因此,联用 CTLA-4 和 PD1 单抗可在 T 细胞免疫应答的不同阶段解除免疫抑制效应。但因其价格昂贵,上市时间较短限制了其临床应用。信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗,特瑞普利单抗 DDC 在 2022 年有大幅度的下降,DDC 值较低。由于其均被纳入国家医保药品目录,价格大幅度下调,对患者造成的负担较轻,提高了药品的可及性,且 B/A>1,具有良好的社会效益。

基于人体免疫系统的复杂性及可调节特性,以及肿瘤本身的复杂性和异质性,肿瘤的免疫治疗仍然面临着诸多挑战^[18],作为药师应及时了解国家医保目录的更新和调整及目录内药品的限定支付标准,使更多的肿瘤患者实现个体化治疗,从免疫治疗中最大获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钱灿,蒋倩,李超,等.某院免疫检查点抑制剂类药物超说明书用药分析[J].中国药业,2022,31(9):5-10.
- [2] Seidel J A, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations[J]. *Front Oncol*, 2018, 28(8): 86.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光,等.新编药理学[M].第18版.北京:人民卫生出版社,2018:30-134.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·临床用药须知:化学药和生物制品卷[M].北京:中国医药科技出版社,2015:622-852.
- [5] 陈富钦,刘裕华,王敏荧,等.某肿瘤医院帕博利珠单抗超适应证用药分析[J].中国处方药,2022,20(9):87-90.
- [6] 吴迪.帕博利珠单抗致严重免疫相关皮肤不良反应的文献分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(21):2282-2287.
- [7] Liu X, Yi Y. Recent updates on sintilimab in solid tumor immunotherapy[J]. *Biomark Res*, 2020, 8(1): 69.
- [8] Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma(ORIENT-15): Multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2022, 377: e068714.
- [9] 刘一,刘青,黄琳,等.程序性死亡受体 1 抑制剂——替雷利珠单抗[J].临床药物治疗杂志,2022,20(1):37-42.
- [10] 刘俊,刘晓丹,朱立勤.替雷利珠单抗致不良反应的文献分析[J].现代药物与临床,2022,37(9):2122-2127.
- [11] 王秀丽,刘婷,冯钊慧,等.替雷利珠单抗相关药物不良反应文献分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(19):2064-2068.
- [12] 周虹,林燕芳,蔡莉莉,等.卡瑞利珠单抗临床应用评价和安全性分析[J].中国现代应用药学,2022,39(14):1880-1886.
- [13] Wainberg Z A, Segal N H, Jaeger D, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 4071-4071.
- [14] Antonia S J, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [15] Patsoukis N, Wang Q, Strauss L, et al. Revisiting the PD-1 pathway[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(38): eabd2712.
- [16] Krummel M F, Allison J P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation[J]. *J Exp Med*, 1995, 182(2): 459-465.
- [17] Zappasodi R, Merghoub T, Wolchok J D. Emerging concepts for immune checkpoint blockade-based combination therapies[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 581-598.
- [18] 宋捷,曾钰,赵青青,等.基于聚类分析的免疫检查点抑制剂不良事件文献计量研究[J].中国现代应用药学,2021,38(13):1601-1607.

[责任编辑 高源]