

靶向药物联合免疫治疗在原发性肝癌合并微血管侵犯的术后近期复发的作用

王充充, 曹景玉*

青岛大学附属医院肝胆胰外科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年7月24日; 录用日期: 2022年8月19日; 发布日期: 2022年8月26日

摘要

目的: 探索靶免治疗对合并MVI的原发性肝癌术后近期复发的预防作用。方法: 回顾性分析我院在2018年1月至2020年5月期间的116例合并MVI的原发性肝癌患者临床资料, 根据肝切除术后治疗方法分为两组: 对照组57例术后仅采用TACE术治疗, 治疗组59例术后采用TACE + 靶免联合治疗, 比较两组肝切除术后肝功能、T淋巴细胞亚群、肿瘤标志物变化, 并随访1年, 分析术后复发、无瘤生存情况。结果: 治疗组患者1年后CA199 (301.12 ± 19.68) U/mL、癌胚抗原(92.13 ± 10.11) ng/mL、甲胎蛋白水平(428.33 ± 28.45) ng/mL均低于对照组1年后CA199 (332.37 ± 20.34) U/mL、癌胚抗原(113.13 ± 15.58) ng/mL、甲胎蛋白水平(467.89 ± 27.98) ng/mL ($P < 0.05$)。治疗组患者1年后CD8+ (29.74 ± 3.17)%、CD4+ (46.77 ± 5.58)%、CD3+ (63.87 ± 5.67)%、CD4+/CD8+比值(1.95 ± 0.37)均优于对照组1年后CD8+ (27.49 ± 2.49)%、CD4+ (41.54 ± 4.48)%、CD3+ (60.12 ± 3.33)%、CD4+/CD8+比值(1.62 ± 0.27) ($P < 0.05$)。治疗组术后1年的无瘤生存率66.10%, 高于对照组47.37%, 1年内复发率8.47%, 低于对照组26.32% ($P < 0.05$)。结论: 合并MVI的原发性肝癌患者术后进行靶免治疗, 不仅对肝功能影响小, 还可降低肝切除术后肝癌的复发率, 对合并MVI的原发性肝癌术后近期复发具有预防作用。

关键词

靶免治疗, 程序性死亡受体1, 原发性肝癌, 微血管侵犯

The Preventive Effect of Target Immune Therapy on the Short-Term Recurrence of Primary Liver Cancer with MVI

Chongchong Wang, Jingyu Cao*

Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 E-mail: cjy7027@163.com

文章引用: 王充充, 曹景玉. 靶向药物联合免疫治疗在原发性肝癌合并微血管侵犯的术后近期复发的作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7938-7945. DOI: [10.12677/acm.2022.1281143](https://doi.org/10.12677/acm.2022.1281143)

Abstract

Objective: Explore the preventive effect of target immune therapy on the short-term recurrence of primary liver cancer with MVI. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 116 patients with primary liver cancer with MVI in our hospital from January 2018 to May 2020, and dividing into two groups according to the treatment method after hepatectomy: for 57 cases in the control group after operation, only TACE was used for treatment, and 59 cases in the treatment group were treated with TACE + target immune combined treatment after hepatectomy. The liver function, T lymphocyte subsets, and tumor markers were compared between the two groups after hepatectomy. Follow up for 1 year to analyze postoperative recurrence and tumor-free survival. **Results:** After 1 year, CA199 (301.12 ± 19.68) U/mL, carcinoembryonic antigen (92.13 ± 10.11) ng/mL, and alpha-fetoprotein levels (428.33 ± 28.45) ng/mL of patients in the treatment group were lower than those in the control group after 1 year, CA199 (332.37 ± 20.34) U/mL, carcinoembryonic antigen (113.13 ± 15.58) ng/mL, alpha-fetoprotein level (467.89 ± 27.98) ng/mL ($P < 0.05$). After 1 year, CD8+ (29.74 ± 3.17)%, CD4+ (46.77 ± 5.58)%, CD3+ (63.87 ± 5.67)%, CD4+/CD8+ ratio (1.95 ± 0.37) of patients in the treatment group were better than CD8+ (27.49 ± 2.49)%, CD4+ (41.54 ± 4.48)%, CD3+ (60.12 ± 3.33)%, CD4+/CD8+ ratio (1.62 ± 0.27) ($P < 0.05$). The 1-year tumor-free survival rate of the treatment group was 66.10% higher than that of the control group 47.37%, and the recurrence rate within 1 year was 8.47% lower than that of the control group 26.32% ($P < 0.05$). **Conclusion:** Target immune therapy for patients with primary liver cancer with MVI after surgery not only has a small impact on liver function, but also reduces the recurrence rate of liver cancer after hepatectomy, and prevents the short-term recurrence of primary liver cancer with MVI.

Keywords

Sorafenib, Programmed Death Receptor 1, Primary Liver Cancer, Recrudescence, Liver Function

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌是消化系统常见恶性肿瘤, 经流行病学调查[1], 发病率位居恶性肿瘤第5位, 具有预后差、发病率高特点。合并微血管侵犯(microvascular invasion, MVI)的原发性肝癌患者术后辅助治疗, 目前以肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)为首选方案, 能够阻断肿瘤供血动脉, 促使肿瘤细胞缺血、缺氧, 达到阻止肿瘤生长目的, 但 TACE 无法使肿瘤完全坏死, 术后复发率较高[2]。近年来随着医学不断发展、更新, 分子靶向治疗得到广泛推广。索拉菲尼是业内较为认可的一种靶向药物, 作为多靶向全身抗肿瘤药物, 能够调节血管内皮生长因子受体, 抑制肿瘤细胞增殖, 阻止新生血管形成, 然而, 该项疗效单方面使用, 仅对肝细胞癌生长具有抑制作用, 对合并 MVI 者, 效果欠佳, 故需寻找新的治疗方案[3]。程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)在过去十年中彻底改变了多种恶性肿瘤的治疗方案, 自 2012 年首次发表具有肿瘤免疫调节机制, 开始广泛用于临床[4], 但 PD-1 抗体在国内上市较晚, 疗效仍处于探索阶段, 基于此, 本文进一步分析索拉菲尼联合 PD-1 治疗效果, 并以肝功能、肿瘤

标志物、免疫功能、复发作为预后评估指标, 进一步分析联合治疗在合并 MVI 的原发性肝癌患者中的作用性。

2. 资料和方法

2.1. 资料

纳入标准: ① 符合肝癌诊断标准[5], 且均存在 MVI 迹象; ② 均接受 TACE 治疗; ③ 预计生存时间 > 3 个月; ④ 临床资料齐全。排除标准: ① 肝功能失代偿者; ② 近 3 个月接受过靶向药物治疗者; ③ 对于免疫治疗药物过敏者; ④ 同时患有其他恶性肿瘤者, 如甲状腺乳头状癌、宫颈癌、门静脉癌栓; ⑤ 存在严重抵触情绪者。

回顾性分析的 116 例合并 MVI 的原发性肝癌患者均在 2018 年 1 月至 2020 年 5 月收集。男性 69 例, 女性 47 例, 平均年龄(59.68 ± 4.74)岁, 肿瘤直径大小(4.46 ± 2.42) cm; 肿瘤个数: 单个 52 例, 多个 64 例; Child-Pugh 分级: A 级 50 例, B 级 66 例。根据肝切除术后治疗方法分为两组, 两组各项资料见表 1, 相比之下, 无统计差异性($P > 0.05$)。

Table 1. Comparison of general information

表 1. 对比一般资料

组别	n	年龄(岁)	肿瘤直径大小(cm)	性别(n; %)		肿瘤个数(n; %)		Child-Pugh 分级(n;%)	
				男性	女性	单个	多个	A 级	B 级
治疗组	59	59.52 ± 4.82	4.32 ± 2.33	33 (55.93)	26 (44.07)	29 (49.15)	30 (50.85)	28 (47.46)	31 (52.54)
对照组	57	59.77 ± 4.65	4.59 ± 2.74	36 (63.16)	21 (36.84)	23 (40.35)	34 (59.65)	22 (38.6)	35 (61.4)
t/χ^2 值	-	0.284	0.572	0.628		0.908		0.928	
P 值	-	0.777	0.568	0.428		0.341		0.335	

2.2. 方法

对照组采用 TACE 术治疗, 局麻, 经皮穿刺股动脉, 置入导管, 抵达肝固有动脉, 进行造影, 根据血供情况制定化疗方案, 选用表阿霉素、5-FU、吡柔比星作为化疗药, 将其混合碘化油注入, 并在术后给予常规保肝治疗和相应对症处理。治疗组进行索拉菲尼联合 PD-1 治疗, 在 TACE 治疗后 3 d 口服 40 mg 索拉菲尼, 每日 2 次, PD-1 选用 Pembrolizumab, 每日一次, 每次 200 mg, 21 d 为一疗程, 两组均进行 6~12 个月治疗。

2.3. 观察指标

① 抽取受检者 5 mL 肘静脉血, 一管用于检测肿瘤标志物, 一管用于检测肝功能, 均需静置 10 min 后, 血清分离, 离心 10 min, 以 3000 r/min 速率, 放于冰箱内待检, 采用微粒子酶免疫法检测糖类抗原 199 (Cancer Associated Antigen199, CA199)、癌胚抗原、甲胎蛋白, 采用迈瑞 BS-280 型号全自动生化分析仪检测总胆红素(total bilirubin, TBIL)、白蛋白(albumin, AIB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT); ② 比较 T 淋巴细胞亚群, 使用赛默飞 Attune Nxt 流式细胞仪检测 CD8⁺、CD4⁺、CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值; ③ 经 12 个月随访, 统计复发率(经数字减影血管造影、超声检查发现阳性病灶)及无瘤生存率。

2.4. 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件处理, 非正态分布的计量资料使用 M (P25, P75)表示, 组间比较使用

Mann-Whitney U 检验, 符合正态分布的计量资料, 用($\bar{x} \pm s$)表示, 行 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验, 用(%)表示, $P < 0.05$ 表示数据有统计差异。

3. 结果

3.1. 两组肿瘤标志物比较

两组比较治疗前外周血清肿瘤标志物无统计学差异性($P > 0.05$), 治疗组治疗后 1 年的 CA199、癌胚抗原、甲胎蛋白改善情况优于对照组($P < 0.05$)。如表 2 所示。

Table 2. Comparison of tumor markers

表 2. 对比肿瘤标志物

组别	<i>n</i>	时间	CA199 (U/mL)	癌胚抗原(ng/mL)	甲胎蛋白(ng/mL)
治疗组	59	治疗前	359.74 ± 37.54	154.78 ± 17.75	557.49 ± 32.21
		治疗后 1 年	301.12 ± 19.68	92.13 ± 10.11	428.33 ± 28.45
		前 - 后差值	58.62 ± 4.09	62.65 ± 1.87	129.16 ± 3.23
对照组	57	治疗前	359.62 ± 37.29	154.55 ± 17.61	557.86 ± 32.54
		治疗后 1 年	332.37 ± 20.34	113.13 ± 15.58	467.89 ± 27.98
		前 - 后差值	27.25 ± 4.11	41.42 ± 2.04	89.97 ± 4.31
<i>t</i> 值	-	-	5.406	7.675	7.308
<i>P</i> 值	-	-	<0.001	<0.001	<0.001

3.2. 比较肝功能

两组比较治疗前肝功能无统计学差异性($P > 0.05$), 两组接受治疗后 TBil、Alb、ALT 指标均较同组治疗前有所升高, 但幅度较少。而比较两组治疗后 TBil、Alb、ALT 也无明显统计差异性($P > 0.05$)。如表 3 所示。

Table 3. Comparison of liver function between the two groups

表 3. 对比两组肝功能

组别	<i>n</i>	时间	TBil (μmol/L)	Alb (g/L)	ALT (U/L)
治疗组	59	治疗前	15.12 ± 2.36	40.65 ± 3.15	46.78 ± 5.67
		治疗后 1 年	18.95 ± 3.12	42.15 ± 2.64	52.13 ± 4.79
		前 - 后差值	3.83 ± 0.33	1.50 ± 0.35	5.35 ± 0.62
对照组	57	治疗前	15.38 ± 2.44	40.78 ± 3.26	46.55 ± 5.51
		治疗后 1 年	18.95 ± 3.26	42.69 ± 1.87	53.49 ± 4.78
		前 - 后差值	3.57 ± 0.29	1.91 ± 0.39	6.94 ± 0.58
<i>t</i> 值	-	-	0.576	0.787	1.872
<i>P</i> 值	-	-	0.565	0.433	0.064

3.3. 比较 T 淋巴细胞亚群

两组比较治疗前外周血清肿瘤标志物无统计学差异性($P > 0.05$), 治疗组治疗后 6 个疗程的 CD8+

CD4+、CD3+、CD4+/CD8+比值改善情况优于对照组($P < 0.05$)。如表 4 所示。

Table 4. Comparison of T lymphocyte subsets

表 4. 对比 T 淋巴细胞亚群

组别	<i>n</i>	时间	CD8+ (%)	CD4+ (%)	CD3+ (%)	CD4+/CD8+比值
治疗组	59	治疗前	25.19 ± 2.33	36.69 ± 3.32	57.15 ± 4.33	1.16 ± 0.11
		治疗后 1 年	29.74 ± 3.17	46.77 ± 5.58	63.87 ± 5.67	1.95 ± 0.37
		前 - 后差值	4.55 ± 0.36	10.08 ± 0.64	6.72 ± 0.55	0.79 ± 0.04
对照组	57	治疗前	25.28 ± 2.45	36.82 ± 3.41	57.69 ± 4.27	1.21 ± 0.10
		治疗后 1 年	27.49 ± 2.49	41.54 ± 4.48	60.12 ± 3.33	1.62 ± 0.27
		前 - 后差值	2.21 ± 0.32	4.72 ± 0.44	2.43 ± 0.53	0.41 ± 0.03
<i>t</i> 值	-	-	4.840	6.816	5.601	7.169
<i>P</i> 值	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3.4. 比较复发情况

治疗组 1 年内复发率低于对照组($P < 0.05$)。如表 5 所示。

Table 5. Comparison of recurrence rates between the two groups

表 5. 对比两组复发率

组别	<i>n</i>	1 年内复发率
治疗组	59	5 (8.47)
对照组	57	15 (26.32)
χ^2 值	-	6.467
<i>P</i> 值	-	0.011

3.5. 比较生存情况

无瘤生存率比较, 所有患者经 1 年随访, 治疗组生存中位数 11 个月, 生存率 66.10% (39/59); 对照组生存中位数 8 个月, 生存率 47.37% (27/57); 生存比较存在统计学差异性($\chi^2 = 4.149$, $P = 0.042$)。经 Kaplan-Meier 生存分析显示, 两组患者生存时间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表 6、图 1 所示。

Table 6. Analysis of the mean survival rate after 1 year

表 6. 1 年后生存率平均值分析

组别	1 年后生存率平均值(E)				Log Rank	
	估算	标准误	95% 置信区间		χ^2	<i>P</i>
			下限	上限		
治疗组	11.345	0.125	11.101	11.589	36.359	<0.001
对照组	8.702	0.071	8.562	8.841		
总体	10.608	0.151	10.311	10.904		

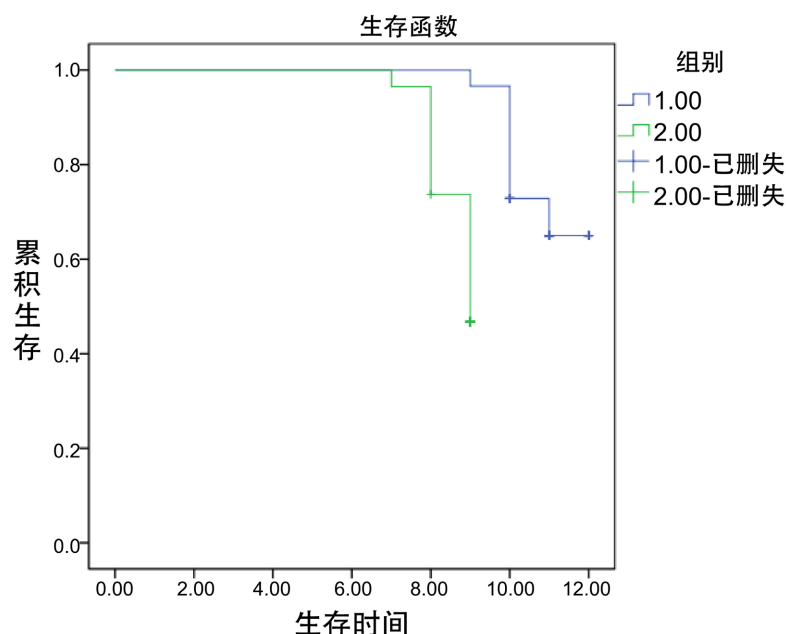


Figure 1. Analysis curve of disease-free survival rate after 1 year
图 1. 1 年后无瘤生存率分析曲线

4. 讨论

肝癌随着病情恶化, 极易入侵血管, 造成微血管侵害, 因此通过外科切除无法达到根治目的, 复发率较高[6] [7]。TACE 相比于传统外科切除术, 具有可重复操作、恢复时间短、微创等优势, 能够通过注入化疗药和栓塞剂, 阻塞肿瘤供血动脉, 达到杀灭肿瘤目的, 但随着相关研究增多, 学者发现其对合并 MVI 的原发性肝癌患者效果欠佳, 且复发率无明显改变, 因此, 针对术后学者提议联合分子靶向药物治疗, 从而降低复发率[8]。索拉非尼作为靶分子药物中代表性药物, 能够干扰信号传导, 降低肿瘤增殖速率, 达到抑制肿瘤、延长生存时间目的, 尽管靶向分子治疗初期效果理想, 但最终耐受问题不可避免[9] [10]。2012 年免疫疗法开始推广于临床, 靶向 PD-1 途径彻底改变了更多实体瘤治疗方案, 对生存时间产生了较大影响, 具有一定意义[11]。

本研究结果中, 两组比较治疗后 TBil、Alb、ALT 无统计学差异性, 说明索拉非尼和 PD-1 对肝功能影响性均较小, 可在临床推广使用。同时, 两组接受治疗后, CA199、癌胚抗原、甲胎蛋白水平改善情况均较治疗前有所改善, 是因索拉非尼可高效抑制血小板衍化生长因子受体, 降低肿瘤增殖速率, 防止肿瘤细胞生长, 降低肿瘤标志物, 但治疗组治疗后肿瘤标志物水平改善情况更优于对照组, 说明在索拉非尼基础上, 联合 PD-1 更好调节、提高机体免疫功能, 阻断肿瘤血供, 抑制肿瘤细胞增殖, 降低肿瘤标志物水平。PD-1 相对分子质量是 55000, 由 268 个氨基酸组成, 在活化单核细胞、T 细胞中均具有广泛表达性, 作为一种 T 细胞增殖负调节分子, 能够维持机体免疫耐受, 从而弥补索拉非尼不足, 使得抑制肿瘤作用更好发挥[12] [13]。此外, 还有研究表明[14], TACE 可对机体 T 淋巴细胞造成损伤, 影响机体免疫功能。而 PD-1 抗体能够缓解 TACE 造成的 T 淋巴细胞亚群损伤, 维持机体正常免疫功能。本研究结果显示, 治疗组 CD8+、CD4+、CD3+、CD4+/CD8+ 比值改善情况也优于对照组, 说明联合治疗对机体 T 淋巴细胞亚群起到一定保护作用。PD-1 作为 T 淋巴细胞表面的一类受体, 可选择性在癌细胞表面进行高表达, 通过与 T 细胞结合, 活化 PD-1/PD-L1 下游通路, 传递负性信号, 进而激活免疫活性, 从而增强 T 细胞对肿瘤细胞杀伤, 有望成为肿瘤免疫治疗领域中一大热点[15]。

从远期疗效角度分析, 肿瘤血管形成和肿瘤细胞增殖是肿瘤转移、生长的关键之一。索拉非尼作为多激酶抑制剂, 进入人体后, 可有效抑制血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子, 干扰信号通路, 抑制肿瘤血管新生, 降低肿瘤增殖速率, 从而有效防止肿瘤细胞生长、转移; PD-1 是一种免疫共抑制分子, 能够对抗细胞增殖, 增加细胞凋亡, 阻断肿瘤血供, 从而降低日后复发。而本研究结果显示, 治疗组术后 1 年复发率低于对照组, 无瘤生存率高于对照组, 说明在索拉非尼基础上联合 PD-1 治疗更好发挥协同作用, 有效阻断肿瘤血管生成, 抑制肿瘤增殖, 从而降低日后复发率[16] [17]。分析原因在于: 索拉非尼可通过抑制血管内皮生长因子受体, 阻断 MEK/ERK 信号传导通路, 防止肿瘤血管生成, 抑制肿瘤增殖, 在此基础上, 联合 PD-1 更好阻止处于增殖期的癌细胞扩散, 阻断肿瘤血供, 杀灭参与未坏死的肿瘤细胞, 从而提高临床疗效[18]。

5. 结论

综上所述, 索拉非尼联合 PD-1 治疗能够增强淋巴细胞对肿瘤抗原的杀伤力, 抑制肿瘤生长、繁殖, 运用于合并 MVI 的原发性肝癌患者中, 更好清除肿瘤细胞, 提高机体免疫力, 降低日后复发率。

参考文献

- [1] 王卫东, 侯思楠, 陈栋, 等. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗肝细胞肝癌的疗效及其预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 690-693.
- [2] 刘国东, 张雪, 林群, 等. 二甲双胍联合索拉非尼对肝癌 HepG2 细胞的协同抗肿瘤作用[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(11): 1736-1740.
- [3] 王霞, 李颖. 肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼口服治疗 BCLC 分期 B 期肝细胞癌 68 例临床观察[J]. 山东医药, 2018, 58(15): 61-63.
- [4] Li, S., Sun, S., Xiang, H., *et al.* (2020) Liver Metastases and the Efficacy of the PD-1 or PD-L1 Inhibitors in Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncoimmunology*, 9, Article ID: 1746113. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1746113>
- [5] 陶一明, 王志明. 欧洲肝脏研究学会肝细胞癌临床实践指南(2018)更新要点解读[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7): 813-817.
- [6] 马成龙, 沈冬. 程序性死亡受体 1 抗体联合多西他赛治疗一线化疗进展后晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中国医刊, 2019, 54(11): 1244-1246.
- [7] 陈俊伟, 赖丽莎, 罗骏阳, 等. TACE 联合射频消融及索拉非尼治疗巨块型肝细胞癌的回顾性研究[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(1): 47-51.
- [8] 胡其艳, 易铁男. TACE 术后口服索拉非尼治疗中晚期肝细胞癌的疗效观察及安全性评价[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(4): 623-626.
- [9] 黄建峰, 魏小栋, 翟东升. 萝卜硫素联合索拉非尼对肝癌 HepG2 细胞生长抑制和凋亡的影响[J]. 天津中医药, 2019, 36(12): 1222-1226.
- [10] 祝珊珊, 秦飞, 陈仲巍, 等. 索拉非尼对肝癌 HepG2 细胞凋亡、耐药及 PTEN 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1532-1536.
- [11] 张媛, 张峰, 孙立新, 等. 程序性死亡受体配体 1 在肝癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(9): 577-580.
- [12] Ahn, B.C., Pyo, K.H., Xin, C.F., *et al.* (2019) Comprehensive Analysis of the Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Anti-PD-1 Therapy in Real-World Practice. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145, 1613-1623. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02899-y>
- [13] 刘国龄, 沈方臻, 孟令君, 等. 姜黄素联合索拉非尼对肝癌细胞系 HepG-2 细胞增殖及自噬的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(12): 2268-2272.
- [14] 武馨, 朱文婷, 张晓红, 等. PD-1 单抗治疗 21 例恶性肿瘤晚期患者安全性和疗效的临床观察[J]. 癌症进展, 2018, 16(3): 334-338.
- [15] 熊伟鹏. 细胞程序性死亡受体 1 信号通路在肿瘤免疫疗法中的应用[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(4): 578-582.

-
- [16] 蔡爽, 韩冰, 郑璐, 等. 辛二酰苯胺异羟肟酸联合索拉菲尼对人肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2020, 45(2): 151-155, 168.
- [17] Ou, D.L., Lin, Y.Y., Hsu, C.L., *et al.* (2019) Development of a PD-L1-Expressing Orthotopic Liver Cancer Model: Implications for Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 155-171.
<https://doi.org/10.1159/000489318>
- [18] 赵雅男, 张美云. PD-1/PD-L1 通路在乳腺癌治疗中的作用及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(18): 3315-3318.