

中图分类号: R979.19 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)12-0001-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.12.001



PD-1 / PD-L1 小分子抑制剂研究进展*

张大猛^{1,2}, 陈美宇^{1,2}, 徐静^{1,2}, 杜沛龙^{1,2}, 朱馨婷¹, 韩冷¹, 郭澄¹, 杨全军^{1△}

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233; 2. 上海健康医学院, 上海 201318)

摘要: 目的 为新型程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡配体-1(PD-L1)小分子抑制剂的研发提供参考。方法 检索PubMed、Embase、Web of Science、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库2010年至2023年的PD-1/PD-L1小分子抑制剂相关文献, 汇总并分析该类制剂的研发现状。结果与结论 有成药潜力的PD-1/PD-L1小分子抑制剂共20种, 包括CA-170(口服小分子抑制剂)、INCB086550(特异性PD-L1抑制剂)、DPPA-1(特异性抑制PD-1/PD-L1相互作用的多肽类拮抗剂)等, 其中前两者已进入临床试验阶段。PD-1/PD-L1小分子抑制剂具有特异性抑制免疫检查点的药效作用特点, 以及可口服、稳定性较好、膜通透性较高等优点, 但其治疗效果仍需临床试验验证。

关键词: 程序性死亡受体-1; 程序性死亡配体-1; 小分子抑制剂; 免疫检查点; 抗肿瘤药物; 靶向治疗

Research Progress on Small Molecule Inhibitors of PD-1 / PD-L1

ZHANG Dameng^{1,2}, CHEN Meiyu^{1,2}, XU Jing^{1,2}, DU Peilong^{1,2}, ZHU Xinting¹, HAN Leng¹, GUO Cheng¹, YANG Quanjun¹

(1. The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233; 2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318)

Abstract: Objective To provide a reference for the research and development (R & D) of novel small molecule inhibitors of programmed death-1 (PD-1) / programmed death-ligand 1 (PD-L1). **Methods** The studies related to small molecule inhibitors of PD-1 / PD-L1 in the PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, CNKI and WanFang databases from 2010 to 2023 were searched to summarize and analyze the R & D status of these inhibitors. **Results and Conclusion** There are 20 small molecule inhibitors of PD-1 / PD-L1 with the potential to develop into drugs, including CA-170 (oral small molecule inhibitor), INCB086550 (specific PD-L1 inhibitor), DPPA-1 (peptide antagonists specifically inhibiting the interaction of PD-1 / PD-L1) and so on. The first two are already in clinical trial stage. The small molecule inhibitors of PD-1 / PD-L1 can specifically inhibit immune checkpoints, and they can be taken orally, have good stability and high membrane permeability, but their therapeutic effects still need to be verified through clinical trials.

Key words: programmed death-1; programmed death-ligand 1; small molecule inhibitor; immune checkpoint; antitumor drug; targeted therapy

肿瘤免疫治疗革新了肿瘤治疗的现状, 特别是肿瘤免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点, 能恢复T淋巴细胞的功能, 极大改善了肿瘤防治困境^[1]。程序性死亡受体-1(PD-1)及程序性死亡配体-1(PD-L1)是目前开发较成功的肿瘤免疫检查点^[2]。肿瘤细胞膜通过表达PD-L1/L2与T淋巴细胞表面的PD-1分子结合, 抑制了T淋巴细胞, 导致T淋巴细胞的活性、增殖、细胞因子分泌受损, 并诱导T淋巴细胞免疫耐受, 使肿瘤细胞实现免疫逃逸^[3]。肿瘤细胞通过免疫检查点的逃逸机制避开机体的免疫监视与杀伤; 而PD-1单抗及PD-L1单抗通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 解除该信号通路对免疫系统的抑制作用, 恢复T淋巴细胞的

功能和活性, 达到杀灭肿瘤细胞的作用, 打破肿瘤细胞免疫耐受的局局^[4]。当前, 全球共批准了19种PD-1/PD-L1的抗体药物, 其中国内批准了约10种^[5]。然而PD-1/PD-L1抗体药物也存在一些缺点, 如渗透性差、制备成本高、免疫原性弱等^[6], 故PD-1/PD-L1的小分子抑制剂开发和临床试验越来越受到关注^[7-8]。PD-1/PD-L1小分子抑制剂具有特异性免疫检查点抑制剂的药物效应动力学(简称药效学)和药物代谢动力学(简称药动学)特点, 且生物相容性和稳定性好, 膜通透性高, 价格较低^[9]。在此, 通过检索中国知网、万方、PubMed、Embase、Web of Science、ClinicalTrials.gov数据库中2010年至2023年的PD-1/

* 基金项目: 国家自然科学基金[82272925]; 上海市浦江人才计划项目[21PJ1411900]; 上海市第六人民医院院级管理类科研基金[沪六院内科字[2023]第1号]; 上海市第六人民医院医疗服务能级提升工程医政管理优化项目[20220201]。

第一作者: 张大猛, 男, 大学本科, 药师, 研究方向为药理学, (电子信箱)3246593965@qq.com。

△通信作者: 杨全军, 男, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为药理学, (电子信箱)myotime@sju.edu.cn。

PD - L1 小分子抑制剂研发相关文献, 汇总并分析其研发现状, 并详细介绍了其中8种小分子抑制剂的研发情况, 以期对 PD - 1 / PD - L1 药物开发和新药信息服务提供基础。

1 研发现状

PD - 1 / PD - L1 抗体药物虽显示出卓越的临床效果, 但也存在抗体药物相关毒性、特异性药品不良反应、价格昂贵、使用不方便、特异性及免疫原性弱等问题^[10]。考虑到 PD - 1 和 PD - L1 的膜蛋白属性和结构特征, 一系列 PD - 1 和 PD - L1 的特异性小分子抑制剂被开发出来。小分子抑制剂能抑制 PD - 1 和 PD - L1

免疫检查点, 具有特异性免疫检查点抑制的作用特点^[11]。且其还具有可口服、稳定性较好、膜通透性高、价格较低等优点, 是 PD - 1 和 PD - L1 靶点药物的重要组成部分^[9]。详见表1(表中 ECOG 为美国东部肿瘤协作组)。

2 典型化合物

CA - 170: 其为口服剂型, 也是首个进入临床试验阶段的小分子口服免疫检查点抑制剂^[31], 目前处于 I 期临床试验阶段。其对 PD - L1 与 VISTA 蛋白具有双重抑制性^[12], 体现为体内协同的免疫激活介导的抗肿瘤效应, 机制包括增强 T 淋巴细胞增殖和效应功能方

表1 PD - 1 / PD - L1 小分子抑制剂研发现状

Tab.1 R & D status of small molecule inhibitors of PD - 1 / PD - L1

序号	化合物名称	靶点	阶段	研究对象	结论
1	CA - 170 ^[12]	PD - 1 / PD - L1	I 期临床试验	晚期实体瘤或淋巴瘤、年龄 18 岁及以上、ECOG 评分 < 1 分, 且器官功能较完整的患者	400 mg 组(8 例)的临床获益率为 75%, 中位无进展生存期为 19.5 周(接近 5 个月); 而 800 mg 组(7 例)分别为 50%, 7.9 周(接近 2 个月)
2	INCB086550 ^[13]	PD - L1	II 期临床试验	18 岁及以上非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌和黑色素瘤患者	对治疗的安全性和有效性进行了评估研究(暂无结论)
3	DPPA - 1 ^[14]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	CT26 荷瘤小鼠	构建了一种有肿瘤弱酸性响应的多药物共递送纳米递送系统, 增加了肿瘤组织杀伤性 T 淋巴细胞和活化树突状细胞的浸润, 改善了肿瘤免疫抑制微环境, 提高了肿瘤组织对免疫治疗的响应度, 为抗肿瘤免疫治疗提供了新的设计思路
4	BMS202 ^[15]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	体外培养的 CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞和肿瘤细胞	通过阻截 PD - 1 / PD - L1 结合, 抑制调节性 T 淋巴细胞扩增与增加肿瘤浸润的 T 淋巴细胞的细胞毒性, 从而产生抗肿瘤作用
5	C754792 ^[9]	PD - L1	临床前实验	以 PD - 1 / PD - L1 为靶点, 基于其晶体结构, 通过药效团分析和分子动力学模拟	其不仅丰富了 PD - L1 小分子抑制剂的骨架多样性, 也为发现新型 PD - 1 / PD - L1 抑制剂提供了先导化合物
6	NP19 ^[16]	PD - L1	临床前实验	T 淋巴细胞 (CD ₃ ⁺) / 肿瘤细胞 (Hep3B / OS - 8 / hPD - L1); 肿瘤模型小鼠 (B16 - F10 黑色素瘤模型和 H22 肝癌模型)	新型间苯二酚二苯醚类 PD - L1 抑制剂作为潜在的抗肿瘤药物值得进一步研究
7	AUNP - 12 ^[17]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	黑色素瘤、结肠癌和肾癌模型小鼠	AUNP - 12 显示出与市售 PD - 1 单抗相当的疗效
8	TPP - 1 ^[18]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	H460 细胞建造的异种移植小鼠模型	TPP - 1 有可能在肿瘤免疫治疗中替代抗体
9	D3 ^[19]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和肿瘤 MDA - MB - 231 细胞	恢复 T 淋巴细胞功能, 促进 γ 干扰素释放
10	P39 ^[20]	PD - L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和肿瘤细胞	是针对 PD - 1 / PD - L1 通路的一个有前途的候选抗肿瘤药物
11	化合物 39 ^[21]	PD - L1	临床前实验	外周血单个核细胞中分离的 CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞和入 PD - L1 的 Hep3B 细胞	细胞水平测定显示, 其可抑制 PD - 1 / PD - L1 相互作用并恢复 T 淋巴细胞功能, 并对外周血单个核细胞显示出低毒性
12	ALA 121, MET 115, TYR 56, ASP 122 ^[22]	PD - 1 / PD - L1	临床前实验	以 PD - 1 / PD - L1 为靶点, 基于其晶体结构, 通过药效团分析和分子动力学模拟	PD - 1 / PD - L1 与不同结构的抑制剂结合时, 重要氨基酸高度保守, 研究证明了 PD - 1 / PD - L1 抑制剂作用的机制, 可为该靶点的药物研发提供有效帮助
13	人参皂苷 Rg ₁ ^[23]	PD - 1	临床前实验	人外周血单个核细胞与肺癌 A549 细胞	人参皂苷 Rg ₁ 和 PD - 1 蛋白能发生有效结合, 且能通过截断 PD - L1 与 PD - 1 间的结合消除肿瘤细胞通过高表达 PD - L1 蛋白而发生的逃逸效应, 相关毒理研究值得关注
14	AX - 0085 ^[24]	PD - 1	临床前实验	A549, HCC827, H226, H358, H460, H1975 等肿瘤细胞	阻断 PD - 1 与 PD - L1 相互作用, 增强抗肿瘤效果
15	BMS - 37 - C3 ^[25]	PD - 1	临床前实验	B16 - F10, A375 等肿瘤细胞	抑制肿瘤细胞 PD - 1 与 PD - L1 的相互作用, 改善 T 淋巴细胞耗竭
16	Evixapodlin ^[26]	PD - L1	临床前实验	人 CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞和乳腺癌细胞	抑制 PD - L1 活性, 阻断 T 淋巴细胞功能
17	TPFS - 201 ^[27]	PD - 1	临床前实验	Jurkat 细胞和 A549 细胞	抑制 T 淋巴细胞与肿瘤细胞 PD - 1 / PD - L1 相互作用, 改善 T 淋巴细胞功能
18	TCM - 1 ^[28]	PD - L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和 CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞	抑制 T 淋巴细胞耗竭, 改善 T 淋巴细胞功能
19	BMS - 8 ^[29]	PD - L1	临床前实验	CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞和髓系抑制细胞	增强 T 淋巴细胞功能
20	BMS - 1166 ^[30]	PD - L1	临床前实验	Jurkat 细胞和 PC9 / PD - L1 细胞	可阻断肿瘤细胞和 T 淋巴细胞的 PD - 1 / PD - L1 相互作用

面。CA - 170 在肿瘤微环境中与 PD - L1 结合,且不阻止 PD - 1 / PD - L1 复合物的组装,从而形成三元复合物的拮抗模式,实现免疫激活功能。在结肠癌 CT26 和 MC38 模型,黑色素瘤肺转移 B16F10 模型等多种小鼠肿瘤模型中,CA - 170 显示出良好的体内免疫药理学有效性^[32]。C57BL / 6J 小鼠注射 MC38 细胞,并接受为期 14 d 每日 10 mg / kg 的 CA - 170 灌胃给药,结果肿瘤细胞生长抑制率为 43%。CA - 170 表现出良好的口服生物利用度和相对较小的药动学系数,较短的半衰期(3.4 h)可能是管理免疫相关毒性的优势。已有临床试验中,CA - 170 治疗未产生严重的毒副作用^[12]。CA - 170 特异性的口服给药便利性、更短的半衰期及更好的药物安全性,使其临床研究开发和应用备受关注。

INCB086550:其为特异性 PD - L1 抑制剂,诱导 PD - L1 的二聚化与内化及其向细胞核内的转移,从而降低细胞表面的 PD - L1 表达水平^[13],可使肿瘤细胞表面 PD - L1 表达水平明显降低,INCB086550 可拦截免疫抑制性信号,激活免疫系统,加强免疫细胞效应功效和肿瘤微环境的淋巴细胞浸润能力,实现肿瘤免疫监视而增强对肿瘤细胞的增殖和转移的抑制作用。PD - 1 与 PD - L1 结合后会产生带有 SH2 结构域的磷酸酶(SHP)1 和 SHP2,抑制 T 淋巴细胞受体信号传导和降低活化 T 淋巴细胞核因子的表达,实现 T 淋巴细胞免疫功能激活。INCB086550 能有效干扰 PD - 1 介导的免疫抑制作用,通过胞内信号转导增强抗肿瘤作用。C - 34 荷瘤小鼠在单次给予 INCB086550 15 mg / kg 的 1 d 内,体内的肿瘤细胞表面的 PD - L1 表达水平下降 26%;1 d 内给药 2 次,每次 200 mg / kg,PD - L1 表达水平下降 91%。表明随着给药剂量和次数的增加,对 PD - L1 的抑制效果逐渐增强。目前,INCB086550 已在日本国立癌症研究中心与美国乔治敦大学医院等多地多个医院进行药物安全性、耐受性、药动学等方面的临床试验,相关 II 期临床试验正在进行。

DPPA - 1:其为特异性抑制 PD - 1 / PD - L1 相互作用的多肽类拮抗剂,通过形成纳米复合物 PMRA / Poly(I:C)改善药动学和药效学性质^[14]。具体而言,PMRA 通过组合 DPPA - 1 肽、PLGLAG 肽、八聚精氨酸(RRRRRRRR)肽和 PyTPA 肽^[33],一方面以光动力疗法(PDT)促进肿瘤相关抗原的释放,增强抗原的递呈和 T 淋巴细胞的激活,改善肿瘤治疗效果。在 PDT 和 Poly(I:C)的同时刺激下,肿瘤微环境中的免疫因子显著增多,有助于 T 淋巴细胞的增殖和激活。另一方面 Poly(I:C)等能促进体内免疫趋化因子增加,从而促进肿瘤细胞中免疫趋化因子的迁移和浸润。DPPA - 1 肽可阻

断 PD - 1 与 PD - L1 间的相互作用,诱导肿瘤免疫原性增强,同时增强 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的识别,进而增强对肿瘤细胞增殖的抑制作用^[14]。实验结果显示,PD - L1 与 PD - 1 和 DPPA - 1 间的结合能分别为 3.9,13.3 kcal / mol,表明 PD - L1 与 DPPA - 1 可通过强烈的相互作用实现特异性抗肿瘤免疫治疗目标。后续基于药物疗效的临床试验同样值得关注。

BMS - 202:其是由百时美施贵宝公司研发的专门针对 PD - 1 / PD - L1 的免疫检查点抑制剂^[34]。BMS - 202 对 PD - L1 的抑制作用明显,半数抑制浓度(IC₅₀)为 18 nmol / L,解离常数(KD)为 8 μmol / L^[15]。BMS - 202 通过诱导 PD - L1 的二聚化来抑制免疫检查点的活性,从而增强其对多种肿瘤的免疫治疗应答。BMS - 202 选择性作用于 PD - L1 同型二聚体的中央部位,填充其中一个深疏水口袋,促进单体之间的多种相互作用,从而达到干预 PD - 1 / PD - L1 结合的目标^[35]。体外实验结果表明,BMS - 202 可抑制 PD - L1 强阳性 SCC - 3 细胞的增殖,同时恢复 CD₈⁺ T 淋巴细胞的功能^[36]。体内实验结果表明,BMS - 202 会直接与 PD - L1 靶点结合,阻断体内 PD - 1 / PD - L1 间的相互作用,从而产生强抗肿瘤活性^[37]。

C754792:其为 PD - L1 小分子抑制剂。研究者通过检索 TCM Database 和 TargetMol 数据库,基于 82 378 个分子的分子对接筛选得到排名前 20 的分子实体,在详细分析结构并去除相似化合物后,得到与 PD - L1 结合良好的 5 个化合物^[9]。进一步采用分子动力学模拟和计算 MMGBSA 结合自由能测试,以结合能最高的分子为目标化合物。体外活性测试采用均相时间分辨荧光(HTRF)法进行评估,发现 C754792 分子与 PD - L1 蛋白 C 链的 Ile 54, Tyr 56, Val 68, Met 115, Tyr 123 及 D 链的 Ala 18, Met 115, Ala 121, Tyr 123, Lys 124, Arg 125 等氨基酸形成范德华作用,与 C 链的 Gln 66 形成氢键作用,与 D 链的 Lys 124 形成阳离子 - π 作用^[38]。PD - L1 复合物体体系的主要结合能来自于范德华作用与静电作用。上述 5 个化合物中,C754792 分子表现出最低的结合能,同时也有最强的范德华作用,这一现象符合前期研究者对 PD - L1 小分子抑制剂构效关系的总结,即疏水作用是驱动抑制剂与 PD - L1 蛋白结合的主要作用力。目前该化合物处于体外临床前实验阶段^[9],后续围绕该化合物进行新型小分子抑制剂的临床研究和毒理作用分析值得关注。

NP19:是由南方医科大学和广州中医药大学合作研发的具有新型骨架的 PD - 1 / PD - L1 小分子抑制剂,包含查尔酮 / 类黄酮和间苯二酚二苄基醚结构。NP19 能较好地抑制 PD - 1 / PD - L1 相互作用(IC₅₀ = 12.5 nmol / L),

且其具有出色的体内抗肿瘤效力和药动学性质^[39]。单次静脉注射(10 mg/kg)的半衰期为(1.5 ± 0.5)h,清除率为(0.9 ± 0.21)L/(kg·h),表观分布容积为210.5 L/kg。NP19具有高亲脂性,口服给药的血药浓度达峰时间为0.6 h,半衰期为10.9 h^[18],提示其潜在的毒理作用。NP19的活性与肿瘤微环境的调节及肿瘤浸润淋巴细胞数量和功能激活相关,肝癌模型小鼠给予NP19后,其肿瘤组织中CD₄⁺T淋巴细胞和CD₈⁺T淋巴细胞水平显著改善,表明肿瘤免疫治疗的疗效主要依赖于肿瘤组织内原有T淋巴细胞的功能活化,而NP19主要促进了模型小鼠体内肿瘤细胞的抗原递呈作用,同时促进了肿瘤组织内T淋巴细胞的活化^[39]。

AUNP-12:其作为一种阻断PD-1/PD-L1结合的新型多肽拮抗剂,对PD-L1和PD-L2表现出等效拮抗作用,可恢复T淋巴细胞的增殖和效应功能^[17]。AUNP-12的设计基于不连续的环链组合结合赖氨酸分支改性,由29个氨基酸构成,作为PD-1的诱饵阻断PD-1/PD-L1的相互作用。AUNP-12在小鼠血浆中的结合率为93.9%,但半衰期较短,皮下注射AUNP-12(3 mg/kg)血药浓度达峰时间为0.2~0.4 h,绝对生物利用度为77%,其抗肿瘤细胞杀伤效果与抗PD-1抗体相当^[40]。

TPP-1:其具有高特异性阻断PD-1/PD-L1结合的抑制剂(KD = 95 nmol/L)^[18]。在动物实验模型中,TPP-1通过激活T淋巴细胞功能抑制肿瘤的生长,基础研究成功鉴定了与PD-L1高亲和力特异性结合的靶向PD-L1的小分子,完成干扰PD-1和PD-L1结合的新型药物设计^[41]。经TPP-1治疗的移植模型小鼠的肿瘤生长速率减慢了56%~71%。检测5种不同浓度的TPP-1对PD-L1的抑制作用,结果KD为9.467 × 10⁻⁵ nmol/L。通过LOMETS预测可见,TPP-1的二级结构包含大量β折叠,相互作用分析得出TPP-1与PD-L1可高效结合。配体抑制实验证明TPP-1的结合位点可能位于PD-1和PD-L1的结合口附近。肿瘤的免疫组化分析结果表明,TPP-1/PD-L1抗体治疗后γ干扰素和颗粒酶B的表达增强,提示TPP-1减弱了PD-L1对T淋巴细胞的抑制效应,从而可能重新激活了T淋巴细胞,这些实验证明了TPP-1有望在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用^[42]。但TPP-1巨大的分子量需高效的药物递送系统,以实现高亲和力和特异性多肽药物的开发和临床应用。

3 进展

PD-1/PD-L1作为免疫检查点,对于肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植等疾病的防治具有重要意义。PD-1/PD-L1抗体药物已成为抗肿瘤治疗的主要治

疗药物。然而,单抗药物作为生物大分子,具有生产复杂、质量控制严格、治疗成本高、给药方式单一、免疫不良反应较强等缺点^[5],故临床迫切需要小分子抑制剂作为补充。世界知识产权组织已发布了系列相关专利,提供了基于合理设计PD-1和PD-L1小分子抑制剂单用及其与靶向药物联用的药学资料^[43]。目前,CA-170与INCB086550已进入了临床试验阶段,其临床疗效的验证有望补充PD-1/PD-L1靶点药物库。然而,与PD-1/PD-L1抗体药物研究相比,PD-1/PD-L1小分子抑制剂的基础研究和临床试验资料相对较少,主要因为后者依赖蛋白质分析方法,设计和筛选较困难,且这些先导化合物在复杂的肿瘤微环境中的生物活性和药理作用受多方面因素的影响^[9]。基于合理用药设计的PD-1和PD-L1小分子抑制剂(特别是高效、低毒)的研发任务艰巨,价值重大,期待未来通过药理学评估,能得到具有生物相容性和稳定性较好、药动学和药效学性质优良、价格较低等优点的新型PD-1/PD-L1小分子抑制剂。

参考文献

- [1] PERI A, SALOMON N, WOLF Y, et al. The landscape of T cell antigens for cancer immunotherapy[J]. Nat Cancer, 2023, 4(7): 937-954.
- [2] KRAEHNENBUEHL L, WENG CH, EGHBALI S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 37-50.
- [3] CHOW A, PERICA K, KLEBANOFF CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12): 775-790.
- [4] LUOMA AM, SUO S, WANG Y, et al. Tissue-resident memory and circulating T cells are early responders to pre-surgical cancer immunotherapy[J]. Cell, 2022, 185(16): 2918-2935.
- [5] 严国银, 李 军. 免疫检查点的相关药物与疾病研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(6): 469-475.
- [6] 郑梅琴, 许 瑞, 马 腾, 等. 癌症治疗中免疫相关不良事件文献可视化分析[J]. 中国药业, 2023, 32(20): 52-58.
- [7] AWADASSEID A, WU YL, ZHANG W. Advance investigation on synthetic small-molecule inhibitors targeting PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Life Sci, 2021, 282: 119813.
- [8] WU Q, JIANG L, LI SC, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(1): 1-9.
- [9] 赵东升, 廖伟科. 基于虚拟筛选和分子动力学模拟的PD-1/PD-L1小分子抑制剂的发现[J]. 中国药物化学杂志, 2023, 33(7): 490-497.
- [10] DARVISHI M, TOSAN F, NAKHAEI P, et al. Recent progress in cancer immunotherapy: Overview of current status and challenges[J]. Pathol Res Pract, 2023, 241: 154241.

- [11] 张百灵,成细瑶,黄永棋,等. PD-1/PD-L1 靶向抑制剂的
研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(7):887-892.
- [12] POWDERLY J, PATEL M, LEE J, et al. CA-170, a first in
class oral small molecule dual inhibitor of immune
checkpoints PD-L1 and VISTA, demonstrates tumor growth
inhibition in pre-clinical models and promotes T cell
activation in Phase 1 study[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28:
v405-v406.
- [13] KOBBLISH HK, WU L, WANG LS, et al. Characterization of
INCB086550: A Potent and Novel Small-Molecule PD-L1
Inhibitor [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(6): 1482-1499.
- [14] CHANG HN, LIU BY, QI YK, et al. Blocking of the PD-1/
PD-L1 interaction by a D-peptide antagonist for cancer
immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(40):
11760-11764.
- [15] HU Z, YU P, DU G, et al. PCC0208025 (BMS202), a small
molecule inhibitor of PD-L1, produces an antitumor effect in
B16-F10 melanoma-bearing mice [J]. *PLoS One*, 2020,
15(3):e0228339.
- [16] YANG Z, LIU Z, XU C, et al. Discovery of novel resorcinol
biphenyl ether-based macrocyclic small molecules as PD-1/
PD-L1 inhibitors with favorable pharmacokinetics for cancer
immunotherapy[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 139:106740.
- [17] ZHOU M, XIANG S, ZHAO Y, et al. (⁶⁸Ga)Ga-AUNP-12
PET imaging to assess the PD-L1 status in preclinical and
first-in-human study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,
2024, 51(2):369-379.
- [18] LI C, ZHANG N, ZHOU J, et al. Peptide Blocking of PD-1/
PD-L1 Interaction for Cancer Immunotherapy [J]. *Cancer
Immunol Res*, 2018, 6(2):178-188.
- [19] CAI S, WANG K, QI Z, et al. Design, synthesis, and evaluation
of PD-1/PD-L1 small-molecule inhibitors bearing a
rigid indane scaffold [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 256:
115468.
- [20] SUN C, CHENG Y, LIU X, et al. Novel phthalimides
regulating PD-1/PD-L1 interaction as potential
immunotherapy agents [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*,
2022, 12(12):4446-4457.
- [21] WANG Y, KUN H, GAO Y, et al. Discovery of quinazoline
derivatives as novel small-molecule inhibitors targeting the
programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1
(PD-1/PD-L1) interaction [J]. *Eur J Med Chem*, 2022,
229:113998.
- [22] 张逸腾,刘欣悦,王健,等. PD-1/PD-L1 小分子免疫抑
制剂分子模拟研究[J]. 中国药物化学杂志,2020,30(4):
209-216.
- [23] 王岱东,屠鹏飞,黄亚卓,等. 人参中PD-1小分子抑制剂的
筛选及活性验证[J]. 药学学报,2020,55(10):2428-2434.
- [24] KIM J, JANG H, LEE GJ, et al. A Novel Kinase Inhibitor
Ax-0085 Inhibits Interferon- γ -Mediated induction of PD-
L1 Expression and Promotes Immune Reaction To Lung
Adenocarcinoma Cells [J]. *Cells*, 2021, 11(1): 19.
- [25] WANG ZJ, YUAN L, LIAO XT, et al. Reducing PD-L1
Expression by Degraders and Downregulators as a Novel
Strategy to Target the PD-1/PD-L1 Pathway [J]. *Journal
of Medicinal Chemistry*, 2024, 67(8): 6027-6043.
- [26] ODEGARD JM, OTHMAN AA, LIN KW, et al. Oral PD-L1
inhibitor GS-4224 selectively engages PD-L1 high cells
and elicits pharmacodynamic responses in patients with
advanced solid tumors [J]. *Journal for Immunotherapy of
Cancer*, 2024, 12(4):e008547.
- [27] ZHANG J, YAMADA O, KIDA S, et al. Downregulation of
PD-L1 via amide analogues of brefelamide: Alternatives to
antibodybased cancer immunotherapy [J]. *Experimental and
Therapeutic Medicine*, 2020, 19(4): 3150-3158.
- [28] WU ZM, ZHU QY, ZHANG Y, et al. EGFR-associated
pathways involved in traditional Chinese medicine (TCM)-1-
induced cell growth inhibition, autophagy and apoptosis in
prostate cancer [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17(6):
7875-7885.
- [29] ZHANG R, WAN Y, LV H, et al. DTX@VTX NPs synergy
PD-L1 immune checkpoint nanoinhibitor to reshape
immunosuppressive tumor microenvironment for enhancing
chemo-immunotherapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*,
2021, 9(36): 7544-7556.
- [30] CHEN FF, LI Z, MA D, et al. Small-molecule PD-L1
inhibitor BMS1166 abrogates the function of PD-L1 by
blocking its ER export [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):
1831153.
- [31] BANG Y, SOSMAN J, DAUD A, et al. Phase 1 study of CA-
170, a first-in-class, orally available, small molecule
immune checkpoint inhibitor (ICI) dually targeting VISTA
and PD-L1, in patients with advanced solid tumors or
lymphomas [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(Suppl 1):
114.
- [32] SASIKUMAR PG, SUDARSHAN NS, ADURTHI S, et al.
PD-1 derived CA-170 is an oral immune checkpoint
inhibitor that exhibits preclinical anti-tumor efficacy [J].
Commun Biol, 2021, 4(1): 699.
- [33] CHENG K, DING Y, ZHAO Y, et al. Sequentially responsive
therapeutic peptide assembling nanoparticles for dual-
targeted cancer immunotherapy [J]. *Nano letters*, 2018, 18(5):
3250-3258.
- [34] OUYANG YQ, GAO J, ZHAO L, et al. Design, synthesis, and
evaluation of o-(biphenyl-3-ylmethoxy) nitrophenyl
derivatives as PD-1/PD-L1 inhibitors with potent
anticancer efficacy *in vivo* [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*,
2021, 64(11):7646-7666.
- [35] CAI Y, XIAO M, LI X, et al. BMS-202, a PD-1/PD-L1
inhibitor, decelerates the pro-fibrotic effects of fibroblasts
derived from scar tissues via ERK and TGF β 1/Smad
signaling pathways [J]. *Immunity, Inflammation and Disease*,