

# 肿瘤免疫治疗： PD-1和PD-L1抑制剂

文 / 中山大学附属第三医院 罗宇燕 钟豪 郑丹微 麦海燕

在肿瘤的免疫治疗领域，PD-1（程序性死亡受体1）和PD-L1（PD-1的配体）抑制剂是当之无愧的“流量担当”——无论医者还是患者，只要与肿瘤治疗存在联系，就几乎无人不知、无人不晓。然而，在肿瘤治疗之外，PD-1和PD-L1抑制剂的“存在感”却并不强——这与我们的科普工作没做到位不无关系。今天，我们就来科普一下肿瘤的免疫治疗与PD-1和PD-L1抑制剂。

## 一、肿瘤的免疫治疗

### 问题1：什么是肿瘤的免疫治疗？

免疫治疗，简而言之，即针对免疫系统的治疗。免疫系统是人体重要的防御系统，会将体内的“不法分子”（如细菌、病毒、肿瘤细胞等）消灭。

对于细菌、病毒等“不法分子”，我们的免疫系统可以对付；但是，肿瘤细胞却不一样，它特别狡

猾，不仅会把自己伪装成“好人”以逃脱免疫系统的侦查，还会分泌一些和免疫细胞结合的小分子，让免疫系统失去抓捕的能力。在这种情况下，肿瘤细胞就会开始不受控制地增殖。而肿瘤的免疫治疗可以激活患者自身的免疫系统，增强机体抗肿瘤免疫应答，从而清除和杀灭肿瘤细胞。

### 问题2：免疫治疗与传统化疗、靶向治疗有什么区别？

三者之间有本质的不同。化疗、靶向治疗都直接作用于肿瘤细胞本身，不同的是，靶向治疗相对化疗更有针对性；而免疫治疗作用于免疫系统，通过激活人体自身的免疫系统，间接杀灭肿瘤细胞。

### 问题3：免疫治疗适合用于什么肿瘤？

截至目前，已有多项研究证实，免疫治疗可以用于恶性黑色素瘤、肺癌、经典型霍奇金淋巴瘤、食管癌、胃癌、肝癌、肾癌、头颈部肿瘤、胆管癌、宫颈癌等。其中，以下

几种情况特别适合使用免疫治疗，包括：PD-L1高表达、肿瘤突变负荷特别高、微卫星不稳定、患者肿瘤组织中有大量免疫细胞浸润等。

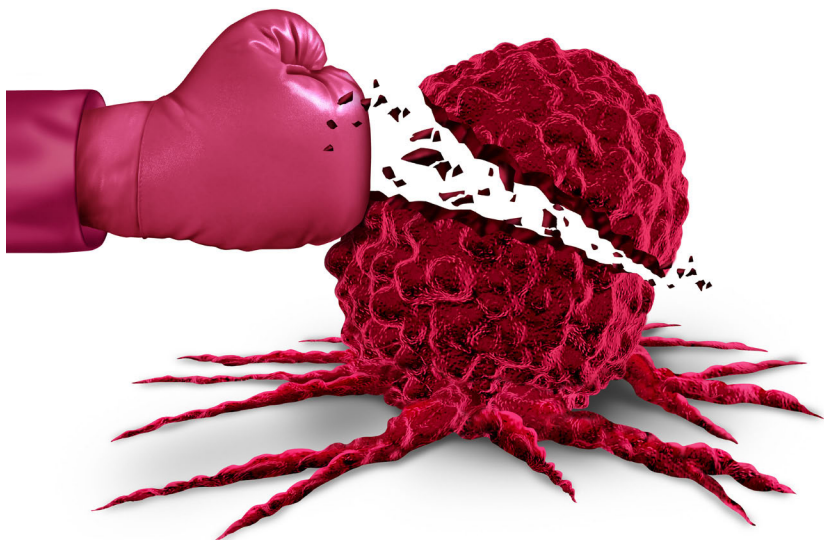
## 二、PD-1和PD-L1抑制剂

肿瘤的免疫治疗包括免疫检查点抑制剂、过继性免疫细胞治疗、肿瘤疫苗等。其中，临床应用最多的是免疫检查点抑制剂，如PD-1和PD-L1抑制剂。

### 问题1：PD-1和PD-L1抑制剂的作用机制是什么？

PD-1和PD-L1抑制剂分别作用于免疫细胞T细胞和肿瘤细胞。为了让读者更清晰地了解它们如何发挥作用以及两者之间的区别，我们先来听一个小故事：

在一个叫快乐星球（人体）的乐土上，生活着一群平凡的快乐星人（正常细胞）和充满正义感的免疫星人（单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、B



细胞、T细胞),他们身上长着很多只小手,日常通过互相牵手来交流和工作。免疫星人的主要职责是守卫星球、清除敌人(如细菌、病毒、肿瘤细胞等),其中,小T们(活化的T细胞)是这个星球的警察部队,在守卫星球上发挥重要的作用。平日里,小T们通过自身的“PD-1”小手与对方的“PD-L1”小手完成牵手来识别星球居民(维持身体免疫平衡和自身耐受),对于未能成功牵手的坏人实施抓捕。

就这样,岁月静好了很久……直到那一天,祥和的氛围被打破:一批快乐星人受不良生活习惯、环境污染的影响或家族遗传等原因的刺激,变成了不遵守星球规则、到处破坏的黑帮团伙(肿瘤细胞)。他们知道小T们通过牵手来识别好人;于是,黑帮团伙便增加了自身的“PD-L1”小手的数目,以便更容易逃过小T们的追捕。

不过,没有什么不透风的墙——宇宙特工(代号“PD-1抑制剂”)得知黑帮团伙准备四处破坏抢夺,便赶在他们大举进攻之前,先一步与小T们牵手,致使黑帮团伙牵手失败,阴谋败露,被小T们奋起反攻,一举歼灭。不过,大规模的对抗也波及到了无辜的快乐星人(免疫治疗相关的不良事件)——好在损伤不重。

但是,“道高一尺,魔高一丈”,得知第一波黑帮成员被小T们剿灭,黑帮团伙火冒三丈,他们决定卷土重来,故技重施。另一位宇宙特工(代号“PD-L1抑制剂”)得知此消息,凭借自身与“PD-1”相似的小手,乔装成快乐星球的警察,在小T们与黑帮团伙相逢之前,先一步与黑帮团伙成功牵手。之后,正当黑帮团伙以为这次阴谋得逞而放松警惕时,小T们乘机发动全面进攻,彻底剿灭了黑帮团伙的老巢。

正是这两位宇宙特工各骋所长,才使得快乐星球的小T们能避开黑帮团伙的障眼法,成功护卫星球。

## 问题2: PD-1和PD-L1抑制剂的不良反应是什么?

虽然免疫治疗通过改善人体自身的免疫功能可以杀灭肿瘤细胞,但是它复杂的作用机制也会误伤到正常细胞及组织器官,可能引起免疫治疗相关的不良事件(irAE)。那么,为什么会出现irAE呢?

简单来说,出现irAE与免疫系统的抑制和激活两股力量失衡有关。其实,人体免疫系统并不是越强越好,只有当两种力量——抑制和激活——均衡时,免疫系统才会达到一种合适的状态:如果免疫过度抑制,就可能让肿瘤细胞有可乘之机;如果免疫过度激活,人体免疫细胞反而会攻击自身的器官。而使用PD-1和PD-L1抑制剂治疗就属于后者,可能导致免疫过度激活,在杀灭肿瘤细胞的同时,误伤到人体正常细胞及组织器官。

根据irAE的发生概率,可以分为常见irAE和罕见irAE。常见irAE包括皮肤、胃肠道、肝脏、内分泌系统不良反应以及免疫相关性肺炎;罕见irAE包括心血管不良反应以及血液、肾脏、神经等毒性。上述irAE绝大部分比较轻,基本是一过性反应,多数不需要特殊处理——即便需要,经过简单的对症治疗,一般也能很快恢复,不影响后续免疫治疗。

最后,希望读者朋友们通过这篇科普文章能更好地了解PD-1和PD-L1抑制剂,明白其机制、了解其不良反应及应对方法,为自己的健康保驾护航! 