

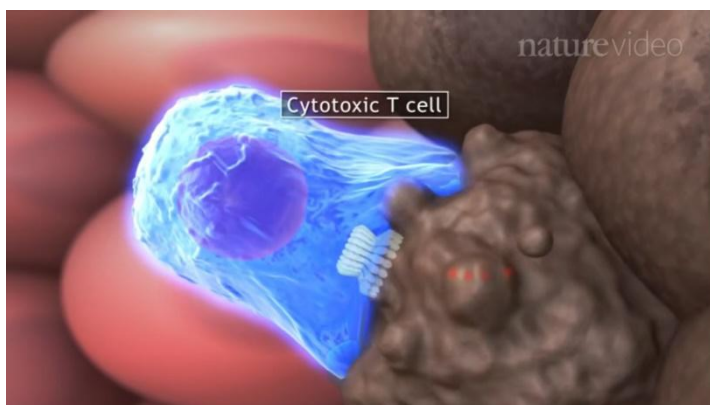
肿瘤治疗的新秀——PD-1/PD-L1 单抗

费文艳 20301050275

一、技术原理

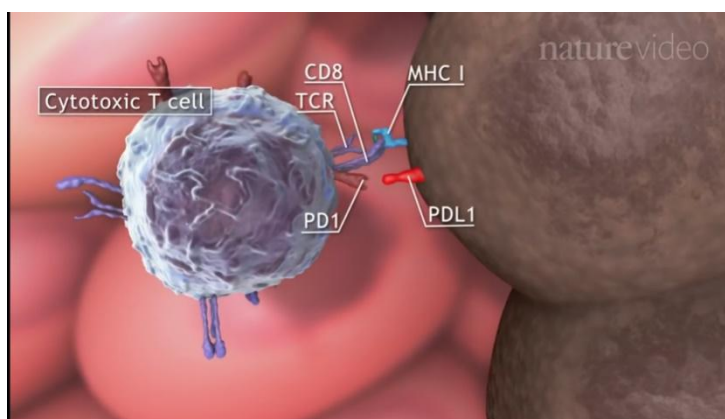
1、癌细胞的免疫逃逸

在人体的免疫系统中，自然杀伤细胞、树突状细胞以及 T 细胞都具备杀死肿瘤细胞的能力。但是，当肿瘤细胞的基因发生突变，就会使上述三种细胞对其的识别能力大幅削减，比如，一些肿瘤细胞会大量表达一种叫 PD-L1 的糖蛋白，并与 T 细胞上的抑制受体 PD-1 相结合，从而逃脱 T 细胞的杀伤，这些幸存的肿瘤细胞在人体中留下来，就会慢慢形成危机人类性命的恶性肿瘤。



(正常情况下，T 细胞会杀死体内癌变的细胞，图源 nature video)

PD-1 也被称为免疫检查点，在 T 细胞中起到免疫抑制的作用。而 PD-L1 则是 PD-1 介导免疫抑制的主要配体，通常存在与人体的正常细胞中。一般来说，当外敌入侵我们的身体时，部分有害的细胞会被 T 细胞杀灭，而正常的人体细胞遇到 T 细胞时则会表达 PD-L1 从而避免被其误伤。然而，一些癌细胞的基因发生改变之后，也会大量表达 PD-L1，T 细胞的免疫活性被抑制，癌细胞也就不会被杀死，这个过程称为免疫逃逸。



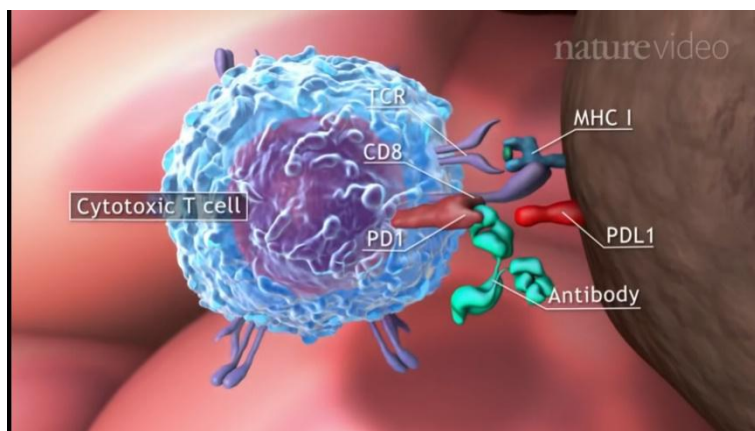
(癌细胞表达 PD-L1 使得 T 细胞失活，实现免疫逃逸，图源 nature video)

2、PD-1/PD-L1 单抗作用的机制

免疫逃逸的关键在于 PD-1 与其受体 PD-L1 的结合，只要阻断这一过程，就能使 T 细胞的免疫功能正常发挥，从而杀死入侵的癌细胞。

最早关注这一问题的是日本的本庶佑教授，他在 1992 年发表了一篇文章，揭开

了PD-1作用机制的神秘面纱。此后，无数的科研人员在此领域不断耕耘，终于研制出了PD-1单抗和PD-L1单抗。这两种单克隆抗体能分别和PD-1和PD-L1结合，从而阻断PD-1/PD-L1这一信号通路，遏制了PD-1的免疫抑制功能，进行有效的抗癌治疗。



(PD-1单抗与T细胞上的PD-1率先结合，PD-1的免疫抑制过程被遏制，T细胞的免疫功能正常发挥，继而将癌细胞杀死，图源 nature video)

PD-1单抗和PD-L1单抗的作用机制相似，只不过方向相反，作用对象略有不同。PD-1单抗除了和PD-L1结合外，还与巨噬细胞上的PD-L2结合，而PD-L1单抗只阻断PD-1/PD-L1信号通路，避免间质性肺疾病(ILD)等副作用的发生。在实际的临床治疗中，二者的疗效差别并不明显。

二、技术应用

2014年医药巨头默沙东研制的PD-1单抗Keytruda，也就是我们俗称的K药获批上市，百时美施贵宝公司研发的Opdivo(O药)紧随其后，自此，癌症治疗中免疫疗法的新纪元正式被开启。

如今在国内获批上市的免疫类抗癌药物共有八种，其中5种为PD-1单抗类药物，3种为PD-L1单抗类药物。

国内已经上市的PD-1/PD-L1药物、适应症及价格汇总

药物通用名	商品名	针对靶点	国内获批时间	适应症	价格 (RMB)	赠药及报销	药物产地
纳武利尤单抗	欧狄沃	PD-1	2018年6月	在经铂类为基础化疗中或之后进展的转移性鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)	9260元/100ml; 4591元/40ml	首轮买三赠三; 后续买三赠四; 循环直至满两年。	进口
			2019年10月	治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤PD-L1表达阳性(表达PD-L1的肿瘤细胞≥1%)的复发性或转移性头颈部鳞癌(SCCHN)患者			
帕博利珠单抗	可瑞达	PD-1	2018年7月	可用于一线治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤治疗	17918元/100ml	首轮买二赠二; 随后买二赠三; 循环直至满两年。	进口
			2019年3月	联合培美曲塞或铂类药物的非小细胞肺癌 (NSCLC) 一线治疗			
			2019年6月	PD-1阳性的转移性非鳞非小细胞肺癌 (NSCLC) 的单药一线治疗			
			2019年11月	联合化疗(卡铂联合紫杉醇); 用于不考虑PD-L1表达状态, 一线治疗转移性非小细胞肺癌			
特瑞普利单抗	拓益	PD-1	2018年12月	用于治疗既往标准治疗失败后的局部进展或转移性黑色素瘤	7200元/240ml	买四赠四	国产
信迪利单抗	达伯舒	PD-1	2018年12月	用于治疗经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	7838元/100ml	医保	国产
卡瑞利珠单抗	艾瑞卡	PD-1	2019年5月	复发或难治性霍奇金淋巴瘤(三线)	19800元/200ml	买二赠二; 再买四赠一年。	国产
替雷利珠单抗	百泽安	PD-1	2019年12月	用于治疗复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤	N/A	N/A	国产
德瓦鲁单抗	英飞凡	PD-L1	2019年12月	不可手术切除的III期非小细胞肺癌 (NSCLC)同步放疗后的巩固治疗	18000元/500ml	N/A	进口
阿替利珠单抗	泰圣奇	PD-L1	2020年2月	联合化疗用于一线治疗广泛期的小细胞肺癌 (SCLC)	N/A	N/A	进口

注: 美中嘉和上海肿瘤门诊部整理 2020年2月

(图源康途健康网)

PD-1/PD-L1 单抗在国外已被广泛应用于肺癌、肠癌、肝癌、泌尿系统肿瘤、黑色素瘤及淋巴瘤等十几个瘤种的治疗，而国内在研发和引进方面起步得较晚，故而在适应症获批方面有所滞后，目前只用来治疗非小细胞肺癌（NSCLC）、食道癌、霍奇金淋巴瘤等癌症^[1]。

三、技术优势

与传统的放、化疗相比，PD-1/PD-L1 单抗的最大不同处在于，它们并非直接攻击癌细胞，而是靶向增强相关免疫细胞的免疫活性，让人体自身的细胞来杀死癌细胞，从而避免了癌细胞发生免疫逃逸的情况。因为在作用机制上有根本性的不同，相对应的，使用 PD-1/PD-L1 单抗进行的免疫治疗也就具有了以下优势：

特异性更强 传统的放、化疗采取的措施是直接攻击癌细胞，但在治疗的过程中也会大量杀死人体内有益的细胞，可谓杀敌一百自损三千，对人体的危害非常大。而 PD-1/PD-L1 单抗类药物的使用属于精准的靶向治疗，作用的对象就是 PD-1 和 PD-L1，对人体的其他细胞影响很小。

疗效更为持久稳定 以非小细胞肺癌的治疗为例，根据美国临床肿瘤学会（ASCO）在 2018 年公布的数据显示，使用 PD-1 单抗 Keytruda 进行免疫治疗的患者的中位总生存期（OS）是进行传统化疗的患者的中位总生存期（OS）的 2 倍以上。^[2]

毒副作用较小 传统的化疗经常伴有骨髓移植、恶心呕吐、脱发等不良的生理反应，但相关安全性研究表明，PD-1/PD-L1 单抗导致的所有级别不良反应的发生率在 60% 左右，中重度不良反应发生率 < 15% [3]。虽然不良反应不能完全消除，但与传统的放、化疗相比，其无论是程度还是概率都要有所降低。

治疗手段更精简 使用 PD-1/PD-L1 单抗的治疗手段一般为口服给药，患者如果开始治疗的时间比较早，就可以避免接受复杂的手术，单纯进行免疫治疗，依托药物控制癌症的发展，某种程度上，也减轻了患者的痛苦。

四、技术缺陷与前景展望

PD-1/PD-L1 单抗类药物是现如今抗癌治疗研究中的大热点，但它仍存在一些技术上的缺陷与不足。

首先，虽然它的毒副作用比传统的放、化疗要小，但仍存在一些不可忽视的不良反应，如皮疹、肝炎、肺炎等等。

此外，尽管疗效更为显著，PD-1/PD-L1 单抗却并非万能灵药，恰如前文所述，在全球范围内，目前能够使用该疗法的也不过十几个癌种，许多的癌症患者还是不得不承受化疗之苦。针对这一问题，相关的医药公司也在积极开展各项临床试验，相信未来会有更多的适应症被批准，使得 PD-1/PD-L1 单抗有更多的用武之地。

最后，该种疗法的有效率仍有待提高，研究表明，有不少患者对免疫治疗的效果较差或无效，且耐药性也是一个不容忽视的问题。因此，使用相关的联合治疗会是未来的主流趋势，比如使用单抗+单抗、单抗+化疗、单抗+小分子靶向药、PD-1/PD-L1 抑制剂+吲哚胺 2, 3-双加氧酶（indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO）抑制剂联合疗法等^[1]。

PD-1/PD-L1 的横空出世象征着癌症治疗技术的一大进步，尽管这一技术并非十全十美，但它也确实为许多癌症患者的家庭带来了生的希望。相信在未来，在无数科研人员的努力之下，PD-1/PD-L1 单抗的治疗效果一定会在各方面有所提高，成为广大癌症患者们的福音。

参考文献:

- [1] 艾超, 冀召帅, 唐蕾, 王兰, 闫旭, 周木子. PD-1/PD-L1 抑制剂抗肿瘤临床研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(09): 8-13.
- [2] Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092.
- [3] 吕达娜, 庞素秋. PD-1 抑制剂致免疫相关不良反应的分析及药学监护 [J]. 医药导报, 2020, 39 (12): 1696-1700