

PD-L1 在肿瘤免疫治疗中的研究进展

文雪 赵睿彤

湖北职业技术学院, 湖北孝感, 432000;

摘要: 程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 是一种重要的免疫检查点受体, 主要表达于 T 细胞表面。该受体最初在胸腺 T 细胞发育过程中被发现, 其通过与配体 PD-L1 结合可传递抑制性信号, 导致 T 细胞功能耗竭或凋亡, 这一机制被肿瘤细胞利用以实现免疫逃逸。在临床肿瘤治疗领域, 传统的手术切除、放射治疗和化学治疗虽具有一定疗效, 但均存在明显局限性。相比之下, 基于 PD-1/PD-L1 信号通路的免疫检查点抑制剂治疗因其特异性强、系统性毒性低等优势, 已成为继传统疗法后的第四大肿瘤治疗模式。本文系统综述 PD-L1 在肿瘤免疫治疗中的最新研究进展, 重点探讨其分子作用机制、临床转化应用及面临的挑战, 以期开发更有效的肿瘤免疫治疗策略提供理论依据。

关键词: PD-L1; PD-1/PD-L1 通路; 肿瘤治疗; 免疫逃逸

DOI: 10.69979/3029-2808.25.12.056

PD-1 是一种关键的免疫检查点受体, 属于免疫球蛋白超家族成员。该受体最初在胸腺 T 细胞发育过程中被发现, 后续研究表明其在多种免疫细胞表面均有表达, 包括 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等。作为重要的免疫调节分子, PD-1 通过调控 T 细胞凋亡和功能耗竭参与机体的免疫稳态维持。其配体 PD-L1 同样属于免疫球蛋白超家族, 当 PD-1 与 PD-L1 结合后, 会触发抑制性信号通路, 导致 T 细胞功能受抑, 这一机制被肿瘤细胞利用以实现免疫逃逸。随着分子生物学和基因组学技术的突破性进展, 肿瘤免疫治疗领域迎来了革命性变革。其中, 靶向 PD-1/PD-L1 通路的免疫检查点抑制剂因其作用机制精准、系统性毒性较低等优势, 展现出显著的临床获益, 已成为继传统疗法后的第四大肿瘤治疗模式。本文系统综述 PD-L1 在肿瘤免疫治疗中的最新研究进展。

1 PD-L1 的生物学特性

PD-1 基因作为一种跨膜蛋白, 能够瞬时表达于活化 T 细胞表面, 通过接受和转导负性调控信号参与 T 细胞凋亡调控。PD-1 因其在凋亡刺激下表达上调的特性而得名, 其结构特征包括: 细胞外免疫球蛋白可变区结构域、疏水跨膜结构域和胞质尾部结构域。深入研究表明, PD-1 具有广泛的免疫调节功能, 在多种免疫细胞表面均有表达, 包括: 活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等^[1]。特别值得注意的是, PD-1 在肿瘤微环境中的肿瘤浸润淋巴细胞上呈现高表达特征, 这一发现为后续肿瘤免疫治疗研究提供了重要线索。

PD-1 的配体系统由 PD-L1 和 PD-L2 组成, 二者均属于 B7 共刺激分子家族成员。从分子结构特征来看, PD-L1 具有独特的 IgV 和 IgC 双结构域, 这种特殊的空间构象使其与 PD-1 能够形成高亲和力结合。值得注意的是, PD-L1 在多种实体肿瘤微环境中呈现特异性高表达特征,

其表达水平较正常组织显著上调 2-10 倍。这种差异性的表达模式与肿瘤免疫逃逸的病理机制密切相关。相比之下, PD-L2 的表达谱相对局限, 主要富集于活化的抗原提呈细胞表面。

PD-1/PD-L1 信号通路的激活对肿瘤免疫微环境具有多层次的调控作用^[2]。当 PD-1 与 PD-L1 结合后, 会形成完整的免疫检查点信号通路, 通过抑制 T 细胞受体信号通路的活化; 阻碍细胞周期相关蛋白的表达, 抑制 T 细胞增殖; 下调穿孔素、颗粒酶等细胞毒性因子的分泌以及促进调节性 T 细胞 (Treg) 的免疫抑制功能等机制重塑肿瘤免疫微环境。

从分子机制层面深入分析, PD-1/PD-L1 信号通路的免疫抑制作用主要依赖于其胞内段的信号转导模块。当 PD-1 与 PD-L1 结合后, 其胞内段的免疫受体酪氨酸抑制基序和免疫受体酪氨酸转换基序会发生磷酸化, 进而招募 SHP-1/SHP-2 等磷酸酶, 最终导致 T 细胞活化关键信号分子 (如 ZAP70、PI3K 等) 的去磷酸化^[3]。肿瘤细胞通过上调 PD-L1 表达, 巧妙地“劫持”了这一生理性免疫调节机制, 实现了免疫逃逸。这一重要机制的阐明为开发 PD-1/PD-L1 抑制剂奠定了理论基础。

2 PD-L1 在肿瘤微环境中的作用

研究表明, 在肿瘤微环境形成过程中, 肿瘤细胞会被多种免疫细胞和生长所需的营养物质所包围。为适应这一特殊环境并获取持续增殖所需的能量, 肿瘤细胞会动态调整其代谢途径和表型特征, 从而在与免疫系统的持续抗衡中获得生存优势。该微环境中存在的大量特异性细胞因子 (如 IFN- γ 、TGF- β 等) 及肿瘤源性分泌物能够显著上调 PD-L1 的表达水平, 这种上调不仅发生在肿瘤细胞表面, 也可见于肿瘤相关免疫细胞。PD-L1 的高表达通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 有效阻断免疫细胞的活化信号, 使肿瘤细胞逃避免疫系统的识别和杀

伤,最终实现免疫逃逸,这一机制已成为肿瘤免疫治疗的重要靶点。

免疫逃逸是肿瘤细胞通过多种机制逃避免疫监视和清除的关键病理过程。当肿瘤细胞或APC表面高表达的PD-L1与T细胞表面PD-1结合后,会触发免疫检查点信号,一方面通过促进IL-10等抑制性细胞因子分泌^[4],另一方面通过激活SHP-1/2磷酸酶抑制TCR信号转导,最终导致T细胞增殖受阻、功能耗竭甚至凋亡。这种免疫抑制机制使肿瘤细胞能够逃避免疫识别和清除,为肿瘤的恶性进展创造有利条件,也成为了当前免疫检查点抑制剂治疗的重要靶点。

3 PD-L1 抑制剂在肿瘤治疗中的应用

免疫检查点是免疫细胞表面表达的一类关键调控分子,通过精细调节免疫激活程度在维持自身免疫稳态中发挥核心作用。这些分子构成了一套精密的“刹车系统”,当免疫系统被激活时,免疫细胞会产生相应的调节性蛋白分子,使免疫反应保持在适度范围内,防止过度活化造成的组织损伤。在生理状态下,这种负反馈调节机制通过免疫检查点分子与相应配体的相互作用来实现,确保免疫系统在清除病原体的同时避免自身免疫反应。针对这一机制,免疫检查点抑制剂通过阻断PD-1/PD-L1相互作用,恢复T细胞功能,同时增强干扰素- γ 等促凋亡因子的活性,重新激活免疫系统对肿瘤的识别和清除能力^[5]。这类药物不仅能解除肿瘤诱导的免疫抑制,还可促进免疫记忆形成,为肿瘤免疫治疗提供了新的策略,但其应用仍需考虑个体化差异和潜在的免疫相关不良反应。

PD-L1抑制剂作为免疫检查点阻断治疗的代表性药物,其临床研究已广泛覆盖多种实体肿瘤^[6],包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、膀胱癌、头颈部鳞癌、三阴性乳腺癌及肾细胞癌等主要癌种。这类药物的研发不仅革新了肿瘤治疗模式,更推动了肿瘤免疫治疗生物标志物体系的建立和完善:一方面促进了PD-L1表达检测的标准化进程,另一方面也带动了肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性等新型预测标志物的深入研究。这些生物标志物与PD-L1表达水平共同构成了当前免疫治疗疗效预测的多维评估体系,为临床精准化治疗决策提供了重要依据。

4 PD-L1 抑制剂治疗的挑战和前景

当前研究表明,PD-1在多种恶性肿瘤中呈现显著高表达,其表达水平与患者预后及总生存期密切相关。虽然PD-1/PD-L1阻断疗法已在部分癌种中取得突破性进展,但仍面临治疗应答率有限、经济负担较重等临床挑战。未来研究将重点关注以下方向:首先,开发精准的生物标志物预测体系,通过治疗前评估和动态监测提升疗效预测准确性;其次,探索多药联合治疗策略,深入研究PD-1抑制剂与其他靶向药物、化疗或放疗的协同

作用机制,以克服耐药性问题;最后,优化治疗方案设计,在保证疗效的同时降低医疗成本。通过整合多维度的治疗策略,有望进一步增强PD-1/PD-L1阻断治疗的临床优势,使其在应对复杂肿瘤微环境时展现更好的治疗效果,最终为患者提供更个性化、更经济的治疗选择。这些创新方向将推动肿瘤免疫治疗向精准化、高效化方向发展。

参考文献

- [1]Nicholas KJ, Zern EK, Barnett L, Smith RM, Lorey SL, Copeland CA, et al. B cell responses to HIV antigen are a potent correlate of viremia in HIV-1 infection and improve with PD-1 blockade. *PLoS One*. 2013;8(12):e84185. doi: 10.1371/journal.pone.0084185.
- [2]Yearley JH, Gibson C, Yu N, Moon C, Murphy E, Juco J, Lunceford J, Cheng J, Chow LQM, Seiwert TY, et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23:3158-67. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761.
- [3]Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19(11):1423-1437. doi: 10.1038/nm.3394.
- [4]Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45-57. doi: 10.1146/annurev-med-121211-091527.
- [5]Makuku R, Khalili N, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. Current and Future Perspectives of PD-1/PDL-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2021 Feb 22;2021:6661406. doi: 10.1155/2021/6661406. PMID: 33681388; PMCID: PMC7925068.
- [6]Bai J., Gao Z., Li X., Dong L., Han W., Nie J. Regulation of PD-1/PD-L1 pathway and resistance to PD-1/PD-L1 blockade. *Oncotarget*. 2017;8(66):110693-110707. doi: 10.18632/oncotarget.22690.

作者简介:赵睿彤,(2002-),男,山西运城人,学生,研究方向医学。

基金项目:2023年度孝感市自然科学计划项目“PD-L1诱导Treg重建免疫耐受研究”(立项编号:XGKJ2023010004)。