

综述

B7家族与肿瘤化疗耐药

郭宇慧, 王玉静, 尚美双, 王 玲*

(河北医科大学第三医院骨与软组织肿瘤科, 石家庄 050051)

摘要: 肿瘤化疗的多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)是提高抗肿瘤治疗效果的主要挑战之一。如何克服肿瘤MDR的问题, 已成为当前肿瘤治疗领域的重要研究方向。随着对肿瘤免疫微环境的深入理解, 肿瘤免疫逃逸机制以及免疫治疗已经成为肿瘤免疫学研究的热点之一。由于较高的安全性、疗效的长效性以及广泛的适用性, 免疫疗法在恶性肿瘤的治疗中引起了越来越多的关注。其中, 靶向B7家族辅助治疗已经被应用于多种实体瘤的临床治疗。B7家族属于免疫球蛋白超家族, 它们在肿瘤微环境内的肿瘤细胞和免疫细胞中表达, 与肿瘤细胞的增殖和转移密切相关。B7家族分子在肿瘤耐药性的发展中起到了重要作用, 因此, 通过靶向B7家族分子进行的免疫疗法可能具有克服恶性肿瘤MDR的潜力, 从而实现治疗效果的提升。本文就B7家族分子与肿瘤MDR的最新研究进展进行综述, 为克服肿瘤MDR和肿瘤治疗提供有前景的方法。

关键词: B7家族; 耐药; 免疫疗法; 肿瘤

B7 family and chemotherapy resistance in tumors

GUO Yuhui, WANG Yujing, SHANG Meishuang, WANG Ling*

(Department of Bone and Soft Tissue Oncology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract: Multi-drug resistance (MDR) in cancer chemotherapy is a major challenge in improving the efficacy of anti-tumor treatments. Overcoming the problem of tumor MDR has become an important research area in current tumor therapy. With an increasing understanding of the tumor immune microenvironment, tumor immune escape mechanisms as well as immunotherapy have become one of the hotspots in tumor immunology research. Immunotherapy has received increasing attention in the treatment of malignancies due to its high safety profile, durable efficacy, and broad applicability. In particular, targeting the B7 family in the adjuvant treatment of malignant tumors has been used in the clinical management of a wide range of solid tumors. The B7 family, a member of the immunoglobulin superfamily, is expressed in both tumor and immune cells within the tumor microenvironment and is intimately involved in tumor cell proliferation and metastasis. Recent research has highlighted the pivotal role of B7 family molecules in the development of tumor resistance, suggesting that immunotherapeutic interventions targeting B7 family molecules hold promise for overcoming MDR in malignant tumors, thereby improving treatment outcomes. This review summarizes the latest advances in the study of B7 family molecules and tumor MDR, offering prospective approaches for overcoming tumor MDR and tumor therapy.

Key Words: B7 family; drug resistance; immunotherapy; tumor

收稿日期: 2023-07-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(82173210); 河北省自然科学基金培育项目(H2021206176); 2022年河北省临床医学优秀人才团队项目

第一作者: E-mail: 18547409557@163.com

*通信作者: E-mail: wangling2016uw@126.com

免疫检查点分子(immune checkpoint molecule, ICM)在恶性肿瘤治疗中被广泛研究,它们通过调节T细胞功能的信号传导,不仅用于多种恶性肿瘤的治疗,而且在肿瘤的化疗耐药性中扮演着关键的角色^[1,2]。靶向ICM的疗法表现出优秀的肿瘤治疗前景,极大地改善了恶性肿瘤患者的临床结果,并带来持久的临床益处^[3]。B7家族分子是被研究得最广泛的人类ICM群体之一,可通过传递共刺激或共抑制信号调节T细胞活性和分化,从而抑制机体免疫反应^[4]。在多种恶性肿瘤中,B7家族分子的表达水平明显上调,它们通过多种不同的作用机制影响肿瘤微环境,这种异常表达导致机体抗肿瘤免疫力的降低以及恶性肿瘤的免疫逃逸^[5]。

随着对恶性肿瘤与免疫系统相互作用的深入研究,靶向B7家族分子的免疫疗法辅助治疗恶性肿瘤受到越来越多的关注^[6]。B7家族分子在调控机体免疫功能的同时,也能调控肿瘤多药耐药性(multi-drug resistance, MDR)^[5]。肿瘤MDR是导致恶性肿瘤治疗方案不断调整的主要原因之一,严重限制了肿瘤患者的治疗效果。因此,深入探究B7家族分子在肿瘤中作用的确切信号通路并探索选择性靶点可能为克服恶性肿瘤的发生发展和治疗肿瘤MDR提供一个新的思路,促进恶性肿瘤治疗方案的发展,并增进患者的存活率。在本综述中,我们讨论了B7家族分子与肿瘤MDR的作用机制及其在恶性肿瘤免疫治疗中的作用,并就主要的B7家族分子B7-H1、B7-H3、B7-H4和B7-H6进行着重讨论。

1 B7家族简述

B7家族属于免疫球蛋白超家族,B7家族分子和CD28家族受体之间的相互作用对适应性细胞免疫的调节至关重要。B7家族分子可通过共刺激或共抑制作用影响T细胞的活化、生长、分化和功能成熟^[7]。B7家族分子在淋巴细胞和非淋巴细胞上的表达表明其在免疫系统中枢器官和外周组织中都具有调节免疫的作用,与不同受体相互作用可抑制或刺激T细胞介导的免疫应答,并参与肿瘤免疫逃逸。目前已发现11种B7家族成员,它们的命名、别称、对应受体和与T细胞的反应状态归纳于表1。

B7家族分子高表达于肿瘤微环境中的肿瘤细胞和免疫细胞,有助于恶性肿瘤的免疫逃逸。相关研究表明,随着T细胞上PD-1受体表达的升高,B7-H1和B7-DC在许多不同组织学和解剖位置的人类肿瘤细胞中表达增加,B7-H1的表达增加与肿瘤晚期及寿命降低密切相关^[8,9]。B7-H3基因在多种类型恶性肿瘤中表达,其高表达与恶性肿瘤的临床病理参数密切相关^[10]。B7-H4也多见于各种常见肿瘤,可作为肿瘤诊断的生物标志物,与恶性肿瘤的复发和不良预后密切相关^[11]。B7-H5在人类恶性肿瘤中广泛表达,并与T细胞共抑制和肿瘤患者的不良预后相关^[12]。B7-H6同样表达于多种肿瘤细胞中,通过将正常细胞转化为癌细胞而被激活,而在正常组织中不表达,其表达与恶性肿瘤远处转移及患者总生存率密切相关^[13]。B7-H7高表达于多种人类肿瘤细胞,可以破坏T细胞介导的抗肿瘤免

表1 B7家族分子成员、别称、对应受体及与T细胞反应状态

B7家族成员	别称	对应受体	T细胞反应
B7-1	CD80	CTLA-4、CD28	激活/抑制
B7-2	CD86	CTLA-4、CD28	激活/抑制
B7-H1	PD-L1、CD274	PD-1	抑制
B7-DC	PDCD1LG2、PD-L2、CD273	PD-1	抑制
B7-H2	B7RP1、ICOS-L、CD275	ICOS	激活
B7-H3	CD276	—	激活/抑制
B7-H4	B7x、B7S1、Vtn1	—	抑制
B7-H5	VISTA、血小板受体Gi24、SISP1	VSIG3	抑制
B7-H6	NCR3LG1	NKp30	激活
B7-H7	HHLA2	TMIGD2	激活/抑制

疫,抑制免疫监视,从而促进恶性肿瘤进展^[14]。总而言之,B7家族分子高表达于多种肿瘤组织中,对肿瘤的发展、转移以及患者的预后产生重要影响,阐明B7家族分子影响肿瘤发生发展以及肿瘤MDR的作用机制可能为肿瘤的治疗提供帮助。

2 B7家族分子与肿瘤MDR的作用机制及靶向治疗

肿瘤MDR是目前临床上治疗恶性肿瘤的一大难题,也是恶性肿瘤复发和转移的主要原因之一。肿瘤MDR的机制包括化疗药物排出增加、肿瘤细胞DNA修复增强、衰老逃逸、表观遗传改变、肿瘤的异质性、肿瘤微环境和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等^[15]。EMT是一个涉及许多分子和细胞变化的多步骤过程,包括上皮细胞标志蛋白基因编码下调和间质细胞标志蛋白基因编码上调,EMT可以增强肿瘤细胞迁移、侵袭和抵抗药物诱导凋亡的特性,是肿瘤MDR的主要机制之一^[16,17]。获得MDR能力的肿瘤细胞相对于敏感性肿瘤细胞更容易逃避体内免疫系统的监视和识别,从而逃脱免疫系统的杀伤作用^[18]。因此,深入研究肿瘤免疫微环境,阐明肿瘤与免疫系统之间的相互作用,可能从拮抗肿瘤MDR的角度探索出恶性肿瘤治疗的新手段。

B7家族分子高表达于多种恶性肿瘤细胞和免疫细胞,可调节T细胞功能,维持免疫调节和自身耐受,并促进肿瘤细胞逃避CD8⁺ T细胞和NK细胞的监视和杀伤^[19]。恶性肿瘤MDR是多种因素和复杂机制相互作用的结果,化疗能上调肿瘤细胞中B7家族分子的表达,并拮抗化疗药物诱导的凋亡,而下调肿瘤细胞中B7家族分子的表达可显著抑制细胞增殖,增强化疗药物诱导的凋亡^[20]。然而,B7家族分子引起肿瘤细胞MDR的具体机制尚未完全阐明。因此,探究B7家族分子对恶性肿瘤MDR的作用及机制,进一步研发单克隆抗体靶向或使用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)等方法沉默B7家族分子可能是一种增加肿瘤细胞对化疗敏感性的新方法,为探索更为安全有效的恶性肿瘤治疗手段提供了新的思路。接下来,我们以B7-H1、B7-H3、B7-H4和B7-H6为例讨论了

B7家族分子与肿瘤MDR的作用机制与靶向治疗。

2.1 B7-H1与肿瘤MDR的作用机制及靶向治疗

B7-H1也被称为程序性死亡配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和CD274,广泛表达于树突细胞、巨噬细胞、间充质干细胞等造血细胞中,同时也在多种肿瘤细胞中表达,如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、膀胱癌、胃癌、食管癌等^[21]。程序性死亡受体-1(programmed cell death receptor-1, PD-1)是B7-H1和B7-H2的共同受体,广泛表达于肿瘤抗原特异性T细胞、巨噬细胞、B细胞、NK细胞、单核细胞、树突状细胞等免疫细胞中^[22]。免疫细胞中的PD-1与肿瘤细胞上过表达的B7-H1发生相互作用,向免疫细胞传递负信号,使免疫细胞失活或耗竭,从而导致肿瘤细胞逃避机体免疫系统监视和杀伤^[23]。值得注意的是,肿瘤细胞上高表达的B7-H1会导致恶性肿瘤发生EMT,使肿瘤细胞获得EMT表型,进而表现出更强的侵袭和迁移能力,使肿瘤细胞获得MDR特性^[24-26]。其他研究也发现了B7-H1在癌细胞中的促生存功能,B7-H1可通过与DNA-PKcs结合,激活ERK和p38 MAPK通路,从而促诱导癌细胞的化学耐药性。B7-H1的促癌细胞生存功能可以被用来抵消化疗的细胞毒性^[20,27]。

阻断PD-1/B7-H1的免疫治疗手段已在多种恶性肿瘤中取得显著疗效。靶向B7-H1的单克隆抗体可以靶向并阻断肿瘤细胞上的B7-H1分子而使其不能作用于T细胞,进而防止B7-H1阳性的肿瘤细胞逃避T细胞的免疫杀伤作用^[28,29]。此外,研究表明,单克隆抗体可以通过NK细胞及抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用导致肿瘤细胞死亡^[30],还可以通过阻断B7-H1增强B7-DC介导的辅助性T细胞的抗肿瘤作用^[31]。随着对B7-H1信号通路和作用机制的深入研究,结合临床药物试验的进一步验证,靶向B7-H1将为临床带来更为安全有效的恶性肿瘤治疗途径。

2.2 B7-H3与肿瘤MDR的作用机制及靶向治疗

B7-H3又名CD276分子,在正常组织中的表达水平相对较低,然而在多种恶性肿瘤组织,如前列腺癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌和乳腺癌等中,其表达水平显著上调。B7-H3的高表达可刺激肿瘤细胞的增殖、迁移以及耐药性的发展。B7-H3

的表达在免疫系统中有双重作用,一方面作为共刺激分子对T细胞有共刺激作用,诱导细胞免疫;另一方面也具有共抑制作用,使肿瘤逃避机体免疫应答并抑制NK细胞介导的细胞死亡^[32]。

B7-H3可以通过PI3K/AKT和JAK2/STAT3等级联通路促进肿瘤细胞的侵袭、迁移、血管生成和降低对药物的敏感性^[33]。在结直肠癌细胞中,过表达B7-H3可通过上调JAK2/STAT3信号通路诱导结直肠癌细胞侵袭,还可抵抗奥沙利铂和5-氟尿嘧啶诱导的肿瘤细胞凋亡^[34,35]。此外,在肿瘤细胞中过表达B7-H3可以通过PI3K-AKT通路上调X射线修复交叉互补组1的表达,从而促进结直肠癌细胞对奥沙利铂的耐药性^[36]。B7-H3还可通过与穹顶蛋白(major vault protein, MVP)结合调节MAPK激酶通路的激活,从而诱导干细胞增殖。而敲除MVP阻断了B7-H3诱导的MEK活化,显著抑制了B7-H3诱导的干细胞增殖^[37]。B7-H3通过调节MVP/MEK信号轴诱导乳腺癌干细胞富集的新机制,可能从拮抗肿瘤干细胞增殖的角度探索出克服肿瘤MDR的策略。

鉴于肿瘤组织与正常组织之间B7-H3表达水平的巨大差异,越来越多的研究专注于研发B7-H3靶向药物。一种靶向B7-H3的抗体药物偶联物MGC018在乳腺癌、卵巢癌和肺癌以及黑色素瘤的临床前肿瘤模型中显示出有效的抗肿瘤活性和积极的安全性^[38]。由此可见,靶向B7-H3的单克隆抗体是一种有前景的恶性肿瘤治疗手段。

2.3 B7-H4与肿瘤MDR的作用机制及靶向治疗

B7-H4也被称为B7x、B7S1和Vtn1,是一种负调控免疫反应的免疫检查点分子,在许多人类恶性肿瘤中过表达。肿瘤中B7-H4的过表达可以导致免疫抑制细胞浸润增加,并使CD4阳性和CD8阳性T细胞增殖和功能降低,调节性T细胞生成增加^[39,40]。通过抑制T细胞活化、细胞因子分泌和细胞周期以及调控细胞凋亡,B7-H4可以促进肿瘤免疫逃逸,抑制肿瘤免疫应答,从而促进肿瘤细胞MDR^[40]。研究表明,B7-H4过表达促进结直肠癌细胞的增殖和侵袭,而这种效应可以被Wnt信号通路抑制剂削弱,进一步的实验结果表明,B7-H4可通过Wnt信号通路调控结直肠癌细胞的增殖、EMT和迁移^[41]。

B7-H4也能够通过调控细胞凋亡来促进肿瘤MDR,在黑素瘤细胞中下调B7-H4可以促进阿霉素诱导的细胞凋亡,靶向B7-H4的单克隆抗体治疗也可以增加黑色素瘤细胞对阿霉素、紫杉醇和卡铂的敏感性^[19]。Wang等^[25]发现,在三阴性乳腺癌细胞中沉默B7-H4可通过抑制PTEN/PI3K/AKT通路增强化疗药物诱导的细胞凋亡。靶向B7-H4的单克隆抗体可以抑制化疗耐药的三阴性乳腺癌细胞株增殖,并可增加三阴性乳腺癌细胞株对多柔比星、紫杉醇和卡铂诱导凋亡的敏感性^[25]。在肾癌细胞中,一些临床相关的靶向药物,如酪氨酸激酶抑制剂(阿西替尼、卡博扎替尼和来瓦替尼)以及mTOR抑制剂(依维莫司和替西罗莫司)治疗后可导致B7-H4基因的表达上调,然而通过siRNA敲低B7-H4的表达可降低肾癌细胞的活力并增加肾癌细胞的化疗敏感性^[42]。由此可见,B7-H4作为一种研究广泛的免疫检查点蛋白,可与靶向治疗联合应用于当前化疗耐药的恶性肿瘤。

2.4 B7-H6与肿瘤MDR的作用机制及靶向治疗

B7-H6又称NCR3LG1,是NK细胞的激活受体,在正常组织中缺乏或低表达,在白血病、淋巴瘤和胃肠道癌等多种人类癌细胞表面高表达^[43]。B7-H6一方面通过刺激NK细胞介导的细胞毒性作用来协助肿瘤侵袭,导致正常结缔组织的破坏;另一方面,它通过影响免疫介导的肿瘤细胞杀伤作用来削弱T细胞的抗肿瘤功能^[13,44]。B7-H6通过磷酸化活化Ras和HIF-1信号级联反应,促进活化的ERK1/2易位进入细胞核,通过Ras/MEK/ERK通路促进非霍奇金淋巴瘤细胞生存、增殖、迁移和分化等多种生物学过程^[45]。由此可见,B7-H6是肿瘤生长、侵袭、转移、葡萄糖代谢和肿瘤MDR的重要调节因子,影响肿瘤的发生发展^[13]。

研究发现,通过siRNA靶向沉默B7-H6,能显著抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,诱导细胞凋亡,并诱导细胞周期阻滞在G₁期^[46]。Zhang等^[47]报道,在三阴性乳腺癌细胞系中敲低B7-H6可抑制细胞增殖和迁移,促进细胞凋亡。B7-H6在淋巴瘤的发病及化疗敏感性中同样起重要作用,敲低肿瘤细胞中的B7-H6可抑制淋巴瘤细胞的增殖、集落形成和迁移侵袭,使CA46细胞被阻滞在G₀/G₁期^[48]。除此之外,沉默B7-H6还可能通过阻断

STAT3信号通路,增加CA46细胞对长春新碱和地塞米松诱导凋亡的敏感性^[48]。B7-H6过表达在T细胞淋巴瘤母细胞淋巴瘤中与疾病症状、血清乳酸脱氢酶水平升高、中期评估时完全缓解率下降显著相关,下调其表达可导致肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭性显著降低^[49]。由此可推断,直接靶向B7-H6可能是一种使肿瘤细胞重新对化疗敏感的新方法,而且是改善肿瘤患者预后的新手段。然而,还需要更多的研究来阐明B7-H6在人类肿瘤中的确切作用机制,并进行进一步的体内和临床研究来验证。

3 总结与展望

随着人们对肿瘤发生发展机制的逐渐了解,免疫疗法在肿瘤治疗中发挥越来越重要的作用。本文针对几种主要的B7家族分子与肿瘤MDR的机制进行了详尽探讨,并探讨了针对B7家族分子的靶向免疫疗法在肿瘤MDR治疗中的潜在应用。MDR一直是制约肿瘤治疗的瓶颈问题,随着对肿瘤MDR研究的不断深入,大量研究结果发现,免疫检查点抑制剂在肿瘤MDR中发挥至关重要的作用。虽然B7家族分子作为最广泛研究的免疫检查点,以其为靶点的免疫疗法将为肿瘤MDR的防治提供新的思路。然而,在不同的肿瘤类型及阶段中,抑制性B7家族分子可能通过多种作用机制介导免疫抑制,而且B7家族分子的受体和信号通路尚未完全确定,因此靶向抑制性B7家族分子的疗效可能大打折扣并带来意料之外的不良反应,从而限制了其临床应用。此外,靶向一种B7家族分子或许不能为患者带来可靠和一致的临床疗效,需要开发联合治疗方案,以期在实现可靠疗效的同时尽量降低药物不良反应。值得思考的是,肿瘤放疗、非致死性热休克、化疗和细胞因子治疗等临床治疗手段已被证明可以增加肿瘤细胞中B7家族分子的表达。因此,结合抗B7家族分子的免疫治疗可能是提高肿瘤对药物敏感性和改善患者预后的有效途径。综合上述,还需要进行更多的研究去阐明B7家族分子参与肿瘤发生、发展、转移、复发和MDR的具体机制,从而研发具有临床应用价值的B7家族分子靶向药物。在未来的临床研究中,也需要进行更多的实验去探索靶向B7家

族分子的免疫治疗在肿瘤治疗中的安全性、有效性,使患者的生存率及生活质量得到显著提高。相信随着对B7家族分子与肿瘤MDR两者相关性认识的不断加深,以B7家族分子为靶点的免疫治疗将为深受肿瘤折磨的患者带来曙光。

参考文献

- [1] Sharma P, Allison JP. Dissecting the mechanisms of immune checkpoint therapy. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 75-76
- [2] Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 155
- [3] Sharma P, Goswami S, Raychaudhuri D, et al. Immune checkpoint therapy—current perspectives and future directions. *Cell*, 2023, 186(8): 1652-1669
- [4] Emens LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 511-520
- [5] Amir Taghavi B, Alizadeh N, Saeedi H, et al. Targeted therapy of B7 family checkpoints as an innovative approach to overcome cancer therapy resistance: a review from chemotherapy to immunotherapy. *Molecules*, 2022, 27(11): 3545
- [6] Wang Y, Zhang H, Liu C, et al. Immune checkpoint modulators in cancer immunotherapy: recent advances and emerging concepts. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 111
- [7] 刘禹含, 许庆勇. B7家族在肿瘤中的表达及临床意义研究进展. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(16): 3041-3047
- [8] Zhou ZH, Ji CD, Zhu J, et al. The prognostic value and pathobiological significance of Glasgow microenvironment score in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(5): 883-894
- [9] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 467-477
- [10] Zhao B, Li H, Xia Y, et al. Immune checkpoint of B7-H3 in cancer: from immunology to clinical immunotherapy. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 153
- [11] Wang JY, Wang WP. B7-H4, a promising target for immunotherapy. *Cell Immunol*, 2020, 347: 104008
- [12] Janakiram M, Chinai JM, Fineberg S, et al. Expression, clinical significance, and receptor identification of the newest B7 family member HHLA2 protein. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2359-2366
- [13] Mohammadi A, Najafi S, Amini M, et al. The potential of B7-H6 as a therapeutic target in cancer immunotherapy. *Life Sci*, 2022, 304: 120709

- [14] Su Q, Du J, Xiong X, et al. B7-H7: a potential target for cancer immunotherapy. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110403
- [15] Kinnel B, Singh SK, Oprea-Ilie G, et al. Targeted therapy and mechanisms of drug resistance in breast cancer. *Cancers*, 2023, 15(4): 1320
- [16] Banyard J, Bielenberg DR. The role of EMT and MET in cancer dissemination. *Connective Tissue Res*, 2015, 56(5): 403-413
- [17] Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28-39
- [18] 陈旭梅, 罗清. 免疫逃逸相关分子B7-H1影响恶性肿瘤多药耐药的研究进展. *医学研究生学报*, 2019, 32(5): 536-539
- [19] Cherif B, Triki H, Charfi S, et al. Immune checkpoint molecules B7-H6 and PD-L1 co-pattern the tumor inflammatory microenvironment in human breast cancer. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7550
- [20] Ishibashi M, Tamura H, Sunakawa M, et al. Myeloma drug resistance induced by binding of myeloma B7-H1 (PD-L1) to PD-1. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(9): 779-788
- [21] Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(4): 847-856
- [22] Liu S, Wang H, Shao X, et al. Advances in PD-1 signaling inhibition-based nano-delivery systems for tumor therapy. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 207
- [23] Kim W, Chu TH, Nienhüser H, et al. PD-1 signaling promotes tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells and gastric tumorigenesis in mice. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 781-796
- [24] Alsuliman A, Colak D, Al-Harazi O, et al. Bidirectional crosstalk between PD-L1 expression and epithelial to mesenchymal transition: significance in claudin-low breast cancer cells. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 149
- [25] Wang L, Yang C, Liu X, et al. B7-H4 overexpression contributes to poor prognosis and drug-resistance in triple-negative breast cancer. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(1): 100
- [26] Ock CY, Kim S, Keam B, et al. PD-L1 expression is associated with epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15901-15914
- [27] Wu X, Li Y, Liu X, et al. Targeting B7-H1 (PD-L1) sensitizes cancer cells to chemotherapy. *Heliyon*, 2018, 4(12): e01039
- [28] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264
- [29] Mellman I, Nelson WJ. Coordinated protein sorting, targeting and distribution in polarized cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(11): 833-845
- [30] Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed Death-1. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(24): 6580-6587
- [31] Akbari O, Stock P, Singh AK, et al. PD-L1 and PD-L2 modulate airway inflammation and iNKT-cell-dependent airway hyperreactivity in opposing directions. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(1): 81-91
- [32] Picarda E, Ohaegbulam KC, Zang X. Molecular pathways: targeting B7-H3 (CD276) for human cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(14): 3425-3431
- [33] 杨永昌, 常帅, 刘杰. 免疫检查点分子B7-H3在肿瘤中作用的研究进展. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(4): 692-696
- [34] Zhang T, Jiang B, Zou ST, et al. Overexpression of B7-H3 augments anti-apoptosis of colorectal cancer cells by Jak2-STAT3. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(6): 1804-1813
- [35] Liu F, Zhang T, Zou S, et al. B7-H3 promotes cell migration and invasion through the Jak2/Stat3/MMP9 signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5455-5460
- [36] Zhang P, Chen Z, Ning K, et al. Inhibition of B7-H3 reverses oxaliplatin resistance in human colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 1132-1138
- [37] Liu Z, Zhang W, Phillips JB, et al. Immunoregulatory protein B7-H3 regulates cancer stem cell enrichment and drug resistance through MVP-mediated MEK activation. *Oncogene*, 2019, 38(1): 88-102
- [38] Scribner JA, Brown JG, Son T, et al. Preclinical development of MGC018, a duocarmycin-based antibody-drug conjugate targeting B7-H3 for solid cancer. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(11): 2235-2244
- [39] MacGregor HL, Ohashi PS. Molecular pathways: evaluating the potential for B7-H4 as an immunoregulatory target. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 2934-2941
- [40] Mortezaee K. B7x in cancer immunity and immunotherapy. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110133
- [41] Yin Y, Shi L, Yang J, et al. B7 family member H4 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes the proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 107-118
- [42] Emaldi M, Nunes-Xavier CE. B7-H4 immune checkpoint protein affects viability and targeted therapy of renal cancer cells. *Cells*, 2022, 11(9): 1448
- [43] Chen Y, Mo J, Jia X, et al. The B7 family member B7-H6: a new bane of tumor. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(4): 717-

721

- [44] Kaifu T, Escalière B, Gastinel LN, et al. B7-H6/NKp30 interaction: a mechanism of alerting NK cells against tumors. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(21): 3531-3539
- [45] Yang S, Yuan L, Wang Y, et al. B7-H6 promotes cell proliferation, migration and invasion of non-hodgkin lymphoma via Ras/MEK/ERK pathway based on quantitative phosphoproteomics data. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5795-5805
- [46] Chen L, Feng J, Xu B, et al. Expression of B7-H6 expression in human hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(1): 126
- [47] Zhang B, Sun J, Yao X, et al. Knockdown of B7H6 inhibits tumor progression in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 91
- [48] Wu F, Wang J, Ke X. Knockdown of B7-H6 inhibits tumor progression and enhances chemosensitivity in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Int J Oncol*, 2016, 48(4): 1561-1570
- [49] Yuan L, Sun L, Yang S, et al. B7-H6 is a new potential biomarker and therapeutic target of T-lymphoblastic lymphoma. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4): 328