

## PD-L1 的空间异质性研究进展

茹莉媛, 郭微, 余文丹\*

大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 辽宁大连 116044

[中图分类号] Q28 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0399.2024.1105

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 茹莉媛, 郭微, 余文丹. PD-L1 的空间异质性研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 679-687.

[收稿日期] 2024-03-29 [录用日期] 2024-05-21 [上线日期] 2024-11-05

**[摘要]** 肿瘤细胞表面表达的程序性死亡配体 1(PD-L1)可与 T 细胞表面的程序性死亡受体 1(PD-1)结合, 二者相互作用可激活 T 细胞的负性调节信号, 并抑制其活化与增殖, 从而促进肿瘤细胞的免疫逃逸。PD-L1 除存在于肿瘤细胞膜上, 还分布于细胞核、细胞质和外泌体中。不同空间分布的 PD-L1 在肿瘤细胞中的功能存在差异, 而 PD-L1 在肿瘤细胞中的动态转变和空间异质性表达是其抗体疗效不佳的主要原因。本文介绍 PD-L1 的空间异质性, 综述肿瘤细胞中 PD-L1 动态转变的研究进展, 旨在为基于 PD-L1 抗体的肿瘤治疗研究提供新思路。

**[关键词]** 肿瘤细胞; 程序性死亡配体 1; 空间异质性; 外泌体

### Research progress on the spatial heterogeneity of PD-L1

Ru Li-Yuan, Guo Wei, Yu Wen-Dan\*

*Institute of Cancer Stem Cells, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China*

\*Corresponding author, E-mail: yuwendan@dmu.edu.cn

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82103122)*

**[Abstract]** Programmed death ligand-1 (PD-L1), which is expressed on the surface of tumor cells, can bind to programmed death receptor-1 (PD-1) on T cells. The interaction between PD-1 and PD-L1 can activate negative regulatory signal of T cells and inhibit their activation and proliferation, thus promoting tumor immune escape. PD-L1 is mainly expressed on the tumor cell membrane, but is also distributed in the nucleus, cytoplasm, and exosomes. Different spatial distribution of PD-L1 has different effects on tumors, among which the dynamic transformation and spatial heterogeneity expression of PD-L1 in tumors is the main reason for the unsatisfactory efficacy of PD-L1 antibodies. This article aims to introduce the spatial heterogeneity of PD-L1, and review the research progress on PD-L1 dynamic transformation in tumor cells, so as to provide new ideas for antitumor therapy based on PD-L1 antibody.

**[Key words]** tumor cells; programmed death ligand-1; spatial heterogeneity; exosomes

早期研究认为, 程序性死亡配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)主要分布于肿瘤细胞表面, 可与 T 细胞表面的程序性死亡受体 1(programmed death receptor-1, PD-1)相互作用, 抑制 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[1-2]</sup>。基于以上理论, 学者们开发了针对 PD-L1 的单克隆抗体并用于肿瘤的免疫治疗<sup>[3]</sup>, 取得了显著的成果<sup>[4]</sup>。随着研究的深入, 人们发现 PD-L1 可在不依赖 PD-1 的情况下促进肿瘤细胞的生长、增殖及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,

EMT)<sup>[5-7]</sup>, 维持肿瘤细胞干性<sup>[8]</sup>, 调节肿瘤细胞糖代谢<sup>[9]</sup>; 还可在细胞质中与某些 RNA 结合, 调控 RNA 的稳定性, 影响 DNA 损伤的修复, 进而影响肿瘤细胞的耐药性<sup>[10]</sup>; 在细胞核中还可通过与 DNA 直接或间接结合调控基因的表达<sup>[11]</sup>。

PD-L1 除了在细胞膜表达的典型存在形式外, 还有细胞质 PD-L1(cPD-L1)、细胞核 PD-L1(nPD-L1)、外泌体 PD-L1(exoPD-L1)和可溶性 PD-L1(sPD-L1)等非典型存在形式。由于 PD-L1 单抗仅识别肿瘤细胞膜

[基金项目] 国家自然科学基金(82103122)

[作者简介] 茹莉媛, 博士研究生, 主要从事肿瘤关键基因表达调控方面的研究

[通信作者] 余文丹, E-mail: yuwendan@dmu.edu.cn

PD-L1(mPD-L1), 而细胞内分布的不同形式的PD-L1之间存在动态转变, 因此PD-L1单抗的疗效较低, 在实体瘤中的治疗有效率仅为10%~30%<sup>[12]</sup>。研究发现, 不同空间存在的PD-L1(即PD-L1的空间异质性)调控机制复杂, 其空间异质性和对肿瘤微环境的影响决定了非小细胞肺癌患者的复发与预后效果, 在肿瘤进展中发挥了至关重要的作用<sup>[13]</sup>。因此, 本文对PD-L1的空间异质性及其调控机制研究进展进行综述, 探讨PD-L1空间异质性对肿瘤免疫逃逸和PD-L1单抗疗效的影响, 寻找针对PD-L1空间异质性的调控分子及其抑制剂, 旨在为开发肿瘤免疫治疗新方法提供理论依据。

## 1 mPD-L1

PD-L1分布于不同的细胞区域, 如细胞膜<sup>[14]</sup>、细胞质和细胞核<sup>[15]</sup>, 或者被分泌到细胞外的循环中<sup>[16]</sup>, 其中典型的PD-L1即mPD-L1发挥着主要作用。mPD-L1在细胞质的高尔基体中释放, 主要通过胞吐作用转运到细胞膜表面<sup>[17]</sup>, 通常以跨膜蛋白的形式存在, 具有全长氨基酸序列和复杂的三级构象。mPD-L1可与T细胞表面的PD-1结合, 引起PD-1的免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitor motif, ITIM)和转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)磷酸化, ITIM/ITSM结构域募集含有磷酸酶1/2(SHP1/2)的Src同源性结构域, SHP1/2作为蛋白酪氨酸磷酸酶可抑制T细胞活化信号通路。免疫检查点阻断(immune-checkpoint blockade, ICB)疗法通过单克隆抗体阻断PD-1与配体PD-L1之间的相互作用, 为癌症治疗开辟了新途径<sup>[13]</sup>。然而, 目前已经应用于临床的PD-L1单克隆抗体如阿替利珠单抗(atenzolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)、恩沃利单抗(enfovlimab)等<sup>[18-19]</sup>只能识别mPD-L1, 而对于其他形式的PD-L1效果有限。

**1.1 mPD-L1的稳定性调控** PD-L1的翻译后修饰(乙酰化、棕榈酰化以及与其他蛋白或小分子物质的相互作用等)通常可调控mPD-L1的水平, 影响mPD-L1的稳定性。

**1.1.1 乙酰化** 蛋白质乙酰化是指在乙酰转移酶的作用下, 将乙酰基添加到蛋白质赖氨酸残基上的过程。Gao等<sup>[20]</sup>发现, 组蛋白乙酰转移酶P300(histone acetyltransferase P300, P300)可乙酰化mPD-L1的第263位赖氨酸, 防止其被内化至细胞质或细胞核。反之, 组蛋白去乙酰化酶2(histone deacetylase 2, HDAC2)则可去除组蛋白赖氨酸残基上的乙酰基。HDAC抑制剂与PD-L1单抗联用可明显增强PD-L1单抗对MC38荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用并延长小

鼠生存期<sup>[20]</sup>。Xu等<sup>[21]</sup>发现, 阿司匹林可明显下调乳腺癌细胞系中乙型肝炎病毒X蛋白结合蛋白(hepatitis B virus X-interacting protein, HBXIP)的表达, 而HBXIP可与P300相互作用, 促进PD-L1第270位赖氨酸的乙酰化, 稳定mPD-L1。由此推测, 阿司匹林可能通过下调mPD-L1水平, 解除其对肿瘤微环境的抑制作用, 进而激活免疫反应来延缓乳腺癌的进展。

**1.1.2 棕榈酰化** 蛋白质棕榈酰化是指在棕榈酰基转移酶的作用下, 将含有16个碳的棕榈酰基连接到蛋白质C端半胱氨酸的巯基上, 促进蛋白质与细胞膜结合, 此反应具有可逆性。有研究发现, 锌指DHHC型棕榈酰转移酶3(zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 3, ZDHHC3)可棕榈酰化mPD-L1胞内区第272位的半胱氨酸, 防止mPD-L1被泛素化, 从而抑制其被溶酶体降解; 靶向mPD-L1的棕榈酰化可激活小鼠体内的抗肿瘤免疫反应并抑制乳腺癌生长<sup>[22-23]</sup>; 而在膀胱癌细胞中高度棕榈酰化的mPD-L1与顺铂耐药有关<sup>[24]</sup>。有研究显示, 二甲双胍可激活抗肿瘤免疫反应, 通过与磷脂酸竞争性结合mPD-L1的胞内区, 增强mPD-L1的泛素化并加速其降解<sup>[25]</sup>。

**1.1.3 与其他蛋白或小分子物质的相互作用** mPD-L1可与其他膜蛋白结合而免被降解。如在细胞膜上高表达的趋化素样因子(CKLF like MARVEL transmembrane domain containing, CMTM)6和CMTM4可直接与mPD-L1结合, 阻止分子伴侣蛋白STUB1(STIP1 homology and U box containing protein 1)介导的mPD-L1多聚泛素化和降解<sup>[26]</sup>。因此, 可通过抑制CMTM6/4-PD-L1信号通路激活抗肿瘤免疫反应。此外, 胆固醇作为细胞膜的重要组成部分, 被证实可稳定mPD-L1。胆固醇合成抑制剂辛伐他汀可明显下调mPD-L1的表达, 有望成为新的肿瘤抑制药物<sup>[27]</sup>。乙醇可提高乙醛脱氢酶2(acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)的活性, 而ALDH2可与mPD-L1胞内区第260~290位氨基酸结构域结合, 抑制该结构域与斑点型POZ蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP)的相互作用, 阻止mPD-L1的泛素化, 增强其稳定性<sup>[28]</sup>。因此, 降低ALDH2的活性可增加结肠癌CT26小鼠模型中杀伤性T细胞的免疫浸润, 阻止结肠癌细胞发生免疫逃逸, 有助于提高免疫治疗效果, 这为未来的临床研究及治疗策略提供了新的方向和可能性<sup>[28]</sup>。

**1.2 mPD-L1的内化与降解** 蛋白质泛素化是指在泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)的作用下, 将含有76个氨基酸的泛素连接到蛋白质分子上, 使目标蛋白质分子启动泛素化降解的过程。

泛素化介导的蛋白酶体和溶酶体降解在mPD-L1调控过程中起着至关重要的作用。Zhang等<sup>[29]</sup>发现,周期蛋白依赖性激酶4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4)可通过磷酸化E3泛素连接酶斑点型锌指结构蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP)促进SPOP与Cullin3<sup>SPOP</sup>的解离,激活mPD-L1的泛素化降解;CDK4/6抑制剂帕博西尼(palbociclib)与PD-L1单抗联用可明显抑制小鼠肿瘤的生长并延长小鼠生存期。Aradne RBR E3泛素连接酶1(ARIH1)可通过募集糖原合成激酶3α(glycogen synthase kinase 3α, GSK3α)磷酸化后的mPD-L1,促进ARIH1介导的多聚泛素化,进而促进蛋白酶体介导的mPD-L1降解。将表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)抑制剂与细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)单抗联用可明显抑制肿瘤生长并增强免疫细胞浸润<sup>[30]</sup>。综上,EGFR/GSK3β/ARIH1信号通路可能是一个潜在的免疫治疗靶点。在肺癌中,一种名为膜相关锌指蛋白8(membrane associated ring-CH-type finger 8, MARCH8)的E3泛素连接酶可与mPD-L1相互作用,促进mPD-L1的泛素化降解,因此靶向MARCH8可有效提高PD-L1单抗治疗非小细胞肺癌的疗效<sup>[31]</sup>。位于膜表面的锌指蛋白144A(ring finger protein, RNF144A)可通过泛素化降解糖基化的PD-L1,而敲除*mf144a*可明显增加膀胱癌中的免疫细胞浸润<sup>[32]</sup>。有研究发现,itchy E3泛素连接酶(ITCH)可与mPD-L1相互作用,促进

mPD-L1内化,引起mPD-L1多聚泛素化和溶酶体降解;该研究研发出一种ITCH激活剂,可明显下调对MAPK抑制剂耐药的黑色素瘤中的PD-L1,激活抗肿瘤免疫反应<sup>[33]</sup>。

mPD-L1的泛素化降解在其负性调控中至关重要,未来可探索更多参与调控mPD-L1泛素化的蛋白,靶向mPD-L1泛素化的调控蛋白有望成为抗肿瘤免疫治疗的新途径。

**1.3 mPD-L1治疗策略** 结合上述调控机制,针对mPD-L1的治疗策略主要包括:(1)靶向mPD-L1的单克隆抗体;(2)靶向mPD-L1稳定性的调控分子。mPD-L1的乙酰化、棕榈酰化,稳定mPD-L1的抑制剂,以及mPD-L1泛素化降解的激活剂可解除PD-L1对免疫微环境的抑制,激活机体的抗肿瘤免疫反应。mPD-L1泛素化降解的抑制剂与PD-L1单抗联用,可增强抗肿瘤的疗效,发挥肿瘤治疗作用。mPD-L1的治疗策略总结见表1。

**2 cPD-L1**

cPD-L1一方面来源于mPD-L1的内化,另一方面来源于内质网和高尔基体中PD-L1 mRNA的翻译,其调控方式主要是蛋白的翻译后修饰,包括糖基化、磷酸化、泛素化等。

**2.1 cPD-L1的稳定性调控** 蛋白质糖基化是指在糖基转移酶的作用下,催化糖链与蛋白质上的氨基酸残基形成糖苷键。有研究发现,cPD-L1的N-糖基化

表1 针对mPD-L1的肿瘤治疗策略

Tab.1 Therapeutic strategies targeting mPD-L1 on tumors

调控方式	靶点	对mPD-L1的影响	治疗策略	肿瘤类型
直接调控	mPD-L1	抑制	阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、恩沃利单抗	多种肿瘤 <sup>[18-19]</sup>
间接调控				
乙酰化	P300	稳定	HDAC抑制剂联用PD-L1单抗	MC38小鼠 <sup>[20]</sup>
	HBXIP	稳定	阿司匹林	乳腺癌 <sup>[21]</sup>
棕榈酰化	DHHC3	稳定	2-溴棕榈酸盐	乳腺癌 <sup>[22-23]</sup>
	磷脂酸	稳定	二甲双胍	293T细胞 <sup>[25]</sup>
其他分子	CMTM4/6	稳定	-	黑色素瘤、结肠癌、肺癌细胞系 <sup>[26]</sup>
	胆固醇	稳定	辛伐他汀	结肠癌细胞系 <sup>[27]</sup> 、结肠癌 <sup>[28]</sup>
	ALDH2	稳定	-	-
泛素化	SPOP	降解	帕博西尼+PD-L1单抗	前列腺癌 <sup>[29]</sup>
	ARIH1	降解	EGFR抑制剂联用CTLA4A单抗	乳腺癌,非小细胞肺癌 <sup>[30]</sup>
	MARCH8	降解	-	非小细胞肺癌 <sup>[31]</sup>
	RNF144A	降解	-	膀胱癌 <sup>[32]</sup>
	ITCH	降解	ITCH激活剂	黑色素瘤 <sup>[33]</sup>

“-”未提出针对该靶点的治疗方案;mPD-L1.细胞膜程序性死亡配体1;P300.组蛋白乙酰转移酶P300;HBXIP.乙型肝炎病毒X蛋白结合蛋白;DHHC3.锌指DHHC型棕榈酰转移酶3;CMTM4/6.趋化素样因子4/6;ALDH2.乙醛脱氢酶2;SPOP.斑点型POZ蛋白;ARIH1.Aradne RBR E3泛素连接酶;MARCH8.膜相关锌指蛋白8;RNF144A.锌指蛋白144A;ITCH.itchy E3泛素连接酶

可增强其稳定性,如高尔基体中的 $\beta$ -1,3-N-乙酰氨基葡萄糖氨基转移酶3( $\beta$ -1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 3, B3GNT3)可催化cPD-L1第192、200位谷氨酰胺糖基化,而下调B3GNT3可增加细胞毒性T细胞的免疫浸润,因此应用B3GNT3单克隆抗体可促进PD-L1的内化和降解,从而激活免疫反应<sup>[34]</sup>。肿瘤干细胞中转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导的EMT可通过 $\beta$ -catenin转录激活寡糖转移酶3(subunit of oligosaccharyltransferase complex, STT3),导致cPD-L1在内质网中糖基化,进而促进肿瘤干细胞发生免疫逃逸。细胞周期特异性抗肿瘤药依托泊苷(etoposide)可抑制肿瘤干细胞和非肿瘤干细胞中PD-L1的表达,减弱PD-L1介导的肿瘤起始能力和免疫抑制能力,将依托泊苷与T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, Tim-3)抑制剂联用可明显激活免疫反应<sup>[35]</sup>。此外,有研究发现,分子伴侣蛋白51(FKBP prolyl isomerase 51, FKBP51)在内质网中可协助cPD-L1折叠和糖基化,稳定cPD-L1的表达,其特异性抑制剂SAFits可解除PD-L1对胶质瘤的免疫抑制作用<sup>[36]</sup>。

泛素化介导的蛋白质降解可降低细胞中mPD-L1的水平,而去泛素化酶在维持cPD-L1稳定性过程中至关重要。有研究发现,被炎性转录因子p65转录激活的组成型光形态发生因子9信号复合体5(COP9 signalosome subunit 5, CSN5)可引起cPD-L1的去泛素化,稳定cPD-L1,而其抑制剂姜黄素可增强抗CTLA4A抗体的疗效<sup>[37]</sup>。泛素硫酯酶1(OUT domain-containing ubiquitin aldehyde-binding 1, OTUB1)是OUT家族的半胱氨酸蛋白酶,可切割cPD-L1第48位赖氨酸连接的多聚泛素链,抑制cPD-L1在内质网中的降解,因此下调OTUB1可引起cPD-L1降解,激活小鼠的免疫活性,从而抑制乳腺癌的进展<sup>[38]</sup>。泛素特异性蛋白酶(ubiquitin specific peptidase, USP)22和USP8均可直接或间接促进cPD-L1去泛素化,稳定cPD-L1,因此靶向USP22和USP8可激活抗肿瘤免疫过程,抑制肿瘤生长<sup>[39-40]</sup>。

蛋白质磷酸化是指在蛋白质激酶的催化下,将磷酸基转移到蛋白质丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸上的过程,是一种普遍的调节蛋白质功能的方式。有研究发现,被白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)活化的蛋白质酪氨酸激酶1(Janus kinase 1, JAK1)可磷酸化cPD-L1第112位的酪氨酸残基,招募N-糖基转移酶(STT3A)激活cPD-L1的糖基化。因此,将IL-6抗体与Tim-3抗体抑制剂联用可明显提高小鼠肝癌模型中T细胞的杀伤活性<sup>[41]</sup>。有丝分裂基因A相关激酶2(NIMA related kinase 2, NEK2)可磷酸化内质网中

cPD-L1第193、209位的苏氨酸,阻止泛素化介导的蛋白酶体降解过程,因此NEK2抑制剂可激活胰腺癌的抗肿瘤免疫<sup>[42]</sup>。在肿瘤和树突细胞中,酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)可磷酸化cPD-L1第285、290位的苏氨酸,磷酸化后的cPD-L1可通过阻止其与泛素连接酶Cullin3的结合,防止蛋白酶体降解,因此将CK2的特异性抑制剂CX4945与Tim-3抗体联用可明显抑制肿瘤细胞生长并延长小鼠的生存时间<sup>[43]</sup>。然而,并非cPD-L1被磷酸化后稳定性均增加,也有促进其自身降解的报道。有研究发现,GSK3 $\beta$ 可磷酸化cPD-L1第108位的苏氨酸和第184位的丝氨酸,促进cPD-L1被阻遏蛋白 $\beta$ -TrCP泛素化,导致cPD-L1的蛋白酶体降解;而cPD-L1第192、200、219位的天冬酰胺被糖基化后,可抑制其与GSK3 $\beta$ 结合,从而防止cPD-L1被 $\beta$ -TrCP介导的泛素化降解<sup>[44]</sup>。该研究还发现靶向表皮生长因子(EGF)信号通路的抑制剂吉非替尼可下调PD-L1,从而激活免疫反应。此外,GSK3 $\beta$ 抑制剂9-ING-41可激活白血病免疫微环境中的抗肿瘤免疫反应<sup>[45]</sup>。cPD-L1磷酸化对于其稳定性的调节作用是双向的,原因可能与不同的肿瘤类型和细胞环境有关。

**2.2 cPD-L1调控RNA的稳定性** cPD-L1可与RNA结合,从而发挥重要的生物学功能。Tu等<sup>[10]</sup>发现,cPD-L1可与RNA外切酶体竞争性结合RNA,增强DNA损伤相关基因NSB1、BRCA1 mRNA的稳定性,从而降低肿瘤的放化疗敏感性。该研究还开发了一种针对胞内的PD-L1抗体——H1A,可促进cPD-L1的降解,增强DNA损伤疗法的敏感性。

**2.3 cPD-L1治疗策略** 目前针对cPD-L1的治疗策略主要包括:(1)稳定cPD-L1(cPD-L1糖基化、去泛素化、磷酸化)靶点的抑制剂,通过下调cPD-L1的表达或与其他免疫检查点抗体联用,激活肿瘤微环境内的免疫反应。(2)促进cPD-L1降解的激活剂,可激活免疫反应。然而,与直接抑制PD-L1相比,靶向cPD-L1的调控分子的治疗效果相对延迟,且细胞中可能存在某些补偿机制。因此,靶向cPD-L1的药物进入体内是否有效仍需进一步验证。cPD-L1的治疗策略总结见表2。

### 3 nPD-L1

研究发现,多种影响转录的因素可在转录水平调控PD-L1的表达,如转录因子[特异性蛋白1(specificity protein 1, SP-1)、干扰素调控因子1(interferon regulatory factor 1, IRF1)、核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、MYC、叉头框P3(forkhead box protein P3, FOXP3)、YY1、热休克转录因子1(heat shock factor 1, HSF1)、信号转导因子和

表2 针对cPD-L1的肿瘤治疗策略

Tab.2 Therapeutic strategies targeting cPD-L1 on tumors

修饰	靶点	对cPD-L1的影响	治疗策略	肿瘤类型
糖基化	B3GNT3	稳定	糖基化PD-L1抗体	三阴性乳腺癌 <sup>[34]</sup>
	STT3	稳定	依托泊苷+Tim-3抗体	乳腺癌 <sup>[35]</sup>
	FKBP51	稳定	SAFits(FKBP1抑制剂)	胶质瘤 <sup>[36]</sup>
去泛素化	CSN5	稳定	姜黄素联用CTLA4A抗体	乳腺癌、非小细胞肺癌 <sup>[37]</sup>
	OTUB1	稳定	-	乳腺癌、黑色素瘤、结肠癌 <sup>[38]</sup>
	USP8/22	稳定	-	非小细胞肺癌 <sup>[39-40]</sup>
磷酸化	JAK1	稳定	IL-6抗体联用Tim-3抗体	肝癌 <sup>[41]</sup>
	NEK2	稳定	NEK抑制剂	胰腺癌 <sup>[42]</sup>
	CK2	稳定	CX4945	乳腺癌、黑色素瘤 <sup>[43]</sup>
	EGFR	稳定	吉非替尼	乳腺癌 <sup>[44]</sup>
	GSK3 $\beta$	降解	9-ING-41联用PD-L1抗体	白血病 <sup>[45]</sup>

“-”未提出针对该靶点的治疗方案；cPD-L1. 细胞质程序性死亡配体1；B3GNT3.  $\beta$ -1, 3-N-乙酰氨基葡萄糖糖基转移酶3；STT3. 寡糖转移酶3；FKBP51. 分子伴侣蛋白51；CSN5. 组成型光形态发生因子9信号复合体5；OTUB1. 泛素硫酯酶1；USP. 泛素特异性蛋白酶；JAK1. 蛋白酪氨酸激酶1；NEK2. 有丝分裂基因A相关激酶2；CK2. 酪蛋白激酶2；GSK3 $\beta$ . 糖原合成激酶3 $\beta$ ；EGFR. 表皮生长因子受体；SAFits. FKBP51特异性抑制剂；Tim-3. T细胞免疫球蛋白黏蛋白3；IL-6. 白细胞介素-6；CX4945. 酪蛋白激酶2特异性抑制剂；9-ING-41. GSK3 $\beta$ 抑制剂

转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)]、RNA结合蛋白、miRNA(miR-513、miR-34a、miR-155)等<sup>[46]</sup>。本文中的nPD-L1主要是指在内质网和高尔基体中合成并经翻译后修饰，进入细胞核中发挥作用的PD-L1。

**3.1 去乙酰化介导的PD-L1入核** 多项研究表明，nPD-L1在肿瘤细胞免疫逃逸过程中发挥了重要作用。mPD-L1经HDAC2去乙酰化后，通过细胞内吞作用进入细胞质，与细胞骨架蛋白波形蛋白相互作用后，由导入蛋白(inpotin1a)转移到细胞核中形成nPD-L1，nPD-L1通过C端的赖氨酸残基携带的正电荷与携带负电荷的DNA或多种转录因子如STAT3、p65、c-Jun等结合，以及通过反式激活PD-1/PD-L1阻断不能靶向的其他免疫检查点分子如T细胞激活抑制物免疫球蛋白可变区结构域(v-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA)和B7-H3(B7-H3 protein, 也称为CD276)来诱导获得性免疫治疗耐药性。HDAC2抑制剂可通过抑制PD-L1的核转位，重编程免疫应答相关的转录因子如STAT3、RelA/p65和c-Jun的表达，增强PD-1/PD-L1介导的抗肿瘤免疫反应<sup>[20]</sup>。Wei等<sup>[47]</sup>在结肠癌中发现，早老素1(presenilin 1, PSEN1)可通过潜在的蛋白水解加工机制促进PD-L1截断，释放其活性C末端片段，影响HDAC2介导的去乙酰化，诱导PD-L1核易位，从而增强抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞中nPD-L1增多可上调多种促炎和免疫反应基因的表达，促进肿瘤细胞的免疫逃逸。Yu等<sup>[15]</sup>发现，nPD-L1具有转录调控的功能，可促进p-STAT3与早期生长应答

因子1(early growth responsive gene-1, EGR1)的启动子结合，激活EGR1/血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)信号转导，促进血管生成；而抑制HDAC2可恢复PD-L1的正常乙酰化水平，阻断其核易位，从而抑制肿瘤血管生成。在胶质瘤干细胞中，一种新型的HDAC2抑制剂SAHA可恢复PD-L1的正常乙酰化水平，阻止PD-L1易位至细胞核，增强PD-L1单抗的疗效，激活抗肿瘤免疫<sup>[48]</sup>。以上研究表明，HDAC2抑制剂与免疫治疗联用具有潜在的肿瘤治疗价值。

**3.2 其他因素介导的PD-L1入核** 在应激、自噬、细胞因子、临床药物和PD-L1抗体等各种刺激中，缺氧应激诱导PD-L1核易位作用最强，如p-Y705-STAT3与PD-L1结合，通过输入蛋白 $\alpha/\beta$ 途径促进PD-L1核易位。nPD-L1/p-Y705-STAT3复合物可与焦孔素C(gasdermin C, GSDMC)启动子的STAT3结合位点结合，激活GSDMC的转录和表达，而GSDMC可被由肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 激活的caspase-8切割，诱导肿瘤细胞焦亡，在缺氧区域引起肿瘤坏死<sup>[49]</sup>。Du等<sup>[50]</sup>发现，PD-L1可与核转运蛋白 $\beta$ 1(KPNB1)结合进入细胞核，与转录因子SP-1协同调控生长停滞特异性蛋白6(growth arrest specific 6, Gas6)的表达，激活酪氨酸激酶Mer(mer tyrosine kinase, MerTK)信号通路，促进非小细胞肺癌细胞的增殖。

#### 4 exoPD-L1

外泌体来源于晚期内体囊泡向内萌芽形成的多

囊泡体,直径40~160 nm(平均100 nm),当多囊泡体与细胞质膜融合时释放到细胞外,其中包含多种分子,如DNA、RNA、蛋白质、脂质和代谢物等<sup>[51]</sup>。外泌体可通过在细胞间运载抗原进行信息传递,与免疫系统的激活、免疫抑制和免疫逃逸密切相关<sup>[52-54]</sup>。多囊泡体中的exoPD-L1来源于细胞表面PD-L1的内吞作用<sup>[55]</sup>。

exoPD-L1与PD-1具有相似的拓扑结构,可通过抑制T细胞的活性实现肿瘤免疫逃逸。2018年Chen等<sup>[56]</sup>发现,与健康人相比,对PD-L1单抗治疗无反应的转移性黑色素瘤患者血清exoPD-L1水平升高,因此,治疗早期患者的血清exoPD-L1水平可作为临床评估PD-L1单抗疗效的指标。exoPD-L1可抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的功能,促进肿瘤细胞生长,肿瘤细胞可通过exoPD-L1获得抗肿瘤免疫的主动防御能力;exoPD-L1还可随着血液循环到达全身,远程攻击T细胞并减弱机体的抗肿瘤免疫能力<sup>[56]</sup>。Poggio等<sup>[55]</sup>发现,抑制exoPD-L1的产生可解除对抗肿瘤免疫反应的抑制作用,还可诱导小鼠形成免疫记忆,而exoPD-L1抑制剂与PD-L1单抗联用可明显延长荷瘤小鼠的生存期。有研究发现,抑制exoPD-L1的释放可提高患者肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂的敏感性,通过对患者肿瘤细胞的基因编辑和回输激活患者的免疫系统已成为一种新的免疫治疗方法<sup>[16,57]</sup>。磺胺异噁唑(sulfisoxazole, SFX)可抑制乳腺癌细胞中内皮抑素A受体(endothelin receptor A, ETA)的产生,进而抑制多囊泡内体(multivesicular endosomes, MVEs)的成熟,触发MVEs与溶酶体的共定位以降解外泌体<sup>[58]</sup>。随后,有研究将SFX与PD-1单抗联用,发现其可减少血液中exoPD-L1的含量,增强CT26结肠癌小鼠模型中CD8<sup>+</sup>T细胞的活性<sup>[59]</sup>。exoPD-L1抑制剂EP-16可增强胃癌细胞对PD-1单抗的敏感性,促进T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用<sup>[60]</sup>。目前认为,exoPD-L1在肿瘤免疫逃逸过程中发挥了重要作用,且临床上靶向exoPD-L1的治疗取得了良好的效果,但exoPD-L1的治疗策略集中于抑制外泌体的产生、分泌以及促进外泌体的降解过程,仍缺乏直接靶向外泌体的治疗方法。

## 5 sPD-L1

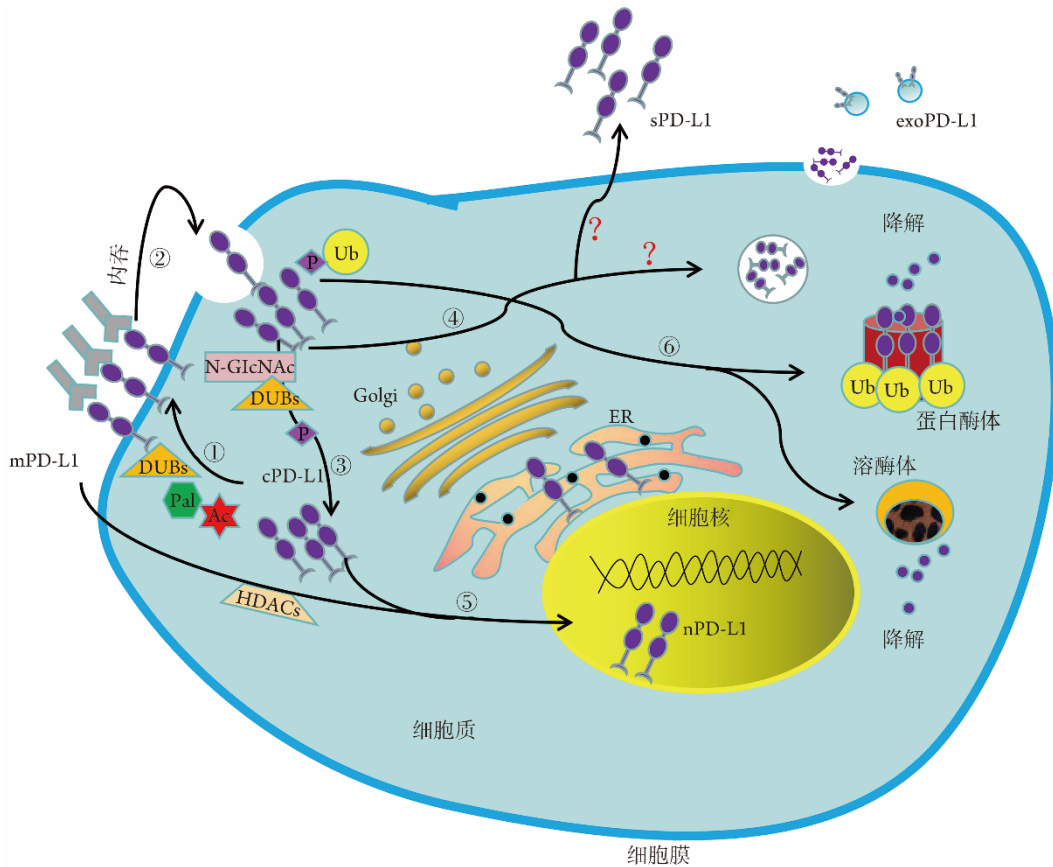
sPD-L1由肿瘤细胞和成熟的树细胞产生并释放<sup>[61]</sup>。研究表明,sPD-L1是由内源性基质金属蛋白酶裂解mPD-L1而产生的<sup>[62-63]</sup>。多数情况下,sPD-L1和mPD-L1一样,在与PD-1结合后对T细胞产生负

调节作用<sup>[64-65]</sup>。

近年来,在肝、肾细胞癌和膀胱癌等肿瘤患者的血液中已检测到sPD-L1和exoPD-L1。研究表明,sPD-L1可能是评估膀胱癌和肾细胞癌患者预后的潜在生物标志物,也是肺癌患者潜在的预测性生物标志物<sup>[51-52,66]</sup>。Chivu-Economescu等<sup>[66]</sup>发现,胃癌患者术前血浆样本中sPD-L1的浓度与原代组织样本中PD-L1的表达、炎性细胞浸润程度、疾病进展和生存率密切相关。但目前关于sPD-L1免疫治疗的研究较少,主要集中于其在诊断和预后评估中的价值。sPD-L1的治疗策略主要为设计合成针对sPD-L1形成的信号通路抑制剂;或直接靶向sPD-L1,抑制其与PD-1的结合;或促进sPD-L1降解,提高肿瘤细胞免疫治疗的效果。

## 6 总结与展望

mPD-L1、cPD-L1、nPD-L1、exoPD-L1以及sPD-L1在细胞中的动态变化以及相互转换的过程如图1所示。在内质网及高尔基体中合成的PD-L1通过去泛素化、棕榈酰化或乙酰化修饰后,移位至细胞膜形成mPD-L1。mPD-L1通过内吞作用进入细胞质形成cPD-L1,cPD-L1的N端糖基化、去泛素化、磷酸化可阻止其被泛素化,从而增加cPD-L1的稳定性;cPD-L1可直接与RNA结合来提高RNA的稳定性。此外,mPD-L1被去乙酰化修饰后转变为cPD-L1,cPD-L1随后进入细胞核成为nPD-L1,nPD-L1可直接与DNA结合并调控下游基因的转录表达。cPD-L1被泛素化修饰后可被蛋白酶体和溶酶体降解。同时,mPD-L1内吞进入细胞质后通过某种机制形成exoPD-L1和sPD-L1。本文简述了PD-L1在肿瘤中的空间异质性及动态转变的调控机制,以及PD-L1空间异质性表达对免疫治疗的影响及其治疗策略。治疗前应检测肿瘤患者PD-L1的主要存在形式,针对其进行精准治疗,但如何检测不同存在形式的PD-L1目前仍是一个挑战。可寻找将cPD-L1、nPD-L1转变成mPD-L1的调控分子以提高mPD-L1的表达,达到增敏PD-L1单抗的作用。由于肿瘤细胞中存在某些补偿机制,间接治疗的疗效仍需要更多的体内试验证实。因此,在肿瘤免疫治疗过程中应充分考虑PD-L1的空间异质性及其调控的复杂性,选择精准的治疗方案,同时将针对不同存在形式PD-L1的治疗方法联合应用,以提高PD-L1介导的肿瘤免疫抑制以及抗PD-L1疗法的疗效。



①在内质网和高尔基体中合成的PD-L1通过乙酰化、棕榈酰化、去泛素化后形成mPD-L1；②mPD-L1通过内吞作用形成cPD-L1；③内吞的mPD-L1被糖基化、去泛素化、磷酸化后形成稳定的cPD-L1；④内吞的mPD-L1形成sPD-L1、exoPD-L1；⑤mPD-L1去乙酰化后和cPD-L1进入细胞核形成nPD-L1；⑥内化的mPD-L1、cPD-L1被磷酸化和(或)泛素化后，在蛋白酶体或溶酶体中降解。cPD-L1. 细胞质PD-L1；mPD-L1. 细胞膜PD-L1；sPD-L1. 可溶性PD-L1；exoPD-L1. 外泌体PD-L1；nPD-L1. 细胞核PD-L1；Ub. 泛素化；N-GlcNAc. N-乙酰葡萄糖胺糖基化；DUBs. 去泛素化；Pal. 棕榈酰化；Ac. 乙酰化；HDACs. 去乙酰化；P. 磷酸化；ER. 内质网；Golgi. 高尔基体；?. 调控机制未研究清楚

图1 不同形式的PD-L1在细胞中的相互转换

Fig.1 The dynamic and spatially heterogeneous expression of PD-L1 and their mutual transition

【参考文献】

[1] Ren W, Xu Z, Chang Y, et al. Pharmaceutical targeting of OTUB2 sensitizes tumors to cytotoxic T cells via degradation of PD-L1[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 9.

[2] 董亮, 李祥, 高志涛, 等. 西达本胺联合PD-1抑制剂对结肠癌小鼠CD8+T细胞抗肿瘤功能的影响[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(1): 99-107.

[3] Gougis P, Jochum F, Abbar B, et al. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective[J]. EClinicalMedicine, 2024, 70: 102536.

[4] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint (blockade for cancer immunotherapy)[J]. Science, 2020, 367(6477): eaax0182.

[5] Yang T, Ren C, Lu C, et al. Phosphorylation of HSF1 by PIM2 induces PD-L1 expression and promotes tumor growth in breast cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(20): 5233-5244.

[6] Li Q, Deng MS, Wang RT, et al. PD-L1 upregulation promotes drug-induced pulmonary fibrosis by inhibiting vimentin degradation [J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106636.

[7] Chen J, Liu Y, Zhu Y, et al. STAT1/IFIT2 signaling pathway is involved in PD-L1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in human esophageal cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(5): 927-940.

[8] Wei F, Zhang T, Deng SC, et al. PD-L1 promotes colorectal cancer stem cell expansion by activating HMGAI-dependent signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2019, 450: 1-13.

[9] Yu Y, Liang Y, Li D, et al. Correction: glucose metabolism involved in PD-L1-mediated immune escape in the malignant kidney tumour microenvironment[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 383.

[10] Tu X, Qin B, Zhang Y, et al. PD-L1 (B7-H1) competes with the RNA exosome to regulate the DNA damage response and can be targeted to sensitize to radiation or chemotherapy[J]. Mol Cell, 2019, 74(6): 1215-1226.e4.

[11] Wang Q, Huang C, Wang D, et al. Gastric cancer derived mesenchymal stem cells promoted DNA repair and cisplatin resistance through up-regulating PD-L1/Rad51 in gastric cancer[J]. Cell Signal, 2023, 106: 110639.

[12] Liu S, Zhang Y, Liu Y, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction remodels tumour microenvironment to improve immunotherapeutic effect[J]. Br J Cancer, 2023, 128(5): 715-725.

[13] Nagasaki Y, Taki T, Nomura K, et al. Spatial intratumor

- heterogeneity of programmed death-ligand 1 expression predicts poor prognosis in resected non-small cell lung cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(7): 1158-1168.
- [14] Tameishi M, Ishikawa H, Tanaka C, *et al.* Ezrin contributes to the plasma membrane expression of PD-L1 in A2780 cells[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2457.
- [15] Yu J, Zhuang A, Gu X, *et al.* Nuclear PD-L1 promotes EGR1-mediated angiogenesis and accelerates tumorigenesis[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 33.
- [16] Niu M, Liu Y, Yi M, *et al.* Biological characteristics and clinical significance of soluble PD-1/PD-L1 and exosomal PD-L1 in cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 827921.
- [17] Yu X, Li W, Liu H, *et al.* PD-L1 translocation to the plasma membrane enables tumor immune evasion through MIB2 ubiquitination[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(3): e160456.
- [18] Yi M, Zheng X, Niu M, *et al.* Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 28.
- [19] Markham A. Envafolelimab: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(2): 235-240.
- [20] Gao Y, Nihira NT, Bu X, *et al.* Acetylation-dependent regulation of PD-L1 nuclear translocation dictates the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1064-1075.
- [21] Xu FF, Sun HM, Fang RP, *et al.* The modulation of PD-L1 induced by the oncogenic HBXIP for breast cancer growth[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 429-445.
- [22] Yang Y, Hsu JM, Sun L, *et al.* Palmitoylation stabilizes PD-L1 to promote breast tumor growth[J]. *Cell Res*, 2019, 29(1): 83-86.
- [23] Yao H, Lan J, Li C, *et al.* Inhibiting PD-L1 palmitoylation enhances T-cell immune responses against tumours[J]. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(4): 306-317.
- [24] Shahid M, Kim M, Jin P, *et al.* S-palmitoylation as a functional regulator of proteins associated with cisplatin resistance in bladder cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2490-2505.
- [25] Wen M, Cao Y, Wu B, *et al.* PD-L1 degradation is regulated by electrostatic membrane association of its cytoplasmic domain[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5106.
- [26] Mezzadra R, Sun C, Jae LT, *et al.* Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110.
- [27] Wang Q, Cao Y, Shen L, *et al.* Regulation of PD-L1 through direct binding of cholesterol to CRAC motifs[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(34): eabq4722.
- [28] Zhang J, Bu X, Wang H, *et al.* Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 91-95.
- [29] Zhang H, Xia Y, Wang F, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 2 mediates alcohol-induced colorectal cancer immune escape through stabilizing PD-L1 expression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(10): 2003404.
- [30] Wu Y, Zhang C, Liu X, *et al.* ARIH1 signaling promotes anti-tumor immunity by targeting PD-L1 for proteasomal degradation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2346.
- [31] Qian G, Guo J, Vallega KA, *et al.* Membrane-associated RING-CH 8 functions as a novel PD-L1 E3 ligase to mediate PD-L1 degradation induced by EGFR inhibitors[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(10): 1622-1634.
- [32] Ho SR, Lee YC, Ittmann MM, *et al.* RNF144A deficiency promotes PD-L1 protein stabilization and carcinogen-induced bladder tumorigenesis[J]. *Cancer Lett*, 2021, 520: 344-360.
- [33] Yang Z, Wang Y, Liu S, *et al.* Enhancing PD-L1 degradation by ITCN during MAPK inhibitor therapy suppresses acquired resistance[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(8): 1942-1959.
- [34] Li CW, Lim SO, Chung EM, *et al.* Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 187-201.e10.
- [35] Hsu JM, Xia W, Hsu YH, *et al.* STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1908.
- [36] D'arrigo P, Russo M, Rea A, *et al.* A regulatory role for the co-chaperone FKBP51s in PD-L1 expression in glioma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68291-68304.
- [37] Lim SO, Li CW, Xia W, *et al.* Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 925-939.
- [38] Zhu D, Xu R, Huang X, *et al.* Deubiquitinating enzyme OTUB1 promotes cancer cell immunosuppression via preventing ER-associated degradation of immune checkpoint protein PD-L1[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(6): 1773-1789.
- [39] Wang Y, Sun Q, Mu N, *et al.* The deubiquitinase USP22 regulates PD-L1 degradation in human cancer cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 112.
- [40] Huang Y, Xia L, Tan X, *et al.* Molecular mechanism of lncRNA SNHG12 in immune escape of non-small cell lung cancer through the HuR/PD-L1/USP8 axis[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 43.
- [41] Chan L C, Li C W, Xia W, *et al.* IL-6/JAK1 pathway drives PD-L1 Y112 phosphorylation to promote cancer immune evasion[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3324-3338.
- [42] Zhang X, Huang X, Xu J, *et al.* NEK2 inhibition triggers anti-pancreatic cancer immunity by targeting PD-L1[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4536.
- [43] Zhao X, Wei Y, Chu YY, *et al.* Phosphorylation and stabilization of PD-L1 by CK2 suppresses dendritic cell function[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(11): 2185-2195.
- [44] Li CW, Lim SO, Xia W, *et al.* Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12632.
- [45] Hsu A, Huntington KE, de Souza A, *et al.* Clinical activity of 9-ING-41, a small molecule selective glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) inhibitor, in refractory adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2022, 23(1): 417-423.
- [46] Fan Z, Wu C, Chen M, *et al.* The generation of PD-L1 and PD-L2 in cancer cells: From nuclear chromatin reorganization to extracellular presentation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1041-1053.
- [47] Wei W, Zhang Y. PSEN1 is associated with colon cancer development via potential influences on PD-L1 nuclear translocation and tumor-immune interactions[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 927474.
- [48] Sun T, Liu B, Cai L, *et al.* Suberanilohydroxamic acid (SAHA), a HDAC inhibitor, suppresses the effect of Treg cells by targeting the c-Myc/CCL1 pathway in glioma stem cells and improves PD-L1 blockade therapy[J]. *J Neurooncol*, 2024, 168(3): 457-471.
- [49] Hou J, Zhao R, Xia W, *et al.* PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264-

- 1275.
- [50] Du W, Zhu J, Zeng Y, *et al.* KPNB1-mediated nuclear translocation of PD-L1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation via the Gas6/MerTK signaling pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(4): 1284-1300.
- [51] Kalluri R. The biology and function of exosomes in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1208-1215.
- [52] Kalluri R, Lebleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [53] Wortzel I, Dror S, Kenific CM, *et al.* Exosome-mediated metastasis: communication from a distance[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 347-360.
- [54] Zhang W, Jiang X, Bao J, *et al.* Exosomes in pathogen infections: a bridge to deliver molecules and link functions[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 90.
- [55] Poggio M, Hu T, Pai CC, *et al.* Suppression of exosomal PD-L1 induces systemic anti-tumor immunity and memory[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 414-427.e13.
- [56] Chen G, Huang AC, Zhang W, *et al.* Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response [J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 382-386.
- [57] Shen DD, Pang JR, Bi YP, *et al.* LSD1 deletion decreases exosomal PD-L1 and restores T-cell response in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 75.
- [58] Im EJ, Lee CH, Moon PG, *et al.* Sulfoxazole inhibits the secretion of small extracellular vesicles by targeting the endothelin receptor A [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1387.
- [59] Shin JM, Lee CH, Son S, *et al.* Sulfoxazole elicits robust antitumour immune response along with immune checkpoint therapy by inhibiting exosomal PD-L1[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(5): e2103245.
- [60] Sun JG, Gao Y, Gao YS, *et al.* Identification of the exosomal PD-L1 inhibitor to promote the PD-1 targeting therapy of gastric cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 268: 116182.
- [61] Frigola X, Inman BA, Krco CJ, *et al.* Soluble B7-H1: differences in production between dendritic cells and T cells[J]. *Immunol Lett*, 2012, 142(1-2): 78-82.
- [62] Hassounah NB, Malladi VS, Huang Y, *et al.* Identification and characterization of an alternative cancer-derived PD-L1 splice variant[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3): 407-420.
- [63] Finkelmeier F, Canli O, Tal A, *et al.* High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 59: 152-159.
- [64] Okuma Y, Hosomi Y, Nakahara Y, *et al.* High plasma levels of soluble programmed cell death ligand 1 are prognostic for reduced survival in advanced lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2017, 104: 1-6.
- [65] Vikerfors A, Davidsson S, Frey J, *et al.* Soluble PD-L1 in serum and urine in urinary bladder cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5841.
- [66] Chivu-Economescu M, Herlea V, Dima S, *et al.* Soluble PD-L1 as a diagnostic and prognostic biomarker in resectable gastric cancer patients[J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(6): 934-946.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®