DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.010

·综 述·

PD-L1:CD80顺式作用对肿瘤免疫治疗的启示

Implications of cis-PD-L1: CD80 interactions on cancer immunotherapy

魏枫[a] 综述;任秀宝[a,b] 审阅(天津医科大学肿瘤医院 a. 生物技术研究室;b. 生物治疗科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室,天津 300060)

[摘 要] 免疫检查点(IC)分子CTLA-4和PD-1/PD-L1的发现是肿瘤免疫治疗领域的重大突破。既往对IC受体与配体相互作用的认识通常基于反式作用,即受体和配体分别在不同细胞的细胞膜上表达。越来越多的研究结果揭示,肿瘤微环境中DC的细胞膜上同时表达的PD-L1与CD80之间的顺式作用在抗肿瘤免疫反应过程中具有重要意义。DC细胞膜上的PD-L1与CD80形成顺式异二聚体之后,其中的PD-L1不能再与T细胞膜上的PD-1结合,但其中的CD80却仍可以活化T细胞膜上的CD28。更重要的是,PD-L1:CD80顺式异二聚体对T细胞PD-1和CD28活化能力的这种差异直接关系到肿瘤对于不同的免疫检查点抑制剂(ICI)的反应。

[关键词] 肿瘤;DC;PD-L1;PD-1;CD80蛋白;顺式作用;免疫治疗
[中图分类号] R730.51;R730.3 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385x(2022)12-1130-06

CTLA-4和PD-1/PD-L1是最先被发现的抑制性免疫检查点(immune checkpoint,IC)[1-5]分子。多种免疫检查点抑制剂(IC inhibitor,ICI)已在癌症临床取得了一系列的成功[6-9],同时,对IC相关分子机制的探索也在不断深入[10-12]。越来越多的研究[13-22]提示,IC分子之间有着复杂的作用网络,尤其是PD-L1和CD80共同在DC细胞膜上表达时,这两个分子之间也会产生相互作用。由于位于同一个细胞的细胞膜上,这种作用称为顺式作用。DC细胞膜上PD-L1与CD80之间的顺式作用对于免疫反应的触发和维持非常重要,并直接与ICI的疗效相关[13-16]。这一新发现提示,研究人员需要从新的角度更深入地理解相关分子机制,从而进一步改善肿瘤患者的预后。

1 DC是PD-L1的主舞台

1.1 DC细胞膜上的PD-L1可保护DC且利于诱导抗肿瘤免疫反应

在炎症、肿瘤等情况下,体内许多细胞可以上调PD-L1的表达,包括DC。CHEN等[13]报道,PD-L1敲除的DC可以显著增强CTL对显性抗原的反应,同时,会抑制CTL对亚显性抗原的反应,最终促进仅携带亚显性抗原的肿瘤亚克隆的生长。这一作用的原因在于识别显性抗原的CTL对抗原刺激的反应通常比识别亚显性抗原的CTL要快,识别显性抗原的CTL会首先被DC激活,并反过来裂解DC,从而使得对亚显性抗原起反应的CTL无法从DC获得足够的活化信号。此前有研究者[14]发现,亚显性抗原位点特异性的CTL表达更高水平的PD-1。针对亚显性抗原的抗肿瘤免疫反应相当重要,因为携带亚显性抗原的肿瘤亚克隆比携带显性抗原的肿瘤亚克隆更有可能逃避机体的免疫反应。DC细胞膜上PD-L1表达可以保护DC免受CTL裂解,有助于维持CTL对肿瘤抗原反应的多样性和防止肿瘤细胞发生免疫逃逸[13]。

1.2 针对PD-L1的免疫治疗疗效依赖于DC细胞膜上PD-L1的表达

PENG等[15]报道,针对PD-L1的ICI对条件敲除DC PD-L1的小鼠体内的肿瘤完全无效,即使这些小鼠体内除了DC之外,在包括肿瘤细胞在内的所有细胞都正常表达PD-L1。进一步分析发现,DC,尤其是负责启动和活化$CD8^+$T细胞的Ⅰ型常规DC,在摄取抗原后会上调PD-L1表达以保护自己不被活化的CTL杀伤,但高表达的PD-L1也抑制了抗肿瘤免疫反应。在已建立的肿瘤中,阻断PD-L1可促进肿瘤浸润T细胞的再活化,从而抑制肿瘤生长。这些发现与上述CHEN等[13]的研究结果相互印证,突显了DC细胞膜上的PD-L1在PD-L1抗体治疗中的重要作用。

LIU等[16]从另一个角度观察了DC细胞膜上PD-L1的作用。该研究构建了两种双特异性抗体,包括同时靶向PD-L1和小鼠T细胞共受体CD3ε的双特异性抗体(PD-L1×CD3),以及同时靶向肿瘤相关抗原EGFR和小鼠CD3ε的双特异性抗体(Erb×CD3),并使用同系移植小鼠模型比较了两者的抗肿瘤效果。与传统双特异性抗体Erb×CD3相比,PD-L1×CD3产

[基金项目] 国家自然科学基金联合基金重点支持项目(No. U20A20375);国家自然科学基金面上项目(No. 81672697)
[作者简介] 魏枫(1974—),男,博士,副研究员,主要从事肿瘤免疫治疗应用基础研究,E-mail: fengwei03@tmu.edu.cn
[通信作者] 任秀宝,E-mail: renxiubao@tjmuch.com

生了更强的抗肿瘤免疫反应。令人惊讶的是，PD-L1×CD3在携带PD-L1敲除的MC38或B16肿瘤的小鼠模型体内仍然能够产生有效的抗肿瘤免疫反应；而在携带野生型MC38的PD-L1缺陷小鼠模型中，其治疗效果完全消失，表明是宿主细胞的PD-L1，而不是肿瘤细胞的PD-L1，在PD-L1×CD3的抗肿瘤作用中起着关键作用。进一步研究发现，PD-L1×CD3能够控制条件敲除巨噬细胞上PD-L1的小鼠体内肿瘤的生长，但不能控制条件敲除DC细胞膜上PD-L1的小鼠体内肿瘤的生长。这些结果表明，PD-L1×CD3的疗效依赖于DC细胞膜上PD-L1，而不是巨噬细胞上的PD-L1。据此，研究者推测，PD-L1×CD3比Erb×CD3疗效好的原因在于DC可以提供共刺激信号，以产生并维持T细胞的免疫反应。为验证这一假设，研究者将CD80/86抗体与PD-L1×CD3联用，结果发现，阻断CD80/86-CD28共刺激信号可以完全消除PD-L1×CD3的治疗效果。因此，PD-L1×CD3的疗效依赖于对DC（而不是肿瘤细胞）膜上PD-L1的阻断以及CD80/86共刺激信号。此外，该研究还检测了肿瘤组织中不同细胞上PD-L1的表达水平，发现DC，尤其是$CD103^+$Ⅰ型常规DC在体内表达较高水平的PD-L1；而且，在缺乏$CD103^+$Ⅰ型常规DC的$Batf3^{-/-}$荷瘤小鼠模型中，PD-L1×CD3完全失去了抗肿瘤功效。以上结果再次突显了DC细胞膜上的PD-L1在抗肿瘤免疫中所起的关键作用。

上述这些研究将PD-L1发挥作用的主舞台定位到DC细胞膜上，而活化的DC除了高表达PD-L1，也会高表达共刺激分子CD80、CD86。研究者[1, 17]早就发现，PD-L1还可以结合活化的T细胞上的CD80，同样可以抑制T细胞的活性。

2 PD-L1:CD80顺式作用对DC活化T细胞功能的影响

2.1 PD-L1:CD80顺式作用的发现

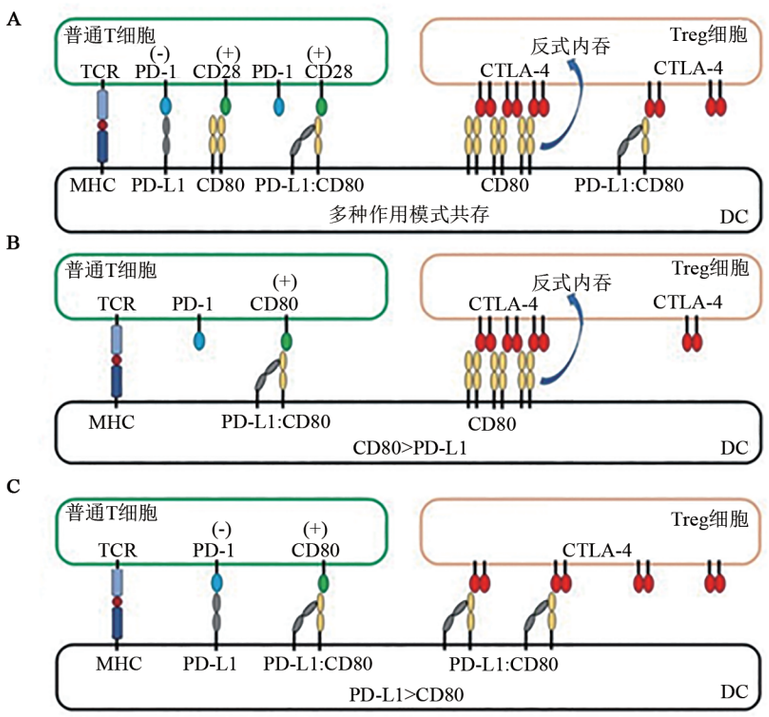
哈佛大学医学院FREEMAN教授和日本京都大学本庶佑教授共同发现PD-L1和PD-1之间的相互作用，与哈佛大学医学院SHARPE教授一起又发现了PD-1的第二个配体PD-L2[18-19]。FREEMAN教授与SHARPE教授曾在*Immunity*报道，PD-L1可以结合活化T细胞的CD80，从而抑制T细胞的活性[17]。2018年，FREEMAN教授课题组[20]构建了一系列IC转染的细胞，检测到了PD-L1转染细胞与PD-1转染细胞的结合，以及CD80转染细胞与CD28或CTLA-4转染细胞的结合；然而，未检测到PD-L1转染细胞与CD80转染细胞的结合。虽然可溶性PD-1和可溶性CD80可以与PD-L1竞争性结合，但当表达在细胞膜上时，纳米位邻近分析证实，只有表达在同一细胞膜上的PD-L1和CD80才能顺式结合，分别表达在不同细胞膜上的PD-L1和CD80不能反式结合。进一步研究发现，PD-L1蛋白中一段11个氨基酸的柔性区对PD-L1与CD80的结合至关重要。当表达在同一细胞膜上时，PD-L1可以通过其柔性区的弯曲，以顺式方式与CD80结合，形成PD-L1:CD80顺式异二聚体，从而竞争性阻断PD-L1与PD-1的结合（图1A）。

2.2 DC细胞膜上PD-L1:CD80对T细胞PD-1和CD28的不同作用

2019年，SUGIURA等[21]在*Science*刊文，再次证明CD80在DC细胞膜与PD-L1顺式作用，从而破坏PD-L1与PD-1的结合。当DC高水平表达CD80时，PD-L1不能结合PD-1以抑制T细胞活化。相反，DC细胞膜上的CD80通过顺式结合PD-L1限制PD-1共抑制信号的同时，还可与T细胞上的CD28结合，递送共刺激信号，从而诱导更强的免疫反应（图1A）。

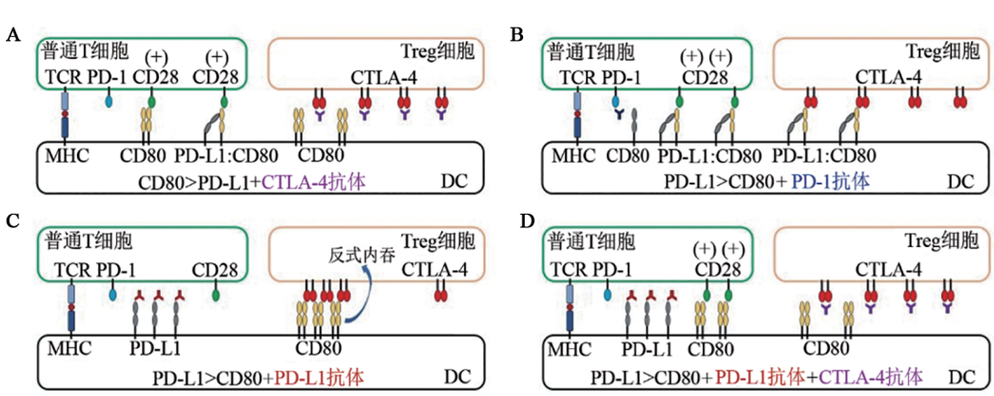
数月后，上述发现得到了ZHAO等[22]在*Immunity*发表的论文的印证。研究者通过定量生物化学和细胞生物学分析证明，PD-L1:CD80顺式异二聚体能够抑制PD-L1与PD-1的相互作用，但保留了CD80激活T细胞共刺激受体CD28的能力。此外，他们还发现DC细胞膜上PD-L1:CD80的形成能够阻止CTLA-4介导的CD80反式内吞。阿替利珠单抗（atezolizumab）通过破坏PD-L1:CD80，可以释放其中的CD80，但由于Treg细胞上CTLA-4介导的CD80反式内吞，最终反而降低DC表面CD80水平。这一现象在使用PD-1抗体时并未观察到，并且这种作用也可被联合使用CTLA-4抗体所抵消。该研究为ICI联合免疫治疗中的协同作用提供了分子基础。基于该研究结果，研究者提出这样一个调控模式[22]：（1）当DC表面CD80水平显著高于PD-L1水平时，CD80与PD-L1形成PD-L1:CD80，该二聚体既抑制PD-L1与PD-1的相互作用，又保留了CD80活化CD28的能力；剩余的CD80会形成同源二聚体，与Treg细胞上CTLA-4结合，形成结合更为紧密的拉链阵列样结构，并最终经CTLA-4介导的反式内吞作用被从DC细胞膜上清除（图1B）。（2）当DC表面PD-L1水平显著高于CD80水平时，PD-L1与CD80形成PD-L1:CD80，该异二聚体无法形成上述拉链阵列样结构，从而抑制了Treg细胞上CTLA-4对DC细胞膜上CD80的反式内吞作用，维持DC的CD80共刺激信号；游离的PD-L1则仍旧可以活化PD-1传递抑制信号（图1C）。前一种情况下，使用CTLA-4抗体可能获益（图2A）。后一种情况下，如果使用PD-1抗体，则可在保持PD-L1:CD80对CD80共刺激信号的保护作用的

同时，进一步抑制PD-1信号（图2B）；而如果使用PD-L1抗体（如atezolizumab），则可能破坏PD-L1:CD80，失去保护的CD80会被Treg细胞清除，导致DC的共刺激信号减弱（这一副作用可以通过联合应用CTLA-4抗体来消除，图2C、2D）。



A：DC与T细胞之间可能存在的多种作用模式；B：当DC细胞膜上CD80水平高于PD-L1水平时的主要作用模式；C：当DC细胞膜上PD-L1水平高于CD80水平时的主要作用模式

图1　PD-L1:CD80顺式作用模式图



A：当DC细胞膜上CD80水平高于PD-L1水平时，CTLA-4抗体可增强DC对T细胞的活化作用；B：当DC细胞膜上PD-L1水平高于CD80水平时，PD-1抗体可增强DC对T细胞的活化作用；C：当DC细胞膜上PD-L1水平高于CD80水平时，PD-L1抗体反而可能破坏PD-L1对CD80的保护作用，降低DC对T细胞的活化能力；D：当DC细胞膜上PD-L1水平高于CD80水平时，PD-L1抗体和CTLA-4抗体联用可以维持DC的CD80水平，增强DC对T细胞的活化作用

图2　ICI对PD-L1:CD80顺式作用的影响

需要说明的是，上述调控模式是基于实验室体外研究推测出的。那么，在肿瘤患者体内，到底是哪种情况更为常见呢？2020年，*Sci Transl Med*发表的一篇论文[23]通过检测肿瘤标本证实，多数情况下，恶性肿瘤患者的外周和肿瘤相关DC细胞膜上PD-L1较CD80表达更为丰富。该研究还尝试定量分析PD-L1:CD80对CD28的活化能力，初步结果提示PD-L1:CD80刺激CD28的作用要弱于CD80，但这一结论仍

需更多的研究来确认。

3 PD-L1:CD80顺式作用的调控

3.1 特异性抗体对PD-L1:CD80顺式作用的调节

如前所述，ZHAO等[22]证实，PD-L1抗体atezolizumab能够破坏PD-L1:CD80顺式异二聚体，释放其中的CD80。那么CD80抗体是否也能破坏PD-L1:CD80呢？答案是肯定的。SUGIURA等[24]开发了能够破坏PD-L1:CD80的CD80抗体，发现从PD-L1:CD80中释放的PD-L1恢复了活化T细胞上PD-1的能力。该课题组还通过小鼠模型证明，这种能够破坏PD-L1:CD80的CD80抗体可以使T细胞上的PD-1重新活化，从而有效缓解自身免疫性疾病的症状。

3.2 天然配体对PD-L1:CD80顺式作用的调节

上述两项研究[22, 24]都是采用高亲和力的抗体进行的，天然配体是否也具有调节PD-L1:CD80稳定性的作用呢？这一点尚未有定论，但确有研究提示CTLA-4对于被PD-L1:CD80保护的CD80也不是完全束手无策。通过构建一系列的突变体，GARRETT-THOMSON等[25]研究证实，PD-L1与CD80结合的位置恰好位于CD80形成同源二聚体的界面，远离CTLA-4或CD28结合CD80的位置，因此，CTLA-4或CD28不会直接与PD-L1竞争与CD80的结合。然而，他们的实验显示，CTLA-4可以通过在细胞表面诱导CD80同源二聚体的形成来破坏PD-L1:CD80顺式作用。需要指出的是，该实验还显示，CD28可能也具有类似作用，但要显著弱于CTLA-4[25]。TEKGUC等[26]的研究进一步证实，Treg细胞表达的CTLA-4能够促进其和DC的结合以及二者之间免疫突触的形成。这种免疫突触提供了一个稳定的平台，有利于Treg细胞通过CTLA-4依赖的吞噬作用，消耗DC细胞膜的CD80分子。而且，CD80的下调削弱了PD-L1:CD80顺式作用，增加DC细胞膜上的游离PD-L1，扩大CD80低而游离PD-L1高的独特DC亚群。该亚群通过限制CD80对初始T细胞的共刺激信号，以及增强游离的PD-L1对表达PD-1的效应T细胞的抑制，对T细胞免疫反应产生双重抑制作用。这些研究提示，至少Treg细胞上的CTLA-4可能参与对DC细胞膜上PD-L1:CD80顺式作用的调控。

4 PD-L1:CD80顺式作用在肿瘤免疫中的意义和对肿瘤免疫治疗的启示

既往对IC受体与配体相互作用的认识通常基于反式作用（受体和配体分别表达在不同细胞上）[27]。PD-L1:CD80顺式作用研究的新进展提示，研究者需要从新的角度去分析PD-L1、PD-1、CD80、CTLA-4、CD28之间的相互作用，更深入地理解相关分子机制。在此，基于本文所综述的研究进展，对DC细胞膜上PD-L1:CD80顺式作用在肿瘤免疫中的意义和给肿瘤免疫治疗带来的启示做一简要总结。

4.1 在肿瘤免疫中的意义

DC细胞膜上PD-L1:CD80顺式异二聚体的发现，揭示了相关分子之间的复杂相互作用模式：PD-L1:CD80中的CD80可以结合并活化CD28，又可以阻断PD-L1与T细胞上PD-1的结合。PD-L1通过与CD80形成顺式异二聚体，抑制Treg细胞上CTLA-4介导的CD80反式内吞，维持本细胞CD80的表达。如前所述，对于肿瘤标本的研究[23]显示，多数情况下，肿瘤微环境中DC细胞膜上PD-L1比CD80表达更为丰富。这使得PD-L1在与CD80形成异二聚体的同时，还可以有一定量的游离PD-L1可以结合T细胞上的PD-1以抑制CTL对DC的杀伤作用。这与前述另一研究[13]可以互相印证，提示DC细胞膜上PD-L1的适量表达和PD-L1:CD80的存在具有关键意义——既可以保护DC，又能够维持CD80共刺激信号，从而有利于针对亚显性抗原的CTL的充分活化，促进CTL对肿瘤抗原反应的多样性，诱导和维持机体对肿瘤的有效的免疫反应。但如果DC细胞膜上PD-L1表达过高，则可能抑制肿瘤特异性T细胞的活化，此时应用特定ICI可使患者获益。

4.2 对肿瘤免疫治疗的启示

PD-L1:CD80顺式作用在肿瘤免疫中重要意义的揭示，给应用ICI的肿瘤免疫治疗带来了新的启示。首先，现在各国已批准的PD-L1抗体有多种，还有一些正在进行临床试验[28-29]，其中包括多个以PD-L1为靶点之一的双特异性抗体[30]。有必要对每一种PD-L1抗体破坏PD-L1:CD80顺式异二聚体的能力进行检测，因为这与其疗效直接相关，也是制定联合免疫治疗方案时需要考虑的问题。其次，需要综合患者肿瘤微环境中PD-L1、PD-1、CD80、CTLA-4、CD28的表达和相互作用情况，来选择合适的ICI治疗方案，某些情况下ICI联用可能更为恰当[31]。第三，与上一点相对应，使用肿瘤的PD-L1水平作为免疫治疗的单一预后标志物，恐怕难以取得理想效果[32-33]。应考虑联合其他生物标志物，比如其他IC的表达，这些IC以及相应配体之间的相对丰度和距离，表达特定IC的免疫细胞亚群等[34-37]，以更准确地评估患者的预后。

5 结 语

IC之间的相互作用是一个十分复杂的网络，阐明

这些IC参与调控免疫反应的具体分子机制，可以为ICI免疫治疗提供新的思路。本综述以PD-L1:CD80顺式作用为研究对象介绍了这个复杂网络的一角，该领域仍有许多尚未完全阐明的重要问题：(1)其他免疫细胞(如巨噬细胞和活化的T、B淋巴细胞等)的细胞膜上也可能存在PD-L1:CD80顺式异二聚体，其对ICI免疫治疗的影响需要明确。(2)ICI治疗前后，PD-L1:CD80在包括DC在内的各种免疫细胞上的动态变化及临床意义值得研究。(3)CD80或PD-L1:CD80刺激CD28的作用强度差异[23]、CTLA-4或CD28破坏PD-L1:CD80的能力[25-26]仍有待进一步确认。(4)虽然研究[21]表明，CD86不能和PD-L1形成顺式异二聚体，但CD86毕竟可以和CD28、CTLA-4结合。在这个复杂的调控网络中，CD86发挥了何种作用应予关注。(5)一项2020年发表于*Cell Rep*的研究[38]指出，PD-L1分子的细胞内信号在控制DC从皮肤迁移到引流淋巴结的过程中发挥关键作用。TAMBURINI[39]推测，PD-L1:CD80顺式作用参与了对PD-L1细胞内信号的调节，从而进一步影响了DC的迁移能力，但具体分子机制尚未明确。(6)使情况进一步复杂的是，有研究[40-41]显示，PD-L1与PD-1还可在肿瘤细胞或肿瘤浸润性DC细胞膜上共表达并顺式结合，从而抑制PD-L1与T细胞上的PD-1的反式结合。这样的话，DC可能同时表达PD-L1、PD-1和CD80，而后二者都可以和PD-L1顺式结合，它们之间的结合力是否有差异、是否存在竞争关系等问题亟待阐明。共表达PD-L1、PD-1和CD80的DC在肿瘤免疫微环境和引流淋巴结中的作用也值得进一步探索[42]。对于上述问题的解答，将使研究者深刻理解肿瘤微环境中DC细胞膜上PD-L1:CD80顺式异二聚体的重要作用，重新思考和解读不同ICI的治疗效果，有助于开发新的肿瘤免疫治疗方法和更有效的联合免疫治疗策略，推动肿瘤免疫治疗的个体化、精准化。

[参 考 文 献]

[1] PONS-TOSTIVINT E, LATOUCHE A, VAFLARD P, *et al*. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials[J/OL]. JCO Precis Oncol, 2019, 3: 1-10[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100670/. DOI:10.1200/PO.18.00114.

[2] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, *et al*. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J/OL]. Cell, 2022, 185(3): 576[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35120665/.DOI:10.1016/j.cell.2022.01.008.

[3] GRAHAM J, WELLS J C, DUDANI S, *et al*. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy[J/OL]. Eur J Cancer, 2022, 171: 124-132[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717820/. DOI:10.1016/j.ejca.2022.05.002.

[4] CERCEK A, LUMISH M, SINOPOLI J, *et al*. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(25): 2363-2376. DOI:10.1056/NEJMoa2201445.

[5] WEISS S A, SZNOL M. Resistance mechanisms to checkpoint inhibitors[J/OL]. Curr Opin Immunol, 2021, 69: 47-55[2022-07-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/29786478/. DOI: 10.1016/j.coi.2021.02.001.

[6] LI Y Z, ZHANG H M. Recent advances in primary resistance mechanisms against immune checkpoint inhibitors[J]. Curr Opin Oncol, 2022, 34(1): 95-106. DOI:10.1097/CCO.0000000000000802.

[7] JIN Z H, SINICROPE F A. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade[J]. J Clin Oncol, 2022, 40 (24): 2735-2750. DOI:10.1200/JCO.21.02691.

[8] CHEN L P, HAN X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9): 3384-3391. DOI:10.1172/JCI80011.

[9] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.

[10] BALDANZI G. Immune checkpoint receptors signaling in T cells[J/OL]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3529 [2022-07-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999077/. DOI:10.3390/ijms23073529.

[11] RIBAS A. Tumor immunotherapy directed at PD-1[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2517-2519. DOI:10.1056/NEJMe1205943.

[12] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity[J]. Curr Opin Immunol, 2012, 24(2): 207-212. DOI:10.1016/j.coi.2011.12.009.

[13] CHEN L, AZUMA T, YU W W, *et al*. B7-H1 maintains the polyclonal T cell response by protecting dendritic cells from cytotoxic T lymphocyte destruction[J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115 (12): 3126-3131[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC5866601/. DOI:10.1073/pnas.1722043115.

[14] MEMARNEJADIAN A, MEILLEUR C E, SHALER C R, *et al*. PD-1 blockade promotes epitope spreading in anticancer $CD8^+$ T cell responses by preventing fratricidal death of subdominant clones to relieve immunodomination[J/OL]. J Immunol, 2017, 199(9): 3348-3359[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC5731479/. DOI:10.4049/jimmunol.1700643.

[15] PENG Q, QIU X Y, ZHANG Z H, *et al*. PD-L1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade[J/OL]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4835[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7518441/. DOI:10.1038/s41467-020-18570-x.

[16] LIU L C, CHEN J H, BAE J, *et al*. Rejuvenation of tumour-specific T cells through bispecific antibodies targeting PD-L1 on dendritic cells[J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(11): 1261-1273. DOI: 10.1038/s41551-021-00800-2.

[17] BUTTE M J, KEIR M E, PHAMDUY T B, *et al*. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses[J]. Immunity, 2007, 27(1): 111-122. DOI:10.1016/j.immuni.2007.05.016.

[18] WANG J, YUAN R R, SONG W R, *et al*. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumor-site immune modulation therapy: the historical perspective[J/OL]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 34[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC5267378/. DOI:

10.1186/s13045-017-0403-5.

[19] CONSTANTINIDOU A, ALIFIERIS C, TRAFALIS D T. Targeting programmed cell death-1 (PD-1) and ligand (PD-L1): a new era in cancer active immunotherapy[J/OL]. Pharmacol Ther, 2019, 194: 84-106[2022-07-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/30268773/. DOI:10.1016/j.pharmthera.2018.09.008.

[20] CHAUDHRI A, XIAO Y P, KLEE A N, *et al*. PD-L1 binds to B7-1 only in cis on the same cell surface[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(8): 921-929. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0316.

[21] SUGIURA D, MARUHASHI T, OKAZAKI I M, *et al*. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses[J]. Science, 2019, 364(6440): 558-566. DOI:10.1126/science.aav7062.

[22] ZHAO Y L, LEE C K, LIN C H, *et al*. PD-L1: CD80 cis-heterodimer triggers the co-stimulatory receptor CD28 while repressing the inhibitory PD-1 and CTLA-4 pathways[J/OL]. Immunity, 2019, 51(6): 1059-1073.e9[2022-07-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935268/. DOI:10.1016/j.immuni.2019.11.003.

[23] MAYOUX M, ROLLER A, PULKO V, *et al*. Dendritic cells dictate responses to PD-L1 blockade cancer immunotherapy[J/OL]. Sci Transl Med, 2020, 12(534): eaav7431[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161104/. DOI:10.1126/scitranslmed.aav7431.

[24] SUGIURA D, OKAZAKI I M, MAEDA T K, *et al*. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity [J]. Nat Immunol, 2022, 23(3): 399-410. DOI:10.1038/s41590-021-01125-7.

[25] GARRETT-THOMSON S C, MASSIMI A, FEDOROV E V, *et al*. Mechanistic dissection of the PD-L1: B7-1 co-inhibitory immune complex[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(6): e0233578[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC7272049/. DOI: 10.1371/journal.pone.0233578.

[26] TEKGUC M, WING J B, OSAKI M, *et al*. Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells[J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118 (30): e2023739118[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC8325248/. DOI:10.1073/pnas.2023739118.

[27] HUI E F. Immune checkpoint inhibitors[J]. J Cell Biol, 2019, 218 (3): 740-741. DOI:10.1083/jcb.201810035.

[28] NAIMI A, MOHAMMED R N, RAJI A, *et al*. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J/OL]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 44[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC8991803/. DOI:10.1186/s12964-022-00854-y.

[29] XIANG Z, LI J Y, ZHANG Z Y, *et al*. Comprehensive evaluation of anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 and their combined immunotherapy in clinical trials: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Front Pharmacol, 2022, 13: 883655[2022-07-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9174611/. DOI:10.3389/fphar.2022.883655.

[30] YI M, ZHENG X L, NIU M K, *et al*. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J/OL]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 28[2022-07-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780712/. DOI:10.1186/s12943-021-01489-2.

[31] KON E, BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success[J/OL]. Drug Resist Updat, 2019, 45: 13-29[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382144/. DOI:10.1016/j.drup.2019.07.004.

[32] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, *et al*. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 345-362. DOI:10.1038/s41571-021-00473-5.

[33] KOCKX M M, MCCLELAND M, KOEPPEN H. Microenvironmental regulation of tumour immunity and response to immunotherapy[J/OL]. J Pathol, 2021, 254(4): 374-383[2022-07-12]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252752/. DOI:10.1002/path.5681.

[34] SÁNCHEZ-MAGRANER L, MILES J, BAKER C L, *et al*. High PD-1/PD-L1 checkpoint interaction infers tumor selection and therapeutic sensitivity to anti-PD-1/PD-L1 treatment[J]. Cancer Res, 2020, 80(19): 4244-4257. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-1117.

[35] NISHIMURA C D, PULANCO M C, CUI W, *et al*. PD-L1 and B7-1 cis-interaction: new mechanisms in immune checkpoints and immunotherapies[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(3): 207-219. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.10.004.

[36] MARIN-ACEVEDO J A, KIMBROUGH E O, LOU Y Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond[J/OL]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 45[2022-07-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741032/. DOI:10.1186/s13045-021-01056-8.

[37] LOPEZ DE RODAS M, NAGINENI V, RAVI A, *et al*. Role of tumor infiltrating lymphocytes and spatial immune heterogeneity in sensitivity to PD-1 axis blockers in non-small cell lung cancer [J/OL]. J Immunother Cancer, 2022, 10(6): e004440[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC9161072/. DOI: 10.1136/jitc-2021-004440.

[38] LUCAS E D, SCHAFER J B, MATSUDA J, *et al*. PD-L1 reverse signaling in dermal dendritic cells promotes dendritic cell migration required for skin immunity[J/OL]. Cell Rep, 2020, 33(2): 108258 [2022-07-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/33053342/. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108258.

[39] TAMBURINI B A J. Contributions of PD-L1 reverse signaling to dendritic cell trafficking[J]. FEBS J, 2021022, 289(20): 6256-6266. DOI:10.1111/febs.16084

[40] ZHAO Y L, HARRISON D L, SONG Y R, *et al*. Antigen-presenting cell-intrinsic PD-1 neutralizes PD-L1 in Cis to attenuate PD-1 signaling in T cells[J/OL]. Cell Rep, 2018, 24(2): 379-390. e6[2022-07-12]. https://www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC6093302/. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.054.

[41] 白日兰, 郭寒菲, 崔久嵬. PD-L1顺式互作网络及其对抗肿瘤免疫治疗的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(12): 1313-1318. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.01.

[42] KWIECIEN I, RUTKOWSKA E, RANISZEWSKA A, *et al*. Immunosuppressive properties of human PD-1$^+$, PD-L1$^+$ and CD80$^+$ dendritic cells from lymph nodes aspirates of lung cancer patients [J]. Cancer Immunol Immunother, 2022 [2022-07-12]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/35254478/. DOI: 10.1007/s00262-022-03178-5.

［收稿日期］ 2022-07-13 ［修回日期］ 2022-11-03
［本文编辑］ 党瑞山