

B7家族共刺激分子在血液系统恶性肿瘤中的研究进展

张巍 董菲 克晓燕

The research progress of costimulatory molecule B7 family in hematological malignancy Zhang Wei, Dong Fei, Ke Xiaoyan

Corresponding author: Ke Xiaoyan, Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China. Email: xykbysy@163.com

T细胞免疫需要双信号系统进行活化,其中B7/CD28分子介导的协同刺激信号发挥了必不可少的作用。目前已发现10个B7家族成员^[1-2](表1)。B7分子在淋巴和非淋巴器官均有表达,不同成员与相应受体结合介导正性或负性的免疫调控信号,决定了T细胞的活化增殖或者转变为无反应状态甚至凋亡,进而参与抗肿瘤免疫。另一方面,一些负性共刺激分子也通过非免疫调控作用直接参与肿瘤的形成^[3]。靶向B7分子的免疫治疗已成为目前研究的热点,特别是近

期应用一些负性共刺激分子(CTLA-4、PD-1、PD-L1)的单克隆抗体治疗进展期血液系统及多种实体肿瘤取得了显著的疗效,更是为肿瘤治疗提供了一个新的方向。

一、CD80/CD86及其受体CD28和CD152(CTLA-4)

CD80/CD86是最早发现的B7家族成员,基因分别定位于人类染色体的3q13.3~q21和3q21区,两者有25%的氨基酸同源,胞外结构域均为IgV+IgC。CD86主要以较低水平表达于抗原呈递细胞(APC),但细胞激活后表达迅速上调;CD80仅在APC激活后表达。CD80/CD86与CD28结合传递共刺激信号,激活初始T细胞,促进T细胞增殖和IL-2分泌,并且诱导抗凋亡蛋白Bcl的表达。而细胞毒性T淋巴细胞(CTL)相关序列4(CTLA-4)与CD80/CD86结合介导共抑制信号调节T细胞免疫,具有以下3个重要特性:①CTLA-4与CD80/CD86的亲合力更高;②传递的共抑制信号能减少

表1 B7家族分子的结构、受体和共刺激信号性质以及肿瘤临床试验代表性抗体

B7家族分子	胞外区结构域	受体	信号性质	代表性抗体
CD80(B7.1)	IgV+IgC	CD28	+	Galiximab(anti-CD80), TGN1412(anti-CD28)
		CD152(CTLA-4)	-	Ipilimumab(anti-CTLA-4)
		CD274(PD-L1)	-	MPDL3280A(anti-PD-L1)
CD86(B7.2)	IgV+IgC	CD28	+	TGN1412(anti-CD28)
		CD152(CTLA-4)	-	Ipilimumab(anti-CTLA-4)
CD274(B7-H1)	IgV+IgC	CD279(PD-1)	-	MPDL3280A(anti-PD-L1), Pembrolizumab(anti-PD-1), Pidilizumab(anti-PD-1)
		B7.1	-	Galiximab(anti-CD80)
		未知	+	无
CD273(B7-DC)	IgV+IgC	PD-1	-	Pembrolizumab(anti-PD-1), Pidilizumab(anti-PD-1)
CD275(B7-H2)	IgV+IgC	CD278(ICOS)	+	无
		CD28	+	TGN1412(anti-CD28)
CD276(B7-H3)	IgV+IgC+IgV+IgC(人) IgV+IgC(鼠)	TLT-2(有争议)	-/+	8H9(anti-B7-H3), MGA271(anti-B7-H3)
		TLT-2	-	无
B7-H4	IgV+IgC	BTLA(有争议)	-	无
B7-H5	IgV	CD28H	+/-	无
B7-H6	IgV+IgC	NKp30	+	无
B7-H7	IgV+IgC+IgV	CD28H	+	无

注:+,共刺激信号;-:共抑制信号

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.023

基金项目:国家自然科学基金(81172245)

作者单位:100191 北京大学第三医院血液科

通信作者:克晓燕,Email:xykbysy@163.com

IL-2 和 IFN- γ 分泌,抑制 T 细胞增殖,增加调节性 T 细胞 (Treg) 的数目;③诱导 APC 免疫耐受^[4]。

不同类型急性髓系白血病 (AML) 细胞表面 CD80 分子均呈低表达或不表达,CD86 表达则呈异质性, M₃ 型多为阴性^[5]。在慢性 B 淋巴细胞白血病 (B-CLL) 患者中,CD80 的低表达与化疗耐受程度相关,可作为嘌呤类似物治疗敏感性的指标^[6];然而,CD86 的表达亦明显较正常人降低,应用 IFN- γ 治疗后 CD86 可轻度升高,促进 T 细胞的抗 CLL 效应^[7]。在多种 B 细胞淋巴瘤中,CD80 信号的激活能够升高促凋亡分子的表达并降低抗凋亡蛋白的表达,进而诱导肿瘤细胞凋亡、抑制其生长^[8]。研究表明,多种恶性血液病细胞株均表达或高表达 CD86 分子、低表达或不表达 CD80 分子,将 CD80 分子转入不表达的肿瘤细胞,能够增强其免疫原性,促进抗肿瘤 T 细胞的活化^[9]。研究还发现,多发性骨髓瘤 (MM) 细胞表达 CD28 受体,是 MM 存活和凋亡抵抗的关键调节因子,CD28 促存活信号依赖于下游 PI3K/Akt 的活化、转录因子 FoxO3a 的失活以及促凋亡分子 Bim 的表达下调,而阻断 CD28-CD80/CD86 信号能够使 MM 荷瘤鼠对化疗药物增敏进而显著降低肿瘤负荷^[10]。

I/II 期临床试验显示,CD80 特异性单抗 Galiximab (IDEC-144) 能够降低近半数复发/难治滤泡淋巴瘤 (FL) 患者的肿瘤负荷,且无剂量相关性毒性反应^[11]。Galiximab 联合利妥昔单抗治疗初发 FL 患者的一项 II 期临床研究亦显示了良好的耐受性和疗效,FL 国际预后指数 (FLIPI) 评分可预测治疗效果^[12]。应用 Galiximab 单药治疗高度恶性复发的霍奇金淋巴瘤 (HL),虽具有良好的耐受性,但总反应率仅为 10.3%^[13]。值得注意的是,在抗 CD28 人源化单克隆抗体 (TGN1412) 的 I 期临床试验中,因激活 T 细胞、IL-2 分泌过度增高,发生了细胞因子释放综合征,使患者淋巴细胞和单核细胞耗竭、出现多器官功能衰竭,这为之后靶向共刺激分子家族的研究敲响了警钟^[14]。应用 CTLA-4 单抗 Ipilimumab (MDX-010) 治疗 198 例黑色素瘤或肾细胞癌患者,客观反应率 (ORR) 为 14%^[15];而其单独或联合 gp100 多肽疫苗治疗 676 例无法手术切除的 III、IV 期黑色素瘤患者,无论是否联合 gp100 多肽疫苗,Ipilimumab 均能显著延长患者生存^[16]。因此,2011 年 Ipilimumab 被 FDA 正式批准用于治疗难治性和转移性黑色素瘤。在复发/难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B-NHL) 患者的一项 I 期临床试验中,Ipilimumab 也被证实能够通过增强 T 细胞免疫效应发挥抗肿瘤作用^[17]。

二、CD274 (PD-L1)、CD273 (PD-L2) 及其受体 CD279 (PD-1)

人 PD-L1/PD-L2 基因均定位于 9p24,两者仅间隔 4.2 kb,分别编码由 290 和 247 个氨基酸组成的蛋白质,两者的胞外结构域均为 IgV+IgC。PD-L1 表达在多种淋巴和非淋巴组织中,而 PD-L2 限制性表达在树突细胞 (DC) 和活化的巨噬细胞。多数研究表明,PD-L1/PD-L2 与 PD-1 结合,能够抑制 T 细胞活化和细胞因子的产生,负性调控抗肿瘤免疫应答^[18];然而,另一些研究却发现 PD-L1 在 CTL 的存活中起了

至关重要的作用^[19],这可能与 PD-L1 存在其他受体有关。

小鼠 AML 系统模型中,肿瘤进展导致肿瘤部位 Treg 上调和 CTLs 表面 PD-1 表达升高;而阻断 PD-1/PD-L1 及随后的 Treg 耗竭,有利于根除 AML^[20]。Berthon 等^[21]研究发现,18% 的 AML 患者诊断时 PD-L1 高表达且复发者表达明显升高;另外,IFN- γ 诱导的 PD-L1 表达能够保护 AML 细胞免受 CTL 介导的细胞溶解,MEK 抑制剂能下调 PD-L1 表达,恢复 CTL 介导的抗肿瘤作用。在 MDS 细胞株和患者标本中,IFN- γ 和 TNF- α 能够诱导 PD-L1 表达,此过程与 NF- κ B 活化有关,几乎能被 NF- κ B 的抑制剂 PDTC 完全阻断^[22]。在皮肤 T 和外周 T 细胞淋巴瘤中,PD-L1 表达在肿瘤细胞、单核细胞、单核细胞来源的 DC 细胞上,能够抑制 T 细胞增殖、诱导 Treg 细胞生成,从而导致患者 T 细胞增殖紊乱^[23]。Andorsky 等^[24]应用流式细胞术和免疫组化检测 34 种 NHL 细胞株和 110 例淋巴瘤样本,发现 PD-L1 广泛表达在间变大细胞淋巴瘤 (ALCL) 细胞株中,极少在 B-NHL 中表达,局限于非生发中心起源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 中 (占原发 DLBCL 的 24%),并且提示这些患者预后差、常于传统免疫化疗后复发。在经典型 HL 的 Reed-Sternberg 细胞中,PD-L1 的过表达与染色体异常易位和 JAK2 通路的激活相关^[25]。MM 患者 NK 细胞上表达 PD-1,与肿瘤细胞上 PD-L1 结合,可下调 NK 细胞对 MM 的杀伤作用^[26]。

PD-1/PD-L1 的抗体应用于多种恶性肿瘤的临床试验取得了突破性进展:抗 PD-L1 单抗 MPDL3280A 治疗 68 例转移性膀胱癌患者的 I 期临床试验,发现 43% 的 PD-L1 阳性患者在治疗 6 周后肿瘤即缩小,随访 12 周后 ORR 升至 52%,而 11% 的 PD-L1 阴性患者亦取得了积极反应^[27]。MPDL3280A 在包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、结直肠癌、胃癌、头颈鳞状细胞癌、胰腺癌等在内的多种 PD-L1 高表达的实体肿瘤患者中取得了更高的反应率,特别是那些肿瘤浸润免疫细胞表达 PD-L1 者^[28]。另外,应用 PD-1 单抗 Pembrolizumab 治疗 46 例转移性黑色素瘤患者,发现 PD-1 单抗阻断治疗能够使肿瘤缩小,这需要侵袭的肿瘤边缘预先存在 CD8⁺T 细胞,且这些 T 细胞被 PD-1/PD-L1 介导的适应性免疫耐受负性调控^[29]。Pembrolizumab 已被 FDA 批准用于进展期黑色素瘤的二线治疗。不仅如此,目前已研发出多种 PD-1/PD-L1 通路的阻断性抗体,通过增强 T 细胞的功能发挥肿瘤的免疫治疗效应,在黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌和膀胱癌中反应率更为突出^[30]。对于血液系统肿瘤,临床试验多集中在抗 PD-1 单抗 Pidilizumab (CT-011) 的研究:最早的一项 I 期临床试验纳入 17 例恶性血液病患者 (包括 AML、CLL、NHL、HL 和 MM),达到了 33% 的临床反应率^[31]。应用 CT-011 联合利妥昔单抗治疗 32 例 FL 患者的 II 期临床研究显示,ORR 达到 66%,完全缓解率 (CR) 为 52%,中位无进展生存时间 (PFS) 18.8 个月^[32]。72 例 DLBCL 患者行自体造血干细胞移植后应用 CT-011 治疗,可评估的 66 例患者中有 72% 达到了 16 个月的 PFS,移植后可测肿块的 35 例患者中总有效率为 51%^[33]。

三、CD275 (B7-H2)及其受体 ICOS 和 CD28

人 B7-H2 基因定位于 21q22.3, 编码含 302 个氨基酸的糖蛋白, 胞外结构域为 IgV+IgC。B7-H2 是 ICOS 的唯一配体, 生理状态下低表达在 B 淋巴细胞、DC 和巨噬细胞上, 通过与其受体 ICOS 或 CD28 的作用, 介导 T 细胞的共刺激信号^[34]。ICOS 与 B7-H2 结合, 刺激 IFN- γ 和 IL-10、IL-4 等细胞因子分泌, 但与 CD28/B7 通路不同的是, 其不影响 IL-2 的产生而主要促进 Th2 细胞增殖^[35]。B7-H2 在黑色素瘤肿瘤微环境 Treg 细胞中表达上调, 可能参与肿瘤免疫耐受^[36]。但多数研究发现, ICOS/ICOS-L 轴介导共刺激信号, 可能直接增强抗肿瘤免疫应答^[2]。

Tamura 等^[37]研究发现, 15.3% 的 AML 患者 B7-H2 表达阳性, 其中 >25% 的患者生存期明显缩短, 而这些表达 CD86 和 B7-H2 的 AML 细胞体外能够诱导异基因 CD4⁺ T 细胞增殖以及 IL-4、IL-10 的分泌, 提示功能性 CD86 和 B7-H2 分子的表达可能参与 AML 的进展。ICOS 可作为恶性滤泡辅助性 T 细胞 (TFH) 来源淋巴瘤的一个分子标志, 其限制性表达在血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤和部分外周 T 细胞淋巴瘤的 TFH 细胞中^[38]。另外, ICOS 在具有 NPM-ALK 融合突变的间变性大细胞淋巴瘤中的表达也被证明是肿瘤细胞潜在的生存机制^[39]。在 MM 患者中, B7-H2 虽表达率较低, 但仅表达在肿瘤性浆细胞上, 并且 B7-H2⁺ MM 细胞株增殖明显增加^[40]。

四、B7-H3 和 B7-H4

人 B7-H3 基因定位于 15q23~q24, 编码含 316 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白, 存在 2 种剪切体: 胞外区由 IgV-IgC 组成的 B7-H3a (2IgB7-H3) 和胞外区由 IgV-IgC-IgV-IgC 组成的 B7-H3b (4IgB7-H3)。人 B7-H4 基因位于 1p13.1, 编码含 282 个氨基酸的 I 型跨膜蛋白, 胞外结构域为 IgV+IgC。B7-H3 和 B7-H4 的受体尚未明确, 曾认为髓细胞表达的触发受体 (TREM) 家族成员 TLT-2 与 B 和 T 淋巴细胞衰减因子 BTLA 分别是两者的受体, 但后续研究并不支持^[2]。B7-H3 对免疫功能的调控具有共刺激和共抑制的双重作用, 而 B7-H4 仅抑制 T 细胞免疫, 多数研究发现 B7-H3 和 B7-H4 能抑制多种肿瘤的免疫应答、促进肿瘤发生发展。

Hu 等^[41]分析 134 例急性白血病 (AL) 患者骨髓样本, B7-H3 膜蛋白的阳性表达率为 44.8%, 且在 CD34⁺ 肿瘤细胞和具有高危染色体核型的患者中高表达, 并与 AL 患者的预后呈负相关。淋巴瘤组织中 B7-H3 多呈低表达或不表达, 但间变大细胞淋巴瘤组织中表达水平稍高, 阳性率约占 20%^[34]。MM 患者的 CD138⁺ 细胞中亦检测到 B7-H3 高表达, 并与 MM 的预后呈负相关、与骨质破坏程度呈正相关^[42]。我们发现 B7-H3 在套细胞淋巴瘤细胞株中高表达并参与肿瘤形成和药物抵抗, 靶向 B7-H3 的 RNAi 能够抑制肿瘤生长并使药物增敏^[43]。应用靶向 B7-H3 的单抗 8H9 治疗 IV 期儿童神经母细胞瘤患者, 显示了良好的安全性和有效性^[44]; 另一种 B7-H3 单抗 MGA271 能够杀伤多种 B7-H3⁺ 肿瘤细胞, 且在食蟹猴体内具有良好的安全性, 已进入临床试验^[45]。

王小梅等^[46]应用 ELISA 法检测 65 例 AL、34 例淋巴瘤和 12 例 MM 患者血清可溶性 B7-H4 (sB7-H4), 发现其在淋巴瘤患者中表达升高, 提示 sB7-H4 与淋巴瘤发病相关而与 AL 和 MM 无直接相关。原发于皮肤的 B 细胞淋巴瘤样本中发现滤泡中心淋巴瘤和 DLBCL-腿型中 B7-H4 阳性表达, 而 B7-H4 在边缘区 B 细胞淋巴瘤中不表达^[47]。B7-H4 在 T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病亦高表达, 可能参与其免疫介导的中性粒细胞减少^[48]。

五、新的 B7 家族分子 B7-H5、B7-H6 和 B7-H7

人 B7-H5 基因定位于 10q22.1, 编码 311 个氨基酸的蛋白, 胞外结构域为单一 IgV, 具有 3 个额外的半胱氨酸残端。B7-H5 在巨噬细胞、活化的 DC 和 B 细胞以及外周非造血器官上表达, 与受体 CD28H 结合传递共刺激信号促进 IL-2、IFN- γ 和 IL-10 的分泌以及 T 细胞的存活; 也有研究发现 B7-H5/CD28H 轴能传递共抑制信号^[4]。Zhu 等^[49]检测了 20 株人类肿瘤细胞株, 发现 CD28H 仅与其中 3 种 B7-H5 阳性株结合。

人 B7-H6 基因定位于 11p15.1, 编码 454 个氨基酸的蛋白, 胞外结构域为 IgV+IgC, 能触发其受体 NKp30 介导的人 NK 细胞活化^[50]。B7-H6 在正常组织中不表达, 但在包括 AL 和 NHL 等多种肿瘤组织和细胞株中高表达^[50]。由 B7-H6 胞外功能区和 CD20 单链可变区 7D8 组成的融合蛋白 B7-H6:7D8 模拟获得诱导型自身表型, 可同时结合 CD20 抗原和 NKp30 受体, 激活人 NK 细胞, 诱导淋巴瘤细胞株和患者肿瘤细胞死亡^[51]。嵌合表达 NKp30 的 T 细胞能够产生 IFN- γ , 杀伤 B7-H6⁺ 肿瘤细胞; 添加 CD28 信号区的 NKp30 嵌合受体 T 细胞抗肿瘤活性增强, 可抑制 B7-H6⁺ 小鼠淋巴瘤生长, 使受体小鼠维持持续无肿瘤状态^[52]。

人 B7-H7 基因定位于 3q13.13, 编码 414 个氨基酸的蛋白, 胞外结构域为 IgV+IgC+IgV, 第一个 IgV 结构域与其他 B7 家族成员高度同源, 其受体为 CD28H。在促炎刺激下, B7-H7 诱导表达在 APC 表面, B7-H7-CD28H 轴在 TCR 存在下, 以 AKT 依赖的方式传递强烈的共刺激信号, 促进 CD4⁺ T 细胞增殖和细胞因子的分泌^[1]。

六、B7 家族同系物: BTN 和 Skint 家族

最近又发现了一些 B7 家族同系物, 在肿瘤的免疫监视中可能起到重要的调节作用, 包括嗜乳脂蛋白 BTN 家族和表皮 T 细胞相关 Skint 家族。嗜乳脂蛋白亚科 3 (BTN3) 与 B7-H4 结构相似, 在免疫细胞和人卵巢癌中均有表达, 其激动剂能导致免疫反应受抑^[2]。Skint-1 结构与 BTN 家族基因相似, 编码 Ig 样蛋白, 参与 $\gamma\delta$ T 细胞的胸腺选择^[53]。

七、结语

B7 家族分子及相应受体介导的共刺激或共抑制信号参与了包括血液系统在内的多种恶性肿瘤的免疫调控, 研究较多的负性共刺激分子 PD-L1、B7-H3 和 B7-H4 参与了肿瘤的进展和转移, 并与疾病的恶性程度及预后相关。多种靶向 B7 家族分子单克隆抗体的免疫治疗成为现今研究的热点, 其中 CTLA-4、PD-1 和 PD-L1 的单抗治疗进展期血液系统和

多种实体肿瘤的临床试验更是取得了突破性的进展。然而, B7家族分子在血液系统恶性肿瘤中的表达、作用及机制研究仍较少, 相关的信号通路尚未完全阐明。B7家族单抗的临床应用存在免疫系统过度活化/抑制的风险, 且尚不清楚这些单抗与现有化疗药物的何种组合疗效最佳、不良反应最少。因此, 对这些亟待解决的问题进行深入研究, 将为靶向B7分子的免疫疗法应用于血液系统肿瘤的综合治疗提供新的思路和方向。

参考文献

- [1] Jung K, Choi I. Emerging co- signaling networks in T cell immune regulation[J]. *Immune Netw*, 2013, 13(5):184-193.
- [2] Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy[J]. *Blood*, 2013, 121(5):734-744.
- [3] Seliger B, Quandt D. The expression, function, and clinical relevance of B7 family members in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(8):1327-1341.
- [4] Maj T, Wei S, Welling T, et al. T cells and costimulation in cancer[J]. *Cancer J*, 2013, 19(6):473-482.
- [5] Brouwer RE, Zwinderman KH, Kluijn- Nelemans HC, et al. Expression and induction of costimulatory and adhesion molecules on acute myeloid leukemic cells: implications for adoptive immunotherapy [J]. *Exp Hematol*, 2000, 28(2):161-168.
- [6] Kivekäs I, Hulkkonen J, Hurme M, et al. CD80 antigen expression as a predictor of ex vivo chemosensitivity in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2002, 26(5):443-446.
- [7] Dai ZS, Chen QF, Lu HZ, et al. Defective expression and modulation of B7- 2/CD86 on B cells in B cell chronic lymphocytic leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(5):656-663.
- [8] Mir MA, Agrewala JN. Signaling through CD80: an approach for treating lymphomas [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12(8):969-979.
- [9] Ke X, Jia L, Wang J, et al. Transfection of B7- 1 cDNA empowers antigen presentation of blood malignant cells for activation of anti-tumor T cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(1):78-84.
- [10] Murray ME, Gavile CM, Nair JR, et al. CD28- mediated pro-survival signaling induces chemotherapeutic resistance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2014, 123(24):3770-3779.
- [11] Leonard JP, Friedberg JW, Younes A, et al. A phase I/II study of galiximab (an anti-CD80 monoclonal antibody) in combination with rituximab for relapsed or refractory, follicular lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7):1216-1223.
- [12] Czuczman MS, Leonard JP, Jung S, et al. Phase II trial of galiximab (anti- CD80 monoclonal antibody) plus rituximab (CALGB 50402): Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score is predictive of upfront immunotherapy responsiveness [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(9): 2356-2362.
- [13] Smith SM, Schöder H, Johnson JL, et al. The anti- CD80 primatized monoclonal antibody, galiximab, is well-tolerated but has limited activity in relapsed Hodgkin lymphoma: Cancer and Leukemia Group B 50602 (Alliance) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(7):1405-1410.
- [14] Eastwood D, Bird C, Dilger P, et al. Severity of the TGN1412 trial disaster cytokine storm correlated with IL-2 release [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(2):299-315.
- [15] Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(15):2283-2289.
- [16] Hodi FS, O' Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8):711-723.
- [17] Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(20):6446-6453.
- [18] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23:515-548.
- [19] Pulko V, Harris KJ, Liu X, et al. B7-h1 expressed by activated CD8 T cells is essential for their survival [J]. *J Immunol*, 2011, 187(11):5606-5614.
- [20] Zhou Q, Munger ME, Highfill SL, et al. Program death-1 signaling and regulatory T cells collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes in advanced acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(14):2484-2493.
- [21] Berthon C, Driss V, Liu J, et al. In acute myeloid leukemia, B7-H1 (PD- L1) protection of blasts from cytotoxic T cells is induced by TLR ligands and interferon- gamma and can be reversed using MEK inhibitors [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(12):1839-1849.
- [22] Kondo A, Yamashita T, Tamura H, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha induce an immunoinhibitory molecule, B7-H1, via nuclear factor-kappaB activation in blasts in myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2010, 116(7):1124-1131.
- [23] Wilcox RA, Feldman AL, Wada DA, et al. B7- H1 (PD- L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders [J]. *Blood*, 2009, 114(10):2149-2158.
- [24] Andorsky DJ, Yamada RE, Said J, et al. Programmed death ligand 1 is expressed by non-hodgkin lymphomas and inhibits the activity of tumor-associated T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13):4232-4244.
- [25] Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD- 1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B- cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 116(17):3268-3277.
- [26] Benson DM Jr, Bakan CE, Mishra A, et al. The PD- 1/PD- L1 axis modulates the natural killer cell versus multiple myeloma effect: a therapeutic target for CT-011, a novel monoclonal anti-PD-1 antibody [J]. *Blood*, 2010, 116(13):2286-2294.
- [27] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1)

- treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer [J]. *Nature*, 2014,515(7528):558-562.
- [28] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):563-567.
- [29] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):568-571.
- [30] Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway [J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1):24-33.
- [31] Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10):3044-3051.
- [32] Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(1):69-77.
- [33] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(33):4199-4206.
- [34] Wilcox RA, Ansell SM, Lim MS, et al. The B7 homologues and their receptors in hematologic malignancies[J]. *Eur J Haematol*, 2012,88(6):465-475.
- [35] Harada Y, Ohgai D, Watanabe R, et al. A single amino acid alteration in cytoplasmic domain determines IL-2 promoter activation by ligation of CD28 but not inducible costimulator (ICOS)[J]. *J Exp Med*, 2003,197(2):257-262.
- [36] Strauss L, Bergmann C, Szczepanski MJ, et al. Expression of ICOS on human melanoma-infiltrating CD4+CD25highFoxp3+ T regulatory cells: implications and impact on tumor-mediated immune suppression[J]. *J Immunol*, 2008, 180(5):2967-2980.
- [37] Tamura H, Dan K, Tamada K, et al. Expression of functional B7-H2 and B7.2 costimulatory molecules and their prognostic implications in de novo acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(16):5708-5717.
- [38] Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, et al. The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation [J]. *Haematologica*, 2010, 95(3):432-439.
- [39] Zhang Q, Wang H, Kantekure K, et al. Oncogenic tyrosine kinase NPM-ALK induces expression of the growth-promoting receptor ICOS[J]. *Blood*, 2011,118(11):3062-3071.
- [40] Yamashita T, Tamura H, Satoh C, et al. Functional B7.2 and B7-H2 molecules on myeloma cells are associated with a growth advantage[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3):770-777.
- [41] Hu Y, Lv X, Wu Y, et al. Expression of costimulatory molecule B7-H3 and its prognostic implications in human acute leukemia [J]. *Hematology*, 2014, 20(4):187-195.
- [42] 赵丹丹, 林梁, 葛青, 等. 多发性骨髓瘤细胞B7-H3分子的表达与预后和骨质破坏的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(3): 637-642.
- [43] Zhang W, Wang Y, Wang J, et al. B7-H3 silencing inhibits tumor progression of mantle cell lymphoma and enhances chemosensitivity[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2562-2572.
- [44] Zhou Z, Luther N, Ibrahim GM, et al. B7-H3, a potential therapeutic target, is expressed in diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Neurooncol*, 2013,111(3): 257-264.
- [45] Loo D, Alderson RF, Chen FZ, et al. Development of an Fc-enhanced anti-B7-H3 monoclonal antibody with potent antitumor activity[J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(14): 3834-3845.
- [46] 王小梅, 胡国艳, 刘伟, 等. 血液系统恶性肿瘤患者血清可溶性B7-H4的检测及其临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(09): 893-894.
- [47] Fanoni D, Tavecchio S, Recalcati S, et al. New monoclonal antibodies against B-cell antigens: possible new strategies for diagnosis of primary cutaneous B-cell lymphomas[J]. *Immunol Lett*, 2011,134(2):157-160.
- [48] Coakley G, Iqbal M, Brooks D, et al. CD8+, CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro: implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(4):834-843.
- [49] Zhu Y, Yao S, Iliopoulou BP, et al. B7-H5 costimulates human T cells via CD28H[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2043.
- [50] Brandt CS, Baratin M, Yi EC, et al. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7):1495-1503.
- [51] Kellner C, Maurer T, Hallack D, et al. Mimicking an induced self phenotype by coating lymphomas with the NKp30 ligand B7-H6 promotes NK cell cytotoxicity[J]. *J Immunol*, 2012, 189(10):5037-5046.
- [52] Zhang T, Wu MR, Sentman CL. An NKp30-based chimeric antigen receptor promotes T cell effector functions and antitumor efficacy in vivo[J]. *J Immunol*, 2012, 189(5):2290-2299.
- [53] Barbee SD, Woodward MJ, Turchinovich G, et al. Skint-1 is a highly specific, unique selecting component for epidermal T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(8):3330-3335.

(收稿日期:2015-01-25)

(本文编辑:徐茂强)