

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.02.007

· 综述 ·

B7家族免疫检查点分子糖基化修饰及其靶向治疗研究进展

Advances in glycosylation and targeted therapy of B7 family immune checkpoints

张仁璐¹, 朱奎¹, 张秋玉^{1,2} (1. 福建医科大学 免疫治疗研究院, 福建 福州 350122; 2. 肿瘤免疫药物开发国家与地区联合工程研究中心, 福建 福州 350122)

[摘要] 免疫检查点阻断疗法的临床应用受限于其客观响应率低与耐药频发等问题。B7家族免疫检查点分子的糖基化修饰是介导肿瘤免疫逃逸和靶向治疗抵抗的关键机制。本综述系统阐述B7家族成员特异性糖基化位点对蛋白稳定性、膜定位过程免疫调节功能的精密调控作用, 区分了N-糖基化与O-GlcNAc修饰的功能差异, 并在此基础上总结了三大靶向策略: 靶向糖基化表位的中和抗体、糖基化酶抑制剂及信号通路干扰剂。临床研究显示, 特异性结合PD-1的糖基化位点的卡瑞利珠单抗比不依赖该位点的纳武利尤单抗具有更好的安全性及更优的治疗潜力, 这提示阻断由异常糖基化免疫分子介导的免疫抑制通路具有重要的应用价值。靶向B7家族免疫检查点的糖基化修饰是克服当前免疫治疗瓶颈的新范式, 未来研究需着力解决靶向特异性和脱靶毒性等挑战以推动临床转化。

[关键词] B7家族; 免疫检查点; 糖基化; 翻译后修饰; 肿瘤免疫治疗

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026) 02-0163-07

免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 已经在多种肿瘤治疗中取得了巨大的成功^[1], 其中较具代表性的是抗程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 疗法。然而, 受益患者有限仍是当前肿瘤治疗的突出难题^[2]。目前已知, 免疫检查点分子多为糖蛋白, 提示糖基化修饰介导肿瘤免疫应答具有重要作用。糖基化是在糖基转移酶作用下将糖类转移至蛋白质的特定氨基酸残基 (如天冬酰胺、丝氨酸、苏氨酸) 形成糖苷键的过程。它是真核生物分泌途径加工蛋白质 (如膜蛋白和分泌蛋白) 中最丰富和重要的翻译后修饰之一^[3]。糖基化通过修饰改变蛋白质的结构特征、稳定性以及生物活性。依据糖肽链结构的差异性, 糖基化修饰分为N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定和O连接的N糖基化等。其中, N-糖基化和O-糖基化是最常见的两种修饰方式^[4]。肿瘤细胞异常糖基化, 是发现和鉴定肿瘤早期预测生物标志物的关键领域^[5-6]。糖基化修饰的免疫分子通过影响抗原识别、细胞黏附、细胞迁移、细胞信号转导、细胞-基质相互作用等多个环节参与肿瘤免疫逃逸^[7]。免疫检查点分子的糖基化修饰可能是一些肿瘤免疫治疗临床试验失败的原因之一。因此, 本文综述了B7家族免疫检查点分子糖基化介导免疫抑制功能的调控机制, 并总结了靶向糖基化免疫分子的肿瘤治疗策略, 为免疫检查点分子相关的临床研究提供新见解。

1 糖基化修饰对免疫检查点分子的调节作用

1.1 PD-L1

B7同源物1 (B7-H1), 也称为PD-L1或CD274, 是高度N-糖基化B7家族免疫球蛋白超家族成员之一, 包含4个N-糖基化位点: N35、N192、N200和N219^[8]。当使用内切糖基酶肽-N-糖苷酶F (peptide-N-glycosidase F, PNGase F) 去除整个N-糖结构后, PD-L1分子量从45 000减少到33 000。

多种类型的肿瘤细胞中可检测到N-糖基化的PD-L1, 包括黑色素瘤、乳腺癌、肺癌和结直肠癌等^[9]。天冬酰胺连接糖基化3 (asparagine-linked glycosylation 3, ALG3) 是参与N-糖基化过程的关键酶, 在肿瘤细胞存活和免疫微环境调节中起重要作用^[9]。在肝细胞癌组织中, ALG3与PD-L1的表达水平呈正相关, 提示ALG3可能作为肝细胞癌中PD-1阻断耐药性的预后生物标志物^[10]。PD-L1糖基化对其蛋白质的稳定性和相互作用至关重要, 并且这种修饰促进了肿瘤免疫逃逸。有研究^[11]证明, 肺癌细胞A549、H1299细胞和乳腺癌BT-549、BLBC细胞中PD-L1的N-糖基化抑制其结合FDA批准的诊断性PD-L1抗体 (克隆28-8)。由于诊断性抗体无法与肿瘤微环境中糖基化修饰的PD-L1分子结合, 导致临床诊断假阴性结果, 使患者失去靶向PD-1/PD-L1抗体治疗的机会。此外, PD-L1糖

[基金项目] 第三批福建省卫生健康中青年科研重大项目 (2023ZQNKD013)

[作者简介] 张仁璐, 博士生

[通信作者] 张秋玉 (扫码获取作者通信方式)



基化可能降低治疗性PD-1/PD-L1抗体的阻断能力^[12],可能是一些肿瘤免疫治疗临床试验失败的原因之一。

1.2 B7-H3

B7同源物3(B7-H3),也称为CD276,是B7免疫蛋白家族的另一成员^[13],在多种肿瘤组织中广泛表达^[14],参与调控肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、糖代谢及治疗耐药等,并且对T细胞具有显著的抑制作用^[15-16]。B7-H3的糖基化修饰有多个N-连接糖基化位点,即N91、N104、N189、N215、N309、N322、N407和N433^[17-18]。已有文献^[18]报道:来自牙龈的正常口腔上皮细胞SG表达的B7-H3以唾液酸残基为主;而口腔鳞状细胞癌细胞Ca9-22表达的B7-H3则富含岩藻糖残基,尤其是在N104/N322和N189/N407位点。B7-H3的异常糖基化主要由岩藻糖基转移酶调控,参与了三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的肿瘤进展过程^[19]。最近研究^[20]表明,N91/309和N104/322对于B7-H3在细胞表面膜上的正确定位以及抑制T细胞增殖和活化是必需的。一旦这些位点发生突变,B7-H3从内质网(endoplasmic reticulum, ER)到高尔基体的转运将被阻断,使其在ER中积累并通过ER相关的蛋白酶降解。尽管B7-H3是一个重要的免疫检查点分子,但由于其受体尚未明确,给开发靶向该分子的药物造成困难^[21]。因此,识别B7-H3的关键N-糖基化位点可能为开发靶向B7-H3的阻断性抗体以及寻找其受体提供进一步的指导。

1.3 B7-H4

B7同源物4(B7-H4),也被称为B7x、B7S1或含V-set结构域的T细胞活化抑制因子1(V-set domain-containing T-cell activation inhibitor 1, VTCN1)。B7-H4在多种肿瘤细胞和肿瘤相关巨噬细胞中高表达^[22]。糖基化修饰的B7-H4分子量为75 000或60 000,非糖基化修饰B7-H4分子量为28 000^[23]。B7-H4是一种I型跨膜蛋白,含有一个IgV结构域和一个IgC结构域。其中IgV结构域与T细胞上未知配体或受体结合,继而向T细胞传递抑制信号^[24]。B7-H4的IgV结构域内仅在112~114位含有一个N-连接的糖基化位点,而IgC结构域含有6个N-连接糖基化位点,这些修饰可能阻碍抗体结合,提示靶向IgC结构域的抗体更易受到糖基化的影响,导致B7-H4抗体与抗原的结合能力下降^[23]。由此推测,靶向B7-H4的IgV结构域的抗体可能具有更强的抗肿瘤作用。免疫分子的异常翻译后修饰是造成TNBC呈现“冷”肿瘤表型的原因之一^[25]。SONG等^[26]揭示了B7-H4的5个N-糖基化位点(N112、N140、N156、N160和N255)介导肿瘤免疫逃逸的作用机制。B7-H4的糖基化过程由糖基转移酶STT3A和UGGG1催化。糖基化修饰干

扰了B7-H4与定位于ER的E3泛素连接酶自运动因子受体(autocrine motility factor receptor, AMFR)的相互作用及泛素化降解过程,导致B7-H4的稳定表达,继而抑制T细胞的功能并促进肿瘤免疫抑制微环境的形成。

1.4 B7-H5

B7同源物5(B7-H5),又称免疫球蛋白V区抑制T细胞活化的抑制因子(V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation, VISTA),是在生理条件下维持T细胞和髓系细胞静息状态的抑制性B7家族成员之一^[27]。正常情况下,B7-H5主要表达在髓系和淋巴系细胞上;但在肿瘤中,B7-H5表达在髓系抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、肿瘤浸润的淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)和抗原提呈细胞上^[28]。EMALDI等^[29]通过内切糖基酶PNGase F处理鉴定出B7-H5的N-糖基化形式(分子量为40 000~58 000)和非糖基化B7-H5(分子量为36 500),并确定了B7-H5的5个N-糖基化位点(N49、N91、N108、N128和N135)。多个N-糖基化突变影响B7-H5蛋白在细胞中的定位,即所有单一天冬酰胺突变为丙氨酸(N/A)或发生2~4个残基的复合N/A突变时,B7-H5分子主要分布于细胞膜上;当5个N-糖基化残基都被突变时,B7-H5主要出现在细胞质而不再出现在膜上^[29]。然而,N-糖基化对B7-H5与其配体的相互作用及其介导免疫抑制、细胞膜方向的亚细胞运输及蛋白质稳定性中的作用尚不明确。

1.5 B7-H6

B7同源物6(B7-H6),是一种触发NK细胞细胞毒性的天然配体,由454个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白^[30]。B7-H6蛋白有6个预测的N-糖基化位点^[31],其中N43和N208糖基化位点发挥关键作用。这两个位点不仅在不同物种中保守存在,也是B7-H6触发NK细胞发挥细胞毒性的关键位点。一方面,N43糖基化增强了B7-H6与NKp30的相互作用亲和力,确保B7-H6蛋白稳定性;另一方面,N208糖基化也增强了膜上的B7-H6蛋白稳定性,防止其以可溶性形式脱落^[32]。

2 靶向免疫检查点分子糖基化的治疗策略

目前靶向B7家族免疫检查点分子糖基化的治疗策略有中和细胞表面表达的免疫分子的抗体及小分子药物,抑制糖基化修饰相关的酶、相关的信号分子等,具体如图1所示。

2.1 中和细胞膜表面表达糖基化靶分子

LI等^[33]利用杂交瘤技术筛选出STM004和STM108两种特异性结合糖基化PD-L1的抗体。STM108识别N192和N200糖基化位点,STM004识别N35糖基化位点。两者在抑制肿瘤生长和增强细

胞毒性T细胞活性方面表现出强大作用。此外,使用pHrodo Red标记技术可分析不同结合糖基化PD-L1抗体诱导BT549细胞表面PD-L1内化的能力:如,在检测的10种抗体中,只有3种能识别PD-L1的N192和N200糖基化位点的抗体(STM030、STM073和STM108)可诱导PD-L1进入溶酶体并发生内化,而识别N35(STM004、STM012和STM034)或者同时识别糖基化PD-L1和非糖基化PD-L1(STM038、STM041、STM071和STM075)的抗体没有此功能^[33]。SUN等^[34]开发了一种单抗STM418,可以特异性识别PD-1的N5糖基化位点。该研究利用NODSCID-IL2Rg小鼠过继转移人PBMC的人源化小鼠模型,构建MDA-MB-231原位移植瘤模型,发现STM418的抗肿瘤作用比纳武利尤单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab)更强且具有良好安全性。

HUANG等^[20]利用单B细胞抗体生成平台开发了靶向B7-H3N91/309和N104/322糖基化位点的单克隆抗体Ab-82。在A549细胞接种的huPBMC-NOG-MHC I/II-2 KO小鼠模型中,人源化抗体Hu-Ab-82治疗可引发以细胞毒性T细胞招募为特征的免疫反应而抑制肿瘤生长,其抗肿瘤作用主要通过诱导肿瘤细胞膜表面B7-H3内化和降解^[20]。开发类似于Ab-82这种有效识别糖基化B7-H3并介导其内化的新型抗体有望为靶向B7-H3的抗体偶联药物研究提供一种新的策略。

尽管针对免疫检查点糖基化的抗体具有高特异性结合能力,但需在其作用部位维持足够的作用浓度及时间才能更好发挥抗肿瘤作用^[35]。针对这一问题,LI等^[36]开发了糖蛋白靶向降解嵌合体(degrader of glycoproteins via targeting and clearance, DGlyTAC)技术,用于去除细胞表面目标蛋白上的N-糖基。该技术采用了一种由肽-N-糖基酶和目标特异性纳米抗体/抗体片段组成的融合蛋白,已成功应用于介导免疫检查点失活。靶向PD-L1的DGlyTAC在C57BL/6小鼠皮下接种E0771、MC38及4T1细胞荷瘤模型中均有抗肿瘤效应,甚至比既往PD-L1抗体疗效更佳^[36]。这类融合蛋白不仅表现出抗肿瘤的潜力,还可最大限度地减少非靶向效应造成的毒性风险。

2.2 抑制糖基化修饰酶

2.2.1 OSMI-4

O-连接的N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化修饰是近年来发现的一种重要的蛋白质翻译后修饰,在O-连接N-乙酰葡萄糖胺转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)作用下将单个GlcNAc以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)的羟基相连。OSMI-4是一种高效的OGT抑制剂。一项研究^[37]表明,OSMI-4可将细胞内PD-L1

从早期溶酶体运输到晚期溶酶体进行降解,OSMI-4联合抗PD-L1治疗性抗体可协同抑制肝细胞癌和黑色素瘤的生长。

2.2.2 CPP-G1肽

尽管靶向OGT和糖苷水解酶代表了一条有前景的治疗途径,但由于OGT酶广泛影响细胞的生理过程,直接靶向OGT可能导致不良反应。与泛OGT酶活性抑制剂相比,能够特异性阻断OGT与特定底物蛋白相互作用的小分子抑制剂,可能成为一种更具潜力的替代策略。此类抑制剂旨在选择性干扰特定致病蛋白的O-GlcNAc糖基化,而非扰动全局的糖基化网络。

ZHU等^[37]合成了一种靶向肝细胞生长因子调节的酪氨酸激酶底物(hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate, HGS)糖基化位点的CPP-G1短肽,可竞争性地抑制SK-Hep-1细胞内HGS糖基化。CPP-G1短肽不仅降低了HGS分子的O-GlcNAc糖基化修饰,而且通过增强PD-L1的溶酶体降解而抑制PD-L1的表达,且不影响全局的O-GlcNAc糖基化水平。

2.2.3 NGI-1

糖转移酶抑制剂(N-linked glycosylation inhibitor-1, NGI-1)是寡糖基转移酶复合物(oligosaccharyltransferase complex, OST)的小分子抑制剂,通过抑制STT3寡糖转移酶复合催化亚基A(STT3 oligosaccharyl transferase complex catalytic subunit A, STT3A)的活性而抑制肺腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[38]。NGI-1能够抑制B7-H4糖基化导致其泛素化降解,提高了多柔比星处理的肿瘤细胞的免疫原性,从而增强了树突状细胞的吞噬作用并诱导CD8⁺T细胞产生IFN- γ ^[26]。

2.2.4 2F-Fuc

核心岩藻糖基化是一种结构特异性的N糖基化修饰,由岩藻糖基转移酶(fucosyltransferase 8, FUT8)催化形成。鉴于核心岩藻糖基化修饰具有稳定B7-H3表达的作用,HUANG等^[19]使用一种强效的核心岩藻糖基化抑制剂2-氟-L-岩藻糖(2-fluoro-L-fucose, 2F-Fuc)处理4T1小鼠乳腺癌细胞。结果显示:2F-Fuc显著抑制了4T1细胞表面B7-H3的表达及其核心岩藻糖基化,继而增强T细胞活化;2F-Fuc联合PD-1抗体协同抑制4T1荷瘤模型的肿瘤生长。

2.2.5 2-DG

多聚ADP核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制已成为一种前景广阔的肿瘤治疗策略,但其缺点是PARP抑制剂促进PD-L1表达而导致免疫抑制。有研究^[39]报道,2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)作为一种PD-L1去糖

基化剂,具有逆转PARP抑制剂奥拉帕尼(olaparib)诱导免疫抑制的作用,二者联合使用增强T细胞对肿瘤细胞的杀伤能力。随后,KIM等^[40]发现,2-DG通过降低PD-L1糖基化水平,与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂吉非替尼(gefitinib)协同增强4-1BB抗体在同基因小鼠乳腺癌模型中的抗肿瘤作用。

2.2.6 衣霉素

衣霉素(tunicamycin, TM)是由一组结构相似的核苷类抗生素类似物组成的混合物,可抑制N-糖基化并阻断GlcNAc-1磷酸转移酶(GlcNAc-1-phosphotransferases, GPT)。该药物通过抑制真核细胞ER中尿苷二磷酸-GlcNAc(UDP-GlcNAc)向磷酸多萜醇的转移,阻断脂联寡糖前体的生物合成,进而破坏依赖N-糖基化的蛋白质成熟过程^[41]。在N-连接糖基化过程中,寡糖通过天冬酰胺残基的氮原子与蛋白质共价结合,这一机制对蛋白质的正确折叠与结构稳定性至关重要。抑制该过程会触发未折叠蛋白反应而导致ER应激;继而通过caspase依赖性凋亡通路等途径诱导细胞死亡^[42]。然而,由于N-糖基化是维持真核细胞稳态的基础通路,此类抑制作用的细胞毒性缺乏肿瘤选择性,可能对正常组织造成损伤并加重治疗不良反应。

2.2.7 伊曲康唑

核心1合酶,也称糖蛋白-N-乙酰半乳糖胺3-β-半乳糖基转移酶1(glycoprotein-N-acetylgalactosamine 3-beta-galactosyltransferase 1, C1GALT1),其作为O-糖链延长的关键酶,不仅直接促进细胞存活和侵袭,还介导肿瘤细胞发生免疫逃逸。C1GALT1介导的O-糖基化通过IL-6/IL-6R通路参与肿瘤免疫抑制微环境的形成。伊曲康唑是一种抗真菌剂,通过抑制C1GALT1介导的O-糖基化重新激发巨噬细胞和细胞毒性T淋巴细胞的功能,逆转肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫抑制状态。因此,伊曲康唑能够增强头颈部肿瘤PD-1抗体的免疫治疗效果^[43]。

2.3 干扰靶蛋白翻译后修饰过程

涉及PD-L1/PD-1 N-连接糖基化的关键信号通路主要有:IL-6/IL-6R、EGF/EGFR、EMT/β-catenin/STT3等^[44]。因此,除了靶向免疫检查点糖基化位点外,靶向这些通路也有望改变PD-1/PD-L1糖基化水平,从而抑制肿瘤生长。

二甲双胍是一种广泛用于治疗2型糖尿病的药物。有研究^[45]发现,二甲双胍通过激活AMPK信号通路而诱导PD-L1的异常糖基化及降解。另一项研究^[46]表明,单独使用二甲双胍处理后肿瘤细胞PD-L1水平降低至对照组的70%左右,二甲双胍和2-DG联合处理后

PD-L1糖基化水平降低至对照组的20%左右。这一结果表明,二甲双胍和2-DG之间存在潜在的协同作用,二者协同抑制MDA-MB-231细胞的N-糖基化诱导ER应激。然而,具体的协同机制有待进一步探索。

百时美施贵宝公司基于体外均相时间分辨荧光技术开发了一系列干扰PD-L1/PD-1相互作用的小分子物质。其中,活性较强化合物之一是BMS1166。BMS1166特异性抑制PD-L1的糖基化,使其无法完成正确的糖链修饰,从而阻止这种未完全糖基化的PD-L1从ER向高尔基体转运,导致其在ER中积累并被蛋白酶体降解^[47]。

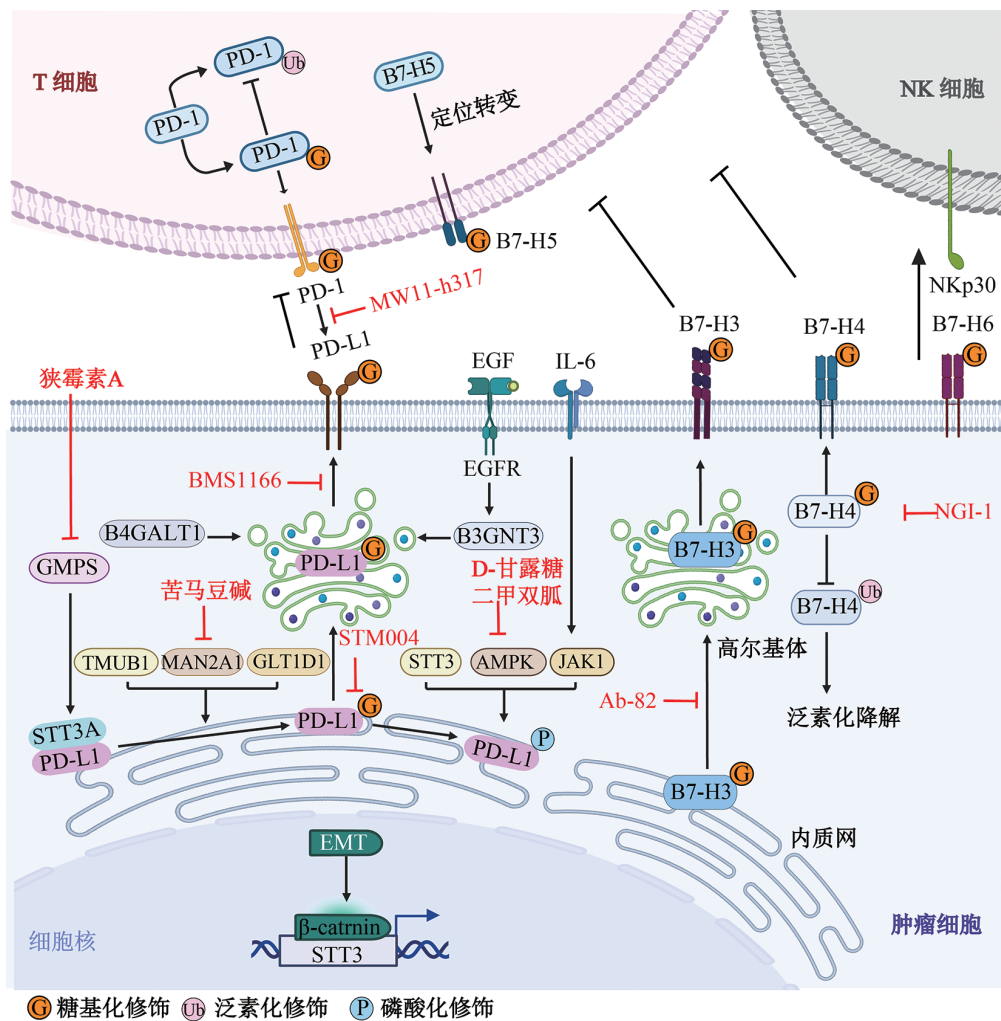
嵌合抗原受体基因修饰的T淋巴细胞(chimeric antigen receptor gene-modified T lymphocyte, CAR-T)治疗实体瘤失败的潜在机制之一是PD-1通路激活诱导CAR-T细胞耗竭^[48],因此靶向PD-1糖基化可降低CAR-T耐药性。例如,在N74位点上引入点突变而敲除了CAR-T细胞上PD-1上的一个N-糖基化修饰,通过抑制表面PD-1的表达而促进CAR-T细胞的增殖和细胞因子的产生。过继转移PD-1点突变工程化CAR-T细胞延缓了异种移植模型肿瘤进展并提高小鼠总体存活率^[49]。

3 靶向免疫检查点糖基化药物的临床应用

美国食品药品监督管理局批准的治疗性抗体卡瑞利珠单抗(camrelizumab)需结合PD-1的N58糖基化位点,N58位点缺失导致二者结合亲和力降低及阻断PD-1/PD-L1效率下降^[50]。结构分析表明,纳武利尤单抗的结合表位与PD-1的N58-糖基化位点空间位置邻近;然而,该位点的糖基化修饰并不直接参与结合。功能实验证实,N58糖基化位点的缺失不影响纳武利尤单抗对PD-1的结合亲和力,因为二者的结合是由PD-1 IgV结构域外的N环主导的。由于既往研究普遍将IgV结构域视为PD-1单克隆抗体的开发靶点,导致N环的关键作用被长期忽视^[51]。肿瘤细胞中内源性PD-1的表达通常伴随着糖基化修饰的改变,靶向PD-1 IgV结构域的纳武利尤单抗治疗效果不因PD-1翻译后糖基化的改变而受到影响^[52],可以更广泛应用于多种肿瘤的治疗。然而,结合能力不依赖糖基化的纳武利尤单抗引发免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)的发生率高于靶向糖基化PD-1的卡瑞利珠单抗。一项回顾性病例对照研究^[53]中,统计了2021年1月1日至2024年7月31日于中国潍坊人民医院接受PD-1抑制剂治疗300例患者的肝损伤的发病率,其结果显示纳武利尤单抗组高达2.86%,而卡瑞利珠单抗组仅为0.34%。另一项随机对照试验^[54]中,网络荟萃分析7项涉及4363例患者接受PD-1抑制剂联合化疗的结果。结果显示特瑞

普利单抗(tripalimab)、信迪利单抗(sntilimab)或卡瑞利珠单抗联合化疗在总生存期、无进展生存期和客观有效缓解率方面均优于纳武利尤单抗联合化疗,且卡瑞利珠单抗的irAE发生率最低。卡瑞利珠单抗的不良反

应主要为反应性皮肤毛细血管内皮增生^[55],推测可能与正常血管内皮细胞表达类似糖基化修饰的受体相关。卡瑞利珠单抗结合正常血管内皮细胞糖基化表位后发生脱靶效应,引发皮肤毛细血管异常增生。纳武利尤单抗的irAE主要为免疫过度激活引起的甲状腺炎、肺炎等。另一项针对不同PD-L1表达水平的2 078例晚期



NKp30: 自然细胞毒性触发受体;3B3GNT3:β-1, 3-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶3;GMPS:鸟苷酸合成酶;β-catenin:β-连环蛋白

图1 糖基化修饰B7家族免疫检查点分子的作用机制及其靶向策略

4 结语与展望

尽管靶向免疫检查点药物的免疫治疗取得了持续进展,但仍面临诸多挑战。肿瘤细胞与免疫系统相互作用机制十分复杂,探索肿瘤微环境异质性及其免疫治疗的反应差异的潜在机制仍然是一项核心任务。聚糖是生物体最基本的生物大分子之一,参与各种生理和病理过程。糖基化修饰是大多数免疫

检查点分子的蛋白修饰的主要方式之一。越来越多的免疫治疗靶点的开发及应用研究开始关注免疫分子的糖基化等翻译后修饰方式,而不仅仅关注靶蛋白的表达水平。随着靶向糖基化修饰的免疫治疗方案被不断探索,这些方案有望克服现有免疫检查点阻断疗法的耐药性并扩大潜在受益患者群体。本文综述免疫检查点的糖基化机制及靶向糖基化治疗策略,有助于深入了解临床相关的肿瘤耐药机制及靶

向免疫检查点糖基化疗法的应用。然而,如何提高靶向免疫检查点糖基化特异性并减少不良反应仍是目前免疫治疗面临的重要挑战。

[参 考 文 献]

- [1] MERIC-BERNSTAM F, LARKIN J, TABERNERO J, et al. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 1010-1022. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32598-8.
- [2] HOLDER A M, DEDEILIA A, SIERRA-DAVIDSON K, et al. Defining clinically useful biomarkers of immune checkpoint inhibitors in solid tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(7): 498-512. DOI:10.1038/s41568-024-00705-7.
- [3] ROTH J. Protein N-glycosylation along the secretory pathway: relationship to organelle topography and function, protein quality control, and cell interactions[J]. *Chem Rev*, 2002, 102(2): 285-304. DOI:10.1021/cr000423j.
- [4] SCHJOLDAGER K T, NARIMATSU Y, JOSHI H J, et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 729-749. DOI: 10.1038/s41580-020-00294-x.
- [5] LEITE-GOMES E, SILVA M C, DIAS A M, et al. T-cell branched glycosylation as a mediator of colitis-associated colorectal cancer progression: a potential new risk biomarker in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohn's Colitis*, 2025, 19(4): jjaf043. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaf043.
- [6] CHANG X Y, OBIANWUNA U E, WANG J, et al. Glycosylated proteins with abnormal glycosylation changes are potential biomarkers for early diagnosis of breast cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 236: 123855. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2023.123855.
- [7] XU X M, PENG Q, JIANG X J, et al. Altered glycosylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(11): 1316-1336. DOI:10.1002/cae2.12610.
- [8] LI C W, LIM S O, XIA W Y, et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12632. DOI:10.1038/ncomms12632.
- [9] LUO B, LIU X D, ZHANG Q, et al. ALG3 predicts poor prognosis and increases resistance to anti-PD-1 therapy through modulating PD-L1 N-link glycosylation in TNBC[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112875. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112875.
- [10] TANG P J, HAN Z W, ZHAO Y M, et al. ALG3 as a prognostic biomarker and mediator of PD-1 blockade resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1589153. DOI:10.3389/fimmu.2025.1589153.
- [11] LEE H H, WANG Y N, XIA W Y, et al. Removal of N-linked glycosylation enhances PD-L1 detection and predicts anti-PD-1/PD-L1 therapeutic efficacy[J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(2): 168-178. e4. DOI:10.1016/j.ccell.2019.06.008.
- [12] KAUFMAN B, ABU-AHMAD M, RADINSKY O, et al. N-glycosylation of PD-L1 modulates the efficacy of immune checkpoint blockades targeting PD-L1 and PD-1[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 140. DOI:10.1186/s12943-025-02330-w.
- [13] CHAPOVAL A I, NI J, LAU J S, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN- γ production[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 269-274. DOI:10.1038/85339.
- [14] ZHAO S, ZHANG H, SHANG G. Research progress of B7-H3 in malignant tumors[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1586759. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1586759.
- [15] WU S, HU C X, HUI K Y, et al. Non-immune functions of B7-H3: bridging tumor cells and the tumor vasculature[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1408051. DOI:10.3389/fonc.2024.1408051.
- [16] SUTTON M N, GLAZER S E, MUZZIOLI R, et al. Dimerization of the 4Ig isoform of B7-H3 in tumor cells mediates enhanced proliferation and tumorigenic signaling[J]. *Commun Biol*, 2024, 7: 21. DOI:10.1038/s42003-023-05736-8.
- [17] CHEN R, JIANG X N, SUN D G, et al. Glycoproteomics analysis of human liver tissue by combination of multiple enzyme digestion and hydrazide chemistry[J]. *J Proteome Res*, 2009, 8(2): 651-661. DOI:10.1021/pr8008012.
- [18] CHEN J T, CHEN C H, KU K L, et al. Glycoprotein B7-H3 overexpression and aberrant glycosylation in oral cancer and immune response[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(42): 13057-13062. DOI:10.1073/pnas.1516991112.
- [19] HUANG Y, ZHANG H L, LI Z L, et al. FUT8-mediated aberrant N-glycosylation of B7H3 suppresses the immune response in triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 2672. DOI: 10.1038/s41467-021-22618-x.
- [20] HUANG Y, ZHONG W Q, YANG X Y, et al. Targeting site-specific N-glycosylated B7H3 induces potent antitumor immunity[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 3546. DOI:10.1038/s41467-025-58740-3.
- [21] GETU A A, TIGABU A, ZHOU M, et al. New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 43. DOI:10.1186/s12943-023-01751-9.
- [22] YAN X T, HONG B, FENG J, et al. B7-H4 is a potential diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer and correlates with the epithelial-mesenchymal transition[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1053. DOI:10.1186/s12885-022-10159-5.
- [23] LEONG S R, LIANG W C, WU Y, et al. An anti-B7-H4 antibody-drug conjugate for the treatment of breast cancer[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2015, 12(6): 1717-1729. DOI:10.1021/mp5007745.
- [24] PRASAD D V R, RICHARDS S, MAI X M, et al. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation[J]. *Immunity*, 2003, 18(6): 863-873. DOI:10.1016/s1074-7613(03)00147-x.
- [25] MARCHESE E, DEMEHRI S. Posttranslational protein modifications as gatekeepers of cancer immunogenicity[J]. *J Clin Investig*, 2024, 134(10): e180914. DOI:10.1172/jci180914.
- [26] SONG X X, ZHOU Z, LI H C, et al. Pharmacologic suppression of B7-H4 glycosylation restores antitumor immunity in immune-cold breast cancers[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(12): 1872-1893. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-20-0402.
- [27] YUAN L, TATINENI J, MAHONEY K M, et al. VISTA: a mediator of quiescence and a promising target in cancer immunotherapy[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(3): 209-227. DOI:10.1016/j.it.2020.12.008.
- [28] IM E, SIM D Y, LEE H J, et al. Immune functions as a ligand or a receptor, cancer prognosis potential, clinical implication of VISTA in cancer immunotherapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 1066-1075. DOI:10.1016/j.semcancer.2021.08.008.
- [29] EMALDI M, ALAMILLO-MAESO P, REY-IBORRA E, et al. A functional role for glycosylated B7-H5/VISTA immune checkpoint

- protein in metastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. *iScience*, 2024, 27(9): 110587. DOI:10.1016/j.isci.2024.110587.
- [30] BRANDT C S, BARATIN M, YI E C, 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. DOI:10.1084/jem.20090681.
- [31] SKOŘEPA O, PAZICKY S, KALOUSKOVÁ B, et al. Natural killer cell activation receptor NKp30 oligomerization depends on its N-glycosylation[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1998. DOI: 10.3390/cancers12071998.
- [32] CHEN H Q, ZHANG Y, SHEN Y, et al. Deficiency of N-linked glycosylation impairs immune function of B7-H6[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255667. DOI:10.3389/fimmu.2023.1255667.
- [33] LI C W, LIM S O, CHUNG E M, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 187-201.e10. DOI:10.1016/j.ccell.2018.01.009.
- [34] SUN L L, LI C W, CHUNG E M, et al. Targeting glycosylated PD-1 induces potent antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11): 2298-2310. DOI:10.1158/0008-5472.can-19-3133.
- [35] CASTELLI M S, MCGONIGLE P, HORNBY P J. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies[J]. *Pharmacology Res & Perspec*, 2019, 7(6): e00535. DOI: 10.1002/prp2.535.
- [36] LI L, WU J J, CAO W Q, et al. N-deglycosylation targeting chimera (DGlyTAC): a strategy for immune checkpoint proteins inactivation by specifically removing N-glycan[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10: 139. DOI:10.1038/s41392-025-02219-6.[LinkOut]
- [37] ZHU Q, WANG H X, CHAI S Y, et al. O-GlcNAcylation promotes tumor immune evasion by inhibiting PD-L1 lysosomal degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(13): e2216796120. DOI: 10.1073/pnas.2216796120.
- [38] CHENG J H, XIA L, HAO X H, et al. Targeting STT3A produces an anti-tumor effect in lung adenocarcinoma by blocking the MAPK and PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(6): 1089-1107. DOI:10.21037/tlcr-22-396.
- [39] SHAO B, LI C W, LIN S O, et al. Deglycosylation of PD-L1 by 2-deoxyglucose reverses PARP inhibitor-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer[J]. *American journal of cancer research*, 2018, 8(9): 1837-1846. PMID: PMC6176188.
- [40] KIM B, SUN R X, OH W, et al. Saccharide analog, 2-deoxy-d-glucose enhances 4-1BB-mediated antitumor immunity via PD-L1 deglycosylation[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(7): 691-700. DOI:10.1002/mc.23170.
- [41] WU J, CHEN S, LIU H, et al. Tunicamycin specifically aggravates ER stress and overcomes chemoresistance in multidrug-resistant gastric cancer cells by inhibiting N-glycosylation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 272. DOI:10.1186/s13046-018-0935-8.
- [42] BANERJEE S, ANSARI A A, UPADHYAY S P, et al. Benefits and pitfalls of a glycosylation inhibitor tunicamycin in the therapeutic implication of cancers[J]. *Cells*, 2024, 13(5): 395. DOI: 10.3390/cells13050395.
- [43] LIN M C, CHUANG Y T, WU H Y, et al. Targeting tumor O-glycosylation modulates cancer-immune-cell crosstalk and enhances anti-PD-1 immunotherapy in head and neck cancer[J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(2): 350-368. DOI:10.1002/1878-0261.13489.
- [44] DUAN Z Y, SHI R H, GAO B, et al. N-linked glycosylation of PD-L1/PD-1: an emerging target for cancer diagnosis and treatment[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 705. DOI:10.1186/s12967-024-05502-2.
- [45] CHA J H, YANG W H, XIA W Y, et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic-reticulum-associated degradation of PD-L1 [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(4): 606-620. e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.07.030.
- [46] REPAS J, ZUPIN M, VODLAN M, et al. Dual effect of combined metformin and 2-deoxy-D-glucose treatment on mitochondrial biogenesis and PD-L1 expression in triple-negative breast cancer cells [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1343. DOI:10.3390/cancers14051343.
- [47] CHEN F F, LI Z, MA D W, et al. Small-molecule PD-L1 inhibitor BMS1166 abrogates the function of PD-L1 by blocking its ER export[J]. *Oncol Immunology*, 2020, 9: 1831153. DOI: 10.1080/2162402x.2020.1831153.
- [48] MCGOWAN E, LIN Q M, MA G C, et al. PD-1 disrupted CAR-T cells in the treatment of solid tumors: Promises and challenges[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109625. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109625.
- [49] SHI X J, ZHANG D Q, LI F, et al. Targeting glycosylation of PD-1 to enhance CAR-T cell cytotoxicity[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 127. DOI:10.1186/s13045-019-0831-5.
- [50] CHU C W, ČAVAL T, ALISSON-SILVA F, et al. Variable PD-1 glycosylation modulates the activity of immune checkpoint inhibitors[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(3): e202302368. DOI: 10.26508/lsa.202302368.
- [51] TAN S G, ZHANG H, CHAI Y, et al. An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14369. DOI:10.1038/ncomms14369.
- [52] KLEFFEL S, POSCH C, BARTHEL S R, et al. Melanoma cell-intrinsic PD-1 receptor functions promote tumor growth[J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1242-1256. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.052.
- [53] ZHAO P F, YU L H, MA W M, et al. Clinical manifestations and risk factors of liver injury induced by PD-1 inhibitors in patients with malignancies: a case-control study[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2025, 21: 309-320. DOI:10.2147/term.s510973.
- [54] TIAN J Z, ZHANG L, LIN F Y, et al. The efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy treatment for advanced esophageal cancer: a network meta-analysis[J]. *Front Med*, 2025, 11: 1515263. DOI:10.3389/fmed.2024.1515263.
- [55] QIU Y Z, SU G L, ZHANG L, et al. Association between reactive cutaneous capillary endothelial proliferation and the efficacy of camrelizumab in esophageal cancer: a retrospective cohort study[J]. *J Thorac Dis*, 2025, 17(4): 2453-2472. DOI:10.21037/jtd-2025-366.
- [56] YANG F, DAN M, SHI J D, et al. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors as second-line treatment for advanced squamous esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis with a focus on PD-L1 expression levels[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1510145. DOI:10.3389/fimmu.2024.1510145.

[收稿日期] 2025-04-07

[修回日期] 2026-01-07

[本文编辑] 苏念