

· 综述 ·

β -catenin 和 PD-L1 在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用及相关性

墙宏¹, 石柳², 高勤²

1. 贵州医科大学附属医院病理科, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学病理学教研室, 贵州 贵阳 550001

摘要: 星形细胞瘤是发生于神经外胚叶组织的原发性肿瘤,它生长迅速且呈恶性侵袭性发展,具有多种信号通路调控。其中典型的 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了星形细胞瘤的发展,当该通路被异常激活时, β -catenin 进入细胞核内与 T 细胞因子(TCF)/淋巴样增强因子(LEF)形成功能复合物,进而激活下游基因如 c-Myc、cyclin D1 的表达,参与调控细胞增殖、迁移等一系列重要过程,从而导致星形细胞瘤的发生。程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)是一种免疫抑制受体配体,当程序性细胞死亡受体-1(PD-1)与其配体 PD-L1 结合后,抑制 T 细胞的活化,从而促进肿瘤细胞免疫逃逸。 β -catenin 失活能降低 PD-L1 的表达, β -catenin 的激活可能促进星形细胞瘤的免疫逃逸。本文就 β -catenin 和 PD-L1 在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用及相关性进行概述。

关键词: 星形细胞瘤, 弥漫浸润型; β -连环蛋白; 程序性细胞死亡配体 1; 程序性细胞死亡受体 1

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0139-05

The role and correlation of β -catenin and PD-L1 in the occurrence and development of diffuse infiltrating astrocytoma

QIANG Hong*, SHI Liu, GAO Qin

* Department of Pathology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China

Corresponding author: GAO Qin, E-mail: gaoqing_8@126.com

Abstract: Astrocytoma is a primary tumor that occurs in neuroectodermal tissue. It grows rapidly and develops in a malignant and invasive manner, and has multiple signal pathways regulation. The typical Wnt/ β -catenin signal pathway is involved in the development of astrocytoma. When this pathway is abnormally activated, β -catenin enters the nucleus and forms a functional complex with T cell factor (TCF)/lymphoid enhancer factor (LEF), thereby activating the expression of downstream genes such as c-Myc and cyclin D1, participating in a series of important processes such as cell proliferation and migration, thus leading to the occurrence of astrocytoma. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is an immunosuppressive receptor ligand. When programmed death (PD-1) binds to its ligand PD-L1, it inhibits the activation of T cells, thereby promoting tumor cell immune escape. The inactivation of β -catenin can reduce the expression of PD-L1, while the activation of β -catenin can promote the immune escape of astrocytoma. This article summarizes the role and correlation of β -catenin and PD-L1 in the occurrence and development of diffuse infiltrating astrocytoma.

Keywords: Astrocytoma, diffuse infiltrating; β -catenin; Programmed death-ligand 1; Programmed death 1

Fund program: Science and Technology Fund of Guizhou Health Commission (gzwj2020-1-80)

星形细胞瘤是一类来源于星形胶质细胞的异质性肿瘤,是中枢神经系统肿瘤中发病率最高的原发性肿瘤^[1]。WHO 依据组织病理学特征将弥漫浸润型星形细胞瘤分为 II ~ IV 级^[2]。随着级别的增高,星形细胞瘤的增殖速度加快,侵袭性逐渐增强,患者的生活质量和生存期也随之降低。对于大多数患者来说,完全的神经外科切除是较难实现的,残留的肿瘤

在不同的时间复发和恶性进展。除毛细胞型星形细胞瘤 (WHO I 级)外,弥漫型星形细胞瘤 (WHO II 级)和间变型星形细胞瘤 (WHO III 级)最终有可能会进展到 WHO IV 级,即胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM)。GBM 患者的预后很大程度上依赖于有效的治疗手段。由于肿瘤细胞浸润性生长,大部分 GBM 患者,尤其是年龄较大者,手术很难切除干净,对放疗

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.029

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目 (gzwj2020-1-180)

通信作者: 高勤, E-mail: gaoqing_8@126.com

出版日期: 2023-01-20

疗不敏感,治疗效果差,患者一般在1年内死亡^[3]。星形细胞瘤的发生发展本质上是原癌基因激活及抑癌基因失活及其下游靶基因的差异表达引起机体调控细胞增殖能力的减弱或恶变,是一种多基因异常、多步骤演变和多阶段进行的疾病,例如 β -catenin异常活化和程序性细胞死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)蛋白表达异常。 β -catenin是一种参与细胞黏附和信号传递的蛋白^[4]。Wnt信号通路中 β -catenin的活化参与了星形细胞瘤细胞的增殖、侵袭及凋亡等各种生物学行为^[5]。PD-L1作为免疫抑制因子,已经证实多种肿瘤中广泛表达,它通过抑制T细胞功能,促进免疫逃逸^[6]。研究显示典型Wnt信号通路能诱导 β -catenin/T细胞因子/淋巴样增强因子(T cell factor, TCF/lymphoid enhancer factor, LEF)复合物与CD274基因启动子区结合从而诱导PD-L1表达,降低CD8⁺T细胞的活化和肿瘤细胞浸润,促进肿瘤生长,表明 β -catenin激活能促进肿瘤细胞免疫逃逸和生长^[7]。

1 β -catenin的生理功能及其在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用

1.1 β -catenin的生理功能 β -catenin由CTNNB1基因编码,其位于染色体3p21-p22上,共包含16个外显子,共336个核苷酸,分子量为92 000~95 000。 β -catenin的蛋白核心区域包含13个由42个高度保守的氨基酸残基组成Arm重复序列,进而形成一螺旋结构^[8-9]。 β -catenin是一种胞内糖蛋白,具有双重功能^[10]。一是作为附着连接的组成部分与钙黏蛋白结合形成复合体参与细胞间连接;二是作为信号分子参与Wnt信号途径的重要环节,在胚胎发育和肿瘤发生中起重要作用^[11]。有研究表明Wnt/ β -catenin信号转导通路在生物进化中极为保守,从低等生物果蝇至高等哺乳动物,其成员都具有高度的同源性,调节转录辅助因子 β -catenin的稳定性并依赖 β -catenin基因的表达^[9]。 β -catenin作为细胞黏附过程和信号转导过程中的关键因子,与人体多种肿瘤细胞的分化、转移及预后有关。当Wnt/ β -catenin信号转导通路异常,就会导致肿瘤的发生。因此,对Wnt/ β -catenin信号转导通路的研究不仅有助于理解肿瘤的发生机制,而且可以为疾病的治疗提供一系列新的靶点。

有研究表明,由Arm重复序列构成的超螺旋结构域可与上皮钙黏蛋白(E-cadherin)、轴抑制蛋白(axis inhibitor, Axin)、散乱蛋白(Dishevelled, Dvl)、腺瘤性结肠息肉易感基因蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)以及转录因子TCF等结合,进而激活下游相关的信号通路,发挥 β -catenin的生物学效应^[12];同时, β -catenin蛋白肽链的氨基和羧基末端包含有特定的转录激活域,可与糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)结合,介导蛋白的降解^[13]。因此Wnt信号通路中 β -catenin靶基因的异常激活,与人类多种肿瘤的发生发展密切相关^[4]。

1.2 β -catenin在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用

β -catenin是Wnt信号通路调控的核心成分之一,它的表达量或活性的改变将直接影响Wnt信号通路的功能,从而参与

星形细胞瘤的增殖、迁移、侵袭、凋亡和血管生成,它的异常表达与肿瘤恶性程度密切相关,从而促进了星形细胞瘤的生长^[14]。Wnt信号缺失时,通路中的 β -catenin被胞质中GSK3 β 、Axin和APC形成的破坏复合物结合发生磷酸化,并在 β -转导重复相容蛋白(β -transducin repeat-containing protein, β -TrCP)作用下被泛素化后促使 β -catenin在蛋白酶体中降解^[15];当Wnt信号存在时,Wnt与细胞膜上卷曲蛋白受体(Frizzled, FZD)和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)特异性结合,激活胞内含有PDZ结构域的Dvl和Axin,进而促使 β -catenin破坏复合物解体失活,从而使 β -catenin磷酸化及泛素化减少^[16],使得 β -catenin降解减少、细胞质中游离的非磷酸化 β -catenin增多,随后进入细胞核中形成 β -catenin/TCF/LEF复合物,参与CD274基因启动子区结合启动转录过程,从而诱导PD-L1表达,降低CD8⁺T细胞的活化和肿瘤细胞浸润,促进肿瘤生长。另外,Wnt/ β -catenin通路的激活也可调节下游相关靶基因如c-Myc、cyclin D的表达,使细胞从静止期进入增殖期,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[17]。

Dvl蛋白是 β -catenin的上游关键介质,在Wnt结合FZD时被激活。研究发现Dvl通过抑制GSK3 β 的活性和将Axin重新定位于质膜来激活 β -catenin。同时,激活的Dvl-3将信号传导至 β -catenin,促进Wnt与FZD和LRP5/6的结合^[18]。目前的研究表明,Dvl-3基因在星形细胞瘤中的表达增强,并与星形细胞瘤恶性程度呈正相关^[19]。表明了Wnt/ β -catenin/TCF/LEF信号激活与弥漫浸润型星形细胞瘤的发展和恶性进展有关^[20]。此外,为了探讨 β -catenin在星形细胞瘤细胞增殖中的作用,有学者通过siRNA转染研究 β -catenin在人U251胶质瘤细胞中的作用,结果显示, β -catenin在高级别星形细胞瘤中的表达水平高于低级别星形细胞瘤和非肿瘤性脑组织。另外,siRNA介导的 β -catenin下调导致细胞凋亡、生长抑制和G0/G1细胞周期阻滞,并降低U251细胞中cyclin D1、c-Myc和c-jun的表达水平,提示 β -catenin对肿瘤细胞有增殖作用^[17]。

叉头盒蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)是Wnt/ β -catenin信号转导的关键介导因子,其作用机制是与 β -catenin结合,增强 β -catenin核定位和转录活性。一些研究表明, β -catenin通过直接与核孔复合物相互作用进而从细胞质到细胞核发挥作用。另外EGFR/RAS信号通路也可促进 β -catenin核积聚。因此 β -catenin激活能维持胶质瘤起始细胞(gliomaInitiating cells, GIC)的自我更新并促进星形细胞瘤的恶性进展^[21]。诱导血管的生成能力是恶性肿瘤能生长、浸润和转移的前提之一,有研究证明Wnt/ β -catenin信号转导具有转录调控血管内皮生长因子(VEGF)的作用,该基因启动子有7个TCF结合位点。此外,APC中存在的缺陷会导致Wnt/ β -catenin信号的激活,从而导致VEGF的过度表达。同时 β -catenin/TCF复合物也参与白细胞介素-8和基质金属蛋白酶的转录调控,诱导血管生成^[22]。

2 PD-L1的生理功能及其在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用

2.1 PD-L1的生理功能 PD-L1是具有负性免疫调节作用的

B7 家族成员,由 CD274 基因编码,又称 B7 同源物 1 (B7-H1) 或分化簇 274 (CD274),是一种 I 型跨膜复合物蛋白^[23-24]。它拥有位于胞膜外的 Igv 样和 Igc 样结构域,一段穿膜结构域以及具有信号转导功能的胞内结构域^[25]。从生理学上讲,PD-L1 表达是为了保护组织免受过度炎症反应,但恶性肿瘤表达 PD-L1 是为了逃避宿主免疫监视^[26-27]。研究表明 PD-L1 活性依赖于与 PD-1 受体结合,具有多种生理功能,例如维持 T 细胞的稳态、慢性炎症的维持、移植排斥及肿瘤细胞的免疫逃逸。它作为重要的免疫检查点可以抑制 T 细胞的活化,从而帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的识别杀伤^[28]。PD-L1 主要在各种实体恶性肿瘤的肿瘤细胞和抗原呈递细胞 (APCs) 上表达,如黑色素瘤、淋巴瘤、胶质瘤、肺癌、卵巢癌及前列腺癌^[29-30];也可以在肿瘤微环境中其他类型的细胞,如巨噬细胞、树突状细胞 (DCs)、活化的 T 细胞以及癌症相关的成纤维细胞中表达^[31]。这些成分组成了一个免疫抑制的微环境,促进肿瘤的生长^[19]。

2.2 PD-L1 在弥漫浸润型星形细胞瘤发生发展中的作用

最早人们认为大脑由于血脑屏障限制了免疫细胞进入脑实质,现在认为脑是一个免疫活性器官,含有多种免疫细胞类型,包括小胶质细胞、DCs、巨噬细胞和 T 细胞。小胶质细胞具有吞噬和抗原呈递功能,并能募集其他免疫细胞。肿瘤内巨噬细胞和 DCs 主要充当 APCs。GBM 的恶性生长和侵袭性通常会导致血脑屏障的破坏,从而促进各种免疫细胞迁移和募集到肿瘤中^[32]。相关研究表明 PD-L1 在星形细胞瘤的表达与 WHO 分级密切相关,可作为星形细胞瘤的生物标志物^[6,28]。研究表明,星形胶质瘤细胞是 PD-1 配体的主要表达体,它通过激活 toll 样受体 (TLR)、表皮生长因子受体 (EGFR)、干扰素 α 受体、干扰素 γ 受体等多种受体诱导 PD-L1 分泌。当 PD-1 与其配体 PD-L1 结合后,抑制 T 细胞受体的信号传递,下调一些抗凋亡分子和促炎因子的表达,从而促进肿瘤免疫逃逸^[6,33-34]。另外,PD-L1 与其配体的结合可影响细胞周期,通过上调 P15 基因的表达水平和抑制 S 期激酶相关蛋白基因的转录从而阻止细胞周期通过 G1 期^[28]。同时,PD-L1 配体与 PD-1 受体的结合可激活含有 Src 同源结构域 2 的蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP-2),使 Zap 70 去磷酸化,从而抑制 T 细胞增殖,下调淋巴细胞的细胞毒活性^[35];也可促进 PD-1/抗原特异性 T 细胞受体 (TCR) 抑制性微团簇的形成,该微团簇募集 SHP1/2 分子并使 TCR 信号通路的多个成员去磷酸化,从而通过诱导凋亡、减少增殖和抑制细胞因子分泌而导致 T 细胞活化的关闭,最终促进肿瘤免疫逃逸^[36]。因此,PD-1 与 PD-L1 相互作用产生免疫调节轴,促进弥漫浸润型星形细胞瘤的侵袭。

此外,星形细胞瘤的血管生成是维持肿瘤细胞生长和转移所需的动态过程,VEGF 不仅可以促进血管生成和增加血管通透性,还可以促进免疫抑制肿瘤微环境的形成。有报道称 VEGF 可抑制 DCs 成熟,上调肿瘤 DCs 的 PD-L1 表达,从而促进肿瘤细胞的增殖^[28]。另外,PD-L1 可上调趋化因子配体 2 (CCL2) 的表达,促进单核巨噬细胞招募、分化功能,进一步

营造免疫抑制微环境^[7]。同时也可通过 CCL2 介导血管生成,促进肿瘤进展^[5]。调节 PD-L1 表达的研究相对较多,很多学者发现 PD-L1 可通过 PI3K/PTEN/AKT、ERK、JAK/STAT3、缺氧诱导因子 (HIF-1)、NF- κ B 等其他细胞内信号通路上调^[23,37]。它们既调节肿瘤的生长,又调节免疫逃逸,这表明抑制 PI3K/AKT 通路可抑制 PD-L1 的表达^[23]。

因此,阻断 PD-L1/PD-1 相互作用可显著增强抗肿瘤免疫应答,是癌症治疗中的重大突破。针对 PD-1/PD-L1 在星形细胞瘤中的临床试验正在进行中,根据相关研究报道,星形细胞瘤的恶性程度与 PD-L1 表达水平呈正相关^[38]。在 GBM 中,PD-L1 高表达与患者总体存活率低以及全身炎症状态和免疫抑制相关^[39]。PD-L1 不仅是免疫治疗的预后生物标志物,也是 GBM 的潜在治疗靶点^[36]。

3 β -catenin 和 PD-L1 在弥漫浸润型星形细胞瘤中的相关性

β -catenin 和 PD-L1 在星形细胞瘤发生发展中都起着一定的作用,但确切机制尚不完全清楚。有研究发现 Wnt 信号存在时能诱导 β -catenin 激活,导致 β -catenin/TCF/LEF 复合物与 CD274 基因的启动子区结合,从而诱导 PD-L1 表达,导致星形细胞瘤的发生。使 β -catenin 磷酸化或使用抗 PD-1 抗体可降低 PD-L1 表达,并伴有 CD8⁺T 细胞浸润到肿瘤组织,同时增加了颗粒酶 B 的表达,可进一步增强肿瘤细胞的免疫功能^[7]。这是一种新的由 β -catenin 调控的免疫逃逸机制,揭示了 β -catenin 激活可促进肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤细胞生长,并进一步提示 Wnt/ β -catenin 通路的阻断或缺失可增强星形细胞瘤患者的免疫治疗。

综上所述, β -catenin 和 PD-L1 在星形细胞瘤中发挥着致癌作用,多种信号途径调控 β -catenin 的激活可诱导 PD-L1 转录表达,从而逃避机体免疫监测,充分说明免疫疗法可以成为治疗星形细胞瘤的有力方法^[40]。在此情况下,随着肿瘤免疫治疗技术的进步与发展,给弥漫浸润型星形细胞瘤的治疗也带来了新希望,其中针对 PD-1 和 PD-L1 介导的免疫检查点的治疗已被批准用于星形细胞瘤的临床治疗,为往后研究星形细胞瘤患者的靶向治疗及针对 PD-1/PD-L1 阻断治疗提供了基础。然而,只有一部分患者对这种免疫疗法有反应。因此,为了增强抗肿瘤的免疫反应,还需要更好地了解这些肿瘤是如何逃避免疫监测的。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Curless BP, Uko NE, Matesic DF. Modulator of the PI3K/Akt oncogenic pathway affects mTOR complex 2 in human adenocarcinoma cells[J]. Invest New Drugs, 2019, 37(5): 902-911.
- [2] Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, et al. Glioma subclassifications and their clinical significance [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(2): 284-297.
- [3] July J, Patricia D, Gunawan PY, et al. Clinicopathological associations and prognostic values of IDH1 gene mutation, MGMT gene promoter methylation, and PD-L1 expressions in high-grade glioma

- treated with standard treatment[J]. *Pan Afr Med J*, 2020, 36: 309.
- [4] Aktary Z, Bertrand JU, Larue L. The WNT-less wonder: WNT-independent β -catenin signaling [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(5): 524–540.
- [5] Yi M, Niu MK, Xu LP, et al. Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 10.
- [6] Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma[J]. *Neuro-oncology*, 2016, 18(2): 195–205.
- [7] Du LY, Lee JH, Jiang HF, et al. β -Catenin induces transcriptional expression of PD-L1 to promote glioblastoma immune evasion[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20191115.
- [8] Ueno K, Hirata H, Hinoda Y, et al. Frizzled homolog proteins, microRNAs and Wnt signaling in cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8): 1731–1740.
- [9] García de Herreros A, Duñach M. Intracellular signals activated by canonical Wnt ligands independent of GSK₃ inhibition and β -catenin stabilization[J]. *Cells*, 2019, 8(10): E1148.
- [10] Hua Y, Yang YL, Li Q, et al. Oligomerization of Frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/ β -catenin pathway [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(51): 19710–19724.
- [11] Wen XL, Wu YL, Awadasseid A, et al. New advances in canonical Wnt/ β -catenin signaling in cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6987–6998.
- [12] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985–999.
- [13] Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin[J]. *EMBO J*, 2012, 31(12): 2714–2736.
- [14] He L, Zhou H, Zeng ZQ, et al. Wnt/ β -catenin signaling cascade: a promising target for glioma therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2217–2228.
- [15] Zhang KL, Zhang JX, Han L, et al. Wnt/ β -catenin signaling in glioma[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(4): 740–749.
- [16] Yu FY, Yu CH, Li FF, et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307.
- [17] Liu XR, Wang L, Zhao SF, et al. β -Catenin overexpression in malignant glioma and its role in proliferation and apoptosis in glioblastoma cells[J]. *Med Oncol*, 2011, 28(2): 608–614.
- [18] Ma WZ, Chen MR, Kang H, et al. Single-molecule dynamics of dishevelled at the plasma membrane and Wnt pathway activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(28): 16690–16701.
- [19] Kafka A, Bačić M, Tomas D, et al. Different behaviour of DVL1, DVL2, DVL3 in astrocytoma malignancy grades and their association to TCF₁ and LEF₁ upregulation[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 641–655.
- [20] Sareddy GR, Panigrahi M, Challa S, et al. Activation of Wnt/ β -catenin/Tcf signaling pathway in human astrocytomas [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(5): 307–317.
- [21] Zhang N, Wei P, Gong AH, et al. FoxM1 promotes β -catenin nuclear localization and controls Wnt target-gene expression and glioma tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4): 427–442.
- [22] Latour M, Her NG, Kesari S, et al. WNT signaling as a therapeutic target for glioblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8428.
- [23] Chen J, Jiang CC, Jin L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 409–416.
- [24] Zak KM, Kitel R, Przetocka S, et al. Structure of the complex of human programmed death 1, PD-1, and its ligand PD-L1 [J]. *Structure*, 2015, 23(12): 2341–2348.
- [25] Litak J, Mazurek M, Grochowski C, et al. PD-L1/PD-1 axis in glioblastoma multiforme[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5347.
- [26] He JB, Hu Y, Hu MM, et al. Development of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune microenvironment and treatment for non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13110.
- [27] Azuma T, Yao S, Zhu GF, et al. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3635–3643.
- [28] Xue S, Hu M, Iyer V, et al. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: a potential new treatment strategy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 81.
- [29] Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.
- [30] Yu WD, Hua YJ, Qiu HJ, et al. PD-L1 promotes tumor growth and progression by activating WIP and β -catenin signaling pathways and predicts poor prognosis in lung cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 506.
- [31] van Loosdregt J, Fleskens V, Tiemessen MM, et al. Canonical Wnt signaling negatively modulates regulatory T cell function[J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 298–310.
- [32] Lee KS, Lee K, Yun SM, et al. Prognostic relevance of programmed cell death ligand 1 expression in glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(3): 453–461.
- [33] Chen RQ, Liu F, Qiu XY, et al. The prognostic and therapeutic value of PD-L1 in glioma[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1503.
- [34] Qian JW, Wang C, Wang B, et al. The IFN- γ /PD-L1 axis between T cells and tumor microenvironment: hints for glioma anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 290.
- [35] Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6): 1201–1217.
- [36] Wang X, Teng FF, Kong L, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5023–5039.
- [37] Zhang XH, Zeng YY, Qu QX, et al. PD-L1 induced by IFN- γ from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/AKT signaling pathways promoted progression of lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6): 1026–1033.

- alternative splicing[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 486.
- [37] Massagué J, Ganesh K. Metastasis-initiating cells and ecosystems [J]. Cancer Discov, 2021, 11(4): 971-994.
- [38] Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(3): 162-180.
- [39] Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell(CSC) resistance drivers[J]. Life Sci, 2019, 234: 116781.
- [40] Friedl P, Wolf K. Tumour-cell invasion and migration; diversity and escape mechanisms[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 362-374.
- [41] Bronsert P, Enderle-Ammour K, Bader M, et al. Cancer cell invasion and EMT marker expression: a three-dimensional study of the human cancer-host interface [J]. J Pathol, 2014, 234(3): 410-422.
- [42] Zhang J, Goliwas KF, Wang WJ, et al. Energetic regulation of coordinated leader-follower dynamics during collective invasion of breast cancer cells[J]. PNAS, 2019, 116(16): 7867-7872.
- [43] Konen J, Summerbell E, Dwivedi B, et al. Image-guided genomics of phenotypically heterogeneous populations reveals vascular signalling during symbiotic collective cancer invasion[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15078.
- [44] Li CF, Chen JY, Ho YH, et al. Snail-induced claudin-11 prompts collective migration for tumour progression[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(2): 251-262.
- [45] Aceto N, Toner M, Maheswaran S, et al. En route to metastasis; circulating tumor cell clusters and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Trends Cancer, 2015, 1(1): 44-52.
- [46] Quan QH, Wang XD, Lu CY, et al. Cancer stem-like cells with hybrid epithelial/mesenchymal phenotype leading the collective invasion[J]. Cancer Sci, 2020, 111(2): 467-476.
- [47] Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 84.
- [48] Saxena K, Jolly MK, Balamurugan K. Hypoxia, partial EMT and collective migration; emerging culprits in metastasis[J]. Transl Oncol, 2020, 13(11): 100845.
- [49] Singh M, Venkata Krishnan H, Ranganathan S, et al. Controlled three-dimensional tumor microenvironments recapitulate phenotypic features and differential drug response in early vs advanced stage breast cancer[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4(2): 421-431.
- [50] Li Y, Fu L, Li JB, et al. Increased expression of EIF5A2, via hypoxia or gene amplification, contributes to metastasis and angiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2014, 146(7): 1701-1713.
- [51] Jia DY, Park JH, Jung KH, et al. Elucidating the metabolic plasticity of cancer: mitochondrial reprogramming and hybrid metabolic states[J]. Cells, 2018, 7(3): 21.
- [52] Thomson TM, Balcells C, Cascante M. Metabolic plasticity and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 967.
- [53] Aiello NM, Kang YB. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1016-1026.
- [54] Chaturvedi V, Fournier-Level A, Cooper HM, et al. Loss of Neogenin1 in human colorectal carcinoma cells causes a partial EMT and wound-healing response[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4110.
- [55] Yoshida GJ, Azuma A, Miura Y, et al. Activated fibroblast program orchestrates tumor initiation and progression; molecular mechanisms and the associated therapeutic strategies[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2256.
- [56] Matsumura Y, Ito Y, Mezawa Y, et al. Stromal fibroblasts induce metastatic tumor cell clusters via epithelial-mesenchymal plasticity [J]. Life Sci Alliance, 2019, 2(4): e201900425.
- [57] Seo BR, Bhardwaj P, Choi S, et al. Obesity-dependent changes in interstitial ECM mechanics promote breast tumorigenesis [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(301): 301ra130.
- [58] Dallavalasa S, Beeraka NM, Basavaraju CG, et al. The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis-current status [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(39): 8203-8236.
- 收稿日期:2022-06-07 修回日期:2022-06-21 编辑:王宇

(上接第142页)

- [38] Hao CC, Chen G, Zhao HS, et al. PD-L1 expression in glioblastoma, the clinical and prognostic significance; a systematic literature review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1015.
- [39] Noronha C, Ribeiro AS, Taipa R, et al. PD-L1 tumor expression is associated with poor prognosis and systemic immunosuppression in glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2022, 156(3): 453-464.
- [40] 石柳,李木子,高勤.异柠檬酸脱氢酶及信号传导和转录活化因子1在星形细胞肿瘤发生发展中的作用[J].中国临床研究, 2021, 34(11): 1553-1555, 1560.
- Shi L, Li MZ, Gao Q. The role of isocitrate dehydrogenase and signal transducer and activator of transcription 1 in the occurrence and development of astrocytoma [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(11): 1553-1555, 1560.
- 收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-05-06 编辑:王国品