

CD13、CD28、ARG-1的生物学特性与消化道恶性肿瘤之间的关系研究进展

王衍鑫¹, 周喜汉^{2*}, 林心艳¹

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色

收稿日期: 2025年9月21日; 录用日期: 2025年10月14日; 发布日期: 2025年10月20日

摘 要

消化系统恶性肿瘤(含食管癌、胃癌、肝癌等)发病率与死亡率一直居高不下, 2022年结直肠癌、胃癌、肝癌三者发病率占全球恶性肿瘤18.8%、死亡率占23.9%, 当前, 在消化道恶性肿瘤的免疫相关机制研究中, CD13、CD28、ARG-1三大分子已成为领域内的核心研究热点, 本文系统综述三者的分子结构、表达分布、生理功能及病理关联, 重点分析三者 in 胃癌、肝癌、结直肠癌等消化道肿瘤中的表达特征、作用机制及临床意义, 旨在为消化系统恶性肿瘤的早期诊断、预后评估及靶向治疗提供理论依据与研究方向。

关键词

CD13, CD28, ARG-1, 消化道恶性肿瘤, 免疫表达, 生物学特性

Research Progress on the Relationship between the Biological Characteristics of CD13, CD28, and ARG-1 and Digestive Tract Malignant Tumors

Yanxin Wang¹, Xihan Zhou^{2*}, Xinyan Lin¹

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: September 21, 2025; accepted: October 14, 2025; published: October 20, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王衍鑫, 周喜汉, 林心艳. CD13、CD28、ARG-1 的生物学特性与消化道恶性肿瘤之间的关系研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1847-1856. DOI: 10.12677/acm.2025.15102954

Abstract

The incidence and mortality rates of malignant tumors of the digestive system (including esophageal cancer, gastric cancer, liver cancer, etc.) have remained consistently high. In 2022, the incidence of colorectal cancer, gastric cancer, and liver cancer accounted for 18.8% of global malignant tumors, while their mortality accounted for 23.9%. Currently, in research on the immune-related mechanisms of digestive tract malignant tumors, three key molecules—CD13, CD28, and ARG-1—have become core research hotspots in the field. This article systematically reviews the molecular structure, expression distribution, physiological functions, and pathological associations of these three molecules, with a focus on analyzing their expression characteristics, mechanisms of action, and clinical significance in digestive tract tumors such as gastric cancer, liver cancer, and colorectal cancer. The aim is to provide a theoretical basis and research directions for the early diagnosis, prognostic evaluation, and targeted therapy of malignant tumors of the digestive system.

Keywords

CD13, CD28, ARG-1, Digestive Tract Malignant Tumors, Immune Expression, Iological Characteristics

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着环境因素变化及人类饮食结构调整,癌症发病率逐年上升,已成为威胁居民健康的重大疾病。其中,消化系统恶性肿瘤(涵盖食管癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、结直肠癌等)的发病率与死亡率均位居恶性肿瘤前列。2022 年全球恶性肿瘤发病数据显示,结直肠癌、胃癌、肝癌的发病率均位列前六位,三者合计占比 18.8%;死亡率均位列前五位,合计占比 23.9%,在六种主要消化系统癌症中,大肠癌的发病率和死亡率负担最重,在欧洲、北美洲、拉丁美洲和大洋洲,其是消化系统肿瘤中死亡率最高的主要原因,这与这些地区发达国家的生活方式(如久坐不动)和饮食习惯(如高脂饮食、过度摄入红肉)及吸烟、饮酒等因素密切相关[1]。而在亚洲和非洲,肝癌死亡率最高,肝炎病毒感染及黄曲霉素暴露是低至中等发展水平地区肝癌的主要危险因素[2][3]。1988~2012 年数据显示,胃癌、食管癌、肝癌等消化系统癌症发病率呈下降趋势,这主要得益于高风险因素预防措施的有效实施及癌症筛查项目的成功开展[4]。然而,全球消化系统癌症的整体负担仍存,需进一步加强一级预防、筛查、早期发现与治疗,以降低其发病率和死亡率,减轻对公共卫生的影响。

2. CD13 的生物学特性及其与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

2.1. CD13 的生物学特性

2.1.1. 分子结构

CD13 (Cluster of Differentiation 13 or Aminopeptidase N), 又称白细胞表面分化抗原 CD13, 同时也是膜丙氨酰氨基肽酶(APN/CD13/ANPEP)。它是一种 II 型依赖锌离子的膜结合外肽酶,在结构上主要以两种形式存在:一是位于细胞膜上的 II 型膜内在蛋白(160-kDa),二是被认为是成熟膜结合形式细胞内前体的细胞质同种型(110~130 kDa) [5]。其能优先水解蛋白质和肽的 N-末端酰胺键,对中性氨基酸的作用尤

其明显[6]。

2.1.2. 表达分布

CD13 广泛表达于多种细胞和组织, 涵盖肾脏、小肠、神经系统、胎盘、脑、肝脏的突触膜、乳房以及支气管腺分泌上皮等[7]。它在骨髓单核细胞谱系的细胞中尤为强烈, 包括单核细胞、前体细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞, 因此可作为淋巴瘤、白血病诊断中的常规生物标志物[8]。

2.1.3. 生理功能

CD13 因其广泛的表达范围和底物特异性, 被誉为多功能酶, 参与多种生理和病理过程。它的功能与其表达位置密切相关, 生理功能包括肽调节、代谢(如肠道中促进肽降解和氨基酸清除以助氨基酸重吸收, 肾脏中参与谷胱甘肽代谢)、抗原呈递(参与 MHC II 类分子上抗原肽的细胞外修剪, 降解 DC 上合成 I 类肽以降低抗原活性)、细胞分化、免疫调节、造血功能、炎症反应、血压调节、胆固醇代谢, 以及在大脑中与 CD10 合作参与神经肽(脑啡肽、血管紧张素 III)代谢, 影响血管加压素释放等[9] [10]。

2.1.4. 病理关联及作为预后标志物和治疗靶点的潜力

CD13 不仅在正常的生理表达和功能上发挥作用, 其过度表达、失调和改变也与癌症及其他多种人类疾病紧密相关。自 1958 年 N. Engl 等首次提出氨基肽酶活性与肿瘤进展之间的联系以来, 近年来的研究文献不断报道 CD13 在肿瘤诊断及鉴别诊断中的广泛应用[11], 尤其在胃癌[12]、胰腺癌[13]和肝癌[14]等消化道恶性肿瘤中, CD13 的表达水平及活性变化与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等进展过程密切相关。因其在多种恶性肿瘤中呈现异常高表达, 且与肿瘤进展、耐药及不良预后密切相关, 使其成为极具潜力的预后标志物和治疗靶点, 基于 CD13 在肿瘤中的特异性高表达及功能必要性, 目前已开发多种靶向策略, 涵盖小分子抑制剂[15]、单克隆抗体(mAb) [16]、抗体药物偶联物(ADC) [17]等, 部分已进入临床前或早期临床试验。

2.2. 与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

2.2.1. 胃癌

Nohara 等通过研究观察到, CD13 在硬化性胃癌细胞上高表达, 在高分化管状腺癌细胞、低分化腺癌细胞、印戒细胞癌上不表达, 且引发致命癌性腹膜炎和血性腹水的胃癌患者 CD13 表达水平极高[12]。张朝阳等对 117 例胃癌根治术患者标本进行免疫组化检测, 数据显示胃癌组织中 CD13 表达水平显著高于癌旁组织, 且与肿瘤病理分级、区域淋巴结转移、脉管浸润、浸润程度等进展指标相关, CD13 高表达患者术后 5 年生存率显著低于低表达组[18]。汤小龙等对 100 例胃癌患者(分淋巴结转移组与非转移组)的研究亦证实, 胃癌组织 CD13 表达高于正常胃组织, 且有淋巴结转移者表达水平更高[19]。LIU 等进一步研究发现, 靶向抑制 CD13 可影响胃癌细胞迁移和侵袭能力, 从而抑制胃癌转移[20]。综上, CD13 在胃癌发展中起重要作用, 可为胃癌进展判断、预后评估及分子治疗靶点选择提供参考。

2.2.2. 结直肠癌

Ye 等对 49 例早发性结直肠癌(EoCRC, 年龄 < 50 岁)和 50 例迟发性结直肠癌(LoCRC, 年龄 > 70 岁)患者标本进行 RNA 测序, 结果显示, 相较于正常组织, EoCRC 和 LoCRC 肿瘤组织 CD13 表达均显著升高, 但 EoCRC 早期时 CD13 表达水平显著低于邻近正常组织[21]。Hashida 等对 47 例淋巴结阳性结肠癌患者的研究中, APN/CD13 表达阴性患者的生存率显著高于阳性患者, 据此可认为 APN/CD13 阳性表达可能成为结肠癌淋巴结阳性患者预后不良的指标[22]。然而, Saxena 等的研究证明, 结肠癌患者血清 APN 水平较低, 且 APN 通过抑制结肠上皮杯状细胞分化, 减少慢性炎症诱发结肠癌的可能[23]; Lukanova

等也发现血清 CD13 水平与结直肠癌无关联[24]。目前研究结果存在差异,推测与研究对象的性别、年龄、营养状况等因素相关。

2.2.3. 肝癌

Yamanaka 等对 86 例接受根治性肝切除术的肝细胞癌(HCC)患者标本检测发现,CD13 高水平组患者复发时间更早、生存时间更短、平均肿瘤大小更大[14]。翟梦颖也研究证实,肝癌组织中 APN 表达高于癌旁组织,且与肿瘤大小、肝硬化发生、肝癌迁移侵袭能力及患者年龄呈正相关[25]。机制上,CD13 过度表达会激活 P38/Hsp27/CREB 信号通路,限制细胞毒性药物疗效(如阻断 P38 或 CREB 可使 HCC 细胞对 5-氟尿嘧啶敏感);而 CD13 抑制剂乌苯美司可通过提高细胞内活性氧水平、促进细胞凋亡,增强 5-氟尿嘧啶、顺铂和多柔比星的治疗效果[26][27]。鉴于 CD13 与肝癌发生发展、化疗耐药的密切关联,深入研究其与肝癌的关系,有望增加肝癌治疗方案并改善预后。

3. CD28 的生物学特性及其与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

3.1. CD28 的生物学特性

3.1.1. 分子结构

CD28,称为 Cluster of Differentiation 28 (a T-cell co-stimulatory molecule),是一种糖蛋白受体,由四个外显子编码,表达于细胞表面时为 44 kDa 的糖基化二硫键连接同型二聚体,共含 220 个氨基酸[28]。CD28 是共刺激分子亚家族的创始成员,亚家族的其他成员包括 ICOS,CTLA4,PD1,PD1H,TIGIT 和 BTLA。CD28 家族成员有许多共同特征,这些受体由连接到单个跨膜结构域和含有关键信号基序的细胞质结构域的配对的 V 型免疫球蛋白超家族(IgSF)结构域组成[29]。

3.1.2. 表达分布

CD28 在大约 80% 的 CD4⁺ T 细胞和 50% 的 CD8⁺ T 细胞上表达,人类 CD28 阳性 T 细胞的比例随着年龄的增长而下降[30]。虽然在其他细胞系中也发现了 CD28 的表达,包括骨小梁基质细胞、浆细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,但对这些细胞上 CD28 的功能重要性尚不明确[31]。

3.1.3. 生理功能

CD28 的功能主要体现在免疫调节方面:一是作为 T 细胞受体信号的放大器,二是传递独特信号以控制细胞内生物化学事件(如翻译后蛋白质磷酸化),并产生对 T 细胞长期扩增和分化至关重要的细胞因子、趋化因子及存活信号,现在的实验证实 CD28 和 CTLA-4 对 T 细胞刺激具有相反的作用,CD28 提供激活信号,CTLA-4 提供抑制信号,二者共同参与免疫检查[32][33]。CD28 可能调节浆细胞产生抗体或存活,但具体作用仍需进一步研究[34]。

3.1.4. 病理关联及作为预后标志物和治疗靶点的潜力

CD28 的作用具有细胞类型和环境依赖性:在促进常规 T 细胞增殖和效应功能的同时,也可促进调节性 T 细胞的抗炎功能,因此兼具促炎与抗炎作用[35]。CD28 的表达水平、功能状态或相关通路活性,可直接反映 T 细胞的免疫功能状态,进而预测肿瘤、自身免疫病等疾病的预后及治疗响应。据既往研究来看,在自身发生炎症的情况下,如多发性硬化症、类风湿性关节炎及慢性肾移植排斥反应等,CD28 的表达会升高[36],同时 CD28 在肿瘤细胞中表达并参与了免疫逃逸,其被认为与胃癌[37]、骨髓瘤[31]、肝癌[38]等恶性肿瘤的进展有着密切的关联。基于 CD28 “共刺激开关”的功能,通过激活型药物增强免疫(抗肿瘤)或抑制型药物抑制免疫(治疗自身免疫病/移植排斥),是 CD28 靶向治疗的核心策略[39][40]。

3.2. 与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

3.2.1. 胃癌

Li 等对 54 例胃腺癌患者临床标本的分析表明, 远处转移患者 T 淋巴细胞上 CD28 表达水平显著低于局部晚期患者, 且随转移恶化表达进一步减少; 同时, 病情未进展患者的 CD28 水平高于病情进展患者[37]。人类的免疫功能在中老年以后是呈逐渐下降趋势, 所以相关研究亦证实, T 细胞上 CD28 表达水平与年龄呈负相关[41]。Li 等对 120 例早期胃癌患者(分内镜下粘膜切除术(EMR)组和手术根治组)的术前术后 CD28 水平展开研究, 发现两组术后 CD28 水平均显著高于术前[42]。上述研究提示, 正常免疫功能的严重抑制是胃癌发生的重要负面机制, 肿瘤根治性切除可改善免疫功能。

3.2.2. 肝癌

Maki 等对 53 例肝细胞癌(HCC)患者标本的免疫组化染色, 结果显示 HCC 患者 CD28 表达显著低于正常人, 提示其免疫功能明显受损[43]。Hsu 等对 45 例乙型肝炎病毒相关性肝癌患者的检测数据表明, 肝细胞癌浸润淋巴细胞(TIL)中 PD-1 表达高于外周血淋巴细胞(PBL), 而 CD28 表达低于 PBL, 表明 CD28 与 PD-1 表达相互影响(PD-1 高表达常伴随 CD28 低表达, 反之亦然)[38]。由于免疫刺激通路(CD28)与抑制通路(PD-1)的平衡决定病毒感染肝细胞的命运(如 TIL 过度表达 PD-1 会导致肿瘤清除效果差), 且已有研究证实 HCC 患者 PD-1 阳性表达与肿瘤大小、转移、腹水相关[44]。因此可推测 CD28 表达水平可能也与肝细胞癌临床病理特征存在关联, 但需进一步验证。

3.2.3. 结直肠癌

国内刘波等对 48 例结肠癌患者肿瘤组织及切缘组织(按淋巴结转移与否分组)的免疫组化染色显示, 淋巴结转移组肿瘤浸润淋巴组织中 CD28 表达显著低于未转移组, 提示 CD28⁺ T 细胞减少可能与结肠癌发生发展相关[45]。KUCUKHUSEYTIN 等对比 80 例结直肠癌患者与 115 名健康志愿者的血清 CD28 水平, 发现健康个体血清 CD28 水平显著高于患者[46]。MAO 等对 103 例结直肠癌患者、30 名正常人和 30 名腺瘤息肉患者的血清标本研究结果表明, 结直肠癌患者中包括 CD28 在内的共刺激性受体水平低于正常人和腺瘤息肉患者, 但尚未发现 CD28 表达与结肠癌患者病理特征的强相关性, 需长期随访以明确其与临床结局的关联[47]。总体来看, 随结直肠癌进展、扩散及转移, 细胞毒 T 细胞活性降低、抑制性 T 细胞活性升高, 机体免疫功能受抑, 进而促进肿瘤扩散转移。

4. ARG-1 的生物学特性及与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

4.1. ARG-1 的生物学特性

4.1.1. 分子结构

精氨酸酶(Arginase-1), 是一种存在于很多组织的酶, 是一种锰金属酶, 它催化 L-精氨酸向 L-鸟嘌呤和尿素的转化。它存在于细菌、酵母、植物、无脊椎动物和脊椎动物中, 被认为最初出现在细菌[48]。大多数无脊椎动物、植物、细菌和酵母只有一种形式的精氨酸酶, 定位于线粒体, 即为 ARG-2。而脊椎动物及其他以尿素形式代谢多余氮的动物, 还表达第二种细胞质异构体, 即 ARG-1。这两种胞质和线粒体精氨酸酶异构体分别命名为 ARG-1 (A1)和 ARG-2 (A2) [49]。人类 A1 由 322 个氨基酸组成, 这两种亚型都由 3 个相同的亚基组成, 在 15 Å 深的裂隙底部有一个活性位点。对酶活性至关重要的锰离子位于裂隙底部。每个亚基的整体折叠属于 α/β 家族, 由一个平行的 8 链 β 片组成, 两侧各有许多 α -螺旋[50]。这两种精氨酸酶亚型具有相似的机制, 需要锰作为辅因子, 并且代谢产物相同。

4.1.2. 表达分布

在一些脊椎动物中, A1 在肝脏、红细胞和特定免疫细胞群体中表达, 而 A2 在肾脏中高度表达, 并且还在一些其他组织中表达, 包括大脑和视网膜[51]。精氨酸酶可在多种细胞类型中表达, 且其表达可被多种药物和条件诱导, 具体取决于组织和物种。

4.1.3. 生理功能、病理关联及作为预后标志物和治疗靶点的潜力

精氨酸酶在细胞增殖和生长中起着重要作用, 同时也是炎症、伤口愈合、组织修复、神经元发育的必需物质[52]。肝脏精氨酸酶缺陷可能导致氨毒性积累, 引发尿素循环紊乱, 进而出现精神障碍、癫痫发作甚至死亡[53]。但是精氨酸酶的过度增加也可能导致血管和气道的增厚、纤维化和硬化, 心脏和肾脏的肥大和纤维化, 神经退行性疾病和肿瘤的生长等影响[54]。据既往研究表明, 由 ARG-1 产生的 L-鸟氨酸进一步代谢成多胺, 而多胺是细胞分化和增殖的必需成分并促进肿瘤生长[50], ARG-1 在宫颈癌[55]、胃癌[56]、肝癌[57]等多种恶性肿瘤中高表达及与肿瘤分期、淋巴结转移及较差的预后相关, 提示其可能作为早期预警标志物及存在相关靶向治疗的潜力。目前 ARG-1 作为靶向治疗的研究进展主要包括 ARG-1 抑制剂[58]、疫苗治疗[59]及联合治疗[60]三个方面, 深入研究其与恶性肿瘤的关系, 有望增加恶性治疗方案并改善预后。但 ARG-1 的表达水平及功能在不同肿瘤类型和患者中存在异质性, 需通过生物标志物筛选(如 ARG1 表达、精氨酸水平)优化治疗方案。

4.2. 与胃癌、肝癌、结直肠癌的关系

4.2.1. 胃癌

郑威强等对 92 例胃癌患者临床标本的免疫组化检测, 结果表明 ARG-1 表达与胃癌 TNM 分期、局部浸润、分化程度、淋巴结转移及远处转移相关, 提示 ARG-1 高表达与肿瘤侵袭性、恶性程度及转移密切相关; 同时, ARG-1 高表达是胃癌患者预后的独立危险因素, 高表达患者无瘤生存率和总生存率显著低于低表达患者[61]。李雪等也认为, 早期胃癌组织中 ARG-1 高表达与肿瘤大小、组织分化相关, 且其表达水平是肿瘤浸润深度的影响因素[62]。然而, Wu 等研究呈现不同结果, 尽管胃癌组织中 ARG-1 水平显著高于正常胃粘膜组织, 但与肿瘤大小、类型、侵袭性、细胞分级及临床阶段无关, 推测差异可能源于标本数量少或个体差异[56]。鉴于胃癌组织中精氨酸酶增加可能伴随多胺水平升高, 且肝外精氨酸酶可作为多胺生物合成途径的一部分, 其有望成为抑制胃癌发生及肿瘤生长的药物开发靶点[50] [63]。

4.2.2. 结直肠癌

Gao 等在结肠炎相关结直肠癌小鼠模型中, 观察到 ARG-1 表达显著增加[64]。MA 等对 236 例结肠癌患者病理标本开展检测, 结果显示结肠癌组织中 ARG-1 表达水平明显升高, 且与肿瘤分期、淋巴结转移及血浆白蛋白浓度 $< 35 \text{ g/L}$ 显著相关; ARG-1 过表达与患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)不良预后相关, 高表达患者 OS 和 DFS 显著缩短, 提示 ARG-1 过表达是结肠癌患者 OS 和 DFS 的独立预后因素[65]。WANG 等通过实验证实, 精氨酸酶活性参与人类结肠癌细胞迁移, ARG-1 在结肠癌患者恶性肿瘤中表达, 其激活可促进结肠癌细胞迁移、定植及转移, 抑制 ARG-1 活性可能抑制结肠癌细胞恶性改变[66]。由此可见, ARG-1 不仅是结直肠癌潜在的生物标志物, 也可能是晚期结肠癌患者的治疗靶点。

4.2.3. 肝癌

王斌生对 78 例原发性肝癌(PHC)和 45 例肝转移癌(HM)患者细针穿刺活检标本的免疫组化染色显示, ARG-1 在原发性肝癌中呈高阳性表达, 在转移性肝癌中阳性表达率极低, 提示 ARG-1 是鉴别 PHC 与 HM 的高敏感度、高特异性免疫标记物, 但因标本量较少, 结果需大样本、多中心实验进一步确证[67]。曹梦等也报道, ARG-1 在原发性肝细胞性癌中高表达, 在肝脏转移癌中仅 1 例胰腺癌转移灶局灶表达, 其余

均无阳性表达[67]; 国外 ATTA 等也发现 ARG-1 在胰腺癌中呈局灶弱阳性表达[68]。与 AFP 及 Herpar-1 相比, ARG-1 鉴别原发性肝癌与肝脏转移癌的特异度和敏感性更高, 但由于其在良性肝细胞和肝细胞性肝癌中均有表达, 仅对鉴别低分化肝细胞性肝癌与转移癌有意义[69]。

5. 展望

CD13 在多种人体的细胞和肿瘤细胞中表达, 目前已知 CD13 在多种消化系统恶性肿瘤中高表达, 参与了肿瘤的分级、区域淋巴结转移、脉管浸润、浸润程度等肿瘤进展, 而目前唯一认可的 CD13 抑制剂乌苯美司可影响 5-氟尿嘧啶、顺铂和多柔比星的治疗效果, 所以继续深入研究 CD13 有助于改善消化系统恶性肿瘤患者的预后, 增加治疗的有效方案。但是 CD13 在小肠绒毛上皮细胞、肾脏细胞、血管内皮细胞等正常人体细胞均有生理性表达, CD13 的靶向治疗可能导致胃肠道毒性及可能存在的“脱靶”损伤。但尽管存在正常细胞毒性、异质性等挑战, 但通过标准化检测、新型药物设计及联合治疗策略的优化, CD13 靶向疗法有望在未来成为肿瘤精准治疗的重要组成部分, 在难治性癌症中发挥关键作用。

CD28 主要在淋巴 T 细胞上表达, 消化系统恶性肿瘤的患者免疫力下降明显, 由此 CD28 明显低表达, CD28 在多种消化系统恶性肿瘤中与肿瘤的进展、扩散和转移相关联, 但免疫系统存在平衡, 刺激通路(CD28)的抑制, 那么抑制通路(PD-1)就会激活, 但其两者具体互相作用机制还有待进一步研究而为治疗肿瘤提供新思路。目前的激活型药物(如 CD28 激动剂、双抗)为 PD-1 耐药肿瘤提供新策略, 抑制型药物(如阿巴西普)已成为自身免疫病和移植排斥的标准治疗之一, 但是目前 CD28 激动剂可非特异性激活全身 T 细胞, 导致出现严重多器官衰竭, 未来需通过“靶向递送”(如肿瘤微环境特异性激活)和“信号精准调控”(如下游通路选择性抑制)解决相关问题。

ARG-1 主要在正常的肝细胞及多种消化系统肿瘤中高表达, 与 AFP 及 Herpar-1 相比, 其特异度及敏感性更高, 所以在 HCC 的鉴别诊断中起着重要的作用, 同时有研究认为其高表达与消化系统癌症患者的预后息息相关。ARG-1 作为预后标志物和治疗靶点具有显著潜力, 尤其在肝癌、结直肠癌等恶性肿瘤中。尽管目前的临床试验显示出一定疗效, 但仍需进一步研究以明确其作用机制、优化治疗方案并解决耐药性问题。随着精准医学和联合治疗策略的发展, ARG-1 有望成为癌症和纤维化疾病治疗的新靶点。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Okeke, E., Davwar, P.M., Roberts, L., Sartorius, K., Spearman, W., Malu, A., et al. (2020) Epidemiology of Liver Cancer in Africa: Current and Future Trends. *Seminars in Liver Disease*, **40**, 111-123. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3399566>
- [3] Singal, A.G. and El-Serag, H.B. (2015) Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 2140-2151. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.014>
- [4] Zhou, Y., Song, K., Chen, Y., Zhang, Y., Dai, M., Wu, D., et al. (2024) Burden of Six Major Types of Digestive System Cancers Globally and in China. *Chinese Medical Journal*, **137**, 1957-1964. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003225>
- [5] Look, A.T., Ashmun, R.A., Shapiro, L.H. and Peiper, S.C. (1989) Human Myeloid Plasma Membrane Glycoprotein CD13 (gp150) Is Identical to Aminopeptidase N. *Journal of Clinical Investigation*, **83**, 1299-1307. <https://doi.org/10.1172/jci114015>
- [6] Feracci, H. and Maroux, S. (1980) Rabbit Intestinal Aminopeptidase N. Purification and Molecular Properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, **599**, 448-463. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(80\)90190-x](https://doi.org/10.1016/0005-2736(80)90190-x)
- [7] Barnieh, F.M., Loadman, P.M. and Falconer, R.A. (2021) Is Tumour-Expressed Aminopeptidase N (APN/CD13) Structurally and Functionally Unique? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1876**, Article 188641. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188641>
- [8] 李丹丹. CD33 和 CD13 表达与多发性骨髓瘤患者预后的关系[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.

- [9] Mina-Osorio, P. (2008) The Moonlighting Enzyme CD13: Old and New Functions to Target. *Trends in Molecular Medicine*, **14**, 361-371. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.06.003>
- [10] Dixon, J., Kaklamanis, L., Turley, H., Hickson, I.D., Leek, R.D., Harris, A.L., et al. (1994) Expression of Aminopeptidase-N (CD 13) in Normal Tissues and Malignant Neoplasms of Epithelial and Lymphoid Origin. *Journal of Clinical Pathology*, **47**, 43-47. <https://doi.org/10.1136/jcp.47.1.43>
- [11] Rutenburg, A.M., Goldbarg, J.A. and Pineda, E.P. (1958) Leucine Aminopeptidase Activity. *New England Journal of Medicine*, **259**, 469-472. <https://doi.org/10.1056/nejm195809042591003>
- [12] Nohara, S., Kato, K., Fujiwara, D., Sakuragi, N., Yanagihara, K., Iwanuma, Y., et al. (2016) Aminopeptidase N (APN/CD13) as a Target Molecule for Scirrhous Gastric Cancer. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **40**, 494-503. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.11.003>
- [13] Pang, L., Zhang, N., Xia, Y., Wang, D., Wang, G. and Meng, X. (2016) Serum APN/CD13 as a Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker of Pancreatic Cancer. *Oncotarget*, **7**, 77854-77864. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12835>
- [14] Yamanaka, C., Wada, H., Eguchi, H., Hatano, H., Gotoh, K., Noda, T., et al. (2017) Clinical Significance of CD13 and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) Markers in Hepatocellular Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **48**, 52-60. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx157>
- [15] 马玉倩, 邢晓燕, 葛彬彬, 等. APN/CD13 抑制剂乌苯美司: 一个抗肿瘤化疗药物分子伴侣[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(11): 1497-1502.
- [16] Fiddler, C.A., Parfrey, H., Cowburn, A.S., Luo, D., Nash, G.B., Murphy, G., et al. (2016) The Aminopeptidase CD13 Induces Homotypic Aggregation in Neutrophils and Impairs Collagen Invasion. *PLOS ONE*, **11**, e0160108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160108>
- [17] Domínguez, J.M., Pérez-Chacón, G., Guillén, M.J., Muñoz-Alonso, M.J., Somovilla-Crespo, B., Cibrián, D., et al. (2020) CD13 as a New Tumor Target for Antibody-Drug Conjugates: Validation with the Conjugate Mi130110. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00865-7>
- [18] 张朝阳, 杨子, 李洪涛, 等. CD13 在胃癌中的表达与临床病理参数的关系及其对远期预后的预测价值[J]. 中华全科医学, 2023, 21(12): 2018-2021.
- [19] 汤小龙, 向正国, 陈旭峰, 等. CD13 和 FUT8 在胃癌组织中的表达及与淋巴结转移的关系[J]. 生物医学工程与临床, 2025, 29(2): 250-255.
- [20] Liu, X., Guo, Q., Jing, F., Zhou, C., Xiu, T., Shi, Y., et al. (2021) Ubenimex Suppresses the Ability of Migration and Invasion in Gastric Cancer Cells by Alleviating the Activity of the CD13/NAB1/MAPK Pathway. *Cancer Management and Research*, **13**, 4483-4495. <https://doi.org/10.2147/cmar.s300515>
- [21] Ha, Y.J., Shin, Y.J., Tak, K.H., Park, J.L., Kim, J.H., Lee, J.L., et al. (2023) Reduced Expression of Alanyl Aminopeptidase Is a Robust Biomarker of Non-Familial Adenomatous Polyposis and Non-Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome Early-Onset Colorectal Cancer. *Cancer Medicine*, **12**, 10091-10104. <https://doi.org/10.1002/cam4.5675>
- [22] Hashida, H., Takabayashi, A., Kanai, M., Adachi, M., Kondo, K., Kohno, N., et al. (2002) Aminopeptidase N Is Involved in Cell Motility and Angiogenesis: Its Clinical Significance in Human Colon Cancer. *Gastroenterology*, **122**, 376-386. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31095>
- [23] Saxena, A., Chumanevich, A., Fletcher, E., Larsen, B., Lattwein, K., Kaur, K., et al. (2012) Adiponectin Deficiency: Role in Chronic Inflammation Induced Colon Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1822**, 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.006>
- [24] Lukanova, A., Söderberg, S., Kaaks, R., Jellum, E. and Stattin, P. (2006) Serum Adiponectin Is Not Associated with Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **15**, 401-402. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0836>
- [25] 翟梦颖. 氨肽酶 N 激活 BCKDK-ERK 信号轴促进肝细胞癌转移和增殖的机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [26] Zhao, Y., Wu, H., Xing, X., Ma, Y., Ji, S., Xu, X., et al. (2020) CD13 Induces Autophagy to Promote Hepatocellular Carcinoma Cell Chemoresistance through the P38/Hsp27/CREB/ATG7 Pathway. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **374**, 512-520. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265637>
- [27] Yamashita, M., Wada, H., Eguchi, H., Ogawa, H., Yamada, D., Noda, T., et al. (2016) A CD13 Inhibitor, Ubenimex, Synergistically Enhances the Effects of Anticancer Drugs in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Oncology*, **49**, 89-98. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3496>
- [28] Slavik, J.M., Hutchcroft, J.E. and Bierer, B.E. (1999) CD28/CTLA-4 and CD80/CD86 Families. *Immunologic Research*, **19**, 1-24. <https://doi.org/10.1007/bf02786473>

- [29] Sharpe, A.H. and Freeman, G.J. (2002) The B7-CD28 Superfamily. *Nature Reviews Immunology*, **2**, 116-126. <https://doi.org/10.1038/nri727>
- [30] June, C.H., Bluestone, J.A., Nadler, L.M. and Thompson, C.B. (1994) The B7 and CD28 Receptor Families. *Immunology Today*, **15**, 321-331. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90080-9](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90080-9)
- [31] Kornbluth, J. (1995) Potential Role of CD28-B7 Interactions in the Growth of Myeloma Plasma Cells. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*, Springer Berlin Heidelberg, 43-49. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79275-5_6
- [32] Krummel, M.F. and Allison, J.P. (1995) CD28 and CTLA-4 Have Opposing Effects on the Response of T Cells to Stimulation. *The Journal of Experimental Medicine*, **182**, 459-465. <https://doi.org/10.1084/jem.182.2.459>
- [33] Walunas, T.L., Lenschow, D.J., Bakker, C.Y., Linsley, P.S., Freeman, G.J., Green, J.M., et al. (1994) CTLA-4 Can Function as a Negative Regulator of T Cell Activation. *Immunity*, **1**, 405-413. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(94\)90071-x](https://doi.org/10.1016/1074-7613(94)90071-x)
- [34] Njau, M.N. and Jacob, J. (2013) The CD28/B7 Pathway: A Novel Regulator of Plasma Cell Function. In: Katsikis, P., Schoenberger, S. and Pulendran, B., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 67-75. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6217-0_8
- [35] Frauwirth, K.A., Riley, J.L., Harris, M.H., Parry, R.V., Rathmell, J.C., Plas, D.R., et al. (2002) The CD28 Signaling Pathway Regulates Glucose Metabolism. *Immunity*, **16**, 769-777. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(02\)00323-0](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(02)00323-0)
- [36] Broux, B., Markovic-Plese, S., Stinissen, P. and Hellings, N. (2012) Pathogenic Features of CD4+CD28- T Cells in Immune Disorders. *Trends in Molecular Medicine*, **18**, 446-453. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.06.003>
- [37] Li, N., Gao, L., Ge, Y., Zhao, L., Bai, C. and Wang, Y. (2023) Prognostic and Predictive Significance of Circulating Biomarkers in Patients with Advanced Upper Gastrointestinal Cancer Undergoing Systemic Chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1195848. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1195848>
- [38] Hsu, P., Yang, T., Kao, J., Cheng, K., Lee, Y., Wang, Y., et al. (2010) Increased PD-1 and Decreased CD28 Expression in Chronic Hepatitis B Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **30**, 1379-1386. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02323.x>
- [39] Esensten, J.H., Helou, Y.A., Chopra, G., Weiss, A. and Bluestone, J.A. (2016) CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy. *Immunity*, **44**, 973-988. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.020>
- [40] Sam, J., Hofer, T., Kuettel, C., Claus, C., Thom, J., Herter, S., et al. (2024) CD19-CD28: An Affinity-Optimized CD28 Agonist for Combination with Glofitamab (CD20-TCB) as off-the-Shelf Immunotherapy. *Blood*, **143**, 2152-2165. <https://doi.org/10.1182/blood.2023023381>
- [41] Qin, L., Jing, X., Qiu, Z., Cao, W., Jiao, Y., Routy, J., et al. (2016) Aging of Immune System: Immune Signature from Peripheral Blood Lymphocyte Subsets in 1068 Healthy Adults. *Aging*, **8**, 848-859. <https://doi.org/10.18632/aging.100894>
- [42] Li, T. and Xiang, P. (2019) Therapeutic Effects of Endoscopic Mucosal Resection on the Recovery and Prognosis of Early Gastric Cancer. *Journal of B.U.ON.*, **24**, 1087-1091.
- [43] Maki, A., Matsuda, M., Asakawa, M., Kono, H., Fujii, H. and Matsumoto, Y. (2004) Decreased Expression of CD28 Coincides with the Down-Modulation of Cd3 ζ and Augmentation of Caspase-3 Activity in T Cells from Hepatocellular Carcinoma-Bearing Patients and Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **19**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03455.x>
- [44] 李素燕, 安黎云, 张会峰, 等. PD-1 在原发性肝细胞癌组织中的表达及意义[J]. 药学研究, 2024, 43(9): 913-917.
- [45] 刘晓光, 金秀国, 刘波, 等. 结肠癌患者外周血淋巴细胞 CD8 和 CD28 的表达[J]. 肿瘤学杂志, 2007(1): 68-69.
- [46] Kucukhuseyin, O., Turan, S., Yanar, K., et al. (2015) Individual and Combined Effects of CTLA4-CD28 Variants and Oxidant-Antioxidant Status on the Development of Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, **35**, 5391-5400.
- [47] Mao, Y., Wang, C., Meng, F., Kong, J., Cao, S., Jiang, Y., et al. (2018) Polymorphisms in the ICOS/CD28-ICOSL Pathway Are Related to Capecitabine-Based Chemotherapy Response in Advanced Colon Cancer Patients. *Molecular Immunology*, **96**, 78-82. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.02.017>
- [48] Dzik, J.M. (2014) Evolutionary Roots of Arginase Expression and Regulation. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 544. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00544>
- [49] Dizikes, G.J., Grody, W.W., Kern, R.M. and Cederbaum, S.D. (1986) Isolation of Human Liver Arginase cDNA and Demonstration of Nonhomology between the Two Human Arginase Genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **141**, 53-59. [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(86\)80333-3](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(86)80333-3)
- [50] Ash, D.E. (2004) Structure and Function of Arginases. *The Journal of Nutrition*, **134**, 2760S-2764S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2760s>
- [51] Caldwell, R.W., Rodriguez, P.C., Toque, H.A., Narayanan, S.P. and Caldwell, R.B. (2018) Arginase: A Multifaceted

- Enzyme Important in Health and Disease. *Physiological Reviews*, **98**, 641-665.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>
- [52] Satriano, J. (2004) Arginine Pathways and the Inflammatory Response: Interregulation of Nitric Oxide and Polyamines: Review Article. *Amino Acids*, **26**, 321-329. <https://doi.org/10.1007/s00726-004-0078-4>
- [53] Deignan, J.L., Cederbaum, S.D. and Grody, W.W. (2008) Contrasting Features of Urea Cycle Disorders in Human Patients and Knockout Mouse Models. *Molecular Genetics and Metabolism*, **93**, 7-14.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.08.123>
- [54] Yang, Z. and Ming, X. (2014) Functions of Arginase Isoforms in Macrophage Inflammatory Responses: Impact on Cardiovascular Diseases and Metabolic Disorders. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 533.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00533>
- [55] 周丽英, 王宁宁, 张瑜, 等. 宫颈癌中 IL-38 表达及与肿瘤相关巨噬细胞因子关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(22): 1809-1814.
- [56] Wu, C., Wang, S., Chang, T., Lin, E., Chang, K., Huang, M., *et al.* (1989) Content of Glucocorticoid Receptor and Arginase in Gastric Cancer and Normal Gastric Mucosal Tissues. *Cancer*, **64**, 2552-2556.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19891215\)64:12<2552::aid-cnrcr2820641224>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2552::aid-cnrcr2820641224>3.0.co;2-y)
- [57] 曹梦, 高广甫. GPC-3 和 Arg-1 在肝细胞性肝癌中的表达及其诊断价值[J]. 河南医学研究, 2022, 31(20): 3699-3703.
- [58] Cheng, P.N.M., Liu, A.M., Bessudo, A. and Mussai, F. (2021) Safety, PK/PD and Preliminary Anti-Tumor Activities of Pegylated Recombinant Human Arginase 1 (BCT-100) in Patients with Advanced Arginine Auxotrophic Tumors. *Investigational New Drugs*, **39**, 1633-1640. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01149-8>
- [59] Martinenaite, E., Lecoq, I., Aaboe-Jørgensen, M., Ahmad, S.M., Perez-Penco, M., Glöckner, H.J., *et al.* (2025) Arginase-1-Specific T Cells Target and Modulate Tumor-Associated Macrophages. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **13**, e009930. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009930>
- [60] Liu, Y., Yu, Y., Hu, C., Jiang, M., Zhao, C., Li, X., *et al.* (2025) ZEB2 Upregulation Modulates the Polarization of Tams toward the Immunosuppressive State in EGFR-TKI-Resistant NSCLC. *Cancer Drug Resistance*, **8**, Article No. 25.
<https://doi.org/10.20517/cdr.2024.206>
- [61] 郑威强, 王向阳. 胃癌患者癌组织中精氨酸酶-1 的表达及预后价值[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4): 504-508.
- [62] 李雪, 莫翠毅, 陈嘉嘉, 等. 早期胃癌肿瘤浸润深度与癌组织 PD-L1、Arg-1 表达的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 19-23.
- [63] Pegg, A.E. (1988) Polyamine Metabolism and Its Importance in Neoplastic Growth and a Target for Chemotherapy. *Cancer Research*, **48**, 759-774.
- [64] Gao, Y., Li, X., Yang, M., Zhao, Q., Liu, X., Wang, G., *et al.* (2013) Colitis-Accelerated Colorectal Cancer and Metabolic Dysregulation in a Mouse Model. *Carcinogenesis*, **34**, 1861-1869. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt135>
- [65] Ma, Z., Lian, J., Yang, M., Wuyang, J., Zhao, C., Chen, W., *et al.* (2019) Overexpression of Arginase-1 Is an Indicator of Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *Pathology-Research and Practice*, **215**, Article 152383.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.012>
- [66] Wang, X., Xiang, H., Toyoshima, Y., Shen, W., Shichi, S., Nakamoto, H., *et al.* (2023) Arginase-1 Inhibition Reduces Migration Ability and Metastatic Colonization of Colon Cancer Cells. *Cancer & Metabolism*, **11**, Article No. 1.
<https://doi.org/10.1186/s40170-022-00301-z>
- [67] 王斌生. 精氨酸酶 1 在原发性肝癌及肝转移癌鉴别中的作用[J]. 癌变·畸变·突变, 2014, 26(2): 113-116.
- [68] Atta, I.S. (2021) Efficacy of Expressions of Arg-1, Hep Par-1, and CK19 in the Diagnosis of the Primary Hepatocellular Carcinoma Subtypes and Exclusion of the Metastases. *Histol Histopathol*, **36**, 981-993.
- [69] Sang, W., Zhang, W., Cui, W., Li, X., Abulajiang, G. and Li, Q. (2015) Arginase-1 Is a More Sensitive Marker than Heppar-1 and AFP in Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma from Nonhepatocellular Carcinoma. *Tumor Biology*, **36**, 3881-3886. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-3030-6>