

CD24在肿瘤微环境中的作用及治疗研究进展



于欣静, 乔晓娟

内蒙古医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科(呼和浩特 010030)

【摘要】分化簇 24 (cluster of differentiation 24, CD24) 是一种黏蛋白样磷脂酰肌醇锚定的表面蛋白, 在大部分恶性肿瘤中高表达, 通过多种机制促进肿瘤的发生及进展, 并在肿瘤微环境中发挥重要作用, 在体内外试验中已展现出较好的抗肿瘤治疗前景。本文综述了 CD24 在肿瘤微环境中参与恶性肿瘤的生长、增殖、侵袭转移等方面的生物学行为, 阐述以 CD24 为靶点的单克隆抗体、抗体偶联药物、嵌合抗原受体免疫疗法、纳米颗粒介导的药物递送等相关治疗策略, 以期 CD24 作为靶点的治疗提供参考。

【关键词】 CD24; 肿瘤微环境; 恶性肿瘤

Research progress on the role and treatment of CD24 in the tumor microenvironment

YU Xinjing, QIAO Xiaojuan

Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China

Corresponding author: QIAO Xiaojuan, Email: xiaojuanqiao@126.com

【Abstract】 Cluster of differentiation 24 (CD24) is a surface protein anchored by mucin-like phosphatidylinositol. It is highly expressed in most malignant tumors, promotes tumor occurrence and progression through various mechanisms, and plays an important role in the tumor microenvironment. CD24 has shown promising prospects for anti-tumor therapy in both in vitro and in vivo experiments. This article reviewed the role of CD24 in the tumor microenvironment in the proliferation, invasion and metastasis of malignant tumors, and describes the related therapeutic strategies of CD24-targeting monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, chimeric antigen receptor, and nanoparticle-mediated drug delivery, to provide reference for CD24-targeted therapy.

【Keywords】 CD24; Tumor microenvironment; Malignant tumors

分化簇 24 (cluster of differentiation 24, CD24) 是一种黏蛋白样磷脂酰肌醇锚定的表面蛋白, 有研究发现 CD24 在大部分恶性肿瘤中高表达并发挥促癌作用^[1], 包括肺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌、膀胱癌、尿路上皮癌等多种恶性肿瘤,

通过重塑肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 参与肿瘤生长、侵袭和转移, 被认为是评估预后和临床疗效的潜在标志物^[2]。目前有关 CD24 的研究主要集中在各类信号通路及 TME 中相关分子对于实体瘤的促癌机制, 本文对 CD24

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202406092

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08153); 内蒙古自治区高校青年科技英才项目(NJYT22011); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY21596); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(202201295); 内蒙古医科大学科技百万工程项目[YKD2020KJBW(LH)039]; 内蒙古医科大学“致远”人才计划善学人才项目(ZY0202022)

通信作者: 乔晓娟, 博士, 主任医师, Email: xiaojuanqiao@126.com

在 TME 中的作用及其作为治疗靶点的相关研究进展进行综述, 以期对相关研究提供参考。

1 CD24的基本结构及功能

1.1 CD24的基本结构

CD24 于 1978 年首次被发现, 由于其耐热性, 又称为热稳定抗原^[3], 其含有 31 个氨基酸, 分子量在 30~70 kDa 之间, 位于 6q21 染色体上, 在加工过程中转化为具有多个 N- 或 O- 糖基化位点的较短的黏液样蛋白。在人体内, *CD24* 基因具有额外的丝氨酸和苏氨酸残基, 使该分子成为一种高度糖基化的细胞黏附蛋白, 在免疫细胞、癌细胞等多种细胞和组织中表达, 其糖基化具有多样性^[4]。CD24 不具有跨膜结构域, 是通过糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定在细胞膜内的脂质筏上, 作为介导细胞间、细胞和基质间黏附的媒介, 参与细胞的识别、活化、信号传导、细胞增殖、延伸、运动等^[5]。糖基磷脂酰肌醇锚附着蛋白 1 是一种催化 GPI 脂质锚定附着在底物蛋白上的因子, 可作为 *CD24* 正向调控因子^[6]。

1.2 CD24促进肿瘤细胞增殖、侵袭和凋亡

目前研究发现, *CD24* 与 P- 选择素、E- 选择素、 $\beta 1$ 整合素、L1 细胞黏附分子等配体结合, 表现出促进肿瘤生长的特性^[7-8]。*CD24* 与细胞内关键信号传导、蛋白质磷酸化、细胞内钙动员和转录因子激活相关, 可以直接或间接地影响相关转录因子和信号通路, 促进肿瘤细胞增殖、转移侵袭, 包括人表皮生长因子受体 2、酪氨酸蛋白激酶 Src/ 转录激活蛋白 3 通路、Wnt/ 转录共激活因子 β - 联蛋白通路、丝裂原活化蛋白激酶、表皮生长因子受体以及 Notch 和 Hedgehog 通路^[5]。*CD24* 在调节肺癌细胞与成骨细胞的黏附方面具有特异性, 这种现象表明下调 *CD24* 的表达能够延缓骨转移进展, 改善晚期肿瘤患者的生活质量^[9]。*CD24* 直接调节三阴性乳腺癌中 PD-L1 的表达, 参与改变 TME, 促进免疫逃逸^[10]。本研究团队前期研究发现 *CD24* 在肺癌组织中高表达, 并且在有淋巴结转移、分期晚、脉管有癌栓的组织中, *CD24* 表达水平显著增高, *CD24* 低表达组患者中位生存期明显延长^[2]。此外, *CD24* 表达与肺癌侵袭转移有关, 是预后的监测指标, 且 *CD24* 表达与热休克蛋白 70 (heat shock protein

70, HSP70) 表达相关, HSP70 是 *CD24* 的结合蛋白, 对 *CD24* 有一定调控作用^[2]。

2 CD24在TME中的作用

2.1 CD24抑制巨噬细胞介导的吞噬作用

根据表型及功能, 巨噬细胞分为 M1 型 (杀伤肿瘤细胞和抵御病原体入侵) 和 M2 型 (促进肿瘤生长、侵袭和转移)^[11], 而肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 类似于 M2 样巨噬细胞, 可以直接或间接与 TME 中的各种成分相互作用调控肿瘤的发生发展^[12]。2019 年有研究发现 *CD24* 可以特异性结合 TAMs 上的抑制性受体唾液酸结合 Ig 样凝集素 10 (sialic acid binding Ig-like lectin 10, Siglec-10) 形成免疫抑制检查点, 这可能与促进肿瘤免疫逃逸、抑制巨噬细胞介导的吞噬作用以及自然杀伤细胞毒性有关, 帮助实现肿瘤免疫逃逸。该研究使 *CD24* 成为继靶向程序性细胞死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1) 和 *CD47* 之后的主要靶点, 也开启了 *CD24* 在癌症免疫治疗中的新篇章^[13]。*CD24*/Siglec-10 通过激活蛋白酪氨酸磷酸酶 1 和蛋白酪氨酸磷酸酶 2, 与细胞内免疫受体酪氨酸抑制基序结构域中磷酸化的酪氨酸特异性结合, 触发免疫抑制信号通路的级联反应, 其表达对 TME 的免疫调节至关重要^[13]。

GATA 结合蛋白 -3 是一种驱动 T 细胞分化并调节其发育的转录因子, 在 TAMs 的细胞外囊泡中高度富集, 上调卵巢癌组织中的 *CD24*, 在免疫逃逸和增加耐药性方面发挥作用^[14]。*CD24* 的转录与 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 相关, YAP 本质上是一种转录激活因子, 与转录增强相关结构域蛋白相互作用并结合到 *CD24* 的启动子上, 促进肿瘤细胞逃避巨噬细胞的攻击, 与食管鳞状细胞癌较差的整体生存率和预后不良有关^[15]。同时, *CD24* 高表达是肺腺癌术后复发的主要危险因素之一, 这为肺腺癌的免疫治疗提供了一种新的思路^[16]。目前研究表明, *CD24* 在实体瘤中与 TAMs 关系密切, 通过与其他分子相互作用, 对 TME 产生广泛的影响, 从而促进肿瘤进展。因此, 对 *CD24* 作用于 TAMs 的各个节点实施干预, 辅助免疫治疗, 有可能达到延缓肿瘤进展的目的^[17-18]。

2.2 CD24与免疫细胞的相互作用

CD24 通过与免疫细胞的相互作用, 调节免疫应答和肿瘤免疫逃逸。CD24 最初被认为是 B 细胞发育的生物标志物, 在前 B 细胞阶段高表达, 在成熟 B 细胞中低表达。CD24 对 B 细胞的发育至关重要, 已有证据表明, CD24 可增加细胞外囊泡的释放, 这些囊泡能够将信号转移到受体细胞, 改变邻近细胞对相同或不同刺激的敏感性, 进而影响 B 细胞的发育或激活^[19-20]。活化的 B 细胞是 CD24 的共刺激剂, 促进 CD4⁺T 细胞的克隆扩增。CD24 还可以通过富含糖脂的结构域传递信号来触发 B 细胞凋亡^[21], 这可能与丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化有关^[22]。CD24 通过介导 B 细胞凋亡, 直接抑制 T 细胞增殖从而增强肿瘤细胞的免疫逃逸能力^[23]。

同样, CD24 在 T 细胞成熟后表达逐渐降低, 并在 T 细胞活化后迅速上调。Zhang 等^[24] 通过研究发现 CD24 的表达有助于 T 细胞的增殖。CD24 缺陷型调节性 T 细胞对 T 细胞增殖表现出更强的抑制活性^[25]。TME 中恶性细胞分泌的细胞外囊泡会上调 T 细胞表面的抑制性受体 Siglec-10, 进而损害 T 细胞的功能^[26], 主要是抑制细胞主要组织相容性复合体 I 类肽复合体的形成和 T 细胞受体相关激酶的活化, 如淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶和 Zeta 链相关蛋白激酶 70 的磷酸化。CD24 与 Siglec-10 结合也可抑制 T 细胞受体介导的 T 细胞活化, 造成 T 细胞功能障碍, 促进肿瘤免疫逃逸^[27]。除此之外, CD24 在树突状细胞上的表达有助于 T 细胞启动肿瘤免疫应答过程^[24]。这些研究表明 CD24 具有优化 TME 和增强抗肿瘤免疫力的潜力。

CD24 在 NK 细胞表面表达极少, 自然杀伤细胞激活受体 (natural killer cell activated receptor, NKG2D) 存在于 NK 细胞和其他免疫细胞上, 可识别肿瘤和感染细胞上应激诱导的配体。CD24 可作为 NKG2D 的配体, 抑制 NKG2D 介导的免疫应答并促进肿瘤免疫逃逸^[28]。Siglec-10 在 NK 细胞上的高表达会破坏 NK 细胞功能, CD24 与 NK 细胞表达的 Siglec-10 结合, 可能有利于肿瘤细胞从 NK 细胞的杀伤作用中逃逸, 因此, 阻断 CD24/Siglec-10 轴可以增加 NK 细胞的细胞毒性, 并促进癌细胞的直接杀伤作用^[29]。

3 CD24作为治疗靶点的潜力与策略

3.1 CD24作为治疗靶点的潜力

肿瘤细胞表面的 CD24 与 TME 中的相关信号分子相互作用, 促进肿瘤细胞的免疫逃逸, CD24 作为“别吃我”信号分子, 被认为是一种新型天然免疫检查点, 与同样作为“别吃我”信号分子的 CD47 相比, CD24 在健康组织中分布更为局限, 而在肿瘤组织中高表达, 且在人体红细胞上不表达, 因此, 靶向 CD24 的免疫疗法有望避免 CD47 靶向治疗带来的血液相关副作用, 具有更大的安全窗, 有望成为实体瘤治疗的新靶点。在临床前研究中, 以 CD24 为靶点的疗法主要集中在单克隆抗体、抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)、嵌合抗原受体免疫疗法 (chimeric antigen receptor, CAR) 以及纳米颗粒介导的药物递送方面。

3.2 针对CD24的治疗策略

3.2.1 单克隆抗体

以 CD24 为靶点的 SWA11 单克隆抗体可以有效抑制肺癌及卵巢细胞的增殖, 延缓肿瘤生长^[30], 同时, 通过调节 TME, 特别是破坏血管生成和促进巨噬细胞浸润, 提高肿瘤细胞对吉西他滨化疗敏感性, 改善患者生存期^[30]。IMM47 是一种靶向 CD24 的人源化单克隆抗体, 可阻断 CD24/Siglec-10 通路, 提高肿瘤组织中 M1 型巨噬细胞的数量, 直接刺激 T 细胞的免疫反应, 也可以通过抗体依赖的细胞介导的吞噬作用和抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用有效激活巨噬细胞和 NK 细胞的免疫反应, IMM47 已被证明与抗 PD-1 抗体联合使用时, 具有协同作用^[31]。2023 年 9 月, IMM47 I 期临床试验顺利完成首例受试者入组给药, 正式进入临床研究阶段, 同年 10 月, 该试验获得我国药品监督管理局批准。一种名为 G7mAb 的靶向 CD24 的单克隆抗体, 对 CD24 高表达的肝癌细胞也表现出较高的特异性, 可以抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡^[32]。

双特异性抗体融合蛋白 PPAB001 可同时阻断 CD47/SIRP α 和 CD24/Siglec-10 信号传导, 有效促进巨噬细胞的吞噬作用, 上调白介素 6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 与单一 CD47 或 CD24 靶向剂相比, PPAB001 显著抑制肿瘤生长^[33]。

3.2.2 ADC

ADC 是一类通过连接子将细胞毒性药物连接到单克隆抗体的靶向生物制剂,使用单克隆抗体作为载体将小分子细胞毒性药物以靶向的方式高效地运输至目标肿瘤细胞中。一款靶向 CD24 阳性肝癌细胞的 ADC 药物,以 G7mAb 作为支架,与 N-[γ -马来酰亚胺丁基酰基氧]琥珀酰亚胺酯接头生成 G7mAb-DOX 偶联物,可选择性抑制肝癌生长并延长肝癌患者生存期,且具有较低的全身毒性^[34]。HN-01 是一氧化氮受体 HL-2 与 G7mAb 偶联形成的 ADC,显著增加肝癌细胞中一氧化氮的释放,并有效抑制肝癌的生长^[35]。

3.2.3 CAR

CAR 是把患者的免疫细胞在体外通过生物技术改造,令其识别肿瘤细胞表面的抗原,然后把这些细胞输回患者体内,达到识别并杀死癌细胞的目的^[36]。靶向 CD24 的 CAR-T 细胞疗法可以阻断 CD24/Siglec-10 通路,释放 TNF- α 和 IFN- γ ,从而促进巨噬细胞的清除。进一步研究表明,针对 B 细胞成熟抗原和 CD24 的双靶点嵌合抗原受体 T 细胞疗法,能够调节 TME 中的免疫细胞功能,特别是增强巨噬细胞的抗肿瘤作用,提高多发性骨髓瘤的治疗效果并减少肿瘤复发^[37]。Yang 等^[38]研发出靶向 CD24 的 CAR-T 细胞(称为 24BBz),试验显示,24BBz 对 CD24 阳性的乳腺癌细胞表现出抗原特异性激活和剂量依赖性细胞毒性,同样,24BBz 在 CD24 阳性的三阴性乳腺癌中也有显著的抗肿瘤作用。除 CAR-T 细胞疗法外,靶向 CD24 的 CAR-NK 细胞疗法已经被证明对卵巢癌细胞具有较特异的细胞毒性^[39]。在泌尿系统恶性肿瘤中靶向 CD24 的 CAR-NK 细胞疗法也显示出明显的杀伤作用^[40]。

3.2.4 纳米颗粒介导的药物递送

纳米颗粒介导的药物递送是添加靶向成分(如抗体)等特定配体附着在纳米颗粒表面来识别和结合癌细胞,延长药物在血液中的滞留时间,防止药物在血液中的稀释、降解和灭活,进一步增强药物在肿瘤部位的积累。CD24 是在多种类型的肿瘤细胞中高度表达的膜蛋白,是纳米颗粒载体靶向修饰的绝佳选择^[41-42]。溶酶体靶向嵌合体可有效降解肿瘤细胞上的靶蛋白,将高浓度的 CD24 抗体与之连接到纳米球上,形成具有 CD24 降解功能的新颖溶酶体靶向嵌合体,细胞膜上的

CD24 蛋白被转运到溶酶体进行降解,随着 CD24 的降解可能阻断 CD24/Siglec-10 信号通路,恢复巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬功能^[43]。与未使用纳米颗粒治疗的对照组相比,靶向 CD24 抗体携带多西他赛的纳米颗粒在小鼠前列腺癌治疗中,多西他赛在肿瘤中的药物积累量更多^[44]。一项研究使用纳米颗粒递送系统包封铁死亡激动剂,并通过铁死亡抑制蛋白和 CD24 抑制的神经纤维瘤 II 型基因-YAP 信号轴,增强铁死亡和巨噬细胞的吞噬作用,促进细胞死亡,抑制三阴性乳腺癌的生长^[41]。

4 结语

在 TME 中,CD24 的功能与表达水平依赖于肿瘤细胞类型和微环境中各个成分的相互作用,在肿瘤细胞的增殖、侵袭转移、血管生成、细胞凋亡及改变肿瘤的免疫微环境等各个方面发挥作用,但确切的机制尚未完全明确。以 CD24 为靶点的基础研究与临床研究层出不穷,如单克隆抗体、ADC、CAR、纳米颗粒介导的药物递送等已经展示出初步的抗肿瘤效果,但在临床转化方面,仍有一些挑战需要解决^[45]。靶向 CD24 治疗方法的应用、组合和使用顺序上仍缺乏明确的共识,且毒性尚不可知,还需更多的临床数据支持。深入研究 CD24 在 TME 中的功能和调控机制,有助于开发更高效、更特异的靶向药,开展更高效的抗肿瘤策略。随着数十项临床前研究和早期试验的进行,CD24 将在癌症治疗领域中实现新的突破,惠及更多患者。

参考文献

- 1 Panagiotou E, Syrigos NK, Charpidou A, et al. CD24: a novel target for cancer immunotherapy[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(8): 1235. DOI: [10.3390/jpm12081235](https://doi.org/10.3390/jpm12081235).
- 2 Qiao XJ, Gu Y, Du H, et al. Co-expression of CD24 and Hsp70 as a prognostic biomarker for lung cancer[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(5): 1023-1032. DOI: [10.4149/neo_2021_210118N81](https://doi.org/10.4149/neo_2021_210118N81).
- 3 Springer T, Galfrè G, Secher DS, et al. Monoclonal xenogeneic antibodies to murine cell surface antigens: identification of novel leukocyte differentiation antigens[J]. *Eur J Immunol*, 1978, 8(8): 539-551. DOI: [10.1002/eji.1830080802](https://doi.org/10.1002/eji.1830080802).

- 4 Fang X, Zheng P, Tang J, et al. CD24: from A to Z[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(2): 100–103. DOI: [10.1038/cmi.2009.119](https://doi.org/10.1038/cmi.2009.119).
- 5 Altevogt P, Sammar M, Hüser L, et al. Novel insights into the function of CD24: a driving force in cancer[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(3): 546–559. DOI: [10.1002/ijc.33249](https://doi.org/10.1002/ijc.33249).
- 6 Mishra AK, Ye T, Banday S, et al. Targeting the GPI transamidase subunit GPAA1 abrogates the CD24 immune checkpoint in ovarian cancer[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114041. DOI: [10.1016/j.celrep.2024.114041](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114041).
- 7 Shapira S, Kazanov D, Mdah F, et al. Feasibility of CD24/CD11b as a screening test for hematological malignancies[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(8): 724. DOI: [10.3390/jpm11080724](https://doi.org/10.3390/jpm11080724).
- 8 Barash U, Spyrou A, Liu P, et al. Heparanase promotes glioma progression via enhancing CD24 expression[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(6): 1596–1608. DOI: [10.1002/ijc.32375](https://doi.org/10.1002/ijc.32375).
- 9 Okabe H, Aoki K, Yogosawa S, et al. Downregulation of CD24 suppresses bone metastasis of lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(1): 112–120. DOI: [10.1111/cas.13435](https://doi.org/10.1111/cas.13435).
- 10 Zhu X, Yu J, Ai F, et al. CD24 may serve as an immunotherapy target in triple-negative breast cancer by regulating the expression of PD-L1[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2023, 15: 967–984. DOI: [10.2147/BCTT.S409054](https://doi.org/10.2147/BCTT.S409054).
- 11 Anderson NR, Minutolo NG, Gill S, et al. Macrophage-based approaches for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5): 1201–1208. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-20-2990](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2990).
- 12 Zou KL, Lan Z, Cui H, et al. CD24 blockade promotes anti-tumor immunity in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(2): 163–171. DOI: [10.1111/odi.14367](https://doi.org/10.1111/odi.14367).
- 13 Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392–396. DOI: [10.1038/s41586-019-1456-0](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1456-0).
- 14 Chen C, Zhang L, Ruan Z. GATA3 encapsulated by tumor-associated macrophage-derived extracellular vesicles promotes immune escape and chemotherapy resistance of ovarian cancer cells by upregulating the CD24/Siglec-10 axis[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2): 971–986. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.2c00557](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00557).
- 15 Zhou X, Yan Z, Hou J, et al. The Hippo-YAP signaling pathway drives CD24-mediated immune evasion in esophageal squamous cell carcinoma via macrophage phagocytosis[J]. *Oncogene*, 2024, 43(7): 495–510. DOI: [10.1038/s41388-023-02923-z](https://doi.org/10.1038/s41388-023-02923-z).
- 16 Yoshida C, Kadota K, Ibuki E, et al. Siglec10 expression on tumor-associated macrophages is an independent prognostic factor in stage I lung adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(3): 1289–1297. DOI: [10.21873/anticancerres.16924](https://doi.org/10.21873/anticancerres.16924).
- 17 Christian SL. CD24 as a potential therapeutic target in patients with B-cell leukemia and lymphoma: current insights[J]. *Onco Targets Ther*, 2022, 15: 1391–1402. DOI: [10.2147/OTT.S366625](https://doi.org/10.2147/OTT.S366625).
- 18 Mishra AK, Banday S, Bharadwaj R, et al. Macrophages as a potential immunotherapeutic target in solid cancers[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 11(1): 55. DOI: [10.3390/vaccines11010055](https://doi.org/10.3390/vaccines11010055).
- 19 Phan HD, Longjohn MN, Gormley D, et al. CD24 and IgM stimulation of B cells triggers transfer of functional B cell receptor to B cell recipients via extracellular vesicles[J]. *J Immunol*, 2021, 207(12): 3004–3015. DOI: [10.4049/jimmunol.2100025](https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100025).
- 20 Ayre DC, Chute IC, Joy AP, et al. CD24 induces changes to the surface receptors of B cell microvesicles with variable effects on their RNA and protein cargo[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8642. DOI: [10.1038/s41598-017-08094-8](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08094-8).
- 21 Suzuki T, Kiyokawa N, Taguchi T, et al. CD24 induces apoptosis in human B cells via the glycolipid-enriched membrane domains/rafts-mediated signaling system[J]. *J Immunol*, 2001, 166(9): 5567–5577. DOI: [10.4049/jimmunol.166.9.5567](https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.9.5567).
- 22 Armstrong CW, Mensah FFK, Leandro MJ, et al. In vitro B cell experiments explore the role of CD24, CD38, and energy metabolism in ME/CFS[J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1178882. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1178882](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178882).
- 23 Murali M, Kumar AR, Nair B, et al. Antibody-drug conjugate as targeted therapeutics against hepatocellular carcinoma: preclinical studies and clinical relevance[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(3): 407–431. DOI: [10.1007/s12094-021-02707-5](https://doi.org/10.1007/s12094-021-02707-5).
- 24 Zhang X, Yu C, Liu JQ, et al. Dendritic cell expression of CD24 contributes to optimal priming of T lymphocytes in

- lymph nodes[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1116749. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1116749](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116749).
- 25 Shi Y, Zhu J, Liu JQ, et al. CD24 is expressed on FoxP3⁺ regulatory T cells and regulates their function[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2291–2300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35559385/>
- 26 Li Y, Zhou J, Zhuo Q, et al. Malignant ascite-derived extracellular vesicles inhibit T cell activity by upregulating Siglec-10 expression[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7123–7134. DOI: [10.2147/CMAR.S210568](https://doi.org/10.2147/CMAR.S210568).
- 27 Yin SS, Gao FH. Molecular mechanism of tumor cell immune escape mediated by CD24/Siglec-10[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1324. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01324](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01324).
- 28 Han Y, Sun F, Zhang X, et al. CD24 targeting bi-specific antibody that simultaneously stimulates NKG2D enhances the efficacy of cancer immunotherapy[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(5): 1179–1190. DOI: [10.1007/s00432-019-02865-8](https://doi.org/10.1007/s00432-019-02865-8).
- 29 Zhang P, Lu X, Tao K, et al. Siglec-10 is associated with survival and natural killer cell dysfunction in hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Res*, 2015, 194(1): 107–113. DOI: [10.1016/j.jss.2014.09.035](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.09.035).
- 30 Salnikov AV, Bretz NP, Perne C, et al. Antibody targeting of CD24 efficiently retards growth and influences cytokine milieu in experimental carcinomas[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7): 1449–1459. DOI: [10.1038/bjc.2013.102](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.102).
- 31 Li S, Chen D, Guo H, et al. IMM47, a humanized monoclonal antibody that targets CD24, exhibits exceptional anti-tumor efficacy by blocking the CD24/Siglec-10 interaction and can be used as monotherapy or in combination with anti-PD1 antibodies for cancer immunotherapy[J]. *Antib Ther*, 2023, 6(4): 240–252. DOI: [10.1093/abt/tbad020](https://doi.org/10.1093/abt/tbad020).
- 32 Sun F, Wang T, Jiang J, et al. Engineering a high-affinity humanized anti-CD24 antibody to target hepatocellular carcinoma by a novel CDR grafting design[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51238–51252. DOI: [10.18632/oncotarget.17228](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17228).
- 33 Yang Y, Wu H, Yang Y, et al. Dual blockade of CD47 and CD24 signaling using a novel bispecific antibody fusion protein enhances macrophage immunotherapy[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023, 31: 100747. DOI: [10.1016/j.omto.2023.100747](https://doi.org/10.1016/j.omto.2023.100747).
- 34 Ma Z, He H, Sun F, et al. Selective targeted delivery of doxorubicin via conjugating to anti-CD24 antibody results in enhanced antitumor potency for hepatocellular carcinoma both in vitro and in vivo[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(10): 1929–1940. DOI: [10.1007/s00432-017-2436-0](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2436-0).
- 35 Sun F, Wang Y, Luo X, et al. Anti-CD24 antibody-nitric oxide conjugate selectively and potently suppresses hepatic carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3395–3405. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-18-2839](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2839).
- 36 June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361–1365. DOI: [10.1126/science.aar6711](https://doi.org/10.1126/science.aar6711).
- 37 Sun F, Cheng Y, Wanchai V, et al. Bispecific BCMA/CD24 CAR-T cells control multiple myeloma growth[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 615. DOI: [10.1038/s41467-024-44873-4](https://doi.org/10.1038/s41467-024-44873-4).
- 38 Yang P, Yu F, Yao Z, et al. CD24 is a novel target of chimeric antigen receptor T cells for the treatment of triple negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3191–3202. DOI: [10.1007/s00262-023-03491-7](https://doi.org/10.1007/s00262-023-03491-7).
- 39 Klapdor R, Wang S, Morgan M, et al. Characterization of a novel third-generation Anti-CD24-CAR against ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 660. DOI: [10.3390/ijms20030660](https://doi.org/10.3390/ijms20030660).
- 40 Söhngen C, Thomas DJ, Skowron MA, et al. CD24 targeting with NK-CAR immunotherapy in testis, prostate, renal and (luminal-type) bladder cancer and identification of direct CD24 interaction partners[J]. *FEBS J*, 2023, 290(20): 4864–4876. DOI: [10.1111/febs.16880](https://doi.org/10.1111/febs.16880).
- 41 Hou L, Pu L, Chen Y, et al. Targeted intervention of NF2-YAP signaling axis in CD24-overexpressing cells contributes to encouraging therapeutic effects in TNBC[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(4): 5807–5819. DOI: [10.1021/acsnano.1c10921](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10921).
- 42 Zhao M, Li J, Chen F, et al. Engineering nanoparticles boost TNBC therapy by CD24 blockade and mitochondrial dynamics regulation[J]. *J Control Release*, 2023, 355: 211–227. DOI: [10.1016/j.jconrel.2023.01.075](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.075).
- 43 Wang K, Yu A, Liu K, et al. Nano-LYTACs for degradation of membrane proteins and inhibition of CD24/Siglec-10

- signaling pathway[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(13): e2300288. DOI: [10.1002/adv.202300288](https://doi.org/10.1002/adv.202300288).
- 44 Bharali DJ, Sudha T, Cui H, et al. Anti-CD24 nano-targeted delivery of docetaxel for the treatment of prostate cancer[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(1): 263–273. DOI: [10.1016/j.nano.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.08.017).
- 45 田雪琪, 焦丽静, 毕凌, 等. 基于外周血生物标志物的非小细胞肺癌预后预测模型的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(12): 1407–1412. [Tian XQ, Jiao LJ, Bi L, et al. Prognostic prediction models based on peripheral biomarkers for non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2023, 23(12): 1407–1412.] DOI: [10.7507/1672-2531.202306071](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202306071).

收稿日期: 2024 年 06 月 23 日 修回日期: 2024 年 07 月 29 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 于欣静, 乔晓娟. CD24在肿瘤微环境中的作用及治疗研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(8): 936–942. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406092](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406092)
Yu XJ, Qiao XJ. Research progress on the role and treatment of CD24 in the tumor microenvironment[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(8): 936–942. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202406092](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202406092)