

# 非小细胞肺癌中TIM-3、PD-1、PD-L1的表达与临床意义

高峰<sup>1</sup>,钱文霞<sup>1</sup>,冯一中<sup>2</sup>

1.张家港市第一人民医院呼吸内科,江苏 张家港 215600;

2.苏州大学附属第二医院病理科,江苏 苏州 215004

**【摘要】** 目的 探讨非小细胞肺癌组织中T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3 (TIM-3)、程序性死亡因子1 (PD-1)、程序性因子配体1 (PD-L1)的表达情况与临床意义。**方法** 采用免疫组化SP法检测张家港市第一人民医院与苏州大学附属第二医院60例非小细胞肺癌与10例癌旁正常肺组织中TIM-3、PD-1、PD-L1的表达,分析其与临床病理特征及预后的关系,明确三者在非小细胞肺癌组织中表达的相关性。**结果** 60例非小细胞肺癌组织中,TIM-3、PD-L1的阳性表达率分别为51.67%、61.67%,PD-1在癌间质淋巴细胞的表达分为高密度组与低密度组,分别为24例、36例,10例正常肺组织中均未见TIM-3、PD-1、PD-L1阳性表达,与肺癌组的表达差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TIM-3、PD-L1的表达与淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度、TNM分期及生存期有关( $P<0.05$ ),而PD-1的表达在各临床指标中未见相关性( $P>0.05$ )。PD-1与PD-L1的表达呈正相关( $P<0.05$ ),而TIM-3与PD-1、TIM-3与PD-L1之间未见相关性( $P>0.05$ )。Cox多元回归分析显示,TIM-3、PD-L1的高表达为患者生存期的独立影响因素( $P<0.01$ )。**结论** TIM-3、PD-1、PD-L1表达上调,在非小细胞肺癌的发展过程中具有重要作用,TIM-3、PD-L1可能成为监测非小细胞肺癌进展及预后的有效指标,阻断TIM-3、PD-1/PD-L1有望成为非小细胞肺癌治疗的新途径。

**【关键词】** 非小细胞肺癌;T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3;程序性死亡因子1;程序性因子配体1;免疫组织化学;预后

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)02-154-05

**Expression and clinical significance of TIM-3, PD-1, PD-L1 in non-small cell lung cancer.** GAO Feng<sup>1</sup>, QIAN Wen-xia<sup>1</sup>, FENG Yi-zhong<sup>2</sup>. 1. Department of Respiratory Medicine, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu, CHINA; 2. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and clinical manifestation of T cell immunoglobulin region mucin-3 (TIM-3), programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. **Methods** The expression of TIM-3, PD-1 and PD-L1 were detected by immunohistochemical SP method in 60 cases of NSCLCs and 10 cases of adjacent normal lung tissues from Zhangjiagang First People's Hospital and the Second Affiliated Hospital of Soochow University. The relationship of their expression with the clinico-

基金项目:江苏省张家港市科技计划项目(编号:ZKS1520)

通讯作者:高峰,E-mail:gfeng1108@163.com

\*\*\*\*\*

[4] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015)[EB/OL]. [2015-01]. <http://www.Goldcopd.org>.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.

[6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(4): 255-264.

[7] 陈凤佳, 严英硕, 周燕斌, 等. 呼出气一氧化氮监测对支气管哮喘的诊断及治疗评估价值研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(29): 3430-3434.

[8] 张树荣, 安忠碧, 张彦, 等. 呼出气一氧化氮在老年哮喘-慢阻肺重叠综合征患者中的测定[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 217-220.

[9] 马宁, 朱东林, 高国芹, 等. 不同性别、年龄人群 25-羟维生素 D 水平研究[J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1258-1260, 1263.

[10] HALL SC, AGRAWAL DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years [J]. Chin Ther, 2017, 39(5): 917-929.

[11] JOLLIFFE DA, JAMES WY, HOOPER RL, et al. Prevalence, determi-

nants and clinical correlates of vitamin D deficiency in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in London, UK [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2018, 175: 138-145.

[12] LI F, PENG M, JIANG L, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma [J]. Respiration, 2011, 81(6): 469-475.

[13] SUTHERLAND ER, GOLEVA E, JACKSON LP, et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(7): 699-704.

[14] MARTIN JC, BERIOU G, HESLAN M, et al. Interleukin-22 binding-protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid [J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(1): 101-113.

[15] HIROSE K, TAKAHASHI K, NAKAJIMA H. Roles of IL-22 in Allergic Airway Inflammation [J]. J Allergy (Cairo), 2013, 2013: 260518.

[16] WAWRZYNIAK M, OCHSNER U, WIRZ O, et al. A novel, dual cytokine-secretion assay for the purification of human Th22 cells that do not co-produce IL-17A [J]. Allergy, 2016, 71(1): 47-57.

(收稿日期:2018-09-20)

pathological features and prognosis was analyzed, and the correlation between the expression of TIM-3, PD-1, PD-L1 in NSCLCs tissues was clarified. **Results** In 60 cases of NSCLCs tissues, the positive expression rates of TIM-3 and PD-L1 were 51.67% and 61.67%, respectively. The expression of PD-1 in cancerous interstitial lymphocytes was divided into a high density group and a low density group, with 24 cases and 36 cases respectively. In 10 cases of normal lung tissues, there was no positive expression of TIM-3, PD-1 and PD-L1, and the difference was statistically significant compared with the expression of NSCLCs group ( $P<0.05$ ). The expression of TIM-3 and PD-L1 had correlations with lymph node metastasis, differentiation of tumor cells, TNM stage and survival time ( $P<0.05$ ), but no significant correlation was discovered between the expression of PD-1 and clinicopathological parameters ( $P>0.05$ ). The positive correlation was found between the expression of PD-1 and PD-L1 ( $P<0.05$ ), while no correlation was considered between the expression of TIM-3 and PD-1 ( $P>0.05$ ). Multivariate analysis by Cox regression showed that the high expressions of TIM-3 and PD-L1 were independent prognostic factors in the survival of patients ( $P<0.01$ ). **Conclusion** The up-regulated expression of TIM-3, PD-1 and PD-L1 plays an important role in the development of NSCLCs. TIM-3 and PD-L1 may be used as effective indicators for monitoring the progression and prognosis of NSCLCs. Blockage of TIM-3 and PD-1/PD-L1 is expected to be a new approach for the treatment of NSCLCs.

**【Key words】** Non-small cell lung cancer; TIM-3; PD-1; PD-L1; Immunohistochemistry; Prognosis

肺癌是目前发病率、死亡率最高的恶性肿瘤,肺癌的发生是多因素参与的一个过程,机体的免疫功能状态在肺癌的发展过程中发挥着重要作用,肿瘤免疫逃逸是支气管肺癌病程中的重要环节。在多种肿瘤免疫应答细胞中,T细胞是重要的细胞之一,T细胞免疫球蛋白区黏蛋白-3 (TIM-3)是 TIMs (T细胞免疫球蛋白区和黏蛋白区)家族的重要一员,表达于多种细胞<sup>[1-3]</sup>,如NK细胞、巨噬细胞、单核细胞及肿瘤细胞等,调节机体的自然免疫和特异性免疫,发挥负向免疫调节作用,程序性死亡因子1 (PD-1)与程序性因子配体1 (PD-L1)属于一对负性T细胞共刺激分子,同样也产生负性调节机体的免疫应答,介导免疫逃逸<sup>[4]</sup>。肿瘤免疫逃逸机制与肿瘤的免疫治疗是目前研究的热点,在本课题中,通过采用免疫组化方法来研究TIM-3、PD-1、PD-L1在非小细胞肺癌组织及癌旁正常肺组织中的表达,探寻TIM-3、PD-1、PD-L1的表达与患者临床病理特征及预后的关系,并探讨TIM-3、PD-1、PD-L1三者之间的相关性,旨在开创免疫治疗新途径,从而改善患者预后。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2006年1月至2009年12月张家港市第一人民医院与苏州大学附属第二医院经手术切除且病理证实为非小细胞肺癌的组织标本60例,所有患者术后均未进行化疗及放疗治疗,其中男性36例,女性24例;年龄38~78岁,平均(61.20±8.91)岁;均为腺癌患者,高分化12例,中分化30例,低分化18例;淋巴结转移29例,无淋巴结转移31例;临床分期参照UICC的TNM分期标准(第8版)<sup>[5]</sup>: I期17例,II期31例,III期12例。选取10例癌旁正常肺组织作为对照组(距癌组织>5 cm,经HE染色示无癌细胞浸润)。

1.2 主要试剂 兔抗人PD-L1单克隆抗体为SPRING BIOSCIENCE公司产品,PD-1鼠抗人单克隆抗体、TIM-3兔抗人多克隆抗体为ABCOM公司产品。SP试剂盒、DAB试剂盒为福州迈新公司产品。

1.3 随访 所有患者均有完整的随访资料,采用

电话形式对患者进行随访。随访截止日期为2016年12月。患者生存期的计算从手术日期至随访截止日期或死亡日期为止。

1.4 方法 采用免疫组化SP法,实验设置阴性对照。参考Al-Shibli<sup>[6]</sup>来判断阳性结果。以肿瘤细胞质和(或)细胞膜中出现定位明确,染色明显的棕黄色颗粒为阳性,计数5个高倍视野(×400),根据细胞染色强度评分:无色0分,浅黄色1分,棕黄色2分,棕褐色3分。根据阳性细胞率计分:0分为阴性,阳性细胞≤10%为1分,阳性细胞11%~50%为2分,阳性细胞51%~75%为3分,阳性细胞>75%为4分。染色强度与阳性细胞率的乘积:3分以上为阳性。PD-1阳性细胞计数:采用先在低倍镜下观察整张切片,随机选择5个高倍视野(×400),计数阳性细胞数,并求其平均值作为该例PD-1阳性细胞数。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行统计学分析。计数资料采用率表示,不同组间比较采用 $\chi^2$ 检验,Spearman等级相关分析TIM-3、PD-1、PD-L1的相关性,采用Kaplan-Meier绘制生存曲线法,Log-rank法比较组间的生存率,通过Cox回归进行多因素生存分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TIM-3、PD-1、PD-L1的表达 TIM-3、PD-L1的阳性表达呈棕黄色颗粒,定位于肿瘤细胞胞质和(或)细胞膜。在60例肺癌组织中,有31例肺癌组织TIM-3呈阳性表达,阳性表达率为51.67%,有37例肺癌组织PD-L1呈阳性表达,阳性表达率为61.67%。PD-1表达于癌间质淋巴细胞,阳性淋巴细胞数量为0~27个,平均为(13.13±5.78)个,以均数13.13为阈值进行分组,分为PD-1阳性淋巴细胞高密度组和低密度组,其中低密度组为36例,高密度组为24例。10例癌旁正常肺组织中未见TIM-3、PD-1、PD-L1阳性表达,分别与肺癌组的表达比较,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。TIM-3、PD-1、PD-L1的阳性表达见图1、图2和图3。

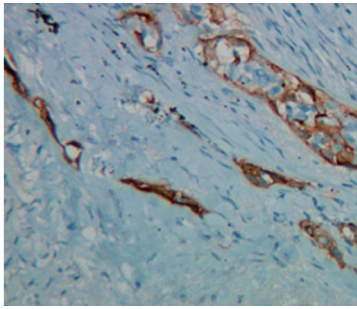


图1 TIM-3 阳性表达(×200)

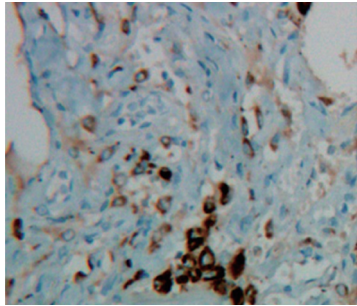


图2 PD-1 阳性表达(×200)

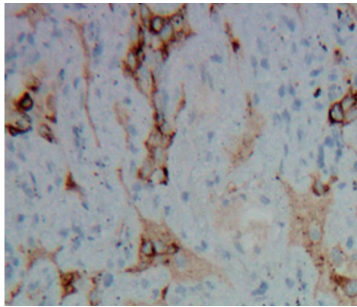


图3 PD-L1 阳性表达(×200)

2.2 TIM-3、PD-1、PD-L1 与临床病理特征的关系 在60例肺癌组织中,TIM-3、PD-L1 在有无淋巴结转移、不同肿瘤细胞分化程度及TNM分期中的表达比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而在不同性别、年龄及肿瘤大小中的表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。PD-1 在不同性别、年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度及TNM分期中的表达比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.3 TIM-3、PD-1、PD-L1 与预后的关系 60例非小细胞肺癌患者通过Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,TIM-3 阴性组患者术后生存时间长于TIM-3 阳性组,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 15.914, P < 0.01$ )。PD-L1 阴性组的术后生存时间长于PD-L1 阳性组,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 17.022, P < 0.01$ )。而PD-1 阳性淋巴细胞高密度组术后生存时间与低密度组比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.728, P > 0.05$ )。同时,研究也发现非小细胞肺癌的肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期影响患者生存期,而经Cox 回归模型多因素分析结果提示,TIM-3、PD-L1 的表达为患者生存期的独立影响因素( $P < 0.01$ ),见图4、图5、图6和表2、表3。

2.4 TIM-3、PD-1、PD-L1 表达的相关性 在非小细胞肺癌组织中PD-L1 的阳性表达与PD-1 的表达呈正相关( $r = 0.294, P = 0.023$ ),而TIM-3 与PD-1 的表达未见相关性( $r = 0.163, P = 0.212$ ),TIM-3 与PD-L1 之间表达亦无明显相关性( $r = 0.061, P = 0.646$ )。

表1 TIM-3、PD-1、PD-L1 的表达与临床病理特征的关系[例(%)]

组别	例数	TIM-3		$\chi^2$ 值	P值	PD-1		$\chi^2$ 值	P值	PD-L1		$\chi^2$ 值	P值
		阴性	阳性			低密度	高密度			阴性	阳性		
性别				0.044	0.833			0.741	0.389			0.188	0.665
男	36	17 (47.2)	19 (52.8)			20 (55.56)	16 (44.44)			13 (36.1)	23 (63.9)		
女	24	12 (50.0)	12 (50.0)			16 (66.67)	8 (33.33)			10 (41.7)	14 (58.3)		
年龄(岁)				0.352	0.553			3.008	0.083			3.022	0.082
<60	23	10 (43.5)	13 (56.5)			17 (73.91)	6 (26.09)			12 (52.2)	11 (47.8)		
≥60	37	19 (51.4)	18 (48.6)			19 (51.35)	18 (48.65)			11 (29.7)	26 (70.3)		
大小				0.548	0.459			2.045	0.153			0.271	0.603
T <sub>1</sub> ~T <sub>2</sub>	44	20 (4.5)	24 (54.5)			24 (54.55)	20 (45.45)			16 (36.4)	28 (63.6)		
T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	16	9 (56.2)	7 (43.8)			12 (75.0)	4 (25.0)			7 (43.7)	9 (56.3)		
淋巴结				9.675	0.002			0.100	0.752			7.392	0.007
有转移	29	8 (27.6)	21 (72.4)			18 (62.07)	11 (37.93)			6 (20.7)	23 (79.3)		
无转移	31	21 (67.7)	10 (32.3)			18 (58.06)	13 (41.94)			17 (54.8)	14 (45.2)		
分化				4.351	0.037			0.013	0.908			5.107	0.024
中高	42	24 (57.1)	18 (42.9)			25 (59.52)	17 (40.48)			20 (47.6)	22 (52.4)		
低	18	5 (27.8)	13 (72.2)			11 (61.11)	7 (38.89)			3 (16.7)	15 (83.3)		
TNM				6.113	0.047			1.974	0.373			7.039	0.030
I	17	12 (70.6)	5 (29.4)			8 (47.06)	9 (52.94)			11 (64.7)	6 (35.3)		
II	31	14 (45.2)	17 (54.8)			21 (67.74)	10 (32.26)			9 (29.1)	22 (70.9)		
III	12	3 (25)	9 (75)			7 (58.33)	5 (41.67)			3 (25.0)	9 (75.0)		

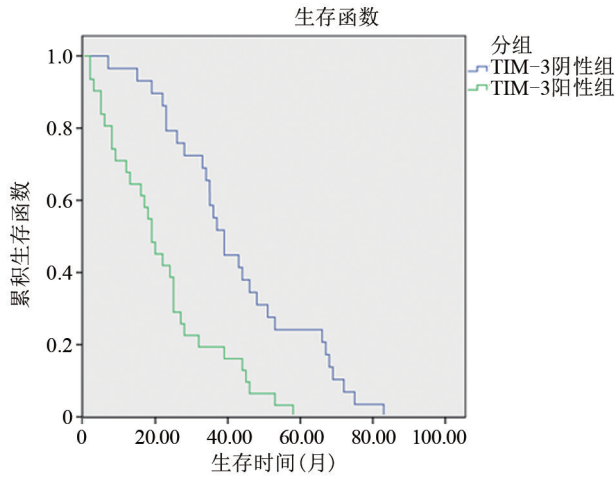


图4 TIM-3与生存期

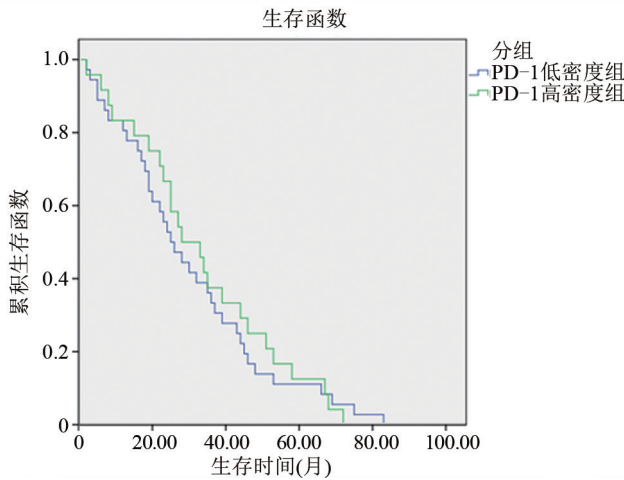


图5 PD-1与生存期

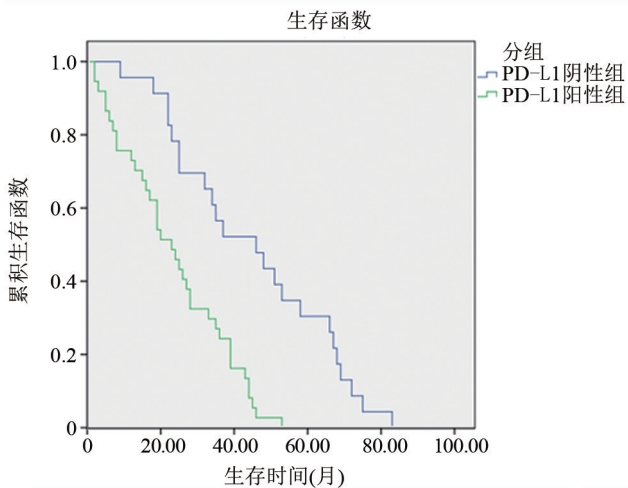


图6 PD-L1与生存期

表2 非小细胞肺癌生存相关因素 Cox 回归模型多因素分析

组别	B	SE	Wald	P值	HR	95.0%CI
TIM-3 (阴性组与阳性组)	1.174	0.360	10.611	0.001	0.309	0.152~0.626
PD-L1 (阴性组与阳性组)	1.416	0.420	11.361	0.001	0.243	0.107~0.553
肿瘤大小(T <sub>1</sub> ~T <sub>2</sub> 与T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub> )	0.312	0.439	0.504	0.478	1.366	0.577~3.233
淋巴结转移(无与有)	1.245	0.354	12.396	0.000	3.473	1.737~6.946
TNM (I、II与III期)	1.415	0.431	10.803	0.001	0.243	0.104~0.565

表3 非小细胞肺癌生存期相关因素单因素分析

组别	例数	中位总生存时间(月)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.319	0.572
男	36	25		
女	24	28		
年龄(岁)			0.711	0.399
<60	23	33		
≥60	37	25		
大小			6.397	0.011
T <sub>1</sub> ~T <sub>2</sub>	44	48		
T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	16	25		
淋巴结			6.241	0.012
有转移	29	22		
无转移	31	34		
分化程度			2.021	0.155
中高	42	26		
低	18	33		
TNM			60.412	0.000
I	17	53		
II	31	25		
III	12	7		
基础疾病			0.002	0.965
有	27	28		
无	33	27		
TIM-表达			15.914	0.000
阴性	29	39		
阳性	31	19		
PD-1 表达			0.728	0.121
低密度	36	25		
高密度	24	28		
PD-L 表达			17.022	0.000
阴性	23	46		
阳性	37	23		

### 3 讨论

肿瘤的发生与机体的免疫功能密切相关,人体正常的免疫功能能够识别、清除肿瘤细胞,但肿瘤细胞能够通过免疫逃逸避免机体的免疫应答。T细胞是重要的肿瘤免疫应答细胞之一,T细胞激活后能特异性的杀伤肿瘤细胞,而“免疫检查点”可以调控T细胞激活所需的协同刺激信号,“免疫检查点”分子包括TIM-3、PD-1与PD-L1等,在肿瘤微环境中发挥重要作用。

TIM-3 表达于多种肿瘤细胞,如胃癌、宫颈癌及前列腺癌等,而且与预后呈负相关<sup>[7-9]</sup>。TIM-3的高表达可以导致免疫抑制与肿瘤的免疫逃逸。TIM-3与其配体Gal-9结合后通过诱导Th1、CTL细胞的凋亡而形成免疫耐受<sup>[10]</sup>。TIM-3也能够通过提高调节性T细胞扩增、抑制树突状细胞活化而产生肿瘤免疫逃逸<sup>[11]</sup>。本课题发现,60例肺癌组织中TIM-3的阳性表达率为51.67%,并且与淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度、TNM分期是密切相关的,如果存在淋巴结转移、细胞分化程度差、TNM分期晚,则TIM-3的表达增高。HUANG等<sup>[12]</sup>通过小鼠模型研究发现,血管内皮细胞表达TIM-3,能够提高肿瘤细胞的生存能力及血管穿透力,促进肿瘤转移,这与本课题实验结果也是相似

的,提示TIM-3参与非小细胞肺癌的发生、发展过程。研究也发现TIM-3的表达与患者生存期呈负相关,TIM-3阳性组的生存时间明显少于TIM-3阴性组患者,Cox多元回归分析提示TIM-3是患者生存期的独立影响因素,TIM-3有望成为观察非小细胞肺癌患者不良预后的预测因素。

PD-1/PD-L是负性共刺激分子免疫球蛋白超家族成员,PD-1表达于多种细胞,如B细胞、T细胞、树突状细胞等,PD-L1除了在T细胞、B细胞、内皮细胞等的表达,也广泛表达于乳腺癌<sup>[13]</sup>、食管癌<sup>[14]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[15]</sup>等多种肿瘤细胞。在肿瘤微环境中,PD1/PD-L1信号通路负性调控T细胞的免疫应答,形成负性肿瘤微环境,导致肿瘤免疫逃逸,在肿瘤的发展过程中发挥重要作用。MUENST等<sup>[16]</sup>研究发现,PD-L1的表达与乳腺癌分期、淋巴结转移、肿瘤大小及预后相关。本研究结果提示,PD-L1在60例肺癌组织中的阳性表达率为61.67%,与淋巴结转移、肿瘤细胞分化程度、TNM分期相关,与患者预后明显相关,PD-L1阴性组的生存期长于PD-L1阳性组,Cox多元回归分析提示PD-L1是影响患者生存期的独立因素,与CHEN等<sup>[15]</sup>的研究结果基本一致。本研究结果提示,PD-L1可能成为判断非小细胞肺癌病情发展及预后的有效指标。PD-1阳性淋巴细胞高密度组和低密度组分别为24例与36例,PD-1的表达与患者临床病理特征及预后未见明显相关性,但研究提示PD-1的表达与PD-L1的表达有相关性,提示这可能与潜在的肿瘤免疫抑制微环境相关,这与TAUBE等<sup>[17]</sup>的研究结果也是一致的,而TIM-3与PD-1之间、TIM-3与PD-L1同样也未见明显相关性,笔者推测可能与不同的信号通路相关,有待再进一步探索研究。

综上所述,TIM-3、PD-1、PD-L1作为负性共刺激因子,通过负相调节机制促使肿瘤细胞逃避机体免疫系统监视,形成肿瘤免疫逃逸,本课题的研究结果提示TIM-3、PD-1、PD-L1参与了非小细胞肺癌的发生、发展过程,TIM-3、PD-L1可能成为监测非小细胞肺癌进展及预后判断的新型分子标志物,对于此类负性调节分子的干预有望成为非小细胞肺癌治疗的新方向,从而能够更好的改善患者预后,提高生存期。

#### 参考文献

[1] PIAO YR, JIN ZH, YUAN KC, et al. Analysis of TIM-3 as a therapeutic target in prostate cancer [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11):

11409-11414.

- [2] NGIOW SF, TENG MW, SMYTH MJ. Prospects for TIM-3 targeted antitumor immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(21): 6567-6571.
- [3] HU XH, TANG MX, MOR G, et al. Tim-3: Expression on immune cells and roles at the maternal-fetal interface [J]. *Reprod Immunol*, 2016, 118: 92-99.
- [4] PEDOEEM A, AZOULAY-ALFAGNTER I, STRAZZA M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity [J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 145-152.
- [5] 叶波, 赵珩. 第八版国际肺癌TNM分期修订稿解读[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(6): 337-342.
- [6] AI-SHIBLI K, AI-SAAD S, DONNEM T, et al. The prognostic value of intraepithelial and stromal innate immune system cells in non-small cell lung carcinoma [J]. *Histopathology*, 2009, 55(3): 301-312.
- [7] JIANG J, JIN MS, KONG F, et al. Decreased galectin-9 and increased Tim-3 expression are related to poor prognosis in gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81799.
- [8] 徐国荣, 冯秀兰, 布占红. Tim-3及其配体与子宫内膜癌病理分级和预后的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(4): 826-828.
- [9] 朴勇瑞, 丁海鑫, 董秀哲. TIM-3在前列腺癌中的表达及意义[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(21): 3512-3515.
- [10] ZHU C, ANDERSON AC, SCHUBART A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(12): 1245-1252.
- [11] DAS M, ZHU C, KUCHROOV K. Tim-3 and its role in regulating antitumor immunity [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 97-111.
- [12] HUANG X, BAI X, CAO Y, et al. Lymphoma endothelium preferentially expresses Tim-3 and facilitates the progression of lymphoma by mediating immune evasion [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(3): 505-520.
- [13] SOLIMAN H, KHALIL F, ANTONIA S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88557.
- [14] OHIGASHI Y, SHO M, YAMADA Y, et al. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand-2 expression in human esophageal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2947-2953.
- [15] CHEN YB, MU CY, HUANG JA. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study [J]. *Tumori*, 2012, 98(6): 751-755.
- [16] MUENST S, SCHAERLI AR, GAO F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 15-24.
- [17] TAUBE JM, KLEIN AP, BRAHMER JR, et al. Association of PD-1, PD-1 Ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5064-5074.

(收稿日期:2018-05-22)