

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.018

· 综述 ·

HHLA2/TMIGD2 在实体肿瘤中的研究进展

Research progress of HHLA2/TMIGD2 in solid tumors

孙琦^{1,2}综述;李晶晶^{1,3},刘斌^{1,2}审阅(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 病理科,甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学基础医学院 病理学研究所,甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃中医药大学 基础医学院,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 以程序性死亡因子 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)为代表的 B7/CD28 家族在肿瘤免疫治疗中显示出极大的应用潜力,但仍有很多 PD-L1 检测阴性患者无法从中受益。作为 B7 家族成员,人内源性逆转录病毒-H 长末端重复关联蛋白 2 (HHLA2)分子结构与 PD-L1 等其他 B7 家族成员有一定的同源性和相似性,对 T 细胞有共刺激和共抑制作用,在多数实体肿瘤中呈高表达,且在某些实体肿瘤中表达比 PD-L1 更广泛;其通过与受体穿膜和免疫球蛋白结构域 2(TMIGD2)结合可促进肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤的进展和转移。基于此,HHLA2/TMIGD2 有望成为肿瘤免疫治疗新的通路和靶点之一。本文就 HHLA2 及其受体 TMIGD2 的分子结构、生物学功能及其在实体肿瘤中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 人内源性逆转录病毒-H 长末端重复关联蛋白 2 (HHLA2);穿膜和免疫球蛋白结构域 2(TMIGD2);实体肿瘤;程序性死亡因子 1(PD-1);程序性死亡因子配体 1(PD-L1);免疫治疗

[中图分类号] R730.45 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1405-05

B7/CD28 家族作为 T 细胞第二信号的协同刺激分子,参与 T 细胞的活化、效应和凋亡。程序性死亡因子 1(PD-1)及其配体 1(PD-L1)治疗肿瘤的研究发展飞速,很多 PD-L1 阳性的肿瘤患者从中获益^[1],但仍有很多患者无法从免疫检查点抑制中受益,因此如何扩大其受益人群仍是免疫治疗中亟待解决的难题^[2-5]。作为 B7/CD28 家族中的人内源性逆转录病毒-H 长末端重复关联蛋白 2 (human endogenous retrovirus subfamily H longterminal repeat associating protein 2, HHLA2),虽于 1999 年被 MAGER 等^[6]首次提出,但并未得到较多关注。根据近年来的相关研究,发现 HHLA2 对 T 细胞有共刺激或共抑制的作用。在多种实体肿瘤中 HHLA2 都呈高表达,在某些实体肿瘤中表达比 PD-L1 更广泛。基于此,HHLA2 能否成为肿瘤免疫治疗新的通路和靶点并扩大受益人群备受期望。本文就 HHLA2 及其受体穿膜和免疫球蛋白结构域 2 (transmembrane and immunoglobulin domain containing 2, TMIGD2)分子结构、生物学功能及其在实体肿瘤中作用的研究进展作一综述,为肿瘤免疫治疗寻找新的通路和靶点。

1 HHLA2 及其受体 TMIGD2 的分子结构

HHLA2 是一种新发现的 B7 家族成员,又被称为 B7-H5, B7-H7, B7y, 基因位于 3 号染色体 q13.13 区域,靠近 B7-1 和 B7-2 基因(q13.3-q21)^[6-8]。对其开放阅读框进行测序发现,HHLA2 蛋白序列中含有 414

个氨基酸,比大多数 B7 家族成员长,但比人类 B7-H3 短。HHLA2 作为 B7 家族成员,与家族中其他成员的氨基酸具有 10%~18% 同一性和 23%~33% 的相似性^[7],其中 B7-1 为 10% 和 23%,PD-L1 为 12% 和 26%。HHLA2 是 I 型跨膜分子,有 3 个免疫球蛋白超家族结构域,其结构包括 1 个 N-端信号肽、胞外区结构域由串联的 IgV-IgC-IgV 形成、穿膜区由 6-N-连接糖基化的潜力点形成以及 49-aa 胞质尾构成^[8]。

TMIGD2 是 HHLA2 的特异性受体之一,通常又被称为 CD28H^[9]。基因位于染色体 19q13.3,由 5 个外显子组成,全长约 10.2 kDa。TMIGD2 基因编码一个假定的单跨膜蛋白,该蛋白由 1 个单一的免疫球蛋白变异体(IgV)结构域、1 个跨膜结构域和 1 个较长的细胞内结构域组成。TMIGD2 的氨基酸序列与其他 CD28 其他家族成员相比, TMIGD2 与 CD28、CTLA4、ICOS 和 PD-1 的同源性超过 10%。系统发育树分析进一步研究^[9]表明, TMIGD2 的氨基酸相似度比 PD-1 更接近 CD28。

2 HHLA2/TMIGD2 在实体肿瘤的表达

HHLA2 蛋白在单核细胞上高表达,同时在人体 B 细胞上也可以检测到,但相关的研究提示 HHLA2

[作者简介] 孙琦(1992-),男,硕士生,主要从事肿瘤病理学的研究, E-mail: sunqi303008@126.com

[通信作者] 刘斌(LIU Bin, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤病理诊断的研究, E-mail: liumb@189.cn

在B细胞上的表达是炎症刺激所致^[7]。经聚合酶链式反应(PCR)测定,睾丸、结肠、肺、肾和胰腺中HHLA2 mRNA含量丰富,而小肠、肝脏和骨骼肌中HHLA2的转录水平较低^[10-19]。HHLA2蛋白广泛表达于乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、结肠癌、前列腺癌、肾癌和食道癌的肿瘤组织中^[9]。在免疫细胞中,T细胞内检测不到HHLA2 mRNA的表达,而B细胞、树突状细胞和巨噬细胞上可以检测到丰富的HHLA2 mRNA表达。实验数据^[12]表明,HHLA2在很大程度上是APC对炎症反应的诱导分子。经特殊染色,未在人外周血清分离出的T细胞、B细胞、自然杀伤细胞或单核细胞上检测到HHLA2的表达。

TMIGD2是已经检测到的HHLA2的受体之一,在人类外周血、次级淋巴器官及乳腺癌、结肠癌、肺癌、卵巢癌、结肠炎等不同病理组织中的大多数幼稚T细胞和一小部分记忆T细胞上均有结构性表达,在B细胞、粒细胞、单核细胞和成熟树突状细胞上无表达^[20]。TMIGD2在自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)上高表达。CD28可支持NK细胞,根据TMIGD2和CD28的同源性,推测TMIGD2也可向ILCs和NK细胞发出潜在的刺激信号^[21]。

3 HHLA2/TMIGD2的生物学功能

实验研究^[3]证明,HHLA2可以作为人类T细胞的负调节因子发挥作用,HHLA2在T细胞信号的刺激下抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的增值。相关的实验研究^[10]还证明,HHLA2可以显著减少T细胞产生的细胞因子,包括IFN- γ 、TNF- α 、IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A、IL-22;肿瘤细胞表达的HHLA2可以通过与活化的T细胞及其他免疫细胞上的未知受体相互作用,促使肿瘤逃避免疫监视,从而促进肿瘤的发生、发展。已知B7-CD28联合刺激可激活磷酸肌苷3激酶(PI3K)和丝氨酸-苏氨酸激酶akt依赖性信号级联,促进细胞增殖和T细胞活化^[11-13]。PARRY等^[14]通过实验推测HHLA2共刺激可以利用AKT通路促进T细胞应答。

最近研究^[15]显示,TMIGD2表达可识别在人类外周组织和肿瘤组织中细胞毒性较低的常驻记忆CD8⁺T细胞。组织驻留型记忆T(tissue-resident memory T, TRM)细胞是最近发现的一种T细胞谱系,永久驻留于感染后的外周组织,对局部继发感染反应较效应记忆T细胞更迅速^[16-17]。相关的实验研究^[18]证明,在上皮细胞源性肿瘤的抗肿瘤免疫应答中,CD103⁺CD8⁺TRM具有重要作用。TIAN等^[19]检

测到外周血中有大量T细胞表达TMIGD2,其中TMIGD2表达T细胞以幼稚T细胞为主。尤其是在人小肠中,CD8⁺T细胞均为CD103⁺CD69⁺。免疫检查点如PD-1、LAG3、TIGIT和Tim3,在TMIGD2⁺TRM细胞上表达良好,提示这些TRM细胞可被检查点抑制剂调控。随着增强TRM细胞在组织中的长期存活能力,靶向TMIGD2⁺TRM细胞在肿瘤治疗中可能会出现更持久的临床反应。

4 HHLA2/TMIGD2对实体肿瘤免疫调控效应

SHIMONOSONO等^[22]检测了4个胃癌细胞系(MKN-7、MKN-45、MKN-74、KATO-III),来自胃癌患者的111份血液标本和来自健康志愿者的20份外周血单核细胞(Peripheral blood monocyte, PBMC)标本。在4个胃癌细胞系中,只有mkn45表达HHLA2 mRNA。且患者血液标本HHLA2 mRNA水平明显低于健康志愿者,免疫组化也证实正常上皮细胞HHLA2表达较肿瘤组织中要高。分析相关临床病理因素发现,HHLA2的表达与肿瘤浸润深度、远处转移及疾病分期呈负相关;提示胃肿瘤细胞通过自身HHLA2表达的减少而获得免疫逃避,并具有侵袭性行为。

杨晓飞等^[23]检测HHLA2在宫颈癌组织及癌旁组织的表达及其与CD4⁺T、CD8⁺T淋巴细胞在肿瘤组织中的浸润程度的关系,结果显示,宫颈癌组织中的HHLA2表达较癌旁组织有更高的阳性率,HHLA2与CD4⁺T细胞的浸润程度之间并无相关性,但宫颈癌组织中HHLA2的表达水平与CD8⁺T细胞的浸润程度之间呈负相关。研究提示在宫颈癌中HHLA2分子可能通过免疫共抑制作用直接或间接抑制了CD8⁺T淋巴细胞的数量和功能,促进肿瘤细胞发生免疫逃逸。

骨肉瘤是骨最常见的原发性恶性肿瘤之一,针对当前治疗难以治愈的患者,需要开发新的治疗方法^[24-25]。KOIRALA等^[26]把54例骨肉瘤标本做成组织芯片,检测HHLA2的表达,得出结论HHLA2在晚期肿瘤和转移性组织中更常表达。免疫荧光双染显示PD-L1常与HHLA2共表达。更重要的是免疫荧光双染显示HHLA2在细胞中的表达比例高于PD-L1。这提示在骨肉瘤中,HHLA2可能是比PD-L1更为重要的免疫抑制通路。

在一项针对50例三阴性乳腺癌的研究^[19]显示,56%的患者出现HHLA2的异常表达,32%的患者表达较弱,12%的患者不表达。同时检测基因拷贝数,发现绝大多数HHLA2的拷贝基因数是扩增的,提示HHLA2可能是三阴性乳腺癌基因拷贝数上调的机制之一。诸雅卿等^[27]通过对101例乳腺浸润癌石蜡标

本进行免疫组化染色,发现HHLA2在肿瘤组织比癌旁组织具有显著的更高表达,同时与ER,PR的表达具有一定的相关性。综合分析,HHLA2在乳腺癌的发生发展过程中有十分重要的作用,其与ER、PR之间的相关性研究也是很有前景的,可能为三阴性乳腺癌的治疗提供了新思路。

CHEN等^[28]通过实验发现,在胰腺癌Panc-1、Bx-pc-3、Aspc-1、Miapaca-2、Si187细胞系上未见明显的HHLA2表达。高HHLA2表达的胰腺癌PC细胞比低HHLA2表达的胰腺癌PC细胞具有更强的免疫反应。进一步评估受体TMIGD2的表达,发现TMIGD2在肿瘤组织中的表达明显低于血液标本,考虑到包括CD3⁺T淋巴细胞在内的免疫细胞从外周循环向肿瘤微环境迁移,TMIGD2下调可能是HHLA2/TMIGD2共刺激通路在胰腺癌中功能受损的部分原因。克服TMIGD2表达在肿瘤浸润淋巴细胞中的衰减,或上调HHLA2在胰腺癌细胞中的表达,可能是提高胰腺癌免疫治疗效果的一种新的机制。

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,ZI-WEN等^[29]检测HHLA2与CD8在肿瘤组织与癌旁组织的表达,发现癌组织中HHLA2的阳性率与阳性强度明显高于癌旁组织,HHLA2高表达组CD8阳性细胞数量明显低于HHLA2低表达组,HHLA2表达阳性的肿瘤组织中HHLA2的表达水平与结直肠癌患者的生存、预后存在显著的相关性。提示HHLA2在结直肠癌组织中可以降低T细胞的功能。HHLA2在肿瘤细胞上的表达上调,提示可以通过诱导HHLA2在抗原提呈细胞上的表达,而为肿瘤免疫逃避提供一种新的机制。

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)是肾细胞癌最常见的病理类型。近年来,免疫治疗和各类靶向药物的突破也为晚期肾癌患者带来了新的希望,但由于药物疗效的局限性,并且缺乏靶向治疗和免疫治疗的预测指标,肾癌患者的总体生存率仍很低^[30-31]。CHEN等^[32]利用ONCOMINE平台,分析显示,与正常肾组织相比,HHLA2在CCRCC背景中的表达明显上调(高达8倍的变化),提示HHLA2活性与CCRCC呈正相关。同时用qRT-PCR和免疫组化技术也验证了这一点,CCRCC组织中HHLA2显著表达,HHLA2水平升高预示CCRCC预后不良;GO分析显示HHLA2的靶点主要分布在细胞过程、生物调控和信号转导等生物学过程,表明HHLA2主要通过影响CCRCC中的信号转导发挥作用。进一步研究,发现数以百计的mRNA、长链非编码RNA(lncRNA)和环状RNA(circRNA)在肿瘤细胞与正常细胞均有显著差异表达,反映了HHLA2在CCRCC

肿瘤发生中不可或缺的作用及其复杂的调控网络。考虑到肿瘤特异性CD4⁺T细胞和细胞毒性CD8⁺T细胞在肿瘤免疫监测中发挥重要作用^[33-34],HHLA2可以使有效的抗肿瘤T细胞效应因子失活来促进肿瘤进展。

金磊等^[35]在口腔鳞状细胞癌中,检测HHLA2、PD-L1、PD-L2、M2型巨噬细胞标记物(CD163、CD206)在肿瘤组织与癌旁组织的表达,发现HHLA2的表达量与PD-L1、PD-L2及M2型巨噬细胞标记物CD163、CD206呈正相关。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是指浸润在肿瘤组织中的巨噬细胞,是肿瘤微环境中最多的免疫细胞。肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤侵袭转移过程中发挥了关键性作用,使得TAM成为抗肿瘤转移治疗的重要靶点^[36],提示HHLA2与M2型TAM在肿瘤微环境中具有正相关作用,共同参与肿瘤的免疫逃逸及转移。

同时CHENG等^[37-38]也在非小细胞肺癌中做了关于PD-L1和HHLA2的相关性研究,免疫组化结果显示HHLA2在非小细胞肺癌中广泛表达,在很少的肺泡巨噬细胞上表达弱阳性,对肺腺癌的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变状态进行分析,发现EGFR的突变状态与HHLA2的表达独立相关。与hPD-L1-Ig相比,hB7x-Ig和hHHLA2-Ig对TCR介导的人类CD4⁺和CD8⁺T细胞增殖均有更强的抑制作用;研究PD-L1、B7x和HHLA2对T细胞因子产生的影响,发现PD-L1、B7x和HHLA2能够显著抑制TCR信号诱导的T细胞因子的产生。PD-L1很少与HHLA2共表达,而B7x与HHLA2的共表达较为常见。更值得注意的是,PD-L1阴性肿瘤中B7x和HHLA2表达频繁。PD-L1与B7x和HHLA2表达的有限重叠表明它们可能具有非冗余的生物学功能,在空间、时间上对肿瘤免疫逃避有明显的不同的作用。HHLA2作为一个单独的免疫检查点来提示预后和作为PD-L1阴性肿瘤的免疫检查点,治疗突破点都是十分有潜力的。

相关的研究在肝内胆管癌也得到了证实。JING等^[39]研究发现,HHLA2在肝内胆管癌中的表达高于PD-L1(49.0% vs 28.1%)。两种免疫检查点共表达率均较低(13.1%),50%PD-L1阴性患者HHLA2升高。HHLA2过表达与稀疏的CD3⁺肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、CD8⁺TILs和较高的CD4⁺Foxp3⁺/CD8⁺TIL比值有关,而PD-L1表达与显著的T细胞和CD163⁺肿瘤相关的巨噬细胞浸润有关。PD-L1与巨噬细胞的相关性也是研究的热点^[40],与PD-L1相比,HHLA2表达更为普遍,具有更明确的预后意义。

5 结 语

HHLA2在多种实体肿瘤中的高表达,与其受体结合后抑制T细胞的增殖,发生肿瘤免疫逃逸和免疫侵袭。同时在多个实体中,HHLA2被证明可以作为独立的预后危险因素。在部分实体肿瘤,HHLA2的表达比PD-L1更广泛,具有明确的预后意义,为PD-L1阴性的肿瘤免疫治疗提供了新思路。目前关于HHLA2的研究还不够深入,分子通路的机制还不清楚,同时HHLA2是在人类中表达而在小鼠中不表达的B7家族成员,动物实验进度也很慢。随着肿瘤免疫机制研究的不断深入,HHLA2在免疫治疗中必将有更广阔的前景。

[参 考 文 献]

- [1] SANMAMED M F, CHEN L P. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J/OL]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6538253/>. DOI:10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [2] KAWACHI H, TAMIYA M, TAMIYA A, et al. Association between metastatic sites and first-line pembrolizumab treatment outcome for advanced non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Invest New Drugs*, 2019: 2019:11. DOI:10.1007/s10637-019-00882-5.
- [3] JACKSON C M, CHOI J, LIM M. Mechanisms of immunotherapy resistance: lessons from glioblastoma[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1100-1109. DOI:10.1038/s41590-019-0433-y.
- [4] OKAZAKI T, OKAZAKI I M. Stimulatory and inhibitory Co-signals in autoimmunity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1189: 213-232. DOI:10.1007/978-981-32-9717-3_8.
- [5] GONG J, CHEHRAZI-RAFFLE A, REDDI S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 8[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778665/>. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z.
- [6] MAGER D L, HUNTER D G, SCHERTZER M, et al. Endogenous retroviruses provide the primary polyadenylation signal for two new human genes (HHLA2 and HHLA3)[J]. *Genomics*, 1999, 59(3): 255-263. DOI:10.1006/geno.1999.5877.
- [7] ZHAO R, CHINAI J M, BUHL S, et al. HHLA2 is a member of the B7 family and inhibits human CD4 and CD8 T-cell function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(24): 9879-9884. DOI:10.1073/pnas.1303524110.
- [8] FLAJNIK M F, TLAPAKOVA T, CRISCITIELLO M F, et al. Evolution of the B7 family: co-evolution of B7H6 and NKp30, identification of a new B7 family member, B7H7, and of B7's historical relationship with the MHC[J/OL]. *Immunogenetics*, 2012, 64(8): 571-590[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709836/>. DOI:10.1007/s00251-012-0616-2.
- [9] ZHU Y W, YAO S, ILIOPOULOU B P, et al. B7-H5 costimulates human T cells via CD28H[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2043. DOI: 10.1038/ncomms3043.
- [10] 刘春, 邓述恺. HHLA2在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(2): 306-309, 316. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2018.02.031
- [11] SHI J W, HOU S Y, FANG Q, et al. PD-1 controls follicular T helper cell positioning and function[J/OL]. *Immunity*, 2018, 49(2): 264-274. e4[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104813/>. DOI:10.1016/j.immuni.2018.06.012.
- [12] LIU S W, CHEN S, YUAN W G, et al. PD-1/PD-L1 interaction up-regulates MDR1/P-gp expression in breast cancer cells via PI₃K/AKT and MAPK/ERK pathways[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99901-99912[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725139/>. DOI:10.18632/oncotarget.21914.
- [13] CRETELLA D, DIGIACOMO G, GIOVANNETTI E, et al. PTEN alterations as a potential mechanism for tumor cell escape from PD-1/PD-L1 inhibition[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): E1318 [2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770107/>. DOI:10.3390/cancers11091318.
- [14] PARRY R V, RUMBLEY C A, VANDENBERGHE L H, et al. CD28 and inducible costimulatory protein Src homology 2 binding domains show distinct regulation of phosphatidylinositol 3-Kinase, Bcl-xl, and IL-2 expression in primary human CD4 T lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2003, 171(1):166-174. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.1.166>.
- [15] TIAN Y, SUN Y, GAO F, et al. CD28H expression identifies resident memory CD8⁺ T cells with less cytotoxicity in human peripheral tissues and cancers[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(2): e1538440[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343811/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1538440.
- [16] ARIOTTI S, BELTMAN J B, CHODACZEK G, et al. Tissue-resident memory CD8⁺ T cells continuously patrol skin epithelia to quickly recognize local antigen[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(48): 19739-19744[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3511734/>. DOI:10.1073/pnas.1208927109.
- [17] READING J L, GÁLVEZ-CANCINO F, SWANTON C, et al. The function and dysfunction of memory CD8⁺ T cells in tumor immunity [J]. *Immunol Rev*, 2018, 283(1): 194-212. DOI:10.1111/immr.12657.
- [18] AMSEN D, VAN GISBERGEN K P J M, HOMBRINK P, et al. Tissue-resident memory T cells at the center of immunity to solid tumors[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 538-546. DOI:10.1038/s41590-018-0114-2.
- [19] JANAKIRAM M, CHINAI J M, FINEBERG S, et al. Expression, clinical significance, and receptor identification of the newest B7 family member HHLA2 protein[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2359-2366[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433806/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-1495.
- [20] CRESPO J, VATAN L, MAJ T, et al. Phenotype and tissue distribution of CD28H⁺ immune cell subsets[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(12): e1362529[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706608/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1362529.
- [21] GALEA-LAURI J, DARLING D, GAN S U, et al. Expression of a variant of CD28 on a subpopulation of human NK cells: implications for B7-mediated stimulation of NK cells[J]. *J Immunol*, 1999, 163(1): 62-70.
- [22] SHIMONOSONO M, ARIGAMI T, YANAGITA S, et al. The asso-

- ciation of human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 (HHLA2) expression with gastric cancer prognosis[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(31): 22069-22078[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955131/>. DOI: 10.18632/oncotarget.25179.
- [23] 杨晓飞. 共刺激分子 HHLA2 在宫颈癌中的表达及临床意义[M]. 石家庄: 河北医科大学, 2018:336.
- [24] 杨卓, 王新军, 张强, 等. CMTM6 和 PD-L1 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征的相关性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(7): 782-787. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.07.010.
- [25] 范兆阳, 鲜文峰, 刘永喜, 等. 石斛酚通过 NF- κ B/PRL-3 通路抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(10): 1095-1100. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.10.007.
- [26] KOIRALA P, ROTH M E, GILL J, et al. HHLA2, a member of the B7 family, is expressed in human osteosarcoma and is associated with metastases and worse survival[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31154 [2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987662/>. DOI:10.1038/srep31154.
- [27] 诸雅卿, 翁泽滨, 汤聪. HHLA2 在不同分子亚型乳腺癌的表达及意义[J]. *广东医学*, 2018, 39(17): 2643-2645. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2018.17.010.
- [28] CHEN Q, WANG J X, CHEN W, et al. B7-H5/CD28H is a co-stimulatory pathway and correlates with improved prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J/OL]. *Cancer Sci*, 2019, 110(2): 530-539 [2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6361571/>. DOI:10.1111/cas.13914.
- [29] ZIWEN Z, WEIGUO D. Overexpression of HHLA2, a member of the B7 family, is associated with worse survival in human colorectal carcinoma[J]. *Onco Targets Therapy*, 2018, 11: 1563-1570. DOI: 10.2147/OTT.S160493.
- [30] 谢云青, 陈莉, 杨建伟, 等. DC-CIK 细胞联合常规治疗对肾透明细胞癌患者的临床疗效[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(6): 665-669. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.016.
- [31] MOTZER R J, ESCUDIER B, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1803-1813[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719487/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- [32] CHEN D M, CHEN W, XU Y, et al. Upregulated immune checkpoint HHLA2 in clear cell renal cell carcinoma: a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(1): 43-49. DOI:10.1136/jmedgenet-2018-105454.
- [33] 钟根深, 孙智洋, 陈亚楠, 等. PD-1 抗体增强奥沙利铂体内外抗结肠癌的效果[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(10): 999-1005. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.10.005.
- [34] 郭伟春, 梁俊青, 贾绍昌. NKT 细胞的生物特性及其在抗肿瘤免疫中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 921-924. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.08.015.
- [35] 金磊, 杨宏宇. B7 家族与 M2 型巨噬细胞在口腔鳞状细胞癌中的表达研究[C]//2017 全国口腔颌面——头颈肿瘤外科学术研讨会论文集. 山西晋中, 2017: 135.
- [36] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- [37] CHENG H Y, JANAKIRAM M, BORCZUK A, et al. HHLA2, a new immune checkpoint member of the B7 family, is widely expressed in human lung cancer and associated with EGFR mutational status[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 825-832[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290088/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3071.
- [38] CHENG H Y, BORCZUK A, JANAKIRAM M, et al. Wide expression and significance of alternative immune checkpoint molecules, B7x and HHLA2, in PD-L1-negative human lung cancers[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1954-1964[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899616/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2924.
- [39] JING C Y, FU Y P, YI Y, et al. HHLA2 in intrahepatic cholangiocarcinoma: an immune checkpoint with prognostic significance and wider expression compared with PD-L1[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 77[2019-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421676/>. DOI:10.1186/s40425-019-0554-8.
- [40] LU D, NI Z, LIU X G, et al. Beyond T cells: understanding the role of PD-1/PD-L1 in tumor-associated macrophages[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1-7. DOI:10.1155/2019/1919082.

[收稿日期] 2019-08-15

[修回日期] 2019-11-09

[本文编辑] 王映红