

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.02.015

· 综述 ·

TIM-3 分子与肿瘤免疫抑制

TIM-3 and tumor immunosuppression

费腾 综述; 李从镇, 路丽明 审阅(上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

[摘要] T细胞免疫球蛋白黏蛋白3(T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3)是免疫检查点分子之一, 表达于多种免疫细胞及肿瘤细胞。在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, TIM-3与含其主要配体Gal-9的T细胞等相互作用, 介导细胞凋亡而参与肿瘤的免疫抑制及其发生发展。抗TIM-3抗体抗肿瘤治疗目前处于临床前研究阶段, 它可能成为肿瘤治疗的明星分子。

[关键词] T细胞免疫球蛋白黏蛋白3; 肿瘤免疫; 抗体治疗

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)02-0199-05

免疫检查点是肿瘤免疫中的作用关键, 其自20世纪90年代被陆续发现以来在基础研究及临床应用中都取得了较多成果, 如已应用于黑色素瘤患者的抗CTLA-4抗体、副作用更小的抗PD-1抗体及在临床前研究中用于改善Treg抑制作用的抗LAG-3抗体等^[1-2]。2001年, MCLNTIRE等^[3]在定位克隆小鼠哮喘易感基因T细胞和气道表型调节因子(T cell and airway phenotype regulator, Tapr)时发现了T细胞免疫球蛋白黏蛋白(T-cell immunoglobulin mucin, TIM), TIM-3即是其中一种。人TIM-3同源物则是在基因组数据库检索中找到并通过RT-PCR被证实的^[4]。它选择性表达于分泌IFN- γ 的CD4⁺、CD8⁺T细胞^[5], 在一些肿瘤患者中它主要表达于瘤体内T细胞表面^[6]。基因敲除和荷瘤小鼠抗体治疗实验^[6]都表明, 比起抗CTLA-4及抗PD-1抗体, TIM-3抗体没有引起明显的自身免疫毒副作用, 提示其有较好的临床应用前景。

1 TIM-3分子、配体及其基本功能

TIM-3是TIM家族中甲型肝炎病毒细胞受体2(human hepatitis A virus cellular receptor 2, HAVCR2)编码^[7]的由301个氨基酸组成的I型穿膜蛋白^[8]。该蛋白分子量为33 394, 由免疫球蛋白N末端可变区、黏蛋白结构域、穿膜区和胞内区组成, 属于免疫球蛋白超家族^[8]。胞外可变区发挥与配体结合的作用, 其中由4个半胱氨酸组成的裂隙结构是与磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)结合的结构基础^[9]; 胞内区含有酪氨酸残基, 可与Src家族的磷酸酶相互作用, 启动下游信号通路^[6]。2006年有研究^[10]发现, TIM-3表达过程中产生2种长度不一的mRNA分子, 较短的可能编码可溶性TIM-3(sTIM-3)——TIM-3的另一种存在形式, 它缺

乏黏蛋白结构域及穿膜区。2013年, HANSEN等^[11]首次在人血浆中发现sTIM-3的存在。它可能是有价值的血清标志物, 在感染、自身免疫病、移植患者中被检测和研究。

TIM-3的已知配体有半乳糖素9(galactin 9, Gal-9)、高迁移率族蛋白1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)、癌胚抗原相关细胞黏附分子1(carcino-embryonic antigen related cellular adhesion molecule 1, CEACAM-1)、PS等, 都与肿瘤免疫抑制有关^[8]。Gal-9多表达于免疫细胞、脏器实质细胞(肝脏、胸腺、小肠、肾脏等)及肿瘤细胞, 主要参与调控肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中T细胞的凋亡^[12]; HMGB1可抑制TIM-3⁺DC的抗原提呈功能^[8]; CEACAM-1⁺T细胞可与TIM-3分子胞外功能域结合而引起T细胞耗竭效应^[9]; TIM-3与PS的结合则可介导凋亡细胞的清除^[8]。

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(No. 2017YFA0104500)、国家自然科学基金(No. 81671579, 31370904, 30972691); 上海市浦江人才计划(No. 15PJD021); 上海市科学技术委员会生物医药领域科技支撑项目(No. 15401900500)及上海市教育委员会曙光计划(No. 16SG14)资助。Projected supported by the National Key Research and Development Program (No. 2017YFA0104500); National Natural Science Foundation of China (No. 81671579, 31370904, 30972691); the Shanghai Pujiang Program (No. 15PJD021); the Program for Scientific and Technological Innovation from the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 15401900500); the Shuguang Planning of Shanghai Municipal Education Commission (No. 16SG14)

[作者简介] 费腾(1987-), 女, 博士, 中级职称, 主要从事肿瘤免疫相关研究, E-mail: melissa@sjtu.edu.cn

[通信作者] 路丽明(LU Liming, corresponding author), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫相关研究, E-mail: lulunew2003@163.com

2 TIM-3参与肿瘤免疫抑制的机制

TIM-3表达于Th1、Th17、Treg、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、NK细胞、DC、单核巨噬细胞及很多类型肿瘤细胞,如黑色素瘤、胃癌、B细胞淋巴瘤、宫颈癌、肾透明细胞癌、骨肉瘤、白血病干细胞(leukemia stem cell, LSC)等^[1, 8, 13-14]。在免疫细胞中它主要介导肿瘤免疫抑制,而在肿瘤细胞中的表达则能直接促进其生长和侵袭。

2.1 TIM-3通过T淋巴细胞介导肿瘤免疫抑制

研究^[6, 14]表明, TIM-3⁺TIL所占比例在不同类型肿瘤TME中有所差异,黑色素瘤中占30%、滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤中约占35%、NSCLC中CD8⁺T细胞占约30%,而CD4⁺Foxp3⁺T细胞高达60%。TIM-3分子可引起TIL功能耗竭,在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用,目前已有大量且较为深入的相关研究。

2.1.1 TIM-3在T淋巴细胞中的功能 TIM-3分子胞内段含有5个酪氨酸残基,连接它们的肽序列高度保守,行使着SH2结构域连接基序的功能,可与Lck、Itk、p85、PI3K、Fyn等含有SH2结构域的激酶连接,启动下游抑制通路^[6]。在体外细胞实验中,LEE等^[6]发现, TIM-3通过降低NFAT、c-Fos、c-Jun等转录因子的水平抑制TCR信号;而健康人外周血CD8⁺T细胞上的TIM-3通过招募下游磷酸酶以抑制细胞功能。YANG等^[15]发现,敲除滤泡B细胞性非霍奇金淋巴瘤患者CD4⁺、CD8⁺T细胞的TIM-3分子后,其增殖及IL-2、IFN- γ 、IL-17、颗粒酶B分泌能力都明显增强,且转录因子STAT1、3、4、5的磷酸化水平明显增加,说明TIM-3是T细胞功能耗竭的重要标志。

此外,在TME免疫抑制微环境中,Treg表达TIM-3并发挥重要作用。有报道^[8]称,肿瘤发生早期TME以抗肿瘤的CD4⁺T细胞为主,中晚期时TIM-3⁺Treg明显增多,在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用。KARAM等^[16]给予豚鼠头颈部鳞状细胞癌模型抗PD-L1+抗TIM-3+放射治疗,过程中功能性T细胞数量增加且Treg比例不断减少。2个月后肿瘤复发时Treg数量增加了4倍,其中Ki67⁺Treg约占80%,伴随效应T细胞比例明显下降;抗CD25抗体删除Treg后,60%的肿瘤在研究时间段内未再复发,提示Treg可抑制T细胞增殖,在肿瘤发展中发挥重要作用^[16]。在头颈部鳞状

细胞癌患者组织中,Treg表达更高水平的抑制性分子如CD25、CD39、Foxp3、CTLA-4等,参与免疫抑制微环境的形成^[17]。

2.1.2 TIM-3的表达及其作用 已知IL-12、IL-27可分别通过转录因子T-bet和NFIL3作用于T细胞,诱导TIM-3分子表达^[6]。TIM-3的表达具有一定的规律性,其多与PD-1分子共表达于T细胞,尤其倾向于表达在PD-1^{high}T细胞上^[18]。在黑色素瘤患者PBMC中, TIM-3⁺T细胞中约(24.8 \pm 18.7)%为TIM-3、PD-1双阳性^[19]。此外,有研究^[20-21]检测了TIM-3、PD-1双阳性T细胞在不同肿瘤中的百分比:非霍奇金淋巴瘤患者淋巴结活检组织中, TIM-3、PD-1双阳性CD4⁺、CD8⁺T细胞约占TIL总数的30%;急性粒细胞白血病(acute myeloblastic leukemia, AML)小鼠肝脏中, TIM-3、PD-1双阳性CD8⁺T细胞约占总CD8⁺T细胞的20%。研究^[21]发现,由于TIM-3在T细胞中的诱导性表达,小鼠AML移植瘤接种20d后肝脏组织中TIM-3⁺CD8⁺T细胞数明显增加;而KIM等^[22]率先在豚鼠胶质瘤模型中观察到了TIM-3表达的时间规律——随着荷瘤时间的延长, TIM-3⁺CD4⁺、TIM-3⁺CD8⁺T细胞百分比呈数倍增长,并在第21天达到高峰,且TIM-3、PD-1双阳性的CD4⁺、CD8⁺T细胞也在此时达到50%的占比。

有学者^[22]尝试用抗体阻断PD-1和TIM-3的功能,发现抗PD-1、抗PD-1+抗TIM-3、抗PD-1+抗TIM-3+放疗都明显提高了TME CD8⁺T/Treg比例, Treg的比例也明显下降。机制方面,有研究^[17]显示,抗PD-1抗体可通过一定机制促进CD8⁺T细胞释放IFN- γ ,间接减少TIM-3的表达。然而, KOYAMA等^[23]指出,在Kras或EGFR突变的NSCLC小鼠模型及患者中,抗PD-1抗体的持续治疗会明显增加目标T细胞表面TIM-3分子的表达而产生耐药。另外,抗体阻断治疗后治愈的豚鼠胶质瘤模型还具有免疫记忆,可抵抗肿瘤的二次注射,或可作为靶标^[22]。此外,近期研究^[24]指出,在结肠癌模型中,敲除转录因子7(transcription factor 7, Tcf7)后此两种抗体的抗肿瘤作用消失,具体机制值得进一步探究。

2.2 TIM-3通过DC介导肿瘤免疫抑制

CHIBA等^[25]用流式细胞术检测发现,一些类型的肿瘤,如MC38结肠癌、Lewis肺癌,其浸润DC都表达高水平的TIM-3。此外,在人进展期NSCLC、胃腺癌、神经内分泌肿瘤等肿瘤相关

DC (tumor-associated DC, TADC) 中也有类似结果, 且发现这一表型可被诱导肿瘤免疫逃逸的精氨酸酶 I、IDO、IL-10、TGF- β (对巨噬细胞亦是) 等增强。该团队^[25]总结了 TIM-3 分子诱导 DC 免疫抑制的机制: (1) TIM-3 与肿瘤细胞死亡成分核酸竞争 HMGB1 的 A 盒, 阻止后者进入内体从而启动损伤相关分子模式介导的抗肿瘤固有免疫反应; (2) TIM3 会影响 TLR-3、7、9 通路相关细胞因子的分泌, 因为在模型鼠的骨髓来源 DC 中敲除 TIM-3 后, 上述通路中与核酸抗原识别有关的细胞因子分泌水平都有所增加; (3) TIM-3 通过影响 IL-12、IFN- β 等的分泌影响抗肿瘤免疫应答, 给予 NSCLC 患者抗 TIM-3 抗体治疗后, 肿瘤浸润 DC 能对核酸抗原产生更强的免疫应答; (4) 在乳腺癌中与 DC 上 CXCL9 的表达有关。有学者研究^[7]发现, 在抗 TIM-3 抗体联合紫杉醇治疗乳腺癌小鼠模型的研究中, CD103⁺DC 有明显的肿瘤抑制作用, 该作用通过其表达的 CXCL9 与 CD8⁺T 细胞表面的 CXCR3 相互作用及后者的抗肿瘤作用实现, 在乳腺癌患者中, TADC CXCL9 的表达水平也被发现与患者的无进展生存期呈正相关, 再次证明了这一研究结论。

2.3 TIM-3 通过某些信号通路促进肿瘤细胞生长与进展

TIM-3 的基因多态性被发现与一些肿瘤, 如 NSCLC 的发病率及生存期有关, 如编码区+4259 位点的 T/G 基因型多态性会使相关发病率增加 2.81 倍, 生存期则明显缩短^[6]。最近有关 TIM-3 表达对肿瘤细胞的影响研究不多, 2018 年, ZHANG 等^[26]研究了 TIM-3 对肝癌细胞的影响, TIM-3 的高表达会使更多的肿瘤细胞进入 S 期, 细胞周期相关蛋白如 Cyclin A、Cyclin D、PCNA 的水平都明显增加; 有关机制的研究发现^[26], 体外肝癌细胞系表达的 TIM-3 通过激活 NF- κ B 信号通路及其下游 STAT3、IL-6 的表达促进肿瘤生长, TIM-3 抗体可通过上述过程抑制肿瘤生长, 这一研究结果在体内实验中也得到了证实。一些肿瘤细胞上的 TIM-3 分子还会促进 MDSC 的免疫抑制作用^[8]。此外, 体外实验^[25]发现, TIM-3 分子还可通过肿瘤细胞表面的 HMGB1 及其下游分泌的 IFN-I、IL-12 抑制化疗的抗肿瘤效果。

3 TIM-3 抗体的抗肿瘤作用

针对抗 TIM-3 抗体的多项小鼠及人体研究都取得了一定成果。由于 TIM-3 多与其他免疫检查点同时表达且阻断治疗存在协同作用^[27], 抗 TIM-3 抗体多与另一些免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 如抗 PD-1/PD-L1 抗体联合使用。在结肠癌模型^[28]中, 抗 TIM-3 抗体联合 PD-1 抗体可有效抑制肿瘤生长; 另一抗 TIM-3 抗体联合抗 PD-L1 抗体治疗结肠癌模型中, 50% 的小鼠肿瘤可因治疗消退, 体外实验证明联合抗体治疗会显著增加 IFN- γ 分泌。此外, 有关纤维肉瘤的研究^[29]发现, 抗 PD-1 抗体联合抗 TIM-3 抗体在减小肿瘤体积的同时也能有效预防其复发。放疗所产生的远位效应和抗原释放能与 ICI 产生协同作用^[27], 在抗 TIM-3 抗体联合放疗治疗胶质瘤豚鼠模型时, 小鼠的生存时间延长至 100 d, 生存率提高到 60%^[22]。化疗所产生的抗原释放和 TME 重塑也有利于 ICI 作用的发挥^[27]。肿瘤 DC 中 TIM-3 分子与 HMGB1 竞争内体的机制前文已述, 在鼠结肠癌模型中的研究显示, 抗 TIM-3 抗体治疗可能通过此机制提高抗肿瘤化疗效果^[25]。在乳腺癌小鼠模型中, 抗 TIM-3 抗体联合紫杉醇也可明显减小乳腺癌原发灶体积, 且对肝肾毒副作用小^[7]。此外, 抗 TIM-3 抗体可特异性作用于 TIM-3⁺LSC, 在不影响其他造血干细胞的情况下有效治疗白血病^[13], 对疗效的监测和复发的判断也有一定价值。

目前, 已有多项有关抗 TIM-3 抗体用于治疗进展性和复发性实体瘤、转移性癌、淋巴瘤、白血病等肿瘤的临床 I 期试验正在进行中, 且多与抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 LAG-3 抗体联用 (对于 ICI, 现阶段比较公认的使用方法仍是 ≥ 2 种抑制剂的联合使用, 目前有超过 1 100 个这样的临床试验在进行中^[11]), 具体疗效拭目以待。相关试验基本信息见表 1。

4 结 语

TIM-3 分子作为免疫检查点分子, 在抗肿瘤免疫、细胞凋亡等多个过程中发挥重要作用, 推测其可能是继 PD-1 分子之后很有潜力的免疫检查点靶分子之一。临床前实验已证实 TIM-3 抗体的抗肿瘤作用, 当前围绕 TIM-3 抗体的多个抗肿瘤临床试验正在招募中, 相关试验的治疗效果令人期待。

表1 抗TIM-3抗体相关临床试验信息一览

| TIM-3 药物 | 生产公司 | 适应证 | 临床分期 | 病例 (n) | 起止年月 | 登记编号 | 备注 |
|--------------|--------------------------|-----------------------|------|--------|-----------------|-------------|-----------------------------------|
| Sym023 | Symphogen A/S | 局部进展/不可切除或转移性恶性肿瘤或淋巴瘤 | I 期 | 48 | 2018.5-2020.9 | NCT03489343 | 抗 TIM-3 抗体 |
| Sym023 | Symphogen A/S | 转移性肿瘤、实体瘤、淋巴瘤 | I 期 | 102 | 2017.12-2020.11 | NCT03311412 | 抗 TIM-3 抗体+抗 PD-1 抗体 |
| TSR-022 | Tesaro, Inc. | 进展期或转移性实体瘤 | I 期 | 819 | 2016.7-2020.6 | NCT02817633 | 抗 TIM-3+抗 PD-1+抗 LAG-3 抗体 |
| TSR-022 | Tesaro, Inc. | 转移性和进展性癌、实体瘤、NSCLC | I 期 | 168 | 2017.10-2021.2 | NCT03307785 | 抗 TIM-3+抗 PD-1 抗体+化疗 |
| RO7121661 | Hoffmann-La Roche | 实体瘤、转移性黑色素瘤、NSCLC | I 期 | 280 | 2018.10-2022.7 | NCT03708328 | 抗 TIM-3 抗体 |
| LY3321367 | Eli Lilly and Company | 实体瘤 | I 期 | 196 | 2017.4-2021.6 | NCT03099109 | 抗 TIM-3+抗 PD-L1 抗体 |
| BGB-A425 | BeiGene | 局部进展期、转移性实体瘤 | I 期 | 162 | 2018.8-2021.12 | NCT03744468 | 抗 TIM-3+抗 PD-1 抗体 |
| LY3415244 | Eli Lilly and Company | 实体瘤 | I 期 | 117 | 2018.11-2020.10 | NCT03752177 | 抗 PD-L1/TIM-3 双特异性抗体 ^注 |
| RO7121661 | Hoffmann-La Roche | 实体瘤、NSCLC、转移性黑色素瘤等 | I 期 | 300 | 2018.10-2022.9 | NCT03708328 | 抗 PD-1/TIM-3 双特异性抗体 |
| MBG453 | Novartis Pharmaceuticals | 进展期恶性肿瘤 | I 期 | 250 | 2015.11-2019.11 | NCT02608268 | 抗PD-1+抗TIM-3抗体 |
| IN-CAGN02390 | Incyte Corporation | 胃癌、肝癌、NSCLC 等实体瘤 | I 期 | 41 | 2018.8-2020.3 | NCT03652077 | 抗 TIM-3 抗体 |

注:双特异性抗体是指同时连接上2个免疫调节因子的一类抗体,比起2个抗体的联合使用具有更好的效果、更小的副作用和更低的脱靶概率

[参 考 文 献]

- [1] WILKY B A. Immune checkpoint inhibitors: the linchpins of modern immunotherapy[J]. Immunol Rev, 2019, 290(1): 6-23. DOI: 10.1111/imr.12766.
- [2] DE SOUSA LINHARES A, LEITNER J, GRABMEIER-PFISTERS-HAMMER K, et al. Not all immune checkpoints are created equal[J/OL]. Front Immunol, 2018, 9: 1909[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127213/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01909.
- [3] MCINTIRE J J, UMETSU S E, AKBARI O, et al. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family[J]. Nat Immunol, 2001, 2(12): 1109-1116. DOI:10.1038/ni739.
- [4] MONNEY L, SABATOS C A, GAGLIA J L, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease[J]. Nature, 2002, 415(6871): 536-541. DOI:10.1038/415536a.
- [5] FRIEDLAENDER A, ADDEO A, BANNA G. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of TIM3[J/OL]. ESMO Open, 2019, 4(Suppl 3): e000497[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579568/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000497.
- [6] DAS M, ZHU C, KUCHROO VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 97-111. DOI: 10.1111/imr.12520.
- [7] DE MINGO PULIDO Á, GARDNER A, HIEBLER S, et al. TIM-3 regulates CD103⁺ dendritic cell function and response to chemotherapy in breast cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(1): 60-74. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.11.019.
- [8] 陶景莲, 李丽娟, 邵宗鸿. TIM3 在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(7): 1070-1073. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2016.07.032.
- [9] 陆思芸, 林峰, 吴炯. 一种新的免疫检查点分子——TIM-3[J]. 生物产业技术, 2017(5): 64-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0319.2017.05.010.
- [10] GENG H, ZHANG G M, LI D, et al. Soluble form of T cell Ig mu-

- cin 3 is an inhibitory molecule in T cell-mediated immune response [J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1411-1420. DOI:10.4049/jimmunol.176.3.1411.
- [11] HANSEN JA, HANASH SM, TABELLINI L, et al. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2013, 19(9): 1323-1330. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.011.
- [12] NAKAE S, IIKURA M, SUTO H, et al. TIM-1 and TIM-3 enhancement of Th2 cytokine production by mast cells[J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2565-2568. DOI:10.1182/blood-2006-11-058800HANSEN.
- [13] KIKUSHIGE Y, MIYAMOTO T. TIM-3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(6): 627-633. DOI:10.1007/s12185-013-1433-6.
- [14] HE Y Y, CAO J, ZHAO C, et al. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7005-7009[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198883/>. DOI:10.2147/OTT.S170385.
- [15] YANG Z Z, GROTE D M, ZIESMER S C, et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1271-1282. DOI:10.1172/JCI59806.
- [16] OWEIDA A, HARARAH M K, PHAN A, et al. Resistance to radiotherapy and PD-L1 blockade is mediated by TIM-3 upregulation and regulatory T-cell infiltration[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(21): 5368-5380. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1038.
- [17] LIU Z, MCMICHAEL E L, SHAYAN G, et al. Novel effector phenotype of TIM-3⁺ regulatory T cells leads to enhanced suppressive function in head and neck cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(18):4529-4538. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-1350.
- [18] KIM H D, SONG G W, PARK S, et al. Association between expression level of PD1 by tumor-infiltrating CD8⁺ T cells and features of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1936-1950.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.08.030.
- [19] FOURCADE J, SUN Z, BENALLAOUA M, et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8⁺ T cell dysfunction in melanoma patients[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2175-2186. DOI:10.1084/jem.20100637.
- [20] YANG Z Z, GROTE D M, ZIESMER S C, et al. IL-12 upregulates TIM-3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1271-1282. DOI:10.1172/JCI59806.
- [21] ZHOU Q, MUNGER M E, VEENSTRA R G, et al. Coexpression of Tim-3 and PD-1 identifies a CD8⁺ T-cell exhaustion phenotype in mice with disseminated acute myelogenous leukemia[J]. *Blood*, 2011, 117(17): 4501-4510. DOI:10.1182/blood-2010-10-310425.
- [22] KIM J E, PATEL M A, MANGRAVITI A, et al. Combination therapy with anti-PD-1, anti-TIM-3, and focal radiation results in regression of murine gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 124-136. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1535.
- [23] KOYAMA S, AKBAY E A, LI Y Y, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10501[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4757784/>. DOI:10.1038/ncomms10501.
- [24] KURTULUS S, MADI A, ESCOBAR G, et al. Checkpoint blockade immunotherapy induces dynamic changes in PD-1-CD8⁺ tumor-infiltrating T cells[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(1): 181-194.e6[2019-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336113/>. DOI:10.1016/j.immuni.2018.11.014.
- [25] CHIBA S, BAGHDADI M, AKIBA H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1 [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9): 832-842. DOI:10.1038/ni.2376.
- [26] ZHANG H L, SONG Y, YANG H M, et al. Tumor cell-intrinsic Tim-3 promotes liver cancer via NF- κ B/IL-6/STAT3 Axis[J]. *Oncogene*, 2018, 37(18): 2456-2468. DOI:10.1038/s41388-018-0140-4.
- [27] KON E, BENHAR I. Immune checkpoint inhibitor combinations: current efforts and important aspects for success[J]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45: 13-29. DOI:10.1016/j.drug.2019.07.004.
- [28] SAKUISHI K, APETOH L, SULLIVAN J M, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathway reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10): 2187-2194. DOI: 10.1084/jem.20100643.
- [29] NGIOW S F, VON SCHEIDT B, AKIBA H, et al. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- γ -mediated antitumor immunity and suppresses established tumors[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3540-3551. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0096.
- [收稿日期] 2019-10-25 [修回日期] 2020-02-10
[本文编辑] 黄静怡