

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.006

· 临床研究 ·

HHLA2 及其受体 TMIGD2 在卵巢癌组织中的表达及其临床意义

符圆圆^{1,2}, 郑盼盼², 孔彩霞¹, 潘赟琰¹, 蒋敬庭² (1. 常州市中医医院 妇科, 江苏 常州 213003; 2. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

[摘要] **目的:** 探讨人类内源性逆转录病毒-H 长末端重复序列结合蛋白 2 (HHLA2) 和其受体穿膜和免疫球蛋白结构域 2 (TMIGD2) 在卵巢癌组织中的表达, 分析其与卵巢癌患者临床病理特征及预后的关系。 **方法:** 通过免疫组织化学方法在包含 154 点/154 例卵巢癌组织的芯片中分别检测 HHLA2 和其受体 TMIGD2 的表达, 分析其表达水平与患者临床病理特征的关联性及其对预后的影响。

结果: HHLA2 的表达与卵巢癌病理分型有关 ($P < 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析表明, 在 I 型卵巢癌中, HHLA2 和 TMIGD2 高表达患者 OS 较短 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。单因素 Cox 比例风险模型显示, 卵巢癌 II 型、FIGO 分期 III 和 IV 期、存在淋巴转移及远处转移者预后更差。多因素 Cox 风险模型分析显示, TMIGD2 高表达、FIGO 分期 III 和 IV 期、存在淋巴转移、淋巴转移阳性可能是导致卵巢癌患者预后较差的独立影响因素, 且 HHLA2 与 TMIGD2 表达呈正相关 ($r = 0.603$, $P < 0.01$)。 **结论:** HHLA2 及其受体 TMIGD2 在卵巢癌组织中高表达且与患者的预后相关联, 有望成为卵巢癌患者的预后预测指标。

[关键词] 卵巢癌; 人类内源性逆转录病毒-H 长末端重复序列结合蛋白 2; 穿膜和免疫球蛋白结构域 2; 组织芯片; 预后

[中图分类号] R737.31; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)09-0822-06

Expression characteristics and clinical significance of HHLA2 and its receptor TMIGD2 in ovarian cancer tissues

FU Yuanyuan^{1,2}, ZHENG Panpan², KONG Caixia¹, PAN Yunyan¹, JIANG Jingting² (1. Department of Gynecology, Changzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Changzhou 213003, Jiangsu, China, 2. Center of Tumor Biological Treatment, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Institute of Cell Therapy, Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 (HHLA2) and its receptor TMIGD2 (transmembrane and immunoglobulin domain containing 2) in ovarian cancer tissues and analyze the relationship between their expressions and the clinicopathological characteristics and prognosis of ovarian cancer patients.

Methods: The expressions of HHLA2 and its receptor TMIGD2 were detected respectively by immunohistochemistry in a tissue microarray (TMA) containing 154 ovarian cancer tissues. The correlation between the expressions and the clinicopathological characteristics of the patients and the impact on prognosis were analyzed. **Results:** The expression of HHLA2 was associated with the pathological type of ovarian cancer ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis revealed that the high expression of HHLA2 and TMIGD2 was significantly correlated with poor OS in type I ovarian cancer ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Univariate Cox proportional hazard model indicated that type II, FIGO stage III and IV, lymphatic metastasis and distant metastasis were significantly associated with worse prognosis. Multivariate Cox proportional hazard model showed that TMIGD2 high expression, FIGO stage III and IV, lymphatic metastasis, positive lymphatic metastasis may be independent influencing factors for poor prognosis of ovarian cancer patients and HHLA2 had significant positive correlation with TMIGD2 expression ($r = 0.603$, $P < 0.01$). **Conclusion:** HHLA2 and its receptor TMIGD2, which are highly expressed in ovarian cancer tissues and significantly correlated with the prognosis of patients, are expected to be prognostic indicators for ovarian cancer patients.

[Key words] ovarian cancer; human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 (HHLA2); transmembrane and immunoglobulin domain containing 2 (TMIGD2); tissue microarray (TMA); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9): 822-827. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.09.006]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81972869); 江苏省中医药科技发展计划专题研究项目 (No. ZT202115); 江苏省重点研发计划专项资金项目 (No. BE2022719); 常州市社会发展科技支撑项目 (No. CE20215030); 常州市科技计划项目 (No. CJ20210158)

[作者简介] 符圆圆 (1980—), 女, 博士后, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤综合治疗研究, E-mail: fuyynew@163.com

[通信作者] 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤中死亡率最高的肿瘤。由于卵巢癌早期无明显症状、易发生远处播散转移、术后复发率高及患者易产生化疗耐药等多种原因, 患者的5年总生存率约为46%, 而晚期卵巢癌患者的5年生存率仅为20%^[1]。因此, 卵巢癌的早期发现、早期治疗尤为重要。目前, 手术和化疗是治疗卵巢癌的主要手段, 但疗效欠佳, 寻找新的治疗方案降低卵巢癌复发率是临床亟待解决的难题^[2-3]。人类内源性逆转录病毒-H长末端重复序列结合蛋白2 (human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2, HHLA2) 属于B7家族成员, 在正常人体组织中的表达量较少。已有研究^[4-5]表明, HHLA2在胃癌、乳腺癌等多种肿瘤组织中表达。HHLA2蛋白定位在肿瘤细胞的细胞膜和细胞质^[6], 穿膜和免疫球蛋白结构域2 (transmembrane and immunoglobulin domain containing 2, TMIGD2) 已经被证实为HHLA2的受体之一^[7]。本研究采用免疫组化染色法检测卵巢癌组织中HHLA2和TMIGD2的蛋白表达水平, 进一步分析其临床意义及预后价值, 旨在为卵巢癌诊疗提供新的生物标志物和潜在治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

卵巢癌组织芯片(产品批号: HOva154Su01-M-002, HOva154Su01-M-003)购自上海芯超公司, 含154点/154例。该芯片收集了2009年2月至2013年2月期间的154例卵巢癌手术切除组织标本, 所有病例随访5~9年, 到2018年3月结束随访。搜集的临床资料包括发病年龄、病理类型、分级、肿瘤大小、TNM分期、FIGO分期、复发情况、OS及PFS等。除去失访和芯点不完整的病例, 最终纳入研究的组织共118例, 均为上皮性卵巢癌原发病灶。所有组织点经两名病理科医师再次确认。本研究方案获常州市中医医院伦理委员会批准[批准号为2021-LL-25(S)], 并与患者或家属签署知情同意书。

1.2 免疫组织化学染色法检测卵巢癌组织中HHLA2和TMIGD2的表达

采用EnVisionTM免疫组织化学染色法对组织芯片进行染色: 将石蜡组织芯片90℃烘片4h后, 依次进行二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化和乙二胺四乙酸(EDTA)抗原修复, 室温下过氧化氢溶液浸泡30min, 3%牛血清蛋白37℃处理30min, 磷酸盐缓冲液洗涤后滴加一抗(兔抗HHLA2抗体, 1:600稀释, ab214327, Abcam公司; 兔抗TMIGD2抗体, 1:300稀释, ab121333, Abcam公司), 于4℃冰箱处理过夜。第2天取出芯片用磷酸盐缓冲液洗涤3次(每次5min), 甩净表面液体后, 加辣根过氧化

物酶标记鼠/兔通用型二抗(1:500稀释, ZF0329, Vectorlab公司)覆盖芯片, 37℃温箱处理30min, 磷酸盐缓冲液洗涤后加二氨基联苯胺显色剂显色, 冲洗后用苏木精复染, 冷水缸返蓝10min, 梯度乙醇脱水干燥, 风干后中性树胶封片。

免疫组织化学染色阳性结果判断方法: 采用H-score评分法判断免疫组化染色的阳性结果。H-score评分=(弱着色的肿瘤细胞百分比×1)+(中度着色的肿瘤细胞百分比×2)+(强着色的肿瘤细胞百分比×3), 得出的H-score分值范围在0~300之间, 评分由两位病理医生通过双头光学显微镜独立操作得出。若两位病理医生的评分差异小于5%, 则取两者的平均值; 若两者的差异大于5%, 则请第三位病理医生加入判读, 得出最终H-score分值。病理医生在读片前对组织芯片的临床病理资料均未知。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0和GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析。HHLA2和TMIGD2表达值为非正态分布的计数资料, HHLA2与TMIGD2表达水平的差异, 用Wilcoxon signed-rank test方法检验分析两者的差异, 卡方检验分析HHLA2及TMIGD2的表达水平和卵巢癌患者临床病理特点的相关性。通过Cut-off Finder(<http://molpath.charite.de/cutoff/>)确定Cut-off值。生存分析采用Kaplan-Meier方法以及Log-Rank法检验, 并拟合Cox回归分析模型, 用风险比(HR)及95%置信区间(CI)估计卵巢癌患者中HHLA2及其受体TMIGD2的表达与死亡风险的关联强度。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌组织中HHLA2及TMIGD2的表达及其与临床病理特征的关系

在卵巢癌组织内, HHLA2及TMIGD2在大部分肿瘤细胞和间质细胞表达。其中对于肿瘤细胞, HHLA2和TMIGD2定位均在细胞膜和细胞质(图1)。

对组织芯片的每一点采用H-score评分方法, H-score分值最小值为0分, 最大值为300分。本研究HHLA2和TMIGD2的Cut-off值分别为130和150分。将H-score>130分定为HHLA2高表达[47例, 均数为(224.36±57.13)分, 中位数为200(140~300)分]; H-score≤130分定为HHLA2低表达[71例, 均数为(45.35±47.32)分, 中位数为20(0~130)分]。将H-score>150分定义为TMIGD2高表达[80例, 均数为(235.50±52.94)分, 中位数为210(160~300)分]; H-score≤150分定为TMIGD2低表达[38例, 均数为(84.87±49.09)分, 中位数为100(0~150)分]。

通过对卵巢癌患者的病理资料进行分析,统计结果发现,HHLA2在卵巢癌组织中的表达与其病理分型关联($P<0.05$);与患者的发病年龄、是否复发、是否转移以及临床分期等无关联(表1)。TMIGD2在

卵巢癌的表达水平高低与卵巢癌的病理分型仅有关联趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$),而和其他因素无显著相关性(表1)。

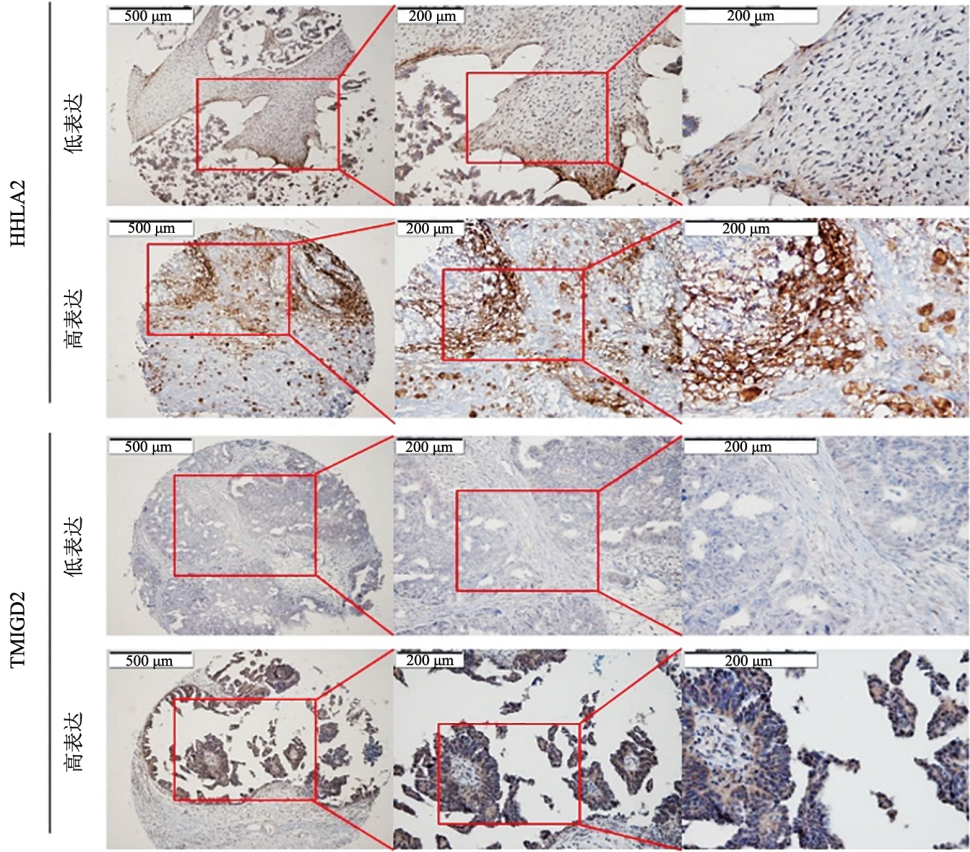


图1 卵巢癌组织中HHLA2和TMIGD2的免疫组化染色图

表1 HHLA2和TMIGD2的表达与临床病理特征的关系($N=118,n$)

临床特征	患者数	HHLA2		χ^2	P值	TMIGD2		χ^2	P值
		低表达	高表达			低表达	高表达		
年龄/岁				0.073	0.787			0.480	0.488
<50	52	32	20			15	37		
≥50	66	39	27			23	43		
病理分型				4.296	0.038			3.014	0.083
I	64	44	20			25	39		
II	54	27	27			13	41		
FIGO分期				0.499	0.480			0.194	0.660
I、II期	31	17	14			9	22		
III、IV期	87	54	33			29	58		
淋巴转移				1.144	0.285			0.375	0.540
是	29	15	14			8	21		
否	89	56	33			30	59		
远处转移				0.235	0.628			0.087	0.769
是	20	13	7			7	13		
否	98	58	40			31	67		
是否复发				0.269	0.604			0.572	0.449
是	98	60	38			33	65		
否	20	11	9			5	15		
是否存活				1.035	0.309			2.064	0.151
否	57	37	20			22	35		
是	61	34	27			16	45		

2.2 卵巢癌组织中 HHLA2 和 TMIGD2 的表达对患者预后的影响

结合免疫组化结果,根据组织芯片随访数据进行 Kaplan-Meier 生存分析、Log-Rank 检验结果显示,HHLA2 高表达的卵巢癌患者 OS 较短,但差异无统计学意义($\chi^2=1.008, P>0.05$;图 2A),TMIGD2 表

达水平较高者 OS 较短,但差异无统计学意义($\chi^2=1.751, P>0.05$;图 2B);但是在 I 型卵巢癌中,HHLA2 高表达患者 OS 较短,差异有统计学意义($\chi^2=8.815, P<0.05$);TMIGD2 高表达患者 OS 较短,差异有统计学意义($\chi^2=11.400, P<0.05$),两组高表达之间及两组低表达之间没有显著差异(图 2C)。

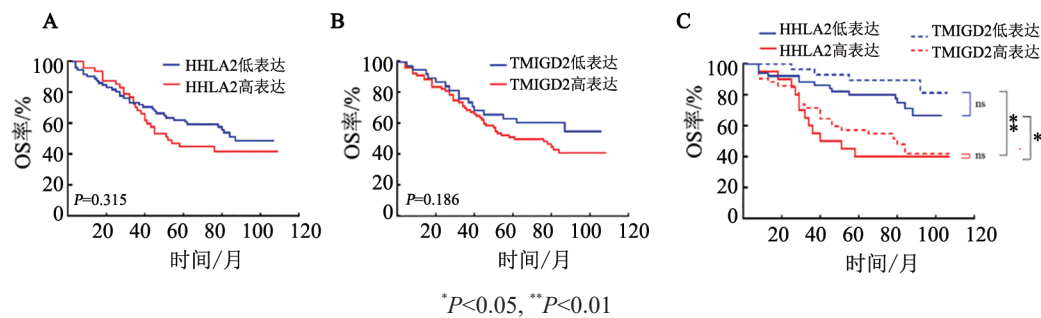


图2 卵巢癌中HHLA2(A)和TMIGD2(B)的表达以及 I 型卵巢癌(C)中HHLA2及TMIGD2表达对患者OS的影响

在单因素 Cox 风险比例模型中,卵巢癌病理分型 II 型($HR=2.403, 95\%CI: 1.434\sim4.026$)、FIGO 分期 III 和 IV 期($HR=15.650, 95\%CI: 3.819\sim64.130$)、淋巴转移($HR=5.537, 95\%CI: 3.288\sim9.326$)、远处转移($HR=6.232, 95\%CI: 3.514\sim11.050$)与卵巢癌患者更

差预后有关。在多因素 Cox 风险比例模型中,FIGO 分期($HR=10.563, 95\%CI: 2.496\sim44.694$)、淋巴转移($HR=2.179, 95\%CI: 1.061\sim4.472$)、远处转移($HR=2.371, 95\%CI: 1.116\sim5.039$)都可能是影响卵巢癌患者预后的独立危险因素(表 2)。

表2 HHLA2 表达对卵巢癌 OS 影响因素的 Cox 回归分析

临床特点	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄	1.205	0.475	0.935	0.804
(≥50 岁 vs <50 岁)	(0.723~2.007)		(0.549~1.593)	
病理分型	2.403	<0.001	1.085	0.785
(II 型 vs I 型)	(1.434~4.026)		(0.605~1.945)	
FIGO 分期	15.65	<0.001	10.563	0.001
(III、IV 期 vs I、II 期)	(3.819~64.13)		(2.496~44.694)	
淋巴转移	5.537	<0.001	2.179	0.034
(是 vs 否)	(3.288~9.326)		(1.061~4.472)	
远处转移	6.232	<0.001	2.371	0.025
(是 vs 否)	(3.514~11.050)		(1.116~5.039)	
HHLA2 表达	1.298	0.313	1.345	0.300
(高水平 vs 低水平)	(0.782~2.155)		(0.768~2.356)	

此外,在多因素 Cox 风险比例模型中,FIGO 分期($HR=10.619, 95\%CI: 2.518\sim44.776$)、淋巴转移($HR=2.100, 95\%CI: 1.032\sim4.273$)、远处转移($HR=2.708, 95\%CI: 1.265\sim5.800$)和 TMIGD2 高表达($HR=1.855, 95\%CI: 1.008\sim3.415$)可能是导致卵巢癌患者预后较差的独立危险因素(表 3)。

两组构建的多因素 Cox 风险比例模型中,纳入的变量的不同,导致了参数 HR,95%CI,P 值的差异,但

是得到的结果一致:FIGO 分期、淋巴转移、远处转移和 TMIGD2 高表达可能是导致卵巢癌患者预后较差的独立危险因素。

2.3 HHLA2 及受体 TMIGD2 在卵巢癌组织中表达的相关性

使用 SPSS 线性回归分析卵巢癌组织中 HHLA2 和其受体 TMIGD2 表达的相关性,结果显示两者的表达呈正相关($r=0.603, P<0.01$;图 3)。

表3 TMIGD2表达对卵巢癌OS影响因素的Cox回归分析

临床特点	单因素分析		多因素分析	
	HR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值
年龄 (≥50岁 vs <50岁)	1.205 (0.723~2.007)	0.475	1.106 (0.639~1.915)	0.719
病理分型 (II型 vs I型)	2.403 (1.434~4.026)	<0.001	1.050 (0.607~1.815)	0.862
FIGO分期 (III、IV期 vs I、II期)	15.650 (3.819~64.130)	<0.001	10.619 (2.518~44.776)	0.001
淋巴转移 (是 vs 否)	5.537 (3.288~9.326)	<0.001	2.100 (1.032~4.273)	0.041
远处转移 (是 vs 否)	6.232 (3.514~11.050)	<0.001	2.708 (1.265~5.800)	0.010
TMIGD2表达 (高水平 vs 低水平)	1.855 (0.829~2.589)	0.188	1.855 (1.008~3.415)	0.047

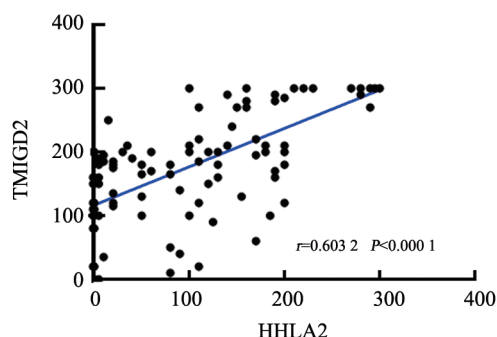


图3 卵巢癌组织中HHLA2和TMIGD2表达的相关性

3 讨论

近年来,传统的治疗手段对卵巢癌治疗疗效欠佳,尤其对于晚期患者缺乏强力有效的治疗手段^[8]。目前免疫治疗已成为肿瘤治疗的新热点,其中免疫检查点抑制剂是治疗的重要手段^[9-11]。B7/CD28家族在协调T细胞激活及其耐受中起到了至关重要的作用,可能是潜在的肿瘤治疗靶点^[12]。用特异性抗体阻断免疫检查点分子,以阻断B7/CD28家族介导的负性信号通路,可提高机体的抗肿瘤免疫。HHLA2是B7免疫球蛋白超级家族的成员,相关研究^[13-15]发现HHLA2有抑制或刺激T细胞的作用。已证实TMIGD2是其中一个受体^[7],它表达在所有幼稚T细胞、大部分NK细胞和部分记忆T细胞中,但在Treg细胞和B细胞中不表达;活化后T细胞中TMIGD2表达缺失。HHLA2/TMIGD2相互作用通过AKT依赖的信号通道选择性地刺激人T细胞的生长和细胞因子的产生^[16]。此外,TMIGD2在细胞间相互作用、细胞迁移和血管生成等方面也起着重要作用^[17]。

本研究发现,卵巢癌组织中无论是肿瘤细胞还

是间质细胞,都有表达HHLA2和TMIGD2。在细胞定位上,两者定位一致,均表达在细胞质和细胞膜上。分子的定位体现了这两种分子在细胞表达上的多样性。两者在卵巢癌表达水平高与低均与卵巢癌的病理分型有关。生存分析中显示在I型卵巢癌中,HHLA2表达水平较高的卵巢癌患者生存期较短,且TMIGD2表达水平较高的患者生存期也更短,这两种生存差异都有统计学意义。经单因素Cox风险比例模型分析,FIGO分期III和IV期、淋巴转移、远处转移和卵巢癌II型等,都与卵巢癌患者更差预后有关。多因素Cox风险比例模型表明,TMIGD2表达水平、患者所处的FIGO分期、是否存在淋巴转移以及是否存在远处转移都可能是影响卵巢癌患者的预后的独立影响因素。ZHU等^[18]对结肠癌的研究结果中也显示,HHLA2高表达与OS较短有关。LIN等^[19]研究发现膀胱癌中HHLA2高表达,且与较短生存期相关。在另一项对骨肉瘤的研究^[20]中生存分析也表明,HHLA2高表达与OS较短有关。这些结果与本研究HHLA2在卵巢癌中的结果趋势一致。研究表明,HHLA2及其受体TMIGD2的高表达水平与卵巢癌患者预后不良有关。

综上,HHLA2及其受体TMIGD2在卵巢癌组织中有广泛表达并且两者具有显著相关性,有望成为卵巢癌患者的预后预测指标,为HHLA2与TMIGD2作为肿瘤免疫治疗潜在新靶点治疗卵巢癌及预后判断提供了新思路。

【参考文献】

- [1] O'MALLEY D M. New therapies for ovarian cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5.5): 619-621. DOI: 10.6004/

- jncn.2019.5018.
- [2] KUROKI L, GUNTUPALLI S R. Treatment of epithelial ovarian cancer[J/OL]. BMJ, 2020, 371: m3773[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168565/>. DOI:10.1136/bmj.m3773.
- [3] YANG C, XIA B R, ZHANG Z C, *et al.* Immunotherapy for ovarian cancer: adjuvant, combination, and neoadjuvant[J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 577869[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123161/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.577869.
- [4] YING H G, XU J, ZHANG X Z, *et al.* Human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating 2: the next immune checkpoint for antitumour therapy[J/OL]. EBioMedicine, 2022, 79: 103987[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35439678/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2022.103987.
- [5] 孙琦, 李晶晶, 刘斌. HHLA2/TMIGD2 在实体肿瘤中的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(12): 1405-1409. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.018.
- [6] JANAKIRAM M, SHAH U A, LIU W F, *et al.* The third group of the B7-CD28 immune checkpoint family: HHLA2, TMIGD2, B7x, and B7-H3[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 26-39. DOI: 10.1111/imr.12521.
- [7] JANAKIRAM M, CHINAI J M, ZHAO A M, *et al.* HHLA2 and TMIGD2: new immunotherapeutic targets of the B7 and CD28 families[J/OL]. Oncoimmunology, 2015, 4(8): e1026534[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405587/>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1026534.
- [8] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, *et al.* Epithelial ovarian cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
- [9] 牛茜. 靶向药物治疗上皮性卵巢癌的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(12): 1423-1430. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.12.018.
- [10] MENON U, KARPINSKYJ C, GENTRY-MAHARAJ A. Ovarian cancer prevention and screening[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(5): 909-927. DOI:10.1097/AOG.0000000000002580.
- [11] JIANG Y T, WANG C D, ZHOU S T. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer: premise and promise[J/OL]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(2): 188361[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234508/>. DOI: 10.1016/j.bbcan.2020.188361.
- [12] KHAN M, AROOJ S, WANG H. Soluble B7-CD28 family inhibitory immune checkpoint proteins and anti-cancer immunotherapy[J/OL]. Front Immunol, 2021, 12: 651634[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531847/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.651634.
- [13] RIEDER S A, WANG J Y, WHITE N, *et al.* B7-H7 (HHLA2) inhibits T-cell activation and proliferation in the presence of TCR and CD28 signaling[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(6): 1503-1511. DOI:10.1038/s41423-020-0361-7.
- [14] ZHAO R H, 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 USA, 2013, 110(24): 9879-9884. DOI:10.1073/pnas.1303524110.
- [15] ZHANG W, QIU Y, XIE X L, *et al.* B7 family members in lymphoma: promising novel targets for tumor immunotherapy? [J]. Front Oncol, 2021, 11: 647526. DOI:10.3389/fonc.2021.647526.
- [16] WEI Y, REN X X, GALBO P M Jr, *et al.* KIR3DL3-HHLA2 is a human immunosuppressive pathway and a therapeutic target[J/OL]. Sci Immunol, 2021, 6(61): eabf9792[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34244312/>. DOI:10.1126/sciimmunol.abf9792.
- [17] RAHIMI N, REZAADEH K, MAHONEY J E, *et al.* Identification of IGPR-1 as a novel adhesion molecule involved in angiogenesis [J]. Mol Biol Cell, 2012, 23(9): 1646-1656. DOI:10.1091/mbc.E11-11-0934.
- [18] ZHU Z W, DONG W G. Overexpression of HHLA2, a member of the B7 family, is associated with worse survival in human colorectal carcinoma[J/OL]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 1563-1570[2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593422/>. DOI: 10.2147/OTT.S160493.
- [19] LIN G B, YE H B, WANG J W, *et al.* Immune checkpoint human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 is upregulated and independently predicts unfavorable prognosis in bladder urothelial carcinoma[J]. Nephron, 2019, 141(4): 256-264. DOI:10.1159/000495887.
- [20] 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 [2022-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531281/>. DOI: 10.1038/srep31154.
- [收稿日期] 2022-04-26 [修回日期] 2022-07-10
[本文编辑] 向正华, 沈志超