

子宫内膜癌组织中 TMIGD2, TIGIT 的表达及其与临床病理特征的相关性研究

柴 静, 张家弘, 李梦雪 (唐山市妇幼保健院妇科, 河北唐山 063000)

摘要: **目的** 探究子宫内膜癌(endometrial carcinoma)组织中跨膜和免疫球蛋白结构域 2 (transmembrane and immunoglobulin domain containing 2, TMIGD2), T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT) 的表达及其与临床病理特征的相关性。**方法** 选取 2016 年 1 月~2018 年 1 月唐山市妇幼保健院诊治的 160 例子宫内膜癌患者为研究对象, 收集患者术中切除的癌组织及癌旁正常组织。采用免疫组织化学法检测 TMIGD2 和 TIGIT 表达; 对子宫内膜癌组织 TMIGD2 与 TIGIT 表达的相关性进行 Spearman 法分析; 采用 Kaplan-Meier 法分析子宫内膜癌组织 TMIGD2, TIGIT 表达与患者预后的关系; 影响子宫内膜癌患者预后的因素采用 COX 回归分析。**结果** 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 和 TIGIT 高表达率分别为 67.50%, 72.50%, 均高于癌旁正常组织的 21.25%, 17.50%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=69.327$, 97.778, 均 $P < 0.01$)。子宫内膜癌组织中 TMIGD2 与 TIGIT 表达呈正相关 ($r=0.422$, $P<0.001$); TMIGD2, TIGIT 表达水平均与 FIGO 分期、淋巴结转移、肌层浸润程度有关 ($\chi^2=6.565 \sim 20.323$, 均 $P < 0.05$); TMIGD2, TIGIT 低表达组患者生存率分别为 82.69%, 86.36%, 均高于高表达组的 38.89%, 40.52%, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=27.045$, 26.925, 均 $P < 0.05$)。COX 回归分析发现 FIGO 分期高 ($HR=2.716$, $P=0.04$)、TMIGD2 高表达 ($HR=1.314$, $P=0.02$)、TIGIT 高表达 ($HR=4.303$, $P < 0.01$) 是子宫内膜癌患者预后的危险因素。**结论** 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 和 TIGIT 均高表达, 均与临床病理特征及预后有密切联系。

关键词: 子宫内膜癌; 跨膜和免疫球蛋白结构域 2(TMIGD2); T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (TIGIT)

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-087-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.016

Expression of TMIGD2 and TIGIT in Endometrial Cancer Tissue and Their Correlation with Clinical Pathological Features

CHAI Jing, ZHANG Jiahong, LI Mengxue

(Department of Gynecology, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of transmembrane and immunoglobulin domain containing 2 (TMIGD2), T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (TIGIT) in endometrial carcinoma and their correlation with clinicopathological characteristics. **Methods** A total of 160 patients with endometrial cancer who were treated in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January 2016 to January 2018 were regarded as the study subjects, and the cancer tissues and normal tissues adjacent to the cancer were collected. The expression of TMIGD2 and TIGIT was detected by immunohistochemistry, the correlation between TMIGD2 and TIGIT expression in endometrial carcinoma was analyzed by Spearman method. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between the expression of TMIGD2 and TIGIT in endometrial carcinoma and the prognosis of patients; and the factors affecting the prognosis of endometrial cancer patients were analyzed by COX regression. **Results** The higher expression rates of TMIGD2 and TIGIT in endometrial cancer tissue were 67.50% and 72.50%, respectively, which were higher than those in adjacent normal tissues by 21.25% and 17.50%, with statistically significant differences ($\chi^2=69.327$, 97.778, all $P<0.01$). The expression of TMIGD2 and TIGIT in endometrial cancer tissue was positively correlated ($r=0.422$, $P<0.001$). The expression levels of TMIGD2 and TIGIT were all related to FIGO staging, lymph node metastasis, and degree of muscle infiltration ($\chi^2=6.565 \sim 20.323$, all $P<0.05$). The survival rates of patients in the low expression group of TMIGD2 and TIGIT were 82.69% and 86.36%, respectively, which were higher than those in the high expression group of 38.89% and 40.52%, and the differences were statistically significant ($\chi^2=27.045$, 26.925,

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (编号: 20231755): 免疫检查点 PD-1, VISTA 在子宫内膜癌免疫微循环中的表达及意义。

作者简介: 柴静 (1983-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: s81p3d@163.com。

all $P < 0.05$). COX regression analysis found that high FIGO stage ($HR = 2.716$, $P = 0.04$), high expression of TMIGD2 ($HR = 1.314$, $P = 0.02$), high expression of TIGIT ($HR = 4.303$, $P < 0.01$) were risk factors for the prognosis of endometrial cancer patients.

Conclusion TMIGD2 and TIGIT were highly expressed in endometrial carcinoma, which were closely related to clinicopathological characteristics and prognosis.

Keywords: endometrial carcinoma; transmembrane and immunoglobulin domain containing 2 (TMIGD2); T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain (TIGIT)

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma) 是一种位于子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 有子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、子宫癌肉瘤等几种组织学亚型, 临床表现无特异性, 导致大多数患者无法在早期确诊, 进而发展到癌症中晚期, 且预后容易复发, 严重影响女性的生命安全^[1-2]。因此, 寻找与子宫内膜癌病理类型以及患者预后相关的生物标志物有助于临床尽早对患者进行治疗, 保障患者的生命健康。免疫检查点是一类免疫细胞上具有抑制免疫活性的分子, 能够诱导肿瘤特异性 T 细胞凋亡, 减轻抗肿瘤免疫反应, 促进肿瘤免疫耐受, 在临床癌症治疗中具有重要作用^[3-5]。跨膜和免疫球蛋白结构域 2 (transmembrane and immunoglobulin domain containing 2, TMIGD2)、T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (T cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, TIGIT) 作为免疫检查点, 能够阻碍癌症中免疫循环, 在口腔鳞状细胞癌、血液恶性肿瘤等肿瘤中发挥着关键作用^[6-7]。但在子宫内膜癌病理类型以及患者预后分析中仍不明确, 本研究通过检测子宫内膜癌患者组织中 TMIGD2、TIGIT 的表达情况, 探讨与患者临床病理特征及预后的关系, 以期评估和治疗子宫内膜癌提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月 ~ 2018 年 1 月唐山市妇幼保健院诊治的 160 例子宫内膜癌患者为研究对象, 收集患者术中切除的癌组织及癌旁正常组织 (距离癌组织 > 5 cm)。患者平均年龄 55.35 ± 8.55 岁; < 55 岁 79 例, ≥ 55 岁 81 例; 病理类型: 子宫内膜样腺癌 60 例, 透明细胞癌 40 例, 浆液性癌 35 例, 子宫癌肉瘤 25 例; 未绝经 70 例, 绝经 90 例; 肿瘤直径: ≤ 3 cm 95 例, > 3 cm 65 例; 中高分化 85 例, 低分化 75 例; FIGO 分期: I+II 期 82 例, III+IV 期 78 例; 发生淋巴结转移 62 例, 未发生淋巴结转移 98 例; 肌层浸润程度: 浅表 100 例, 深层 60 例。纳入标准: ①子宫内膜癌患者经临床病理确诊, 符合子宫内膜癌分期标准^[8]; ②患者入院前未进行过手术、放疗、化疗等治疗; ③年龄 > 18 周岁, 自愿签署同意书; ④临床资料齐全。排除标准: ①有其他部位恶性肿瘤者; ②伴有肝、肾

等重要内脏功能障碍者; ③全身感染性疾病者; ④处于妊娠状态者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 TMIGD2 兔多抗 (货号: 13820-T16), TIGIT 兔多抗 (货号: 50939-T16, 北京义翘神州科技股份有限公司); 二抗羊抗兔免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体 (货号: WBB23204, 上海经科化学科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法检测子宫内膜癌组织和癌旁正常组织 TMIGD2 和 TIGIT 表达: 将术中切除的子宫内膜癌组织和癌旁正常组织标本进行 10g/dl 甲醛固定, 24h 后进行常规切片 $5 \mu\text{m}$, 脱蜡。严格按照免疫组织化学法操作步骤, 利用 TMIGD2 兔多抗、TIGIT 兔多抗、二抗羊抗兔 IgG 对样本中 TMIGD2 和 TIGIT 表达进行检测。阳性细胞百分比及阳性细胞染色强度乘积为总评分, 低表达: 总评分 ≤ 4 分, 高表达: 总评分 > 4 分。其中, ①根据阳性细胞百分比进行评分, 0% ~ 5% 计 0 分, 6% ~ 25% 计 1 分, 26% ~ 50% 计 2 分, 51% ~ 75% 计 3 分, $> 75\%$ 计 4 分; ②根据阳性细胞显色强度进行评分, 0 分为无着色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色。**1.3.2 随访:** 主要以电话及门诊复查的方式对所有子宫内膜癌患者进行为期五年的随访, 患者出现复发或癌因死亡时则随访结束, 患者随访率为 100%。生存时间为术后至患者出现复发或癌因死亡时间或最终随访截止时间。

1.4 统计学分析 SPSS 25.0 对数据处理, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验; 对子宫内膜癌组织 TMIGD2 与 TIGIT 表达的相关性进行 Spearman 法分析; Kaplan-Meier 法分析子宫内膜癌组织 TMIGD2、TIGIT 表达与患者预后的关系; COX 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TMIGD2, TIGIT 在子宫内膜癌组织及癌旁正常组织中的表达情况及相关性 见表 1。经两组间 χ^2 检验, 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 (67.50%) 和 TIGIT (72.50%) 高表达率均高于癌旁正常组织 (21.25%, 17.50%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 69.327$, 97.778, 均 $P < 0.01$)。经 Spearman 法分析, 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 与 TIGIT 表达呈正相关

($r=0.422$, $P<0.01$)。

2.2 子宫内膜癌组织中 TMIGD2, TIGIT 表达与临床病理特征的关系 见表2。经两组或多组间 χ^2 检验, TMIGD2 和 TIGIT 表达水平均与 FIGO 分期、淋巴结转移、肌层浸润程度有关; 且 FIGO 分期为 III+IV 期、有淋巴结转移、深层肌层浸润的子宫内膜癌组织 TMIGD2, TIGIT 高表达率均高于 FIGO 分期为 I+II 期、无淋巴结转移、浅表肌层浸润子宫内膜癌组织 TMIGD2, TIGIT 的高表达率, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.565\sim 20.323$, 均 $P<0.05$)。

表2 子宫内膜癌组织中 TMIGD2, TIGIT 表达与临床病理特征的关系 [n (%)]

类别	n	TMIGD2				TIGIT			
		高表达 ($n=108$)	低表达 ($n=52$)	χ^2 值	P 值	高表达 ($n=116$)	低表达 ($n=44$)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	<55	50 (63.29)	29 (36.71)	1.260	0.26	62 (78.48)	17 (21.52)	2.800	0.09
	≥ 55	58 (71.60)	23 (28.40)			54 (66.67)	27 (33.33)		
病理类型	子宫内膜样腺癌	42 (70.00)	18 (30.00)	1.794	0.62	46 (76.67)	14 (23.33)	1.710	0.64
	透明细胞癌	25 (62.50)	15 (37.50)			30 (75.00)	10 (25.00)		
	浆液性癌	22 (62.86)	13 (37.14)			23 (65.71)	12 (34.29)		
	子宫肉瘤	19 (76.00)	6 (24.00)			17 (68.00)	8 (32.00)		
绝经	是	64 (71.11)	26 (28.89)	1.223	0.27	62 (68.89)	28 (21.11)	1.345	0.25
	否	44 (62.86)	26 (37.14)			54 (77.14)	16 (22.86)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 3	68 (71.58)	27 (28.42)	1.774	0.18	66 (69.47)	29 (30.53)	1.074	0.30
	>3	40 (61.54)	25 (38.46)			50 (76.92)	15 (23.08)		
FIGO 分期	I+II 期	42 (51.22)	40 (48.78)	20.323	<0.01	48 (58.54)	34 (41.46)	16.044	<0.01
	III+IV 期	66 (84.62)	12 (15.38)			68 (87.18)	10 (12.82)		
分化程度	中高分化	60 (70.59)	25 (29.41)	0.788	0.38	65 (76.47)	20 (23.53)	1.434	0.23
	低分化	48 (64.00)	27 (36.00)			51 (68.00)	24 (32.00)		
淋巴结转移	有	50 (80.65)	12 (19.35)	7.973	<0.01	52 (83.87)	10 (16.13)	6.565	0.01
	无	58 (59.18)	40 (40.82)			64 (65.31)	34 (34.69)		
肌层浸润程度	浅表	59 (59.00)	41 (41.00)	8.783	<0.01	62 (62.00)	38 (38.00)	14.746	<0.01
	深层	49 (81.67)	11 (18.33)			54 (90.00)	6 (10.00)		

2.3 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 和 TIGIT 表达与患者预后的关系 见图1, 2。五年随访结果显示, 160 例子宫内膜癌患者中有 85 例生存, 75 例死亡, 总生存率为 53.13%。TMIGD2 低表达组生存 43 例 (82.69%), 高表达组生存 42 例 (38.89%); TIGIT 低表达组生存 38 例 (86.36%), 高表达组生存 47 例 (40.52%)。Kaplan-Meier 生存曲线分析表明, TMIGD2, TIGIT 低表达组患者生存率均高于高表达组, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=27.045$, 26.925, 均 $P<0.01$)。

表1 子宫内膜癌组织和癌旁正常组织 TMIGD2, TIGIT 表达比较 [n (%)]

项目	子宫内膜癌组织 ($n=160$)	癌旁正常组织 ($n=160$)	χ^2	P
TMIGD2	高表达	108 (67.50)	69.327	<0.01
	低表达	52 (32.50)		
TIGIT	高表达	116 (72.50)	97.778	<0.01
	低表达	44 (27.50)		

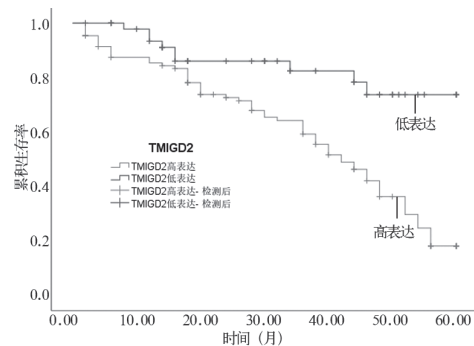


图1 子宫内膜癌组织中 TMIGD2 表达与患者 5 年生存率的关系

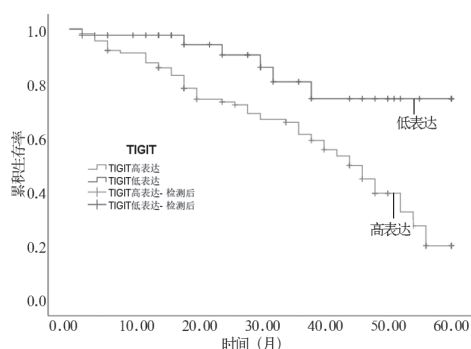


图2 子宫内膜癌组织中 TIGIT 表达与患者 5 年生存率的关系

表 3

COX 回归分析影响子宫内膜癌患者预后的因素

因素	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
FIGO 分期	3.680	1.292 ~ 10.481	0.015	2.706	1.071 ~ 6.838	0.035
淋巴结转移	2.894	1.067 ~ 7.848	0.037	3.761	0.798 ~ 17.726	0.094
肌层浸润程度	5.243	1.091 ~ 25.200	0.039	4.277	0.810 ~ 22.585	0.087
TMIGD2	1.252	1.094 ~ 1.433	0.001	1.314	1.097 ~ 1.574	0.003
TIGIT	5.962	1.832 ~ 19.401	0.003	4.320	1.106 ~ 16.869	0.015

3 讨论

子宫内膜癌主要表现为绝经后出血，多发于中老年女性，发病率逐渐增长，且死亡率居高不下，严重危害女性的健康^[9-10]。研究发现，肿瘤免疫微环境在肿瘤发生发展中扮演重要角色，子宫内膜癌细胞和肿瘤微环境可以调节免疫反应，造成免疫失调，逃避免疫应答^[11-12]，一些免疫检查点如 T 细胞活化的 V 结构域 Ig 抑制因子、淋巴细胞活化基因-3、程序性死亡配体 1 等^[13-15]能够抑制 T 细胞功能，造成子宫内膜癌逃脱免疫攻击，在患者治疗和预后评估中发挥重要作用。因此，寻找有助于评估子宫内膜癌患者病理特征及预后的生物标志物，及时加以干预，以便在临床医疗中对患者进行及时的治疗。

免疫细胞可通过识别和消除癌细胞产生肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原，而肿瘤通过多种免疫逃逸机制能够逃避免疫介导的识别。跨膜和免疫球蛋白结构域 2 (TMIGD2) 是一种跨膜蛋白，由幼稚 T 细胞、自然杀伤细胞和记忆 T 细胞表达，在活化的 T 细胞中丢失，与人类内源性逆转录病毒-H 长末端重复序列结合蛋白 2 结合，影响细胞间相互作用、细胞迁移和血管生成，帮助肿瘤细胞逃逸免疫，促进肿瘤的发展^[16]。T 细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域 (TIGIT) 作为 T 细胞功能负调节因子，在活化 T 细胞和自然杀伤细胞亚群上表达受限，能够诱导免疫抑制，参与抑制性受体的调控网络，在多种肿瘤中异常表达，在调节慢性病毒感染和癌症的适应性免疫和先天免疫方面发

挥着关键作用^[17]。本研究发现，TMIGD2 和 TIGIT 与子宫内膜癌具有一定的关系，与 FIGO 分期、淋巴结转移、肌层浸润程度有关。子宫内膜癌组织中 TMIGD2 与 TIGIT 表达呈正相关。提示 TMIGD2 与 TIGIT 之间可通过调控关系参与免疫抑制作用，影响免疫功能，对子宫内膜癌的发生发展产生影响。GUO 等^[18]研究发现，TMIGD2 过度表达可以激活 JAK/STAT 信号通路，抑制 T 细胞增殖和活化，促进肝细胞癌细胞的免疫耐受。符圆圆等^[19]研究发现，卵巢癌组织中 TMIGD2 高表达与 FIGO 分期、淋巴结转移有关，对患者预后具有一定的预测作用。WU 等^[20]研究发现，TIGIT 参与头颈部鳞状细胞癌中髓系衍生抑制细胞免疫抑制，造成浸润 T 细胞的耗竭，影响患者总体生存率。吴洁琼等^[21]研究发现，TIGIT 与肺癌的恶性程度有关，通过抑制免疫功能改变肿瘤微环境，对患者预后生存情况产生影响。本研究进一步分析了 160 例子宫内膜癌患者五年随访资料发现，TMIGD2、TIGIT 与患者预后具有密切的关系，TMIGD2 和 TIGIT 低表达组患者生存率显著高于高表达组，且 TMIGD2 和 TIGIT 是影响患者预后的危险因素。推测高水平的 TMIGD2 和 TIGIT 能够参与免疫调控，抑制 T 细胞增殖，诱导免疫抑制，改变肿瘤微环境，靶向肿瘤微环境中的多条免疫抑制通路，造成免疫沉默，导致肿瘤细胞逃避凋亡，促进子宫内膜癌细胞增殖和迁移，影响患者预后。

综上，子宫内膜癌组织中 TMIGD2 和 TIGIT

均高表达,与临床病理特征及预后有密切联系。检测二者表达在医生对患者临床评估、预后改善中具有一定的帮助,但仍需大规模数据对免疫检查点 TMIGD2 和 TIGIT 表达与子宫内膜癌患者病理类型及预后的关系进行进一步验证。

参考文献:

- [1] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(9): 510-521.
- [2] 李晓妍,高秀娟,刘雪洁. miRNA-34b 对子宫内膜癌细胞凋亡、侵袭、迁移的影响及作用机制 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 88-93, 98.
LI Xiaoyan, GAO Xiujuan, LIU Xuejie. Effect and mechanism of miR-34b on apoptosis, invasion and migration of endometrial cancer cells[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 88-93, 98.
- [3] BIMBATTI D, CAVASIN N, GALUPPINI F, et al. Liver metastases of unknown primary renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors plus tyrosine kinase inhibitors: a case report and literature review[J]. *Anticancer Research*, 2023, 43(5):2359-2365.
- [4] 黄玉斌,刘霄,徐翠香,等. 中晚期恶性肿瘤患者应用 PD-1 抑制剂多周期治疗对外周血淋巴细胞亚群影响的动态变化研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 23-27.
HUANG Yubin, LIU Xiao, XU Cuixiang, et al. Study on the dynamic changes of the effect of PD-1 inhibitor multi-cycle therapy on peripheral blood lymphocyte subsets in patients with advanced malignant tumors[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 23-27.
- [5] 穆业腾,郭冲,胡楠楠,等. 免疫检查点 TIGIT 慢病毒表达载体的构建和稳定表达 TIGIT 细胞系的建立 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(5): 1341-1347.
MU Yeteng, GUO Chong, HU Nannan, et al. Construction of immune checkpoint TIGIT lentivirus expression vector and establishment of cell line stably expressing TIGIT[J]. *Journal of Jilin University(Medicine Edition)*, 2022, 48(5): 1341-1347.
- [6] XIAO Yao, LI Hao, YANG Leilei, et al. The expression patterns and associated clinical parameters of human endogenous retrovirus-H long terminal repeat-associating protein 2 and transmembrane and immunoglobulin domain containing 2 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Disease Markers*, 2019, 2019: 5421985.
- [7] 卢惠,王华芳. 免疫检查点分子 TIGIT 在血液恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(3): 993-997.
LU Hui, WANG Huafang. Research advance of immune checkpoint molecule TIGIT in hematological malignancies-review[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2021, 29(3): 993-997.
- [8] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2009, 105(2):103-104.
- [9] ERDEMOGLU E, SEREL T A, KARACAN E, et al. Artificial intelligence for prediction of endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial cancer risks in pre- and postmenopausal women[J]. *AJOG Global Reports*, 2023, 3(1):100154.
- [10] 陈晓宇,曾庆维,陈红林,等. 子宫内膜癌组织中 miR-3188 和 mTOR 表达量与预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 17-21.
CHEN Xiaoyu, ZENG Qingwei, CHEN Honglin, et al. Study on the correlation between the expression levels of miR-3188 and mTOR in endometrial cancer and the prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6): 17-21.
- [11] 张岩,江路,燕鑫. 子宫内膜癌免疫检查点阻断治疗的进展 [J]. 中国医刊, 2021, 56(8): 833-836.
ZHANG Yan, JIANG Lu, YAN Xin. Progress of immune checkpoint blocking therapy in endometrial cancer[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2021, 56(8): 833-836.
- [12] GREEN A K, FEINBERG J, MAKKER V. A review of immune checkpoint blockade therapy in endometrial cancer[J]. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2020, 40: 1-7.
- [13] ZONG Liju, MO Shengwei, SUN Zezheng, et al. Analysis of the immune checkpoint V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation (VISTA) in endometrial cancer[J]. *Modern Pathology*, 2022, 35(2): 266-273.
- [14] ZHANG Yubo, YANG Ruiye, XU Chunyu, et al. Analysis of the immune checkpoint lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) in endometrial cancer: an emerging target for immunotherapy[J]. *Pathology Research and Practice*, 2022, 236: 153990.
- [15] 刘思思,冯文. PD-1/PD-L1 信号通路在子宫内膜癌中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(10): 1786-1789.
LIU Sisi, FENG Wen. Progress in the study of PD-1/PD-L1 signaling pathway in endometrial cancer[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(10): 1786-1789.
- [16] 谢瑞华,季红莉,付万发. 结直肠癌组织 HHLA2, TMIGD2 表达及其临床病理意义 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(4): 391-395.
XIE Ruihua, JI Hongli, FU Wanfa. Expression and clinicopathological significance of HHLA2 and TMIGD2 in colorectal cancer tissues[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 30(4): 391-395.
- [17] CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. TIGIT in cancer immunotherapy[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(2): e000957.
- [18] GUO Hui, ZHANG Cheng, TANG Xiaotong, et al. HHLA2 activates the JAK/STAT signaling pathway by binding to TMIGD2 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Inflammation*, 2022, 45(4): 1585-1599.
- [19] 符圆圆,郑盼盼,孔彩霞,等. HHLA2 及其受体 TMIGD2 在卵巢癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(9): 822-827.
FU Yuanyuan, ZHENG Panpan, KONG Caixia, et al. Expression characteristics and clinical significance of HHLA2 and its receptor TMIGD2 in (下转第 158 页)

- HBsAg 与 HBV DNA 比值在不同病程差异及疗效价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 39-42, 46.
- CHEN Shen, ZHENG Shuihua, YI Sufang, et al. Difference of the ratio of HBsAg to HBV-DNA in patients with different severity of chronic hepatitis B virus infection and predictive value for clinical effects[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 39-42, 46.
- [6] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149. Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of chronic hepatitis B(2020)[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2021, 20(2): 137-149.
- [7] JIN Zizheng, JIN Fangfang, LIU Xin, et al. Coexistence of low levels of HBsAg and high levels of anti-HBs may increase risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with high HBV load[J]. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2019, 23(5): 343-351.
- [8] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(12): 1309-1331. Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2022, 30(12): 1309-1331.
- [9] 马莹, 姜小建, 赵佳. 血清免疫球蛋白检测在慢性乙型肝炎和乙型肝炎肝硬化中的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 123-125. MA Ying, JIANG Xiaojian, ZHAO Jia. Clinical significance of serum immunoglobulin detection in chronic hepatitis b and hepatitis B cirrhosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 123-125.
- [10] 牛兴杰, 刘志慧, 崔凤梅, 等. 相关炎症指标预测慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 703-708. NIU Xingjie, LIU Zhihui, CUI Fengmei, et al. Values of related inflammation indicators in prediction of degree of hepatic fibrosis of patients with chronic hepatitis B [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(5): 703-708.
- [11] CAI Junjun, WANG Kai, HAN Tao, et al. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(46): e13324.
- [12] LI Xu, WANG Le, GAO Pujun. Chronic hepatitis C virus infection: relationships between inflammatory marker levels and compensated liver cirrhosis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(39): e17300.
- [13] SUNER A, CARR B I, AKKIZ H, et al. Inflammatory markers C-reactive protein and PLR in relation to HCC characteristics[J]. Journal of Translational Science, 2019, 5(3): 10.
- [14] SMITH A, BAUMGARTNER K, BOSITIS C. Cirrhosis: diagnosis and management[J]. American Family Physician, 2019, 100(12): 759-770.
- [15] TAG-ADEEN M, OMAR M Z, ABD-ELSALAM F M, et al. Assessment of liver fibrosis in Egyptian chronic hepatitis B patients: A comparative study including 5 noninvasive indexes[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(6): e9781.
- [16] HUANG Dedong, LIN Taofa, WANG Shaoyang, et al. The liver fibrosis index is superior to the APRI and FIB-4 for predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients in China[J]. BMC Infectious Diseases, 2019, 19(1): 878.
- [17] TSUJI Y, NAMISAKI T, KAJI K, et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(2): 985-995.
- [18] KOUPENOVA M, CLANCY L, CORKREY H A, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis[J]. Circulation Research, 2018, 122(2): 337-351.
- [19] OZEKI I, NAKAJIMA T, SUII H, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays[J]. Hepatology Research, 2018, 48(3): E263-E274.
- [20] KWAK M S, CHUNG G E, YANG J I, et al. Long-term outcomes of HBsAg/anti-HBs double-positive versus HBsAg single-positive patients with chronic hepatitis B[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 19417.
- [21] LEE H W, LEE J S, AHN S H. Hepatitis B virus cure: targets and future therapies[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 22(1): 213.
- [22] WANG S, WANG J, FAN M J, et al. Identified OAS3 gene variants associated with coexistence of HBsAg and anti-HBs in chronic HBV infection[J]. Journal of Viral Hepatitis, 2018, 25(8): 904-910.
- 收稿日期: 2023-03-20
修回日期: 2023-09-15

(上接第91页)

- ovarian cancer tissues[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2022, 29(9): 822-827.
- [20] WU Lei, MAO Liang, LIU Jianfeng, et al. Blockade of TIGIT/CD155 signaling reverses T-cell exhaustion and enhances antitumor capability in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Immunology Research, 2019, 7(10): 1700-1713.

- [21] 吴洁琼, 任敦强, 毕焕焕, 等. 免疫检查点 TIGIT 在肺癌免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(11): 819-827. WU Jieqiong, REN Dunqiang, BI Huanhuan, et al. Research progress of immune checkpoint TIGIT in lung cancer immunotherapy[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2022, 25(11): 819-827.
- 收稿日期: 2023-03-01 修回日期: 2023-08-08