

T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 在结直肠癌中的研究进展

陆正闵, 尚学琴*

云南大学附属医院 肿瘤科, 云南 昆明 650021

【摘要】 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3)是近年来被广泛研究的免疫调节蛋白,它在肿瘤的免疫治疗中具有重要的意义。TIM-3 是属于 TIM 家族的 I 型跨膜蛋白,其在多种免疫细胞和非免疫细胞中均有表达。TIM-3 在机体免疫反应过程中起到负调节的作用, TIM-3 与配体相互作用后可诱导 T 细胞凋亡,从而能够抑制免疫细胞的活性,使肿瘤细胞能够逃避免疫系统的攻击。TIM-3 已成为了肿瘤免疫治疗的一个关键靶点,联合阻断 TIM-3 和其他免疫检查点分子,可以增强 T 细胞的杀伤能力,进一步提高抗癌治疗的效果。本文就 TIM-3 与结直肠癌的发生发展、临床病理特征、预后及免疫治疗等的相关研究作一综述,探讨 TIM-3 作为结直肠癌免疫治疗靶点的重要地位及其临床价值。

【关键词】 结直肠癌; T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3; 免疫逃逸; 临床病理特征; 预后; 免疫治疗; 综述

Research progress on T-cell immunoglobulin mucin 3 in colorectal cancer

Lu Zhengmin, Shang Xueqin*

Department of Oncology, Yunnan University Affiliated Hospital, Kunming 650021, Yunnan, China

*Corresponding author: Shang Xueqin, E-mail: shangxueqin@hotmail.com

【Abstract】 T-cell immunoglobulin mucin 3 (TIM-3) is an extensively studied immune regulatory protein in recent years and plays a crucial role in immunotherapy against cancer. TIM-3 is a type I transmembrane protein that belongs to the TIM family, and it is expressed in various immune and non-immune cells. Research has indicated that TIM-3 exerts negative regulation in the immune response of the body. The interaction between TIM-3 and its ligand can induce T-cell apoptosis, thus inhibiting the activity of immune cells and enabling cancer cells to evade immune attacks. TIM-3 has become a key target in cancer immunotherapy. By blocking TIM-3 in combination with other immune checkpoint molecules, the cytotoxicity of T-cells can be enhanced and further improve the effectiveness of the anti-cancer therapy. This review summarizes the research on the relationship between TIM-3 and colorectal cancer, including the occurrence and development of colorectal cancer, clinical pathological features, prognosis, and immune therapy. The review discusses the important role of TIM-3 as a therapeutic target for colorectal cancer immune therapy and its clinical significance.

【Key words】 Colorectal cancer; T-cell immunoglobulin mucin 3; Immune evasion; Clinical pathological features; Prognosis; Immune therapy; Review

2020 年全球及中国结直肠癌流行状况分析显示,2020 年全球结直肠癌总发病人数(193.2 万)及总死亡人数(93.5 万)分别位列各癌种的第 3 位及第 2 位,中国结直肠癌总发病人数(55.5 万)及总死亡人数(28.6 万)位列中国各癌种的第 2 位及第 5 位,中国结直肠癌发病、死亡趋势

与全球趋势一致^[1]。结直肠癌治疗方式包括手术、放疗和化疗等多种方法,然而,现有的治疗方式存在着一定的局限性和副作用,因此需要寻找新的治疗方法和靶点。随着分子靶向药物和免疫疗法的出现,结直肠癌的治疗已经进入了个性化和精准化的时代。免疫检查点疗法是近几年肿瘤免疫治疗的热点之一,其作为一种新型治疗手段已经在多种肿瘤中取得了显著的进展和成果,许多相关药物也已获得了上市许可^[2]。免疫检查点疗法的免疫原理为:T 细胞需要在多种共刺激分子的相互作用下才能完全活化成特

基金项目:云南省科技厅和昆明医科大学联合基金项目(202001AY070001-252)

*通信作者:尚学琴,E-mail:shangxueqin@hotmail.com

异性 T 细胞, 这包括正性共刺激分子如 CD28、CD40L 和 CD40, 以及负性共刺激分子如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 和 CD80、CD86 等, 在这个过程中, T 细胞和抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 等会产生细胞因子的释放、细胞周期的启动和抗凋亡因子的释放等一系列免疫结果, 最终促进特异性 T 细胞的分化和增殖, 从而产生针对肿瘤细胞的特异性细胞免疫^[3]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T-cell immunoglobulin mucin 3, TIM-3) 是当前癌症免疫治疗领域的研究热点之一, 但在结直肠癌中的相关研究目前还十分有限。目前的研究表明, TIM-3 可以帮助癌细胞逃避免疫系统的攻击, 介导免疫逃逸的过程, 因此, 针对 TIM-3 的免疫治疗已被视为一种新的治疗思路。

1 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 及其配体

1.1 TIM-3 TIM-3 是一种免疫检查点蛋白, 它在人体免疫反应中作为负调节因子与相应配体结合后通过介导 T 细胞的凋亡, 从而削弱免疫细胞对肿瘤细胞或病原体的攻击能力^[4]。TIM-3 隶属于 TIM 家族, 在小鼠中, TIM 家族包括 TIM-1 至 TIM-8, 并位于染色体 11B1.1 上; 而在人类中, TIM 家族只有 3 个成员, 即 TIM-1、TIM-3 和 TIM-4, 它们都位于染色体 5q33.2 区域, 其中, TIM-3 是一种重要的免疫检查点蛋白, 它由 302 个氨基酸组成, 当其表达水平上升时, 会抑制 T 细胞的免疫活性, 从而影响机体对肿瘤细胞的免疫杀伤效应^[4-5]。TIM-3 是一种 I 型跨膜蛋白, 在多种免疫细胞中均有表达, 这些免疫细胞包括了辅助性 T 细胞 (T helper type 1 cells, Th1)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs)、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、B 细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC)、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞)、肥大细胞及巨噬细胞等^[4-7]。TIM-3 的主要结构分为 4 个部分, 包括可变免疫球蛋白结构域 (variable immunoglobulin domain, IgV)、黏膜结构域、跨膜区和胞质区, 其中 IgV 由 2 个反平行链和 4 个半胱氨酸组成^[4]。

1.2 TIM-3 的配体 TIM-3 的配体共有 4 个, 包括半乳糖凝集素 9 (galectin-9, Gal-9)、高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group protein 1, HMGB1)、癌胚抗原相关细胞黏附分子 1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1, CEACAM1) 和磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, Ptdser), 其中, Gal-9 是 TIM-3 的主要配体^[5,7]。半乳糖凝集素 (galectins) 本质上是一种可溶性蛋白, 根据糖识别结构域 (carbohydrate recognition domain, CRD) 的数量, 将半乳糖凝集素分为原型、串联重复型和嵌合型 3 种, Gal-9 属于半乳糖凝集素超家族中的“串联重复型”成员, 它由 2 个非同源的 CRD 组成, 并通过一个灵活的肽链连接^[7]。Gal-9 在多种组织器官中广泛分布, 并在免疫细胞及一些实体瘤细胞中高度表达^[7-8]。Gal-9 具有亲和力较高的 4 种受体, 它们分别是 Dectin-1、4-1BB、CD40 及 TIM-3, 其中, TIM-3 是

与 Gal-9 完全结合的一个受体^[7]。Gal-9 / TIM-3 信号通路在机体调节中发挥着重要作用。研究发现, TIM-3 的 IgV 结构域与 Gal-9 之间的相互作用具有特异性, Gal-9 能够专门识别 TIM-3 的 IgV 结构域中的 N-连接糖基化位点, 两者结合后会改变细胞内的钙离子流量, 进而诱导 Th1 细胞凋亡, 这一作用能够抑制肿瘤免疫^[4,9]。由此可见, 通过阻断 Gal-9 和 TIM-3 之间的相互作用, 可以调节免疫细胞的活性和功能, 增强免疫系统对肿瘤和其他疾病的识别与清除能力, 从而达到提高患者生存率的效果。

HMGB1 是一种非组蛋白质, 存在于细胞核中, 具有调节基因转录的作用, 当细胞受到刺激、损伤或凋亡等情况时, HMGB1 会被释放到细胞外, 参与多种生物学过程, 包括炎症反应和肿瘤免疫等^[10]。CEACAM1 是一个属于 CEACAM 家族的蛋白质, 其本质上是一种 I 型跨膜蛋白, 它在正常细胞和癌细胞中都有不同程度的表达, 并参与了细胞凋亡、血管生成、细胞增殖及细胞运动等多种生物学过程^[11]。凋亡细胞在死亡的过程中会在细胞表面上表达出“吞噬信号”, 其中最重要的是 Ptdser, 这些信号可以被巨噬细胞及时地识别和吞噬, 有助于维持机体内部的清洁和稳定^[12]。研究表明, TIM-3 与 Ptdser 的相互作用对于体内凋亡细胞的清除具有重要意义, 当细胞需要执行凋亡程序时, 一般会在细胞膜表面上表达 Ptdser, 表达 TIM-3 的 T 细胞能够与之结合并识别出该凋亡细胞, 表达 TIM-3 的 DC 与凋亡细胞上的 Ptdser 结合后, 可以识别并清除凋亡小体; 另外, TIM-3 与 HMGB1 结合的核酸存在竞争关系, HMGB1 与 TIM-3 结合能够干扰核酸向 DC 内募集, 从而阻止了肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中 DC 的活化; CEACAM1 可以与 TIM-3 在细胞内和细胞外结合, 它们的相互作用抑制了 T 细胞的活性, 有助于维持 T 细胞的耐受性^[7,13]。

2 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 在常见肿瘤中的研究

TIM-3 在多种肿瘤组织中高表达, 如肝癌、卵巢癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、结直肠癌等^[14-18]。在肝癌中, TIM-3 在肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 上的表达水平很高, 不仅促进了肝癌细胞的生长、侵袭和转移, 还抑制了免疫细胞的活性, 从而使肝癌细胞逃避免疫监视, 促进肿瘤的生长和扩散, TIM-3 表达水平与肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 在肝癌中的分布密切相关, 并可以有效促进 CD8⁺ TILs 中的功能失调表型的发展^[14]。在卵巢癌中, TIM-3 的异常表达与卵巢癌的复发和进展密切相关, 阻断 TIM-3 可以翻转 Treg 介导的 CD8⁺ T 细胞免疫抑制, 抗 TIM-3 和抗 CD-137 抗体的联合应用可以有效抑制卵巢肿瘤细胞的生长^[15]。在黑色素瘤中, Schatton 等^[16]通过研究发现, TIM-3 在黑色素瘤中的作用是双重的, 它既可以促进肿瘤的生长和扩散, 也可以抑制肿瘤的发展, 当抑制黑色素瘤细胞表达 TIM-3

时,能够促进肿瘤在免疫功能正常和免疫功能较弱的小鼠中生长,而在黑色素瘤TIM-3过表达的情况下,其可以减弱肿瘤的发生,这表明TIM-3在黑色素瘤中具有复杂的调控机制。在乳腺癌中,Cheng等^[17]通过对42个乳腺癌临床样本的分析发现,TIM-3是一种负性调节分子,可以在乳腺癌细胞中促进乳腺癌的生长、增殖、迁移和侵袭能力,并抑制了细胞的凋亡。此外,这项研究还发现TIM-3与乳腺癌的临床分期、转移、细胞增殖指数Ki67和较低的5年生存率等因素具有显著相关性。在非小细胞肺癌中,TIM-3的表达与患者的预后相关,肿瘤细胞(tumor cells,TCs)和TILs上都有TIM-3的表达,值得注意的是,TILs上的TIM-3水平与程序性死亡受体1(programmed death-1,PD-1)和程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)的表达水平存在明显相关性^[18]。总之,TIM-3在多种肿瘤中都发挥着重要的作用,与肿瘤生长、侵袭、转移等密切相关,研究TIM-3在肿瘤治疗中的作用机制和应用前景具有重要意义。目前,TIM-3的治疗研究正在不断深入,抗TIM-3单抗、联合免疫治疗等新的治疗策略也相继被提出,为肿瘤治疗带来了新的希望。

3 T细胞免疫球蛋白黏蛋白3与结直肠癌

3.1 TIM-3与结直肠癌的发生和发展 TIM-3在结直肠癌的发生和发展中有重要作用。张婷等^[19]通过细胞实验表明,敲减结直肠癌中的TIM-3后不仅可导致结直肠癌的增殖、克隆形成及分泌免疫抑制分子的能力下降,同时还能阻滞结直肠癌细胞周期进展,进而抑制了细胞生长。O'Connell等^[20]通过研究发现黏液性结直肠癌的发生与表达TIM-3免疫检查点相关,而与微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)状态无关。由此可见,TIM-3在结直肠癌中具有促进肿瘤增殖、生长及介导免疫逃逸的作用,针对TIM-3及其相关通路的治疗策略,有望为结直肠癌患者带来更好的治疗效果。

然而,部分研究学者却有不同发现,Zhang等^[21]通过对258例结直肠癌患者和246例健康对照进行前瞻性分析后发现,相对于癌旁组织和正常黏膜组织,结直肠癌组织中TIM-3的表达水平明显降低,由此认为TIM-3的表达下调导致结肠直肠癌的发生和发展。Sun等^[22]研究共纳入了188例结直肠癌患者和135例健康对照,采集了结直肠癌根治性癌组织、癌旁组织以及正常结直肠黏膜组织,并进行了后续研究,结果发现,结直肠癌组织中TIM-3的表达水平比正常组织和癌旁组织显著降低,TIM-3在细胞质和细胞核中都有表达,由此可认为TIM-3可能是结直肠癌的一个重要调节因子,其下调可能会加速癌细胞的侵袭和转移。总之,虽然现有的研究结果表明TIM-3在结直肠癌中扮演重要的角色,但仍需要进行更多的研究,以深入了解TIM-3在结直肠癌发生和发展中的作用机制。

3.2 TIM-3与结直肠癌的病理特征 TIM-3与结直肠癌

的病理特征密切相关。李福青等^[23]通过对70例结直肠腺癌组织的研究发现,结直肠腺癌组织中TIM-3蛋白的表达情况与肿瘤直径、年龄、性别以及肿瘤生长部位均无关($P>0.05$),但与TNM分期、淋巴结转移、肿瘤浸润深度及分化程度均相关($P<0.05$)。Kuai等^[24]的研究共纳入了451例结直肠癌患者,其中378例肿瘤组织中TIM-3的mRNA表达来自癌症基因组图谱(the cancer genome atlas,TCGA)数据库,73例肿瘤组织中TIM-3的表达通过免疫组化法检测,结果发现,TIM-3仅与肿瘤原发部位密切相关,而与年龄、性别、T分期、N分期、组织类型均无相关性。而Zhang等^[21]研究却发现TIM-3与结直肠癌的肿瘤大小、分化程度、TNM分期、淋巴结及远处转移密切相关,而与性别、年龄、家族史、临床分期无关。各个研究结果之间的差异很可能是由于纳入的样本数量、患者生活方式、家族史等背景不同所致,这些因素都可以影响研究的结果,因此,需要更多的大样本、多中心的研究来强化这些结论,以更好地理解TIM-3在结直肠癌中的作用,并为临床治疗提供更准确的指导。

3.3 TIM-3与结直肠癌的预后 通过对TIM-3与结直肠癌的预后研究,可以更深入地了解肿瘤逃逸机制,探索癌症治疗的新思路和方法。研究发现,在结直肠癌患者中TIM-3的高表达与更糟糕的预后和更差的生存率相关。Zhang等^[25]通过对869例实体肿瘤患者的meta分析发现,较高水平的TIM-3表达与实体肿瘤患者总生存期缩短之间存在一定的相关性,同时与晚期肿瘤分期显著相关。Kuai等^[24]通过TCGA数据库研究发现,在I~III期结直肠癌中,高TIM-3表达患者的预后明显较差,并且PD-1和TIM-3的表达呈正相关,对于PD-1和TIM-3表达双高的患者,其预后最差,比表达单高或双低的患者更差。因此,这些结果表明PD-1和TIM-3的共同表达可以作为I~III期结直肠癌根治性切除术后预后的预测因素。综上所述,TIM-3可能是一个有前途的治疗靶点,可以通过抑制TIM-3来增强T细胞的活性,从而提高肿瘤治疗的效果。此外,PD-1和TIM-3的共同表达也可以作为结直肠癌患者预后的预测因素,这为临床治疗提供了重要的参考。总之,TIM-3在结直肠癌中的作用值得我们进一步研究,以探索更有效的治疗方法。

3.4 TIM-3与结直肠癌免疫治疗 近年来的研究表明,TIM-3在调控T细胞功能、抑制免疫应答、促进肿瘤细胞逃避免疫系统攻击等方面具有重要作用。因此,TIM-3已成为肿瘤免疫治疗领域的一个重要靶点,这一发现提供了新思路和方法,以利用TIM-3在肿瘤免疫逃逸中的作用,开发新型的免疫治疗策略来攻击肿瘤细胞,提高治疗效果和改善患者预后。目前正在开展使用靶向TIM-3的抗体药物Sym023、INCAGN2390和LY3321367作为单一疗法的临床试验,用于治疗晚期实体瘤和淋巴瘤(临床试验注册号分别为NCT03489343、NCT03652077、NCT04443751)^[26]。

不仅如此, TIM-3 与其他免疫检查点联合阻断可以增强 T 细胞的杀伤能力, 提高肿瘤细胞的清除率, 提高治疗效果, TIM-3 抑制剂与抗 CD3/抗上皮细胞黏附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 的双特异性抗体 MT110 联合使用后, 可以增强 $\gamma\delta$ T 细胞的毒性, 在过继输注时, 增强 $\gamma\delta$ T 细胞的靶向性和抗肿瘤活性^[27]。Curigliano 等^[28]对晚期实体瘤进行了一项临床试验, 测试了单独使用 TIM-3 抗体 (Sabatolimab) 和 PD-1 抗体 (Spartalizumab) 以及两种抗体联合应用的治疗效果, 结果显示, 在联合应用组中, 患者的耐受性良好, 同时也表现出更好的抗肿瘤活性。

TIM-3 是肿瘤治疗的重要靶点, 其作用机制可能包括:

① TIM-3 是一种免疫检查点分子, 可以抑制免疫应答, 并调节 T 细胞的衰竭及凋亡; ② TIM-3 阳性的 CD8⁺ T 细胞表现出信号转导与转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 和 p38 信号通路的受损, 阻断 TIM-3 通路可以增强抗肿瘤免疫力, 并增加 T 细胞中干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 的产生; ③ TIM-3 与 PD-1 是两个重要的免疫检查点分子, 它们共同参与调节 T 细胞的衰竭, 同时表达 TIM-3 和 PD-1 会导致更严重的免疫功能损伤; ④ TIM-3 抑制了细胞增殖和细胞因子的产生, 如白介素-2 (interleukin-2, IL-2)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白介素-27 (interleukin-27, IL-27) 等, 从而影响 T 细胞的增殖和活化; ⑤ TIM-3 抗体可以阻止 TIM-3 的功能, 并刺激外周 NK 细胞产生 IFN- γ , 从而增强机体的免疫反应; ⑥ 表达 TIM-3 的肥大细胞可以通过 IgE 受体进行激活, 其信号传递途径类似于 T 细胞; ⑦ TIM-3 可在多种 T 细胞及髓系细胞 (如 DC、巨噬细胞和单核细胞) 上表达, 其在先天免疫细胞介导的抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用^[5,29]。

4 总结与展望

TIM-3 作为一种免疫检查点分子, 在结直肠癌治疗中备受关注。尽管在结直肠癌中, TIM-3 发挥着重要的作用, 但其在调控机制、与其他免疫检查点的相互作用以及作为治疗靶点的最佳策略等方面仍存在许多未知。TIM-3 在结直肠癌治疗中的研究面临着许多挑战, 但探索其作用机制并寻找更加有效的治疗方法, 将有助于为结直肠癌患者提供更好的治疗选择, 降低其病死率及改善其生活质量。未来的研究应更深入地探究 TIM-3 的调控机制, 以便更好地理解其在结直肠癌中的作用, 同时, 需要重视 TIM-3 与其他免疫检查点的相互作用, 以制定最佳的治疗策略, 提高治疗效果。此外, 还需要加强临床研究, 探索 TIM-3 在结直肠癌治疗中的最佳应用方案, 为患者提供更加个性化、精准的治疗方案。未来, 随着研究的深入, TIM-3 有望成为结直肠癌治疗的一个重要靶点, 为患者带来更好的治疗效果和生存质量。

参考文献

- [1] 闫超, 陕飞, 李子禹. 2020年中国与全球结直肠癌流行概况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 03(12): 221-229.
- [2] 邓敏, 白杨, 孙梦晗, 等. 结直肠癌免疫治疗的研究进展及临床现状[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(10): 1204-1208.
- [3] 张常华, 黄伟斌, 周志军, 等. 胃癌免疫治疗[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2016, 8(4): 239-242.
- [4] ZHAO L, CHENG S, FAN L, et al. TIM-3: An update on immunotherapy [J]. International Immunopharmacology, 2021, 21(4): 99.
- [5] HE Y, CAO J, ZHAO C, et al. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy[J]. Onco Targets Ther, 2018, 11: 7005-7009.
- [6] SOLINAS C, DE SILVA P, BRON D, et al. Significance of TIM3 expression in cancer: From biology to the clinic [J]. Semin Oncol, 2019, 46(4-5): 372-379.
- [7] KANDEL S, ADHIKARY P, LI G, et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy [J]. Cancer Lett, 2021, 510(5): 67-78.
- [8] MOAR P, TANDON R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity[J]. Cell Immunol, 2021, 361(36): 104-117.
- [9] 薛飞, 赵颖海. TIM-3 在常见肿瘤中的表达研究 [J]. 医学信息, 2022, 35(17): 173-176, 180.
- [10] 许康, 白丽. TIM-3 在肿瘤免疫及免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 109-115.
- [11] KIM W, HUANG Y, GANDHI A, et al. CEACAM1 structure and function in immunity and its therapeutic implications [J]. Semin Immunol, 2019, 42(02): 101-106.
- [12] LEMKE G. How macrophages deal with death [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(9): 539-549.
- [13] ACHARYA N, SABATOS-PEYTON C, ANDERSON A. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape [J]. Immunother Cancer, 2020, 8(1): 110-113.
- [14] ZHAO L, YU G, HAN Q, et al. TIM-3: An emerging target in the liver diseases [J]. Scand J Immunol, 2020, 91(4): 11-14.
- [15] XU Y, ZHANG H, HUANG Y, et al. Role of TIM-3 in ovarian cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2017, 19(9): 1079-1083.
- [16] SCHATTON T, ITOH Y, MARTINS C, et al. Inhibition of Melanoma Cell-Intrinsic Tim-3 Stimulates MAPK-Dependent Tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2022, 82(20): 3774-3784.
- [17] CHENG S, HAN F, XU Y, et al. Expression of Tim-3 in breast cancer tissue promotes tumor progression published correction appears in Int J Clin Exp Pathol [J]. Int J Clin Exp Pathol. 2018, 11(3): 1157-1166.
- [18] JIA K, HE Y, DZIADZIUSZKO R, et al. T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 in non-small cell lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 895-906.

- [19] 张婷, 王广涛, 张园园, 等. 敲减 TIM-3 对结直肠癌细胞生长及分泌免疫抑制分子的影响 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(1): 40-44.
- [20] O'CONNELL E, SALVUCCI M, REYNOLDS I, et al. Mucinous Colorectal Cancer is Associated With Expression of the TIM-3 Immune Checkpoint Independently of Microsatellite Instability (MSI) Status[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(12): 7999-8006.
- [21] ZHANG P, WANG Y, LIU X, et al. Downregulated Tim-3 expression is responsible for the incidence and development of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 1059-1066.
- [22] SUN Q, QU C, LIU J, et al. Down-regulated expression of Tim-3 promotes invasion and metastasis of colorectal cancer cells[J]. Neoplasma, 2017, 64(1): 101-107.
- [23] 李福青, 王红, 蒋海涛, 等. TIM-3、STAT3、IL-6 在结直肠腺癌中的表达及临床意义 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4386-4390.
- [24] KUAI W, XU X, YAN J, et al. Prognostic Impact of PD-1 and Tim-3 Expression in Tumor Tissue in Stage I - III Colorectal Cancer[J]. Biomed Res Int, 2020, 11(55): 529-535.
- [25] ZHANG Y, CAI P, LIANG T, et al. TIM-3 is a potential prognostic marker for patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 31705-31713.
- [26] 张文欣, 郭弘洁, 潘孝汇, 等. 免疫检查点抑制剂的研究进展 [J]. 药学进展, 2022, 46(12): 910-921.
- [27] GUO Q, ZHAO P, ZHANG Z, et al. TIM-3 blockade combined with bispecific antibody MT110 enhances the anti-tumor effect of $\gamma\delta$ T cells [J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12): 2571-2587.
- [28] CURIGLIANO G, GELDERBLUM H, MACH N, et al. Phase I / I b Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(13): 3620-3629.
- [29] 李福青, 王红, 蒋海涛, 等. TIM-3 及 STAT3 基因在结直肠腺癌中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(15): 1917-1921.