

T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 与妇科常见恶性肿瘤相关性的研究进展

强 宝¹, 张三元²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001)

摘要: T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin mucin 3, Tim-3) 是一个新兴的免疫检查点分子, 其通过抑制肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应, 降低免疫系统对癌细胞的杀伤及清除, 癌细胞最终存活进而增殖、转移, 导致肿瘤发生及进展。近年来研究发现 Tim-3 在宫颈癌、卵巢癌及子宫内膜癌中多为高表达, 与妇科肿瘤密切相关, 有望成为妇科肿瘤免疫治疗的新靶标。全文就 Tim-3 与妇科常见恶性肿瘤的相关性研究进展进行综述。

关键词: Tim-3; 免疫检查点; 肿瘤微环境; 靶向药物; 妇科恶性肿瘤

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)01-0014-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B003

Research Progress on the Relationship Between T Cell Immunoglobulin Mucin 3 and Common Gynecological Malignancies

QIANG Bao¹, ZHANG San-yuan²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: T cell immunoglobulin mucin 3 (Tim-3) is a novel immune checkpoint molecule. Tim-3 can suppress anti-tumor immune response in the tumor microenvironment (TME), leading to the occurrence and development of cancer. In recent years, a large number of studies have found that Tim-3 is significantly highly expressed in gynecologic malignancies, including cervical, ovarian and endometrial cancers, indicating that it may be closely related to cancer occurrence and development. This article reviews the research progress of the relationship between Tim-3 and common gynecological malignancies and suggests that Tim-3 may be a potential immunotherapy target for gynecological cancers.

Subject words: Tim-3; immune checkpoint; tumor microenvironment; targeted drug; gynecological malignancy

随着精准医学的发展, 靶向治疗和免疫治疗逐渐成为重要的疗法, 尤其对于晚期和复发患者。目前用于肿瘤免疫治疗的免疫检查点抑制剂主要以 PD-1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 为靶点, 且多项临床试验表明 PD-1、CTLA-4 抑制剂在妇科肿瘤治疗中效果较好^[1], 但由于免疫系统的复杂性及耐药性等问题, 一部分患者疗效差甚至无效。新的靶点成为临床需求, 具有免疫抑制特性的 T 细胞免疫球蛋

白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin mucin 3, Tim-3) 可能成为继 PD-1、CTLA-4 后又一种免疫检查点靶向药物研发的候选靶点。Tim-3 是免疫球蛋白超家族里的一个表面糖蛋白, 是一个单跨膜蛋白, 胞外部分由 1 个可变免疫球蛋白 (variable immunoglobulin, IgV) 结构域、1 个黏蛋白样结构组成, 中间 1 个跨膜区, 胞内部分是 1 个由 5 个酪氨酸组成的细胞质尾巴, 胞外的 IgV 区域可结合其配体发挥生物学功能^[2]。Tim-3 最初鉴定为分化的辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 的表面蛋白, 后来证实存在于巨噬细胞^[3]、树突状细胞 (dendritic cell, DC)^[4]、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞^[5] 等免疫细胞中也表达, 在多种肿瘤如胰

基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201803D31111)

通信作者: 张三元, E-mail: 1821043544@qq.com

收稿日期: 2022-11-18; **修回日期:** 2022-11-29

腺癌、肾癌、肺癌等^[6-7]细胞上也有表达并调节其功能。

1 Tim-3 在肿瘤微环境中的免疫调节作用

肿瘤细胞在生成、增殖及侵袭过程中与周围组织相互作用形成了一种特殊的内环境即肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME), TME 中的免疫细胞如 T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、DC 细胞等在抗肿瘤方面起重要作用^[8]。Tim-3 下调各种免疫细胞的功能使局部先天性和适应性免疫受到抑制, 最终使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视。

Tim-3 在免疫细胞上的表达主要在各种 T 细胞。目前 Tim-3 负调控 T 细胞功能的确切机制尚不完全明确, 但有两种说法较为普遍: 一种认为在没有配体时, 胞质内 Tim-3 的阻遏分子 HLA-B 相关转录本 3 (HLA-B associated transcript 3, Bat3) 与 Tim-3 的尾部结合并招募酪氨酸激酶 Lck, 进而激活下游一系列信号, 可促进 T 细胞增殖及活化^[9]; 当配体与 Tim-3 结合时, Tim-3 尾部的酪氨酸残基 Y265 和 Y272 被磷酸化, 释放出 Bat3 和 Lck, 导致 T 细胞增殖及产生白细胞介素-2、干扰素 γ 等细胞因子受到抑制, T 细胞表现出“衰竭”特征^[10]; 另一种认为 T 细胞表面有 Tim-3 表达时, 可明显增加胞内钙离子流量, 钙离子的增多可诱导细胞死亡, T 细胞死亡增加从而 T 细胞免疫被降低^[11]。除此之外, Tan 等^[12]发现肝癌患者肿瘤组织中浸润的 NK 细胞表面 Tim-3 高表达, Tim-3 可通过干扰下游 Akt/mTORC1 通路抑制 NK 细胞的细胞因子分泌和细胞毒性, 有助于肝细胞癌进展。在 Cheng 等^[13]的研究中表明, 骨肉瘤细胞通过外泌体介导的 Tim-3 诱导巨噬细胞向 M2 型分化, M2 型巨噬细胞具有强大的肿瘤支持功能, 通过分泌细胞因子有助于建立局部免疫抑制微环境, 促进骨肉瘤细胞侵袭和转移。

2 Tim-3 抑制剂的研发现状

近年来 Tim-3 抑制剂在多种肿瘤中展开了广泛研究, 目前为止, 相关的临床试验项目现有十余项, 大部分都在 I 期或 II 期阶段, 诺华公司的在研项目

(NCT04266301) 进展最快, 现处于 III 期阶段^[14]。这些临床试验的药物大部分是单药单克隆抗体, 其余一些是双特异性抗体或与其他检查点抑制剂联合使用, 例如, LY3321367 是一种人源化的 Tim-3 单克隆抗体, 在 I 期研究(NCT03099109)中通过单独或与 LY3300054(抗 PD-L1 抗体)联合使用观察其用于晚期复发性/难治性实体瘤患者的安全性及耐受性, 结果显示出良好的安全性和耐受性, 而且在入组病例中, 不良反应轻微(如瘙痒、皮疹、疲劳、厌食和输液相关反应等), 通过对症处理都可解决^[15]。MBG453 也是一种 Tim-3 单克隆抗体, NCT02608268 临床试验首次在人体内研究了 Tim-3 抑制剂单独或与抗 PD-1 抗体联合治疗的安全性、有效性和抗肿瘤活性, 结果显示, 无论是否联合使用, MBG453 在所有剂量水平上都具有良好的安全性, 34 例患者显示出良好反应, 其中卵巢癌 2 例^[16]。中国正大天晴药业有限公司研发的 TQB2618 也是一种 Tim-3 单克隆抗体, 此 NCT05400876 I 期临床试验旨在评估其联合帕博利珠单抗(PD-1 抑制剂)治疗复发性或难治性淋巴瘤患者的疗效和安全性, 目前仍在招募中, 预计到 2023 年底完成。还有其他 Tim-3 抑制剂, 如 Sym023、TSR-022、AZD7789 和 SHR1702 等也在早期临床研究中, 目前国内外尚未获批准上市的 Tim-3 靶向药物, 仍需要更多、更成熟的临床试验来支持其临床使用。

3 Tim-3 与妇科常见的恶性肿瘤

3.1 宫颈癌

宫颈癌是女性生殖道中最常见的恶性肿瘤。一项研究^[17]探讨 Tim-3 在宫颈癌患者外周血 T 细胞中的表达, 通过流式细胞术检测 15 例宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)、24 例宫颈癌患者和 21 名健康对照者的外周血样本, CIN 和宫颈癌患者的外周 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞上的 Tim-3 表达与对照组相比明显增加, 而且晚期比早期宫颈癌患者 Tim-3 表达水平更高。Curley 等^[18]研究发现宫颈鳞状细胞癌组织中免疫细胞的 Tim-3 表达显著性高于 CIN 组织(85% vs 28%, $P < 0.01$)。董嶝等^[19]、李玉英等^[20]也得出了同样的结论; Tim-3 表达水平与宫颈癌 FIGO 分期、病理分型、分化程度和淋巴结转

移均相关(P 均 <0.01), Tim-3 高水平是影响宫颈鳞癌患者生存的独立危险因素($HR=0.285$, 95%CI: 0.109~0.750, $P<0.05$)。还有学者^[21]在体外实验通过上调 HeLa 细胞中的 Tim-3 表达发现, 过表达 Tim-3 的 HeLa 细胞可通过上皮细胞-间充质转化和影响细胞凋亡等机制增强其侵袭及迁移能力。

宫颈癌的发生是一个复杂的过程, 但 90% 以上宫颈癌的发生与高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 持续、长期感染有关。Chen 等^[22]研究发现, 宫颈癌 HPV 阳性患者外周血中的 Tim-3 蛋白含量显著性高于 HPV 阴性患者和 CIN 患者(P 均 <0.05), 提示 Tim-3 蛋白可能与 HPV 阳性宫颈癌的发生有关。国内有研究^[23]利用流式细胞术检测了不同分型 HPV 感染的宫颈癌、CIN 及慢性宫颈炎患者外周血中的 Tim-3⁺CD4⁺T 细胞表达水平, 宫颈癌组明显高于其他两组 ($P<0.05$), HPV 阳性患者显著性高于阴性患者 ($P<0.05$), 高危型感染患者较低危型感染患者表达明显增高 ($P<0.05$), 研究结果证实 Tim-3 可能与 HPV 感染具有相关性。然而, 与目前大多数研究结果相矛盾的是, Wang 等^[24]利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库以及 RNA 测序数据研究了 Tim-3 在宫颈癌中的表达以及预后中的作用, 发现 Tim-3 高表达与宫颈癌良好的预后相关, 可能由于高水平 Tim-3 mRNA 可激活宫颈癌组织中的抗肿瘤免疫反应, 有助于获得良好预后。目前为止, Tim-3 在宫颈癌中的具体作用尚存在着争议, 仍需更多研究来进一步明确。

3.2 卵巢癌

卵巢癌在常见的妇科癌症中死亡率最高, 常在发现时已为晚期且易复发^[25]。朱元媛等^[26]利用免疫组化检测了正常卵巢组织、良性上皮性卵巢肿瘤、交界性上皮性卵巢肿瘤及上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) (分别为 30 例、38 例、12 例、80 例) 中 Tim-3 的表达, 结果显示, 随着病变程度的增加 Tim-3 表达水平递增。霍叶琳等^[27]也发现卵巢癌组织中 Tim-3 阳性表达率明显高于正常卵巢组织 (84.14% vs 16.67%), Tim-3 水平与 FIGO 分期、组织分化程度和淋巴结转移相关, 与年龄、病理类型无关; 此外, 他们还通过沉默和过表达 Tim-3 基因进行细胞实验, 过表达 Tim-3 基因后, Wnt/ β -catenin 通路被激活, 卵巢癌细胞增殖、迁移和侵袭能力显著性升

高, 凋亡能力显著性降低; 而沉默 Tim-3 基因后得到相反结论, 表明 Tim-3 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路与卵巢癌细胞的恶性生物学行为有关。

近年来卵巢癌中针对 Tim-3 的深入研究已越来越多。Fucikova 等^[28]纳入 80 例未接受化疗的卵巢癌患者进行回顾性研究, 发现肿瘤组织中浸润的 CD8⁺T 细胞中有 1/3 表达 Tim-3, 并且这些 CD8⁺T 细胞表现出功能衰竭的特征, 与较差的疾病结局相关。James 等^[29]在研究不同类型卵巢癌的免疫共刺激和共抑制受体表达时发现, Tim-3 蛋白在高级别浆液性卵巢癌中表达最显著, 而且在几种常见的免疫受体中表达最高, 是一个有前景的免疫靶点。Tu 等^[30]通过 Oncomine 和 PrognScan 数据库分析发现 Tim-3 表达在卵巢癌中上调; 另外, 他们分析来自 TCGA 的肿瘤浸润免疫细胞的相关数据后发现, Tim-3 高表达与卵巢癌的浸润免疫细胞显著性相关, 可预测不良预后。还有研究表明^[31], Tim-3 基因多态性与卵巢癌发病风险无关, 但与 Tim-3 mRNA 低表达相比, Tim-3 mRNA 高表达与卵巢癌患者的无进展生存期和总生存期缩短显著性相关 ($HR=1.57$, 95%CI: 1.29~1.91, $P<0.01$; $HR=1.31$, 95%CI: 1.06~1.63, $P=0.013$)。上述研究均提示 Tim-3 作为卵巢癌肿瘤标志物及不良预后的预测指标是可行的, 其有望成为免疫治疗的潜在靶分子。

3.3 子宫内膜癌

近几年随着人们对子宫内膜癌分子水平的深入研究, 发病机制更趋于微观。已有研究应用免疫组化法评估了 75 例子宫内膜癌组织中 Tim-3 蛋白的表达, 结果显示, 错配修复缺陷型比错配修复完整型子宫内膜癌有更高的 Tim-3 表达; 此外, 与低级别肿瘤相比, 无论错配修复状态如何, 中高级别子宫内膜癌中的表达显著性升高 ($P<0.01$)^[32]。窦倩茹等^[33]发现从正常子宫内膜、子宫内膜不典型增生到子宫内膜癌, Tim-3 在组织中的表达量逐渐递增; Tim-3 蛋白水平与患者的年龄、肿瘤分化程度、病理类型无明显关联 (P 均 >0.05), 与肿瘤临床分期、淋巴结转移和肌层浸润相关 (P 均 <0.05); Cox 回归分析显示, Tim-3 是患者生存的独立危险因素。与既往研究相似, 一项研究^[34]发现 Tim-3 和其配体半乳糖凝集素-9 (galectin-9, Gal-9) 在子宫内膜癌组织中表达明显升高; 进一步进行体外细胞实验发现 Gal-9 和 Tim-3

表达可促进子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭能力以及增加血管形成,提示 Gal-9/Tim-3 通路与子宫内膜癌的恶性进展有关。因此,Tim-3 在子宫内膜癌发生发展过程中有作用,但目前相关研究不多,仍需深入探索。

4 展 望

近年来通过抑制免疫检查点进行癌症治疗的精准疗法趋于火热,这种方式以增强机体自身的抗肿瘤免疫来达到治疗目的,但由于耐药、安全性等问题,使用单一的靶向药物往往有局限性,临床迫切需要寻找新的干预治疗靶点。Tim-3 在常见的妇科恶性肿瘤如宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌中的致瘤及促进恶性生物学行为的作用逐渐被证实,其有望成为免疫检查点抑制剂研发的新选择。目前 Tim-3 抑制剂在肝癌、淋巴瘤等癌症中均有临床试验处于研究中,但在妇科恶性肿瘤患者中的临床试验,还需要更多、更成熟的研究理论来支持临床应用。

参考文献:

- [1] Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: review of clinical trials[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101(9):941–951.
- [2] Zeidan AM, Komrokji RS, Brunner AM. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer[J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2021, 21(5):523–534.
- [3] Ni X, Wu W, Sun X, et al. Interrogating glioma-M2 macrophage interactions identifies Gal-9/Tim-3 as a viable target against PTEN-null glioblastoma[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(27):eabl5165.
- [4] Xie H, Li Z, Zheng G, et al. Tim-3 downregulation by toxoplasma gondii infection contributes to decidual dendritic cell dysfunction[J]. *Parasit Vectors*, 2022, 15(1):393.
- [5] Zhang W, Zhao Z, Li F. Natural killer cell dysfunction in cancer and new strategies to utilize NK cell potential for cancer immunotherapy[J]. *Mol Immunol*, 2022, 144:58–70.
- [6] Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Modulation of the Gal-9/TIM-3 immune checkpoint with α -lactose. does anomery of lactose matter?[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24):6365.
- [7] Zang K, Hui L, Wang M, et al. TIM-3 as a prognostic marker and a potential immunotherapy target in human malignant tumors: a meta-analysis and bioinformatics validation[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:579351.
- [8] Xing Y, Ruan G, Ni H, et al. Tumor immune microenvironment and its related miRNAs in tumor progression[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:624725.
- [9] Kandel S, Adhikary P, Li G, et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: an emerging target for cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2021, 510:67–78.
- [10] Zhu C, Dixon KO, Newcomer K, et al. Tim-3 adaptor protein Bat3 is a molecular checkpoint of T cell terminal differentiation and exhaustion[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(18):eabd2710.
- [11] 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.
- [12] Tan S, Xu Y, Wang Z, et al. Tim-3 hampers tumor surveillance of liver-resident and conventional NK cells by disrupting PI3K signaling[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5):1130–1142.
- [13] Cheng Z, Wang L, Wu C, et al. Tumor-derived exosomes induced M2 macrophage polarization and promoted the metastasis of osteosarcoma cells through Tim-3[J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(2):200–210.
- [14] Gomes de Moraes AL, Cerdá S, de Miguel M. New checkpoint inhibitors on the road: targeting TIM-3 in solid tumors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(5):651–658.
- [15] Harding JJ, Moreno V, Bang YJ, et al. Blocking TIM-3 in treatment-refractory advanced solid tumors: a phase I a/b study of LY3321367 with or without an anti-PD-L1 antibody[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8):2168–2178.
- [16] Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, et al. Phase I / I b clinical trial of satatolimab, 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.
- [17] Li J, Sun XF, Shen Y, et al. Elevated expression of T-Cell immunoglobulin and mucin domain 3 on T cells from peripheral blood in patients with cervical carcinoma[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1–2):63–70.
- [18] Curley J, Conaway MR, Chinn Z, et al. Looking past PD-L1: expression of immune checkpoint TIM-3 and its ligand galectin-9 in cervical and vulvar squamous neoplasia[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(6):1182–1192.
- [19] 董嶙, 杜蓉, 薛茜文, 等. Tim-3 及其配体 Galectin-9 在宫颈癌患者中的表达及意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(5):577–582.
- [19] Dong D, Du R, Xue QW, et al. Expression and significance of Tim-3 and its ligand Galectin-9 in cervical can-

- cer patients[J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(5):577-582.
- [20] 李玉英, 赵丽, 王蕾, 等. 子宫颈鳞状细胞癌组织 TIM-3、LAG-3、TIGIT 的表达变化及其意义[J]. 山东医药, 2022, 62(18):12-16.
Li YY, Zhao L, Wang L, et al. Expression changes and significance of TIM-3, LAG-3, and TIGIT in cervical squamous cell carcinoma [J]. Shandong Medical Journal, 2022, 62(18):12-16.
- [21] 余师师, 张秉强, 张炳兰. Tim-3 对宫颈癌细胞侵袭迁移的影响及机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(4):557-565.
Yu SS, Zhang BQ, Zhang BL. Effects of Tim-3 on invasion and migration of cervical cancer cells and its mechanism [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2020, 42(4):557-565.
- [22] Chen Z, Dong D, Zhu Y, et al. The role of Tim-3/galectin-9 pathway in T-cell function and prognosis of patients with human papilloma virus-associated cervical carcinoma [J]. FASEB J, 2021, 35(3):e21401.
- [23] 张旭娟, 董嶷, 杨艳, 等. 宫颈病变 HPV 分型与负性分子 Tim-3 和 Galectin-9 的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(8):1009-1012.
Zhang XJ, Dong D, Yang Y, et al. Correlation between HPV typing of cervical lesions and negative molecules Tim-3 and galectin-9[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2020, 43(8):1009-1012.
- [24] Wang Y, Zhao S, Zhang X, et al. Higher T cell immunoglobulin mucin-3 (Tim-3) expression in cervical cancer is associated with a satisfactory prognosis[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(4):2801-2813.
- [25] 周睿, 倪静, 赵倩, 等. 肿瘤负荷在上皮性卵巢癌中的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2022, 28(10):866-871.
Zhou R, Ni J, Zhao Q, et al. Research progress of tumor load in epithelial ovarian cancer[J]. Journal of Oncology, 2022, 28(10):866-871.
- [26] 朱元媛, 闫洪超, 刘永利, 等. BTLA、LAG3 和 TIM3 在上皮性卵巢癌组织中的表达意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5):698-702.
Zhu YY, Yan HC, Liu YL, et al. Expression and clinical significance of BTLA, LAG3 and TIM3 in epithelial ovarian cancer [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(5):698-702.
- [27] 霍叶琳, 王月, 安娜, 等. TIM-3 基因在上皮性卵巢癌中高表达并促进癌细胞的增殖和迁移[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(2):190-200.
Huo YL, Wang Y, An N, et al. TIM-3 gene is highly expressed in epithelial ovarian cancer to promote proliferation and migration of ovarian cancer cells[J]. Journal of Southern Medical University, 2022, 42(2):190-200.
- [28] Fucikova J, Rakova J, Hensler M, et al. TIM-3 dictates functional orientation of the immune infiltrate in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(15):4820-4831.
- [29] James NE, Valenzuela AD, Emerson JB, et al. Intratumoral expression analysis reveals that OX40 and TIM-3 are prominently expressed and have variable associations with clinical outcomes in high grade serous ovarian cancer[J]. Oncol Lett, 2022, 23(6):188.
- [30] Tu L, Guan R, Yang H, et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival[J]. Int J Cancer, 2020, 147(2):423-439.
- [31] Wu JL, Zhao J, Zhang HB, et al. Genetic variants and expression of the TIM-3 gene are associated with clinical prognosis in patients with epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2020, 159(1):270-276.
- [32] Moore M, Ring KL, Mills AM. TIM-3 in endometrial carcinomas: an immunotherapeutic target expressed by mismatch repair-deficient and intact cancers[J]. Mod Pathol, 2019, 32(8):1168-1179.
- [33] 窦倩茹, 范文秀, 王林芳, 等. 子宫内膜癌组织中 LAG-3、TIM-3、BTLA 的表达情况及意义[J]. 现代预防医学, 2020, 47(2):317-321.
Dou QR, Fan WX, Wang LF, et al. Expression and significance of LAG-3, TIM-3 and BTLA in endometrial carcinoma[J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(2):317-321.
- [34] 兰代群, 闫志强, 林丽慧, 等. TAN 通过 Galectin-9 及其配体 Tim-3 途径促进子宫内膜癌细胞迁移、侵袭及血管生成[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(11):1941-1947.
Lan DQ, Yan ZQ, Lin LH, et al. Tumor-associated neutrophils promote cell migration, invasion and angiogenesis of endometrial cancer through Galectin-9 and its ligand Tim-3 pathway[J]. Modern Oncology, 2022, 30(11):1941-1947.