

## • 综 述 •

## TIGIT 与乳腺癌免疫治疗相关性研究进展\*

荆宇博, 王伧阳 综述, 郭晨明<sup>△</sup> 审校

(新疆医科大学第一附属医院消化血管中心乳腺外科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤之一。近年来,随着精准治疗的推出,免疫疗法已成为一种新的治疗手段。但许多患者仍不能从中获益,表明需找到新的靶点及治疗方法。T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸基抑制模体(TIGIT)是一种新的免疫分子,已被发现在多种实体肿瘤中异常表达,该文综述了 TIGIT 在乳腺癌免疫应答反应中的研究进展。

**[关键词]** T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸基抑制模体; 免疫治疗; 乳腺癌; 免疫抑制点; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.024

中图法分类号:R737.9

文章编号:1009-5519(2023)21-3719-06

文献标识码:A

## Research progress of relevance of TIGIT to breast cancer immunotherapy\*

JING Yubo, WANG Yiyang, GUO Chenming<sup>△</sup>

(Department of Breast Surgery, Digestive Vascular Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**[Abstract]** Breast cancer is one of the most common malignant tumors in Chinese women. In recent years, with the introduction of precision therapy, immunotherapy has become a new treatment option. However, many patients still do not benefit from it, suggesting the need to find new targets and treatments. T-lymphocyte immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory template(TIGIT) is a novel immune molecule that has been found to be aberrantly expressed in a variety of solid tumors. This paper outlined the progress of TIGIT research in the immune response to breast cancer.

**[Key words]** T-lymphocyte immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory template; Immunotherapy; Breast cancer; Immuno suppression point; Review

乳腺癌在全球女性发病率已位居恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。近年来,中国女性乳腺癌发病率显著增长,死亡率约为 6.9%<sup>[2]</sup>。2022 年其将是中国五大常见恶性肿瘤之一<sup>[3]</sup>。虽然乳腺癌发病率逐年上升,但值得欣慰的是,由于乳腺癌分子分型概念的提出,目前已发展出包括化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等多种治疗手段,均能显著提高患者预后。近年来,个性化精确治疗的出现使免疫治疗成为新热点。其中作为体内“刹车”的免疫检查点抑制通路是近年来抗肿瘤药物研究的一个热门话题。阻断免疫检查点,特别是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、程序性死亡蛋白-1/程序性死亡配体-1(PD-1/PD-L1)能使 T 淋巴细胞活化,进而清除癌细胞<sup>[4]</sup>。尤其是对三阴性乳腺癌患者而言,其从免疫治疗获益的可能性大于其他乳腺癌亚型<sup>[5]</sup>。然而,由于免疫抑制剂,如 PD-1/

PD-L1 的适应范围有限,同时,其不良反应令人担忧,目前,免疫抑制剂的出现仅使得少数乳腺癌患者获益<sup>[6]</sup>。因此,针对乳腺癌的免疫治疗仍需探寻新的免疫治疗靶点或组合。T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸基抑制模体(TIGIT)是一种新型表达协同抑制 T 淋巴细胞,其通过调节 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)并与其配体结合,从而抑制肿瘤的免疫反应<sup>[7]</sup>。多项研究表明,TIGIT 可用于治疗骨肉瘤、肺癌等多种恶性肿瘤<sup>[8-12]</sup>。TIGIT 在乳腺癌组织中被发现异常高表达<sup>[11]</sup>,然而其疗效仍待进一步探讨。现将 TIGIT 在乳腺癌免疫反应中的研究进展综述如下。

## 1 TIGIT 的分子结构

2009 年 YU 等<sup>[13]</sup>首次通过生物信息学鉴定了 TIGIT,该基因是免疫球蛋白脊髓灰质炎病毒受体

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01A140)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:361485674@qq.com。

(PVR)家族成员之一,由人类染色体 3q13.31 基因编码而成。TIGIT 由胞外免疫球蛋白可变区结构域、跨膜结构域、细胞内免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫球蛋白酪氨酸尾基序(ITT)组成,主要由活化 T 淋巴细胞、调节性 T 淋巴细胞(Treg)、记忆性 T 淋巴细胞及 NK 细胞。

TIGIT 的配体包括 CD112、CD113 和 PVR,也称为 CD155、Necl-5 和 Tace4<sup>[14]</sup>。CD155、CD112 配体主要表达于树突细胞(DC)、T 淋巴细胞和巨噬细胞<sup>[15]</sup>。TIGIT 与 CD155 高度亲和,而对 CD112、CD113 的亲中性则相对较弱。TIGIT 与 CD155、CD112 竞争性结合,并根据其与配体的附着力而产生免疫抑制或活化<sup>[13,15-16]</sup>。RECHES 等<sup>[17]</sup>最近发现 nectin4 是一个新的 TIGIT 配体。

## 2 TIGIT 对免疫应答的影响

### 2.1 固有免疫应答

DC 作为固有免疫细胞负责启动适应性免疫应答。有研究发现,在小鼠模型中 TIGIT 与 DC 上的 CD155 结合间接抑制 T 淋巴细胞功能<sup>[13]</sup>。BLAKE 等<sup>[18]</sup>进一步发现,TIGIT 在与配体 CD155 结合后于细胞内磷酸化导致白细胞介素-10(IL-10)分泌增加而 IL-12 分泌减少,进而间接抑制 T 淋巴细胞的活化和增殖。巨噬细胞在病原菌侵入后可分化为 1 型巨噬细胞,产生大量的抗炎性细胞因子而杀灭入侵细菌,激活自身免疫系统。赵霞等<sup>[19]</sup>认为,TIGIT-Fc 融合蛋白能诱导 PVR 高表达的巨噬细胞产生抗炎性细胞因子 IL-10,从而导致免疫应答下降。CHEN 等<sup>[20]</sup>和 RHEE<sup>[21]</sup>发现,TIGIT-Fc 融合蛋白可抑制巨噬细胞激活,使巨噬细胞向 2 型巨噬细胞极化,从而促使免疫平衡向抗炎方向倾斜。表明 TIGIT 在巨噬细胞成熟的调控中发挥了作用,为进一步研究 TIGIT 在巨噬细胞调控中的功能提供了理论依据,但具体机制仍有待于研究。NK 细胞通过释放穿孔素和颗粒酶杀死靶细胞,并使其发生凋亡,从而在肿瘤免疫早期即发生作用。TIGIT 可在免疫应答初始阶段阻止肿瘤抗原释放,抑制免疫细胞的抗肿瘤活性<sup>[22]</sup>。ZHANG 等<sup>[23]</sup>发现,TIGIT 与 NK 细胞功能减退和癌变有关。YU 等<sup>[13]</sup>提出,可通过 TIGIT 胞质尾部 ITIM 序列的磷酸化间接抑制 NK 细胞的毒性,而 LIU 等<sup>[24]</sup>则认为是 ITT 样基序起主要作用导致。由于这 2 项研究结果存在一定的差异,且目前尚未得到进一步研究证实,但能肯定的是 TIGIT 对 NK 细胞具有直接抑制作用。HE 等<sup>[25]</sup>研究表明,TIGIT 与 NK 细胞的全功能成熟相关。说明 TIGIT 与 NK 细胞有关的信号传导通路在肿瘤逃避免疫过程中具有关键作用,抗 TIGIT 免疫疗法的关键在于逆转 NK 细胞的功能衰退。

### 2.2 适应性免疫应答

TIGIT 通过 CD4<sup>+</sup> 滤泡辅助性 T 淋巴细胞(Th)、CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞、Foxp3<sup>+</sup> Treg 亚群参与机体适应性免疫调节<sup>[13]</sup>。近年来发现,TIGIT 在许多实体瘤 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞中有较高的表达<sup>[7]</sup>,主要用于治疗多发性骨髓瘤、胃癌和小鼠胶质母细胞瘤。大量研究表明,阻断 TIGIT 能增强 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞杀伤活性,使其具有多种抗肿瘤作用<sup>[26-28]</sup>。长期以来,对 T 淋巴细胞耗竭的研究重点集中在 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞方面,但对 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞的作用仍不明确。CATAKOVIC 等<sup>[29]</sup>将健康受试者对照组与慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞进行了比较,结果显示,CLL 患者 TIGIT<sup>+</sup> T 淋巴细胞比例显著增高,提示 TIGIT<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞对体外培养的 CLL 细胞有一定的影响。Treg 在抗肿瘤免疫周期的多个阶段分别发挥了重要作用。2011 年 JOLLER 等<sup>[30]</sup>通过对 TIGIT 的刺激作用研究证实 TIGIT 能直接抑制 T 淋巴细胞的反应,而不依赖于抗原递呈细胞。2014 年 JOLLER 等<sup>[31]</sup>进行的 Treg 亚群下的 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的实验结果表明,TIGIT 对 Th1、Th17 均具有一定的选择性抑制作用,但对 Th2 无明显影响。同时发现纤维蛋白样蛋白 2 在 T 淋巴细胞的表达中也具有一定的作用。FOURCADE 等<sup>[32]</sup>结合上述研究得出了 TIGIT 诱导 Treg 上的纤维蛋白样蛋白 2 抑制效应 T 淋巴细胞发生增殖的结论。2015 年 KURTULUS 等<sup>[33]</sup>在小鼠癌症模型中研究了 TIGIT 介导的免疫调节,结果显示,TIGIT 主要通过 Treg 导致 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能障碍。TIGIT 对 T 淋巴细胞的调节涉及多种机制,可能直接或间接抑制 T 淋巴细胞的功能。TIGIT 参与了 T 淋巴细胞的免疫耗竭,重新激活 T 淋巴细胞的效能可能是免疫研究的一个新方向。

## 3 TIGIT 在乳腺癌中的表达

近年来,许多文献报道了 TIGIT 在乳腺癌中的表达情况,如 JOHNSTON 等<sup>[7]</sup>发现,TIGIT 在乳腺癌患者中表达增加;FANG 等<sup>[34]</sup>通过 mate 分析比较了乳腺癌与正常乳腺组织 mRNA 的表达,结果显示,TIGIT 在三阴性乳腺癌中的表达水平最高;ZHANG 等<sup>[35]</sup>通过分析侵袭性乳腺癌大规模转录组数据得出 CD155 高表达与较短的总生存期相关,提示 CD155 是三阴性乳腺癌患者预后不良的指标。STAMM 等<sup>[36]</sup>通过分析乳腺癌样本中 PVR mRNA 和蛋白质表达,结合临床分子分型,与管腔型乳腺癌比较,其更具侵袭性的乳腺癌亚型,如人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌关联更加紧密;该研究还表明,CD155 高表达可能是一种与乳腺癌预后有关的独立指标,TRIKI 等<sup>[37]</sup>也得出了类似结论。GUO

等<sup>[38]</sup>利用 TCGA 数据集分析了 TIGIT 在浸润性乳腺癌中的表达,认为其 TIGIT 明显增加,提示 TIGIT 水平可能在浸润性乳腺癌中具有重要的预后价值。表明阻断免疫检查点受体 TIGIT 或其配体 PVR 可能成为乳腺癌免疫治疗新选择。也有研究发现,TIGIT 配体 Nectin 4 在乳腺癌中过表达<sup>[39]</sup>。

TIGIT 也与肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)密切相关。在诊断时较高的 TILs 水平表明辅助治疗和补充治疗是有益的<sup>[40]</sup>。所有乳腺癌亚型均有低、中、高 TILs 浸润,与管腔型乳腺癌比较,人表皮生长因子受体 2 阳性和三阴性乳腺癌患者 TILs 水平更高,是更具有免疫原性的肿瘤类型。有研究表明,TIGIT 与 PD-1 共同表达于肿瘤抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 CD8<sup>+</sup> TILs<sup>[7]</sup>。其配体 CD155 在乳腺癌中过表达被认为与免疫微环境严重耗竭有关<sup>[41]</sup>。

此外,多项研究发现,TIGIT 与肿瘤微环境存在相关性。肿瘤微环境是一种由多种间质细胞、细胞因子和趋化因子组成的肿瘤细胞生态系统,其在恶性发展、免疫逃逸、抗药等方面发挥着重要作用<sup>[42]</sup>。ZHANG 等<sup>[35]</sup>通过微环境细胞群计数器法<sup>[43]</sup>对 8 个免疫细胞群及 2 个基质细胞群研究发现,TIGIT 表达与多种免疫细胞呈正相关,从而证明 TIGIT 与免疫应答存在高度相关,进一步证实了 TIGIT 在乳腺癌免疫微环境中的重要生物学功能。TIGIT 已被文献报道为 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞耗竭的标志物,也是肿瘤微环境中 Treg 的特征性标志物<sup>[36]</sup>。TIGIT 能调控 Treg 的增殖和活化能力,从而形成抑制肿瘤的免疫抑制因子,使 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞功能紊乱,降低其对肿瘤的杀伤作用<sup>[44]</sup>。此外有研究发现,TIGIT 在肿瘤微环境中还能与具有核梭杆菌 Fap2 蛋白发生交互作用,使肿瘤发生免疫逃逸<sup>[45]</sup>。说明 TIGIT 在体内积极参与了肿瘤微环境,在调节抗肿瘤免疫中具有重要作用。

#### 4 TIGIT 阻滞剂在乳腺癌免疫治疗中的应用

近十几年来,涉及乳腺癌免疫检查点的研究越来越多,然而这些研究发现免疫抑制剂的治疗仅对一小部分患者有效<sup>[46]</sup>。

ZHANG 等<sup>[35]</sup>发现,TIGIT、PD-1 在乳腺肿瘤免疫和炎症反应中的作用几乎完全相同,提示 TIGIT、PD-1 可能在肿瘤免疫和炎症反应中发挥协同作用。近年来,在黑色素瘤和滤泡性淋巴瘤中,TIGIT<sup>+</sup> 与 PD-1 联合阻断已被证明可诱导肿瘤消退并防止肿瘤远处扩散<sup>[47-48]</sup>。JOHNSTON 等<sup>[7]</sup>研究了抗 TIGIT 单抗联合 PD-1 或 PD-L1 阻断治疗乳腺癌(EMT6)的异种移植模型发现,联合治疗后将以 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞依赖的方式诱导肿瘤基本消退。LI 等<sup>[49]</sup>在一项体

外乳腺癌研究中发现,使用血清素 4 受体部分激动剂马来酸替加色罗联合抗 PD-1 和抗 TIGIT 可抑制小鼠乳腺癌肿瘤的生长,且抗 TIGIT 和马来酸替加色罗联合应用表现出最佳的抑制效果。

最近有研究报道了一种多价双特异性抗体,由四价抗 PD-L1 Fc 融合纳米抗体(Nb)和四价抗 TIGIT Nb 组成共同靶向 PD-L1 和 TIGIT;此外,该研究还证明了双特异性抗体对 PD-1/PD-L1 或 TIGIT/CD155 相互作用保持高阻断活性<sup>[50]</sup>。有研究发现,CD112R 阻断剂和 TIGIT 阻断剂在体外存在协同作用,除与 PD-1 联合抗 PD-1 外,还能提高人 NK 细胞诱发的抗体依赖性细胞对乳腺癌细胞系的细胞毒性效应<sup>[51]</sup>。FATHI 等<sup>[52]</sup>发现,在缺氧条件下缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的激活可刺激 TIGIT 的表达。建立乳腺癌细胞系 4T1 和体内小鼠模型后,通过小干扰 RNA 载体系统进行 TIGIT、HIF-1 $\alpha$  活性抑制实验发现,体内菌落形成能力、癌细胞的血管生成和增殖活动均明显减少,从而揭示了 TIGIT 在乳腺癌的肿瘤生长、凋亡和转移中的关键作用,表明同时阻断 TIGIT、HIF-1 $\alpha$  或将作为潜在的新治疗策略。

截至 2020 年 6 月有 15 种 TIGIT-PVR 途径靶向抗体正在进行开发,并处于临床开发的不同阶段。其中有 9 种分子正在进行临床试验,由 Genentech 公司开发的替瑞利尤单抗和由 BeiGene 公司开发的欧司珀利单抗正处于最后开发阶段<sup>[53]</sup>。替瑞利尤单抗是一种抗 TIGIT 单克隆抗体,在非小细胞肺癌患者中发现与单独使用 PD-L1 阻滞剂阿替利珠单抗比较,联合使用替瑞利尤单抗和阿替利珠单抗的应答率增加了 1 倍<sup>[54]</sup>。目前,正处于乳腺癌临床研究中。

#### 5 小结与展望

近年来,TIGIT 作为一种新型的抗肿瘤药物,在乳腺癌免疫逃避中的作用和机制正在逐步被揭示,但与此同时还存在一些问题:(1)实验和临床研究仍处于早期阶段,完整的作用机制尚未明确,还需要对不同分子分型的乳腺癌患者进行进一步研究;(2)因免疫疗效存在个体差异且需要考虑患者的经济状况,为实现更快、更好的个性化精准治疗,免疫治疗仍有很长的路要走;(3)基于目前的研究结果,TIGIT、PD-1/PD-L1 靶向联合治疗恶性肿瘤很有希望,但免疫抑制对各系统的不良反应尚需进一步研究。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J

- Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] WANG X, WANG C, GUAN J, et al. Progress of breast cancer basic research in China[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8):2069-2079.
- [3] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [4] STAMM H, KLINGLER F, GROSSJOHANN E M, et al. Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option[J]. Oncogene, 2018, 37(39):5269-5280.
- [5] 高琦雯, 倪苗苗, 马肖, 等. 三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15):3385-3389.
- [6] 苗贤媛, 郭秋生, 王晓稼. 乳腺癌非特异性免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2020, 27(6):685-690.
- [7] JOHNSTON R J, COMPS-AGRAR L, HACKNEY J, et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8<sup>+</sup> T cell effector function[J]. Cancer Cell, 2014, 26(6):923-937.
- [8] 朱艳君, 李晶晶, 孙琦, 等. TIGIT/CD155 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(6):709-712.
- [9] 梁金容, 张雅文, 孙元珏, 等. CD155/TIGIT 在骨肉瘤组织中的表达[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(1):37-41.
- [10] 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.
- [11] SAKISAKA T, TAKAI Y. Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules[J]. Curr Opin Cell Biol, 2004, 16(5):513-521.
- [12] ZHENG Q, XU J, GU X, et al. Immune checkpoint targeting TIGIT in hepatocellular carcinoma[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7):3212-3224.
- [13] YU X, HARDEN K, C GONZALEZ L, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(1):48-57.
- [14] HARJUNPÄÄ H, GUILLEREY C. TIGIT as an emerging immune checkpoint[J]. Clin Exp Immunol, 2020, 200(2):108-119.
- [15] CHAN C J, MARTINET L, GILFILLAN S, et al. The receptors CD96 and CD226 oppose each other in the regulation of natural killer cell functions[J]. Nat Immunol, 2014, 15(5):431-438.
- [16] SOLOMON B L, GARRIDO-LAGUNA I. TIGIT: A novel immunotherapy target moving from bench to bedside [J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(11):1659-1667.
- [17] RECHES A, OPHIR Y, STEIN N, et al. Nectin4 is a novel TIGIT ligand which combines checkpoint inhibition and tumor specificity[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1):e000266.
- [18] BLAKE S J, STANNARD K, LIU J, et al. Suppression of metastases using a new lymphocyte checkpoint target for cancer immunotherapy targeting CD96 in cancer immunotherapy[J]. Cancer Discov, 2016, 6(4):446-459.
- [19] 赵霞, 陈茜, 刘喆隆, 等. TIGIT-Fc 融合蛋白的表达以及对巨噬细胞功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(2):210-214.
- [20] CHEN X, LU P H, LIU L, et al. TIGIT negatively regulates inflammation by altering macrophage phenotype[J]. Immunobiology, 2016, 221(1):48-55.
- [21] RHEE I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(11):1588-1596.
- [22] MANIERI N A, CHIANG E Y, GROGAN J L. TIGIT: A key inhibitor of the cancer immunity cycle[J]. Trends Immunol, 2017, 38(1):20-28.
- [23] ZHANG Q, BI J, ZHENG X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. Nat Immunol, 2018, 19(7):723-732.
- [24] LIU S, ZHANG H, LI M, et al. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells[J]. Cell Death Differ, 2013, 20(3):456-464.
- [25] HE Y, PENG H, SUN R, et al. Contribution of inhibitory receptor TIGIT to NK cell education [J]. J Autoimmun, 2017, 81:1-12.

- [26] GUILLEREY C, HARJUNPÄÄ H, CARRIÉ N, et al. TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8<sup>+</sup> T-cell immunity against multiple myeloma[J]. *Blood*, 2018, 132(16):1689-1694.
- [27] LU X, LIU J, CUI P, et al. Co-inhibition of TIGIT, PD1, and Tim3 reverses dysfunction of Wilms tumor protein-1 (WT1)-specific CD8<sup>+</sup> T lymphocytes after dendritic cell vaccination in gastric cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8):1564-1575.
- [28] HUNG A L, MAXWELL R, THEODROS D, et al. TIGIT and PD-1 dual checkpoint blockade enhances antitumor immunity and survival in GBM [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1466769.
- [29] CATAKOVIC K, GASSNER F J, RATSWOHL C, et al. TIGIT expressing CD4<sup>+</sup> T cells represent a tumor-supportive T cell subset in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1):e1371399.
- [30] JOLLER N, HAFLE J P, BRYNEDAL B, et al. Cutting edge: TIGIT has T cell-intrinsic inhibitory functions [J]. *J Immunol*, 2011, 186(3):1338-1342.
- [31] JOLLER N, LOZANO E, BURKETT P R, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses [J]. *Immunity*, 2014, 40(4):569-581.
- [32] FOURCADE J, SUN Z, CHAUVIN J M, et al. CD226 opposes TIGIT to disrupt tregs in melanoma[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(14):e121157.
- [33] KURTULUS S, SAKUISHI K, NGIOW S F, et al. TIGIT predominantly regulates the immune response via regulatory T cells [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(11):4053-4062.
- [34] FANG J, CHEN F, LIU D, et al. Prognostic value of immune checkpoint molecules in breast cancer [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20201054.
- [35] ZHANG Q, GAO C, SHAO J, et al. TIGIT-related transcriptome profile and its association with tumor immune microenvironment in breast cancer [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(3): BSR20204340.
- [36] STAMM H, OLIVEIRA-FERRER L, GROSS-JOHANN E M, et al. Targeting the TIGIT-PVR immune checkpoint axis as novel therapeutic option in breast cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(12):e1674605.
- [37] TRIKI H, CHARFI S, BOUZIDI L, et al. CD155 expression in human breast cancer: Clinical significance and relevance to natural killer cell infiltration [J]. *Life Sci*, 2019, 231:116543.
- [38] GUO C, LUO Z, ISMTULA D, et al. TIGIT is a novel prognostic marker and correlate for immune infiltration in invasive breast cancer [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(3):639-651.
- [39] CHALLITA-EID P M, SATPAYEV D, YANG P, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models ADC cancer therapeutic targeting nectin-4 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(10):3003-3013.
- [40] EMENS L A. Breast cancer immunotherapy: Facts and hopes breast cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3):511-520.
- [41] LI Y C, ZHOU Q, SONG Q K, et al. Overexpression of an immune checkpoint (CD155) in breast cancer associated with prognostic significance and exhausted tumor-infiltrating lymphocytes: A cohort study [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020:3948928.
- [42] HANAHAN D, COUSSENS L M. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3):309-322.
- [43] ROBINSON M D, MCCARTHY D J, SMYTH G K. EdgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(1):139-140.
- [44] CHEN F, XU Y, CHEN Y, et al. TIGIT enhances CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(10):3584-3591.
- [45] GUR C, IBRAHIM Y, ISAACSON B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIG-

- IT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):344-355.
- [46] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(328):328rv4.
- [47] CHAUVIN J M, PAGLIANO O, FOURCADE J, et al. TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in melanoma patients[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5):2046-2058.
- [48] YANG Z Z, KIM H J, WU H, et al. TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma TIGIT in follicular lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19):5217-5231.
- [49] LI X, WU L, ZHENG Z, et al. Tegaserod maleate inhibits breast cancer progression and enhances the sensitivity of immunotherapy[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:5320421.
- [50] MA L, GAI J, QIAO P, et al. A novel bispecific nanobody with PD-L1/TIGIT dual immune checkpoint blockade[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531(2):144-151.
- [51] DING Q Q, CHAUVIN J M, ZAROOUR H M. Targeting novel inhibitory receptors in cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2020, 49:101436.
- [52] FATHI M, BAHMANPOUR S, BARSHIDI A, et al. Simultaneous blockade of TIGIT and HIF-1 $\alpha$  induces synergistic anti-tumor effect and decreases the growth and development of cancer cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt A):108288.
- [53] ROTTE A, SAHASRANAMAN S, BUDHA N. Targeting TIGIT for immunotherapy of cancer: Update on clinical development[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9):1277.
- [54] HOWARD F M, VILLAMAR D, HE G, et al. The emerging role of immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6):531-548.
- (收稿日期:2023-02-16 修回日期:2023-08-11)
- 
- (上接第 3718 页)
- plaque burdens and plaque structures in young adults with coronary atherosclerosis [J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(9):552-557.
- [35] 张放, 安浩君, 李霞, 等. 冠心病患者血清  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶水平与 Gensini 评分的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(35):4166-4169.
- [36] KORANTZOPOULOS P, TZIMAS P, KALANTZI K, et al. Association between serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects[J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(7):582-589.
- [37] WEIKERT C, DROGAN D, GIUSEPPE R, et al. Liver enzymes and stroke risk in middle-aged German adults[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2):508-514.
- [38] 肖淑萍, 马英文, 朱海英, 等. 急性缺血性脑卒中患者  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(29):3315-3317.
- [39] ZHANG X W, LI M, HOU W S, et al. Association between gamma-glutamyltransferase level and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(12):2816-2823.
- [40] ONO M, IKEGAMI H, FUJISAWA T, et al. Improvement of liver function parameters in patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinediones[J]. *Metabolism*, 2005, 54(4):529-532.
- [41] LI G, WU X, LU W, et al. Effect of atorvastatin on the expression of gamma-glutamyl transferase in aortic atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:145.
- (收稿日期:2023-03-02 修回日期:2023-08-10)