

# The Expression of CD155 on Renal Cell Carcinoma Cells

Yusheng Zhang, Jian Wang\*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong  
Email: \*zj\_wangjian@126.com

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2019; accepted: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2019; published: Mar. 29<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

**Objective:** To detect the expression of the Poliovirus Receptor (PVR, also known as CD155) on the membrane of the renal cell carcinoma and explore the possible mechanism of the immune escape of the renal cell carcinoma. **Methods:** 25 cases of renal cell carcinoma were collected in the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. The renal cancer tissues were stained by SP method. The results were analyzed statistically. **Results:** CD155 was highly expressed on the membrane of renal cancer cells. Among the 22 eligible specimens collected, 14 were positive and the positive rate was 63.64%. Among them, the weakly positive specimens accounted for 35.7% of the positive samples, and 64.3% of the positive samples were moderately positive. **Conclusion:** CD155 is highly expressed on the membrane of renal cancer cells. This study suggested that there is a new inhibitory signaling pathway of the immunology in renal cell carcinoma. CD155 may be a new checkpoint for renal cancer immune escape and may provide a new method of immunotherapy for renal cancer.

## Keywords

Renal Cell Carcinoma, CD155, TIGIT, CD226, NK Cells, T Cells, Immunohistochemistry

# CD155在肾细胞癌细胞上的表达

张雨生, 王 坚\*

广东医科大学附属泌尿外科, 广东 湛江  
Email: \*zj\_wangjian@126.com

收稿日期: 2019年3月6日; 录用日期: 2019年3月22日; 发布日期: 2019年3月29日

## 摘 要

**[目的]**通过检测脊髓灰质炎病毒受体(Polyclonal Antibody to Poliovirus Receptor, PVR, 又名CD155)

\*通讯作者。

在肾癌细胞膜上的表达情况, 初步探究肾癌免疫逃逸的可能机制, 为肾细胞癌的生物免疫治疗提供新的思路。[方法]收集广东医科大学附属泌尿外科手术过程中切下的肾癌组织(25例)。参考广东医科大学附属病理诊断与研究中心的病理结果, 筛选出病理为肾透明细胞癌的患者22例。设立对照后分别进行免疫组化染色, 然后记录染色的结果, 统计所得出的实验数据, 最终得出结论。[结果] CD155在肾癌细胞膜上高表达, 所收集的22例合格标本中免疫组化阳性标本为14例, 其阳性表达率为63.64%。其中弱阳性标本占阳性标本的35.7%; 中度阳性以上标本占阳性标本的64.3%。[结论] CD155在肾癌细胞膜上高表达。这一研究发现提示CD155的表达可能与肾癌的免疫逃逸有关。这为肾癌的免疫治疗提供了新的方法。

## 关键词

肾细胞癌, CD155, TIGIT, CD226, NK细胞, T细胞, 免疫组化

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

肾细胞癌(Renal cell carcinoma)是源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤, 也是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一。其发病年龄可见于各个年龄段。根据中国肿瘤登记中心 1998~2008 年的肾癌登记数据, 中国肿瘤登记地区肾癌的发病率逐年增长, 年均增长率为 7.89%。男性发病的年均增长率为 8.13%, 高于女性的 7.51%。城市地区肾癌发病的年均增长率为 7.04%, 低于农村地区的 9.15%。35 岁以前的肾癌年龄别发病率处于较低水平, 35 岁以后的肾癌年龄别发病率呈现较快增长的趋势, 75~79 岁达到高峰。目前, 中国属于肾癌发病中等水平的国家之一。但近 10 年间, 不论是男性还是女性, 城市还是农村, 肾癌的发病率均呈明显增长的趋势, 应引起广泛重视[1]。肾癌的发病原因至今尚未明确, 流行病学家曾进行过大量的调查, 发现以下因素可能与肾癌发病相关: 吸烟、肥胖、职业(与镭接触的工人, 石油工业工人等)、高血压、糖尿病、输血、放射、相关药物、食物等。除此之外, 慢性肾病需长期透析治疗的患者也是肾癌高发人群[2]。肾癌发病隐匿, 早期患者多为无意体检时行影像学检查发现, 出现症状时大多已处于疾病晚期。因肾癌对放疗和化疗天然抵抗, 故对于进展期肾癌无可靠的治疗方案[3]。目前针对肾癌的治疗方法仍以手术治疗为主, 但术后 20%~40%的患者会出现远处转移。这不仅严重影响治疗效果, 且会对病人的健康造成二次伤害[4]。因此, 一直以来, 人们对于手术无法切除的晚期肾癌患者的治疗始终缺乏有效的方法。

近年来, 随着对癌症生物学及分子发病机制的深入了解, 尤其是分子信号通路方面研究的不断深入, 免疫治疗(immunotherapy)在肾癌治疗方面已显现出明显优势, 也从一定程度上影响了肾癌治疗的方向[5]。

免疫系统是由免疫器官(骨髓、脾脏、各级淋巴结(包括小肠集合淋巴结)、扁桃体、阑尾、胸腺等)、免疫细胞(各种淋巴细胞、单核吞噬细胞、中性粒细胞、嗜碱粒细胞、嗜酸粒细胞、肥大细胞等), 以及免疫活性物质(抗体、溶菌酶、补体、免疫球蛋白、干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子等)组成的具有免疫监视、防御、调控等作用的系统之一[6]。免疫系统具有识别和排除抗原性异物以及与机体其他系统相互协调, 共同维持机体内环境稳定和生理平衡的功能。机体对于肿瘤免疫反应的产生是一个循环的, 自我传播和重复的过程。这一过程从肿瘤形成过程中产生的肿瘤细胞抗原的释放开始, 肿瘤的特异性抗原被

树突状细胞吸收,并在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I 和 MHC-II 分子的作用下呈递给 T 细胞,引起 T 细胞的激活和增殖。在 T 细胞的激活过程中,还需要另一重要分子的参与,即共刺激分子。这就是 T 细胞激活的双信号学说。随着 T 细胞的激活,分化的效应 T 细胞被运送到肿瘤细胞附近,随后 T 细胞受体和呈现同源抗原的癌细胞之间特异性地结合,并且相互作用,最终导致癌细胞被靶向杀灭[6] [7]。被杀灭的癌细胞分解释放癌细胞抗原,然后这一循环可以重复进行。

在过去的研究中,我们将共刺激分子 B7-1 (CD80)转入小鼠肾癌 Renca 细胞,尝试激活肿瘤特异性 T 细胞,提高免疫治疗的效果[8]。但结果不尽人意,需要与其他细胞因子联合才能取得一定的疗效。这一结果提示,在体内可能还存在某种抑制激活肿瘤免疫的机制。如果抑制这种机制,就有可能提高肿瘤免疫的治疗效果。而且这种机制也可能是肿瘤逃避免疫监视的机制之一。

CD155 分子最先由 Bernhardt 等人于 1989 年发现,该分子能够介导脊髓灰质炎病毒入侵机体,引起脊髓灰质炎,因此命名为脊髓灰质炎病毒受体(Polyclonal Antibody to Poliovirus Receptor, PVR)。它属于黏附分子中的 Nectin 家族,亦是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员之一[9]。CD155 作为一种免疫球蛋白,参与细胞粘附和粘附连接的形成。研究表明,其在介导恶性肿瘤的转移中发挥了重要作用[9] [10]。值得关注的是,CD155 在人的多种正常细胞上低水平表达,而在多种肿瘤(实体肿瘤)细胞上高表达[11]。

CD155 与 T 细胞和 NK 细胞表面的 CD226 以及一种具有 ITIM 结构域的 T 细胞免疫蛋白受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)的亲和力最高[12]。根据以往的研究证实,CD226 在与 CD155 相互作用后,可以向细胞内传递活化型信号,参与固有免疫和适应性免疫应答,引发多种免疫学效应,包括细胞间的粘附、浸润及杀伤活性的发挥等过程[13] [14]。因此 CD226 为免疫刺激性受体,其与 CD155 结合可以增强免疫系统的免疫效应活性。

TIGIT 是由细胞外的免疫球蛋白(IgV)结构域,I 型跨膜结构域和和细胞内的免疫受体蛋白酪氨酸抑制模体(Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)及免疫球蛋白酪氨酸尾基序结构共同组成的一种免疫抑制性受体[10] [11]。TIGIT 仅限于在淋巴细胞上表达,其中表达最多的为 CD4+的调节 T 细胞,CD4+的滤泡辅助性 T 细胞,CD8+的效应 T 细胞以及 NK 细胞[15] [16] [17]。而 CD155 与 TIGIT 相结合后,可负性调控 T 细胞的免疫应答反应[18]。近年来的研究发现,CD155 与 TIGIT 的亲和力大于 CD226 [12],因此 CD155 主要是一个重要的免疫抑制因子[13]。

CD155 抑制免疫的可能机制是:CD155 与 T 细胞或 NK 细胞表面的 TIGIT 结合后,启动胞内段 ITIM 序列,该序列启动后一方面募集 SHP1,后者阻断 CD226 与 CD155 相结合(上述的经典的共刺激因子),另一方面,ITIM 直接通过阻断丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,使 T 细胞的活性受到抑制[11]。

虽有研究表明,CD155 表达于多种肿瘤,如胃癌、恶性胶质瘤、胆管癌、黑色素瘤和胰腺癌等多种肿瘤上表达的报道[19] [20] [21] [22] [23]。但在肾癌尚属首次。

为此,我们收集了 22 例肾细胞癌的标本。通过免疫组织化学染色的方法检测了 CD155 在细胞表面的表达。

## 2. 材料与方

研究所用 CD155 单克隆抗体购于 Cell Signaling Technology (CST 公司),DBA 显色液以及其它配套试剂均购于 BD 公司。

22 例肾透明细胞癌的肿瘤组织取自广东医科大学附属泌尿外科的手术病人(1 年内收集)。患者术前均未进行放疗、化疗。以全国肾癌协作组病理组规范对肾细胞癌进行病理诊断和分期。根据临床分期分为: T1a 期, T1b 期, T2a 期和 T2b 期。

将收集的新鲜标本进行标号后, 放入标本采集箱(内有冰块)冰冻保存。半小时以内移至液氮罐内或 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存。

石蜡包埋组织, 连续切片厚 $4\ \mu\text{m}$ , 将其固定在防脱玻片上。置于 $60^{\circ}\text{C}$ 烤箱内烤 $20\ \text{min}$ , 室温下保存备用。切片使用前在 $60^{\circ}\text{C}$ 烤箱中烘烤 $40\ \text{min}$ 。二甲苯脱蜡。浓度梯度酒精水化标本。

将切片放入盛有柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)的容器中, 置微波炉内高火加热, 煮沸后(约 $4\ \text{min}$ ), 低火维持 $10\ \text{min}$ , 关闭电源, 自然冷却至室温, 以修复抗原。 $3\% \text{H}_2\text{O}_2$ 室温下孵育 $10\ \text{min}$ , 阻断内源性过氧化物酶。每张切片组织上滴加约 $50\ \mu\text{l}$ 一抗(1:500),  $4^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。弃去一抗, PBS缓冲液冲洗切片后, 加约 $50\ \mu\text{l}$ 二抗即用液,  $37^{\circ}\text{C}$ 孵育 $30\ \text{min}$ 。PBS缓冲液冲洗后, 每张切片上滴加约 $50\ \mu\text{l}$  DAB显色液。自来水冲洗及时终止染色。用苏木素复染细胞核后, 浓度梯度酒精脱水, 最后用中性树脂胶封固。

用已知的阳性切片作阳性对照。用PBS代替一抗设阴性对照。

结果采用双盲法, 每张切片均由两位病理医师观察, 结果存有争议时讨论决定。CD155抗体的阳性染色为细胞膜出现黄色至棕黄色颗粒。镜下观察切片5个具有代表性的高倍视野, 共计数约1000个细胞, 根据染色强度和阳性细胞比例进行评分综合评估CD155的表达。染色强度评分标准: 无色为0分; 浅黄色为1分; 黄色为2分; 棕黄色为3分。细胞百分率的评分标准: 阳性细胞 $0\% \sim 10\%$ 为0分,  $11\% \sim 25\%$ 为1分;  $26\% \sim 50\%$ 为2分;  $51\% \sim 80\%$ 为3分;  $>80\%$ 为4分。两者乘积判定阳性结果: 0分为阴性(-);  $1 \sim 4$ 分为弱阳性(+);  $5 \sim 8$ 分为中度阳性(++);  $9 \sim 12$ 分为强阳性(+++) [14]。

### 3. 结果

如图1~图4结果所示, 不表达CD155的组织标本中, 细胞膜不显色。而表达CD155的组织标本中, 细胞膜呈现棕色。伴随着组织评分的增高, 可见细胞膜棕色的颜色加深, 阳性细胞数也增加。22例肾透明细胞癌标本中, 有13例阳性, 阳性率为63.6%。在15例T1期肿瘤中, 9例表达阳性(60%)。7例T2期肿瘤患者中, 5例(71.4%)阳性。T1期9例阳性标本中, +标本4例(44.4%), ++的标本4例(44.4%), 1例+++ (11.2%)。而在T2期5例阳性标本中, +标本为1例(20%), ++标本为3例(60%), +++标本为1例(20%)。以上结果显示, 随肾细胞癌临床肿瘤分期的增高, CD155表达的阳性率增高, 而且表达强度也增高。

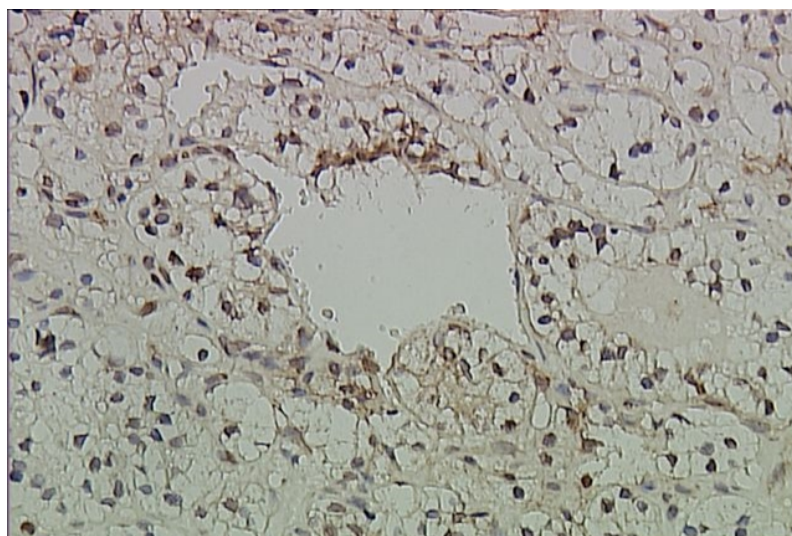
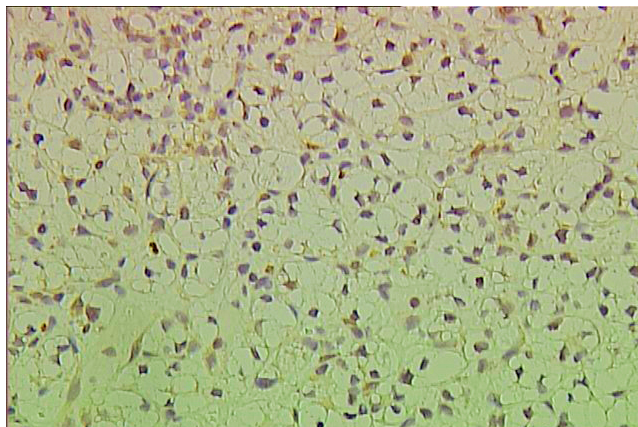


Figure 1. Negative expression of CD155 on renal cancer cells (-,  $10 \times 40$ )

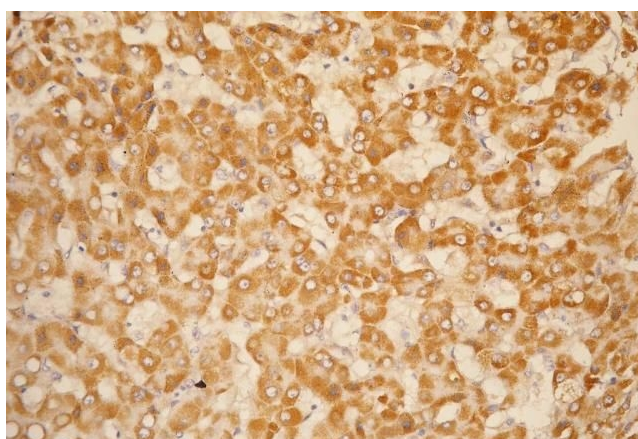
图1. CD155在肾癌细胞上的阴性表达(-,  $10 \times 40$ )





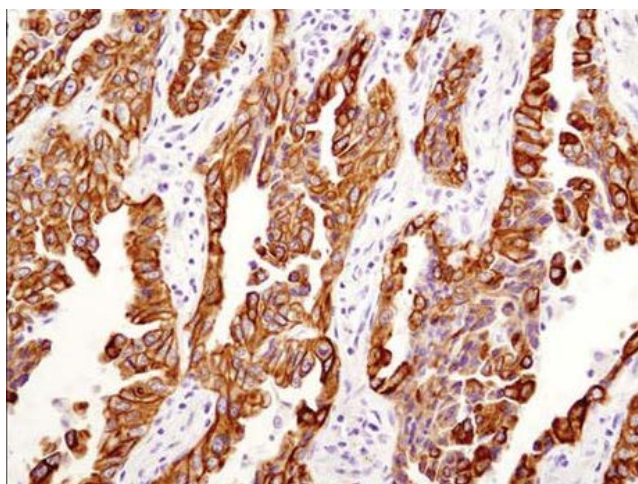
**Figure 2.** The weak positive expression of CD155 on renal cancer cells (+, brown, 10 × 40)

**图 2.** CD155 在肾癌细胞上的弱阳性表达(+, 呈现棕色, 10 × 40)



**Figure 3.** The intermediate expression of CD155 on renal cancer cells (++, brown, 10 × 40)

**图 3.** CD155 在肾癌细胞上的阳性表达(++ , 呈现棕色, 10 × 40)



**Figure 4.** The strong expression of CD155 on renal cancer cells (+++, brown, 10 × 40)

**图 4.** CD155 在肾癌细胞上的强阳性表达(+++, 呈现棕色, 10 × 40)

## 4. 讨论

肿瘤细胞通过表达多种与抑制性 T 细胞受体紧密结合的配体来逃避肿瘤免疫监视并削弱肿瘤微环境中的 T 细胞功能[24] [25]。有研究表明, 肿瘤浸润性 CD4+、CD8+、或 CD45RO + T 细胞对数种人类癌症的预后有良好的影响[26]-[31]。因此, 增强肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)浸润的策略是一种潜在的有前途的抗肿瘤治疗方法。事实上, 在一些临床试验中已经评估了阻断一些免疫检查点, 包括 B7/细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 和程序化细胞死亡蛋白 1, 的抗肿瘤效果, 并证明能诱导出某些抗肿瘤效果并延长患者生存[32] [33] [34]。然而, 其临床疗效与我们先前的研究结果一样视乎受到某种限制。因此, 仍然需要探索其他新的治疗靶点。在本研究中, 我们探讨了最近发现的免疫抑制配体 CD155 在肾癌中的表达及其临床意义。

在本研究中, 我们发现 22 例肾透明细胞癌标本中, 有 13 例阳性, 阳性率为 63.6%。其中 15 例 T1 期肿瘤中, 有 9 例表达阳性(60%); 而 7 例 T2 期肿瘤患者中, 5 例(71.4%)阳性。在 T1 期 9 例阳性标本中, +标本 4 例(44.4%), ++的标本 4 例(44.4%), 1 例+++ (11.2%)。而在 T2 期 5 例阳性标本中, +标本为 1 例(20%), ++标本为 3 例(60%), +++标本为 1 例(20%)。这一结果提示, CD155 的表达与肿瘤的恶性程度存在一定关联, 即随肾细胞癌临床肿瘤分期的增高, CD155 表达的阳性率增高, 而且表达强度也增高。

这一结果与其他人的研究结果类似。Huang DW 等发现 CD155 在胆管癌的表达率为 61.2% [21]。CD155 的表达视乎也受检测方法的影响。张章等人检测了 72 例结肠癌组织及 72 例结肠正常组织中 CD155 的表达情况。CD155 在正常对照组无阳性表达, 结肠癌组阳性表达率为 41.18% [35]。而 MassonD 等人采用新鲜组织冰冻切片免疫组化法观察了 18 例结肠腺癌的 CD155 表达, 发现全部新鲜冷冻标本均有 CD155 过度表达, 阳性率为(100%), 而正常对照组仅有 1 例为弱阳性。虽然这一研究的试验样本数较少, 但提示在新鲜癌组织中, 其阳性表达率应较非新鲜标本试验的结果更高[36]。导致阳性率降低的原因可能是在组织的冰冻保存及组织固定、脱水、透明、浸蜡等标本制作的各个环节中造成了抗原变性或丢失, 在试验过程中虽经过一系列抗原修复措施, 但毕竟只能修复其中一部分[37] [38]。因此, 如果采用新鲜冷冻标本, 则肾癌中 CD155 的表达率可能还会更高。

近年来, 国内外对 CD155 在肾癌的表达研究均未见报道。我们使用了免疫组化法, 首次检测了 CD155 在肾癌细胞膜上的表达情况; 并联合临床资料做了初步分析。虽然样本量不大但保证了试验条件均一性, 能够真实可靠地反映总体趋势。这一试验结果提示我们, 大多数肾透明细胞癌细胞表达 CD155。如果我们利用 CD155 在肾细胞癌高度表达的特点, 通过阻断 CD155 与 TIGIT 的结合, 就有可能提高 NK 细胞和 T 细胞对肾癌细胞的活化杀伤性作用, 从而提高肾癌免疫治疗的疗效。因此, 我们的结果为肾癌的免疫治疗提供了一条新的思路。

此外, 由于 CD155 是脊髓灰质炎病毒受体, 其表达提高有可能与脊髓灰质炎病毒感染有关[39] [40]。这也暗示肾癌的发生可能与病毒感染存在某种关联性。

## 5. 结论

综上所述, CD155-TIGIT 作为新发现的 T 细胞和 NK 细胞抑制性信号通路, 可能在肾癌免疫逃逸中通过许多不同机制发挥对肾癌免疫反应的抑制作用, 保护肾癌细胞不被消除。目前我们对于 CD155-TIGIT 是如何调节免疫系统的了解仍处于早期阶段, 特别是对慢性免疫应答和免疫系统在体内组织间的平衡等问题的探究仍有较长的路要走。虽然上述机制已经在几个模型系统以及不同的细胞类型中被明确, 但是“哪些机制在人体内是最重要的?” 仍然是一个开放性的问题。随着我们对肾癌免疫的了解不断深入, 鉴于 CD155-TIGIT 在产生肾癌免疫反应的多种细胞中起着重要作用, 其必将成为当今最具吸引力的课题之一。而且, 通过阻断 CD155 与 TIGIT 的结合而提高 NK 细胞和 T 细胞对肾癌细胞的活化杀伤性作用,

从而进一步提高肾癌免疫治疗的疗效, 将为肾癌的免疫治疗提供一条新的思路。此外, CD155 在肾癌中的高表达也暗示着肾癌的发生与病毒感染之间存在一定的关联。总的来说, 了解 CD155 与 TIGIT 在各种细胞以及肾癌免疫周期的作用及产生机制, 将有助于更好地设计肾癌免疫疗法, 并将其针对的应用于最有可能应答的患者。从而为肾癌个体化治疗这一发展目标打下基础。

## 参考文献

- [1] 韩苏军, 王栋, 李长岭, 邢念增, 张思维. 1998-2008 年中国肾癌发病趋势分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(10): 1234-1237.
- [2] 高五岳, 刘建民. 肾癌生物免疫治疗进展[J]. 海南医学杂志, 2016, 27(8): 1298.
- [3] 刘佳, 周公哺, 崔龙. 肾癌的免疫治疗研究进展[J]. 中国科技信息, 2011(10): 218-218.
- [4] 高燕华, 高春芳, 王道元, 等. 肾癌患者手术及免疫治疗前后的血清蛋白指纹图谱的研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(3): 191-195.
- [5] 曹达龙, 叶定伟. 转移性肾癌中免疫治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(10): 829-832.
- [6] Bersanelli, M. and Buti, S. (2017) From Targeting the Tumor to Targeting the Immune System: Transversal Challenges in Oncology with the Inhibition of the PD-1/PD-L1 Axis. *World Journal of Clinical Oncology*, **8**, 37-53. <https://doi.org/10.5306/wjco.v8.i1.37>
- [7] Chen, D.S. and Mellman, I. (2013) Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*, **39**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
- [8] Wang, J., Nakamoto, T., Kasaoka, Y., Usui, T. and Hamada, H. (2000) Anti-Tumor Effect of Murine Renal Cell Carcinoma Cells Genetically Modified to Express B7-1 Combined with Cytokine Secreting Fibroblasts. *Hiroshima Journal of Medical Sciences*, **49**, 73-82.
- [9] Liang, F. and Fan, D.P. (2017) Emodin Suppresses Tumor Growth through Downregulation of CD155 [C]//中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 中国免疫学会, 2017.
- [10] 邓虎平. 人可溶型 CD155 分子产生机制的研究[J]. 中华微生物和免疫学杂志, 2007, 20(9): 112-119.
- [11] Mahnke, K. and Enk, A.H. (2016) TIGIT-CD155 Interactions in Melanoma: A Novel Co-Inhibitory Pathway with Potential for Clinical Intervention. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 9-11. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.10.048>
- [12] 张栋梁. CD226/TIGIT-CD155 信号调控巨噬细胞极化参与同种异体皮瓣移植排斥反应的机制[C]//中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 中国免疫学会, 2017.
- [13] 庄然. CD226 及其配体 CD112/CD155 分子相互作用机制的研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 20(3): 11-19.
- [14] Wang, Y.J., Chen, C., Dong, F., Ma, S.H., Xu, J., Gong, Y.M., Cheng, H., Zhou, Y., Cheng, T. and Hao, S. (2015) NK Cells Play a Significant Role in Immunosurveillance at the Early Stage of MLL-AF9 Acute Myeloid Leukemia via CD226/CD155 Interactions. *Science China (Life Sciences)*, **58**, 1288-1298. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4968-3>
- [15] 王帅威, 罗雪瑞, 李扬扬, 等. T 细胞抑制性受体及其免疫调节作用[J]. 科技导报, 2015, 33(18): 84-90.
- [16] 何雨珂. 抑制性受体 TIGIT 对 NK 细胞“教育”的调控作用[D]: [博士学位论文]. 合肥市: 中国科学技术大学, 2017.
- [17] 龚玖瑜. 调控 NK 细胞杀伤肿瘤细胞免疫新分子的发现和机制研究[D]: [博士学位论文]. 中国肿瘤医学杂志, 2012, 26(9): 19-21.
- [18] 尹晓婉, 刘婷婷, 张子宁, 丁海波, 付帅, 赵雯, 唐甜, 王晓楠, 姜拥军. HIV 感染者 CD4+ T 细胞 TIGIT 受体及其配体 CD155 表达情况研究[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(11): 985-990.
- [19] He, W., Zhang, H., Han, F., Chen, X., Lin, R., Wang, W., Qiu, H., Zhuang, Z., Liao, Q., Zhang, W., Cai, Q., Cui, Y., Jiang, W., Wang, H. and Ke, Z. (2017) CD155/TIGIT Signaling Regulates CD8+ T-Cell Metabolism and Promotes Tumor Progression in Human Gastric Cancer. *Cancer Research*, **77**, 6375-6388. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0381>
- [20] Chandramohan, V., Bryant, J.D., Piao, H., Keir, S.T., Lipp, E.S., Lefavre, M., Perkinson, K., Bigner, D.D., Gromeier, M. and McLendon, R.E. (2017) Validation of an Immunohistochemistry Assay for Detection of CD155, the Poliovirus Receptor, in Malignant Gliomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **141**, 1697-1704. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0580-OA>
- [21] Huang, D.W., Huang, M., Lin, X.S. and Huang, Q. (2017) CD155 Expression and Its Correlation with Clinicopatho-



- logic Characteristics, Angiogenesis, and Prognosis in Human Cholangiocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 3817-3825. <https://doi.org/10.2147/OTT.S141476>
- [22] Inozume, T., Yaguchi, T., Furuta, J., Harada, K., Kawakami, Y. and Shimada, S. (2016) Melanoma Cells Control Antimelanoma CTL Responses via Interaction between TIGIT and CD155 in the Effector Phase. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 255-263. <https://doi.org/10.1038/JID.2015.404>
- [23] Nishiwada, S., Sho, M., Yasuda, S., Shimada, K., Yamato, I., Akahori, T., Kinoshita, S., Nagai, M., Konishi, N. and Nakajima, Y. (2015) Clinical Significance of CD155 Expression in Human Pancreatic Cancer. *Anticancer Research*, **35**, 2287-2297.
- [24] Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T. and Minato, N. (2002) Involvement of PD-L1 on Tumor Cells in the Escape from Host Immune System and Tumor Immunotherapy by PD-L1 Blockade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 12293-12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
- [25] Dong, H., Strome, S.E., Salomao, D.R., Tamura, H., Hirano, F., Flies, D.B., Roche, P.C., Lu, J., Zhu, G., Tamada, K., Lennon, V.A., Celis, E. and Chen, L. (2002) Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nature Medicine*, **8**, 793-800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
- [26] Nomi, T., Sho, M., Akahori, T., Hamada, K., Kubo, A., Kanehiro, H., Nakamura, S., Enomoto, K., Yagita, H., Azuma, M. and Nakajima, Y. (2007) Clinical Significance and Therapeutic Potential of the Programmed Death-1 Ligand/Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **13**, 2151-2157. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2746>
- [27] Cho, Y., Miyamoto, M., Kato, K., Fukunaga, A., Shichinohe, T., Kawarada, Y., Hida, Y., Oshikiri, T., Kurokawa, T., Suzuoki, M., Nakakubo, Y., Hiraoka, K., Murakami, S., Shinohara, T., Itoh, T., Okushiba, S., Kondo, S. and Katoh, H. (2003) CD4+ and CD8+ T Cells Cooperate to Improve Prognosis of Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research*, **63**, 1555-1559.
- [28] Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pages, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P., Zinzindohoue, F., Bruneval, P., Cugnenc, P.H., Trajanoski, Z., Fridman, W.H. and Pages, F. (2006) Type, Density, and Location of Immune Cells within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science*, **313**, 1960-1964. <https://doi.org/10.1126/science.1129139>
- [29] Lee, H.E., Chae, S.W., Lee, Y.J., Kim, M.A., Lee, H.S., Lee, B.L. and Kim, W.H. (2008) Prognostic Implications of Type and Density of Tumour-Infiltrating Lymphocytes in Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **99**, 1704-1711. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604738>
- [30] Enomoto, K., Sho, M., Wakatsuki, K., Takayama, T., Matsumoto, S., Nakamura, S., Akahori, T., Tanaka, T., Migita, K., Ito, M. and Nakajima, Y. (2012) Prognostic Importance of Tumour-Infiltrating Memory T Cells in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clinical & Experimental Immunology*, **168**, 186-191. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04565.x>
- [31] Ino, Y., Yamazaki-Itoh, R., Shimada, K., Iwasaki, M., Kosuge, T., Kanai, Y. and Hiraoka, N. (2013) Immune Cell Infiltration as an Indicator of the Immune Microenvironment of Pancreatic Cancer. *British Journal of Cancer*, **108**, 914-923. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.32>
- [32] Hodi, F.S., O'Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., Gonzalez, R., Robert, C., Schandorf, D., Hassel, J.C., Akerley, W., van den Eertwegh, A.J., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J.M., Linette, G.P., Hogg, D., Ottensmeier, C.H., Lebbe, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J.L., Wolchok, J.D., Weber, J.S., Tian, J., Yellin, M.J., Nichol, G.M., Hoos, A. and Urba, W.J. (2010) Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- [33] Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F., Powderly, J.D., Carvajal, R.D., Sosman, J.A., Atkins, M.B., Leming, P.D., Spigel, D.R., Antonia, S.J., Horn, L., Drake, C.G., Pardoll, D.M., Chen, L., Sharfman, W.H., Anders, R.A., Taube, J.M., McMiller, T.L., Xu, H., Korman, A.J., Jure-Kunkel, M., Agrawal, S., McDonald, D., Kollia, G.D., Gupta, A., Wigginton, J.M. and Szolc, M. (2012) Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
- [34] Tahara-Hanaoka, S., Shibuya, K., Kai, H., Miyamoto, A., Morikawa, Y., Ohkouchi, N., Honda, S. and Shibuya, A. (2006) Tumor Rejection by the Poliovirus Receptor Family Ligands of the DNAM-1 (CD226) Receptor. *Blood*, **107**, 1491-1496. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1684>
- [35] 张章, 董光龙, 张贲, 等. CD155 在结肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2007, 22(5): 441-443.
- [36] Masson, D., Jarry, A. and Bauray, B. (2001) Overexpression of the CD155 Gene in Human Colorectal Carcinoma. *Gut*, **49**, 236-240. <https://doi.org/10.1136/gut.49.2.236>
- [37] Huang, Z. (2017) Immune Checkpoint B7-H1 Monoclonal Antibodies for Immunohistochemistry Test in the Diagnosis of Colorectal Cancer. 中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. 中国免疫学会, 2.



- [38] Bellomo-Brandao, M.A., Andrade, P.D., Costa, S.C., Escanhoela, C.A., Vassallo, J., Porta, G., De Tommaso, A.M. and Hessel, G. (2009) Cytomegalovirus Frequency in Neonatal Intrahepatic Cholestasis Determined by Serology, Histology, Immunohistochemistry and PCR. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 3411-3416. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.3411>
- [39] Fionda, C., Abruzzese, M.P., Zingoni, A., Soriani, A., Ricci, B., Molfetta, R., Paolini, R., Santoni, A. and Cippitelli, M. (2015) Nitric Oxide Donors Increase PVR/CD155 DNAM-1 Ligand Expression in Multiple Myeloma Cells: Role of DNA Damage Response Activation. *BMC Cancer*, **15**, 17. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1023-5>
- [40] Mancino, R., Aiello, F., Ciuffoletti, E., Di Carlo, E., Cerulli, A. and Nucci, C. (2015) Inferior Retinotomy and Silicone Oil Tamponade for Recurrent Inferior Retinal Detachment and Grade C PVR in Eyes Previously Treated with Pars Plana Vitrectomy or Scleral Buckle. *BMC Ophthalmology*, **15**, 173. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0167-z>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acm@hanspub.org](mailto:acm@hanspub.org)