

· 综 述 ·

Tim-3 介导的免疫调节在类风湿性关节炎中的研究进展

刘国印综述,冷楠楠,陈建民审校

[摘要] T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-3(Tim-3)是负性免疫调节信号,视机体免疫状态的不同而被激活或被抑制,作为类风湿性关节炎(RA)的治疗靶点具有独特优越性。综合最新研究进展,将 Tim-3 诱导 RA 的发病机制总结为:在 RA 活动期, Tim-3 持续高表达发挥负向免疫调控作用,从而防止病情的进一步加重。然而, Tim-3 的持续高表达能够促进以 T 细胞为主的免疫细胞功能衰竭,引起免疫耐受紊乱,导致免疫应答增强,增强的免疫应答反应会进一步促进 Tim3 的高表达,如此恶性循环,最终促进或加重 RA 的病情进展。文章就 Tim-3 介导的免疫调节及其靶向治疗在 RA 发展过程中的作用进行综述。

[关键词] 免疫哨卡,免疫调节;靶向治疗;类风湿性关节炎;免疫治疗;免疫耐受

[中图分类号] R593.22 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)04-0385-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.04.013

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、多发性、进行性、侵袭性多关节炎为特征,可引起肢体严重畸形并造成人类丧失劳动力和致残的典型自身免疫性疾病,其病程和病情因不同个体而有所差异。RA 的发生是复杂的网络调控系统,是涉及辅助性 T 细胞 1(Th1)/Th2 细胞平衡、细胞凋亡、性激素、原癌基因以及多种细胞因子和免疫活性物质的复杂过程,各因素间相互作用,相互交织在错综复杂的信号通路中^[1]。RA 至今尚无特效的疗法,治疗方案仍停留在缓解症状和控制炎症反应、修复受损关节以减轻疼痛并恢复关节功能的水平。尽管针对免疫细胞、炎症因子和细胞因子等的治疗对缓解 RA 病情已取得一定成效,但国内外有关 RA 发病机制的复杂性和治疗的多向性问题仍未解决,其理论一直处于发展中阶段,迄今尚未有定论^[1-4]。RA 患者的临床表现还存在异同性,无论是病情进展程度抑或治疗和预后效果均有所不同。但是,学术界一致认为免疫系统紊乱造成的 T 细胞功能失调在激活和促进此类疾病的自身免疫反应中的起着举足轻重的作用,且在其预后、转归中发挥着不容忽视、甚至是决定性的作用^[2-5]。

1 T 淋巴细胞在 RA 发病中的作用

在 RA 的病因学及发病机制中重视 T 细胞的作用被视为是认识 RA 这种顽症的里程碑。众多研究表明,在 RA 发病过程中均出现 T 细胞的明显渗透, T 细胞介导的免疫反应异常是 RA 的主要发病机制, RA 实质上是一种 T 细胞介导的关节炎^[5-8]。

Th0 细胞在 RA 发病机制中起着非常重要的作用。初始 Th0 细胞接受不同抗原的刺激,主要分化为 Th1 和 Th2 这两种功能不同的效应细胞。Th1 细胞分泌白介素-2(Interleukin 2, IL-2)、 γ 干扰素(Interferon γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor β , TNF- β)等细胞因子,参与细胞免疫,介导胞内免疫应答。而 Th2 细胞分泌 IL-13、IL-10、IL-5 和 IL-4 等,刺激 B 细胞增殖并产生抗体,参与体液免疫,介导胞外免疫应答。Th1 和 Th2 细胞针对特异性刺激的病理学效应也迥然不同。Th1 细胞与迟发型超敏反应和 I 型糖尿病、RA 等器官特异性自身免疫性疾病有关,而 Th2 细胞则与变应性疾病及哮喘的发病相关。Th1 和 Th2 亚群的分化方向与 T 细胞所处的环境和刺激方式有关,如局部微环境、抗原类型和浓度、抗原提呈细胞种类等均可影响 Th 细胞的分化与相互转换。Th1 和 Th2 细胞还可通过相互交叉调节来互相抑制对方的分化,如来源于 Th1 细胞的 IFN- γ 可抑制 Th2 细胞的增殖,而 Th2 细胞产生的 IL-4 则与 IL-13 等抑制 Th1 细胞的功能和分化。正常情况下,在机体自身的免疫监视和调控下, Th 细胞亚群保持一种相对平衡的状态,限制 Th1 和 Th2 细胞亚群的过度表达和致炎活性从而避免对机体自身的损伤。当这种动态平衡被打破,机体

基金项目: 南京军区科技创新项目(15ZD020);南京市科技计划项目(201503007)

作者单位: 210002 南京,南京中医药大学附属八一医院骨科

通信作者: 陈建民, E-mail: cjmilly@163.com

引用格式: 刘国印,冷楠楠,陈建民. Tim-3 介导的免疫调节在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2017, 19(4): 385-389.

就会出现 Th1 细胞占优势或 Th2 占优势的 Th1/Th2 漂移现象,从而引发相应疾病。

RA 发病过程中,自身免疫性 T 细胞被持续活化,长期处于一种高反应状态。RA 滑膜组织中滑膜细胞大量增生,淋巴细胞、巨噬细胞等多种炎性细胞浸润。RA 的 T 淋巴细胞中,CD4⁺T 细胞远多于 CD8⁺T 细胞。而在 CD4⁺T 细胞中,Th1 细胞所占比例远高于 CD8⁺T 细胞。因此,在 RA 滑膜组织的免疫反应中主要是 Th1 细胞发挥作用。Th1 细胞可选择性地病变滑膜组织迁移,促进 IFN- γ 生成并降低 IL-4 的分泌,从而加剧关节炎症反应,导致滑膜下层内皮细胞肿胀、内皮小静脉形成等一系列早期病变。此外,针对 RA 关节液及外周血的相关研究也发现 Th1 型细胞及促炎性的 Th1 型细胞因子增加,而 Th2 型细胞及 Th2 型细胞因子相对减少,同样存在 Th1/Th2 细胞失衡。由此可见,T 细胞在 RA 的发生、发展中发挥至关重要的作用。

2 T 细胞免疫球蛋白域黏蛋白域蛋白-3 (T cells immunoglobulin domain and mucin domain protein-3, Tim-3) 的免疫调节作用

Tim-3 是近年才发现的 T 细胞表面的一类分子^[9]。Tim 基因家族是 2001 年由 McIntire 等^[10]在小鼠 11 号染色体 Tapr 基因座位上发现的,而 Tim 家族所在的染色体区与自身免疫性疾病和变应性疾病的发生相关。Tim-3 不表达于初始 T 细胞,而是特异性地表达于 Th1 细胞而不表达于 Th2 细胞,可作为 Th1 细胞分化的表面标志^[10]。Tim-3 并非即刻表达于 IFN- γ 诱导的 Th1 细胞表面,而是在体外极化条件下经过两到三次分化才可在 Th1 细胞表面检测到,这也提示并非所有 IFN- γ 诱导的细胞均为 Tim-3 阳性细胞。众多研究证实,Tim-3 是一种负性调节分子,参与调节 T 细胞介导的免疫应答并在适应性免疫与自然免疫中发挥重要作用^[10-13]。Tim-3 可通过激活 Th1 细胞,提高巨噬细胞的数量和活性,调节 Th1 细胞所介导的免疫应答能力并介导细胞免疫耐受。Tim-3 与其配体 Galectin-9 相互作用可削弱 Th1 细胞介导的免疫应答反应,造成 T 细胞的衰竭并诱导细胞耐受,特异性诱导 Th1 细胞凋亡^[12-13]。因此,Tim-3 可能在 Th1/Th2 型疾病中扮演重要的角色。研究表明,Tim-3 在天然免疫及获得性免疫均具有重要作用,除 Th1 细胞外,Tim-3 还可表达于自然杀伤细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等多种细胞表面,并可调节这些细胞的免疫功效以影响疾病的发展^[14-16]。

目前已证实 Tim-3 可调节 Th1 免疫反应。在 Th1 细胞介导的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 中,阻断 Tim-3 时可加速 EAE 疾病的发作,导致小鼠病情明显恶化,严重增加死亡率,出现一种不典型的急性疾病模式,组织学检查提示有大量活化的巨噬细胞浸润吞噬,由此可见,Tim-3 可能直接或间接参与巨噬细胞的过度活化^[17]。有研究报道,在造成免疫耐受的动物体内,如果注射 Tim-3 的融合蛋白阻断 Tim-3,会造成促炎细胞因子 (如 IFN- γ 、TNF- α) 表达的上升并伴有脾淋巴细胞的显著增生,同时,抑制性炎症因子 IL-10 的表达则较前明显降低^[18]。通过类似手段,在 EAE 实验小鼠模型中给予 Tim-3 融合蛋白干预情况下也观察到相同现象,且阻断 Tim-3 后,小鼠体内的 IFN- γ 水平明显上升并伴有 CD4⁺T 细胞的明显增殖。Tim-3 通路还与诱导外周免疫耐受有重要关系。研究表明,阻断 Tim-3 或使用 Tim-3 基因敲除鼠均可阻止对 MHC (主要组织相容性复合体) 错配的同种异体移植物的免疫耐受。另有研究报道,Tim-3 缺乏可加重肺部炎症反应和实验性自身免疫性糖尿病的病程^[18-19]。以上研究表明,Tim-3 可抑制 Th1 型效应细胞反应,而 Tim-3 缺乏则可加重这种类型的疾病进程。

Tim-3 在变态反应性哮喘、自身免疫性疾病、免疫耐受、抗肿瘤免疫中发挥着重要的作用^[18, 20-23]。然而,目前关于 Tim-3 基因的研究主要集中在慢性感染性疾病中 (人类免疫缺陷病毒 HIV, 乙型肝炎病毒 HBV 等) 对于 T 细胞增殖分化的抑制作用。在慢性 HIV 感染和慢性 HBV 感染患者中,Tim-3 的表达明显增加,进而抑制 T 细胞的激活、增殖及细胞因子分泌,引起 T 细胞在慢性疾病中的免疫功能降低,从而妨碍慢性疾病的治愈并导致疾病的进一步发展。此外,HIV 和 HCV 等病毒感染机体细胞后,Tim-3 基因可选择性地通过一系列免疫应答反应来升高 Tim-3 在 HIV 和 HCV 特异性 T 细胞中的表达,而 Tim-3 表达上调后的 T 细胞则表现出细胞因子分泌能力减弱等功能衰竭的趋势。Tim-3 引起的 T 细胞免疫功能下降和衰竭被认为是导致慢性 HIV 和 HCV 感染的原因之一。Ngiow 等^[24]在小鼠黑色素瘤,HIV,HBV 感染等研究中发现阻断 TIM3 信号通路会有有效的恢复衰竭 CD8⁺T 细胞的功能、控制疾病进程,提示调控 TIM3 可能会成为一种有效的免疫治疗手段。

现今,Tim-3、细胞毒性 T 细胞抗原-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 和程序性死亡受体-1

(programmed death 1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 均被归类于免疫系统抑制受体家族,被认为是免疫调节的主要信号通路。正常状态下,这些负性免疫调节蛋白分子一方面参与调控免疫平衡,维持对自身抗原的免疫耐受,确保完成免疫应答,避免自身免疫性疾病的发生;另一方面通过调控外周组织中免疫应答的持续性和强度从而避免过度免疫造成的机体自我损伤。肿瘤的免疫治疗是基于上述理论基础上新兴的治疗手段,并获得了极大进展。CTLA-4 抗体 Ipilimumab 是首个被美国 FDA 批准的免疫哨卡靶向治疗药物。多株抗 PD-1 和 PD-L1 的抗体在国外已进入不同临床前期和临床试验阶段,如抗 PD-1 抗体 Nivolumab、Lambrolizumab、pembrolizumab、AMP-224;抗 PD-L1 抗体 BMS-936559、MPDL320A、MEDI4736、MSB0010718C。其中 Nivolumab、Pembrolizumab、Lambrolizumab 和 MPDL320A 已成功上市。上述药物的相继出现,标志着免疫治疗时代的开始。如今,针对 RA 的治疗措施仍十分有限,尚无真正基于病因的治疗。因此,寻找针对 RA 病因和发病机制的干预措施和新的治疗靶点具有重要的临床意义,是目前 RA 研究的热点和发展趋势。近年来,针对 Tim-3、CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 这些负性免疫调节蛋白分子的研究和治疗取得飞速发展,引领了科研领域的重大突破,已成为免疫治疗较成功的领域及研究的热点^[25-27]。因此,研究 Tim-3 与存在有 Th1/Th2 失衡的疾病(如肿瘤、慢性病毒感染、RA 及变应性哮喘等)的关系成为当前研究的热点^[28-35]。

3 Tim-3 的靶向干预在 RA 免疫治疗中的作用

T 细胞衰竭常见于恶性肿瘤、自身免疫性疾病和慢性病毒感染患者,这些疾病严重威胁人类的健康,其病因、发病机制、临床表现和治疗方法相当复杂。研究表明, Tim-3 参与恶性肿瘤、自身免疫性疾病和慢性病毒感染发生发展过程中 CD4⁺/CD8⁺T 细胞功能的耗竭,从而促进疾病的发生和发展。随着肿瘤、免疫及分子生物学等各学科发展的交叉渗透,针对 Tim-3 的免疫治疗为这些疾病的治疗带来了新的希望。目前,在以动物实验模拟炎症性疾病的模型中, Tim-3 已表现出其强大的潜在治疗效果^[28-32, 36-37]。

RA 作为一种存在有不同程度 Th1 偏离的多基因疾病, Tim-3 在其发病过程中扮演重要的角色。Chen 等^[38]从遗传学角度探讨了 Tim-3 基因多态性与 RA 易感性的关系,发现 Tim-3 基因第三外显子

4259 T>G 多态性与 RA 的易感性有关,表明 Tim-3 可能是 RA 众多易感基因中的一个。但是作为一种多基因病, RA 疾病的发生和进展可能是众多基因共同作用的结果,而单个基因尤其是单个位点对其影响微乎其微。因此有必要进一步研究 Tim-3 其他区域的多态性与 RA 易感性的关系。

Tim-3 在 RA 患者外周血 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞中的表达水平均明显高于健康对照组,提示 Tim-3 有可能是通过全身免疫来影响 RA 疾病的进展^[39-44];此外, Tim-3 在 RA 患者关节液 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞中的表达也均明显升高,表明 Tim-3 在 RA 患者的局部免疫中可能也发挥着一定作用;此外,在 RA 患者关节滑液 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞中 Tim-3 的总体表达水平均明显高于其在血液中的总体表达水平,在同一个患者关节滑液 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞中 Tim-3⁺细胞的百分比也明显高于自身外周血中的含量,表明 Tim-3 对 RA 患者局部免疫的影响可能要大于全身的影响, Tim-3 可能通过影响局部免疫(关节液)来影响 RA 的发展。有文献报道关于 Tim-3 介导的免疫反应与 RA 进展的关系,结果显示,外周血和关节滑液 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞上 Tim-3 表达水平皆与患者 DAS28 分数呈负相关,提示 Tim-3 介导的局部和全身免疫反应与 RA 的进展有明显的负性关系^[42]。此外,研究还发现,阻断 Tim-3 可促进 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞增殖的明显增长,并引起促炎细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 的显著增长^[42]。提示 Tim-3 在 RA 发病过程中可通过抑制 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的增殖以及细胞因子的分泌来起到减轻促炎反应的作用。由于 RA 是由自身免疫细胞对自身抗原产生的非正常免疫反应,即自身免疫系统过度反应导致的慢性免疫病,因此,通过减轻促炎 T 细胞和自身免疫细胞的过度反应,成为抑制 RA 病情进展的关键。以上研究表明, Tim-3 的上升对 T 细胞的抑制作用有利于保护 RA 患者的关节组织并缓解 RA 的病情。

Tim-3 参与调控机体的免疫应答反应和自身免疫耐受,并在自身免疫性疾病中发挥了重要的保护作用,但同时病原微生物和肿瘤细胞利用该免疫调节蛋白分子向淋巴细胞传递抑制信号,引起 T 细胞功能受损、细胞因子分泌障碍,从而导致机体持续慢性感染和肿瘤逃逸。由此可见, Tim3 免疫调节蛋白分子视机体遗传背景、免疫状态和炎症程度的不同而被激活或被抑制,同时在自身免疫性疾病、持续慢性感染和肿瘤疾病发生发展过程中发挥不同的作用和机制。因此,在 Tim-3 与其他疾病如肿瘤、

慢性病毒感染等疾病的研究中,研究人员期望通过抑制 Tim-3,从而促进 T 细胞增殖和功能,以达到预防和杀灭肿瘤和慢性感染细胞的功效。相反,在 RA 的治疗中,需要加强 Tim-3 的信号传导以期达到抑制 T 细胞的功能,进而缓解 RA 的目的。在未来的研究中,能否利用加强 Tim-3 的信号传导以达到抑制 T 细胞的促炎反应,进而治疗 RA,将是一个很有意义的方向。

4 结语与展望

Tim-3 是一种负向的免疫调节因子,肿瘤和慢性病原体感染主要是由于免疫逃逸和免疫抑制使得抗原难以引发有效的抗肿瘤和抗慢性感染免疫,而 RA 等自身免疫性疾病则是由于自身免疫耐受的破坏。研究发现, Tim-3 在 RA 患者外周血、关节液和病变组织的 T 细胞上高表达,而 Tim-3 分子和功能缺失可导致自身免疫性疾病的进展^[39-41]。然而,在 RA 的不同进展阶段均存在表达 Tim-3 分子的活化 T 细胞,这些 T 细胞可能不受 Tim-3 信号的负性调控,因此, Tim-3⁺ 自身反应性 T 细胞免疫逃逸和免疫耐受的确切机制一直是亟待解决的问题。Tim-3 诱导性表达于活化免疫细胞中,当抗原清除,免疫应答结束后, T 细胞的 Tim-3 表达减少。然而, Tim-3 在 T 细胞上的持续性表达会诱导 T 细胞的衰竭。该现象提示, Tim-3 与自身免疫性疾病的活动和进展程度可能存在一定的关系。

综合最新研究进展,将 Tim-3 诱导 RA 的发病机制总结如下: RA 患者关节液、外周血和滑膜组织中的免疫细胞(主要是 T 细胞)上表达大量的 Tim-3,同时在不同活动期和不同进展阶段均存在表达 Tim-3 分子的活化免疫细胞,发挥负向免疫调控作用,从而防止病情的进一步加重。当抗原清除,免疫应答结束后,免疫细胞上 Tim-3 的表达会较之前相应减少,但仍处于较高水平。高表达和(或)持续表达的 Tim-3 会诱导免疫细胞的功能衰竭,促使免疫细胞应付抗原刺激的免疫耐受能力下降,从而打乱正常情况下的免疫耐受平衡(即机体对抗原刺激表现为“免疫不应答”的现象,抗原不能激活特异性 T 细胞完成正特异性免疫应答的过程)。因此,我们认为,随着 RA 病情的进展以及活动期和缓解期的反复变换,机体 Tim-3 的表达一直维持在高表达和/或持续表达状态,高表达和/或持续表达的 Tim-3→T 细胞为主的免疫细胞功能衰竭→免疫耐受紊乱→免疫应答增强→RA 疾病的迁延、发展和恶化^[37-42]。

随着精准医疗的发展,免疫治疗是自身免疫性

疾病防治发展中的一个重要方向。人源化抗体的发现为我们运用 Tim-3 的免疫治疗提供了基础,由于 Tim-3 所作用免疫细胞的不同,其发挥的作用也不尽相同, Tim-3 与 RA 之间复杂的调控和作用关系决定了对该领域的深入研究具有重要的发展和临床应用前景。可以预见,随着 Tim-3 研究的日益深入,靶向 Tim-3 的药物必将在自身免疫性疾病的治疗中发挥越来越重要的作用。

【参考文献】

- [1] Weyand CM, Goronzy JJ. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5):291-301.
- [2] Misra DP, Agarwal V, Sharma A, *et al.* 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis: a utopia beyond patients in low/middle income countries? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, pii: annrheumdis-2017-211446.
- [3] Humphreys JH, Warner A, Costello R, *et al.* Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, pii: annrheumdis-2016-210629.
- [4] Manivel VA, Mullazehi M, Padyukov L, *et al.* Anticollagen type II antibodies are associated with an acute onset rheumatoid arthritis phenotype and prognosticate lower degree of inflammation during 5 years follow-up [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, pii: annrheumdis-2016-210873.
- [5] Van den Bosch F, Ostor AJ, Wassenberg S, *et al.* Impact of Participation in the Adalimumab (Humira) Patient Support Program on Rheumatoid Arthritis Treatment Course: Results from the PASSION Study [J]. *Rheumatol Ther*, 2017, 4(1):85-96.
- [6] Wojcik S, Bernatsky S, Platt RW, *et al.* Risk of autism spectrum disorders in children born to mothers with rheumatoid arthritis: A systematic literature review [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, doi: 10.1002/acr.23235.
- [7] Lin TC, Hashemi N, Kim SC, *et al.* The practice pattern of hepatitis b testing in rheumatoid arthritis patients: A cross-national comparison between US and Taiwan [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, doi: 10.1002/acr.23241.
- [8] van den Brandt S, Zbinden A, Baeten D, *et al.* Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):64.
- [9] Xu YY, Wang SC, Lin YK, *et al.* Tim-3 and PD-1 regulate CD8⁺ T cell function to maintain early pregnancy in mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):64.
- [10] McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, *et al.* Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(12):1109-1116.
- [11] Granier C, Dariane C, Combe P, *et al.* Tim-3 Expression on Tumor-Infiltrating PD-1⁺CD8⁺ T Cells Correlates with Poor Clinical Outcome in Renal Cell Carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(5):1075-1082.

- [12] Fooladinezhad H, Khanahmad H, Ganjalikhani-Hakemi M, *et al.* Negative regulation of TIM-3 expression in AML cell line (HL-60) using miR-330-5p[J]. Br J Biomed Sci, 2016, 73(3):129-133.
- [13] Wang Z, Liu X, Wang X, *et al.* Polymorphisms in TIM-3 and breast cancer susceptibility in Chinese women: A case-control study[J]. Oncotarget, 2016, 7(28):43703-43712.
- [15] Liu Y, Shu Q, Gao L, *et al.* Increased Tim-3 expression on peripheral lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis negatively correlates with disease activity[J]. Clin Immunol, 2010, 137(2):288-295.
- [16] Jiao Z, Hua S, Wang W, *et al.* Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlated negatively with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(2):85-90.
- [17] Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, *et al.* Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease[J]. Nature, 2002, 415(6871):536-541.
- [18] Anderson DE. TIM-3 as a therapeutic target in human inflammatory diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2007, 11(8):1005-1009.
- [19] Sabatos CA, Chakravarti S, Cha E, *et al.* Interaction of Tim-3 and Tim-3 ligand regulates T helper type 1 responses and induction of peripheral tolerance[J]. Nat Immunol, 2003, 4(11):1102-1110.
- [20] Fukushima A, Sumi T, Fukuda K, *et al.* Antibodies to T-cell Ig and mucin domain-containing proteins (Tim)-1 and -3 suppress the induction and progression of murine allergic conjunctivitis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 353(1):211-216.
- [21] Sanchez-Fueyo A, Tian J, Picarella D, *et al.* Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance[J]. Nat Immunol, 2003, 4(11):1093-1101.
- [22] Boenisch O, D'Addio F, Watanabe T, *et al.* TIM-3: a novel regulatory molecule of alloimmune activation[J]. J Immunol, 2010, 185(10):5806-5819.
- [23] 叶 雯,王福财,周南进,等. T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3 与消化道肿瘤的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(4):435-439.
- [24] Ngiow SF, von Scheidt B, Akiba H, *et al.* Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN-gamma-mediated antitumor immunity and suppresses established tumors[J]. Cancer Res, 2011, 71(10):3540-3551.
- [25] Minn AJ, Wherry EJ. Combination Cancer Therapies with Immune Checkpoint Blockade: Convergence on Interferon Signaling[J]. Cell, 2016, 165(2):272-275.
- [26] Benci JL, Xu B, Qiu Y, *et al.* Tumor Interferon Signaling Regulates a Multigenic Resistance Program to Immune Checkpoint Blockade[J]. Cell, 2016, 167(6):1540-1554.
- [27] Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB, *et al.* Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2017;02016715292.
- [28] Xu Y, Zhang H, Huang Y, *et al.* Role of TIM-3 in ovarian cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2017. doi: 10.1007/s12094-017-1656-8. [Epub ahead of print]
- [29] Das M, Zhu C, Kuchroo VK. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1):97-111.
- [30] Schwartz JA, Clayton KL, Mujib S, *et al.* Tim-3 is a Marker of Plasmacytoid Dendritic Cell Dysfunction during HIV Infection and Is Associated with the Recruitment of IRF7 and p85 into Lysosomes and with the Submembrane Displacement of TLR9[J]. J Immunol, 2017, 198(8):3181-3194.
- [31] Wang F, Mao Z, Liu D, *et al.* Overexpression of Tim-3 reduces Helicobacter pylori-associated inflammation through TLR4/NFkappaB signaling in vitro[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5):3252-3258.
- [32] Wang Z, Sun D, Chen G, *et al.* Tim-3 inhibits macrophage control of Listeria monocytogenes by inhibiting Nr2[J]. Sci Rep, 2017, 7:42095.
- [33] Liu Y, Cai P, Wang N, *et al.* Combined blockade of Tim-3 and MEK inhibitor enhances the efficacy against melanoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(2):378-384.
- [34] Yu M, Lu B, Liu Y, *et al.* Interference with Tim-3 protein expression attenuates the invasion of clear cell renal cell carcinoma and aggravates anoikis[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(3):1103-1108.
- [35] Gravelle P, Do C, Franchet C, *et al.* Impaired functional responses in follicular lymphoma CD8+TIM-3+ T lymphocytes following TCR engagement[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(10):e1224044.
- [36] 景 华. 造血干细胞移植在自身免疫性疾病中的应用进展[J]. 东南国防医药, 2010, 12(4):322-325.
- [37] 李 颖,刘英娜,覃仕化,等. 类风湿关节炎大鼠模型的相关细胞因子研究[J]. 东南国防医药, 2011, 13(3):214-216.
- [38] Chen J, Sun G, Chen F, *et al.* T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3 polymorphism affects cytokine expression in different cells and is associated with increased susceptibility to knee osteoarthritis[J]. Gene, 2015, 566(1):32-36.
- [39] Li S, Ren Y, Peng D, *et al.* TIM-3 Genetic Variations Affect Susceptibility to Osteoarthritis by Interfering with Interferon Gamma in CD4 + T Cells[J]. Inflammation, 2015, 38(5):1857-1863.
- [40] 闫 峰,黄振平. 调节性 T 细胞与免疫耐受[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(10):1093-1097.
- [41] 李 颖,刘英娜,覃仕化,等. 类风湿性关节炎患者韧带及关节囊组织炎性浸润机制研究[J]. 东南国防医药, 2011, 13(4):314-316.
- [42] 邱一华,谭俊铭,冯金忠,等. 中重度类风湿性关节炎的联合药物治疗比较[J]. 东南国防医药, 2007, 9(1):14-16, 75.

(收稿日期:2017-04-02; 修回日期:2017-07-04)

(本文编辑:刘玉巧)