



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.15
文章编号: 2095-1264(2023)02-0220-07

CD226、CD96 在非小细胞肺癌患者 NK 细胞中的表达及意义^{*}

王立, 安阳^{*}, 姜敏捷, 王君, 杨玉龙, 刘景娇
(河北燕达医院呼吸内科, 河北三河, 065201)

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者自然杀伤(NK)细胞中 CD226、CD96 的表达水平及意义。**方法** 选择 2016 年 1 月—2017 年 1 月我院收治的 85 例 NSCLC 患者为研究对象, 选取同期在本院进行健康体检的 50 例正常人为对照。采用流式细胞术检测外周血 NK 细胞中活化受体 CD226、CD96 和 NK 细胞抑制性受体 TIGIT 的表达, 并分析 CD226、CD96 与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。采用 Pearson 分析 CD226 与 CD96 表达水平的关系; 免疫组化法检测 NSCLC 组织和癌旁组织中 CD226 和 CD96 的共同配体 CD155 的表达, 并分析 CD155 与 NSCLC 患者临床病理特征的关系。**结果** NSCLC 患者和正常人外周血 NK 细胞中 CD226、CD96、TIGIT 的阳性表达率分别为 (75.32 ± 12.02)% vs. (84.23 ± 4.01)% ($P < 0.05$), (25.31 ± 5.36)% vs. (34.26 ± 10.23)% ($P < 0.05$), (47.36 ± 20.08)% vs. (52.31 ± 18.36)% ($P > 0.05$)。Pearson 分析结果显示, CD226⁺ NK 细胞比例与 CD96⁺ NK 细胞比例呈正相关 ($r = 0.486$, $P < 0.05$)。NSCLC 高/中分化患者 CD226⁺ NK 细胞比例明显高于低分化患者 ($P < 0.05$)。无淋巴结转移患者 CD96⁺ NK 细胞比例明显高于有淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。NSCLC 组织中 CD155 免疫组化染色总分明显高于癌旁组织 ($P < 0.05$), CD155 的表达水平与患者临床病理特征无明显相关性 ($P > 0.05$)。**结论** NSCLC 患者 NK 细胞中 CD226、CD96 的表达水平均明显降低, 这可能会对肿瘤免疫逃逸有一定影响; 上调 NK 细胞中 CD226 和 CD96 的表达可能成为治疗 CD155 阳性 NSCLC 患者的潜在方法。

关键词: CD226; CD96; TIGIT; CD155; 非小细胞肺癌; 自然杀伤细胞
中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Expression and significance of CD226 and CD96 in NK cells of patients with non-small cell lung cancer^{*}

WANG Li, AN Yang^{*}, JIANG Minjie, WANG Jun, YANG Yulong, LIU Jingjiao

(Department of Respiratory Medicine, Hebei Yanda Hospital, Sanhe, 065201, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of CD226 and CD96 in natural killer (NK) cells of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Between January 2016 and January 2017, 85 patients with NSCLC in our hospital were selected as the research objects, and 50 normal persons who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Flow cytometry was used to detect the expressions of activating receptors CD226, CD96 and inhibitory receptor TIGIT in peripheral blood NK cells. The relationship between CD226, CD96 and clinicopathological features of NSCLC was analyzed. Pearson method was used to analyze the relationship between CD226 and CD96 expression levels. The co-ligand CD155 of CD226 and CD96 in NSCLC and adjacent tissues were detected by immunohistochemistry. The relationship between CD155 and clinicopathological features of NSCLC

^{*}基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20200034)。

作者简介:王立,男,副主任医师,研究方向:呼吸危重症及肺癌。

^{*}通信作者:安阳,女,医师,研究方向:呼吸系统感染、呼吸内科。

was also analyzed. **Results** The positive rates of CD226, CD96 and TIGIT in peripheral blood NK cells of NSCLC patients and healthy persons were respectively (75.32±12.02)% vs. (84.23±4.01)% ($P<0.05$), (25.31±5.36)% vs. (34.26±10.23)% ($P<0.05$), (47.36±20.08)% vs. (52.31±18.36)% ($P>0.05$). Pearson analysis showed that the ratio of CD226⁺ NK cells was positively correlated with that of CD96⁺ NK cells ($r=0.486$, $P<0.05$). The percentage of CD226⁺ NK cells in NSCLC patients with high/moderate differentiation was significantly higher than that in patients with low differentiation ($P<0.05$). The percentage of CD96⁺ NK cells in patients without lymph node metastasis was significantly higher than that in patients with lymph node metastasis ($P<0.05$). The total score of CD155 immunohistochemical staining in NSCLC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The expression of CD155 was not related to the clinicopathological features ($P>0.05$). **Conclusion** The expression levels of CD226 and CD96 in NK cells of NSCLC patients were significantly decreased, which may have some influence on the immune escape of tumors. Increasing the expressions of CD226 and CD96 in NK cells may be a potential therapy for NSCLC patients with CD155 positive expression.

Keywords: CD226; CD96; TIGIT; CD155; Non-small cell lung cancer; Natural killer cells

前言

肺癌是全球范围内癌症死亡的主要原因之一，其中非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 85%^[1]。在过去十年内，我国 NSCLC 发病率呈逐年上升之势^[2]。尽管近年来针对肺癌的外科手术、放疗和化疗已取得长足进步，但患者 5 年生存率仍不足 15%^[3]。因此，寻找新的肺癌分子标志物和潜在治疗靶点显得尤为重要。既往研究显示，自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和自然杀伤 T (natural killer T, NKT) 细胞功能障碍可导致肿瘤的免疫逃逸，进而促进肺癌的发展^[4-5]。NK 细胞功能障碍在肺癌、胰腺癌、肝癌和胃癌等多种肿瘤中均有发生^[6]。DNAX 辅助分子 1 (DNAM-1)，也被称为 CD226，是 NK 细胞、血小板和某些 T 细胞亚群的活化受体。CD226 可与 CD155、CD112 结合，增强 NK 细胞的毒性并促进细胞因子的分泌^[7]。此外，CD96 也在 NK 细胞毒性中发挥重要作用^[8]。TIGIT 是 NK 细胞和 T 细胞的抑制性受体，可与 CD155、CD112 结合，进而抑制 NK 细胞的功能。CD226 表达下调引起 NK 细胞功能障碍已在多种恶性肿瘤中被报道，如胰腺癌和乳腺癌等^[9]，而在 NSCLC 中尚未见报道。本研究旨在分析 CD226、CD96、TIGIT 在 NSCLC 患者 NK 细胞功能障碍中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 1 月—2017 年 1 月在我院接受手术治疗的 NSCLC 患者 85 例为研究对象，所有患者在接受手术治疗前均未经过放化疗，术后共获得肺癌组织和癌旁组织各 85 例。选取同期在本院进行健康体检的正常人 50 例为对照组。两组

基本资料见表 1。本研究已经过我院伦理委员会批准。

表 1 NSCLC 患者和正常人一般资料比较

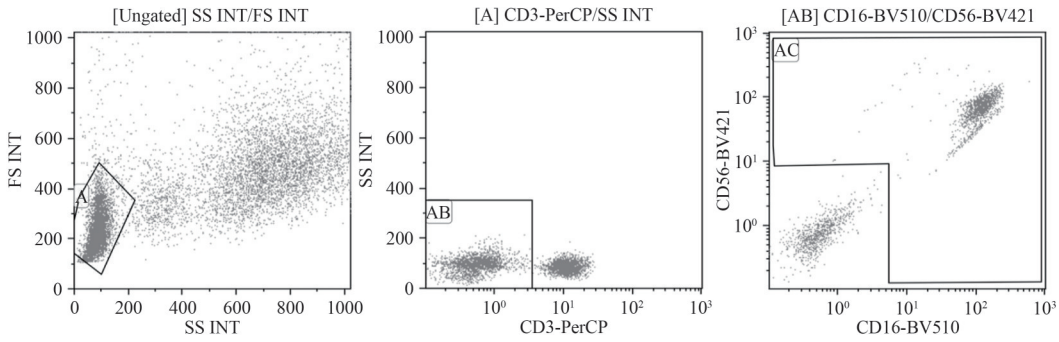
Tab. 1 Comparison of the general data between NSCLC patients and healthy persons

一般资料	NSCLC 患者 (n=85)	正常人 (n=50)	t/χ^2	P
年龄/岁	58.22±8.32	57.36±3.02	0.861	0.391
性别	男	46(54.12)	0.192	0.661
	女	39(45.88)		
BMI/(kg·m ⁻²)	21.32±5.20	22.31±2.61	1.454	0.148
TNM 分期	I-II	46(54.12)	—	
	III-IV	39(45.88)	—	

1.2 试剂 抗人 CD3-PE、CD16-Brilliant Violet 510TM、CD56-Brilliant Violet 421TM、CD226-TITC、CD96PE、TIGIT-APC、FITC mouse IgG1、PE mouse IgG1 和 APC mouse IgG1 抗体均购自美国 Sigma 公司；抗人 CD155 抗体购自美国 Invitrogen 公司。

1.3 外周血样本制备 在含有特定标记物的 EP 管中加入 100 μL 血样，加入抗人 CD3-PE、CD16-Brilliant Violet 510TM、CD56-Brilliant Violet 421TM、CD226-TITC、CD96-PE 和 TIGIT-APC 抗体。抗人 CD3、CD16 和 CD56 用于鉴定 NK 细胞 (CD3⁻、CD16⁺ 和/或 CD56⁺)。室温避光孵育 20 min 后，加入 2 mL 红细胞裂解/固定液去除红细胞，室温避光孵育 15 min，PBS 洗涤 2 次。

1.4 流式细胞术 根据细胞的前向散射光 (forward scattered light, FSC) 和侧向散射光 (side scattered light, SSC) 特征，选择位于左下象限 (PBMCs) 的细胞亚群 (A) (图 1)。通过细胞染色，从通道 A 中选择



注: (A) PBMCs 的细胞亚群; (B) CD3⁺ 细胞亚群; (C) CD16⁺、CD56⁺ 细胞亚群。
 Note: (A) Cell subsets of PBMCs; (B) CD3⁺ cell subsets; (C) CD16⁺ and CD56⁺ cell subsets.

图 1 不同细胞亚群的选择

Fig. 1 Selection of different cell subsets

NK 细胞亚群(CD3⁻、CD16⁺和/或 CD56⁺), 定义为通道 AC, 分析 CD226、CD96 和 TIGIT 的表达。使用匹配的单克隆抗体 (FITC mouse IgG1、PE mouse IgG1 和 APC mouse IgG1 抗体) 排除非特异性荧光。流式细胞仪购自美国 Beckman 公司, 分析软件为 Kaluza 流式细胞仪分析软件。

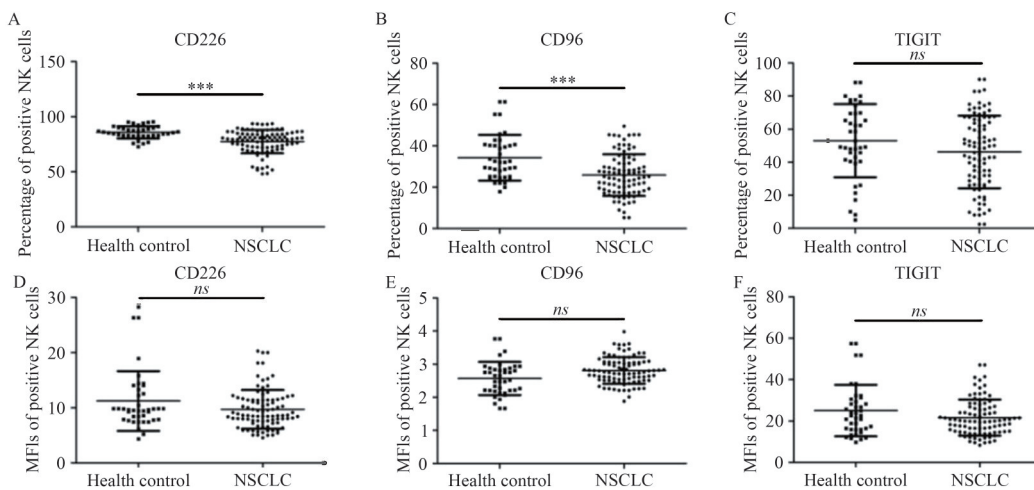
1.5 免疫组化 将 5 μm 厚度的石蜡切片置于 60 °C 恒温箱烘烤 120 min; 二甲苯和乙醇脱蜡、水化处理, 3% H₂O₂ 室温孵育 10 min, 消除内源性过氧化物活性; 抗原修复、血清封闭; 加入一抗、二抗后进行显色、封片观察。根据 CD155 阳性细胞数进行评分: 0 分(0%)、1 分(1%)、3 分(3%)……100 分(100%); 根据染色强度进行评分: 0 分(无染色)、1 分(弱染色)、2 分(中度染色)、3 分(强染色)。以两项评分的

乘积计算总分^[10]。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料组间比较采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 相关性检验采用 Pearson 分析, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血 NK 细胞中 CD226、CD96 和 TIGIT 的表达 NSCLC 患者外周血 CD226⁺、CD96⁺ NK 细胞比例均明显低于正常人 (*P*<0.05), 但两组 TIGIT⁺ NK 细胞比例无明显差异 (*P*>0.05)。两组 CD226、CD96 和 TIGIT 的平均荧光强度 (median fluorescence intensity, MFI) 比较, 差异均无统计学意义 (*P*>0.05) (图 2、表 2)。CD226⁺ 与 CD96⁺ NK 细胞比例呈正相关



注: (A-C) NSCLC 患者和正常人外周血中 CD226⁺、CD96⁺、TIGIT⁺ NK 细胞比例; (D-F) CD226⁺、CD96⁺、TIGIT⁺ NK 细胞的 MFI 比较。****P*<0.001, ^{ns}*P*>0.05。

Note: (A-C) The percentages of CD226⁺, CD96⁺, TIGIT⁺ NK cells in peripheral blood of NSCLC patients and health controls; (D-F) Comparison of the MFI of CD226⁺, CD96⁺, TIGIT⁺ NK cells. ****P*<0.001, ^{ns}*P*>0.05.

图 2 NK 细胞中 CD226、CD96 和 TIGIT 的表达

Fig. 2 Expressions of CD226, CD96 and TIGIT in NK cells

表2 NSCLC患者和正常人外周血NK细胞中CD226、CD96和TIGIT的表达

Tab. 2 Expressions of CD226, CD96 and TIGIT in NK cells of peripheral blood of NSCLC patients and health controls

指标	正常人 (n=50)	NSCLC患者 (n=85)	t	P	
CD226	比例/%	84.23±4.01	75.32±12.02	6.267	<0.001
	MFI	11.20±3.21	9.93±4.85	1.828	0.069
CD96	比例/%	34.26±10.23	25.31±5.36	5.740	<0.001
	MFI	2.68±0.42	2.85±0.63	1.878	0.063
TIGIT	比例/%	52.31±18.36	47.36±20.08	1.461	0.147
	MFI	24.62±13.62	22.30±8.21	1.093	0.278

($r=0.486$, $P<0.001$)(图3),提示随着CD226⁺、CD96⁺ NK细胞比例的下降,NSCLC患者NK细胞功能也明显降低。

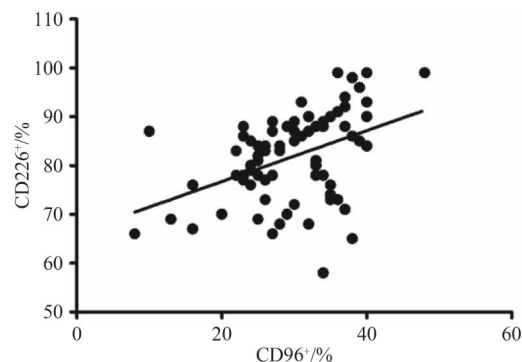


图3 Pearson结果分析图

Fig. 3 Pearson analysis results

2.2 CD226⁺、CD96⁺ NK细胞与NSCLC患者临床病理特征的关系 NSCLC高/中分化患者CD226⁺ NK细胞比例明显高于低分化患者($P<0.05$);无淋巴结转移患者CD96⁺ NK细胞比例明显高于有淋巴结转移患者($P<0.05$)(表3、图4)。

表3 CD226⁺、CD96⁺ NK细胞与NSCLC患者临床病理特征的关系

Tab. 3 The relationship between CD226⁺, CD96⁺ NK cells and clinicopathological features of NSCLC patients

指标	例数	CD226 ⁺ /%	P	CD96 ⁺ /%	P	
组织学类型	腺癌	49	78.12±10.20	0.486	25.36±6.39	0.993
	鳞癌	36	76.35±12.39		25.38±12.33	
肿瘤大小/cm	<5	40	79.36±12.36	0.331	23.68±8.00	0.158
	≥5	45	77.06±9.33		26.41±9.21	
分化程度	高/中分化	53	80.86±8.26	0.003	24.10±6.98	0.221
	低分化	32	74.02±11.00		26.81±11.11	
肿瘤分期	I-II	46	78.23±18.36	0.187	26.30±6.58	0.495
	III-IV	39	73.36±15.34		25.14±7.63	
淋巴结转移	否	57	77.50±11.25	0.901	27.58±6.95	0.009
	是	28	77.16±12.09		23.50±6.37	

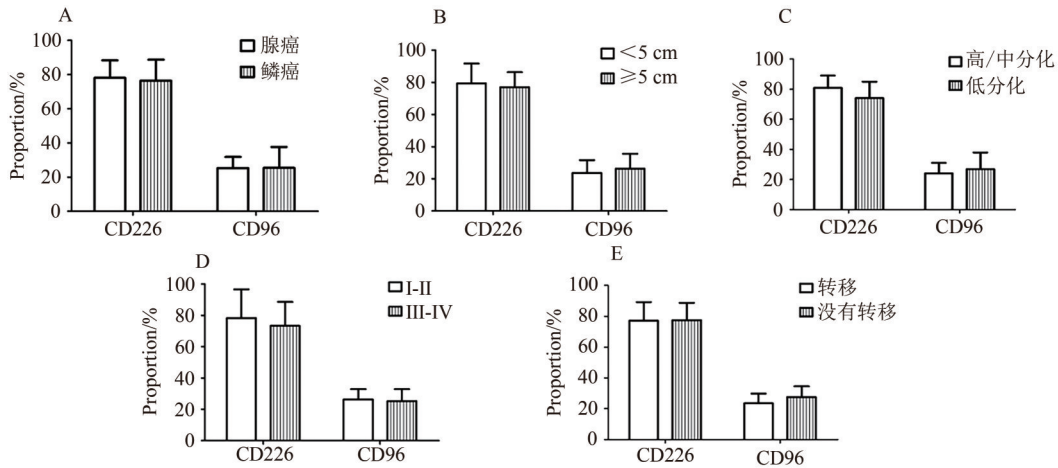
2.3 CD226和CD96的共同配体CD155在NSCLC组织中的表达 NSCLC组织和癌旁组织中CD155阳性细胞数分别为92.65%(40%~95%)和39.50%(0%~90%),染色强度评分分别为2~3分和1~3分;NSCLC组织中CD155免疫组化染色总分明显高于癌旁组织($P<0.05$)(图5、图6);几乎所有NSCLC组织中CD155均呈高表达,而CD155的表达与NSCLC患者临床病理特征无明显相关性(表4),提示CD226⁺和/或CD96⁺ NK细胞可能有助于NSCLC的治疗。

3 讨论

肺癌是世界范围内发病率及死亡率极高的恶

性肿瘤之一,全世界每年新发病例约180万例,占有恶性肿瘤新发病例的13%,每年因肺癌死亡的患者接近160万,占有恶性肿瘤死亡人数的19.4%^[11]。据报道,2010年我国肺癌发病率约占所有恶性肿瘤的19.59%,死亡率约占24.89%^[12]。因此,寻找新的肺癌分子标志物和潜在治疗靶点至关重要。本研究采用流式细胞术检测NSCLC患者NK细胞活化受体CD226和CD96、抑制性受体TIGIT的表达,结果显示,NSCLC患者NK细胞中CD226、CD96表达水平明显下降,且与疾病进展有关。CD226和CD96可能通过介导NK细胞功能紊乱,导致NSCLC的进展和肿瘤免疫逃逸。

CD226是研究最为广泛的活化受体,最早被描

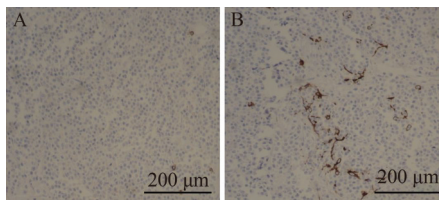


注：(A)组织学类型；(B)肿瘤大小；(C)分化程度；(D)肿瘤分期；(E)淋巴结转移。

Note: (A) Histological type; (B) Tumor size; (C) Degree of differentiation; (D) Tumor stage; (E) Lymph node metastasis.

图4 CD226⁺、CD96⁺ NK 细胞与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

Fig. 4 The relationship between CD226⁺, CD96⁺ NK cells and clinicopathological features of NSCLC patients



注：(A) CD155 在癌旁组织中的表达；(B) CD155 在 NSCLC 组织中的表达，主要表达于胞膜和胞浆(×100)。

Note: (A) Expression of CD155 in para-cancer tissues; (B) Expression of CD155 in NSCLC tissues, mainly in cell membrane and cytoplasm (×100).

图5 CD155 在 NSCLC 组织和癌旁组织中的表达

Fig. 5 Expression of CD155 in NSCLC and para-cancer tissues

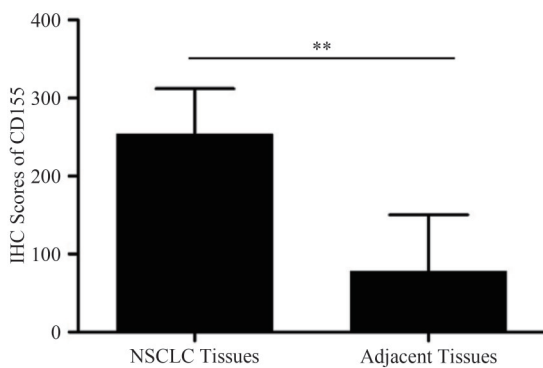


图6 NSCLC 组织和癌旁组织的免疫组化染色评分 (** $P < 0.01$)

Fig. 6 Immunohistochemical staining scores of NSCLC and para-cancer tissues (** $P < 0.01$)

述为促进 NK 细胞杀伤靶细胞的黏附蛋白。CD226 可通过上调 γ 干扰素的表达增强 NK 细胞的毒性^[13]。CD226 介导的 NK 细胞功能依赖于淋巴细胞

表4 CD155 与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

Tab.4 The relationship between CD155 and clinicopathological features of NSCLC patients

指标	例数	免疫组化得分	P	
组织学类型	腺癌	49	250.32±80.32	0.848
	鳞癌	36	247.39±60.00	
肿瘤大小/cm	<5	40	248.36±60.32	0.799
	≥5	45	251.36±48.39	
分化程度	高/中分化	53	243.36±70.52	0.224
	低分化	32	259.37±34.28	
肿瘤分期	I - II	46	248.37±65.04	0.493
	III - IV	39	258.64±71.15	
淋巴结转移	否	57	253.32±52.14	0.750
	是	28	248.36±75.35	

功能相关抗原-1 的表达和 Ser329 的磷酸化^[14]。本研究首次发现 CD226 在 NSCLC 患者 NK 细胞中呈低表达,并且可能促进 NSCLC 的进展;NSCLC 高/中分化患者 CD226⁺ NK 细胞比例明显高于低分化患者。CD96 也是 NK 细胞表面受体,特别是在癌症中^[15-16]。有研究发现,CD96 不仅可增强 NK 细胞与靶细胞之间的黏附性,还可增加 NK 细胞的毒性,功能与 CD226 类似^[17]。然而,Chan 等^[18]发现,在 CD96 基因敲除的小鼠中,CD96 和 CD226 在结合配体方面存在相互竞争的关系,并且 CD96 可抑制 NK 细胞分泌 γ 干扰素。上述研究结果的差异可能与物种有关,小鼠和人类 CD96 的分子结构不同^[19]。本研究发现,NSCLC 患者 NK 细胞中 CD96 表达明显下调,并与淋巴结转移有关。CD96 可能是 NSCLC 患者 NK 细胞

表面的活化受体,未来还需进一步探讨 CD96 在 NK 细胞及 NSCLC 中的作用。

有研究显示,NK 细胞抑制性受体 TIGIT 可抑制 CD226 与 CD155 结合^[20],并降低 NK 细胞的毒性^[21]。在多种肿瘤中,NK 细胞抑制性受体 NKG2A、KIR3DL1 等的表达水平明显升高^[22-23]。本研究发现,NSCLC 患者和健康人的 TIGIT 表达无明显差异 ($P>0.05$)。Wang 等^[24]发现,TIGIT 可表达于 NK 细胞,但存在明显的个体差异,这或许可解释本研究结果。

近年来,基于 T 细胞或 NK 细胞而开发的免疫疗法受到肿瘤学家的广泛关注。上调 NK 细胞中 CD226、CD96 的表达可能有助于治疗 NSCLC,但这种方法依赖于 CD155 的表达。CD155 是 CD226 和 CD96 的共同配体,对于 CD226 和 CD96 介导的 NK 细胞免疫非常重要^[25]。本研究发现,NSCLC 组织中 CD155 表达水平明显高于癌旁组织。因此,基于 CD226 和 CD96 的 NK 细胞治疗值得进一步的体内、外研究。

综上所述,CD226 和 CD96 可能通过介导 NK 细胞功能紊乱,导致 NSCLC 的进展和肿瘤免疫逃逸,上调 NK 细胞中 CD226、CD96 的表达可能是治疗 CD155 阳性 NSCLC 患者的潜在方法。

参考文献

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.

[2] GUAN H J, SHENG Y N, GUO W J, et al. Cost-effectiveness of alectinib for patients with untreated ALK-positive non-small cell lung cancer in China [J]. *Adv Ther*, 2019, 36(5): 1114-1125. DOI: 10.1007/s12325-019-00908-7.

[3] HIRSCH F R, SCAGLIOTTI G V, MULSHINE J L, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.

[4] GONG C Y, YAO C, XU Z H, et al. Enhancement of NK cell-mediated Lysis of non-small lung cancer cells by nPKC activator, ingenol 3, 20 dibenzoate [J]. *Mol Immunol*, 2017, 83: 23-32. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.01.012.

[5] KIKUCHI S, NOGUCHI K, WAKAI K, et al. Propagermanium induces NK cell maturation and tends to prolong overall survival of patients with refractory cancer [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(9): 4687-4698. DOI: 10.21873/anticancer.13651.

[6] LIU S Z, DHAR P, WU J D. NK cell plasticity in cancer [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1492. DOI: 10.3390/jcm8091492.

[7] TAHARA-HANAOKA S, SHIBUYA K, ONODA Y, et al. Functional characterization of DNAM-1 (CD226) interaction with its ligands PVR (CD155) and nectin-2 (PRR-2/CD112) [J]. *Int Immunol*, 2004, 16(4): 533-538. DOI: 10.1093/intimm/

dxh059.

[8] MITTAL D, LEPLETIER A, MADORE J, et al. CD96 is an immune checkpoint that regulates CD8 + T-cell antitumor function [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 559-571. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0637.

[9] DOUGALL W C, KURTULUS S, SMYTH M J, et al. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy [J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 112-120. DOI: 10.1111/imr.12518.

[10] NISHIWADA S, SHO M, YASUDA S, et al. Clinical significance of CD155 expression in human pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4): 2287-2297.

[11] SCHMID-BINDERT G. Maintenance therapy in non-small-cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2012, 1(2): 105-110. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2011.10.02.

[12] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Annual report on status of cancer in China, 2010 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2014, 26(1): 48-58. DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.08.

[13] OTH T, HABETS T H P M, GERMERAAD W T V, et al. Pathogen recognition by NK cells amplifies the pro-inflammatory cytokine production of monocyte-derived DC via IFN- γ [J]. *BMC Immunology*, 2018, 19(1): 8-14. DOI: 10.1186/s12865-018-0247-y.

[14] WAGNER A K, KADRI N, SNÄLL J, et al. Expression of CD226 is associated to but not required for NK cell education [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15627. DOI: 10.1038/ncomms15627.

[15] SUN H Y, HUANG Q, HUANG M, et al. Human CD96 correlates to natural killer cell exhaustion and predicts the prognosis of human hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 168-183. DOI: 10.1002/hep.30347.

[16] BROOKS J, FLEISCHMANN-MUNDT B, WOLLER N, et al. Perioperative, spatiotemporally coordinated activation of T and NK cells prevents recurrence of pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2): 475-488. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2415.

[17] FUCHS A, CELLA M, GIURISATO E, et al. Cutting edge: CD96 (tactile) promotes NK cell-target cell adhesion by interacting with the poliovirus receptor (CD155) [J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 3994-3998. DOI: 10.4049/jimmunol.172.7.3994.

[18] 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. DOI: 10.1038/ni.2850.

[19] BLAKE S J, DOUGALL W C, MILES J J, et al. Molecular pathways: targeting CD96 and TIGIT for cancer immunotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5183-5188. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0933.

[20] LOZANO E, DOMINGUEZ-VILLAR M, KUCHROO V, et al. The TIGIT/CD226 axis regulates human T cell function [J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 3869-3875. DOI: 10.4049/jimmunol.1103627.

[21] HE Y K, PENG H, SUN R, et al. Contribution of inhibitory receptor TIGIT to NK cell education [J]. *J Autoimmun*, 2017, 81: 1-12. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.04.001.

[22] MECKAWY G R, MOHAMED A M, ZAKI W K, et al. Natural killer NKG2A and NKG2D in patients with colorectal cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(2): 218-225. DOI: 10.21037/jgo.2018.12.13.

- [23] PENG Y P, ZHU Y, ZHANG J J, et al. Comprehensive analysis of the percentage of surface receptors and cytotoxic granules positive natural killer cells in patients with pancreatic cancer, gastric cancer, and colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2013, 11(1): 262–268. DOI: 10.1186/1479-5876-11-262.
- [24] WANG F, HOU H Y, WU S J, et al. TIGIT expression levels on human NK cells correlate with functional heterogeneity among healthy individuals [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(10): 2886–2897. DOI: 10.1002/eji.201545480.
- [25] AGUILERA A R, LUTZKY V P, MITTAL D, et al. CD96 targeted antibodies need not block CD96–CD155 interactions to pro-

mote NK cell anti-metastatic activity [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(5): e1424677. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1424677.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 王立, 安阳, 姜敏捷, 等. CD226、CD96在非小细胞肺癌患者NK细胞中的表达及意义[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(2): 220–226. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.15.

Cite this article as: WANG Li, AN Yang, JIANG Minjie, et al. Expression and significance of CD226 and CD96 in NK cells of patients with non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 220–226. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.15.