

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.01.007

· 临床研究 ·

HHLA2 在肝细胞癌组织中的表达及其临床意义

李源¹, 冯琨², 黄浩¹, 朱玉兰¹, 郑盼盼¹, 肖文璐¹, 陈陆俊¹, 蒋敬庭¹, 卢斌峰^{1,3} (1. 苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003; 2. 常州市第一人民医院 肿瘤科, 江苏 常州 213003; 3. 美国匹兹堡大学 免疫学系, 美国 匹兹堡, PA 15213)

[摘要] **目的:** 探讨人内源性逆转录病毒-H长末端重复关联蛋白2(human endogenous retrovirus subfamily H long terminal repeat associating protein 2, HHLA2)在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中的表达及其与HCC患者临床病理特征和预后的关系。**方法:** 基于TCGA数据库分析人HCC组织中HHLA2 mRNA表达与B7家族基因的相关性, 用组织芯片技术、免疫组织化学染色法分别检测90例HCC组织及其癌旁组织中HHLA2的表达。用Wilcoxon秩和检验比较HCC组织及癌旁组织中HHLA2表达水平的差异, 用 χ^2 检验分析HCC组织中HHLA2表达水平与患者临床病理特征的关系, 用Kaplan-Meier法分析HHLA2表达水平与患者总生存期(OS)的关系, 拟合Cox模型评价不同指标的预后价值。**结果:** HCC组织中HHLA2 mRNA表达水平与B7家族CD274、C10orf54、PDCD1LG2、ICOSLG和CD276相关; HCC组织中HHLA2的表达水平与肿瘤大小显著相关($\chi^2=4.531, P<0.05$); HHLA2低表达的HCC患者OS较HHLA2高表达患者显著延长($HR=1.878, 95\%CI: 1.066\sim3.309, P<0.05$); 多因素风险比例模型显示, 肿瘤大小($HR=2.493, 95\%CI: 1.310\sim4.742, P<0.01$)可作为HCC患者预后评估的独立危险因素。**结论:** HHLA2表达与HCC患者预后显著相关, 是HCC免疫治疗的潜在新靶点。

[关键词] 人内源性逆转录病毒-H长末端重复关联蛋白2; 肝细胞癌; 预后; 免疫组织化学

[中图分类号] R735.7; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)01-0043-05

Expression of HHLA2 in hepatocellular carcinoma tissues and its clinical significance

LI Yuan¹, FENG Jun², HUANG Hao¹, ZHU Yulan¹, ZHENG Panpan¹, XIAO Wenlu¹, CHEN Lujun¹, JIANG Jingting¹, LU Binfeng^{1,3} (1. Department of Tumor Biological Treatment & Jiangsu Engineering Research Center for Tumor Immunotherapy & Institute of Cell Therapy, Soochow University, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 2. Department of Oncology, Changzhou First People's Hospital, Changzhou 213003, Jiangsu, China; 3. Department of Immunology, University of Pittsburgh, PA 15213, Pittsburgh, USA)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of human endogenous retrovirus subfamily H long terminal repeat associating protein 2 (HHLA2) in hepatocellular carcinoma (HCC) tissues and its correlation with the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with HCC. **Methods:** Based on TCGA database, the correlation between HHLA2 mRNA expression and B7 family genes in human HCC tissues was analyzed. HHLA2 expression in 90 pairs of HCC tissues and their adjacent tissues was detected by tissue microarray and immunohistochemical staining. Wilcoxon rank sum test was used to compare the difference of HHLA2 expression between HCC tissues and its adjacent tissues. The chi-square test was used to analyze the relationship between HHLA2 expression in human HCC tissues and clinicopathological features of the patients. Kaplan-Meier survival analysis was performed to analyze the correlation between HHLA2 expression and patients' overall survival (OS), and the Cox model was used to evaluate the prognostic value of different indices. **Results:** The expression level of HHLA2 mRNA in HCC tissues was correlated with B7 family

[基金项目] 国家重点研发项目资助(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001); 国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, No. 81972869); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key Research and Development Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No. 81972869), and the Key Research and Development Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (No. BE2018645)

[作者简介] 李源(1995-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: liyuansuda@163.com

[通信作者] 卢斌峰(LU Binfeng, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: Binfeng@pitt.edu

CD274, C10orf54, PDCL1LG2, ICOSLG and CD276. The expression level of HHLA2 in HCC tissues was significantly correlated with tumor size ($\chi^2=4.531$, $P<0.05$). The OS of HCC patients with high HHLA2 expression was significantly shorter than that of the patients with lower HHLA2 expression ($HR=1.878$, 95%CI: 1.066-3.309, $P<0.05$). The COX model showed that tumor size ($HR=2.493$, 95%CI: 1.310-4.742, $P<0.01$) could be used as an independent risk factor for the prognostic prediction of the patients. **Conclusion:** HHLA2 is significantly correlated with the prognosis of HCC patients, and can be used as a potential target for HCC immunotherapy.

[Key words] human retrovirus H long terminal repeat associated protein 2 (HHLA2); hepatocellular carcinoma (HCC); prognosis; immunohistochemistry

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(1): 43-47. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2021.01.007]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[1]。HCC主要治疗手段包括外科手术切除、放化疗及靶向治疗,但对于已发生肝外转移HCC患者的治疗效果有限,其病死率仍然很高^[2]。虽然早期检测技术等手段不断进步,但HCC起病隐匿、早期症状不明显,大多数患者初诊时已属晚期,治疗效果较差^[3]。因此,寻求HCC有效诊断和治疗的生物标志物和靶点尤为重要。人类内源性逆转录病毒-H长末端重复相关蛋白2(human endogenous retrovirus subfamily H long terminal repeat associating protein 2, HHLA2)也称为B7-H7,是近年来发现的B7家族新成员。HHLA2作为I型穿膜分子,具有3个Ig细胞外结构域,组成性表达于外周血单核细胞。HHLA2与不同免疫细胞的受体结合提供T细胞活化的共抑制信号^[4],抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的增殖和细胞因子的产生^[5]。最近的研究^[6-8]表明,HHLA2在多种恶性肿瘤组织中高表达,并且与肺癌、胆管癌、胰腺癌和骨肉瘤等恶性肿瘤的不良预后密切相关。然而,HCC组织中HHLA2表达及其与患者临床病例特征的相关性研究报道鲜有报道。因此,本研究通过免疫组织化学染色法检测HCC患者癌组织中HHLA2的表达水平,探讨其表达水平与临床病例特征及预后的关系,旨在为HCC的免疫治疗提供新的靶点。

1 资料与方法

1.1 HCC组织中HHLA2 mRNA表达与B7家族基因相关数据的来源

从<https://xenabrowser.net/hub/>中下载TCGA数据库中HCC组织中HHLA2 mRNA表达矩阵,提取出B7家族基因的表达量数据,分析HHLA2 mRNA表达与B7家族基因表达的关系。

1.2 研究对象的一般资料

HCC组织芯片购自上海芯超生物科技有限公司(产品目录号:HLivH180Su07-M-040),该芯片共含有90例HCC及其相对应的癌旁组织,所有患者术前均未接受放、化疗或其他抗肿瘤辅助治疗,经病理诊断为HCC,收集患者的性别、年龄、肿瘤大小、病理分

级、T分期、远处转移和AJCC第7版TNM分期等临床病理资料。患者年龄27~84岁,手术时间为2006年2月至2007年5月,随访时间截止至2012年2月,去除失访和组织芯点不完整的病例,共有88例患者纳入研究。

1.3 免疫组织化学染色法检测HCC组织中HHLA2的表达水平

采用EnVision™免疫组织化学染色法检测HCC组织中HHLA2的表达及分布。石蜡组织芯片90℃烘片4 h后,依次进行二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化后于磷酸盐缓冲液(PBS)中浸洗3次,每次5 min。用乙二胺四乙酸(EDTA)抗原修复液进行抗原修复,室温下过氧化氢溶液封闭30 min,3%牛血清蛋白(BSA)37℃封闭30 min,PBS洗涤后,加入1:600稀释的一抗HHLA2兔抗人多克隆抗体(abcam公司),4℃冰箱过夜。次日,PBS冲洗后甩净表面液体,加入辣根过氧化物酶标记的鼠/兔通用型二抗(丹麦DAKO公司),37℃孵育30 min,PBS冲洗后用DAB显色剂显色,冲洗后苏木精复染,冷水缸返蓝10 min,梯度乙醇脱水、干燥后中性树脂封片。

染色结果判断:组织芯片染色结果由苏州大学附属第三医院资深病理医师在双盲条件下采用组织化学评分法(*H-score*)评分法,选择组织结构清晰、染色均匀的HCC组织芯点进行染色评估。以细胞质和细胞膜上出现棕黄色颗粒状物为HHLA2阳性染色。 $H-score=(弱着色的肿瘤细胞百分比\times 1)+(中度着色的肿瘤细胞百分比\times 2)+(强着色的肿瘤细胞百分比\times 3)$ ^[9]。

1.4 统计学处理

实验数据用SAS9.4及R语言3.6.1软件进行统计学分析。利用R语言3.6.1软件进行相关性分析,pheatmap包可视化相关性分析结果。用Wilcoxon秩和检验比较配对资料间差异,Pearson方差检验比较样本率差异。生存分析采用Kaplan-Meier法,并拟合Cox回归分析模型,用风险比(hazard ratio, *HR*)及95%置信区间(95%CI)估计HHLA2表达水平与HCC患者死亡风险的关联强度。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TCGA 数据库中 HCC 组织中 HHLA2 mRNA 表达与 B7 家族基因相关

分析 <https://xenabrowser.net/hub/> 中 TCGA 数据发现, HCC 组织中 HHLA2 mRNA 表达水平与 B7 家族 CD274、C10orf54、PDCD1LG2、ICOSLG 和 CD276 相关(图 1)。结果提示, HHLA2 与 CD274、C10orf54、PDCD1LG2、ICOSLG 及 CD276 可能具有类似的生物学作用。

2.2 HHLA2 在 HCC 组织及癌旁组织中的表达

HHLA2 免疫组化阳性染色主要位于肿瘤细胞的细胞质和细胞膜上(图 2)。HCC 组织中 HHLA2 的 *H*-score 中位数为 128, 范围为 15~300, 四分位数(45, 178); 癌旁组织中 HHLA2 的 *H*-score 中位数为 150, 范围为 10~295, 四分位数(75, 240)。Wilcoxon

符号秩和检验表明 HCC 组织和癌旁组织中 *H*-score 值差异无统计学意义。

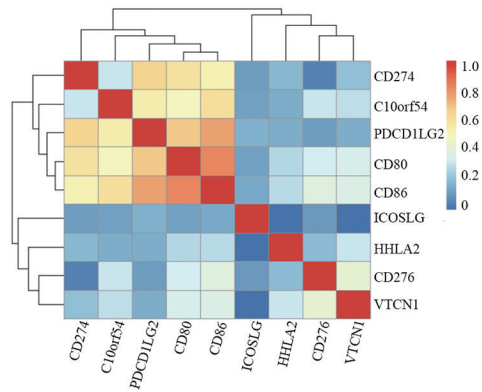


图 1 基于 TCGA 数据库的 HCC 组织中 HHLA2 与相关基因 mRNA 的相关性研究结果

Fig.1 Correlation study between HHLA2 and related gene mRNA in HCC tissues based on TCGA database

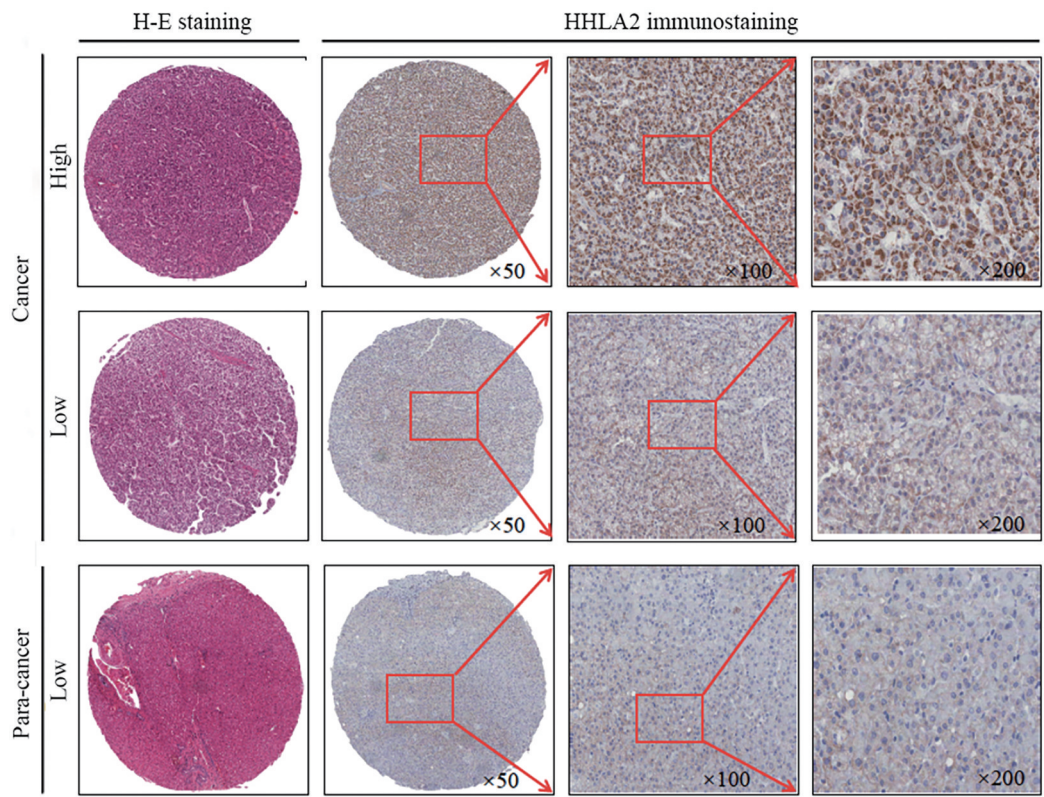


图 2 免疫组化检测 HHLA2 在 HCC 组织及癌旁组织中的表达

Fig.2 Expression of HHLA2 in HCC tissues and para-cancerous tissues was detected by immunohistochemistry

2.3 HHLA2 表达与患者临床病理参数之间的相关性

以 *H*-score=145 为截点值, 定义 *H*-score>145 为高表达, *H*-score≤145 为低表达。分析芯片中 88 例 HCC 患者的病理资料结果发现, HHLA2 的表达水平与肿瘤大小呈正相关($\chi^2=4.531, P<0.05$); HHLA2 表达水平与患者其他临床病理特征无显著相关性(表 1)。

2.4 HHLA2 表达水平在 HCC 患者预后评估中的作用

结合免疫组化结果, Kaplan-Merier 生存分析结果显示, HHLA2 高表达的 HCC 患者总生存期(OS)低于 HHLA2 低表达患者($HR=1.878, 95\%CI: 1.066\sim 3.309, P<0.05$; 图 3)。单因素 Cox 模型分析显示, HCC 患者的肿瘤大小($HR=2.687, 95\%CI: 1.456\sim 4.958, P<0.01$)、T 分期($HR=1.893, 95\%CI: 1.071\sim$

3.345, $P < 0.05$)和病理分期($HR=1.893$, 95%CI: 1.071~3.345, $P < 0.05$)均与OS率显著相关;多因素Cox模型分析结果亦显示,患者肿瘤大小($HR=2.493$, 95%CI: 1.310~4.742, $P < 0.01$)可作为预后评估的独立危险因素(表2)。

表1 HHLA2表达与HCC患者临床病理特征的关系

Tab.1 The relationship between HHLA2 expression and clinicopathological features of HCC patients

Clinical characteristic	N	Expression level of HHLA2		χ^2	P
		Low	High		
Gender				0.135	0.712
Male	57	46	11		
Female	31	26	5		
Age (t/a)				0.358	0.549
≤ 55	57	35	22		
> 55	31	17	14		
Pathology classification				2.822	0.093
I ~ II	57	34	23		
II ~ III ~ III	31	24	7		
Tumor size (d/cm)				4.531	0.033
≤ 4	57	30	27		
> 4	31	9	22		
T stage				0.138	0.709
T1	57	39	18		
T2	31	20	11		
TNM stage				0.138	0.709
I	57	39	18		
II	31	20	11		

3 讨论

肝癌具有高发病率和高病死率,是第五大常见的恶性肿瘤,被认为是肿瘤相关死亡的第二大病因^[10-11]。病毒性肝炎感染、肝硬化、吸烟或过量饮酒等促成了HCC的发病。尽管早期筛查和检测方法不断改进,但肝癌仍表现出快速的临床病程和较高的

病死率。即使在根治性切除治疗之后,复发率仍高达70%,肿瘤的侵袭转移仍是导致肝癌患者死亡的主要原因,这表明在临床上迫切需要寻求肝癌的敏感诊断和预后的标志物。B7家族在调节T细胞反应中至关重要,针对PD-1、PD-L1和CTLA-4的抗体已成功应于临床^[12]。研究^[13-14]表明,HHLA2在肿瘤组织中的表达水平更高,并且与患者不良预后显著相关。HHLA2的表达与抑制性肿瘤微环境有关^[6],在存在T细胞受体信号转导的情况下,HHLA2抑制CD4⁺T和CD8⁺T细胞的增殖。此外,HHLA2还可显著降低T细胞产生的细胞因子。与PD-L1比较,HHLA2在恶性肿瘤中的表达更常见并且具有更重要的预后价值,HHLA2在PD-L1阴性的乳腺癌和胆管癌中过表达^[6,13],并且与浸润的CTL以及更高比例的Treg相关,这表明HHLA2可能成为比PD-L1更理想的免疫治疗靶标^[6]。此外,PD-L1的表达与HCC患者的预后显著相关^[15],因此猜想作为同一家族的HHLA2表达可能与HCC有关。

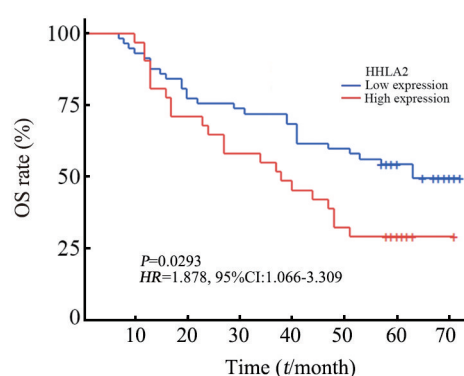


图3 利用组织芯片随访数据分析HHLA2表达对HCC患者OS率的影响

Fig.3 Influence of HHLA2 expression on OS rate of HCC patients was analyzed by the follow-up data of tissue microarray

表2 HCC患者OS影响因素Cox回归分析

Tab.2 Cox regression analysis of factors influencing OS of HCC patients

Clinical parameter	Univariate analysis		Multifactor analysis	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Expression of HHLA2: High vs Low	1.878 (1.066-3.309)	0.029	1.422 (0.788-2.566)	0.241
Gender: Male vs Female	0.581 (0.261-1.294)	0.184	0.531 (0.228-1.234)	0.141
Age (t/a): ≤ 55 vs > 55	0.993 (0.564-1.749)	0.981	0.905 (0.493-1.663)	0.749
Pathological classification: I - II vs II - III	0.954 (0.525-1.735)	0.878	0.938 (0.506-1.740)	0.840
Tumor size (d/cm): ≤ 4 vs > 4	2.687 (1.456-4.958)	0.001	2.493 (1.310-4.742)	0.005
T stage: T1 vs T2	1.893 (1.071-3.345)	0.028	1.703 (0.954-3.038)	0.071
TNM stage: I vs II	1.893 (1.071-3.345)	0.028	1.703 (0.954-3.038)	0.071

本研究通过组织芯片技术和免疫组织化学染色法检测人HCC组织及癌旁组织中HHLA2的表达,结

合临床数据分析发现,HHLA2表达与HCC患者预后显著相关,可作为HCC免疫治疗的潜在新靶点。有

研究^[16-17]发现, HHLA2 在 HCC 组中 mRNA 和蛋白的表达水平高于 HCC 癌旁组织, 并且 HHLA2 蛋白在 HCC 组织中的表达水平与患者的临床分期、肿瘤分化程度和肿瘤侵犯周边组织情况相关, 与本研究具有一定的一致性。但在本研究中 HCC 组织中 HHLA2 表达水平与癌旁组织比较差异无统计学意义, 可能是由于组织芯片中的癌旁组织存在一些炎症反应, 干扰 *H-score* 的读取, 后续仍需进一步的研究排除干扰。此外, 最近有研究^[7-8,18]发现, HHLA2 在结肠癌、肺癌和胰腺癌中是一个阴性指标, 胰腺癌中 HHLA2 表达上调与更好的预后相关^[19]。这些相反的功能突显了 HHLA2 及其受体的表达和分布可能决定肿瘤微环境中免疫反应, 从而进一步影响预后。这表明 HHLA2 表达在各种肿瘤中的预后价值和临床意义可能很复杂, 并受许多因素影响。因此, 需要更进一步地研究来阐明 HHLA2 在不同类型肿瘤中的具体作用机制。

参考文献

- [1] RAPISARDA V, LORETO C, MALAGUARNERA M, et al. HCC and the risk of occupational exposure[J/OL]. *World J Hepatol*, 2016, 8(13): 573-590[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858622/>. DOI:10.4254/wjh.v8.i13.573.
- [2] LLOVET J M, MONTAL R, VILLANUEVA A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1262-1277. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.01.028.
- [3] SI T F, CHEN Y J, MA D, et al. Transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for patients with HCC: a meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(7): 1286-1294. DOI:10.1111/jgh.13727.
- [4] 孙琦, 李晶晶, 刘斌. HHLA2/TMIGD2 在实体肿瘤中的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(12): 1405-1409. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.018.
- [5] CHENG H Y, BORCZUK A, JANAKIRAM M, et al. Wide expression and significance of alternative immune checkpoint molecules, B7x and HHLA2, in PD-L1-negative human lung cancers[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1954-1964[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899616/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2924.
- [6] JING C Y, FU Y P, YI Y, et al. HHLA2 in intrahepatic cholangiocarcinoma: an immune checkpoint with prognostic significance and wider expression compared with PD-L1[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 77[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6421676/>. DOI:10.1186/s40425-019-0554-8.
- [7] CHENG H Y, JANAKIRAM M, BORCZUK A, et al. HHLA2, a new immune checkpoint member of the B7 family, is widely expressed in human lung cancer and associated with EGFR mutational status[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 825-832[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5290088/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3071.
- [8] YAN H, QIU W, KOEHNE DE GONZALEZ A K, et al. HHLA2 is a novel immune checkpoint protein in pancreatic ductal adenocarcinoma and predicts post-surgical survival[J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 333-340. DOI:10.1016/j.canlet.2018.11.007.
- [9] KURODA K, YASHIRO M, SERA T, et al. The clinicopathological significance of thrombospondin-4 expression in the tumor microenvironment of gastric cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0224727[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839882/>. DOI:10.1371/journal.pone.0224727.
- [10] KAUR H, BHALLA S, RAGHAVA G P S. Classification of early and late stage liver HCC patients from their genomics and epigenomics profiles[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221476[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730898/>. DOI:10.1371/journal.pone.0221476.
- [11] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [12] JANAKIRAM M, CHINAI J M, FINEBERG S, et al. Expression, clinical significance, and receptor identification of the newest B7 family member HHLA2 protein[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2359-2366. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-14-1495.
- [13] JANAKIRAM M, SHAH U A, LIU W, et al. The third group of the B7-CD28 immune checkpoint family: HHLA2, TMIGD2, B7x, and B7-H3[J]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1): 26-39. DOI:10.1111/imr.12521.
- [14] OHAEGBULAM K C, ASSAL A, LAZAR-MOLNAR E, et al. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.10.009.
- [15] 熊瑶. B7 家族成员 HHLA2 在肝细胞癌组织中的表达及临床意义[D]. 广西: 广西医科大学, 2019.
- [16] BIRNBAUM D J, FINETTI P, LOPRESTI A, et al. Prognostic value of PDL1 expression in pancreatic cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(44): 71198-71210[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342072/>. DOI:10.18632/oncotarget.11685.
- [17] 李国, 张晓峰, 太云翔, 等. HERV-HLTR 相关蛋白 2 在肝癌中的表达及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2018, 47(7): 871-874. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.003.
- [18] ZHU Z, DONG W. Overexpression of HHLA2, a member of the B7 family, is associated with worse survival in human colorectal carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1563-1570[2020-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865557/>. DOI:10.2147/ott.s160493.
- [19] BOOR P P C, SIDERAS K, BIERMANN K, et al. HHLA2 is expressed in pancreatic and ampullary cancers and increased expression is associated with better post-surgical prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(8): 1211-1218. DOI:10.1038/s41416-020-0755-4.

[收稿日期] 2020-08-12

[修回日期] 2020-10-20

[本文编辑] 党瑞山