DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.04.001

· 述评 ·

MDSCs 与肿瘤免疫逃逸

刘秋燕,曹雪涛(第二军医大学免疫学研究所,医学免疫学国家重点实验室,上海 200433)

刘秋燕,博士,副教授,中国免疫学会和中国抗癌协会会员。1988 年毕业于河北医科大学预防医学系(本科),2001 年获免疫学硕士学位,2004 年获免疫学博士学位,2006 年完成浙江大学免疫学博士后研究。2007 年 1 月通过人才引进至第二军医大学免疫学研究所工作,任肿瘤免疫实验室负责人。主要从事肿瘤免疫逃逸及其相关机制的研究,以第一作者在国内外刊物发表论文 20 多篇,其中 SCI 期刊论文 10 篇,包括 *J Immunol* 2 篇、*J Mol Med* 1 篇、*Mol Immunol* 2 篇、*BBRC* 3 篇等。作为课题负责人承担了多项国家级研究课题,并参与多项国家级、省部级科研项目,参加编写教材 3 部。E-mail:lqy1969@yahoo.com.cn

曹雪涛,博士,教授,博士生导师,中国工程院院士。现任第二军医大学副校长和免疫学研究所所长,医学免疫学国家重点实验室主任,中国免疫学会理事长,国家重点基础研究发展计划(973)项目首席科学家,兼任《中国肿瘤生物治疗杂志》主编以及 *Journal of Immunology*, *Journal of Biological Chemistry*、*European Journal of Immunology*、*Gene Therapy*、*Cancer Immunology Immunotherapy*、*Cancer Science* 等 SCI 收录杂志编委。主要从事免疫识别与免疫调节的基础研究、肿瘤免疫学的临床应用研究。E-mail: caoxt@sh163.net

[摘 要] 髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一群异质性细胞,来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞(immature myeloid cells, IMCs),是树突状细胞(dendritic cells, DCs)、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体。在荷瘤小鼠的血液、脾脏和肿瘤组织及肿瘤患者的外周血和肿瘤组织存在大量 MDSCs 的扩增。MDSCs 可以通过多种途径抑制机体的获得性和天然抗肿瘤免疫,使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击,促进肿瘤发展。MDSCs 首先从骨髓募集到外周,并在外周被激活后才能发挥抗肿瘤免疫抑制功能,肿瘤来源的慢性炎症相关的一系列因子在介导 MDSCs 的募集和活化中起关键作用。当前靶向 MDSCs 的抗肿瘤治疗取得了一定的进展,但 MDSCs 从发现到现在仅仅经历了 10 年左右的时间,该领域中许多的未知尚需要大量的基础和临床研究来阐明。本文主要介绍 MDSCs 的特征及其亚群、MDSCs 的募集和活化、MDSCs 介导免疫逃逸的机制及当前靶向 MDSCs 的抗肿瘤治疗策略,以期为从事该领域的研究工作者提供参考。

[关键词] 髓源抑制性细胞;肿瘤微环境;慢性炎症;肿瘤逃逸
[中图分类号] R730.3; R392.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2009)04-0319-05

Myeloid-derived suppressor cells and tumor immune escape

LIU Qiu-yan, CAO Xue-tao (Institute of Immunology, National Key Laboratory of Medical Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[**Abstract**] Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are heterogeneous cells derived from myeloid progenitor cells and immature myeloid cells (IMCs) in bone marrow; they are the progenitors of dendritic cells (DCs), macrophages and granulocytes. MDSCs proliferate in the blood, spleen, and tumor tissues in tumor-bearing mice and in the peripheral blood and tumor tissues in patients with cancer. MDSCs prevent tumors from attacks by body immunosurveillance and promote tumors progression through inhibiting both innate and adaptive antitumor immunity by a variety of pathways; they are recruited to the peripheral tissues from bone marrow and exert their inhibitory effects on antitumor immunity after activation in peripheral tissues. Chronic inflammation-related cytokines produced by tumors play crucial roles in the recruitment and

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.30771984)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30771984)

activation of MDSCs. Progress has been made in antitumor therapies targeting MDSCs. But it has only been 10 years since the discovery of MDSCs, and many questions remain to be answered through experimental and clinical investigations. This review focuses on progress in MDSCs and its subsets, the recruitment and activation of MDSCs, the mechanisms of MDSCs-mediated immunosurveillance and antitumor treatment targeting MDSCs.

[**Key words**]　myeloid-derived suppressor cells (MDSCs); tumor microenvironment; chronic inflammation; tumor escape

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(4): 319-324]

肿瘤和宿主的博弈,就像一场旷日持久的战争,在这场战役中,肿瘤细胞并非孤身作战,而是编织了强大的关系网——肿瘤微环境,并使出浑身解数发展壮大自己:一方面通过自身突变、修饰等手段,隐藏或缺失宿主识别的靶点,逃避宿主免疫系统的监视;另一方面,通过释放一系列免疫抑制性或炎症性介质(肿瘤来源的因子;tumor-derived factors,TDFs),除了诱导幼稚的免疫细胞耐受,还可以诱导成熟的树突状细胞(dendritic cells, DCs)分化为具有免疫抑制功能的调节性 DCs(regulatory dendritic cells, DCreg)[1-2],诱导巨噬细胞成为具有免疫抑制作用的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)[3]。肿瘤训导的 DCreg 及 TAM 通常在肿瘤原位诱导产生,并主要在肿瘤原位发挥免疫抑制功能。值得引起重视的是,在荷瘤小鼠脾脏、血液及肿瘤组织或者肿瘤患者外周血及肿瘤组织中广泛存在着一群髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),该群细胞来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞,是 DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体。这些前体细胞被 TDFs 由骨髓募集到外周,并进一步诱导活化,活化后的 MDSCs 通过各种机制抑制机体抗肿瘤免疫,使肿瘤逃避机体的免疫监视和攻击,促进肿瘤发展[4]。

1　MDSCs 及其亚群

MDSCs 来源于骨髓祖细胞和未成熟髓细胞(immature myeloid cells, IMCs)。正常情况下,该群细胞可以分化为 DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞。但在某些病理情况下,如肿瘤、炎症、外伤及自身免疫疾病,均可以检测到 MDSCs 体内的扩增;尤其在荷瘤小鼠的脾脏、血液及肿瘤组织和肿瘤患者的外周血及肿瘤组织中 MDSCs 数量和比例均有大幅度的增加,贯穿肿瘤发生的整个过程,且与肿瘤的大小和恶性程度有一定的相关性。

在小鼠体内,MDSCs 表达髓系分化抗原 GR1 和 CD11b(即 $GR1^+CD11b^+$ 细胞)。$GR1^+CD11b^+$ 细胞在正常小鼠骨髓中占20% ~30%、脾脏中占2% ~4%,而淋巴结中缺失。在荷瘤小鼠的脾脏内,有20% ~40% 甚至更大比例的细胞为 DMSCs;肿瘤组织也有 10% ~60% 甚至更大比例的肿瘤浸润淋巴细胞为 DMSCs,其数量和比例依据肿瘤的大小和进程及肿瘤组织类型的不同而有所差别;但肿瘤淋巴结内 DMSCs 是否增加报道不一,笔者研究发现 DMSCs 的扩增与肿瘤的淋巴结转移相关。

最新研究[5-6]发现,小鼠体内的 MDSCs 根据 LY6G 和 LY6C(GR1 的两个不同抗原表位)表达水平的差异,分为两个不同的 MDSCs 亚群:粒细胞样 MDSCs,具有 $CD11b^+LY6G^+LY6C^{low}$ 的表型;单核细胞样 DMSCs,具有 $CD11b^+LY6G^-LY6C^{hi}$ 的表型。进一步研究[7]表明,这两类 MDSCs 亚群的功能亦不相同,在不同的肿瘤动物模型中,两类 DMSCs 均会扩增,但大多数模型中,粒细胞样 MDSCs 的扩增明显高于单核细胞样 DMSCs,而且,两者抑制 T 细胞的机制也不相同。另外,体外诱导分化实验[7]发现,只有单核细胞样 DMSCs 可分化为成熟的 DCs 和巨噬细胞,而粒细胞样 MDSCs 不能进一步分化。目前尚有其他一些表面分子用于 MDSCs 亚群的鉴定,包括 CD80(B7. 1)、CD115(M-CSFR 或 CSF1R)、CD124(IL-4Rα)等。

小鼠体内 $GR1^+CD11b^+$ DMSCs 在人体内的对应体为 $CD14^-CD11b^+$ 细胞;或者表达髓系共同标志 CD33,但不表达 MHC-Ⅱ类分子 HLA-DR 及成熟的髓系或淋巴系标记的细胞[4]。此外 Schmielau 等[8]报道,在肿瘤患者外周血中还鉴定了第 3 群 $CD15^+$ 的 DMSCs。在正常人体,IMCs 占外周血单个核细胞的 0.5% 左右;在肿瘤患者外周血中 DMSCs 有 10 倍以上的增加。

肿瘤患者体内的 DMSCs 表型标志比较多元化:一方面从不同组织来源的肿瘤中发现了不同表型特征的 MDSCs;另一方面,同一组织来源的肿瘤患者,不同部位如外周血和肿瘤组织中存在的 MDSCs 亦不相同。鉴定 MDSCs 的主要标准依然是来源于骨髓细胞并对 T 细胞的抑制作用。相信随着研究的深入和更多的 MDSCs 新型亚群被发现,其表型特征会越来越清晰。

2　MDSCs 的扩增、募集和活化

慢性炎症促进肿瘤的发生、发展已得到广泛论证[10-13],如间质瘤、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫

癌、食管癌、黑素瘤和头颈部癌都与长期的慢性炎症相关。长期应用非类固醇类抗炎药物，如阿斯匹林，能够显著降低大肠癌、肺癌、胃癌、食管癌和乳腺癌的发生率；阻断炎症介质或炎症信号转导能够减少肿瘤的发生和发展；相反，提高炎症介质的水平或过继回输炎症细胞能够显著促进肿瘤的进展。

慢性炎症促进肿瘤发生、发展的免疫机制，主要通过干扰骨髓细胞的分化发育和造血功能，一方面导致抗原提呈细胞 DCs 的缺失；另一方面，慢性炎症相关的因子（如 PGE、SCF、M-CSF、IL-6、GM-CSF 和 VEGF 等）通过扩增并募集大量的骨髓祖细胞和 IMCs 进入外周（如血液、脾脏和肿瘤组织等），被募集到外周的这群细胞被肿瘤细胞、激活的 T 细胞及肿瘤基质细胞分泌的因子（如 IFN-γ、IL-4、IL-13 和 TGF-β 等）进一步活化，表达高水平的精氨酸酶（arginase Ⅰ，AGR1）、iNOS、ROS 等，即为 MDSCs，该群细胞显著抑制抗肿瘤免疫应答，导致肿瘤发生。

2.1 MDSCs 的扩增和募集

研究[14-17]表明，诱导 DMSCs 扩增和募集的因子主要包括 COX2（PTGS2）、PGE、SCF、M-CSF、IL-6、GM-CSF 和 VEGF，这些因子大都通过 JAK-STAT3 信号通路调节 MDSCs 的扩增和募集。来源于荷瘤小鼠的 MDSCs 比对 naïve 小鼠来源的 IMCs，前者 STAT3 磷酸化水平显著升高。将造血祖细胞培养于肿瘤上清中，JAK2 和 STAT3 被显著活化；抑制造血祖细胞 STAT3 的表达，MDSCs 的扩增和募集即显著减少；如条件性删除 STAT3 或应用 STAT3 选择性抑制剂可显著降低荷瘤小鼠 MDSCs 的扩增和募集，提高 T 细胞抗肿瘤免疫。因此，骨髓祖细胞异常的、持续的 STAT3 激活可以抑制其进一步分化为成熟的粒细胞，从而促进 MDSCs 的扩增和募集。

笔者研究[18]发现，Fas 信号能够促进肺癌细胞分泌大量的 PGE2，继而募集大量的 MDSCs 到达肿瘤部位，肿瘤内的 MDSCs 又进一步诱导 Treg 的产生，从而促进肿瘤的进展。最近研究[19]发现，STAT3 还可以通过上调 S100 钙结合蛋白 A8 和 A9（S100A8，S100A9）促进 MDSCs 的扩增和募集。S100A8 和 S100A9 属于 S100 钙结合蛋白家族，在炎症中具有重要作用。该研究表明，S100A8 和 S100A9 在 MDSCs 的扩增中起关键作用，可能是肿瘤中连接炎症和免疫抑制的纽带。

2.2 MDSCs 的活化

最新研究[20]表明，MDSCs 发挥免疫抑制功能不仅需要扩增和募集，还需要活化，调节 MDSCs 活化的因子主要来自激活的 T 细胞和肿瘤基质细胞，包括 IFN-γ、IL-4、IL-13 和 TGF-β，通过活化 STAT6、STAT1 和 NFκB 等转导因子发挥作用。阻断活化 T 细胞产生的 IFN-γ，可以解除 MDSCs 介导的 T 细胞免疫抑制。STAT1 是 IFN-γ 信号主要转录因子，提示 STAT1 与肿瘤微环境中 MDSCs 上调表达 ARG1 和 iNOS 相关。IL-4 和 IL-13 通过 IL-4Rα 活化 STAT6，上调 ARG1 的活性，STAT6 缺失可阻断 IL-4Rα 信号，从而抑制 MDSCs ARG1 的活性。IL-13 通过 IL-4Rα-STAT6 信号途径诱导小鼠肉瘤来源的 MDSCs 产生 TGF-β，降低机体的肿瘤免疫监视能力。

MDSCs 的扩增、募集和活化是其发挥免疫抑制功能的必要条件。虽然目前已发现了一些炎症相关因子在该过程中起关键作用，但不同组织来源的肿瘤及其构成的微环境可以分泌不同的炎症介质，这些介质如何组成精密的网络相互协同或拮抗来调节 MDSCs 的扩增、募集和活化，以及趋化因子在这其中的作用及信号机制尚需要进一步地研究阐明。

3 MDSCs 促进肿瘤免疫逃逸及其相关机制

MDSCs 参与肿瘤免疫逃逸的方式可概括为两个方面，一方面 MDSCs 可以表达多种促血管形成因子，如 VEGF、bFGF（basic fibroblast growth factor）和 MMPs，这些因子能够直接促进肿瘤血管的形成。此外，最近研究[21]发现，G-CSF 能够上调 MDSCs 表面 Bv8 蛋白的表达，该蛋白能够从骨髓动员更多的 MDSCs 到达外周。当前新的肿瘤器官特异性转移的假说“pre-metastatic niche”认为，在肿瘤细胞到达靶器官之前，会释放出若干因子，激活骨髓来源的造血祖细胞（bone marrow-derived hematopoietic progenitors），这些细胞会先于肿瘤细胞到达靶器官，在那里营造一个适于转移瘤细胞生存及增殖的微环境迎接肿瘤细胞的到来。这些骨髓来源的造血干细胞是否是 MDSCs 目前尚未明确，需要进一步地研究确证。另一方面 MDSCs 可以通过表达高水平的 ARG1、iNOS 和 ROS 抑制 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫及 NK 和巨噬细胞介导天然抗肿瘤免疫。

3.1 MDSCs 抑制 T 细胞功能

MDSCs 表达高水平的 ARG1，ARG1 可以分解环境中存在的 T 细胞活化所必需的氨基酸——精氨酸，从而导致 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞活化受阻；此外，MDSCs[22]还能下调 TCR 相关 ζ 链，ζ 链缺失导致 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞活化信号不能传递；或者 MDSCs 可以诱导 T 细胞阻滞在 G_0/G_1 周期。最近研究[23]显示，MDSCs 可以下调 naïve T 细胞淋巴结归

巢必需的分子 CD62L 的表达,因 naïve T 细胞不能有效迁移到能够接受肿瘤抗原刺激的淋巴结,导致活化的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞数量减少。另据报道[24],MDSCs 还可以通过消耗环境中 T 细胞活化所必需的半胱氨酸,来阻断 T 细胞的活化。

MDSCs 除了通过分解或消耗环境中 T 细胞赖以活化的必需氨基酸、下调 TCR 相关 ζ 链及抑制归巢受体的表达等机制阻断 T 细胞的活化,MDSCs 还能够诱导调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的产生,而且该过程需要 IFN-γ 和 IL-10 的存在,但不需要 NO 的参与。在 1D8 卵巢癌小鼠动物模型中发现[24],MDSCs 介导的 Treg 的诱导,需要 MDSCs 表达 CTLA4。淋巴瘤小鼠模型资料[25]显示,MDSCs 诱导 Treg 的扩增,依赖于 ARG1 的表达。但另一研究小组[26]报道相反的观点,认为 Treg 细胞以高百分比存在于肿瘤生长的整个过程,与 MDSCs 动态扩增过程并无相关性。笔者近期的研究也证实了该论点。

因此,虽然已经明确 MDSCs 可以抑制 T 细胞的功能,但该效应是抗原特异性的还是非特异性的?是通过直接阻断 T 细胞的活化,还是通过诱导 Treg?或是由于不同组织来源的肿瘤诱导不同类型的 MDSCs? 对此,还存在着很多争论。总之,随着对 MDSCs 研究的深入,这些疑问会逐渐清晰。

虽然 B 细胞及其介导的体液免疫在抗肿瘤免疫中不占主导地位,但随着研究的深入,增强抗体(enhancing antibody)和调节性 B 细胞(regulatory B cells, Breg)的发现,使 B 细胞在肿瘤免疫逃逸中的地位日渐重要,MDSCs 在增强抗体和调节性 B 细胞的产生中扮演什么角色目前尚未见报道。

3.2　MDSCs 抑制天然抗肿瘤免疫

MDSCs 除了抑制 T 细胞介导的抗肿瘤免疫,对巨噬细胞和 NK 介导的天然免疫也有抑制作用。MDSCs 通过分泌 Th2 型细胞因子 IL-10 下调巨噬细胞 Th1 型细胞因子 IL-12 的产生,此效应经巨噬细胞放大,进一步增加 MDSCs IL-10 的分泌[27]。

目前 MDSCs 对 NK 细胞功能的调控作用在认识上存在分歧。一方面认为 MDSCs 可以通过阻断 NK 细胞活化受体 NKG2D 的表达,抑制 NK 细胞抗肿瘤作用,并阻断 IFN-γ 的产生。笔者研究[28]发现,肿瘤诱导扩增的 MDSCs 通过膜型 TGFβ1 抑制 NK 细胞 NKG2D 的表达和 IFN-γ 的产生,从而抑制 NK 细胞的细胞毒功能;MDSCs 还可以通过下调 NK 细胞穿孔素而不是颗粒酶 B 的表达,发挥抑制功能。另一方面 MDSCs 表达 NKG2D 的配体 Rae-1,能够激活 NK 细胞,激活的 NK 细胞反过来杀伤 MDSCs。分析造成实验结果不一致的原因,可能是得到的 MDSCs 的表型不同,即可能是 MDSCs 的不同亚群所致。因此,进一步深入研究 MDSCs 免疫抑制功能相关分子及其机制是未来发展方向之一。

4　靶向 MDSCs 的肿瘤免疫治疗

MDSCs 来源于骨髓造血祖细胞和不成熟髓细胞,正常情况下能够分化发育为成熟的粒细胞、DCs 和巨噬细胞,因此促进 MDSCs 的分化成熟是靶向 MDSCs 肿瘤免疫治疗的一项策略。肿瘤微环境及宿主本身促进 MDSCs 的扩增、募集及活化是 MDSCs 发挥功能的前提,因此,抑制 DMSCs 的扩增和活化,甚至合理剔除已扩增及活化的 DMSCs 也是有用的策略。

4.1　促进 MDSCs 分化成熟

维生素 A 的代谢产物维甲酸能够诱导骨髓祖细胞进一步分化发育为 DCs 和巨噬细胞,维生素 A 缺失的小鼠或者体内注射泛维甲酸受体拮抗剂,能够显著增加小鼠脾脏和骨髓中 MDSCs 的数量;相反,肿瘤患者或荷瘤小鼠体内给与治疗剂量的全反式维甲酸(ATRA),能够显著降低体内的 MDSCs 的数量。体内外实验[29]证明,ATRA 能够诱导 MDSCs 分化为 DCs 和巨噬细胞,且 ATRA 诱导单核细胞样 MDSCs 亚群的分化,而介导粒细胞样 MDSCs 的凋亡。ATRA 介导 MDSCs 分化的主要机制,包括上调谷胱苷肽的合成和抑制 MDSCs 中 ROS 的水平。联合应用 ATRA 和肿瘤疫苗,能够显著降低 MDSCs 的数量,增加肿瘤特异性的 T 细胞应答,明显延长肿瘤疫苗的抗瘤效应。此外,ATRA 处理转移性肾细胞癌显著降低患者外周血 MDSCs 的数量,改善肿瘤特异性的 T 细胞应答。因此,当务之急是进一步发掘和鉴定能促进 MDSCs 分化的其他药物。最新研究[30]发现,维生素 D3 能够通过促进 MDSCs 分化,显著减少肿瘤患者体内 MDSCs 的数量,是有一个很有发展前景的靶向 MDSCs 的抗肿瘤药物。

4.2　抑制 MDSCs 的扩增

TDFs 是诱导 MDSCs 扩增的主要因子。因此,许多研究聚焦于中和此类因子。近期研究[31]发现,SCF 能够促进荷瘤小鼠体内 MDSCs 的扩增,因此,通过阻断 SCF 与其受体 KIT 的结合,可抑制 SCF 介导的信号,从而降低 MDSCs 的扩增和肿瘤血管形成。VEGF 亦为肿瘤来源的能够促进 MDSCs 扩增的因子,是抑制 MDSCs 扩增的很好靶分子,但对 15 位复发性实体瘤患者的临床研究[32]发现,应用 VEGF-trap 处理对 MDSCs 的数量和 T 细胞介导的抗

瘤效应没有显著影响。相反，应用 VEGF 特异性阻断抗体如 avastatin 治疗转移性肾细胞癌患者，能显著降低患者外周血中 $CD11b^+$ $VEGFR1^+$ MDSCs 的数量[33]；至于应用 avastatin 治疗是否能够改善患者的抗肿瘤效应需要进一步地研究确证。此外，抑制 MMP9 的功能，能够降低荷瘤小鼠脾脏和肿瘤组织中 MDSCs 的数量，并显著延迟 NeuT 自发性肿瘤的生长，但相关机制需要进一步研究阐明。

4.3 阻断 MDSCs 的功能

MDSCs 发挥免疫抑制功能依赖于其表达和（或）分泌的抑制性因子，如 ARG1、iNOS、ROS 等，阻断或抑制此类分子的信号或功能应该是个不错的选择。COX2 是 PGE2 产生的关键酶，而 PGE2 能够上调 MDSCs ARG1 的表达和活性；相应地，COX2 的抑制剂下调 ARG1 的表达，明显增强抗肿瘤 T 细胞反应，提高免疫治疗效应。类似的制剂磷酸二酯酶 5 抑制剂[34]，如 sildenafil，也能够下调 MDSCs 的 ARG1 和 iNOS 的表达，并抑制荷瘤小鼠中 MDSCs 介导的免疫抑制效应。此外，ROS 的抑制剂因其能够降低荷瘤小鼠 MDSCs 介导的免疫抑制也备受关注。一类传统的非类固醇类抗炎药物能够抑制 ROS 的产生，此类药物如 nitroaspirin，可抑制脾脏 MDSCs 中 ARG1 和 iNOS 的活性，联合内源性反转录病毒 gp70 抗原，可抑制 MDSCs 的功能，增加肿瘤抗原特异性 T 细胞的数量和功能。

4.4 剔除 MDSCs

抗 GR1 抗体能够清除荷瘤小鼠体内的 MDSCs，减缓肿瘤的生长、改善小鼠的生存。近期研究[35]发现，应用某些化疗药物能够直接剔除 MDSCs，gemcitabine 是其中一员。Gemcitabine 治疗荷瘤小鼠，能够显著特异性地降低小鼠脾脏的 MDSCs 的数量，明显提高抗肿瘤免疫效应，但对荷瘤小鼠体内 T、B 细胞的数目没有明显影响。另外有相反情况的报道[36]，对 19 例早期乳腺癌患者给与化疗药物 doxorubicin-cyclophosphamide，观察到患者外周血中 MDSCs 数量有显著增加。

因 MDSCs 至今尚未有区别于 IMCs 和成熟粒细胞的特异性的表面标志，给 MDSCs 靶向剔除策略带来困难。如 GR1 也表达在成熟粒细胞表面，抗 GR1 抗体清除 MDSCs 的同时，功能性粒细胞也相应被清除，导致机体抗感染等免疫防御功能降低。因此，如何把握该类靶向药物的剂量、给药途径、给药时间等因素，建立起有效的可行的免疫功能监控体系，是未来该类药物临床应用成败的关键。靶向 MDSCs 数量和功能的抗肿瘤策略具有广泛的应用前景，这些策略毫无疑问地利于更好地研究这群免疫抑制细胞的生物学功能，并能进一步增强和完善抗肿瘤免疫治疗的临床应用。

5 结 语

随着研究的深入，MDSCs 研究领域有更多的未知涌现出来，亟待进一步地阐明。首先，MDSCs 是一群异质性细胞，其中特异性地抑制 T 细胞免疫应答的细胞亚群及相关分子尚未清晰，尤其是人类 MDSCs 的特异性标志尚未明确；第二，MDSCs 抑制 T 细胞免疫应答是否是抗原特异性的需要进一步地确证；第三，MDSCs 是如何从骨髓迁移到脾脏、外周血、淋巴结和肿瘤组织，其他组织和器官中是否存在 MDSCs？与肿瘤的器官特异性转移是否相关？第四，MDSCs 是否可以作为抗肿瘤免疫治疗的靶细胞？第五，过继回输 MDSCs 治疗自身免疫病或移植排斥虽然初见成效，也很有前景，但如何体外获得临床应用数量的 MDSCs，目前还是一个难题。相信这些问题的解决，对 MDSCs 在慢性炎症相关的肿瘤免疫逃逸中的作用及相关机制的解释，以及在临床上如何靶向 MDSCs 治疗肿瘤，利用 MDSC 治疗自身免疫病或移植排斥等将是一个有力的推进。

[参 考 文 献]

[1] Liu Q, Zhang C, Sun A, *et al*. Tumor-educated $CD11b^{high}Ia^{low}$ regulatory dendritic cells suppress T cell response through arginase I[J]. J Immunol, 2009, 182(10):6207-6216.

[2] Chung DJ, Rossi M, Romano E, *et al*. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells[J]. Blood, 2009,114(3): 555-563.

[3] Nardin A, Abastado JP. Macrophages and cancer[J]. Front Biosci, 2008,13(3): 494-505.

[4] Ko JS, Bukowski RM, Fincke JH. Myeloid-derived suppressor cells: a novel therapeutic target[J]. Curr Oncol Rep, 2009, 11(2): 87-93.

[5] Youn JI, Nagaraj S, Collazo M, *et al*. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. J Immunol, 2008, 181(8):5791-5802.

[6] Hestdal K, Ruscetti FW, Ihle JN, *et al*. Characterization and regulation of RB6-8C5 antigen expression on murine bone marrow cells[J]. J Immunol, 1991, 147(1): 22-28.

[7] Dietlin TA, Hofman FM, Lund BT, *et al*. Mycobacteria-induced $Gr\text{-}1^+$ subsets from distinct myeloid lineages have opposite effects on T cell expansion[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(5):1205-1212.

[8] Almand B, Clark JI, Nikitina E, *et al*. Gabrilovich. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer[J]. J Immunol, 2001, 166

(1): 678-689.

[9] Schmielau J, Finn OJ. Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients [J]. Cancer Res, 2001,61(12): 4756-4760.

[10] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow [J]? Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.

[11] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.

[12] Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer [J]. Oncology, 2002,16(2): 217-229.

[13] Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation [J]. Nature, 2008, 454 (7203): 436-444.

[14] Pan PY, Wang GX, Yin B, *et al.* Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function [J]. Blood, 2008, 111(1): 219-228.

[15] Sinha P, Clements VK, Fulton AM, *et al.* Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells [J]. Cancer Res, 2007, 67(9): 4507-4513.

[16] Serafini P, Carbley R, Noonan KA, *et al.* High-dose GM-CSF-producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells [J]. Cancer Res, 2004, 64(17): 6337-6343.

[17] Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo* [J]. Blood, 1998, 92(11): 4150-4166.

[18] Zhang Y, Liu Q, Zhang M, *et al.* Fas signal promotes lung cancer growth by recruiting myeloid-derived suppressor cells via cancer cell-derived PGE2[J]. J Immunol, 2009, 182(6): 3801-3808.

[19] Cheng P. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein [J]. J Exp Med, 2008, 205(10):2235-2249.

[20] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, *et al.* MyD88-dependent expansion of an immature GR-1$^+$ CD11b$^+$ population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis [J]. J Exp Med, 2007, 204(6): 1463-1474.

[21] Shojaei F, Wu X, Zhong C. *et al.* Bv8 regulates myeloid-cell-dependent tumour angiogenesis [J]. Nature, 2007, 450(7171): 825-831.

[22] Rodriguez PC, Quiceno DG, Ochoa AC. *L*-Arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression [J]. Blood, 2007, 109(4): 1568-1573.

[23] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 (3): 162-174.

[24] Yang R, Cai Z, Zhang Y, *et al.* CD80 in immune suppression by mouse ovarian carcinoma-associated Gr-1$^+$ CD11b$^+$ myeloid cells [J]. Cancer Res, 2006, 66, (13):6807-6815.

[25] Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells promote cross tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(13): 5439-5449.

[26] Movahedi K, Guilliams M, Van den Bossche J, *et al.* Identification of discrete tumor induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T-cell suppressive activity [J]. Blood, 2008, 111(8): 4233-4244.

[27] Sinha P, Clements VK, Bunt SK, *et al.* Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response [J]. J Immunol, 2007, 179 (2): 977-983.

[28] Li H, Han Y, Guo Q, *et al.* Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta 1 [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 240-249.

[29] Kusmartsev S, Cheng F, Yu B, *et al.* All-trans-retinoic acid eliminates immature myeloid cells from tumor-bearing mice and improves the effect of vaccination [J]. Cancer Res, 2003, 63(15): 4441-4449.

[30] Lathers D, Clark J, Achille N, *et al.* Phase 1B study to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxyvitamin D3 [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(5): 422-430.

[31] Pan P, Wang G, Yin B, *et al.* Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function [J]. Blood, 2008, 111(1): 219-228.

[32] Fricke I, Mirza N, Dupont J, *et al.* Treatment of cancer patients with VEGF-Trap overcomes defects in DC differentiation but is insufficient to improve antigen-specific immune responses [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(16): 4840-4848.

[33] Kusmartsev S, Eruslanov E, Kübler H, *et al.* Oxidative stress regulates expression of VEGFR1 in myeloid cells: link to tumor induced immune suppression in renal cell carcinoma [J]. J Immunol, 2008, 181(1): 346-353.

[34] Serafini P, Meckel K, Kelso M, *et al.* Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function [J]. J Exp Med, 2006, 203 (12): 2691-2702.

[35] Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, *et al.* Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1$^+$/CD11b$^+$ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(18): 6713-6721.

[36] Diaz-Montero CM, Salem ML, Nishimura MI, *et al.* Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(1): 49-59.

[收稿日期] 2009 - 07 - 20　　[修回日期] 2009 - 08 - 10
[本文编辑] 王　莹