

## 髓源抑制性细胞产生及其功能的分子调控机制

### Molecular regulation mechanism in production and function of myeloid-derived suppressor cells

王柯<sup>1,2</sup>综述;陈国江<sup>1</sup>,黎燕<sup>1</sup>审阅(1. 军事医学科学院基础医学研究所免疫学研究室,北京 100850;2. 中南大学基础医学院,湖南长沙 410013)

**[摘要]** 髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是肿瘤和其他多种病理条件下免疫抑制网络的主要成员之一,在肿瘤的发生、发展及肿瘤逃逸过程中发挥重要作用。在自身免疫疾病、感染、肿瘤等病理情况下,髓系细胞分化发生异常,导致 MDSC 累积,此过程受到髓系细胞分化发育相关的多条信号通路的调控和多种细胞因子的影响。多种细胞因子或转录因子都通过 JAK-STAT 和 NF- $\kappa$ B 信号通路来影响髓系细胞的分化和成熟,进而影响 MDSC 的产生和活化。STAT 蛋白在调控 MDSC 的产生、扩增和功能方面发挥着重要作用,NF- $\kappa$ B 可能提供 MDSC 累积的第二条途径。配对免疫球蛋白样受体-B (paired immunoglobulin-like receptor-B, PIR-B)参与调控了 MDSC 的功能和分化,PIR-A 和 PIR-B 是调控 MDSC 分化为 M1 或 M2 型巨噬细胞的关键因子,同时对 MDSC 的免疫抑制功能和促进肿瘤发展有重要作用。Notch 通路的异常也导致了 MDSC 的累积。C/EBP- $\beta$ 、IRF-8、HIF-1 $\alpha$  等转录因子在调控 MDSC 产生、累积和功能方面也有重要的作用。

**[关键词]** 髓源抑制性细胞;肿瘤;信号通路;转录因子

**[中图分类号]** R730.3; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2012)02-0320-06

髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是一群异质性细胞群体,主要由未成熟髓样细胞(immature myeloid cell, IMC)和髓系前体细胞组成。在健康个体中,骨髓产生的 IMC 很快分化为成熟的粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞;然而在一些病理情况下,如肿瘤、感染、炎症等发生时,IMC 分化过程受阻,导致 MDSC 增加。MDSC 主要通过产生高浓度的精氨酸酶 1(arginase-1, ARG-1)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)及活性氧族(reactive oxygen species, ROS)等来抑制 T 细胞和 NK 细胞的活性和功能<sup>[1]</sup>,进而抑制机体的免疫功能,同时 MDSC 自身还可产生 MMP、VEGF、bFGF<sup>[2]</sup>、IL-1 $\beta$ 、IL-10、TGF- $\beta$ <sup>[3]</sup>、IL-6<sup>[4]</sup>等多种因子,促进炎症和肿瘤的发生和发展。

随着对 MDSC 研究的深入,近年来发现了许多调控 MDSC 的因素。多条信号通路和多种细胞因子参与了对 MDSC 的调控,如 JAK-STAT 通路、NF- $\kappa$ B 通路等都对 MDSC 有重要的调控作用;Notch 信号通路是造血干细胞和髓系细胞发育分化过程中的重要信号通路之一,最近 Notch 在 MDSC 产生中的作用也有报道<sup>[5]</sup>。转录因子,如亮氨酸拉链家族的转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer-binding protein, C/EBP)家族中的 C/EBP- $\alpha$ 、C/EBP- $\beta$ 、HIF- $\alpha$ 、IRF8、PU.1 等也参与了对 MDSC 的调控。MDSC 的产生、扩增和活化还受到多种细胞因子的

影响,主要包括 VEGF、PGE2、SCF、GM-CSF、TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、IL-6、MCS-F 等。目前已经知道大部分因子都通过 JAK-STAT 和 NF- $\kappa$ B 信号通路来影响髓系细胞的分化和成熟,进而影响 MDSC 的产生、活化等过程,相互作用构成一个复杂的网络调控系统,共同调控 MDSC 的产生和功能。

### 1 STAT 家族对 MDSC 的调控

JAK-STAT 信号通路参与调控细胞对细胞因子和生长因子的应答,在造血过程中调控细胞的增殖、分化和凋亡。STAT3、STAT1、STAT5、STAT6 在调控 MDSC 产生、扩增和功能方面发挥着重要作用。

#### 1.1 STAT3

STAT3 在抑制机体肿瘤免疫反应中有重要作用<sup>[6]</sup>。在髓系细胞中 STAT3 信号促使细胞表达 Bcl-xL、c-myc、cyclin D1 和 survivin,它们阻止细胞凋

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划资助项目(No. 2007CB512406);国家自然科学基金项目资助(No. 30801029)。Project supported by the National Key Basic Research Program of China(No. 2007CB512406), and the National Natural Science Foundation of China(No. 30801029)

**[作者简介]** 王柯(1986-),男,四川省雅安市人,硕士生,主要从事肿瘤微环境对免疫细胞的调控机制等方面的研究。E-mail:kingkeer@gmail.com

**[通信作者]** 黎燕(LI Yan, corresponding author), E-mail:liyan62033@yahoo.com.cn

亡和分化为成熟细胞,促使细胞增殖<sup>[7]</sup>。在小鼠中 STAT3 在 MDSC 的扩增<sup>[8-9]</sup>和血管发生中<sup>[10]</sup>有重要作用。Poschkei 等<sup>[11]</sup>证明,在黑素瘤患者体内 STAT3 的上调和 MDSC 的积累之间存在直接关系。STAT3 的异常激活会阻断髓样细胞的分化,引起 MDSC 的积累。STAT3 在抑制 MDSC 扩增方面的重要作用进一步得到体外实验的支持,Xin 等<sup>[12]</sup>用多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼(sunitinib)抑制髓系细胞的 STAT3 信号通路,阻断荷瘤小鼠体内 MDSC 的扩增。

STAT3 的下游区域也参与了 MDSC 的扩增和功能方面的调节,其中一条途径包含两个促炎的钙联蛋白 S100A8 和 S100A9<sup>[13]</sup>。STAT3 的激活上调了 S100A8 和 S100A9 的表达,抑制了 DC 细胞的分化,促进了 MDSC 的积累<sup>[14]</sup>。在 S100A9 缺失的情况下,荷瘤小鼠脾中的 MDSC 积累被抑制,而 S100A9 的过度表达导致荷瘤小鼠体内 MDSC 的积累<sup>[14]</sup>。引起这个效应的具体机制尚不清楚。S100A9 在 MDSC 转移至肿瘤部位方面也发挥着重要作用。S100A9 和 S100A8 通过与表达在 MDSC 表面的羧基化的 N-聚糖受体结合,活化 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而发挥效应<sup>[15]</sup>。STAT3 的另一个靶点是 Nox2,ROS 的上调依赖于 Nox2 表达的增加,在荷瘤小鼠体内,STAT3 的激活直接上调了 Nox2 的组成成分 p47phox 和 gp91phox 的转录,通过 MDSC 增加 ROS 产物<sup>[16]</sup>。DC 细胞的分化需要 PKC $\beta$ II,激活的 STAT3 下调 PKC $\beta$ II 的表达,从而阻止造血祖细胞(hematopoietic progenitor cell, HPC)分化为成熟细胞,促使 MDSC 的积累<sup>[17]</sup>。

此外,转录因子 CCAAT-增强子结合蛋白  $\beta$  (CCAAT-enhancer-binding protein beta, C/EBP- $\beta$ ) 在控制髓系前体细胞分化为功能性 MDSC 中起了至关重要的作用<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>提示 STAT3 控制了骨髓祖细胞中受 C/EBP- $\beta$  调控的 G-CSF 的表达。G-CSF 使 STAT3 活化,并通过增加 C/EBP- $\beta$  结合 Myc 启动子诱导 c-myc 基因表达。STAT3 很可能通过对 C/EBP- $\beta$  上调,诱导 MDSC 扩增。STAT3 在 MDSC 分化方面也可以发挥间接作用。STAT3 控制急性期蛋白的表达,它可能是负责 MDSC 动员、累积和生存的蛋白。在败血症模型中,IL-6 通过 gp130 配体激活 STAT3 信号,导致血清淀粉样蛋白 A 和趋化因子 CXCL1 的表达,它们可以共同促进 MDSC 在脾中的积累<sup>[19]</sup>。热激蛋白 HSP72 通过激活 STAT3 而诱导了 MDSC 的抑制活性。在 MDSC 中,HSP72 通过 TLR2 和髓系分化初级反应基因 88(myeloid differen-

tiation primary response gene 88, MyD88) 依赖的方式自分泌 IL-6,引起 STAT3 的激活<sup>[20]</sup>。来自肿瘤的 exosome 通过 TLR2 和 STAT3 依赖的方式诱导 MDSC 释放 IL-6<sup>[21]</sup>。因此,STAT3 利用多种分子机制调节 MDSC 的扩增和功能。

## 1.2 STAT1、STAT5 和 STAT6

STAT1 是被 IFN- $\gamma$  激活的转录因子,它参与调控肿瘤微环境中 MDSC 对 iNOS 和 AGR-1 的表达。阻断 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$  也阻碍了 MDSC 介导的抑制作用<sup>[22-23]</sup>。STAT1 缺陷的 MDSC 因为无法上调 iNOS 或 ARG-1 的表达而不能抑制 T 细胞活性。最近的一项研究<sup>[24]</sup>表明,STAT1 对单核细胞样 MDSC (monocytic-MDSC, M-MDSC) 功能特别重要,提示 M-MDSC 很可能通过 iNOS 抑制 T 细胞功能。

STAT5 具有调节 MDSC 生存的重要作用。GM-CSF 通过 STAT5 介导 MDSC 对 sunitinib 的抗药性,使 MDSC 得以生存<sup>[25]</sup>。这说明在 STAT3 受到 sunitinib 抑制的条件下,MDSC 很可能通过 STAT5 得以生存。

IL-4 或 IL-13 与受体 CD124 结合引起 MDSC 中 STAT6 的活化。这种受体也被认为是一个 MDSC 标记,负责上调精氨酸酶的活性,促进 MDSC 产生 TGF- $\beta$ <sup>[26-27]</sup>。近期,STAT6 在创伤应激后 MDSC 扩增中的重要作用已经被证明<sup>[28]</sup>。

JAK-STAT 信号通路在调控 MDSC 的产生和功能方面发挥重要作用。STAT3 主要影响 MDSC 的产生和分化,而 STAT1, STAT5, STAT6 在 MDSC 激活中发挥重要作用,也介导 MDSC 的免疫抑制功能。

## 2 NF- $\kappa$ B 对 MDSC 的调控

近年来,NF- $\kappa$ B 在 MDSC 积累和功能中的关键作用已经逐渐被发现。NF- $\kappa$ B 可能提供 MDSC 累积的第二条途径。MDSC 的积累已经在许多病理情况下被观察到,包括败血症和创伤,特别是微生物和病毒感染,在这些病理条件下 NF- $\kappa$ B 通路是通过 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)介导的 MyD88 被激活的<sup>[6, 29]</sup>。Bunt 等<sup>[30]</sup>证明 TLR4 直接参与 MDSC 功能调节,LPS 与 IFN- $\gamma$  联合作用,可以促进 MDSC 扩增,同时很可能还抑制 DC 的分化<sup>[31]</sup>。与野生型相比,无论是体外还是体内,MyD88<sup>-/-</sup> MDSC 大大降低了对 T 细胞的抑制活性和细胞因子的释放<sup>[32]</sup>。LPS 以 TLR4 和 MyD88 依赖的方式促进肺部 MDSC 发展,这种方式抑制了肺部 DC 介导的 Th2 的活化<sup>[33]</sup>。

在转基因小鼠体内胃特异性表达人 IL-1 $\beta$ ,导

致自发性胃炎和癌症,这与早期招募至胃部的MDSC相关。而且,体内体外实验均证实 IL-1 $\beta$  可通过 NF- $\kappa$ B 通路激活 MDSC。IL-1 受体拮抗剂则可抑制胃癌病灶的发展和抑制 MDSC 动员<sup>[34]</sup>。VEGF 在发病和造血功能失调中的上调已经在许多癌症患者和动物肿瘤模型中被发现。VEGF 通过 VEGFR1 增加 Gr-1<sup>+</sup> 的未成熟髓样细胞和 B 淋巴细胞<sup>[35-36]</sup>。VEGFR1 的激活同样也通过抑制造血祖细胞的 NF- $\kappa$ B 通路,使未成熟的髓系细胞增加。持续的 VEGF 刺激使 NF- $\kappa$ B 下调 FLT3L 的表达,减少了 DC 的分化和成熟,结果导致未成熟髓系细胞的积累<sup>[37-38]</sup>。这些结果表明,虽然 NF- $\kappa$ B 参与了 MDSC 的扩增,但其主要作用是激活 MDSC 和使其获得免疫抑制功能。

### 3 PIR-B 对 MDSC 的调控

最近 Ma 等<sup>[39]</sup>报道,配对免疫球蛋白样受体-B (paired immunoglobulin-like receptor-B, PIR-B) 也参与调控了 MDSC 的功能和分化。抑制 PIR-B 信号促进了 MDSC 分化为 M1 型巨噬细胞,PIR-A 和 PIR-B 是调控 MDSC 分化为 M1 或 M2 型巨噬细胞的关键因子,同时对 MDSC 的免疫抑制功能和促进肿瘤发展有重要作用。它们对 MDSC 的调控是通过 JAK-STAT、NF- $\kappa$ B、ERK 等信号通路实现的。

### 4 Notch 信号通路对 MDSC 的调控

Notch 信号在造血细胞分化过程中有重要作用,但在髓系细胞发育过程中的作用还存在争议。一些研究<sup>[40-42]</sup>已经报道,Notch 通路的改变对髓系细胞的生成影响极小。然而许多有说服力的研究结论与此相反,增强骨髓祖细胞中 Notch 的胞内结构域(notch intracellular domain, NICD)或 Notch 目的基因表达,可以阻碍 B 细胞的发育,并以非细胞自主的方式促进髓样细胞的分化<sup>[43-44]</sup>。在 Notch 信号激活时,PU.1 的表达和髓样细胞的分化增强<sup>[43]</sup>。髓样细胞的分化可能对 Notch 信号有强烈、短暂的依赖性。此外,研究<sup>[45-46]</sup>表明,淋巴细胞发育过程中 Notch 介导的改变能影响髓系细胞的生成。最近的研究<sup>[47]</sup>进一步支持这个观点,在小鼠中观察到 MDSC 积累的同时伴随  $\gamma$  分泌酶活性的减小,Notch1 和 Notch2 都抑制了髓样细胞的分化。此外,增加解整合素金属蛋白酶 10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)的活性可扰乱 Notch 通路,改变造血,促进 MDSC 的发展。

## 5 C/EBP 家族对 MDSC 的调控

在众多的转录因子中 C/EBP 家族在髓样细胞的分化过程中发挥重要作用。其中影响 MDSC 产生和功能的主要有 C/EBP- $\alpha$  和 C/EBP- $\beta$ 。C/EBP 转录因子调控粒细胞的生成,在稳定状态下 C/EBP- $\alpha$  是粒细胞生成所必须的<sup>[48]</sup>。C/EBP- $\alpha$  主要表达在未成熟髓样细胞上,并将细胞周期阻断在 G<sub>1</sub>/S 期,并依赖 E2F1 复合物通过蛋白-蛋白相互作用诱导细胞的分化。研究<sup>[49]</sup>表明,在缺少 C/EBP- $\alpha$  的情况下,小鼠的成熟中性粒细胞和单核细胞减少,从普通髓样前体细胞(common myeloid progenitor, CMP)到粒细胞巨噬细胞前体细胞(granulocyte macrophage progenitor, GMP)的分化发生异常。在生理条件下另一个转录因子 PU.1 对于未成熟髓样细胞向粒细胞或巨噬细胞的转变是必需的。高水平的 PU.1 直接控制 GMP 表面分子如 CD11b 和 F4/80 的表达<sup>[50]</sup>。在 CMP/GMP 转变中,PU.1 的缺失导致 Gr-1<sup>+</sup> CD11b<sup>-</sup> 细胞的形成<sup>[51]</sup>。C/EBP- $\alpha$  和 PU.1 调控髓样特异基因的表达,如髓过氧化物酶、细胞因子及它们的受体,对于刺激髓样前体细胞的增殖和分化很重要。

C/EBP- $\beta$  对控制髓系前体细胞分化为功能性 MDSC 起了至关重要的作用。C/EBP- $\beta$  会影响 MDSC 的产生,因为在 C/EBP- $\beta$ <sup>-/-</sup> 的小鼠体内髓系前体细胞不能分化为 MDSC<sup>[19, 48]</sup>。肿瘤微环境中细胞因子对 C/EBP- $\beta$  的诱导和调节癌症中 MDSC 的数量和功能很重要<sup>[18]</sup>。C/EBP- $\beta$  的表达与感染过程中 G-CSF 引起的 CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> 细胞积累有关<sup>[48]</sup>。此外,在 C/EBP- $\beta$  缺失的荷瘤小鼠体内,MDSC 不能在脾中累积。而且,当骨髓细胞中的 C/EBP- $\beta$  缺失,它们就失去了在体外分化为功能性 MDSC 的能力。荷瘤 C/EBP- $\beta$ <sup>-/-</sup> 小鼠对肿瘤抗原不再耐受,并且显示出有效的抗癌作用<sup>[52]</sup>。此外,研究<sup>[5]</sup>提示,C/EBP- $\beta$  不仅仅是 MDSC 发展必须的,它本身还有促 MDSC 产生的效应。体内实验<sup>[18]</sup>表明,在 IL-6 和 GM-CSF 存在时,C/EBP- $\beta$  促进 MDSC 的产生,其中 IL-6 的多效生物学活性来自它与 C/EBP- $\beta$  的作用。

## 6 IRF-8 和 HIF-1 $\alpha$ 对 MDSC 的调控

干扰素调节因子-8(interferon regulatory factor-8, IRF-8)是 IFN- $\gamma$  调控因子家族的成员,对于髓系细胞生成非常重要<sup>[53]</sup>。它通过调控髓系细胞的生存来控制其丰度。IRF-8 与 PU.1 作用可调控后期

GMP 向巨噬细胞或粒细胞分化。体内 IRF-8 的去除巨噬细胞的大量减少,以及其他髓系细胞的增加,包括 CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>-</sup>细胞。从荷瘤小鼠分离的 MDSC 中 IRF-8 的表达显著减少<sup>[53-54]</sup>。此外,IRF-8 负调控一些抗细胞凋亡基因的转录,如 Bcl-2、Bcl-xl,同时增强促细胞凋亡基因的表达,如 caspase-3<sup>[55]</sup>。所以,在髓系细胞中减少 IRF-8 的水平可导致抗细胞凋亡,结果积累更多未成熟分化的细胞。下游的信号通路很可能涉及到 Wnt/ $\beta$ -catenin,因为降低 IRF-8 的表达水平能促进  $\beta$ -catenin 蛋白的表达<sup>[56]</sup>。另一方面,最近的研究<sup>[57]</sup>表明,下调  $\beta$ -catenin 可导致肿瘤抑制黏蛋白 1 ( tumor suppressor mucin, MUC1 ) 的表达降低与 MDSC 的分化及其从骨髓的募集。

近期 Corzo 等<sup>[58]</sup>报道,低氧诱导因子( hypoxia-induced factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$  )在肿瘤微环境中对 MDSC 的分化和功能有重要的调控作用。在肿瘤微环境中,低氧环境的刺激通过 HIF-1 $\alpha$  显著改变 MDSC 的功能,如上调 iNOS 和 ARG-1 的表达,并且使其分化为肿瘤相关巨噬细胞( tumor-associated macrophage, TAM )。这种改变使 MDSC 具有非特异性抑制 T 细胞的功能。

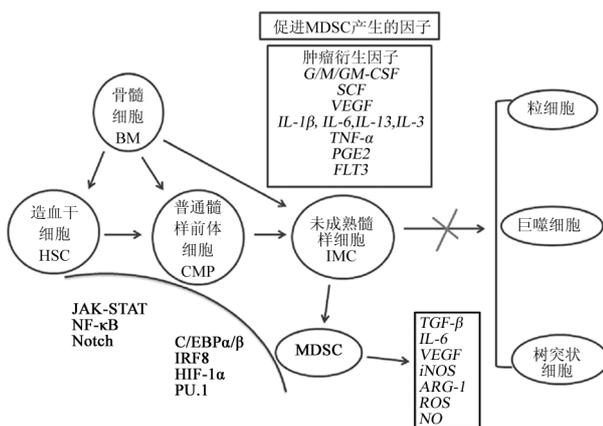


图1 调控 MDSC 产生、扩增、激活的分子机制

## 7 结 语

虽然人们对 MDSC 的研究已经超过 30 年,但至今对调控 MDSC 的产生和功能的分子机制尚不清楚。病理条件下,IMC 分化受阻的机制,及 MDSC 的产生、积累和激活的机制,因其复杂性有待深入研究。脾、肝、外周淋巴结中的 MDSC 是否来源于骨髓尚不明确。如前所述,MDSC 受到多种分子和多条信号通路的共同调控。然而,这些分子和信号通路之间存在怎样的相互作用关系,以及 MDSC 的产生

是否还受到其他信号通路的调控有待进一步研究。此外,MDSC 很可能在免疫调控过程中发挥着重要作用。随着对 MDSC 研究的深入,MDSC 在感染、自身免疫疾病、肿瘤等疾病中的作用日渐明确,MDSC 可能成为治疗以上疾病尤其是肿瘤的重要靶点。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [ J ]. Nat Rev Immunol, 2009, 9 ( 3 ): 162-174.
- [ 2 ] Ye XZ, Yu SC, Bian XW. Contribution of myeloid-derived suppressor cells to tumor-induced immune suppression, angiogenesis, invasion and metastasis [ J ]. JGG, 2010, 37( 7 ): 423-430.
- [ 3 ] Umemura N, Saio M, Suwa T, et al. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics [ J ]. J Leukoc Biol, 2008, 83( 5 ): 1136-1144.
- [ 4 ] Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: More mechanisms for inhibiting antitumor immunity [ J ]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59( 10 ): 1593-1600.
- [ 5 ] Saleem SJ, Conrad DH. Hematopoietic cytokine-induced transcriptional regulation and Notch signaling as modulators of MDSC expansion [ J ]. Int Immunopharmacol, 2011, 11( 7 ): 808-815.
- [ 6 ] Condamine T, Gabrilovich DI. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function [ J ]. Trends Immunol, 2011, 32( 1 ): 19-25.
- [ 7 ] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3 [ J ]. Nat Rev Cancer, 2009, 9 ( 11 ): 798-809.
- [ 8 ] Nefedova Y, Huang M, Kusmartsev S, et al. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer [ J ]. J Immunol, 2004, 172( 1 ): 464-474.
- [ 9 ] Nefedova Y, Nagaraj S, Rosenbauer A, et al. Regulation of dendritic cell differentiation and antitumor immune response in cancer by pharmacologic-selective inhibition of the Janus-activated kinase 2/signal transducers and activators of transcription 3 pathway [ J ]. Cancer Res, 2005, 65( 20 ): 9525-9535.
- [ 10 ] Kujawski M, Kortylewski M, Lee H, et al. Stat3 mediates myeloid cell-dependent tumor angiogenesis in mice [ J ]. J Clin Invest, 2008, 118( 10 ): 3367-3377.
- [ 11 ] Poschke I, Mougiakakos D, Hansson J, et al. Immature immunosuppressive CD14<sup>+</sup> HLA-DR<sup>-/low</sup> cells in melanoma patients are Stat3<sup>hi</sup> and overexpress CD80, CD83, and DC-SIGN [ J ]. Cancer Res, 2010, 70( 11 ): 4335-4345.
- [ 12 ] Xin H, Zhang C, Herrmann A, et al. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells [ J ]. Cancer Res, 2009, 69( 6 ): 2506-2513.
- [ 13 ] Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. S100 proteins expressed in phagocytes: A novel group of damage-associated molecular pattern molecules [ J ]. J Leukoc Biol, 2007, 81( 1 ): 28-37.
- [ 14 ] Cheng P, Corzo CA, Luetkeke N, et al. 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.
- [ 15 ] Sinha P, Okoro C, Foell D, et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells [ J ]. *J Immunol*, 2008, 181( 7 ): 4666-4675.
- [ 16 ] Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells [ J ]. *J Immunol*, 2009, 182( 9 ): 5693-5701.
- [ 17 ] Farren MR, Carlson LM, Lee KP. Tumor-mediated inhibition of dendritic cell differentiation is mediated by down regulation of protein kinase C beta II expression [ J ]. *Immunol Res*, 2010, 46( 1/ 3 ): 165-176.
- [ 18 ] Marigo I, Bosio E, Solito S, et al. Tumor-induced tolerance and immune suppression depend on the C/EBPbeta transcription factor [ J ]. *Immunity*, 2010, 32( 6 ): 790-802.
- [ 19 ] Zhang H, Nguyen-Jackson H, Panopoulos AD, et al. STAT3 controls myeloid progenitor growth during emergency granulopoiesis [ J ]. *Blood*, 2010, 116( 14 ): 2462-2471.
- [ 20 ] Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells [ J ]. *J Clin Invest*, 2010, 120( 2 ): 457-471.
- [ 21 ] Xiang X, Liu Y, Zhuang X, et al. TLR2-mediated expansion of MDSCs is dependent on the source of tumor exosomes [ J ]. *Am J Pathol*, 2010, 177( 4 ): 1606-1610.
- [ 22 ] Gallina G, Dolcetti L, Serafini P, et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8<sup>+</sup> T cells [ J ]. *J Clin Invest*, 2006, 116( 10 ): 2777-2790.
- [ 23 ] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. STAT1 signaling regulates tumor-associated macrophage-mediated T cell deletion [ J ]. *J Immunol*, 2005, 174( 8 ): 4880-4891.
- [ 24 ] Movahedi K, Guillemin 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.
- [ 25 ] Ko JS, Rayman P, Ireland J, et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained [ J ]. *Cancer Res*, 2010, 70( 9 ): 3526-3536.
- [ 26 ] Serafini PS, Mgebroff, 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.
- [ 27 ] Terabe M, Matsui S, Park JM, et al. Transforming growth factor-beta production and myeloid cells are an effector mechanism through which CD1d-restricted T cells block cytotoxic T lymphocyte-mediated tumor immunosurveillance: Abrogation prevents tumor recurrence [ J ]. *J Exp Med*, 2003, 198( 11 ): 1741-1752.
- [ 28 ] Munera V, Popovic PJ, Bryk J, et al. Stat 6-dependent induction of myeloid derived suppressor cells after physical injury regulates nitric oxide response to endotoxin [ J ]. *Ann Surg*, 2010, 251( 1 ): 120-126.
- [ 29 ] 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.
- [ 30 ] Bunt SK, Clements VK, Hanson EM, et al. Inflammation enhances myeloid-derived suppressor cell cross-talk by signaling through Toll-like receptor 4 [ J ]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85( 6 ): 996-1004.
- [ 31 ] Greifengberg V, Ribechini E, Rossner S, et al. Myeloid-derived suppressor cell activation by combined LPS and IFN-gamma treatment impairs DC development [ J ]. *Eur J Immunol*, 2009, 39( 10 ): 2865-2876.
- [ 32 ] Liu Y, Xiang X, Zhuang X, et al. Contribution of MyD88 to the tumor exosome-mediated induction of myeloid derived suppressor cells [ J ]. *Am J Pathol*, 2010, 176( 5 ): 2490-2499.
- [ 33 ] Arora M, Poe SL, Oriss TB, et al. TLR4/MyD88-induced CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>int</sup>F4/80<sup>+</sup> non-migratory myeloid cells suppress Th2 effector function in the lung [ J ]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3( 6 ): 578-593.
- [ 34 ] Tu S, Bhagat G, Cui G, et al. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice [ J ]. *Cancer Cell*, 2008, 14( 5 ): 408-419.
- [ 35 ] Huang Y, Chen X, Mikhail MD, et al. Distinct roles of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the aberrant hematopoiesis associated with elevated levels of VEGF [ J ]. *Blood*, 2007, 110( 2 ): 624-631.
- [ 36 ] Gerber HP, Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis [ J ]. *J Mol Med ( Berl )*, 2003, 81( 1 ): 20-31.
- [ 37 ] 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.
- [ 38 ] Kusmartsev S, Gabrilovich DI. Effect of tumor-derived cytokines and growth factors on differentiation and immune suppressive features of myeloid cells in cancer [ J ]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25( 3 ): 323-331.
- [ 39 ] Ma G, Pan PY, Eisenstein S, et al. Paired immunoglobulin-like receptor-B regulates the suppressive function and fate of myeloid-derived suppressor cells [ J ]. *Immunity*, 2011, 34( 3 ): 385-395.
- [ 40 ] Carlesso N, Aster JC, Sklar J, et al. Notch1-induced delay of human hematopoietic progenitor cell differentiation is associated with altered cell cycle kinetics [ J ]. *Blood*, 1999, 93( 3 ): 838-848.
- [ 41 ] Pui JC, Allman D, Xu L, et al. Notch1 expression in early lymphopoiesis influences B versus T lineage determination [ J ]. *Immunity*, 1999, 11( 3 ): 299-308.
- [ 42 ] Stier S, Cheng T, Dombkowski D, et al. Notch1 activation increases hematopoietic stem cell self-renewal *in vivo* and favors lymphoid over myeloid lineage outcome [ J ]. *Blood*, 2002, 99( 7 ): 2369-2378.
- [ 43 ] Schroeder T, Kohlhof H, Rieber N, et al. Notch signaling induces multilineage myeloid differentiation and up-regulates PU.1 expression [ J ]. *J Immunol*, 2003, 170( 11 ): 5538-5548.
- [ 44 ] Kawamata S, Du C, Li K, et al. Notch1 perturbation of hemopoiesis involves non-cell-autonomous modifications [ J ]. *J Immunol*,

- 2002, 168(4): 1738-1745.
- [45] Bigas A, Martin DI, Milner LA. Notch1 and Notch2 inhibit myeloid differentiation in response to different cytokines [J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(4): 2324-2333.
- [46] Qyang Y, Chambers SM, Wang P, et al. Myeloproliferative disease in mice with reduced presenilin gene dosage: Effect of gamma-secretase blockage [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(18): 5352-5359.
- [47] Gibb DR, Saleem SJ, Kang DJ, et al. ADAM10 overexpression shifts lympho- and myelopoiesis by dysregulating site 2/site 3 cleavage products of Notch [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 4244-4252.
- [48] Hirai H, Zhang P, Dayaram T, et al. C/EBPbeta is required for 'emergency' granulopoiesis [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(7): 732-739.
- [49] Zhang P, Iwasaki-Arai J, Iwasaki H, et al. Enhancement of hematopoietic stem cell repopulating capacity and self-renewal in the absence of the transcription factor C/EBP alpha [J]. *Immunity*, 2004, 21(6): 853-863.
- [50] Ito T, Nishiyama C, Nakano N, et al. Roles of PU.1 in monocyte- and mast cell-specific gene regulation: PU.1 transactivates CIITA pIV in cooperation with IFN-gamma [J]. *Int Immunol*, 2009, 21(7): 803-816.
- [51] Iwasaki H, Somoza C, Shigematsu H, et al. Distinctive and indispensable roles of PU.1 in maintenance of hematopoietic stem cells and their differentiation [J]. *Blood*, 2005, 106(5): 1590-1600.
- [52] Akagi T, Saitoh T, O'Kelly J, et al. Impaired response to GM-CSF and G-CSF, and enhanced apoptosis in C/EBPbeta-deficient hematopoietic cells [J]. *Blood*, 2008, 111(6): 2999-3004.
- [53] Stewart TJ, Greenelch KM, Reid JE, et al. Interferon regulatory factor-8 modulates the development of tumour-induced CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9B): 3939-3950.
- [54] Stewart TJ, Liewehr DJ, Steinberg SM, et al. Modulating the expression of IFN regulatory factor 8 alters the protumorigenic behavior of CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> myeloid cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 117-128.
- [55] Sonda N, Chioda M, Zilio S, et al. Transcription factors in myeloid-derived suppressor cell recruitment and function [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(2): 279-285.
- [56] Huang W, Zhou W, Saberwal G, et al. Interferon consensus sequence binding protein (ICSBP) decreases beta-catenin activity in myeloid cells by repressing GAS2 transcription [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(19): 4575-4594.
- [57] Poh TW, Bradley JM, Mukherjee P, et al. Lack of Mucl-regulated beta-catenin stability results in aberrant expansion of CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells from the bone marrow [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8): 3554-3562.
- [58] Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1alpha regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(11): 2439-2453.
- [收稿日期] 2012-01-22 [修回日期] 2012-04-11  
[本文编辑] 韩丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域唯一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明。
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查。
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核。
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)