

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.10.016

· 综述 ·

## 肿瘤浸润性免疫细胞及其分布模式

### Tumor-infiltrating immunocytes and the distributing profiles

王学周 综述;周莉,张新伟 审阅(天津医科大学肿瘤医院 生物技术研究室 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室 天津市“肿瘤防治”重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

**[摘要]** 肿瘤浸润性免疫细胞(TIC)参与构成肿瘤免疫微环境,调控肿瘤的生长,并影响患者的生存及抗肿瘤治疗的疗效。TIC分布模式的类型主要有冷肿瘤型、混合型 and 间质型。这3种分布类型在免疫细胞的种类、数量与比例和分布位置上呈现明显的差别。在不同肿瘤、不同个体,甚至同一肿瘤的不同区域之间,TIC分布模式既有差异性也有规律性,既有模式相似但功能相异的差异性,也有模式不同但功能相近的规律性。TIC分布模式的分型体现的就是其差异性。近来研究发现,利用TIC分布模式可以预测患者的预后及抗肿瘤治疗的疗效,这体现的就是TIC分布模式的规律性。本文就该领域的研究进展进行综述。

**[关键词]** 肿瘤;肿瘤浸润性免疫细胞;分布模式;抗肿瘤治疗;预后

**[中图分类号]** R730.21; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)10-1156-05

肿瘤组织中不仅有大量的肿瘤细胞,还有调控肿瘤生长的肿瘤浸润性免疫细胞(tumor-infiltrating immunocyte, TIC)。TIC是肿瘤免疫微环境(immune tumor microenvironment, iTME)的重要组成部分,其既有抗肿瘤作用的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxicity T lymphocyte, CTL)、1型巨噬细胞(macrophage 1, M1)等<sup>[1-4]</sup>,又有促进肿瘤作用的调节性T淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)和M2细胞等<sup>[4-7]</sup>。TIC的分布模式的差异性主要表现在免疫细胞的种类、数量与比例及其分布位置等3个方面,据此可将TIC分布模式的类型分为冷肿瘤型、混合型 and 间质型。冷肿瘤型表现为肿瘤实质和间质区几乎没有免疫细胞分布,混合型表现为肿瘤细胞与免疫细胞混合存在,间质型则表现为免疫细胞在肿瘤内间质区或(和)浸润性边缘的间质区分布<sup>[8]</sup>。而且,TIC的分布模式还存在功能上的规律性和差异性。例如,CD8<sup>+</sup>肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)具有抗肿瘤作用,这是其功能的规律性<sup>[1]</sup>,但某些病理组织分布的CD8<sup>+</sup>TIL中还存在着大量无抗肿瘤作用的“旁观者”,这是其功能的差异性<sup>[9]</sup>。近年的研究<sup>[10-13]</sup>发现,TIC的分布模式可以用来预测肿瘤患者的预后及抗肿瘤治疗的疗效,这揭示了TIC分布模式的规律性。而另一些研究<sup>[9,14]</sup>重在探讨某些种类TIC的功能,从规律性和差异性两方面来评判TIC对预后和治疗的潜在价值。目前利用手术切除的肿瘤标本,不但可以采用免疫组织化学(IHC)技术和多重荧光免疫组织化学(multiplexed fluorescent immunohistochemistry, mIHC)技术对原位TIC进行表型鉴

定和半定量分析,而且还可以采用流式细胞术对分离的TIC进行功能学研究。单细胞测序技术的应用,有利于加深对TIC及其分布模式的认识<sup>[14-15]</sup>。TIL是iTME中亚群最多的免疫细胞,并释放细胞因子激活NK细胞和促进M细胞分化,而髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)则是来源最多的免疫细胞。本文着重对TIC及其分布模式研究进展进行综述,旨在为TIC分布模式的临床研究提供参考依据或理论基础。

## 1 TIL

TIL是肿瘤组织中亚群繁多、功能各异的一群免疫细胞。根据TIL表面CD8与CD4分子表达情况进行粗略地分类,其主要亚群为CD8<sup>+</sup>TIL和CD4<sup>+</sup>TIL。用于TIL分群的生物标志物繁多,如CD3、CD103和CD39等。

### 1.1 CD8<sup>+</sup>TIL

CD8<sup>+</sup>CTL主要发挥免疫杀伤作用,其杀伤靶细胞的主要途径为Fas-FasL途径和穿孔素-颗粒酶途径。CD8<sup>+</sup>TIL中虽极少或不存在发挥免疫抑制作用

**[基金项目]** 国家重点研发项目资助(No.2018YFC1313404);国家自然科学基金资助项目(No.81872166)。Project supported by the State Key Research and Development Projects (No.2018YFC1313404), and the National Natural Science Foundation of China (No.81872166)

**[作者简介]** 王学周(1985-),男,硕士,医师,主要从事恶性肿瘤临床治疗与基础研究,E-mail:549742405@qq.com

**[通信作者]** 张新伟(ZHANG Xinwei, corresponding author),博士,教授,主任医师,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤临床治疗与基础研究,E-mail:zhangxinwei@tjmuch.com

的 CD8<sup>+</sup>Treg<sup>[16]</sup>, 却存在大量并不对肿瘤细胞发挥杀伤作用的“旁观者”<sup>[9]</sup>。WANG 等<sup>[17]</sup>发现, 整合素家族 CD103 在 CD8<sup>+</sup>TIL 上表达, 并证实 CD103 是 CD8<sup>+</sup>TIL 经肿瘤抗原“驯化”而表达的生物学标志物。DUHEN 等<sup>[12]</sup>把具有特异性杀伤实体肿瘤作用的 CD39 和 CD103 双阳性 CD8<sup>+</sup>TIL 从“旁观者”中鉴别出来, 并发现手术标本中该亚群的比例与头颈鳞状细胞癌患者的总体生存(OS)呈显著正相关。

## 1.2 CD4<sup>+</sup>TIL

CD4<sup>+</sup>TIL 亚群主要有 Th1、Th2、Th17 和 CD4<sup>+</sup>Treg<sup>[18]</sup>。在表型方面, 已经明确叉头蛋白 3 (forkhead box protein 3, Foxp3) 是 CD4<sup>+</sup>Treg 的特征性标志物<sup>[19]</sup>。在归巢方面, 各亚群之间表达趋化因子受体有明显差异, 例如 Th1 细胞高表达 CXCR3 和 CCR5, Th2 细胞高表达 CCR3、CCR4 和 CCR8, 而 Th17 细胞则高表达 CCR6<sup>[20]</sup>。在发挥免疫功能方面主要有免疫杀伤和免疫抑制。

**1.2.1 免疫杀伤功能** Th1 细胞对肿瘤细胞发挥免疫杀伤功能, 但是这种杀伤能力与机体的年龄增长呈负相关<sup>[21]</sup>。Th1 细胞一方面能通过激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞、NK 细胞及 M 细胞来间接抑制肿瘤细胞生长, 另一方面可以直接对肿瘤细胞产生毒性作用, 并驱动肿瘤细胞衰老。通过临床前试验发现, IL-6 可以抑制 Th1 细胞介导的抗肿瘤作用, 但是通过抗 IL-6 抗体治疗却并不能增加老龄化体内 Th1 细胞的抗肿瘤效应, 这提示了 Th1 细胞在老龄化体内对肿瘤的杀伤能力减弱或丧失。另外, 虽然对 Th17 细胞参与致瘤的机制目前尚不清楚, 但是近年来研究<sup>[22]</sup>发现, Th17 细胞在抗肿瘤免疫治疗的过程中也能够介导抗肿瘤效应。

**1.2.2 免疫抑制功能** Foxp3<sup>+</sup>Treg 和 Th2 细胞对肿瘤的主要作用是增加 iTME 的免疫抑制性, 且凋亡的 Treg 具有更强抑制性。目前对肿瘤中 Foxp3<sup>+</sup>Treg 参与免疫抑制的研究有很多<sup>[23]</sup>。而 MAJ 等<sup>[24]</sup>发现, 凋亡的 Treg 比正常存活的 Treg 所发挥的免疫抑制作用更强, 这是由于凋亡的 Treg 能释放大量小分子代谢产物 ATP 并快速转化为腺苷, 从而经腺苷信号通路介导了抗肿瘤免疫治疗的耐药, 这提示对 iTME 的 ATP 耗竭可能有利于改善抗肿瘤治疗的疗效。

## 1.3 TIL 亚群的分布模式

近来很多预测肿瘤预后及疗效的研究把关注的焦点落在了 TIL 分布模式上。抗程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 抗体对肿瘤治疗的疗效可能与 CD8<sup>+</sup>TIL 的分布状态相关。为此, RIBAS 等<sup>[11]</sup>对 21 例晚期恶性黑色素瘤开展 I 期临床试验, 并发现溶瘤病毒联合派姆单抗 (pembrolizumab) 治疗能获

得较好的总反应率(62%)和完全反应率(33%); 该研究采用 mIHC 发现, 正是这种联合治疗增加了 CD8<sup>+</sup>TIL 的分布, 从而改善了 iTME, 这提示增加 CD8<sup>+</sup>TIL 的分布有利于改善抗 PD-1 抗肿瘤治疗的疗效。STASIKOWSKA-KANICK 等<sup>[25]</sup>对 78 例口腔鳞状细胞癌患者进行多个指标的 IHC 研究发现, CD4<sup>+</sup>TIL 和肿瘤程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 的表达均与 Foxp3<sup>+</sup>TIL 呈显著正相关, 而肿瘤 PD-L1 的表达与 CD8<sup>+</sup>TIL 呈显著负相关, 并且预后较差组 ( $n=41$ ) 肿瘤组织与预后较好组 ( $n=37$ ) 肿瘤组织和口腔正常黏膜组织 ( $n=18$ ) 相比, 前者分布的 CD4<sup>+</sup>TIL 显著多于后两者, 而分布的 CD8<sup>+</sup>TIL 显著少于后两者, 这表明 TIL 亚群的不同分布模式对预后具有预测作用。LUEN 等<sup>[13]</sup>对 375 例三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 后的残留病灶研究发现, 残留病灶内 TIL 与 CD8<sup>+</sup>TIL 的密度呈正相关, 并通过多因素分析发现无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 和 OS 的延长均与残留病灶内 TIL 的高密度呈显著相关性。GOTO 等<sup>[10]</sup>采用 IHC 对 136 例 TNBC 研究发现, NAC 前活检病灶内 CD8<sup>+</sup>TIL 与 Foxp3<sup>+</sup>TIL 的比例与 RFS 呈正相关, NAC 后残留病灶内该比例与 RFS 及 OS 均呈正相关, 以及 NAC 前后该比例增加与预后改善相关; 这表明 NAC 前的 TIL 分布模式可以用来预测 NAC 的疗效及预后, 并且 NAC 后 iTME 的改善情况对预后也具有预测作用。但是, 就抗肿瘤治疗后体内 TIL 亚群分布模式的变化而言, 究竟是抗肿瘤治疗直接改变了 TIL 亚群的分布模式, 还是肿瘤缓解后机体自身重排了 TIL 亚群的分布模式, 或是两方面均有, 以及根据 TIL 分布模式如何来设计新的抗肿瘤治疗模式等, 均有待于深入研究。卢慧敏等<sup>[26]</sup>采用 mIHC 法对中国大肠癌的观察与验证发现, CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>TIL 是肿瘤低风险独立预后因素。有研究<sup>[27]</sup>表明, CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>TIL 参与抗 PD-1 抗体治疗肿瘤的免疫应答, 并有研究<sup>[14]</sup>提示, CD8<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup>TIL 可能通过释放颗粒酶 B 来杀伤肿瘤细胞。上述研究结果表明, TIL 分布模式的特定类型不但可以预测肿瘤预后的风险, 而且可以预测抗 PD-1 抗体治疗肿瘤的反应性或疗效。

根据以上研究可知, 即使不考虑 TIL 与肿瘤细胞的空间排布情况, TIL 分布模式的特定类型既可是两亚群的比例, 也可以是更加精细化的分群等。但究竟哪一特定类型的 TIL 分布模式是最好的模式, 还需要根据研究的目的并联系临床病理特征在未来的研究中进行深入探讨。在所有 TIC 模式中, 目前 TIL 分布模式研究最多、最深, 还出现了一些系统性研究,

并且方法学上也制定了相应规范<sup>[28]</sup>。这些规范包括基于H-E染色、肿瘤间质与实质的区分和肿瘤中央与浸润边缘的规定等内容<sup>[28]</sup>。这些规范性专家意见对其他种类免疫细胞的分布模式研究可能也具有指导意义。

## 2 NK细胞

抗肿瘤的免疫应答,除了适应性免疫外,还有固有免疫的参与。NK细胞是抗肿瘤主要固有免疫细胞<sup>[29]</sup>,具有与CD8<sup>+</sup>CTL类似的细胞毒作用,NK细胞经IFN- $\gamma$ 等细胞因子激活后可发挥更强的免疫杀伤效应。研究<sup>[30]</sup>发现,并不是所有肿瘤浸润性NK细胞均能发挥杀伤肿瘤细胞的作用。肿瘤组织中大多数NK细胞的表型为CD3<sup>+</sup>CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>+</sup>,这群细胞可以分泌IL-10和GM-CSF等多种细胞因子,参与免疫调节<sup>[31]</sup>;相反,只有少数NK细胞对肿瘤细胞发挥免疫杀伤效应,其表型为CD3<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup><sup>[31]</sup>。SUN等<sup>[30]</sup>采用流式细胞术对肝细胞癌新鲜标本及采用IHC对177例既往手术标本进行研究发现,患者的RFS和OS均与CD56<sup>dim</sup>NK细胞功能耗竭呈负相关,这表明NK细胞亚型的分布状态对肿瘤患者的生存具有预测作用。

## 3 M细胞

M细胞受IFN- $\gamma$ 刺激而活化为M1型细胞,并发挥抗肿瘤效应,这称为“经典激活途径”。相反,经“选择性激活途径”,M细胞受IL-4和IL-13刺激而活化为M2型细胞,并促进肿瘤的侵袭和转移。M细胞亚群的鉴别标志物是NOS2(M1型细胞)和CD163(M2型细胞)<sup>[32]</sup>。现已有对癌组织M细胞亚型的分布模式开展队列研究,用来预测患者的预后<sup>[4]</sup>。例如,LUNDHOLM等<sup>[32]</sup>采用IHC对170例前列腺癌和457例结直肠癌研究发现,癌组织中NOS2<sup>+</sup>细胞与CD163<sup>+</sup>细胞的低比例与前列腺癌患者的不良预后相关,而且结直肠癌中的这一比例显著高于前列腺癌,并与结直肠癌的较好预后相关。

## 4 MDSC

MDSC来源复杂、表型多样,驱动iTME发生免疫抑制,并导致肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[7,33-34]</sup>。分布肿瘤组织中的MDSC来源于未成熟粒细胞、单核细胞和DC等<sup>[35]</sup>。目前发现的人类MDSC的多样性表型主要有3类:即单个核MDSC,其型为CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD15<sup>-</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>;多形核MDSC,其表型为CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>CD15<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>或CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>CD66b<sup>+</sup>;不成熟MDSC,其表型为Lin<sup>-</sup>(包括CD3、CD14、CD15、CD19、

CD56)HLA-DR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup><sup>[36]</sup>。尽管MDSC表型具有多样性,在组织切片上对其进行识别具有一定的挑战性<sup>[28]</sup>,但是依然可以通过观察MDSC在肿瘤组织的分布状态来预测患者预后。PENG等<sup>[37]</sup>采用流式细胞术从人乳腺癌中分离出Lin<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>MDSC细胞,并采用IHC对癌组织进行CD33染色,将患者分为MDSC<sup>low</sup>和MDSC<sup>high</sup>两组,通过生存分析发现,无论HER2表达与否,MDSC<sup>high</sup>组均呈现差预后。

## 5 结语

TIC参与构成iTME,并在肿瘤的发生、发展过程中起到重要调控作用<sup>[38-39]</sup>。TIC的分布模式可以用来预测肿瘤患者的预后及抗肿瘤治疗的疗效。TIC的分布模式特别复杂,在同一病灶内,其可以由TIL、NK、M细胞及MDSC中全部或部分亚群叠加组成的混合模式,或为某一类细胞甚至某一细胞亚型为主型模式;同一病灶TIC的各亚群之间相互影响、相互制约;无论在不同患者之间,还是同一患者的不同病灶之间,甚至在同一病灶的不同区域之间,TIC各亚群的分布都有很大差异性<sup>[40]</sup>。积极探索并建立评价各亚群TIC对预后和抗癌疗效的统计学模型,则更有利于新治疗模式的探索与设计,也是未来临床研究面临的挑战之一。目前利用TIC分布模式对抗肿瘤疗效和预后的预测尚未广泛转化为临床应用,但是,随着相关临床研究数据的大量积累,甚至多中心、前瞻性、大样本的研究成果出现,针对TIC表型检测的个体化诊疗策略将使更多的患者获益。

## [参考文献]

- [1] MAIMELA N R, LIU S S, ZHANG Y. Fates of CD8<sup>+</sup>T cells in tumor microenvironment[J/OL]. *Comput Struct Biotechnol*, 2019, 17: 1-13 [2018-12-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297055/>. DOI: 10.1016/j.csbj.2018.11.004
- [2] LIANG D, TIAN L, YOU R, et al. AIMp1 potentiates Th1 polarization and is critical for effective antitumor and antiviral immunity[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1801 [2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775236/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01801.
- [3] RUSCETTI M, LEIBOLD J, BOTT M J, et al. NK cell-mediated cytotoxicity contributes to tumor control by a cytostatic drug combination[J]. *Science*, 2018, 362(6421): 1416-1422. DOI: 10.1126/science.aas9090.
- [4] ZHENG P M, LUO Q, WANG W W, et al. Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional apolipoprotein E[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4): 434 [2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864742/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0465-5.
- [5] SHARMA A, RUDRA D. Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 883 [2019-01-

- 01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989423/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00883.
- [6] WIUM M, PACCEZ J D, ZERBINI L F. The dual role of TAM receptors in autoimmune diseases and cancer: an overview[J/OL]. *Cells*, 2018, 7(10): E166[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210017/>. DOI:10.3390/cells7100166.
- [7] PARKER K H, BEURY D W, OSTRAND-ROSENBERG S. Myeloid-derived suppressor cells: critical cells driving immune suppression in the tumor microenvironment[J/OL]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 95-139[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4662416/>. DOI:10.1016/bs.acr.2015.04.002.
- [8] KEREN L, BOSSE M, MARQUEZ D, et al. A structured tumor-immune microenvironment in triple negative breast cancer revealed by multiplexed Ion beam imaging[J/OL]. *Cell*, 2018, 174(6): 1373-1387.e19[2019-07-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132072/>. DOI:10.1016/j.cell.2018.08.039.
- [9] SIMONI Y, BECHT E, FEHLINGS M, et al. Bystander CD8<sup>+</sup> T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 575-579. DOI: 10.1038/s41586-018-0130-2.
- [10] GOTO W, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Predictive value of improvement in the immune tumour microenvironment in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J/OL]. *ESMO Open*, 2018, 3(6): e000305-e000305[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135412/>. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000305.
- [11] RIBAS A, DUMMER R, PUZANOV I, et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2018, 174(4): 1031-1032. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.035.
- [12] DUHEN T, DUHEN R, MONTLER R, et al. Co-expression of CD39 and CD103 identifies tumor-reactive CD8 T cells in human solid tumors[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2724[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045647/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05072-0.
- [13] LUEN S J, SALGADO R, DIECI M V, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple negative breast cancer patients after neo-adjuvant chemotherapy[J/OL]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 236-242[2019-07-24]. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy547>. DOI: 10.1093/annonc/mdy547.
- [14] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986-993. DOI:10.1038/s41591-018-0078-7.
- [15] ZHANG L, ZHNAG Z. Recharacterizing tumor-infiltrating lymphocytes by single-cell RNA sequencing[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7): 1040-1046. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0658.
- [16] DAVIDSSON S, ANDREN O, OHLSON A L, et al. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in normal prostate tissue, postatrophic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, and tumor histological lesions in men with and without prostate cancer[J/OL]. *Prostate*, 2018, 78(1): 40-47[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725695/>. DOI:10.1002/pros.23442.
- [17] WANG Z Q, MILNE K, DEROCHE H, et al. CD103 and intratumoral immune response in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6290-6297. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0732.
- [18] LUO Z L, JI Y D, TIAN D A, et al. Galectin-7 promotes proliferation and Th1/2 cells polarization toward Th1 in activated CD4<sup>+</sup> T cells by inhibiting the TGFβ/Smad3 pathway[J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 80-85. DOI:10.1016/j.molimm.2018.06.003.
- [19] FONTENOT J D, RUDENSKY A Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4): 331-337. DOI:10.1038/ni1179.
- [20] GREGOR C E, FOENG J, COMERFORD I, et al. Chemokine-driven CD4<sup>+</sup> T cell homing: new concepts and recent advances[J]. *Adv Immunol*, 2017, 135: 119-181. DOI:10.1016/bs.ai.2017.03.001.
- [21] TSUKAMOTO H, SENJU S, MATSUMURA K, et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6702[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396369/>. DOI:10.1038/ncomms7702.
- [22] KNOCHELMANN H M, DWYER C J, BAILEY S R, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity[J/OL]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 458-469[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068176/>. DOI: 10.1038/s41423-018-0004-4.
- [23] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Contribution of regulatory T cells to cancer: a review[J/OL]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7983-7993[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30317612>. DOI: 10.1002/jcp.27553.
- [24] MAJ T, WANG W, CRESPO J, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor[J/OL]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1332-1341[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770150/>. DOI:10.1038/ni.3868.
- [25] STASIKOWSKA-KANICKA O, WĄGROWSKA-DANILEWICZ M, DANILEWICZ M. Immunohistochemical analysis of Foxp3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cell infiltrates and PD-L1 in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3): 497-505[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972165/>. DOI: 10.1007/s12253-017-0270-y.
- [26] 卢慧敏,王琰,陈陆俊,等. CD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞在结肠直肠癌组织中的浸润分布及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 50-57.DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.009
- [27] WANG P, HUANG B, GAO Y, et al. CD103<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T lymphocytes in non-small cell lung cancer are phenotypically and functionally primed to respond to PD-1 blockade[J]. *Cell Immunol*, 2018, 325: 48-55. DOI:10.1016/j.cellimm.2018.02.002.
- [28] HENDRY S, SALGADO R, GEVAERT T, et al. Assessing tumor-infiltrating lymphocytes in solid tumors[J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24(5): 235-251. DOI:10.1097/PAP.000000000000162.
- [29] CHIOSSONE L, DUMAS P Y, VIENNE M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(11): 671-688. DOI:10.1038/s41577-018-0061-z.
- [30] SUN C, XU J, HUANG Q, et al. High NKG2A expression contributes to NK cell exhaustion and predicts a poor prognosis of patients with liver cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1264562[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283631/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1264562.

- [31] GUILLEREY C, HUNTINGTON N D, SMYTH M J. Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(9): 1025-1036. DOI:10.1038/ni.3518.
- [32] LUNDHOLM M, HÄGGLÖF C, WIKBERG M L, et al. Secreted factors from colorectal and prostate cancer cells skew the immune response in opposite directions[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15651[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621525/>. DOI:10.1038/srep15651.
- [33] MARX J. CANCER IMMUNOLOGY: cancer's bulwark against immune attack: MDS cells[J]. *Science*, 2008, 319(5860): 154-156. DOI:10.1126/science.319.5860.154.
- [34] WEBER R, FLEMING V, HU X Y, et al. Myeloid-derived suppressor cells hinder the anti-cancer activity of immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1310[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004385/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.01310.
- [35] GABRILOVICH D I. Myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(1): 3-8. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-16-0297.
- [36] FLEMING V, HU X Y, WEBER R, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 398[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840207/>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00398.
- [37] PENG D J, TANIKAWA T, LI W, et al. Myeloid-derived suppressor cells endow stem-like qualities to breast cancer cells through IL6/STAT3 and NO/NOTCH cross-talk signaling[J/OL]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3156-3165[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891237/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-2528.
- [38] SMYTH M J, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(3): 143-158. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.209.
- [39] HUANG C Y, CHIANG S F, KE T W, et al. Clinical significance of programmed death 1 ligand-1 (CD274/PD-L1) and intra-tumoral CD8<sup>+</sup> T-cell infiltration in stage II-III colorectal cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15658[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199287/>. DOI:10.1038/s41598-018-33927-5.
- [40] JIA Q Z, WU W, WANG Y Q, et al. Local mutational diversity drives intratumoral immune heterogeneity in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5361[2019-01-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299138/>. DOI: 10.1038/s41467-018-07767-w.

[收稿日期] 2019-01-24

[修回日期] 2019-07-25

[本文编辑] 党瑞山