

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.001

· 专家论坛 ·

髓源抑制性细胞的功能及其逆转策略

秦国慧, 张毅(郑州大学第一附属医院 生物细胞治疗中心, 河南 郑州 450052)



张毅, 主任医师、教授、博士生导师, 郑州大学第一附属医院生物细胞治疗中心主任。比利时鲁汶大学肿瘤免疫学博士、国际细胞生物研究所和Ludwig癌症研究所布鲁塞尔分所博士后, 美国芝加哥大学研究型助理教授和南卡医科大学助理教授和肿瘤免疫研究室主任。主持国际研究项目3项, 承担国家科技部重点研发计划3项、国家自然科学基金项目6项、省厅级项目20余项。在 *Mol Cancer*、*Sci Adv*、*Signal Transduct Target Ther*、*J Hematol Oncol* 等期刊发表SCI论文172篇, 主编或合著专著5部; 获得医学科技一等奖3项, 授权与申请专利20项。担任国家自然科学基金评委、科技部重点研发计划和国家重点实验室评估专家, *Nat Commun*、*Cancer Res* 等20多种英文杂志的特约审稿人。

[摘要] 髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)是在骨髓中产生的一群具有高度异质性的免疫抑制细胞, 在肿瘤等病理状态下大量聚集, 是促进肿瘤进展、降低患者对传统治疗反应性的关键因素。近年来, 免疫检查点阻断剂和基因工程T细胞过继回输治疗延长了许多晚期恶性肿瘤患者的生存期, 但上述免疫疗法在肺癌、结直肠癌等实体瘤中有效率仅为15%~40%, 这与实体瘤免疫抑制微环境密切相关。MDSC在肿瘤微环境中聚集, 通过抑制T细胞或NK细胞增殖及功能减弱宿主抗肿瘤免疫反应, 是患者对免疫治疗耐受的关键机制。因此, 明确MDSC聚集及功能特征是探索提高免疫治疗效果的重要研究方向。本文将系统阐述MDSC的产生、聚集及其免疫抑制功能的调控机制, 概述目前靶向MDSC治疗的最新研究进展。

[关键词] 髓源抑制性细胞; 免疫抑制功能; MDSC产生与迁移; 肿瘤联合免疫治疗

[中图分类号] R730.2; R398.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1073-08

Function of myeloid-derived suppressor cells and strategy of reversal immunosuppression

QIN Guohui, ZHANG Yi (Biotherapy Center, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China)

[Abstract] Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a group of highly heterogeneous immunosuppressive cells produced in the bone marrow, which accumulate in large amounts under pathological conditions such as malignant tumors. MDSCs are the significant cell subsets that reduce patients' response to traditional treatment and promote tumor progression. In recent years, immune checkpoint blockade and adoptive transfusion of engineered T cells have significantly prolonged the survival of many patients with advanced malignant tumors, but the effective rate from 15% to 40% in some solid tumors including lung cancer, colorectal cancer etc., which is closely related to the immunosuppressive microenvironment in solid cancers. With the accumulation in tumor microenvironment, MDSCs reduce the anti-tumor immune response of patients by inhibiting T cell or NK cell proliferation and function, which is the key mechanism for patients tolerating to immunotherapy. Therefore, clarifying the accumulation and functional characteristics of MDSCs is an important research direction to explore the improvement of restoring immunotherapy. This article will systematically elaborate the regulatory mechanism of MDSC production, aggregation and immunosuppressive function, and outline the latest research progress of targeted MDSC therapy.

[Key words] myeloid-derived suppressor cells (MDSCs); immunosuppressive function; MDSC production and migration; combined tumor immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1073-1080. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.001]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.U1804281)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1804281)

[作者简介] 秦国慧(1991-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤的免疫治疗研究, E-mail: qinguohui0911@126.com

[通信作者] 张毅 (ZHANG Yi, corresponding author), E-mail: yizhang@zzu.edu.cn

肿瘤的发生发展伴随着各类基因突变,肿瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)已被作为判断免疫检查点抑制剂治疗效果的关键因素^[1-2]。肿瘤患者机体产生抗肿瘤免疫应答包含以下步骤:肿瘤抗原的释放与提呈、T细胞识别与活化、活化后T细胞的迁移和肿瘤微环境中T细胞对肿瘤细胞的识别与清除^[3-4]。目前,临床获批应用的免疫检查点阻断剂即抗PD-1/PD-L1和抗CTLA4在肺癌、食管癌等治疗有效率仅为19%~45%^[5-6]。尽管嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell,CAR-T)在急性B细胞白血病和淋巴瘤患者中有效率高达70%~95%,但在肺癌及脑胶质瘤患者中反应率不足20%,这些治疗效果的差异均与复杂的肿瘤微环境密切相关^[7]。肿瘤微环境是由肿瘤细胞及各类基质细胞共同构成,其相互作用维持的免疫状态是调控免疫治疗效果的关键因素^[8-9]。其中髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell,MDSC)在微环境中异常聚集,通过与CD8⁺T细胞直接接触、分泌IL-10等抑制性细胞因子或消耗CD8⁺T细胞周围的氨基酸等方式抑制效应性T细胞的增殖和功能,削弱机体抗肿瘤免疫反应,加速肿瘤的进展^[10]。因此,以MDSC为靶点,逆转免疫抑制微环境,探索联合免疫治疗策略已经成为近些年来治疗实体瘤的研究热点之一。

1 MDSC的表型与功能

1.1 MDSC的产生

在正常生理条件下,骨髓中造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)依次向共同祖细胞(common myeloid progenitor,CMP)、未成熟的髓细胞(imature myeloid cell,IMC)分化,随后IMC随血流等迁移至不同组织,逐渐分化为成熟的中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞等。但是慢性炎症、肿瘤及创伤的发生导致机体异常细胞因子的分泌或正常细胞因子粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)等的异常聚集,从而抑制IMC向成熟细胞的转化,导致一群异质性较高的具有免疫抑制功能细胞的大量聚集,依据其来源及功能特性而命名为MDSC。

实体瘤微环境中可溶细胞因子的异常分泌是促进MDSC产生及扩增的关键因素。在乳腺癌、结直肠癌等小鼠模型中,GM-CSF、VEGF、前列腺素-2(prostaglandin-2,PGE₂)和环氧合酶2(cyclooxygenase 2,COX2)等是阻断IMC向成熟细胞分化,导致MDSC产生和扩增的重要分子^[11]。一项贝伐珠单抗(bevacizumab)治疗结直肠癌患者的临床试验研究^[12]显示,靶向VEGF-A能够显著减少外周血中MDSC数量;而在小鼠模型^[13]中,中和GM-CSF及PGE₂同样能够部

分减少脾和肿瘤组织中MDSC的聚集。尽管不同肿瘤模型所诱导MDSC产生的细胞因子不尽相同,但这些细胞因子是通过激活共同的转录因子STAT(STAT3、STAT5和STAT6)和CEBP/B调控骨髓细胞向MDSC分化。首先,与正常小鼠骨髓细胞对比,恶性黑色素瘤等荷瘤小鼠来源的骨髓细胞中磷酸化STAT3水平明显升高,且GM-CSF联合G-CSF刺激正常小鼠骨髓细胞,能够通过激活STAT3和STAT5明显降低干扰素调节因子7/8(interferon regulator factor 7/8,IRF-7/8)的表达,进而增加MDSC的比例^[14]。此外,CARD9分子的缺失、肿瘤细胞内雌激素信号通路的激活分别是导致MDSC在结直肠癌和卵巢癌小鼠模型中大量聚集的重要因素^[15]。

1.2 MDSC亚群分类

作为一群具有较高异质性的免疫抑制细胞,MDSC依据其形态、表面生物学标志物及免疫抑制功能形成机制的不同分为单核系MDSC(monocytic MDSC,M-MDSC)和多形核/粒系MDSC(polymorphonuclear/granulocytic MDSC,PMN/G-MDSC),前者具有类似于单核细胞的形态和表型,而后者与嗜中性粒细胞相似^[16-17]。此外,近两年临床样本分析的结果发现一群表型为CD33⁺HLA-DR^{-/low}Lin⁻MDSC(Lin包含CD3、CD14、CD15、CD19、CD20和CD56)少量聚集,这类细胞具有髓系祖细胞的特征及克隆形成能力,被称为早期MDSC(early-stage MDSC,eMDSC)^[14-16]。由于小鼠模型尚缺少鉴定该亚群的标志物,因此目前关于MDSC的基础和临床研究仍聚焦于M-MDSC和PMN/G-MDSC两个亚群。

Gr1⁺CD11b⁺髓细胞在荷瘤小鼠模型中被鉴定为总群MDSC,而Gr1则包含嗜中性粒细胞特征的Ly6G和单核系细胞特征的Ly6C两种分子,因此CD11b⁺Ly6C^{low}Ly6G⁺被定义为鼠源性PMN/G-MDSC,而CD11b⁺Ly6C^{hi}Ly6G⁻则被鉴定为M-MDSC^[16]。在肿瘤患者中,目前尚缺少统一的生物学标志物鉴定MDSC亚群,但是依据MDSC来源及分化特征,首先可利用表面标志物初步鉴定出PMN-MDSC(CD33⁺CD11b⁺HLA-DR⁻CD15⁺/CD66b⁺)和M-MDSC(CD33⁺CD11b⁺HLA-DR⁻CD14⁺),然后对功能的验证可完善分析MDSC亚群在肿瘤患者外周血和组织中浸润情况^[14,16,18]。

在荷瘤小鼠或肿瘤患者的外周循环和肿瘤微环境中,M-MDSC和PMN/G-MDSC两个亚群浸润模式存在动态变化过程。本课题组及其他课题组的研究^[19-21]显示,在荷瘤小鼠脾、外周血及肿瘤患者外周血中M-MDSC数量明显较PMN/G-MDSC多,而肿瘤组织中则是PMN/G-MDSC大量聚集且数量多于外周血,但M-MDSC较外周循环明显降低,对其表型和

功能的进一步分析显示M-MDSC迁移至肿瘤部位后在微环境中M-CSF等细胞因子刺激下向肿瘤相关巨噬细胞分化,从而导致未成熟的M-MDSC比例降低。因此,PMN-MDSC逐渐成为靶向微环境免疫抑制细胞的研究热点。

1.3 MDSC免疫抑制功能及调控机制

随着各类肿瘤模型的建立及临床样本的分析,MDSC在实体瘤微环境中的关键作用逐渐被解析。晚期/进展期乳腺癌、非小细胞肺癌等患者外周血中MDSC聚集明显较早期患者升高,且MDSC的增多是促进恶性黑色素瘤发生远处器官转移的关键因素^[20];另外,MDSC在外周血和肿瘤微环境中的大量聚集是削弱化疗、放疗效果的重要因素。而在总生存期分析方面,本课题组及其他课题组的研究^[19, 22-24]均证明食管癌、非小细胞肺癌、结直肠癌等癌组织中MDSC聚集越高的患者总生存期越短,且MDSC是促进实体肿瘤患者不良预后的独立因素。

肿瘤微环境中MDSC发挥免疫抑制功能主要通过直接接触或分泌细胞因子等方式抑制效应性细胞的增殖和功能。首先,肿瘤缺氧环境、COX2的表达等因素诱导MDSC表面PD-L1的表达,与PD-1结合后,明显抑制CD8⁺T细胞的增殖和杀伤肿瘤细胞的效应^[25],因此通过靶向MDSC以恢复或增强PD-1抑制剂在实体肿瘤的治疗效果成为近几年联合免疫治疗的研究热点。其次,笔者课题组及其他课题组研究^[22, 26]发现缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducing factor 1 α , HIF-1 α)维持MDSC表面高表达CD39/CD73,促进细胞周围ATP向ADP转化,最后导致腺苷生成增多,通过与腺苷受体的结合抑制CD8⁺T细胞的功能;同时缺氧环境通过诱导VISTA激活促进MDSC免疫抑制功能是削弱T细胞功能的另一重要机制^[27]。另外,MDSC中精氨酸酶1 (arginase 1, ARG1)和吲哚胺2,3双加氧酶(indole amine 2,3 dioxygenase, IDO)的高表达分别降解CD8⁺T细胞周围的精氨酸和色氨酸,导致效应性T细胞营养物质缺乏,进而减少CD8⁺T细胞的激活^[28];MDSC的持续存在导致肿瘤微环境中ROS和NO的升高是抑制CD8⁺T细胞增殖和功能另一重要因素^[14, 29]。除此之外,MDSC被肿瘤微环境中IL-4、IL-1 β 及MIF等细胞因子活化后,分泌IL-10和TGF- β 等抑制性细胞因子的能力明显升高,进而直接抑制效应性T细胞的扩增与活化^[10]。总之,如果通过抑制MDSC功能恢复CD8⁺T细胞的增殖和活性,则不仅需要抑制或中和IL-10等细胞因子,而且需要减少MDSC对氨基酸的消耗等,所以单一靶向功能分子的手段并未取得理想的治疗效果。

2 肿瘤微环境中MDSC聚集的机制

MDSC在骨髓中产生后释放进入血液循环,随后大量聚集于肿瘤组织中而充分发挥免疫抑制功能,明确MDSC迁移至肿瘤微环境的关键调控因素是阻断MDSC以逆转免疫抑制微环境的关键手段。

2.1 趋化因子-趋化因子受体(chemokine receptor, CR)作用轴是募集MDSC的主要机制

趋化因子是一种可分泌型的小分子蛋白,因其在炎症、肿瘤等病理生理条件下介导各类免疫细胞或非免疫细胞的迁移而命名。肿瘤微环境中的趋化因子主要由肿瘤细胞和肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)等基质细胞分泌而来,通过与对应CR的结合促进外周循环中CD8⁺T细胞或NK细胞等免疫效应细胞、MDSC或调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等免疫抑制细胞等向肿瘤部位迁移、聚集后形成肿瘤免疫抑制微环境^[30]。由于MDSC为经典的异质性细胞,其亚群M-MDSC和PMN-MDSC来源、形态和大小的差异决定了其表面CR表达的不同,因此调控其募集至肿瘤微环境的关键趋化因子不尽相同(图1)。

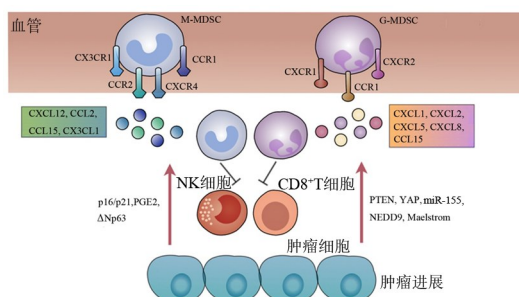


图1 调控肿瘤细胞分泌募集MDSC相关趋化因子的机制

M-MDSC来源于单核祖细胞,其分化成熟后将形成成熟单核细胞、巨噬细胞或树突状细胞,因此M-MDSC表面CR谱与这些细胞相似,即CCR1、CCR2、CX3CR1和CXCR4。每个CR对应的趋化因子并非唯一,如CCR1可同时与CCL3、CCL4、CCL5和CCL15等趋化因子结合,而CCR2的配体则包含CCL2和CCL7。结直肠癌小鼠及临床样本的检测结果显示,CCL15的表达不仅促进CCR1⁺M-MDSC向肿瘤部位的迁移,同时导致CCR1⁺PMN-MDSC大量聚集,进而抑制CD8⁺T细胞或NK细胞增殖与功能,导致免疫抑制微环境的形成^[31]。在乳腺癌、胃癌及卵巢癌等小鼠模型中,肿瘤组织中CCL2的分泌是导致大量CCR2⁺M-MDSC在肿瘤组织聚集的机制,CCR2中和抗体的使用明显减少M-MDSC聚集,延缓肿瘤的生长^[32]。另外,临床样本的检测发现,卵巢癌患者腹水中CXCL12的大量分泌,募

集表达其受体 CXCR4 的 M-MDSC, 进而通过抑制 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的增殖, 促进患者不良预后的发生^[33]。

PMN-MDSC 主要为成熟中性粒细胞的不同阶段前体细胞, 其表面主要表达 CXCR1、CXCR2 和 CCR1 等 CR。CXCR1 对应的趋化因子包含 CXCL1 和 CXCL7, 而与 CXCR2 结合的趋化因子包含 CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6 等, 在不同肿瘤模型中募集 PMN-MDSC 的趋化因子则各不相同。非小细胞肺癌患者的癌组织、恶性黑色素瘤小鼠和前列腺癌小鼠模型的癌组织中, CXCL5 大量分泌, 通过与 CXCR2 结合招募 PMN-MDSC 在肿瘤部位聚集^[34]; 而 CXCR2⁺ PMN-MDSC 向胰腺癌、膀胱癌等微环境的迁移主要依赖于 CXCL1、CXCL8 等趋化因子的表达^[35]。另外, 舌鳞癌、头颈鳞癌及胃癌患者机体中产生大量 CXCL8, 促使 PMN-MDSC 在肿瘤组织中聚集, 促进肿瘤的进展; 在舌鳞癌及胃癌患者中, CXCL6-CXCR2 是另一募集 PMN-MDSC 的关键因素^[36]。本课题组先前发表的论文^[19, 37]显示, 食管鳞癌细胞分泌 CXCL1 和 CXCL8, 导致外周血中 PMN-MDSC 向食管癌组织的迁移, 进而抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖和清除肿瘤细胞的功能, 促进食管鳞癌患者不良预后的发生。

总之, 无论 M-MDSC 还是 PMN-MDSC 均表达多种 CR, 募集其进入肿瘤微环境的趋化因子不尽相同, 如果通过靶向趋化因子-CR 作用轴从而抑制 MDSC 聚集, 则必须探明所筛选的 CR 是否具有肿瘤类型的特异性及在调控所有 MDSC 聚集中的重要性。

2.2 肿瘤微环境调控趋化因子分泌的主要机制

肿瘤微环境中趋化因子主要由肿瘤细胞和肿瘤基质细胞分泌而来, 国内外已发表的研究显示肿瘤细胞异常趋化因子的分泌是促进 MDSC 向肿瘤部位聚集的关键因素, 通过抑制效应性细胞抵抗肿瘤细胞的作用, 促进肿瘤的生长。

癌基因的过度激活不仅促进肿瘤细胞恶性克隆增殖能力的形成, 而且异常分泌的细胞因子能够通过改变肿瘤微环境免疫状态促进肿瘤进展。Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 是维持肿瘤细胞增殖的关键基因, 其不仅具有癌基因的特征, 同时 YAP 的过度表达促进肿瘤细胞分泌高水平的 CXCL5, 进而促使 CXCR2⁺ PMN-MDSC 迁移至卵巢癌组织^[35]; 在 PTEN 和 Smad4 基因缺失的自发前列腺癌小鼠模型中, MDSC 在肿瘤组织中的聚集是由 Hippo-YAP 通路介导的 CXCL5 过度分泌所致。在肺癌小鼠模型中, p16 和 p21 基因的缺失突变促进肺癌细胞高表达 CX3CL1, 从而促使 CX3CR1⁺ M-MDSC 向肿瘤部位迁移^[38]; 同时肺癌细胞系中 miR-155 表达水平的抑制是激活 HIF-1 α 的重要因素, 进而导致 CXCL2/3/5/7 等趋化因子的分

泌, 促进 PMN-MDSC 的迁移^[34]。在头颈鳞癌中, Δ Np63 基因通过激活 Notch 和 Wnt 等信号通路增强肿瘤细胞干性特征, 但是在三阴性乳腺癌患者中, 该基因是促进 CXCL2 和 CCL22 表达的关键机制, 分别招募 PMN-MDSC 和 M-MDSC 进入肿瘤微环境, 导致免疫抑制状态的形成^[39]。临床样本的检测结果显示腹水中 CXCR4⁺ M-MDSC 的聚集与 PGE₂ 的表达进而导致 CXCL12 的分泌相关^[33]; 卵巢癌组织中 CXCL1/2/5 的表达则与促进肿瘤血管生成 VEGF 密切相关^[11, 40]。本课题组的研究显示, 食管癌组织中 AMPK-DACH1 是调控 CXCL1 分泌的关键机制^[19], 癌宰抗原 Maelstrom 的表达促进 CXCL8 的表达^[37], 共同招募大量的 PMN-MDSC 在食管癌组织中聚集, 促进患者不良预后的发生。

总之, 肿瘤细胞异常趋化因子的分泌是导致 MDSC 在肿瘤微环境中聚集的关键机制, 但是同一种趋化因子可由不同癌基因的激活所控制, 因此以靶向肿瘤癌基因进而减少 MDSC 迁移的方案仍需进一步的研究。

3 靶向 MDSC 以增强免疫治疗效果

免疫检查点阻断和 CAR-T 细胞过继回输治疗近年来在白血病、恶性黑色素瘤和淋巴瘤等肿瘤治疗中效果明显, 但是在肺癌、结直肠癌、乳腺癌等大部分实体瘤效果欠佳的原因与肿瘤免疫抑制微环境的形成密切相关, 而 MDSC 的聚集则是导致免疫治疗在实体瘤中有效率明显降低的关键因素^[41]。因此减少 MDSC 聚集、削弱其免疫抑制功能或促进其凋亡是重塑肿瘤微环境免疫状态、恢复免疫治疗效果的重要研究方向^[42]。以下将从抑制 MDSC 的产生与功能、阻断 MDSC 迁移和促进 MDSC 凋亡等方面总结目前靶向 MDSC 的研究进展 (表 1)。

3.1 抑制 MDSC 的产生和功能

MDSC 的生成和功能与肿瘤微环境中异常细胞因子的聚集密切相关。中和 GM-CSF 是减少骨髓中 MDSC 产生的重要方法, 抗 GM-CSF 与效应性 T 细胞过继回输的联用明显抑制胰腺癌及肝癌的进展^[43]。PI3K 通路的磷酸化是激活肿瘤细胞及各类免疫细胞的关键因素, 其抑制剂的使用减少肿瘤微环境中 MDSC 的产生与活化, 有效恢复抗 PD-1 在头颈鳞癌等小鼠模型中的治疗效果^[44]。酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼 (sunitinib) 的应用通过靶向 c-Kit 和 VEGFR 抑制 MDSC 的扩增, 同时改变 MDSC 免疫抑制的表型, 恢复 CD8⁺ T 细胞增殖和功能^[45]。MDSC 作为成熟中性粒细胞、树突状细胞或单核/巨噬细胞的前体细胞, 促进其向此类成熟细胞的分化是靶向 MDSC 治疗的另一种途径。维生素 D3 和全反式维甲酸的应用均通过促进

MDS C 向成熟细胞的分化, 进而恢复肿瘤浸润的 T 细胞或过继回输的 CAR-T 细胞在实体瘤中的治疗效果^[46-47]。双膦酸盐, 一种临床常用的辅助治疗恶性肿瘤骨转移的骨修复药物, 其调控 MMP9 翻译后修饰及

c-Kit 表达的同时, 减少骨髓中 MDS C 的产生^[48], 从而改善实体瘤微环境中免疫状态, 但是这类药物靶向 MDS C 的药物尚缺乏临床研究, 其是否可以作为靶向 MDS C 的治疗关键仍需进一步的探索。

表 1 临床前研究及临床应用的靶向 MDS C 的药物及其机制

分类	药物名称	作用机制	参考文献
抑制 MDS C 产生	抗 GM-CSF	抑制骨髓细胞向 MDS C 转化	[43]
	PI3K 抑制剂		[44]
	舒尼替尼	抑制 c-Kit、VEGFR 功能	[45]
	双膦酸盐	抑制 MMP9	[48]
促进 MDS C 向成熟细胞分化	全反式维甲酸	促进 MDS C 向 DC 分化	[46]
	维生素 D3	抑制肿瘤细胞分泌促进 MDS C 聚集的生长因子	[47]
抑制 MDS C 功能	寡脱氧核苷酸 PDE5 抑制剂	抑制 ARG1/iNOS 的合成	[49]
	二甲基阿米洛利	抑制 MDS C 胞内 STAT3	[51]
	塞来昔布	COX2/PGE ₂ 抑制剂, 减少 ARG1 和 iNOS 的合成	[52]
阻断 MDS C 迁移	SX-682	CXCR2 抑制剂	[53-54]
	抗 CSF1R	阻断 CSF-CSF1R 作用轴	[55]
	二甲双胍	减少 CXCL1 的分泌	[19]
	Semaphorin4D	抑制 CXCL1/5 等分泌	[56]
促进 MDS C 凋亡	氟尿嘧啶, 吉西他滨	促进 MDS C 凋亡, 降低 S100A 表达	[57]
	BRAF 抑制剂	促进 MDS C 凋亡	[58]
	GW3965	LXR 激动剂, 激活 Caspase3	[59]

MDS C 表达的 ARG1 和 iNOS 分别降解实体瘤微环境中精氨酸、促进 NO 的聚集是 MDS C 发挥免疫抑制功能的经典模式, 因此 ARG1 和 iNOS 抑制剂的应用是中和 MDS C 免疫抑制功能的有效策略。寡脱氧核苷酸、磷酸二酯酶 5(PDE5) 抑制剂的应用有效抑制 MDS C 中 STAT3 通路的激活, 减少 ARG1 和 iNOS 的表达, 进而削弱 MDS C 免疫抑制效应^[49]。甲基巴多索隆(bardoxolone)的应用减少 ROS 和 NO 的产生, I 期临床试验结果显示其与吉西他滨联用明显增强 T 细胞的抗肿瘤效应^[50]。肿瘤细胞来源的外泌体是激活 MDS C 的又一关键因素, 治疗高血压药物二甲基阿米洛利的使用能够减少肿瘤细胞外泌体的产生, 抑制 MDS C 胞内 STAT3 的激活, 降低结肠直肠癌患者中 MDS C 对 T 细胞的抑制作用^[51]。除此之外, COX2-PGE₂ 抑制剂、MIF 中和抗体及葡萄糖代谢抑制剂 PFK-158 的使用均不同程度降低 MDS C 免疫抑制功能, 逆转实体瘤微环境中免疫抑制状态^[52]。

3.2 阻断 MDS C 向肿瘤部位的迁移

MDS C 在肿瘤部位的聚集与趋化作用密切相关, 靶向 MDS C 表面的 CR, 阻断 MDS C 的迁移成为近年来联合免疫治疗的重要策略。多项临床前研究证实 CXCR2 抑制剂的使用能够有效减少 MDS C 在肿瘤微环境中的

聚集, 改善免疫治疗的效果。在横纹肌肉瘤小鼠模型中, CXCR2 抑制剂的联用提高了抗 PD-1 治疗效果, 延长小鼠的总生存期; CXCR2 抑制剂的使用减少包裹肿瘤细胞的基质形成, 促进细胞毒性淋巴细胞或 NK 细胞与肿瘤细胞接触, 增加肿瘤细胞被清除的效率^[53]; 而在口腔鳞癌或肺癌小鼠模型中, CXCR2 抑制剂 SX-682 的应用减少 CXCR2⁺ PMN-MDS C 的聚集, 恢复肿瘤微环境中 T 细胞杀伤肿瘤细胞的效应^[54]。CSF1/CSF1R 作用轴是肿瘤细胞募集 MDS C 的另一关键机制, CSF1R 受体阻断剂的应用减少了 MDS C 在肿瘤部位的聚集, 部分逆转了肿瘤免疫抑制微环境^[55]。YAP 基因的敲除、PGE₂ 抑制剂的应用分别通过减少 CXCL5 和 CXCL12 的分泌, 阻断 PMN-MDS C 和 M-MDS C 向肿瘤部位的迁移。轴突导向因子 semaphorin4D 的抑制通过减少 MDS C 聚集恢复入抗 PD-1 在头颈鳞癌中的治疗效果^[56]。本课题组的研究^[19]显示, 二甲双胍的应用通过激活 AMPK 通路抑制 DACH1-CXCL1 通路的激活, 从而减少外周血 PMN-MDS C 向肿瘤部位的迁移, 改善食管鳞癌患者的预后。

3.3 促进 MDS C 凋亡药物的应用

抑制 MDS C 产生、迁移和功能是制定联合免疫治

疗策略的重要基础,利用已经批准的药物促进其凋亡是逆转MDSC所导致的免疫抑制微环境的另一关键方法。传统化疗药物氟尿嘧啶和吉西他滨的应用,增加小鼠模型及患者肿瘤组织中MDSC凋亡比例,同时降低S100A蛋白的表达,延长结直肠癌的生存期^[57]。BRAF抑制剂的应用不仅直接抑制肿瘤细胞的增殖与迁移,而且对BRAF抑制剂敏感的恶性黑色素瘤患者体内M-MDSC和PMN-MDSC的比例明显降低,增加抗原特异性CD8⁺T细胞清除肿瘤细胞的效应,为持续抑制肿瘤的生长提供了可能^[58]。肝X核受体激动剂的应用,通过增强凋亡蛋白caspase-3的剪切而加速MDSC凋亡,促进恶性黑色素瘤、卵巢癌等小鼠肿瘤组织中效应性T细胞的增殖,同时增强了抗PD-1和过继回输T细胞的治疗效果^[59]。

4 结 语

自21世纪以来,MDSC经过近20年的研究,对调控其产生、扩增、活化、迁移和功能的机制逐渐被阐明,MDSC促进肿瘤进展的关键机制依次被解析,使得MDSC成为近几年来联合免疫治疗研究的重要方向。减少产生、抑制迁移、促进凋亡或削弱MDSC免疫抑制功能均是制定靶向微环境以增强抗PD-1或CAR-T治疗效果的联合治疗方案的研究热点,但是目前关于靶向MDSC的研究较多聚集于临床前研究,这与目前研究靶点的非特异性密切相关。例如中和GM-CSF尽管减少了MDSC的产生,但是GM-CSF是促进肿瘤患者粒细胞产生的关键因素,过度阻断GM-CSF的作用将增加感染的风险;化疗药物或者靶向药物的应用均可部分减少MDSC的聚集,但由于机体的负反馈作用导致其他免疫抑制细胞Treg或者肿瘤相关巨噬细胞聚集,进一步抑制免疫治疗的效果。因此,探索MDSC特异性靶点,制定联合靶向多种免疫抑制细胞的治疗策略是未来改善抗PD-1和CAR-T细胞治疗效果的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] EGEN J G, OUYANG W, WU L C. Human anti-tumor immunity: insights from immunotherapy clinical trials[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 36-54. DOI:10.1016/j.immuni.2019.12.010.
- [2] HE X, XU C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 660-669. DOI:10.1038/s41422-020-0343-4.
- [3] GALON J, BRUNI D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 55-81. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
- [4] WALDMAN A D, FRITZ J M, LENARDO M J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice [J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 2020: 1-18[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7238960/>. DOI: 10.1038/s41577-020-0306-5.
- [5] HEGDE P S, CHEN D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35. DOI:10.1016/j.immuni.2019.12.011.
- [6] SCHOENFELD A J, HELLMANN M D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 443-455. DOI:10.1016/j.ccell.2020.03.017.
- [7] HONG M, CLUBB J D, CHEN Y Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 2020: S1535-6108(20)30366-4. DOI:10.1016/j.ccell.2020.07.005.
- [8] THOMMEN D S, SCHUMACHER T N. T cell dysfunction in cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4): 547-562. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
- [9] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x.
- [10] VEGLIA F, PEREGO M, GABRILOVICH D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J/OL]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 108-119[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854158/>. DOI:10.1038/s41590-017-0022-x.
- [11] HORIKAWA N, ABIKO K, MATSUMURA N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer inhibits tumor immunity through the accumulation of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 587-599. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0387.
- [12] LIMAGNE E, EUVRARD R, THIBAUDIN M, et al. Accumulation of MDSC and Th17 cells in patients with metastatic colorectal cancer predicts the efficacy of a FOLFOX-bevacizumab drug treatment regimen[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5241-5252. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3164.
- [13] YANG Q, LI X, CHEN H, et al. IRF₇ regulates the development of granulocytic myeloid-derived suppressor cells through S100A9 transrepression in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(21): 2969-2980. DOI:10.1038/onc.2016.448.
- [14] WANG Y G, DING Y X, GUO N Z, et al. MDSCs: key criminals of tumor pre-metastatic niche]ormation[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 172[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374299/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.00172.
- [15] WANG T T, FAN C G, YAO A R, et al. The adaptor protein CARD9 protects against colon cancer by restricting mycobiota-mediated expansion of myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Immunity*, 2018, 49(3): 504-514.e4[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880241/>. DOI:10.1016/j.immuni.2018.08.018.
- [16] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4935811/>. DOI: 10.1038/ncomms12150.
- [17] MASTIO J, CONDAMINE T, DOMINGUEZ G, et al. Identification of monocyte-like precursors of granulocytes in cancer as a mechanism for accumulation of PMN-MDSCs[J/OL]. *J Exp Med*, 2019, 216(9): 2150-2169[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719429/>. DOI:10.1084/jem.20181952.
- [18] BEN-MEIR K, TWAIK N, BANAYASH M. Plasticity and biological

- diversity of myeloid derived suppressor cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 154-161. DOI:10.1016/j.coi.2018.03.015.
- [19] QIN G H, LIAN J Y, HUANG L, et al. Metformin blocks myeloid-derived suppressor cell accumulation through AMPK-DACH₁-CXCL1 axis[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(7): e1442167[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5993496/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1442167.
- [20] OKŁA K, CZERWONKA A, WAWRUSZAK A, et al. Clinical relevance and immunosuppressive pattern of circulating and infiltrating subsets of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 691[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456713/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.00691.
- [21] LANG S, BRUDEREK K, KASPAR C, et al. Clinical relevance and suppressive capacity of human myeloid-derived suppressor cell subsets[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(19): 4834-4844. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3726.
- [22] LI J Y, WANG L P, CHEN X F, et al. CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF- β -mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1320011[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486179/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1320011.
- [23] AI L S, MU S D, WANG Y D, et al. Prognostic role of myeloid-derived suppressor cells in cancers: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1220[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280417/>. DOI:10.1186/s12885-018-5086-y.
- [24] YANG Z Z, GUO J C, WENG L L, et al. Myeloid-derived suppressor cells-new and exciting players in lung cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 10[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995114/>. DOI:10.1186/s13045-020-0843-1.
- [25] PRIMA V, KALIBEROVA L N, KALIBEROV S, et al. COX2/mPG-ES1/PGE₂ pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(5): 1117-1122[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5293015/>. DOI:10.1073/pnas.1612920114.
- [26] LI L F, WANG L P, LI J Y, et al. Metformin-induced reduction of CD39 and CD73 blocks myeloid-derived suppressor cell activity in patients with ovarian cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(7): 1779-1791[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882589/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-2460.
- [27] DENG J, LI J N, SARDE A, et al. Hypoxia-induced VISTA promotes the suppressive function of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(7): 1079-1090[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606337/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0507.
- [28] LI A L, BARSOUMIAN H B, SCHOENHALS J E, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibition targets anti-PD1-resistant lung tumors by blocking myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 54-63[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027590/>. DOI:10.1016/j.canlet.2018.05.005.
- [29] IANG H D, RAMIL C P, HAI J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote immunosuppression by inducing ROS-generating monocytic MDSCs in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(4): 436-450. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-19-0507.
- [30] NAGARSHETH N, WICHAM S, ZOU W P. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-572[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731833/>. DOI:10.1038/nri.2017.49.
- [31] YAMAMOTO T, KAWADA K, ITATANI Y, et al. Loss of SMAD4 promotes lung metastasis of colorectal cancer by accumulation of CCR1⁺ tumor-associated neutrophils through CCL15-CCR1 axis[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 833-844. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0520.
- [32] FLORES-TORO J A, LUO D F, GOPINATH A, et al. CCR2 inhibition reduces tumor myeloid cells and unmasks a checkpoint inhibitor effect to slow progression of resistant murine gliomas[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(2): 1129-1138[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969504/>. DOI:10.1073/pnas.1910856117.
- [33] OBERMAJER N, MUTHUSWAMY R, ODUNSI K, et al. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment [J/OL]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7463-7470[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993027/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-2449.
- [34] TANNENBAUM C S, RAYMAN P A, PAVICIC P G, et al. Mediators of inflammation-driven expansion, trafficking, and function of tumor-infiltrating MDSCs[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(10): 1687-1699[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6774821/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0578.
- [35] ANG G C, LU X, DEY P, et al. Targeting YAP-dependent MDSC infiltration impairs tumor progression[J/OL]. *Cancer Discov*, 2016, 6(1): 80-95[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707102/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0224.
- [36] KUMAR V, PATEL S, TCYGANOV E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 208-220. DOI:10.1016/j.it.2016.01.004.
- [37] LI P P, CHEN X F, QIN G H, et al. Maelstrom directs myeloid-derived suppressor cells to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via activation of the Akt1/RelA/IL8 signaling pathway[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(10): 1246-1259. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-17-0415.
- [38] OKUMA A, HANYU A, WATANABE S, et al. p16 Ink4a and p21 Cip1/Waf1 promote tumour growth by enhancing myeloid-derived suppressor cells chemotaxis[J]. *Nat Commun*, 8(1): 2050. DOI:10.1038/s41467-017-02281-x.
- [39] KUMAR S, WILKES D W, SAMUEL N, et al. Δ Np63-driven recruitment of myeloid-derived suppressor cells promotes metastasis in triple-negative breast cancer[J/OL]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 5095-5109[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205409/>. DOI:10.1172/JCI99673.
- [40] COOSEMANS A, DECOENE J, BAERT T, et al. Immunosuppressive parameters in serum of ovarian cancer patients change during the disease course[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(4): e1111505[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839325/>. DOI:10.1080/2162402X.2015.1111505.
- [41] HOU A H, HOU K Y, HUANG Q B, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cell, a promising strategy to overcome resistance

- to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 783[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249937/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00783.
- [42] LOEUILLARD E, YANG J C, BUCKARMA E, et al. Targeting tumor-associated macrophages and granulocytic-myeloid-derived suppressor cells augments PD-1 blockade in cholangiocarcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5380-5396. DOI: 10.1172/JCI137110.
- [43] STROMNES I M, BROCKENBROUGH J S, IZERADJENE K, et al. Targeted depletion of an MDSC subset unmasks pancreatic ductal adenocarcinoma to adaptive immunity[J/OL]. *Gut*, 2014, 63(11): 1769-1781[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340484/>. DOI:10.1136/gutjnl-2013-306271.
- [44] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRINA N, et al. PI3K γ is a molecular switch that controls immune suppression[J/OL]. *Nature*, 2016, 539(7629): 437-442[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479689/>. DOI:10.1038/nature19834.
- [45] DRAGHICIU O, NIJMAN H W, HOOGEBOOM B N, et al. Sunitinib depletes myeloid-derived suppressor cells and synergizes with a cancer vaccine to enhance antigen-specific immune responses and tumor eradication[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e989764[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404834/>. DOI: 10.4161/2162402X.2014.989764.
- [46] LONG A H, HIGHFILL S L, CUI Y Z, et al. Reduction of MDSCs with all-trans retinoic acid improves CAR therapy efficacy for sarcomas[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(10): 869-880[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050151/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0230.
- [47] CHEN P T, HSIEH C C, WU C T, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by reducing IL6 signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(6): 1365-1375. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-14-0952.
- [48] MELANI C, SANGALETTI S, BARAZZETTA F M, et al. Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma[J/OL]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11438-11446[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2646404/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1882.
- [49] KORTYLEWSKI M, MOREIRA D. Myeloid cells as a target for oligonucleotide therapeutics: turning obstacles into opportunities [J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8): 979-988[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5522630/>. DOI:10.1007/s00262-017-1966-2.
- [50] LIBY K T, YORE M M, SPORN M B. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(5): 357-369. DOI:10.1038/nrc2129.
- [51] 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/OL]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 457-471[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810085/>. DOI: 10.1172/JCI40483.
- [52] CHESNEY J A, MITCHELL R A, YADDANAPUDI K. Myeloid-derived suppressor cells—a new therapeutic target to overcome resistance to cancer immunotherapy[J]. *J Leuk Biol*, 2017, 102(3): 727-740. DOI:10.1189/jlb.5vmr1116-458rrr.
- [53] TEIJEIRA Á, GARASA S, GATO M, et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J/OL]. *Immunity*, 2020, 52(5): 856-871.e8[2020-07-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289253/>. DOI:10.1016/j.immuni.2020.03.001.
- [54] SUN L, CLAVIJO P E, ROBBINS Y, et al. Inhibiting myeloid-derived suppressor cell trafficking enhances T cell immunotherapy [J/OL]. *JCI Insight*, 2019, 4(7): 126853[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483637/>. DOI: 10.1172/jci.insight.126853.
- [55] KUMAR V, DONTIREDDY L, MARVEL D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 654-668.e5[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827952/>. DOI:10.1016/j.ccell.2017.10.005.
- [56] CLAVIJO P E, FRIEDMAN J, ROBBINS Y, et al. Semaphorin4D inhibition improves response to immune-checkpoint blockade via attenuation of MDSC recruitment and function[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(2): 282-291. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0156.
- [57] KANTERMAN J, SADE-FELDMAN M, BITON M, et al. Adverse immunoregulatory effects of 5FU and CPT11 chemotherapy on myeloid-derived suppressor cells and colorectal cancer outcomes[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21): 6022-6035. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-0657.
- [58] SCHILLING B, PASCHEN A. Immunological consequences of selective BRAF inhibitors in malignant melanoma: Neutralization of myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(8): e25218[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805652/>. DOI:10.4161/onci.25218.
- [59] TAVAZOIE M F, POLLACK I, TANQUECO R, et al. LXR/ApoE activation restricts innate immune suppression in cancer[J/OL]. *Cell*, 2018, 172(4): 825-840.e18[2020-07-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5846344/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.12.026.

[收稿日期] 2020-09-15

[修回日期] 2020-09-25

[本文编辑] 党瑞山