

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.016

· 综述 ·

CXCL1在肿瘤发生发展中作用的研究进展

Research progress on the role of CXCL1 in tumorigenesis and development

阮强¹综述;卓长华²审阅(1.福州大学 化学学院,福建 福州 350108; 2.福建省肿瘤医院 福建医科大学肿瘤临床医学院 胃肠肿瘤外科,福建 福州 350014)

[摘要] 趋化因子(C-X-C基序)配体1(CXCL1)是CXC趋化因子家族中的一员,在炎症形成、新血管生成和肿瘤形成中都具有重要功能。CXCL1可通过自分泌途径促进正常成纤维细胞转化为肿瘤相关成纤维细胞,还可通过VEGF、肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤血管生成。CXCL1诱导骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在肿瘤组织中的聚集,减少T细胞浸润,从而促进肿瘤细胞免疫逃逸。临床上,CXCL1不仅可用于恶性肿瘤辅助诊断和判断患者预后,更可能成为肿瘤生物治疗的干预靶点,对于CXCL1及其受体的调控可能会成为特异性治疗恶性肿瘤的一种重要策略。

[关键词] 趋化因子(C-X-C基序)配体1(CXCL1);趋化因子;肿瘤免疫;恶性肿瘤;结肠直肠癌

[中图分类号] R730.3;R730.54

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385x(2022)05-0497-05

趋化因子(C-X-C基序)配体1[Chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1]属于CXC趋化因子家族,由巨噬细胞、中性粒细胞和上皮细胞分泌,通过结合其受体CXCR2而对中性粒细胞起到趋化作用^[1]。CXCL1在多种实体肿瘤中高表达,其在肿瘤发生发展中的主要作用包括血管生成、炎症反应和肿瘤形成等^[2-3]。CXCL1与受体CXCR2结合,影响肿瘤的迁移和侵袭;在炎性肿瘤微环境中,CXCL1主要通过增加骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)和肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)的浸润并抑制CD8⁺T细胞功能导致肿瘤免疫抑制,促进肿瘤发生发展^[4-7]。此外,CXCL1还能通过多种机制促进肿瘤血管生成。CXCL1的这些作用为肿瘤免疫治疗提供了新的思路,如通过靶向CXCL1及其受体CXCR2来阻断MDSC和TAM在肿瘤中的浸润可能成为免疫治疗的一种新策略。

1 CXCL1在多种肿瘤细胞中表达上调且能促进肿瘤细胞浸润和转移

CXCL1在黑色素瘤、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌等多种肿瘤细胞中的表达均有不同程度的上调^[8-12],其中超过70%的黑色素瘤高表达CXCL1^[13],79%的结肠直肠癌组织呈CXCL1呈阳^[14]。同时,CXCL1的受体CXCR2在肿瘤组织中的表达也升高^[15-16]。CXCL1的高表达与肿瘤组织大小、分期、浸润深度、淋巴结转移和总生存率密切相关^[14,17-19],本课题组以往的研究^[11]也证实了这一结论。

CXCL1可通过增强巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)的表达促进膀胱癌细胞的侵袭^[8],CXCL1/CXCR2轴的激活可促

进胃癌细胞的迁移和侵袭^[20],还可通过激活NF- κ B/Y染色体性别决定区-盒转录因子4[sex-determining region of Y chromosome (SRY)-box transcription factor 4, SOX4]信号通路^[18]、MAPK信号通路^[21]、招募CD11b⁺Gr1⁺髓系细胞到肿瘤中激活钙卫蛋白表达^[22]等方式促进乳腺癌、卵巢癌细胞的增殖和迁移。

2 CXCL1可通过自分泌机制将NOF转化为衰老的CAF而促进肿瘤生长

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)作为最常见的基质细胞类型,在各种人类癌症中促进癌症的发展^[23-24]。在CAF中,多种促炎基因的表达都有所增加(如CXCL1、CXCL2、IL-1 β 和IL-6等)^[25],由CXCL1诱导的成纤维细胞可促进卵巢癌的发展^[10,26]。

有研究^[27]发现,将正常成纤维细胞(normal fibroblast, NOF)与口腔鳞癌细胞在体外共培养后,NOF可分泌高水平的CXCL1,而单独培养的NOF或共培养的口腔鳞癌细胞中均未检测到CXCL1的分泌。共培养后的NOF可转化为衰老的CAF,由此推测,CXCL1可通过自分泌机制将NOF转化为衰老的CAF而促进肿瘤生长。

3 CXCL1促进肿瘤血管生成

血管生成是影响癌症发展的一个关键因素,受到多种分子途径的调控。CXCL1在肿瘤血管生成中

[基金项目] 福建省科技创新联合基金资助项目(No. 2018Y9106);福建省自然科学基金面上资助项目(No. 2019J0105)

[作者简介] 阮强(1998—),男,硕士生,主要从事与结肠直肠癌相关的基础研究,E-mail:rqce12@126.com

[通信作者] 卓长华,E-mail:czhuo12@outlook.com

起到关键性作用, CXCL1 可通过刺激中性粒细胞释放 VEGF 促进肿瘤血管生成, 而分泌 CXCL1 的 TAM 在肿瘤血管生成和耐药中也发挥重要作用^[28]。

3.1 CXCL1 通过上调 VEGF 表达而促进肿瘤血管生成和生长

中性粒细胞在由 CXC-ELR⁺趋化因子诱导的血管生成过程中起关键作用^[29]。CXCL1/MIP-2 通过募集中性粒细胞并刺激其释放具有生物活性的 VEGF-A, 进而启动血管生成级联反应^[30]。在结肠直肠癌患者中, CXCL1 与 VEGF 的表达也呈现正相关^[17]。此外, CXCL1 的组成型表达会增加 STAT3 的表达和活化, 而 STAT3 已被确定为 VEGF 基因启动子的直接转录激活因子, 能够促进血管生成^[31]。研究^[32]发现, CXCL1 通过激活 STAT3 促进 VEGF 的表达, 从而促进肿瘤的血管生成和生长。STAT3 也参与了中性粒细胞对 CXCR2 天然配体的趋化反应^[33], 这表明

CXCL1 可能通过激活 STAT3 从而导致中性粒细胞的募集与 VEGF 释放。

3.2 TAM 通过 CXCL1 促进肿瘤血管生成从而介导肿瘤耐药

有研究^[29]表明, 原发性结直肠癌细胞可分泌 VEGF-A, 并刺激 TAM 在原发性肿瘤中产生 CXCL1; 在接受化疗的小鼠肿瘤模型中, TAM 聚集在血管周围, 通过释放 VEGF-A 促进肿瘤的血运重建和复发。研究^[34]发现, 膀胱癌组织中 CXCL1 水平与 TAM 浸润水平呈正相关, 高表达 CXCL1 的 TAM 能够促进裸鼠膀胱癌移植瘤的生长^[8]。另有研究^[18]表明, CXCL1 是 TAM 分泌最多的趋化因子。结合 CXCL1 与血管生成之间的联系推测, 在使用化疗药治疗肿瘤后, TAM 可能通过分泌 CXCL1 介导肿瘤血管生成, 从而促进肿瘤再生, 这可能是对于 TAM 影响肿瘤耐药性机制的一种新的解释(图1)。

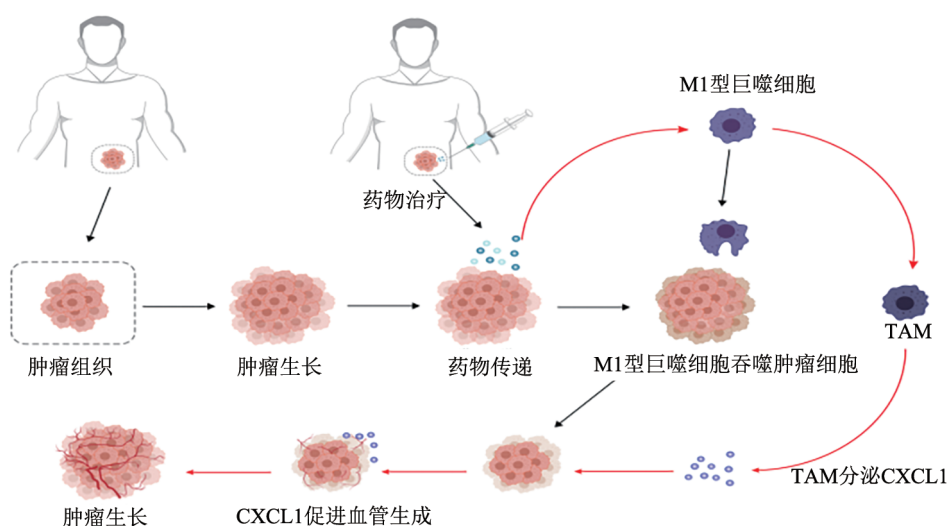


图1 TAM通过CXCL1介导肿瘤耐药

4 CXCL1 与抗肿瘤免疫

在肿瘤微环境中, CXCL1 往往呈现高度表达并通过增加 MDSC 的浸润引起骨髓细胞介导的免疫抑制。与 CXCL1 的高度表达相反的是, T 细胞在肿瘤组织中少有浸润, 且只有少部分 T 细胞表达 CXCL1 的受体 CXCR2。因此, 靶向 CXCL1 可能增加 T 细胞在肿瘤组织中的浸润; 也可考虑通过改变 CXCL1 与 T 细胞中 CXCR2 表达的不匹配来增强抗肿瘤免疫应答。

4.1 CXCL1 通过骨髓细胞介导的免疫抑制促进肿瘤进展

T 细胞在肿瘤组织中的浸润是肿瘤消退的关键因素^[35-36], 有研究^[4]发现, 高表达的 CXCL1 可促进

MDSC 募集到肿瘤部位, 从而抑制 CD8⁺T 细胞的浸润。对于 T 细胞浸润水平高的肿瘤类型, 通过在该类肿瘤细胞中过表达 CXCL1 可导致骨髓细胞浸润增加、DC 和 T 细胞浸润减少; 而在 T 细胞浸润水平低的肿瘤, 如在细胞中敲除 CXCL1, 则产生相反的结果, 表明肿瘤细胞产生的 CXCL1 参与了免疫抑制表型的形成。使用 FCP(F: 抗 CD40 激动剂; C: 抗 CTLA-4 抗体; P: 抗 PD-1 抗体) 治疗后可使 CXCL1 基因敲除的肿瘤基本消退, 同时生成强大的保护性抗肿瘤反应, 这表明抑制 CXCL1 可提高 T 细胞浸润水平低的肿瘤对免疫疗法的敏感性^[4]。

研究^[5-6]发现, 受体相互作用蛋白 3 (receptor-interacting protein 3, RIP3) 可增加 CXCL1 的表达从而促进肿瘤中骨髓细胞诱导的适应性免疫抑制。与之相

反,有报道^[7]称,RIP3的缺失可促进CXCL1/CXCR2诱导的MDSC趋化,同时减少IFN γ ⁺CD8⁺T细胞的浸润,从而促进免疫逃逸和肿瘤进展。上述研究结果证明CXCL1可促进MDSC的浸润。此外,原发性结直肠癌细胞中产生的CXCL1可通过募集MDSC以形成最终促进肝转移的移位前生态^[29]。有研究^[37]进一步证明,CXCL1可诱导多形核髓源性抑制细胞(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell, PMN-MDSC)在肿瘤中积累。且CXCR2拮抗剂SB225002可减少PMN-MDSC的积累,增加肿瘤中CD8⁺T细胞浸润并进一步增强PD-1抑制剂的抗肿瘤功效。

综上,CXCL1可增加MDSC在肿瘤中的累积,减少T细胞的浸润,引起骨髓细胞介导的免疫抑制,从而促进肿瘤进展。因此,通过靶向CXCL1来阻断MDSC在肿瘤组织中的累积、增加T细胞的浸润具有成为免疫治疗策略的潜力。

4.2 CXCL1通过维持肿瘤干细胞自我更新促进肿瘤免疫逃逸

研究^[38]表明,CXCL1通过自分泌途径促进乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)的增殖和自我更新。在BCSC中,CXCL1可上调多个与免疫逃逸机制相关的标志物分子(如TLR4、TNFSF10和KITLG)的表达,促进BCSC发生EMT并促进肿瘤免疫逃逸。此外,CXCL1还可下调BCSC中MHC I类分子的表达,这可能削弱肿瘤免疫效应细胞的杀伤能力。但上述机制在其他恶性肿瘤中是否有效还需要进一步研究。

4.3 逆转CXCL1与T细胞中CXCR2表达的不匹配可增强抗肿瘤免疫应答

过继性免疫治疗(adoptive cell transfer therapy, ACT)作为肿瘤治疗中最有前途的免疫治疗方法之一,其结合淋巴清除可使50%~70%的黑色素瘤患者出现临床反应(其中9%持续完全缓解、43%部分缓解、23%只有轻微临床反应)^[39-40]。但T细胞无法有效迁移到肿瘤组织中是患者从ACT获益的一个重要限制因素,仅有极少数的T细胞可迁移到肿瘤组织中^[41]。趋化因子在T细胞介导的抗肿瘤免疫应答中发挥重要作用,通过趋化性,表达趋化因子受体的细胞可以沿趋化因子梯度迁移以定位到特定组织或感染部位^[42]。然而,免疫细胞中的趋化因子及其受体与肿瘤周围的环境并不总是匹配,例如CXCL1在肿瘤组织中大量表达,但却只有少部分T细胞表达相应的受体CXCR2^[43-44]。用于ACT的过继转移T细胞同样难以对肿瘤微环境中存在的CXCL1梯度做出反应。而利用CXCR2对肿瘤抗原特异性T细胞进行基因修

饰或许可促进其向肿瘤组织迁移,从而增强抗肿瘤免疫应答。为此,有研究^[43]将CXCR2基因转入T细胞,转导后的T细胞可表达CXCR2并以剂量依赖性方式向CXCL1浓度高的组织特异性迁移,且不会改变其抗原特异性。在高表达CXCL1的小鼠肿瘤模型中,使用转导CXCR2的T细胞治疗可延迟肿瘤生长并延长荷瘤小鼠的存活时间^[43-44]。接受CXCR2转导T细胞治疗的小鼠肿瘤组织中的CD3⁺T细胞浸润比普通T细胞治疗的小鼠增加了近一倍,这表明转导CXCR2可增加T细胞对肿瘤部位的归巢^[44]。

5 结 语

CXCL1作为CXC趋化因子家族中的一员,通过多种途径影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。CXCL1在肿瘤免疫逃逸中起到重要作用,目前研究均认为,CXCL1可促进MDSC和TAM在肿瘤组织中的聚集,减少DC和T细胞的浸润,从而导致肿瘤的免疫抑制。在多种肿瘤细胞中,CXCL1的表达均有所上调,但却少有T细胞表达CXCL1的受体CXCR2,这可能是T细胞无法充分浸润到肿瘤组织中并产生抗肿瘤免疫反应的一个原因。CXCL1与肿瘤发生发展之间的关系复杂,靶向肿瘤组织中CXCL1/CXCR2轴信号从而阻止肿瘤的生长和转移或许是一种有潜力的抗肿瘤策略。期待阐明CXCL1在肿瘤中的作用机制并开发相应的靶向药物。

[参 考 文 献]

- [1] BECKER S, QUAY J, KOREN H S, *et al.* Constitutive and stimulated MCP-1, GRO alpha, beta, and gamma expression in human airway epithelium and bronchoalveolar macrophages[J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(3 Pt 1): L278-L286. DOI: 10.1152/ajplung.1994.266.3.L278.
- [2] SILVA R L, LOPES A H, GUIMARÃES R M, *et al.* CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: role in peripheral and central sensitization[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 105: 109-116. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.06.001.
- [3] GUO F Z, LONG L, WANG J T, *et al.* Insights on CXC chemokine receptor 2 in breast cancer: an emerging target for oncotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 5699-5708. DOI: 10.3892/ol.2019.10957.
- [4] LI J Y, BYRNE K T, YAN F X, *et al.* Tumor cell-intrinsic factors underlie heterogeneity of immune cell infiltration and response to immunotherapy[J/OL]. *Immunity*, 2018, 49(1): 178-193. e7[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6707727/>. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.006.
- [5] SEIFERT L, WERBA G, TIWARI S, *et al.* The necrosome promotes pancreatic oncogenesis via CXCL1 and Mincle-induced immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 245-249. DOI: 10.1038/nature17403.
- [6] LIU Z Y, ZHENG M, LI Y M, *et al.* RIP3 promotes colitis-associated colorectal cancer by controlling tumor cell proliferation and CXCL1-induced immune suppression[J]. *Theranostics*, 2019, 9

- (12): 3659-3673. DOI: 10.7150/thno.32126.
- [7] LI Y M, LIU Z Y, WANG J C, *et al.* Receptor-interacting protein kinase 3 deficiency recruits myeloid-derived suppressor cells to hepatocellular carcinoma through the chemokine (C-X-C motif) ligand 1-chemokine (C-X-C motif) receptor 2 axis[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5): 1564-1581. DOI: 10.1002/hep.30676.
- [8] KAWANISHI H, MATSUI Y, ITO M, *et al.* Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2579-2587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1922.
- [9] OUH Y T, CHO H W, LEE J K, *et al.* CXC chemokine ligand 1 mediates adiponectin-induced angiogenesis in ovarian cancer [J/OL]. *Tumour Biol*, 2019, 42(4): 1010428319842699[2022-01-05]. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010428319842699>. DOI: 10.1177/1010428319842699.
- [10] PARK G Y, PATHAK H B, GODWIN A K, *et al.* Epithelial-stromal communication *via* CXCL1-CXCR2 interaction stimulates growth of ovarian cancer cells through p38 activation[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(1): 77-92. DOI: 10.1007/s13402-020-00554-0.
- [11] ZHUO C H, WU X Y, LI J, *et al.* Chemokine (C-X-C motif) ligand 1 is associated with tumor progression and poor prognosis in patients with colorectal cancer[J/OL]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180580[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028751/>. DOI: 10.1042/BSR20180580.
- [12] BAIER P K, EGGSTEIN S, WOLFF-VORBECK G, *et al.* Chemokines in human colorectal carcinoma[J/OL]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5): 3581-3584[2022-01-05]. <https://ar.iiarjournals.org/content/25/5/3581.long>.
- [13] LUAN J, SHATTUCK-BRANDT R, HAGHNEGAHDAR H, *et al.* Mechanism and biological significance of constitutive expression of MGSA/GRO chemokines in malignant melanoma tumor progression [J]. *J Leukoc Biol*, 1997, 62(5): 588-597. DOI: 10.1002/jlb.62.5.588.
- [14] OGATAI H, SEKIKAWA A, YAMAGISHI H, *et al.* GRO α promotes invasion of colorectal cancer cells [J/OL]. *Oncology Reports*, 2010, 24(6): 1479-1486[2022-01-05]. <https://www.spandidos-publications.com/or/24/6/1479>. DOI: 10.3892/or_00001008.
- [15] WU W, SUN C, XU D, *et al.* Expression of CXCR2 and its clinical significance in human colorectal cancer [J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5883-5889[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483973/>.
- [16] YANG Z L, NIE T, PENG T S, *et al.* Understanding the molecular link between miRNA 92a and CXCR2 in regulating cancer stem cells in the progression of colon cancer[J]. *Acta Poloniae Pharm Drug Res*, 2021, 78(1): 49-54. DOI: 10.32383/appdr/133653.
- [17] DIVELLA R, DANIELE A, DE LUCA R, *et al.* Circulating levels of VEGF and CXCL1 are predictive of metastatic organotropism in patients with colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 4867-4871. DOI: 10.21873/anticancer.11895.
- [18] WANG N, LIU W P, ZHENG Y F, *et al.* CXCL1 derived from tumor-associated macrophages promotes breast cancer metastasis via activating NF- κ B/SOX4 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 880-895. DOI: 10.1038/s41419-018-0876-3.
- [19] LE ROLLE A F, CHIU T K, FARA M, *et al.* The prognostic significance of CXCL1 hypersecretion by human colorectal cancer epithelia and myofibroblasts[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 199-211[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477596/>. DOI: 10.1186/s12967-015-0555-4.
- [20] CHENG W L, WANG C S, HUANG Y H, *et al.* Overexpression of CXCL1 and its receptor CXCR2 promote tumor invasion in gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(10): 2267-2276. DOI: 10.1093/annonc/mdq739.
- [21] BOLITHO C, HAHN M A, BAXTER R C, *et al.* The chemokine CXCL1 induces proliferation in epithelial ovarian cancer cells by transactivation of the epidermal growth factor receptor[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(4): 929-940. DOI: 10.1677/ERC-10-0107.
- [22] ACHARYYA S, OSKARSSON T, VANHARANTA S, *et al.* A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis[J]. *Cell*, 2012, 150(1): 165-178. DOI: 10.1016/j.cell.2012.04.042.
- [23] WANG Z H, YANG Q, TAN Y N, *et al.* Cancer-associated fibroblasts suppress cancer development: the other side of the coin[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 613534[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890026/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.613534.
- [24] 黄崇标,徐杰,李增勋.肿瘤相关成纤维细胞在肺癌中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(4): 267-273. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.16.
- [25] EREZ N, TRUITT M, OLSON P, *et al.* Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- κ B-dependent manner[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 135-147. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.041.
- [26] Yang G, Rosen DG, Zhang Z, *et al.* The chemokine growth-regulated oncogene 1 (Gro-1) links RAS signaling to the senescence of stromal fibroblasts and ovarian tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(44): 16472-16477. DOI: 10.1073/pnas.0605752103.
- [27] KIM E K, MOON S, KIM D K, *et al.* CXCL1 induces senescence of cancer-associated fibroblasts *via* autocrine loops in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0188847[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5779641/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0188847.
- [28] 薛昭君,贾原,张俊萍.肿瘤微环境中CXC型趋化因子及其受体的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7): 715-724. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.001
- [29] WANG D Z, SUN H Y, WEI J, *et al.* CXCL1 is critical for premetastatic niche formation and metastasis in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13): 3655-3665. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3199.
- [30] SCAPINI P, MORINI M, TECCHIO C, *et al.* CXCL1/macrophage inflammatory protein-2-induced angiogenesis *in vivo* is mediated by neutrophil-derived vascular endothelial growth factor-A[J]. *J Immunol*, 2004, 172(8): 5034-5040. DOI: 10.4049/jimmunol.172.8.5034.
- [31] NIU G L, WRIGHT K L, HUANG M, *et al.* Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis[J]. *Oncogene*, 2002, 21(13): 2000-2008. DOI: 10.1038/sj.onc.1205260.
- [32] WEI Z W, XIA G K, WU Y, *et al.* CXCL1 promotes tumor growth through VEGF pathway activation and is associated with inferior survival in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2): 335-343. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.033.
- [33] IMPELLIZZIERI D, EGHOLM C, VALAPERTI A, *et al.* Patients with systemic sclerosis show phenotypic and functional defects in neutrophils[J]. *Allergy*, 2022, 77(4): 1274-1284. DOI:10.1111/all.15073.

- [34] DE PALMA M, LEWIS C E. Cancer: macrophages limit chemotherapy [J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 303-304. DOI: 10.1038/472303a.
- [35] OVERWIJK W W, THEORET M R, FINKELSTEIN S E, *et al.* Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8⁺ T cells[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(4): 569-580. DOI: 10.1084/jem.20030590.
- [36] LOU Y Y, WANG G, LIZÉE G, *et al.* Dendritic cells strongly boost the antitumor activity of adoptively transferred T cells *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18): 6783-6790. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1621.
- [37] ZHOU X Y, FANG D L, LIU H H, *et al.* PMN-MDSCs accumulation induced by CXCL1 promotes CD8⁺ T cells exhaustion in gastric cancer [J/OL]. *Cancer Lett*, 2022, 532: 215598[2022-04-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383522000738?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215598.
- [38] CIUMMO S L, D'ANTONIO L, SORRENTINO C, *et al.* The C-X-C motif chemokine ligand 1 sustains breast cancer stem cell self-renewal and promotes tumor progression and immune escape programs[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 689286[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237942/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.689286.
- [39] DUDLEY M E, WUNDERLICH J R, YANG J C, *et al.* Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2346-2357. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.240.
- [40] WRZESINSKI C, PAULOS C M, KAISER A, *et al.* Increased intensity lymphodepletion enhances tumor treatment efficacy of adoptively transferred tumor-specific T cells[J]. *J Immunother*, 2010, 33(1): 1-7. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181b888fc.
- [41] POCKAJ B A, SHERRY R M, WEI J P, *et al.* Localization of ¹¹¹Indium-labeled tumor infiltrating lymphocytes to tumor in patients receiving adoptive immunotherapy. Augmentation with cyclophosphamide and correlation with response[J]. *Cancer*, 1994, 73(6): 1731-1737. DOI: 10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1731:aid-cnrcr2820730630>3.0.co;2-h.
- [42] PITTET M J, MEMPEL T R. Regulation of T-cell migration and effector functions: insights from *in vivo* imaging studies[J]. *Immunol Rev*, 2008, 221: 107-129. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00584.x.
- [43] PENG W Y, YE Y, RABINOVICH B A, *et al.* Transduction of tumor-specific T cells with CXCR2 chemokine receptor improves migration to tumor and antitumor immune responses[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(22): 5458-5468. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0712.
- [44] IDORN M, SKADBORG S K, KELLERMANN L, *et al.* Chemokine receptor engineering of T cells with CXCR2 improves homing towards subcutaneous human melanomas in xenograft mouse model [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1450715[2022-01-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6136860/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1450715.

[收稿日期] 2022-01-10

[修回日期] 2022-05-05

[本文编辑] 阮芳铭