

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.01.009

IgA 的肿瘤免疫抑制作用及其临床意义的研究进展

Research progress on tumor immunosuppressive functions of immunoglobulin A and its clinical significance

王扬 综述;任秀宝 审阅(天津医科大学肿瘤医院 生物治疗科,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,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,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室,天津 300060)

[摘要] 免疫球蛋白A(IgA)是最常见抗体之一,并在黏膜表面提供第一道免疫保护。IgA⁺B细胞是IgA产生的主要来源细胞。近年来的研究表明,IgA在肿瘤发生发展中呈现双向作用,在不同的肿瘤类型及免疫微环境中发挥不同的作用,尤其是IgA⁺B细胞和IgA的促肿瘤和免疫抑制作用成为目前关注的热点及研究的难点。肿瘤微环境(TME)中IgA⁺B细胞可通过分泌免疫抑制因子,如IL-10、TGF- β 、PD-L1、FASL、IL-35和Tim1发挥免疫抑制作用。免疫抑制性IgA在多种肿瘤组织中高表达,并与恶性肿瘤预后差密切相关。本文总结了IgA⁺B细胞和IgA的免疫抑制和促肿瘤作用及其机制,讨论了肿瘤免疫抑制微环境中细胞因子和代谢产物等在调控IgA类转换重组(CSR)中所起的作用,以及IgA免疫抑制作用的临床意义,为肿瘤免疫治疗提供新的思路和治疗策略。

[关键词] 肿瘤;免疫球蛋白A(IgA);肿瘤免疫抑制;免疫治疗

[中图分类号] R730.2;R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)01-0062-05

免疫球蛋白的 γ A链是由HEREMANS等^[1]在电泳后发现的一条高分子量的免疫球蛋白,后被命名为 γ A。肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是产生免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)的重要场所。IgA主要分为血清型和黏膜型两种。血清型IgA在人体中主要是以单体形式存在,主要由骨髓、脾和淋巴结局部的浆细胞产生;黏膜型IgA为二聚体分子,与聚合Ig受体相互作用^[2-3]。大多数抗原通过激活生发中心派尔集合淋巴结和肠系膜淋巴结中心的滤泡B细胞产生IgA,其产生主要通过T细胞依赖性(T cell-dependent, TD)和T细胞非依赖性(T cell-independent, TI)途径^[4-8]。IgA是存在于黏膜表面的最丰富的抗体类别,在黏膜表面发挥重要的免疫保护作用。越来越多的研究结果^[9-10]表明,B细胞及其产生的抗体在肿瘤中的作用呈现双向性。IgA被认为是免疫抑制B细胞的标志物,其在肿瘤免疫抑制方面的作用引起了极大的关注。然而,无论是IgA⁺B细胞还是IgA对肿瘤发展的影响仍未有定论。本文总结了目前关于IgA⁺B细胞和IgA在肿瘤免疫抑制作用及促肿瘤作用中的研究进展,探讨了促进此类免疫抑制型IgA的发生转换重组(class switch recombination, CSR)的影响机制,旨在揭示其在肿瘤免疫治疗中的潜在作用和价值。

1 IgA的免疫抑制作用

1.1 肿瘤IgA⁺B细胞的免疫抑制作用

B细胞和浆细胞中存在一群具有免疫抑制和促

肿瘤作用的异质细胞,此类细胞被称为调节性B(regulatory B, Breg)细胞和免疫抑制性浆细胞。研究^[11]表明,Breg细胞促进肿瘤通过分泌免疫抑制因子发挥其免疫抑制作用,如IL-10、TGF- β 、PD-L1、FASL、IL-35和Tim1等。肿瘤免疫抑制信号通过Toll样受体和B细胞受体的信号激活^[12-13]。此外,Breg细胞和调节性T(regulatory T, Treg)细胞通过诱导M2巨噬细胞极化来抑制细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)^[14-16]。然而,尚未发现特定的转录标志物可以确定Breg细胞的表型。研究结果^[17-18]表明,再循环IgA⁺Breg细胞通过表达IL-10来抑制炎症。SHALAPOUR等^[19]研究发现,IgA⁺浆细胞可通过表达PD-L1、IL-10和FASL抑制抗肿瘤免疫反应,并可降低化疗药物的疗效;胰腺癌中的大多数CD19⁺B细胞均是IgA阳性,而且去除IgA⁺细胞是奥沙利铂治疗化疗耐药肿瘤的关键^[19]。在一项肝细胞癌的研究^[20]中,IgA⁺细胞表达高水平PD-L1、IL-10和TGF- β ,并可直接抑制CD8⁺T细胞增殖和分化。前列腺肿瘤的IgA⁺浆细胞可诱导CD8⁺T细胞耗竭并通过PD-L1和IL-10抑制抗肿瘤CTL^[21-22]。IgA⁺细胞促进Treg细胞的扩增,而Treg细胞通过产生TGF- β 介导同型CSR到IgA^[23-24]。这种调节循环诱导了相对免疫抑制

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81672697);天津市自然科学基金资助项目(No. 19JCQNJC10800)

[作者简介] 王扬(1987—),女,博士,主治医师,主要从事肿瘤免疫治疗研究,Email: hutu120@sina.com

[通信作者] 任秀宝,Email: renxiubao@tjmuch.com

状态, 并可能进一步促进肿瘤的进展。

1.2 IgA 抗体的促肿瘤作用

除了 IgA⁺ 细胞可发挥免疫抑制及促肿瘤作用外, IgA⁺ B 细胞可产生病理性抗体 IgA, 此类 IgA 可能发挥着促肿瘤作用。研究结果^[25-27]表明, 肿瘤浸润性浆细胞产生的 IgA 与结直肠癌和黑色素瘤不良预后有关。肿瘤中 IgA 水平升高与膀胱癌患者预后不良有关^[28]; 肿瘤中高比例的 IgA 与 KRAS 突变型肺腺癌预后差有关^[29]。TCGA 数据表明, 黑色素瘤中高比例的 IgA、IgD 和 IgE 与预后不良有关^[30]。上述研究均表明, 与健康人相比, 实体瘤患者血清 IgA 水平显著升高。一项荟萃分析结果^[31]表明, IgA 类 CSR 与实体瘤的诊断密切相关。晚期肿瘤患者会出现 IgA 较早期明显升高, 进一步支持血清 IgA 水平可能与免疫逃逸和肿瘤负荷相关, 该项研究也证明 IgA 可能具有免疫抑制作用和促肿瘤作用。

遗憾的是, 目前 IgA 促肿瘤的作用机制尚不明确。肿瘤免疫抑制微环境可促进 IgA 产生, 非特异性的 IgA 不能促进抗原提呈或介导抗体依赖性细胞毒性和肿瘤细胞的吞噬作用^[32-33], 其有可能无法介导抗肿瘤作用。另一方面, IgA 可以与肿瘤或非肿瘤抗原形成免疫复合物, 促进慢性炎症和组织重塑, 因而直接或间接有利于骨髓衍生抑制细胞的表型^[34-36]。但是, 这些假说目前缺乏充足的证据。黏膜型 IgA 在肿瘤免疫中的作用可能取决于其与环境因素的关系, 组织特异性免疫调节可确定不同类型肿瘤通过微生物群利用 IgA 的能力, 以促进免疫逃逸^[37-38]。此外, IgA 可通过激活 IgA 的髓样细胞特异性 Fc 受体 (FcαRI, 也称为 CD89) 介导 TGF-β 及 IL-10 产生, 以及通过调节促炎细胞因子发挥免疫抑制作用^[2-3, 39]。另有研究结果^[9]表明, 肿瘤细胞同样会产生 Ig, 而这类 Ig 可能具有促进肿瘤细胞增殖及免疫逃逸的作用。

1.3 肿瘤 IgA 的克隆性

基于 RNA 和 DNA 的 Ig 库分析, 可作为预测肿瘤和预后评估的生物标志物, 例如克隆性指标^[30, 40] (反映浆细胞克隆扩增的存在)。特别是对克隆性程度的评估和 Ig 基因片段中的体细胞超突变量可以为某些类型的肿瘤提供预后价值^[41]。黑色素瘤标本的 TCGA RNA-seq 数据表明, 高 IgG1 比例与克隆扩增有关, 有助于更好的预后, 而高 IgA 比例与低克隆性相关, 与预后差相关^[30]。这些结果可以解释为集中的免疫反应导致产生高亲和力、肿瘤特异性 IgG1 抗体; 相反, 驱动 B 细胞转换为 IgA 不是通过特定的抗原, 而是肿瘤内抑制性细胞因子产生的结果^[33]。因此, 可以假设 IgA 的肿瘤免疫类型与克隆扩增高度相关。

高 IgA 表达水平和高克隆性, 提示 IgA 可能由集中的免疫反应驱动, 导致预后良好, 而 IgA 低克隆性意味着免疫抑制微环境驱动 IgA 的产生, 并可能导致恶性肿瘤的不良预后。从克隆性角度表明, 高比例 IgA 与肿瘤患者预后差相关, 免疫微环境可能是驱动负向作用 IgA 产生的因素之一。

2 驱动 IgA 免疫抑制转化的影响因素

IgA⁺ B 细胞及其 IgA 抗体在肿瘤中的作用呈现双向性, 但其影响的因素并不明确。这可能取决于它们的表型、抗体同种型、定位, 以及肿瘤类型和肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)。宿主、环境和肿瘤因素均可介导 IgA 的 CSR, 并调控肿瘤的生长。宿主因素中, 血清 IgA 水平升高与年龄较大、男性、代谢综合征等相关^[31, 42-43]。环境因素, 包括共生细菌和饮食, 以及免疫抑制微环境产生的肿瘤免疫抑制细胞因子, 如 IL-10 和 TGF-β 等均可影响 IgA 的产生, 并可促进 IgA⁺ B 细胞及产生 IgA 向免疫抑制方向转化^[44-46]。

肿瘤免疫抑制微环境是最重要的影响因素。在 TME 中, 大多数肿瘤浸润性 Th/Tfh 细胞呈现调节表型, 分泌免疫抑制细胞因子和建立免疫抑制及抗炎表型^[47]。此外, 激活肿瘤相关成纤维细胞和肿瘤相关巨噬细胞可以产生 TGF-β, 抑制 NK 细胞和 CTL 活化, 促进 Treg 细胞, 并支持 IgA 的 CSR^[24, 48-49]。更准确地说, 幼稚 B 细胞是肿瘤相关成纤维细胞通过 CXCL13 和 CXCL12 招募到 TME 和进一步暴露于 TGF-β、IL-21、IL-33、淋巴毒素 β 和 IL-10, 有利于 IgM-naïve B 细胞受体类转换为 IgA^[19, 48]。研究结果表明, 肿瘤也可以通过由髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 和 IgA 形成的调节环诱导 IgA 的 CSR。一项研究结果^[50]表明, CD11b⁺ MDSC 诱导 B 细胞分化为 IgA⁺ 浆细胞分泌 IL-10 和 TGF-β。特异性 IgA 可与肿瘤或非肿瘤抗原同时形成免疫复合物, 促进免疫抑制表型在骨髓细胞中的形成^[34]。

3 IgA 免疫抑制作用的临床意义

IgA 在固有和适应性免疫应答中发挥重要的作用, 但其在肿瘤免疫中的正向作用相对局限, 主要通过募集髓系效应细胞发挥抗体依赖的细胞吞噬和细胞毒性作用, 释放细胞分子及诱导肿瘤细胞坏死和自噬^[51-53]。

随着 IgA 免疫抑制作用研究的深入, 人们发现 IgA 对肿瘤的负向调控作用可能发挥着更重要的作用。此类 IgA 的出现可以更多地揭示免疫抑制型 B 细胞发挥作用的新的机制, 以及肿瘤免疫微环境中

负性免疫应答的新的作用途径。因此,目前的研究已经开始探索免疫抑制型 IgA 的临床应用价值。许多研究结果^[25-31]发现,免疫抑制型 IgA 与多种类型肿瘤的诊断和不良预后有关,表明免疫抑制型 IgA 可能是肿瘤患者具有临床应用价值的一种诊断和预后标志物。循环血液中免疫抑制型 IgA 也可以作为有价值的肿瘤患者的生物标志物。更重要的是,免疫抑制型 IgA 可能是 Breg 细胞和浆细胞等免疫抑制细胞的特异性标志物,使其成为潜在的抗肿瘤治疗靶点。研究靶向 IgA 的特异性抗体可用于消除免疫抑制细胞,从而改变肿瘤的免疫抑制微环境、提高免疫治疗的效果。未来的转化研究需要通过大量的临床试验,来评估免疫抑制型 IgA 作为肿瘤治疗的新靶点或联合靶点。

4 结 语

IgA⁺细胞和 IgA 可以协调 TME 中的免疫反应。IgA 可以通过诱导释放免疫抑制细胞因子,与肿瘤或非肿瘤抗原形成免疫复合物,并与免疫抑制细胞相互作用,例如 MDSC 或 Treg 细胞来发挥免疫抑制作用。然而,IgA 还可以促进抗肿瘤免疫和抑制肿瘤生长。这些相反的作用可以解释不同的肿瘤类型、环境因素和宿主因素引发不同的 IgA 抗原特异性。因此,探究 TME 中 IgA 的性质以及针对其的治疗策略,将为肿瘤诊断、治疗及预后评估提供有力的工具。

[参 考 文 献]

- HEREMANS J F, HEREMANS M T, SCHULTZE H E. Isolation and description of a few properties of the beta 2A-globulin of human serum[J]. *Clin Chim Acta*, 1959, 4(1): 96-102. DOI:10.1016/0009-8981(59)90088-9.
- BREEDVELD A, VAN EGMOND M. IgA and FcαRI: pathological roles and therapeutic opportunities[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 553. DOI:10.3389/fimmu.2019.00553.
- DE SOUSA-PEREIRA P, WOOF J M. IgA: structure, function, and developability[J]. *Antibodies (Basel)*, 2019, 8(4): 57. DOI:10.3390/antib8040057.
- PUGA I, COLS M, CERUTTI A. Innate signals in mucosal immunoglobulin class switching[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(5): 889-897. DOI:10.1016/j.jaci.2010.09.026.
- CERUTTI A. The regulation of IgA class switching[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 421-434[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062538/>. DOI:10.1038/nri2322.
- CHORNY A, PUGA I, CERUTTI A. Regulation of frontline antibody responses by innate immune signals[J/OL]. *Immunol Res*, 2012, 54(1/2/3): 4-13[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399021/>. DOI:10.1007/s12026-012-8307-5.
- LITINSKIY M B, NARDELLI B, HILBERT D M, *et al.* DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BlyS and APRIL[J/OL]. *Nat Immunol*, 2002, 3(9): 822-829[2022-07-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621779/>. DOI:10.1038/ni829.
- HE B, XU W F, SANTINI P A, *et al.* Intestinal bacteria trigger T cell-independent immunoglobulin A(2) class switching by inducing epithelial-cell secretion of the cytokine APRIL[J]. *Immunity*, 2007, 26(6): 812-826. DOI:10.1016/j.immuni.2007.04.014.
- CUI M, HUANG J, ZHANG S H, *et al.* Immunoglobulin expression in cancer cells and its critical roles in tumorigenesis[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 613530[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024581/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.613530.
- 沈梦, 任秀宝. B 淋巴细胞参与肿瘤免疫抑制机制的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2016, 23(1): 135-139. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.01.023.
- CATALÁN D, MANSILLA M A, FERRIER A, *et al.* Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611795[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8118522/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.611795.
- TOKUNAGA R, NASEEM M, LO J H, *et al.* B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 10-19[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505165/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.12.001.
- MATSUMOTO M, FUJII Y, BABA A, *et al.* The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production[J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 703-714. DOI:10.1016/j.immuni.2011.03.016.
- AFFARA N I, RUFFELL B, MEDLER T R, *et al.* B cells regulate macrophage phenotype and response to chemotherapy in squamous carcinomas[J/OL]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6): 809-821[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063283/>. DOI:10.1016/j.ccr.2014.04.026.
- GUNDERSON A J, KANEDA M M, TSUJIKAWA T, *et al.* Bruton tyrosine kinase-dependent immune cell cross-talk drives pancreas cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2016, 6(3): 270-285[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783268/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0827.
- OLKHANUD P B, DAMDINSUREN B, BODOGAI M, *et al.* Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells[J/OL]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3505-3515[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096701/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-4316.
- ROJAS O L, PRÖBSTEL A K, PORFILIO E A, *et al.* Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10[J]. *Cell*, 2019, 176(3): 610-624.e18. DOI:10.1016/j.cell.2018.11.035.
- FEHRES C M, VAN UDEN N O, YEREMENKO N G, *et al.* APRIL induces a novel subset of IgA⁺ regulatory B cells that suppress inflammation via expression of IL-10 and PD-L1[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1368. DOI:10.3389/fimmu.2019.01368.
- SHALAPOUR S, FONT-BURGADA J, DI CARO G, *et al.* Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy[J/OL]. *Nature*, 2015, 521(7550): 94-98[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501632/>. DOI:10.1038/nature14395.
- SHALAPOUR S, LIN X J, BASTIAN I N, *et al.* Inflammation-induced IgA⁺ cells dismantle anti-liver cancer

- immunity[J/OL]. *Nature*, 2017, 551(7680): 340-345[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884449/>. DOI: 10.1038/nature24302.
- [21] SCHIETINGER A, GREENBERG P D. Tolerance and exhaustion: defining mechanisms of T cell dysfunction[J/OL]. *Trends Immunol*, 2014, 35(2): 51-60[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946600/>. DOI:10.1016/j.it.2013.10.001.
- [22] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856023/>. DOI:10.1038/nrc3239.
- [23] SAUTÈS-FRIDMAN C, PETITPREZ F, CALDERARO J, *et al*. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 307-325. DOI: 10.1038/s41568-019-0144-6.
- [24] STAVNEZER J, KANG J. The surprising discovery that TGF beta specifically induces the IgA class switch[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 5-7. DOI:10.4049/jimmunol.182.1.5.
- [25] LIU R H, LU Z, GU J, *et al*. microRNAs 15A and 16-1 activate signaling pathways that mediate chemotaxis of immune regulatory B cells to colorectal tumors[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 637-651.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.045.
- [26] BOSISIO F M, WILMOTT J S, VOLDERS N, *et al*. Plasma cells in primary melanoma. Prognostic significance and possible role of IgA[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(4): 347-358. DOI:10.1038/modpathol.2016.28.
- [27] CHIARUTTINI G, MELE S, OPZOOMER J, *et al*. B cells and the humoral response in melanoma: the overlooked players of the tumor microenvironment[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(4): e1294296[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414880/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1294296.
- [28] WELINDER C, JIRSTRÖM K, LEHN S, *et al*. Intra-tumour IgA1 is common in cancer and is correlated with poor prognosis in bladder cancer[J/OL]. *Heliyon*, 2016, 2(8): e00143[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992093/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2016.e00143.
- [29] ISAEVA O I, SHARONOV G V, SEREBROVSKAYA E O, *et al*. Intratumoral immunoglobulin isotypes predict survival in lung adenocarcinoma subtypes[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 279 [2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6819482/>. DOI:10.1186/s40425-019-0747-1.
- [30] BOLOTIN D A, POSLAVSKY S, DAVYDOV A N, *et al*. Antigen receptor repertoire profiling from RNA-seq data[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(10): 908-911. DOI:10.1038/nbt.3979.
- [31] PEPPAS I, GEORGE G, SOLLIE S, *et al*. Association of serum immunoglobulin levels with solid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(3): 527-538. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-19-0953.
- [32] PINTO D, MONTANI E, BOLLI M, *et al*. A functional BCR in human IgA and IgM plasma cells[J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4110-4114. DOI:10.1182/blood-2012-09-459289.
- [33] SHARONOV G V, SEREBROVSKAYA E O, YUZHAKOVA D V, *et al*. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 294-307. DOI: 10.1038/s41577-019-0257-x.
- [34] GUNDERSON A J, COUSSENS L M. B cells and their mediators as targets for therapy in solid tumors[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(11): 1644-1649[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743954/>. DOI:10.1016/j.yexcr.2013.03.005.
- [35] KUMAR S, MOHAN A, GULERIA R. Prognostic implications of circulating anti-p53 antibodies in lung cancer—a review[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18(3): 248-254. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2008.01019.x.
- [36] WIELAND A, SHASHIDHARAMURTHY R, KAMPHORST A O, *et al*. Antibody effector functions mediated by Fcγ-receptors are compromised during persistent viral infection[J]. *Immunity*, 2015, 42(2): 367-378. DOI:10.1016/j.immuni.2015.01.009.
- [37] PAO W, OOI C H, BIRZELE F, *et al*. Tissue-specific immunoregulation: a call for better understanding of the "immunostat" in the context of cancer[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(4): 395-402. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1320.
- [38] KAWAMOTO S, MARUYA M, KATO L M, *et al*. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 152-165. DOI:10.1016/j.immuni.2014.05.016.
- [39] PILETTE C, DETRY B, GUISSSET A, *et al*. Induction of interleukin-10 expression through Fcα receptor in human monocytes and monocyte-derived dendritic cells: role of p38 MAPKinase[J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(4): 486-493. DOI: 10.1038/icb.2009.120.
- [40] DEFALCO J, HARBELL M, MANNING-BOG A, *et al*. Non-progressing cancer patients have persistent B cell responses expressing shared antibody paratopes that target public tumor antigens[J]. *Clin Immunol*, 2018, 187: 37-45. DOI:10.1016/j.clim.2017.10.002.
- [41] IGLESIA M D, PARKER J S, HOADLEY K A, *et al*. Genomic analysis of immune cell infiltrates across 11 tumor types[J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11): djw144[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241901/>. DOI: 10.1093/jnci/djw144.
- [42] SHALAPOUR S, KARIN M. The neglected brothers come of age: B cells and cancer[J/OL]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101479[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8545794/>. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101479.
- [43] GONZALEZ-QUINTELA A, ALENDE R, GUDE F, *et al*. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities[J/OL]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151(1): 42-50[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276914/>. DOI:10.1111/j.1365-2249.2007.03545.x.
- [44] GOEDERT J J, HUA X, BIELECKA A, *et al*. Postmenopausal breast cancer and oestrogen associations with the IgA-coated and IgA-noncoated faecal microbiota[J/OL]. *Br J Cancer*, 2018, 118(4): 471-479[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830593/>. DOI:10.1038/bjc.2017.435.
- [45] ZITVOGEL L, MA Y T, RAOULT D, *et al*. The microbiome in cancer immunotherapy: diagnostic tools and therapeutic strategies[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1366-1370. DOI:10.1126/science.aar6918.
- [46] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, *et al*. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 91-97. DOI: 10.1126/science.aan3706.

- [47] SONG H S, LIU A Z, LIU G X, *et al.* T follicular regulatory cells suppress Tfh-mediated B cell help and synergistically increase IL-10-producing B cells in breast carcinoma[J]. *Immunol Res*, 2019, 67(4/5): 416-423. DOI:10.1007/s12026-019-09090-y.
- [48] AMMIRANTE M, SHALAPOUR S, KANG Y, *et al.* Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(41): 14776-14781[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205637/>. DOI:10.1073/pnas.1416498111.
- [49] BATTLE E, MASSAGUÉ J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
- [50] XU X, MENG Q H, ERBEN U, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells promote B-cell production of IgA in a TNFR2-dependent manner [J/OL]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(7): 597-606[2022-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520412/>. DOI:10.1038/cmi.2015.103.
- [51] DAVIS S K, SELVA K J, KENT S J, *et al.* Serum IgA Fc effector functions in infectious disease and cancer[J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98(4): 276-286. DOI:10.1111/imcb.12306.
- [52] HULS G, HEIJNEN I A, CUOMO E, *et al.* Antitumor immune effector mechanisms recruited by phage display-derived fully human IgG1 and IgA1 monoclonal antibodies[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(22): 5778-5784.
- [53] LOHSE S, LOEW S, KRETSCHMER A, *et al.* Effector mechanisms of IgA antibodies against CD20 include recruitment of myeloid cells for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and complement-dependent cytotoxicity[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 413-417. DOI: 10.1111/bjh.14624.

[收稿日期] 2022-08-23

[修回日期] 2022-11-28

[本文编辑] 党瑞山