

浸润 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中诱导髓系来源的抑制性细胞募集的实验研究

柳晓芸¹, 刘妍彤², 毛野², 杜晶², 杜薇², 余佳耘²,
罗敏², 桑亚雄¹, 高祥², 徐广超², 刘肖肖², 邵彬^{2△}, 魏于全²

1. 四川大学 生命科学学院 (成都 610065); 2. 四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室 (成都 610041)

【摘要】 目的 通过研究浸润 T 淋巴细胞的存在对髓系来源的抑制性细胞(MDSC)数量变化的影响,探讨浸润 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中对 MDSC 的募集作用。方法 建立 BALB/c 小鼠和免疫缺陷裸鼠荷瘤模型,进行裸鼠荷瘤 T 淋巴细胞过继实验和抗体阻断 T 淋巴细胞实验,观察对肿瘤生长的影响,采用肿瘤组织 HE 染色观察病理组织学变化,采用流式细胞术(FACS)检测肿瘤组织内 MDSC 的数量变化。结果 荷瘤裸鼠肿瘤较正常小鼠荷瘤的肿瘤生长更快($P < 0.05$),肿瘤微环境中 MDSC 的百分率更低,与正常小鼠肿瘤组织相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。接受 T 淋巴细胞过继后的荷瘤裸鼠肿瘤微环境中 MDSC 百分率有增加($P < 0.05$)。接受抗体阻断实验的过继荷瘤裸鼠肿瘤组织内 MDSC 百分率减少($P < 0.05$)。结论 肿瘤微环境中浸润 T 淋巴细胞能直接诱导 MDSC 的募集,并对肿瘤生长产生影响。

【关键词】 肿瘤微环境 浸润 T 淋巴细胞 髓系抑制性细胞

Infiltrated T Cells Induce the Accumulation of Myeloid-derived Suppressor Cells in Tumor Microenvironment LIU Xiao-yun¹, LIU Yan-tong², MAO Ye², DU Jing², DU Wei², YU Jia-yun², LUO Min², SANG Ya-xiong¹, GAO Xiang², XU Guang-chao², LIU Xiao-xiao², SHAO Bin^{2△}, WEI Yu-quan². 1. College of Life Science, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: sklshaobin@163.com

【Abstract】 Objective To determine the role of infiltrated T cells in the accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in tumor microenvironment. **Methods** T-cell-deficient nude mice models were established using BALB/c mice. Growth of tumors was compared between those with and without adoptive transfer of T cells. Pathological changes of the tumors were examined with HE histological analysis. The levels of MDSCs were detected with flow cytometry (FACS). **Results** Tumor growth was promoted in T-cell-deficient nude mice, which was accompanied with lower levels of MDSCs compared with BALB/c mice ($P < 0.05$). T cell transfer increased the level of MDSCs significantly ($P < 0.05$). T cells depletion decreased the level of MDSCs ($P < 0.05$). **Conclusion** Infiltrated T cells induce the accumulation of MDSCs in tumor microenvironment, and influence tumor growth.

【Key words】 Tumor microenvironment Infiltrated T cells Myeloid-derived suppressor cells

在肿瘤微环境中,肿瘤细胞及其周围浸润着各种免疫细胞、基质细胞和其他相关细胞^[1]。有研究证明,肿瘤微环境能够通过浸润的细胞与肿瘤细胞发生相互作用,从而调控肿瘤的生长、侵袭、转移以及耐药性等^[1, 2]。通常,肿瘤微环境中浸润的主要细胞除免疫淋巴细胞外,便是大量长期存在的炎性细胞,后者以髓系来源的抑制性细胞(MDSC)和调节性 T 细胞(Treg)为主^[3]。

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lympho-

cyte, TIL),是肿瘤中免疫浸润细胞的主要组成部分^[4]。TIL 包含了不同比例的 CD3⁺CD4⁺和 CD3⁺CD8⁺ T 淋巴细胞^[5, 6]。其功能状态被认为是一个与积极预后、患者较长生存期相关的重要指标^[7]。MDSC 能够有效地抑制 T 淋巴细胞的增殖和 T 淋巴细胞介导的抗癌免疫反应^[8-10]。在鼠体内,MDSC 普遍被标记为 Gr1⁺CD11b⁺ 细胞群^[10]。MDSC 不仅能够影响免疫系统,还参与促进肿瘤血管生成、肿瘤侵袭和转移^[11]。有研究证明浸润 T 淋巴细胞参与 MDSC 的激活,但对其是否也影响 MDSC 的募集报道少,也不全面^[9, 10]。为此,本研

究通过观察浸润 T 淋巴细胞的存在对 MDSC 数量变化的影响,探讨浸润 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中对 MDSC 的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株和动物 小鼠乳腺癌细胞 4T1 购自 ATCC;5~6 周龄的雌性 BALB/c 小鼠及免疫缺陷型(免疫 T 细胞缺失)BALB/c 裸鼠购于北京华康康生物科技有限公司。购回的小鼠饲养在本实验室 SPF 级动物房中,自由进食。饲养后 1~2 周开始进行动物实验。所有动物实验经过四川大学实验室动物饲养和使用委员会的审核和批准。

1.1.2 主要试剂仪器 RPMI1640 培养基(Gibco 公司),淋巴细胞分离液(达科为生物技术有限公司),CD3、CD4、CD8、CD69、CD45、CD11b、CD11c、Gr1、F4/80、CD206 Ly6c、Ly6G 抗体(BD 公司),小鼠 IgG 同型对照抗体(中杉金桥公司),胶原酶 I 型(Gibco 公司),4%(体积分数)多聚甲醛缓冲液,PBS (pH7.2~7.4)。流式细胞仪:BD FACS Calibur (BD 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 荷瘤小鼠模型的建立 本实验选择了 6~8 周龄雌性 BALB/c 小鼠($n=30$)和免疫缺陷型 BALB/c 裸鼠($n=30$)作为动物模型进行对比实验。实验参考文献^[12]进行。每只小鼠均在背部右后侧皮下接种 4T1 细胞(5×10^5 /只)。于接种后第 4 d 开始,平均 3 d 用游标卡尺测量 1 次并计算肿瘤的体积。肿瘤体积(mm^3) = $0.52 \times$ 肿瘤长径(mm) \times 宽径(mm) \times 宽径(mm)。

各组取 10 只小鼠观察肿瘤生长情况至接种后第 33 d,同时,另取 10 只小鼠用于观察生存时间。接种后第 22 d,各组取 10 只小鼠以颈脱位法处死,将肺和肿瘤取下并固定于 4%(体积分数)的甲醛溶液中,其中,各组取 3 只小鼠固定后的肿瘤用于组织病理技术 HE 染色和流式细胞术检测肿瘤中 T 淋巴细胞、MDSC 数量变化情况;各组取 7 只小鼠的肺在浸泡 72 h 后取出,置于解剖显微镜下肉眼观察并计转移结节数。

1.2.2 T 淋巴细胞过继实验 为了观察肿瘤浸润 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中对 MDSC 募集的作用,将从正常 BALB/c 小鼠脾脏中提取出来的 T 淋巴细胞在接种 4T1 细胞前 1 d 和后 1 d 通过尾静脉注射过继到 BALB/c 裸鼠体内,之后每 4 d 通过尾静

脉注射过继 1 次,共过继 7 次,实验参考相关文献^[13]进行。实验分为 3 组:裸鼠过继组、裸鼠组和 BALB/c 小鼠组,每组 10 只。T 淋巴细胞过继数量每次 $1 \times 10^7 / (100 \mu\text{L} \cdot \text{只})$ (裸鼠组和 BALB/c 小鼠组尾静脉注射入等量生理盐水)。3 组小鼠按照前述方案(1.2.1)接种 4T1 细胞,各组取 7 只小鼠对比观察肿瘤生长至接种后 25 d,各组取 3 只小鼠接种后第 22 d 处死小鼠,行肿瘤组织病理 HE 染色和流式细胞术检测肿瘤中 T 淋巴细胞、MDSC 数量变化情况。

1.2.3 抗体阻断实验 为验证本实验中诱导 MDSC 募集的 T 淋巴细胞类型,参考相关文献^[12-14]进行抗体阻断实验。选择 BALB/c 裸鼠 30 只,分为 3 组:①裸鼠荷瘤过继+T 细胞+抗 CD4+抗 CD8 组,②裸鼠荷瘤过继+T 细胞+同型 IgG 组,③裸鼠荷瘤+生理盐水组(对照组)。前两组 T 淋巴细胞过继实验参照 1.2.2 实验过程,计数后①组按 1×10^7 细胞/ $100 \mu\text{L}$ 的悬液中加入共 $5 \mu\text{g}$ 的抗 CD4 和抗 CD8 抗体,②组加入等量小鼠 IgG 同型对照抗体,③组加入等量生理盐水,不过继。于 37°C 恒温孵育 30 min,按照 $100 \mu\text{L}/\text{只}$ 的量从尾静脉注射入小鼠体内。对比观察肿瘤生长情况、肿瘤组织病理 HE 染色和流式细胞术检测肿瘤中 T 淋巴细胞、MDSC 数量变化情况(同 1.2.2)。

1.2.4 肿瘤组织病理 HE 染色 按常规参考相关文献进行。将染色后的组织切片封片并置于 Carl Zeiss 图像采集系统拍照,观察肿瘤组织中炎性细胞情况及肿瘤血管生成情况。

1.2.5 流式细胞术 用流式细胞术检测肿瘤微环境中 CD4^+ 和 CD8^+ T 淋巴细胞以及 Gr1^+ CD11b^+ MDSC 的数量占比。取小鼠肿瘤,剪碎至无明显肿瘤块,装入 15 mL BD 管中,每管加入 3~5 mL I 型胶原酶(1 mg/mL),置于 37°C 摇床消化 60 min 或以上;消化后的样品离心弃上清,加 PBS 洗涤 2 遍再重悬;重悬的细胞置于 4°C 冰箱静置 1~2 h,根据悬液浓度取上清 $100 \sim 200 \mu\text{L}$,计数后加入流式管内;根据分组检测情况依次加入抗体,每种每管加 $1 \mu\text{L}$,随后置于 4°C 冰箱避光孵育 30 min;上机检测前用 PBS 洗涤两次后重悬;用 FACS Calibur 流式细胞仪进行检测,单次收取 30 000 个细胞;数据及图像由 FlowJo 软件测试分析,记录 T 淋巴细胞数量和 MDSC 分别占总收取细胞数的百分比。

1.3 统计学方法

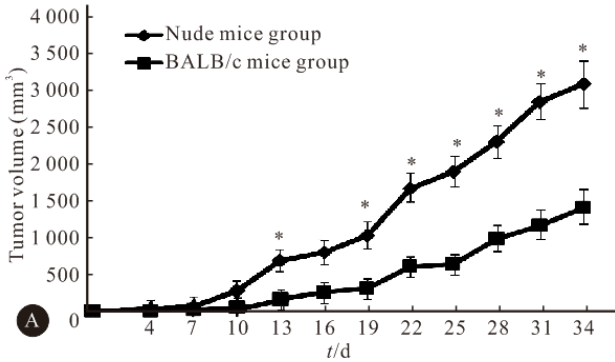
计量资料使用方差分析和双尾 t 检验。计数资

料采用 χ^2 检验,小鼠存活率用 Kaplan-Meier 和 log-rank 检验(GraphPad Prime 5 软件)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BALB/c 小鼠和裸鼠荷瘤肿瘤生长和转移的比较

裸鼠移植瘤生长较 BALB/c 小鼠快(图 1A, $P < 0.05$)。荷瘤 BALB/c 小鼠比裸鼠的平均生存时间更长,裸鼠平均为 36.7 d,而 BALB/c 小鼠平均为



42.5 d,差异有统计学意义($P=0.0214$,图 1B)。

荷瘤裸鼠肺转移结节数[中位数(最小值~最大值)]为 14(1~69)个,荷瘤 BALB/c 小鼠仅为 2(0~12)个;裸鼠 100% 有肺转移,而 71.4% (5/7) BALB/c 小鼠有肺转移;裸鼠肺转移结节直径 < 3 mm 者占 22.9%, ≥ 3 mm 者占 87.1%,BALB/c 小鼠肺转移结节直径 < 3 mm 者占 38.1%, ≥ 3 mm 者占 61.9%,表明免疫 T 细胞缺失的裸鼠肿瘤生长快,肺转移更多,且大的转移结节更多,生存时间更短。提示 T 细胞对肿瘤生长、转移有抑制作用。

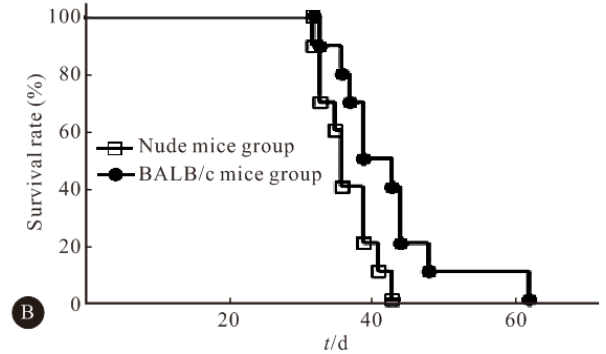


图 1 荷瘤裸鼠与荷瘤 BALB/c 小鼠肿瘤生长(A)及小鼠生存时间(B)对比($n=10$)

Fig 1 Comparison of 4T1 tumor growth (A) and survival time (B) in T cell deficient nude mice and BALB/c mice ($n=10$)

* $P < 0.05$, vs. BALB/c mice group

2.2 T 淋巴细胞过继及抗体阻断实验对裸鼠荷瘤肿瘤生长的影响

由图 2A 可见,裸鼠过继组的肿瘤生长受到明显抑制,与未过继的裸鼠组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),裸鼠过继组生长曲线近似于未接受过继的 BALB/c 小鼠组,两组差异无统计学意义。

裸鼠荷瘤过继+抗 CD4+抗 CD8 组的肿瘤生长较对照组受到一定抑制,但差异无统计学意义;与裸鼠荷瘤过继+同型 IgG 抗体组相比,肿瘤生长差异亦无统计学意义。裸鼠荷瘤过继+同型 IgG 抗体组在荷瘤第 25 d 时与对照组比较,差异有统计学意义。见图 2B。

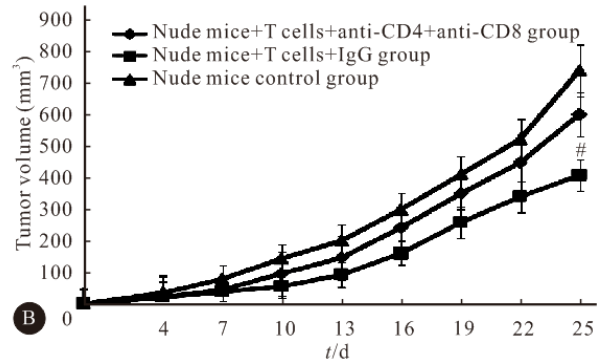
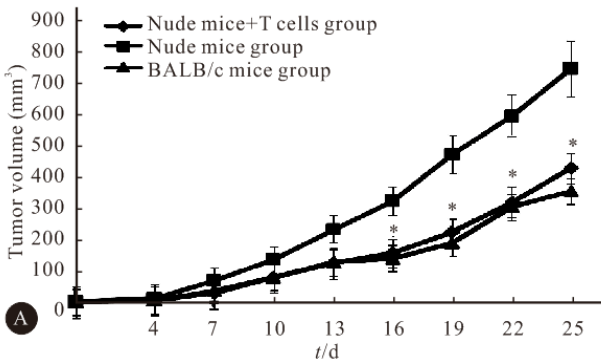


图 2 T 淋巴细胞过继(A)及抗体阻断实验(B)对裸鼠荷瘤肿瘤生长的影响($n=7$)

Fig 2 Comparison of 4T1 tumor growth after adoptive transfer of T cells (A) and depletion of T cell subsets (B) in mice ($n=7$)

* $P < 0.05$, vs. nude mice group; # $P < 0.05$, vs. nude mice control group

2.3 T 淋巴细胞过继及抗体阻断实验对裸鼠荷瘤肿瘤组织病理和 T 淋巴细胞、MDSC 百分率的影响

肿瘤组织 HE 染色结果显示,过继实验中,

BALB/c 小鼠组的肿瘤细胞周围浸润的炎性细胞(图 3A)较裸鼠组的肿瘤组织多(图 3B);裸鼠过继组的肿瘤细胞周围浸润的炎性细胞较裸鼠组的肿瘤

组织多(图 3C)。抗体阻断实验中,裸鼠荷瘤过继 + T 细胞 + 抗 CD4 + 抗 CD8 组的肿瘤细胞周围浸润的炎性细胞(图 3D)较裸鼠荷瘤过继 + T 细胞 + IgG 组的肿瘤组织少(图 3E)。同时,观察到缺失 T 淋巴细胞的对照组小鼠肿瘤组织中,新生血管的生成

更为明显(图 3F)。

流式细胞术检测肿瘤中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞以及 Gr1⁺CD11b⁺ MDSC 结果(图 4~图 6,附表)显示,荷瘤模型中,裸鼠组肿瘤组织中 T 淋巴细胞及 MDSC 百分率较 BALB/c 小鼠组少,差异有统

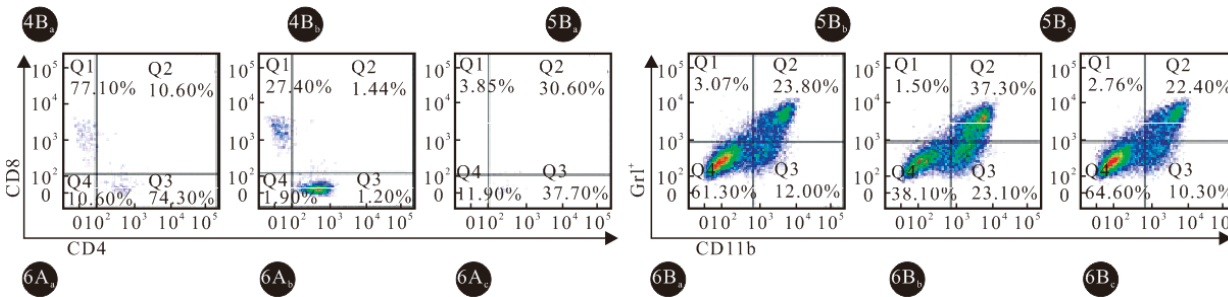
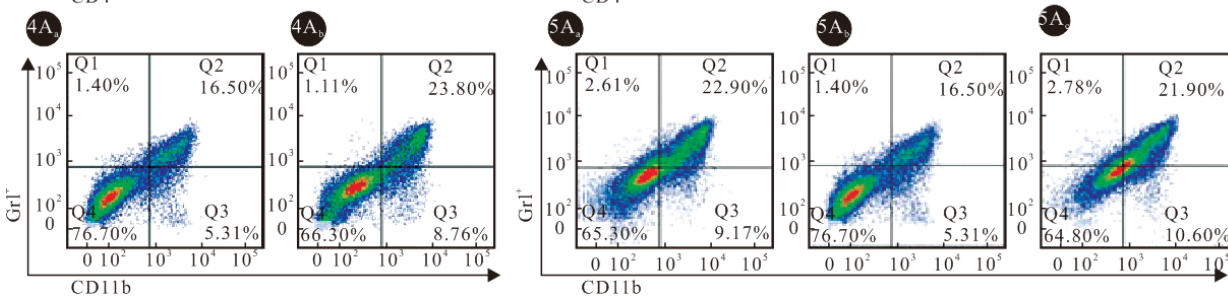
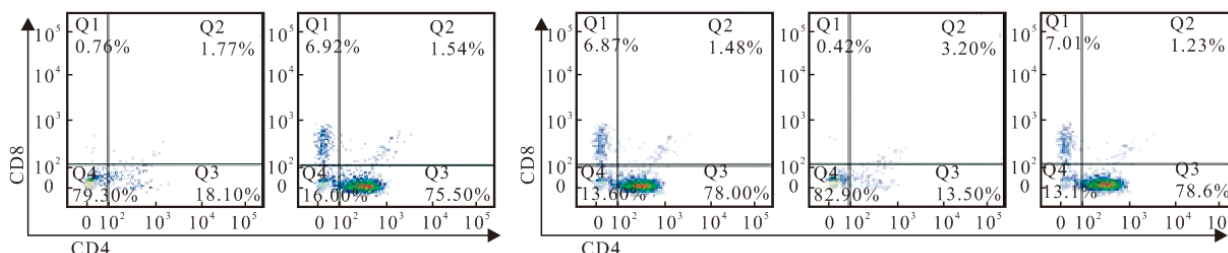
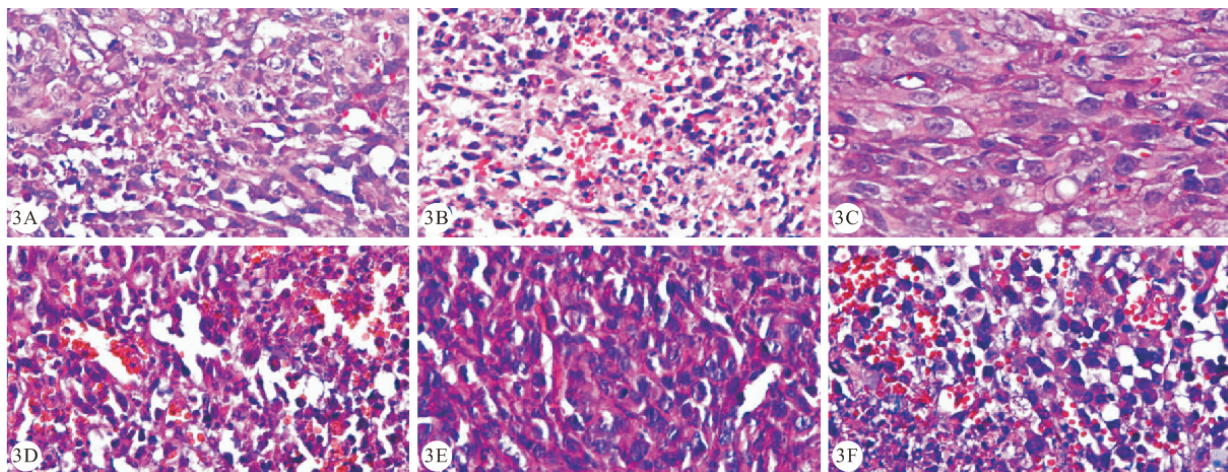


图 3 肿瘤组织 HE 染色结果。HE × 40 图 4 浸润 T 淋巴细胞的存在对 MDSC 数量的影响 图 5 过继 T 细胞后的裸鼠体内 MDSC 数量的变化 图 6 抗体阻断 T 淋巴细胞后引起 MDSC 数量的变化

Fig 3 Hematoxylin and eosin stained section of tumor tissues. HE × 40 Fig 4 Impact of infiltrated T cells on MDSCs accumulation in tumor-bearing BALB/c mice Fig 5 Changes in the number of MDSCs in tumor-bearing nude mice with T cell transfer Fig 6 Changes in the number of MDSCs after depletion of T cell subsets

3A, 4A_b, 4B_b, 5A_c, 5B_b: BALB/c mice; 3B, 4A_a, 4B_a, 5A_b, 5B_b: Nude mice; 3C, 5A_a, 5B_a: Nude mice + T cells; 3D, 6A_a, 6B_a: Nude mice + T cells + anti-CD4 + anti-CD8; 3E, 6A_b, 6B_b: Nude mice + T cells + IgG; 3F, 6A_c, 6B_c: Nude mice control; 4A, 5A, 6A: T cells, defined as CD4⁺ or CD8⁺ cells; 4B, 5B, 6B: MDSCs, defined as Gr1⁺ CD11b⁺ cells

附表 各组 T 淋巴细胞与 MDSC 百分率的对比(%, n=3)

Table The percentage of T cells and MDSCs(%, n=3)

	CD4 ⁺ T cells	CD8 ⁺ T cells	MDSCs
Tumor-bearing model			
Nude mice	0.156*	0.012*	6.732*
BALB/c mice	0.362	0.203	9.647
Adoptive transfer of T cells			
Nude mice+T cells	1.576	0.227	8.574
Nude mice	0.097#	0.003#	5.804#
BALB/c mice	0.347	0.171	7.945
Depletion of T cell subsets			
Nude mice+anti-CD4+anti-CD8	0.182▲	0.189▲	0.098▲
Nude mice+IgG	2.905	0.666	0.001
Nude mice control	5.575	6.790	4.024

* $P < 0.05$, vs. BALB/c mice in tumor-bearing model; # $P < 0.05$, vs. nude mice+T cells; ▲ $P < 0.05$, vs. nude mice+IgG and nude mice control 计学意义($P < 0.05$)。过程实验中,裸鼠过继组肿瘤组织中 T 淋巴细胞及 MDSC 百分率较裸鼠组多,差异有统计学意义($P < 0.05$);裸鼠过继组较 BALB/c 小鼠组的 CD4⁺ T 淋巴细胞多,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组间 CD8⁺ T 淋巴细胞及 MDSC 百分率的差异无统计学意义。抗体阻断实验中,裸鼠荷瘤过继+T 细胞+抗 CD4+抗 CD8 组鼠肿瘤组织中 T 淋巴细胞及 MDSC 百分率与其他 2 组的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

在本研究中,我们主要使用免疫缺陷的裸鼠来探索浸润 T 淋巴细胞对肿瘤微环境的影响。首先,我们在缺乏 T 淋巴细胞的裸鼠荷瘤肿瘤组织内发现 MDSC 百分率较正常荷瘤小鼠更低。将 T 淋巴细胞过继到免疫缺陷的裸鼠体内,肿瘤生长明显受到抑制,同时 MDSC 百分率增加;而用抗体阻断实验阻断正常小鼠的 T 淋巴细胞,肿瘤生长得到一定促进,MDSC 百分率降低。因此,T 淋巴细胞的存在确实能引起 MDSC 百分率在肿瘤微环境中的增加。

MDSC 一直被认为是具有免疫抑制功能的一群细胞,它通过各种机制来抑制免疫反应^[15]。通常来说,MDSC 的数量增加与炎症反应及癌症相关^[16]。有研究证明,肿瘤微环境中 MDSC 的扩增、募集以及激活被两种重要的因素影响。第一种因素主要包括肿瘤或寄主分泌的各种因子,如白介素-1 β -6(IL-1 β ,IL-6),干细胞因子(SCF),巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和血管内皮生长因子(VEGF),人 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)蛋白和补体成分 C5a,这些因子主要负责参与 MDSC 的

扩增和募集^[9, 10, 17-19]。第二种因素通常是来自于激活的 T 淋巴细胞和肿瘤基质细胞分泌的干扰素- γ (IFN- γ)、IL-4、IL-13、转化生长因子- β (TGF- β)和 Toll 样受体(TLRs),这些因子通过不同的信号通路如信号传导及转录激活因子 1,5,6(STAT1, STAT5, STAT6),和核因子- κ B(NF- κ B)直接参与 MDSC 的激活^[9, 20-24]。以上的研究结果表明,激活的浸润 T 淋巴细胞主要参与到 MDSC 免疫抑制活性的激活,而非直接参与其募集。因此,为了探究浸润 T 淋巴细胞是否参与 MDSC 的募集,我们用免疫缺陷的裸鼠与正常 T 淋巴细胞存在的小鼠做对比实验,结果发现浸润的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞能在肿瘤微环境中诱导 MDSC 的募集;为了排除其他细胞对 MDSC 募集的影响,我们将 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞过继到自身缺乏 T 淋巴细胞的裸鼠体内后,发现肿瘤微环境中 MDSC 数量明显增加。为了筛选出浸润 T 淋巴细胞的类型,我们对 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞进行抗体阻断实验,发现 MDSC 数量有明显减少,这一结果同样支持了前面的实验现象,且同时表明这群被诱导产生的 MDSC 可能以某种机制或其潜在活性参与了抗瘤免疫反应。

有研究证明在肿瘤微环境中,各种免疫细胞和炎症细胞通过分泌各种因子进行相互调控。因此,激活的浸润 T 淋巴细胞诱导产生 MDSC 募集的机制,可能涉及到肿瘤微环境中不同的因子。浸润 T 淋巴细胞能够分泌多种细胞因子,这一证据对可能的机制提供了一定思路。已知激活的 CD4⁺ T 细胞被分为辅助性 Th1 和 Th2 细胞,Th1 被证实能在肿瘤中分泌 IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 IL-2 等细胞因子来参与增强抗瘤免疫反应^[25]。而 Th2 细胞被证实能分泌表达 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13,这些细胞因子能诱导 T 细胞功能缺失,以及 T 细胞介导的细胞毒性丢失从而增强体液免疫^[26]。在这些细胞因子中,IFN- γ 被证实是由激活的浸润 T 淋巴细胞主要分泌而来^[27]。此外,还有研究报道,TNF- α 能够在调控 MDSC 的扩增或募集方面起到关键作用^[28]。这些发现也许能为实验现象的机制提供相关合理的研究方向,即 T 淋巴细胞诱导 MDSC 募集可能通过 T 淋巴细胞分泌的细胞因子,或与 T 淋巴细胞在肿瘤微环境中的激活状态相关,详细机制需要更多的研究来探讨。

综上所述,本实验研究初步证明了浸润 T 淋巴细胞能够直接诱导 MDSC 在肿瘤微环境中的募集,

且 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞协同发挥募集作用。浸润 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在肿瘤中的存在也为 MDSC 的募集提供了一个可靠的指征。诱导募集的机制以及涉及到的因子有待更多的研究和实验来确定。

参 考 文 献

- Sautes-Fridman C, Cherfils-Vicini J, Damotte D, *et al.* Tumor microenvironment is multifaceted. *Cancer Metastasis Rev*, 2011;30(1):13-25.
- Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, 2008;27(45):5904-5912.
- Gao F, Liang B, Reddy ST, *et al.* Role of inflammation-associated microenvironment in tumorigenesis and metastasis. *Current Cancer Drug Targets*, 2014;14(1):30-45.
- Mihm MC Jr, Clemente CG, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest*, 1996;74(1):43-47.
- Albers AE, Ferris RL, Kim GG, *et al.* Immune responses to p53 in patients with cancer: enrichment in tetramer + p53 peptide-specific T cells and regulatory T cells at tumor sites. *Cancer Immunol Immunother*, 2005;54(11):1072-1081.
- Miescher S, Whiteside TL, Moretta L, *et al.* Clonal and frequency analyses of tumor-infiltrating T lymphocytes from human solid tumors. *J Immunol*, 1987;138(11):4004-4011.
- Reichert TE, Day R, Wagner EM, *et al.* Absent or low expression of the zeta chain in T cells at the tumor site correlates with poor survival in patients with oral carcinoma. *Cancer Res*, 1998;58(23):5344-5347.
- Sinha P, Chornoguz O, Clements VK, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells express the death receptor Fas and apoptose in response to T cell-expressed FasL. *Blood*, 2011;117(20):5381-5390.
- Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2009;9(3):162-174.
- Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer. *J Immunol*, 2009;182(8):4499-4506.
- De Veirman K, Van Valckenborgh E, Lahmar Q, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells as therapeutic target in hematological malignancies. *Front Oncol*, 2014;4:349. doi: 10.3389/fonc.2014.00349.
- Huang X, Wong MK, Yi H, *et al.* Combined therapy of local and metastatic 4T1 breast tumor in mice using SU6668, an inhibitor of angiogenic receptor tyrosine kinases, and the immunostimulator B7. 2-IgG fusion protein. *Cancer Res*, 2002;62(20):5727-5735.
- Lu Y, Wei YQ, Tian L, *et al.* Immunogene therapy of tumors with vaccine based on xenogeneic epidermal growth factor receptor. *J Immunol*, 2003;170(6):3162-3170.
- Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S. Induction of tumor immunity by removing CD25⁺ CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol*, 1999;163(10):5211-5218.
- Younos IH, Abe F, Talmadge JE. Myeloid-derived suppressor cells: Their role in the pathophysiology of hematologic malignancies and potential as therapeutic targets. *Leuk Lymphoma*, 2015 Jan 21;1-13. [Epub ahead of print].
- Jackaman C, Nelson DJ. Are macrophages, myeloid derived suppressor cells and neutrophils mediators of local suppression in healthy and cancerous tissues in aging hosts? *Exp Gerontol*, 2014;54:53-57. doi:10.1016/j.exger.2013.11.009.
- Pan PY, Wang GX, Yin B, *et al.* Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. *Blood*, 2008;111(1):219-228.
- Sinha P, Clements VK, Fulton AM, *et al.* Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*, 2007;67(9):4507-4513.
- Bunt SK, Yang L, Sinha P, *et al.* Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. *Cancer Res*, 2007;67(20):10019-10026.
- Movahedi K, Guilliams M, Van den Bossche J, *et al.* Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. *Blood*, 2008;111(8):4233-4244.
- Kusmartsev S, Gabrilovich DI. STAT1 signaling regulates tumor-associated macrophage-mediated T cell deletion. *J Immunol*, 2005;174(8):4880-4891.
- Serafini P, Mgebroff S, Noonan K, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res*, 2008;68(13):5439-5449.
- 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 Exp Med*, 2007;204(6):1463-1474.
- 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 Exp Med*, 2003;198(11):1741-1752.
- Curigliano G. Immunity and autoimmunity: revising the concepts of response to breast cancer. *Breast*, 2011;20(Suppl 3):S71-S74.
- DeNardo DG, Coussens LM. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res*, 2007;9(4):212.
- Guo Q, Lv Z, Fu Q, *et al.* IFN-gamma producing T cells contribute to the increase of myeloid derived suppressor cells in tumor-bearing mice after cyclophosphamide treatment. *Int Immunopharmacol*, 2012;12(2):425-432.
- Zhao X, Rong L, Zhao X, *et al.* TNF signaling drives myeloid-derived suppressor cell accumulation. *J Clin Invest*, 2012;122(11):4094-4104.

(2015-03-11 收稿, 2015-05-09 修回)

编辑 沈进