

文章编号 1006-8147(2018)02-0182-04

综述

肿瘤微环境与免疫抑制性细胞的研究进展

郑凯源 综述,付蔚华 审校

(天津医科大学总医院普通外科研究所,天津 300052)

摘要 目的:在肿瘤的发生发展过程中,机体可通过固有免疫和获得性免疫识别和清除肿瘤细胞,肿瘤细胞可以通过多种途径逃避机体的免疫监视,其中,通过促进免疫抑制性细胞趋化到肿瘤微环境中从而逃避机体的免疫反应,被认为是肿瘤免疫逃逸发生的主要原因。因此,通过了解这些免疫细胞及其抑制机体免疫反应的机制,利用药物阻断它们发挥抑制作用的通路,可以有效地阻止肿瘤细胞的免疫逃逸,防止肿瘤细胞的转移。

关键词 微环境;免疫抑制;细胞因子;调节性T淋巴细胞

中图分类号 R73

文献标志码 A

机体的免疫系统在肿瘤的形成及发展中具有双重作用:它不仅可以通过杀伤肿瘤细胞来抑制肿瘤的发生和发展,同时还能通过构建能促进肿瘤进展的免疫抑制微环境,从而促进肿瘤的发生和发展。在肿瘤的发生发展过程中,机体可通过固有免疫和获得性免疫识别和清除肿瘤细胞,发挥免疫监视的作用。机体的免疫细胞,如T淋巴细胞、NK细胞、NKT细胞、 $\gamma\delta$ T淋巴细胞以及巨噬细胞等,可以募集到肿瘤部位,通过自身与其分泌的IFN- γ 、TNF- β 、颗粒酶、FASL及TRAIL等具有细胞毒性的细胞因子,发挥抗肿瘤的作用。肿瘤细胞可以通过多种途径逃避机体的免疫监视,它可以通过自身发生基因水平、遗传水平、代谢水平上的重构,来防止其发生凋亡或被免疫细胞所识别,从而发生免疫逃逸^[1]。同时,肿瘤细胞也可以促进免疫抑制性细胞趋化到肿瘤微环境中,这些募集来的免疫抑制细胞及其所分泌的细胞因子能抑制机体的抗肿瘤免疫反应,从而使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视,这被认为是肿瘤免疫逃逸发生的主要原因^[2]。肿瘤细胞及其相关产物,特别是处于进展期的肿瘤,可以促进抑制性和调节性免疫细胞亚群的产生,并募集它们到肿瘤微环境中。肿瘤微环境中的骨髓来源的抑制细胞(MDSC)、调节性T淋巴细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、调节性DC(DCreg)、中性粒细胞、TH17及调节性B淋巴细胞(Breg)等是肿瘤发生发展过程中的主要免疫抑制性细胞^[3]。本文通过综述肿瘤微环境中一些主要的免疫抑制细胞及其在抗肿瘤免疫反应中的作用,从而为肿瘤的免疫治疗提供一些新的思路 and 方向。

1 肿瘤微环境中主要的免疫抑制细胞

1.1 调节性T淋巴细胞(Tregs) Tregs是调节免疫耐受,维持机体免疫反应平衡最重要的免疫抑制细胞,主要起源于胸腺或从外周淋巴结器官发育而来。其中从胸腺分化而来的为自然调节性T细胞(nTreg),起源于外周淋巴器官的是诱导调节性T细胞(iTreg)。依据其表面分子表达物的不同,调节性T细胞可分为CD4⁺Treg、CD8⁺Treg、自然杀伤性T细胞Treg、双阴性调节性T细胞。研究发现,大部分的恶性肿瘤患者外周血Tregs的比例都明显升高,如胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝

癌、乳腺癌以及妇科恶性肿瘤等^[4]。同样也有许多研究报道,肿瘤微环境中Tregs的比例也会升高,而肿瘤局部调节性T细胞的数量与肿瘤预后密切相关^[5]。Curiel等^[6]在研究中发现,在上皮性卵巢肿瘤组织的浸润淋巴细胞(TILs)中Tregs占全部CD4⁺阳性细胞的比例为(23±11)%,而在正常卵巢组织中,Tregs却少到难以测出。在缺氧的肿瘤微环境中,肿瘤细胞产生的CCL22、CCL5、CCL28、CCL2及CXCL12等趋化因子可以募集Tregs到达肿瘤部位,从而导致肿瘤微环境中Tregs显著增多^[7]。

Tregs可以通过多种途径影响其他的免疫细胞,包括CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞、NK细胞及DCs等,抑制其抗肿瘤免疫反应,从而有利于肿瘤的发生和发展^[8]。它可以通过多种机制抑制T淋巴细胞的功能:(1)促进IL-10和TGF- β 等免疫抑制性细胞因子的产生;(2)上调膜表面CTLA-4、PD-1/PD-L1等负抑制性分子的表达;(3)消耗具有抗肿瘤作用的细胞因子IL-2^[9]。研究发现,在RMAS和B16淋巴瘤研究模型中,Tregs可以通过颗粒酶B和穿孔素杀伤CD8⁺T淋巴细胞。从白血病小鼠分离的Tregs可以通过下调DC表面CD80、CD86及CD40等协同刺激分子的表达,减少TNF- α 、IL-12等细胞因子的产生,从而抑制DC的功能^[10]。Tregs还可以通过分泌IL-10、TGF- β 等免疫调节性细胞因子和细胞间相互作用来调节DC细胞的分化和成熟^[11]。有研究表明Treg细胞在抑制CD8⁺T细胞反应中起至关重要的作用,Foxo1失活是Treg细胞迁移的必要条件;并提出了可以通过在Treg细胞中的微调激活Foxo信号通路来优先破坏肿瘤免疫耐受,抑制肿瘤生长,且不会造成自身免疫反应^[12]。

1.2 骨髓来源的抑制细胞(MDSCs) MDSCs是骨髓来源的一群异质性细胞,是DCs、巨噬细胞和(或)粒细胞的前体形式,可以显著抑制机体的抗肿瘤免疫反应^[13]。在肿瘤、感染、炎症、败血症、外科损伤等病理条件下,这些髓系来源的前体细胞成熟受阻,因而停留在各个分化阶段,成为具有免疫抑制功能的MDSCs^[14]。MDSCs大量聚集在一些肿瘤组织,包括肾癌、前列腺癌、肝细胞癌、结直肠癌、乳腺癌及胰腺癌等,与患者的不良预后有关^[15]。免疫抑制表型是MDSC的概念标志,但其中的抑制机制目前仍没有明确的共识。MDSCs可以通过多种机制促进肿瘤的免疫逃逸,其中主要的机制是消耗

作者简介 郑凯源(1991-),男,硕士在读,研究方向:普通外科;通信作者:付蔚华,E-mail:1162030455@qq.com。

促使T淋巴细胞成熟及发挥功能所必需的氨基酸,分泌ROS、NO等导致氧化应激,阻碍淋巴细胞的迁移,并诱导Tregs的产生^[16]。MDSC与CD8抗原特异性相互作用后可以产生大量的T细胞抑制性的活性氧(ROS)^[17]。

Highfill等^[18]在小鼠横纹肌肉瘤模型的研究中发现,由肿瘤细胞产生的CXCR2可以募集大量的CXCR2+CD11b+Ly6G^{hi}MDSCs到肿瘤微环境中,后者可以大量消耗肿瘤组织微环境中的精氨酸,而精氨酸是T淋巴细胞增殖的必需氨基酸,因此最终导致T淋巴细胞的增殖障碍,抑制T淋巴细胞介导的免疫反应。MDSCs还可以通过表达IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子诱导Tregs的产生,抑制CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞的活化。最近有研究发现^[19],肿瘤微环境中分离的MDSCs相对于外周血中分离的MDSCs具有更强的免疫抑制能力,其机制尚不清楚。Marini等^[20]在研究霍奇金淋巴瘤及B型非霍奇金淋巴瘤患者MDSC分布中,发现其外周血中积累的G-MDSCs主要由活化低密度中性粒细胞构成,并且有免疫抑制性。MDSC与B细胞是机体适应性免疫调节的重要部分,研究发现,MDSC能够抑制B细胞的增殖及活化,从而抑制其免疫应答作用^[21]。MDSC通过多重机制包括前列腺素E₂,诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶直接抑制B细胞^[22]。MDSC也可通过影响各种细胞通路损害NK细胞效应功能^[23]。研究表明,来自肝癌荷瘤小鼠的MDSCs显著地抑制NK细胞的细胞毒作用、NKG2D表达及IFN- γ 的产生,并诱导NK细胞的无效性,而消除MDSC可以挽救受损的肝脏NK细胞功能。在慢性炎症和肿瘤环境下,MDSC主要通过下调CD247介导NK细胞损伤。此外,在MDSC和NK细胞之间似乎存在反馈机制,其中NK细胞可调节MDSC扩增^[24]。此外,MDSC也参与多种自身免疫性疾病,如1型糖尿病、自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化等疾病发生发展的免疫紊乱机制^[25]。已有研究证明,降低动物模型和癌症患者中MDSC数量或免疫抑制活性可延缓肿瘤生长、延长荷瘤动物存活时间^[26]。

1.3 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs) TAMs作为肿瘤微环境中的重要组成成分,是外周血单核细胞浸润到实体肿瘤组织中而演变成的巨噬细胞,通过参与肿瘤血管淋巴管生成、移除细胞碎片、组织重塑、免疫抑制等过程,在肿瘤发生发展及转移中发挥重要的作用。肿瘤微环境中存在大量的TAMs,这些大量的TAMs常提示患者预后不良^[27]。TAM主要有两种来源:起源于骨髓的血液单核细胞(monocyte-derived macrophages, MDMs)或起源于卵黄囊并在特定组织定植的巨噬细胞(tissue-resident macrophage, TRMs)。大多数情况下TAMs主要来源于循环血单核细胞并通过趋化因子CCL2聚集到肿瘤组织周围。

Steidl等^[28]在研究中报道,经典霍奇金淋巴瘤患者活组织检查中发现的大量TAMs与减少的生存时间有着密切关系,甚至被认为是治疗后复发的预测指标。

TAMs主要通过抑制CD8⁺T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫反应来促进肿瘤免疫逃逸^[29]。TAMs的细胞表面可以表达PD-L1、B7-H4等抑制性配体,可直接与CD8⁺T淋巴细胞上的相应受体结合,从而抑制CD8⁺T淋巴细胞的抗肿瘤作用,也可以表达CCL22诱导Tregs的产生,间接抑制CD8⁺T淋巴

细胞的功能^[30]。TAMs还可以通过分泌特殊的细胞因子、生长因子等作用于肿瘤组织相关基质或内皮细胞,参与促进肿瘤细胞生长和转移,诱导肿瘤组织新生血管和淋巴管生成等过程^[31]。通过对相关趋化因子进行调控从而限制巨噬细胞的富集,可能会成为有效的抗肿瘤靶点。有研究表明,用特异性单克隆抗体选择性地抑制VEGFR2,可显著减少巨噬细胞的浸润与肿瘤的增长。

1.4 M2型巨噬细胞 巨噬细胞是一群可塑性极强的细胞,根据应对不同的环境信号刺激时表现出不同的功能,可以分为两个亚群,M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞。M1型巨噬细胞是通过经典活化途径活化的巨噬细胞,在机体的固有免疫中发挥重要作用。M2型巨噬细胞则由细胞因子IL-4、IL-10、IL-13和糖皮质激素活化,通过上调IL-10以及下调IL-12的表达来抑制肿瘤免疫反应^[32]。研究发现,肿瘤相关巨噬细胞(M2型巨噬细胞)能促进肿瘤的发生和发展,但具体机制尚不完全清楚。学者普遍认为,在肿瘤内的肿瘤细胞为M2型巨噬细胞,即肿瘤相关巨噬细胞(TAM),该细胞表达高水平的CD206和白细胞介素10,可抑制T细胞的增殖,参与了肿瘤进展的过程。M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化还是M2型巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化取决于它们所处的肿瘤微环境^[33]。肿瘤微环境中的IL-1、IL-4、IL-6、IL-10、CSF和TNF- α 等细胞因子可以通过激活STAT信号通路促进M1向M2极化^[34]。肿瘤微环境中的缺氧条件也会促进M1向M2极化,并促进它们表面血管生成素受体TIE2的表达,后者可以抑制巨噬细胞的抗肿瘤作用,促进肿瘤的远处转移^[35]。

1.5 调节性树突状细胞(DCreg) DC是机体最重要的抗原提呈细胞,在肿瘤特异性CT诱导的抗肿瘤免疫反应中有着至关重要的作用^[36]。树突状细胞(dendritic cells, DCs)具有强大的捕捉、处理和递呈抗原的能力,在病原微生物或炎症因子的刺激下逐渐成熟,并由外周组织迁徙至次级淋巴器官,活化、调节效应T细胞,在调控先天性和适应性免疫反应中扮演着重要的角色。

然而在肿瘤微环境中,IL-10、TGF- β 、VEGF和PGE₂等肿瘤相关因子,可以诱导DC成为调节性的DCreg。DCreg最初由IL-10刺激体外培养的小鼠骨髓细胞分化而来,存在于正常小鼠的脾脏及淋巴结内,特别在IL-10转基因小鼠中表现为类浆细胞样形态和不成熟样表型,活化后能高表达并分泌IL-10,其表面标志具有多变性。有文献报道小鼠DCreg中DCs的特异性标记CD11c及MHC分子呈高表达,低表达共刺激分子CD40、CD80、CD86^[37]。

T细胞在接受抗原刺激后完全活化依赖于双信号的刺激及相应的细胞因子,DCreg通常极低水平表达共刺激分子,而CD40、B7等共刺激分子又是T细胞活化所必需的第二信号,因此DCreg无法活化T细胞而导致T细胞“无能”或低反应性,从而诱导抗原特异性的免疫耐受^[38]。研究发现,DCreg可以促进T细胞表达CD25、CTLA-4,并分泌TGF- β 和IL-10,加快效应T细胞(effector T cells, Teff)的凋亡。DCreg除了能够诱导T细胞“无能”或促进T细胞清除外,还能诱导Treg细胞的产生,而Treg与DCreg均能分泌IL-10,因此具有彼此促进分化的作用,这进一步加强了DCreg的免疫调节/耐

受作用,被认为是 DCreg 诱导免疫耐受最为重要的机制。

有研究报道^[39],人类的肺癌细胞可以将 DCs 转变为能产生 TGF- β 的细胞,而鼠肺癌细胞可以驱使 DCs 高表达 IL-10、NO、VEGF 和 ARG1。Norian 等^[40]在研究中报道,肿瘤微环境中浸润的 MHC-II+CD11b⁺CD11c⁺DCs 可以通过产生 ARG1 抑制 CD8⁺T 淋巴细胞,从而抑制抗肿瘤免疫反应。DCreg 具有负性免疫调节功能,能够通过多种机制诱导免疫耐受,因此 DCreg 可以为器官移植免疫排斥反应的治疗提供新的思路,而这一思路在动物移植模型中已得到较为成熟的应用。朱杰昌等给心脏移植术后的小鼠输注以针对小鼠 CIMO 基因的 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)慢病毒载体在体外感染供者骨髓来源的 DC 制备的低表达 CD40 的耐受性 DCreg,可以诱导移植免疫耐受从而延长小鼠移植心脏的存活时间。

2 针对免疫抑制细胞的治疗

2.1 通过扭转免疫抑制通路或者阻断免疫检查点来增强有效的抗肿瘤 T 淋巴细胞免疫反应。许多免疫抑制细胞和肿瘤细胞表面表达 CTLA-4、PD-1/PD-L1 等抑制性分子,这些免疫抑制信号,也叫做免疫检查点,这些抑制信号阻止 T 淋巴细胞的活化,促进肿瘤的免疫逃逸^[41]。因此以这些免疫检查点为靶点,可以促进机体的抗肿瘤免疫反应,并且已经有针对这些免疫检查点的阻断性抗体应用于临床。目前针对 CTLA-4、PD-1 的阻断性抗体已经通过临床试验并应用于临床,且在延长癌症患者总体生存时间上取得了一定的效果^[42]。Anse 等^[43]在研究中报道,PD-1 阻断性单克隆抗体 nivolumab 可以抑制肿瘤的免疫逃逸,并在应用于霍基淋巴瘤患者后取得了实质性的效果。Hod 等^[44]报道,抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab 和 tremelimumab 在治疗晚期黑色素瘤的应用中,已经进入了 III 期临床试验,接受治疗者与未接受治疗者相比具有总体生存优势。2011 年, FDA 批准 ipilimumab 应用于临床,因其在延长转移性黑色素瘤的生存时间上体现出明显优势^[45]。2015 年 3 月, FDA 批准 nivolumab 应用于晚期和非小细胞肺癌的治疗,相对于化疗药物多西他赛,能明显提高总体生存时间^[46]。

2.2 通过直接以免疫抑制细胞本身为靶点或者减少肿瘤组织募集的免疫抑制细胞的数量来增强抗肿瘤免疫作用。Qin 等^[47]在小鼠胸腺肿瘤模型的研究中报道,一种被称为肽体(肽-Fc 融合蛋白)的治疗性多肽可以特异性的结合血液、脾脏以及肿瘤组织中的 MDSCs,杀伤这些被结合的 MDSCs,阻断其抗肿瘤免疫的作用,抑制肿瘤的生长。Kim 等^[48]在研究中发现,应用于肾癌的治疗中的一种酪氨酸酶抑制剂舒尼替尼,可以诱导 MDSCs 的凋亡并抑制 Tregs 的功能。Ni 等^[49]在皮肤 T 淋巴细胞瘤的研究中发现,一种抗 CCR4 抗体 mogamulizumab 可以与 Tregs 细胞表面高表达的 CCR4 结合,最终引起 CCR4⁺恶性 T 淋巴细胞和 CCR4⁺Tregs 数量的减少。这些研究的成功也证明了通过阻断或扭转免疫抑制通路可以增强机体的抗肿瘤免疫,从而防止肿瘤免疫逃逸的发生及控制肿瘤的远处转移。

综上所述,肿瘤微环境中由免疫抑制细胞及其所分泌的细胞因子构建的免疫抑制网络是肿瘤发生免疫逃逸最重要的原因,在了解了这些免疫细胞及其抑制的机制后,通过药

物阻断这些抑制性免疫细胞和它们发挥抑制作用的通路,可以有效的阻止肿瘤细胞的免疫逃逸、抑制肿瘤细胞的转移,从而在肿瘤发展进程的各个阶段进行控制并达到增强抗肿瘤免疫反应的结果^[50]。然而肿瘤的形成是一个复杂的过程,各种各样的机制参与其中,且不同肿瘤类型的差异,同类肿瘤不同分化、发展阶段的差异,肿瘤患者个体间的差异,这些都决定了肿瘤的治疗不可能仅通过某种药物的单一治疗,所以多种药物联合的个体化的精准化的治疗方案将是肿瘤免疫治疗未来努力的方向。

参考文献:

- [1] Codony-Servat J, Rosell R. Cancer stem cells and immunoresistance: clinical implications and solutions[J]. *Translat Lung Cancer Res*, 2015, 4(6): 689
- [2] Frey A B. Suppression of T cell responses in the tumormicroenvironment[J]. *Vaccine*, 2015, 33(51): 7393
- [3] Principe D R, Doll J A, Bauer J, et al. TGF- β : duality of function between tumor prevention and carcinogenesis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2): djt369
- [4] Whiteside T L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression[J]. *Cancer Immunol Immunotherapy*, 2014, 63(1): 67
- [5] Liu Y, Cao X T. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 509
- [6] Walker L S. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance[J]. *J Autoimmun*, 2013, 45(100): 49
- [7] Salinas N, Olgún J E, Castellanos C, et al. T cell suppression in vitro during *Toxoplasma gondii* infection is the result of IL-2 competition between Tregs and T cells leading to death of proliferating T cells[J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(1): 1
- [8] Geng Y T, Wang H, Lu C Q, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2): 273
- [9] Alderton G K. Tumour microenvironment: Driving relapse[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(4): 195
- [10] Carambia A, Freund B, Schwinge D, et al. TGF- β -dependent induction of CD4 CD25 Foxp3 Tregs by liver sinusoidal endothelial cells[J]. *J Hepatol*, 2014, 61(3): 594
- [11] Munn D H, Mellor A L. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, Counter-Regulation, and tolerance[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 193
- [12] Millrud C R, Bergenfelz C, Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3649
- [13] Luo C T, Liao W, Dadi Saida, et al. Graded Foxo1 activity in Treg cells differentiates tumour immunity from spontaneous autoimmunity[J]. *Nature*, 2016, 529(7587): 532
- [14] De Sanctis F, Solito S, Ugel S, et al. MDSCs in cancer: Conceiving new prognostic and therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 35
- [15] Zhao Y, Wu T T, Shao S, et al. Phenotype, development, and biological function of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1004983
- [16] Younos I H, Abe F, Talmadge J E. Myeloid-derived suppressor cells: their role in the pathophysiology of hematologic malignancies

- and potential as therapeutic targets[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(8): 2251
- [17] Pinton L, Solito S, Damuzzo V, et al. Activated T cells sustain myeloid-derived suppressor cell-mediated immune suppression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1168
- [18] Highfill S L, Rodriguez P C, Zhou Q, et al. Bone marrow myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) inhibit graft-versus-host disease (GVHD) via an arginase-1-dependent mechanism that is up-regulated by interleukin-13[J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5738
- [19] Fujimura T, Kambayashi Y, Aiba S. Crosstalk between regulatory T cells (Tregs) and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) during melanoma growth[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(8): 1433
- [20] Marini O, Spina C, Mimiola E, et al. Identification of G-MDSCs in the peripheral blood of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27
- [21] Liu J L, Wang H, Yu Q H, et al. Aberrant frequency of IL-10-producing B cells and its association with Treg and MDSC cells in Non Small Cell Lung Carcinoma patients[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(1): 84
- [22] Rastad J L, Green W R. Myeloid-derived suppressor cells in murine AIDS inhibit B-cell responses in part via soluble mediators including reactive Oxygen and Nitrogen species, and TGF- β [J]. *Virology*, 2016, 499(9): 9
- [23] Baniyash M. Myeloid-derived suppressor cells as intruders and targets: clinical implications in cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(7): 857
- [24] Mahmood S, Upreti D, Sow I, et al. Bidirectional interactions of NK cells and dendritic cells in immunotherapy: current and future perspective[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(3): 301
- [25] Boros P, Ochando J, Zeher M. Myeloid derived suppressor cells and autoimmunity[J]. *Hum Immunol*, 2016, 77(8): 631
- [26] De Sanctis F, Solito S, Ugel S, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: conceiving new prognostic and therapeutic targets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 35
- [27] Paolino M, Penninger J M. The role of TAM family receptors in immune cell function: implications for cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(10): 97
- [28] Farooque A, Afrin F, Adhikari J S, et al. Polarization of macrophages towards M1 phenotype by a combination of 2-deoxy-d-glucose and radiation: Implications for tumor therapy[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(2): 269
- [29] Cornelissen R, Lievense L A, Robertus J L, et al. Intratumoral macrophage phenotype and CD8⁺T lymphocytes as potential tools to predict local tumor outgrowth at the intervention site in malignant pleural mesothelioma[J]. *Lung Cancer*, 2015, 88(3): 332
- [30] Boissonnas A, Licata F, Poupel L, et al. CD8⁺ tumor-infiltrating T cells are trapped in the tumor-dendritic cell network[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(1): 85
- [31] Galdiero M R, Garlanda C, Jaillon S, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2013, 228(7): 1404
- [32] Kovaleva O V, Samoilova D V, Shitova M S, et al. Tumor associated macrophages in kidney cancer[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2016(2): 9307549
- [33] Hao N B, Lu M H, Fan Y H, et al. Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012(11): 948098
- [34] Lievense L A, Bezemer K, Aerts J G, et al. Tumor-associated macrophages in thoracic malignancies[J]. *Lung Cancer*, 2013, 80(3): 256
- [35] Shirabe K, Mano Y, Muto J, et al. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Today*, 2012, 42(1): 1
- [36] Nagorsen D, Voigt S, Berg E, et al. Tumor-infiltrating macrophages and dendritic cells in human colorectal cancer: relation to local regulatory T cells, systemic T-cell response against tumor-associated antigens and survival[J]. *J Transl Med*, 2007, 5(1): 62
- [37] Mocanu V, Oboroceanu T, Zugun-Eloae F, et al. Current status in vitamin D and regulatory T cells-immunological implications[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2013, 117(4): 965
- [38] Paul W E, Grossman Z. Pathogen-sensing and regulatory T cells: integrated regulators of immune responses[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(6): 503
- [39] Liu C, Li Y, Dong Y, et al. Methylation status of the SOCS3 gene promoter in H2228 cells and EML4-ALK-positive lung cancer tissues[J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2016, 19(9): 565
- [40] Norian L A, Rodriguez P C, O'mara L A, et al. Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8⁺ T cell function via L-arginine metabolism[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(7): 3086
- [41] Pico D Y, Choudhury A, Kiessling R. Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(8): 482
- [42] Fedorov V D, Themeli M, Sadelain M. PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(215): 215ra172
- [43] Allard B, Pommey S, Smyth M J, et al. Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20): 5626
- [44] Ansell S M, Lesokhin A M, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311
- [45] Hodi F S, O'day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711
- [46] Camacho L H. CTLA-4 blockade with ipilimumab: biology, safety, efficacy, and future considerations[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(5): 661
- [47] Morgensztern D, Herbst R S. Nivolumab and pembrolizumab for Non-Small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3713
- [48] Qin H, Lerman B, Sakamaki I, et al. Generation of a new therapeutic peptide that depletes myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 676
- [49] Woo J C, Bae W J, Kim S J, et al. Transplantation of muscle-derived stem cells into the corpus cavernosum restores erectile function in a rat model of cavernous nerve injury[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52(5): 359
- [50] Ni X, Jorgensen J L, Goswami M, et al. Reduction of regulatory T cells by Mogamulizumab, a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patients with aggressive/refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(2): 274