

髓源抑制性细胞的临床研究

姜雪莲 综述,姚逸临 审校

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科,国家中医临床研究基地,上海 200032)

摘要 自2010年始恶性肿瘤已经成为主要的致死原因,据统计我国每天有7500例癌症患者死亡。免疫治疗作为一种很有前途的抗癌治疗手段,确实是一个突破,特别是对于免疫检查点抑制剂的发现,然而,大多数抗癌免疫治疗由于肿瘤介导的免疫逃避和免疫抑制仍然无效,如骨髓来源的一群异质性细胞-髓源抑制细胞(MDSCs),是树突状细胞、巨噬细胞及粒细胞的前体,具有显著抑制免疫细胞应答的能力,可通过多种机制抑制机体的抗肿瘤免疫而参与肿瘤的进展,因此,通过靶向MDSCs进行抗肿瘤治疗成为近年来研究的热点。本文就MDSCs与恶性肿瘤的关系、促肿瘤转移机制及当前的临床研究进行综述。

关键词 髓源抑制细胞;恶性肿瘤;免疫

中图分类号 R1

文献标志码 A

100多年前,德国病理学家Rudolf Virchow提出在恶性肿瘤的发生和发展过程中慢性感染起着重要作用^[1],近年来对MDSCs的研究使人们对慢性感染与肿瘤的关系有了进一步认识。慢性感染通过释放多种因子促进髓源抑制性细胞的增加,进而抑制免疫应答,促进肿瘤的发生发展。免疫抑制涉及多种细胞类型,如调节性T细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和髓源抑制性细胞(MDSCs)^[2-3]。其中,MDSCs代表髓样细胞的异质细胞群,其通过有效抑制T细胞应答而有助于肿瘤相关免疫抑制,是肿瘤逃逸的主要原因^[4]。髓源抑制性细胞也称未成熟髓样细胞,是来源于骨髓的异基因细胞群。MDSCs以缺乏谱系标志物(B细胞、T细胞和NK细胞)、HLA-DR低表达或阴性表达以及单核细胞和髓系标志物CD11b和CD33的表达为特征^[5]。MDSCs根据表面标记物的不同,分为粒细胞或多形核MDSCs和单核MDSCs。其中,表达粒细胞标记物CD15,称为粒细胞或多形核MDSCs,表达单核标记物CD14,称为单核MDSCs,此外,在人外周血单核细胞中还有一组称为“早期MDSCs”(eMDSCs)的表型不成熟的MDSCs。MDSCs可减少感染后的炎症反应,并且它们的失调与诸如败血症、自身免疫和癌症等疾病有关^[6-8]。在生理条件下,这些未成熟的髓系细胞可以立即分化为成熟的粒细胞、单核细胞和巨噬细胞。然而,在病理条件下,尤其是在恶性肿瘤中,MDSCs的分化被阻断,导致MDSCs的扩增^[9-11],

在人类中,MDSCs能诱导扩增CD4+Foxp3+Treg,从而抑制T细胞的体外增殖^[12-13],进而促进肿瘤的发生发展。

1 髓源抑制细胞在恶性肿瘤中的分布及临床意义

MDSCs在荷瘤小鼠的脾脏中发现频率较高,此外荷瘤小鼠骨髓、肝、外周血、肺和肿瘤组织中都有MDSCs。在恶性肿瘤患者的外周血及肿瘤组织中也存在MDSCs,随着对人MDSCs的了解增加,检测肿瘤患者外周血循环MDSCs的临床意义受到了越来越多的关注。目前已有多项临床研究证实恶性肿瘤患者外周血中存在大量MDSCs,并且MDSCs的数量与肿瘤恶性程度相关。韩凌菲等^[14]在一项研究中比较了20例宫颈癌患者术前术后外周血中的MDSCs、调节性T细胞(Treg)含量,结果表明,患者术后外周血中MDSCs、Treg明显低于术前,差异有统计学意义($P<0.05$),并且该研究分别对宫颈癌患者、宫颈上皮内瘤变患者及健康人的外周血中MDSCs、Treg进行检测,结果显示宫颈癌患者外周血中MDSCs、Treg明显高于宫颈上皮内瘤变患者,健康人最低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Gonda等^[15]在对155例乳腺癌患者的临床研究发现,乳腺癌患者外周血中MDSCs的比例明显高于健康对照组,患者术前外周血中MDSCs的水平也明显高于术后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。杜伟娇等^[16]在检测35例乳腺癌根治术患者术中组织标本的MDSCs比例中发现临床分期越高,淋巴结转移数量越多,则MDSCs比例越大,有统计学意义($P<0.05$)。李晓宁^[17]观察了32例未行放化疗的胃癌患者,与健康人进行MDSCs的对比,发现健康人外周血中MDSCs仅为 $(0.3\pm 0.1)\%$,明显较胃癌患者水平低($P<0.05$)。

基金项目 上海市科委科研计划资助项目(15401931200);上海市卫健委临床研究专项(201940144)

作者简介 姜雪莲(1994-),女,硕士,住院医师,研究方向:肺癌的中医药治疗;通信作者:姚逸临, E-mail: yaoyilinsh@sina.com。

Zhang 等^[18]分析了 64 例结直肠癌肿瘤患者外周血中 MDSCs 的水平,结果表明,结直肠癌肿瘤患者外周血中 MDSCs 水平显著高于健康人,且与临床分期呈正相关。奉松青等^[19]将 44 例肾癌患者与健康志愿者进行对比,检测其外周血中 CD33+HLA-DR-MDSCs 水平,结果显示,肾癌患者较健康志愿者的外周血中 CD33+HLA-DR-MDSCs 水平明显增高,且临床分期越晚外周血中 CD33+HLA-DR-MDSCs 水平越高,有统计学意义($P<0.05$)。李艳丽等^[20]采用流式细胞技术检测 23 例外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)患者外周血单核细胞中 MDSCs 所占比例,并将其与 14 例同期健康体检者对比,研究结果显示健康体检者外周血单核细胞中 MDSCs 所占比例明显低于 PTCL 患者,差异有显著统计学意义($P<0.01$),且根据结外侵犯部位数目的不同、临床分期不同,PTCL 患者外周血中 MDSCs 水平不同,差异有统计学意义。安晓华等^[21]分析测定了 40 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者及 30 例健康体检者外周血 MDSCs 的比例,研究结果显示 MDSCs 与 NSCLC 临床分期呈正相关,健康者外周血中 MDSCs 低于 I-II 期患者,但 $P=0.25$, III-IV 期患者外周血 MDSCs 比例显著高于 I-II 期患者, $P<0.01$,差异有显著统计学意义。Tian 等^[22]收集了 300 例肺癌患者的外周血样本,证实了肺癌患者外周血中 MDSCs 的比例明显高于健康人外周血,并发现肺癌患者外周血中 Th1 和 CTL 细胞的百分比与健康对照组相比显著降低,进一步分析表明,MDSCs 的比例与 TH1~2J-CTL 细胞比例呈负相关。另有研究表明,癌症患者脾脏中 MDSCs 增加,并且与死亡风险显著增加和总生存率降低相关^[23]。诸多临床研究已充分证实 MDSCs 存在于各种癌症患者体内,并且患者体内 MDSCs 的水平与肿瘤恶性程度呈正相关,对判断患者预后情况有临床意义。

2 MDSCs 促肿瘤转移机制

MDSCs 是具有两个主要亚群的不成熟的髓细胞群体, mMDSCs 和 gMDSCs。有研究人员在 EMT6 或 4T1 肿瘤植入小鼠后 1~4 周研究了在原发性肿瘤,骨髓,脾和肺中的 mMDSCs 和 gMDSCs 的系统性诱导和浸润^[24]。结果证明在 4T1 植瘤小鼠中检测到早期浸润(早至 1 周)的原发性肿瘤中存在 mMDSCs,并在第 4 周时 gMDSCs 含量逐渐上升。虽然与携带 4T1 肿瘤的小鼠的原发性肿瘤浸润相比,肺部 mMDSCs 浸润较低,但在检测肺部转移性病变之前,第 3 周肺部 gMDSCs 浸润增加了 410 倍。肿瘤衍生的 mMDSCs 在体外表现出较高水平的 T 细胞抑制,这可能是由于较高水平的一氧化氮合酶(NOS2)

和精氨酸酶 1(ARG1)造成的。

MDSCs 利用多种机制靶向参与先天性和适应性免疫应答的细胞的效应功能,以抑制抗肿瘤免疫。在 M-MDSCs 中,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 Arg1 都被上调,iNOS 在促炎 M1 巨噬细胞亚群中上调,Arg1 在抗炎 M2 亚群中上调,iNOS 和 Arg1 都使 L-精氨酸分解代谢,导致精氨酸饥饿和 T 细胞抑制。L-精氨酸饥饿下调 TCR 复合物中的 CD3 ζ 链,并导致抗原活化 T 细胞的细胞周期停滞^[25],而半胱氨酸是 T 细胞活化的必需氨基酸,MDSCs 可通过隔离半胱氨酸阻断 T 细胞活化从而促进肿瘤进展^[26]。MDSCs 主要通过上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX2)以产生活性氧(ROS),与 iNOS 产物 NO 一起形成过氧亚硝酸盐扰乱 T 细胞功能^[27]。MDSCs 在与 T 细胞直接接触时产生的过氧亚硝酸盐导致 TCR 和 CD8 分子的硝化,改变了 TCR-CD3 复合物,减少了 TCR 和 CD8 之间的相互作用^[28]。除了直接抑制肿瘤特异性 T 细胞外,MDSCs 还介导对其他免疫细胞的作用。MDSCs 在肿瘤进展过程中与 Tregs 相互作用,并通过分泌 IL-10 和 TGF- β 促进其发展^[29]。

3 中西医结合降低 MDSCs 水平延缓肿瘤进展

MDSCs 可通过多种机制参与肿瘤的进展,因此 MDSCs 已成为免疫治疗的新靶点。临床有多项研究旨在清除或减少 MDSCs 细胞的数量及相关细胞因子的表达以降低 MDSCs 水平进而延缓肿瘤进展。黄香等^[30]在一项实验中发现顺铂(DDP)可有效降低肿瘤组织中 MDSCs 的比例,研究人员将 B16 黑色素瘤荷瘤鼠分为 3 组,分别给予生理盐水(NS), DDP 2.5 mg/kg(ip), DDP 5 mg/kg(ip)腹腔灌注后,检测在肿瘤组织及外周血中 MDSCs、CD3⁺T 细胞及 NK 细胞的比例变化,结果显示:两种剂量的 DDP 组外周血中 CD3⁺T 细胞及 NK 细胞的比例变化不大,与 NS 组相比均无统计学意义($P>0.05$),但两种剂量的 DDP 组均可显著降低肿瘤组织中的 MDSCs 含量($P<0.05$),差异有统计学意义,两种剂量的 DDP 组中 MDSCs 比例下降差异不大。徐扬^[31]在一项临床实验中随机将 110 例中医证属“阳虚证”的晚期胃癌患者分为 2 组,对照组予单纯西医治疗:氟尿嘧啶 400 mg/(m²·d) 静推+600 mg/m² 泵入,维持 22 h d 1~2, 吡柔比星 50 mg/d 静滴 d 1, 奥沙利铂 150 mg/d 静滴 d 1, 每 3 周 1 次;观察组在此基础上加用温阳通滞中药每日 1 剂(组方:熟地 30 g 鹿角胶 20 g 白芥子 10 g 姜炭 10 g 吴茱萸 10 g 麻黄 10 g 肉桂 8 g 甘草 8 g),各治疗 9 周。结果显示:两组患者

经治疗后 MDSCs 和 Treg 在外周血单个核细胞的比例较治疗前均显著降低,且观察组治疗后各项指标均较对照组显著降低,均有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前后细胞因子水平无统计学意义($P>0.05$),而加用中药治疗后的观察组的细胞因子水平显著改善,差异有统计学意义($P<0.05$),从近期治疗缓解率和总有效率看,观察组高于对照组(P 均 <0.05)。靖林林等^[32]研究了龙术消瘤方对结直肠癌免疫抑制微环境的影响,选取 130 例晚期结直肠癌患者,随机分为两组,即 FOLFOX 化疗组(对照组)和中药联合 FOLFOX 化疗组(对照组)。对照组予奥沙利铂 84 mg/m^2 静滴+5-FU 400 mg/m^2 静推+5-FU 600 mg/m^2 持续泵入 22 h, d 1; 观察组在对照组基础上予中药自拟方龙术消瘤方每日 1 剂(组方:生白术 60 g,五爪龙 30 g,茯苓 30 g,火炭母 30 g,生米仁 30 g,肉苁蓉 15 g,生晒参 15 g,椿根皮 15 g,了哥王 12 g,重楼 12 g,莪术 12 g);14 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程。结果显示,观察组患者血清 IL-6、TGF- β 1 水平及 MDSCs 比例均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。柴旺等^[33]为研究中药黄芪中重要的有效成分—黄芪多糖对 MDSCs 的调节和影响进行了一项实验,将 50 只小鼠随机分为正常组(予生理盐水 0.2 mL/只灌胃)、模型组(予生理盐水 0.2 mL/只灌胃)、环磷酰胺(CTX)组(予 CTX 10 mg/kg , 0.2 mL/只腹腔注射 Qd ,连续给药 1 周)、黄芪多糖组(予黄芪多糖 150 mg/kg 0.2 mL/只灌胃 Qd ,连续 2 周给药)及黄芪多糖+CTX 组(予黄芪多糖 150 mg/kg 0.2 mL/只灌胃 Qd ,连续 2 周给药+CTX 10 mg/kg , 0.2 mL/只腹腔注射 Qd ,连续给药 1 周),结果显示,CTX、黄芪多糖、CTX+黄芪多糖组小鼠脾脏中 Gr-1⁺CD11b⁺ 髓样抑制细胞比例均较模型组显著降低,且 3 个治疗组小鼠血清中 IL-10、VEGF 也较模型组显著降低。吴皓等^[34]探讨了八宝丹对结直肠癌荷瘤小鼠髓系抑制性细胞的影响,作者将 40 只小鼠共分为 4 组,即空白对照组、生理盐水组(NS 组)、吉西他滨组及八宝丹组。除空白对照组外均接种结肠癌瘤株。吉西他滨组予吉西他滨 60 mg/kg 腹腔注射 d 7、d 14,八宝丹组予八宝丹 1.2 g/kg 灌胃,NS 组予 0.9% 氯化钠溶液 0.2 mL/20 g 灌胃,共治疗 14 d。研究结果显示 NS 组小鼠脾脏、外周血、骨髓中 MDSCs 细胞比例均较空白组升高,吉西他滨组、八宝丹组外周血中 MDSCs 细胞比例均较 NS 组显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。通过靶向髓源抑制细胞(MDSCs)进行抗肿瘤治疗为临床治疗恶性肿瘤提供了新思路,降低恶性肿瘤患者外周血、骨髓、脾脏

中 MDSCs 比例减少免疫抑制从而减慢肿瘤发展以延长患者生存期,为肿瘤患者带来新的期盼。

4 问题与展望

临床大量实验研究表明 MDSCs 细胞在健康人中表达极低,但肿瘤患者体内 MDSCs 细胞表达量明显升高,关于 MDSCs 的产生与调节机制及靶向 MDSCs 的免疫治疗研究日渐深入,然而仍有很多问题存在。(1)MDSCs 具有免疫抑制作用,但其免疫抑制具体机制仍有待进一步研究;(2)MDSCs 达到多大比例才能有效免疫抑制,晚期恶性肿瘤中 MDSCs 水平更高,可以通过靶向治疗 MDSCs 减慢肿瘤发展速度,那早期肿瘤是否有必要对 MDSCs 进行干预;(3)除已知的促炎细胞因子以外是否还有其他细胞因子可以诱导 MDSCs 的产生;(4)有研究认为 MDSCs 可以促进慢性感染向肿瘤转化,有哪些慢性感染会发展为恶性肿瘤?是否可以在慢性感染期间通过靶向 MDSCs 而抑制其向恶性肿瘤发展?因此通过靶向髓源抑制性细胞减缓肿瘤的发生发展临床上仍需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow[J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539
- [2] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3):162
- [3] Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity[J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2010, 59(10):1593
- [4] Ma J, Xu H, Wang S. Immunosuppressive role of myeloid-derived suppressor cells and therapeutic targeting in lung cancer[J]. *J Immunol Res*, 2018:6319649. doi: 10.1155/2018/6319649
- [5] Mandruzzato S, Brandau S, Britten C M, et al. Toward harmonized phenotyping of human myeloid-derived suppressor cells by flow cytometry: results from an interim study[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(2):161
- [6] Hoechst B, Ormandy L A, Ballmaier M A, et al. A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(1):234
- [7] Bronte V, Brandau S, Chen S H, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12150
- [8] Serafini P. Myeloid derived suppressor cells in physiological and pathological conditions: the good, the bad, and the ugly[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1/3):172
- [9] Lin Y, Yang X, Liu W, et al. Chemerin has a protective role in hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of IL-6 and GM-CSF and MDSCs accumulation[J]. *Oncogene*, 2017, 36(25):3599
- [10] Gabrilovich D, Nefedova Y. ROR1C regulates differentiation of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(2):147
- [11] Gao J, Wu Y, Su Z, et al. Infiltration of alternatively activated

- macrophages in cancer tissue is associated with MDSCs and Th2 polarization in patients with esophageal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104453
- [12] Filipazzi P, Huber V, Rivoltini L. Phenotype, function and clinical implications of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(2):255
- [13] Talmadge J E, Gabrilovich D I. History of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10):739
- [14] 韩凌斐, 郭晓青, 胡家昌, 等. 宫颈癌患者外周骨髓源性抑制细胞的比例及其临床意义[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2015, 44(1):32
- [15] Gonda K, Shibata M, Ohtake T, et al. Myeloid-derived suppressor cells are increased and correlated with type 2 immune responses, malnutrition, inflammation, and poor prognosis in patients with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2):1766
- [16] 杜伟娇, 于津浦, 李慧, 等. 乳腺癌患者肿瘤组织中髓源抑制性细胞的临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 17(5):545
- [17] 李晓宁. 髓源性抑制细胞在胃癌肿瘤免疫中的作用[J]. *临床医药文献杂志*, 2016, 3(4):654
- [18] Zhang B, Wang Z, Wu L, et al. Circulating and tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells in patients with colorectal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57114
- [19] 奉松青, 刘春晓, 郑少波, 等. 肾癌患者外周血中 CD33+HLA-DR-髓源抑制性细胞的表达及其临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(4):550
- [20] 李艳丽, 卜庆. 外周 T 细胞淋巴瘤患者外周血中髓源抑制性细胞的表达及意义[J]. *天津医药*, 2015, 43(3):282
- [21] 安晓华, 王波, 薛邦禄. 外周血中髓源性抑制细胞比例与非小细胞肺癌患者临床分期及免疫功能的关系[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(3):274
- [22] Tian X Y, Ma J, Wang T, et al. Long Non-Coding RNA HOXA transcript antisense RNA Myeloid-Specific 1-HOXA1 axis downregulates the immunosuppressive activity of Myeloid-Derived suppressor cells in lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:473
- [23] Jordan K R, Kapoor P, Spongberg E, et al. Immunosuppressive myeloid-derived suppressor cells are increased in splenocytes from cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(4):503
- [24] Ouzounova M, Lee E, Piranlioglu R, et al. Monocytic and granulocytic myeloid derived suppressor cells differentially regulate spatiotemporal tumour plasticity during metastatic cascade[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14979
- [25] Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by l-arginine metabolism[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(8):641
- [26] Srivastava M K, Sinha P, Clements V K, et al. Myeloid-derived suppressor cells inhibit T-cell activation by depleting cystine and cysteine[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1):68
- [27] Corzo C A, Cotter M J, Cheng P Y, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9):5693
- [28] Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8+ T cell tolerance in cancer[J]. *Nat Med*, 2007, 13(7):828
- [29] Huang B, Pan P Y, Li Q, et al. Gr-1+CD115+immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2):1123
- [30] 黄香, 吴昊, 郭人花. 顺铂对荷瘤鼠髓源性抑制细胞的选择性下调作用[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(20):9226
- [31] 徐扬. 温阳通滞中药治疗晚期胃癌阳虚证疗效及对炎症免疫细胞因子、外周骨髓源性抑制细胞、调节性 T 细胞水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(33):3684
- [32] 靖林林, 陈继跃, 姚学清, 等. 岭南中药龙术消瘤方对结直肠癌免疫抑制微环境的影响[J]. *新中医*, 2014, 46(7):140
- [33] 柴旺, 何小鹏, 朱军璇, 等. 黄芪多糖对 B16-F10 荷瘤鼠髓样抑制细胞免疫活性的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(1):63
- [34] 吴皓, 李鸿, 祁鑫, 等. 八宝丹对结肠癌荷瘤小鼠的血、脾和骨髓中的髓系抑制性细胞的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):568

(2019-01-23 收稿)