

肿瘤微环境中不同亚型的髓源抑制性细胞及 中医药对其调控作用的研究进展

胥孜杭¹, 张飞², 朱杨壮壮¹, 仲海荣¹, 朱诗国¹, 王莉新¹, 韦璐瑶¹, 陈晓^{1*}, 邹纯朴^{1*}

(1. 上海中医药大学基础医学院, 经方理论应用研究中心, 上海 201203;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

[摘要] 肿瘤的诊疗手段不断提高,但是癌症的死亡率仍然是居高不下,目前学术界已意识到现有治疗思路的不足,逐渐将癌细胞“赶尽杀绝”的观念向与其“和平共处”转变,“带瘤生存”成为肿瘤学术界普遍接受的理念。肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存和发展的场所,故调控肿瘤微环境,成为了肿瘤治疗的重要新策略。髓源抑制性细胞(MDSCs)是一群在肿瘤微环境中对T细胞具有免疫抑制特性的异质性细胞群体,在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用,如今以肿瘤微环境中的MDSCs为作用靶点亦为肿瘤治疗提供新思路。又由于MDSCs细胞亚群与嗜中性粒细胞及单核细胞的表型特征相似而主要可分为粒细胞样-髓源抑制性细胞(G-MDSCs)和单核细胞样-髓源抑制性细胞(M-MDSCs)两大亚型,但此2种亚型是如何区别于嗜中性粒细胞和单核细胞,不同亚型的MDSCs的功能特征又有何不一样,他们又是如何通过不同途径来累积、分化以及发挥免疫抑制作用,中医药素来擅长调控机体微环境,越来越多的研究显示中医复方及其活性成分能够有效抑制MDSCs的募集、扩增及活化,为中医药靶向肿瘤微环境中的MDSCs提供科学依据,但其具体通过何种途径调控何种亚型的MDSCs,目前尚缺乏较深入的机制探究。以往的文献综述的研究重点在MDSCs整体层面,该文将立足于MDSCs的具体亚型,并力求明确其生物学特性,以便在肿瘤微环境中实现更精确的靶向治疗。

[关键词] 髓源抑制性细胞; 两大亚型; 肿瘤微环境; 中医药

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)14-0045-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190626

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181203.1112.007.html>

[网络出版时间] 2018-12-04 11:22

Research Progress of Different Subtypes of Myeloid-derived Suppressor Cells and Traditional Chinese Medicine Regulation Effect in Tumor Microenvironment

XU Zi-hang¹, ZHANG Fei², ZHU Yang-zhuang-zhuang¹, ZHONG Hai-rong¹, ZHU Shi-guo¹,
WANG Li-xin¹, WEI Lu-yao¹, CHEN Xiao^{1*}, ZOU Chun-pu^{1*}

(1. School of Basic Medical Science, Application and Research Center of Classical Prescription,
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, School of Medicine, Shanghai 200092, China)

[Abstract] The diagnosis and treatment methods for cancer are being improved continually, but the mortality of cancer still remains high. At present, the academic circle has realized deficiency of existing treatment ideas, and the concept of cancer cells has been gradually changed from "extremely extinct" to "peaceful coexistence". The concept of "survival with tumors" is universally accepted in the cancer academia. The tumor

[收稿日期] 20180605(016)

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(18YF1423500);经方理论应用研究中心项目(A1-Z183020110)

[第一作者] 胥孜杭,博士,师资博士后,从事中医药抗肿瘤研究,E-mail:xuzihang19881021@126.com

[通信作者] * 邹纯朴,博士,副教授,从事中医药抗肿瘤研究,E-mail:chunpuzou@shutcm.edu.cn;

* 陈晓,博士,教授,从事中医药抗肿瘤研究,E-mail:chenxiao2121@126.com

microenvironment is the place where tumor cells survive and develop. Therefore, regulation of the tumor microenvironment has become an important new strategy for tumor treatment. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a group of heterogeneous cells that have immunosuppressive properties on T cells in the tumor microenvironment and play an important role in tumor immune escape. Now, therapy with MDSCs in the tumor microenvironment as the treatment targets also provides new ideas for the tumor treatment. As MDSCs subpopulations are similar with neutrophils and monocytes, they can be divided into two major subtypes: granulocyte-like myeloid-derived suppressor cells (G-MDSCs) and monocyte-myeloid-derived suppressor cells (M-MDSCs). But how to differ these two subtypes from neutrophils and monocytes. What are the differences in the functional characteristics of different subtypes of MDSCs. How do they accumulate, differentiate, and exert immunosuppressive effects through different pathways. Traditional Chinese medicine (TCM) has always been good at modulating the body's microenvironment. More and more researches have shown that, the recruitment, amplification and activation of MDSCs can be effectively inhibited by TCM compound and its active ingredients, providing scientific basis for Chinese medicine targeting MDSCs in the tumor microenvironment. However, which specific pathways could regulate G-MDSCs or M-MDSCs is still in need of further studies. Most previous literature focus on the overall level of MDSCs, while the this paper would be based on the specific subpopulations of MDSCs to clarify the biological characteristics of these two subtypes of MDSCs, so as to achieve more precise targeted therapy in the tumor microenvironment.

[Key words] myeloid-derived suppressor cells (MDSCs); two subtypes; tumor microenvironment; traditional Chinese medicine

近年来,随着学术界对肿瘤治疗的理念从单纯杀死肿瘤细胞向可与其和平共处的观念转变,以肿瘤微环境为核心的研究领域愈发受到重视^[1-2]。目前的研究认为,肿瘤微环境不仅可以“滋养”和“保护”肿瘤细胞,还能通过促进肿瘤细胞在基因水平上的变异进而加速肿瘤的恶性化^[3]。其中,髓源抑制性细胞(MDSCs)就在肿瘤微环境中得以增殖、活化,其是一类未成熟、对 T 细胞具有免疫抑制特性的异质性细胞群体,介导肿瘤免疫逃逸^[4]。

目前靶向肿瘤微环境中的 MDSCs 亦为肿瘤治疗提供新思路,而 MDSCs 又因其表观结构的差异,主要可分为与嗜中性粒细胞相类似的粒细胞样-髓源抑制性细胞(G-MDSCs)和与单核细胞相类似的单核细胞样-髓源抑制性细胞(M-MDSCs)两大亚群,二者通过各自不同的作用途径实现免疫抑制作用,促进肿瘤的发生发展^[5-6]。中医药素来以擅长调控机体内环境著称^[7-8],笔者所在课题组目前致力于中医药复方及其有效成分对肿瘤微环境中 MDSCs 亚群调控作用的机制研究,故在文献收集的过程中发现关于中医药调控 MDSCs 的报道数量越来越多,一方面为中医药可靶向肿瘤微环境中 MDSCs 提供科学依据,是中医药现代化的喜讯;另一方面也暴露了不足,即中医药在对 MDSCs 的调节作用的机制研究普遍缺乏深入探索,是中医领域的科研人员继续

努力的方向。

在国内,无论中西医对 MDSCs 的研究大部分还停留在整体层面,即 MDSCs 层面,较少涉及到具体的某个亚群,就算有研究亦是点到即止,缺乏深入的分子机制探讨。虽然关于 MDSCs 的文献综述亦有不少^[9-10],但仍停留在对 MDSCs 整体水平的研究报导,没有查阅到与 MDSCs 具体亚型相关的中文文献综述,故本文从 MDSCs 具体的两大亚群出发,将首次深入研究两者的区别与联系,以及其与嗜中性粒细胞和单核细胞的鉴别方法,同时探讨其如何各自通过不同的途径来累积、分化实现免疫抑制作用,达到免疫逃逸的目的,以及此两种亚群在多类肿瘤中的临床应用评估。

1 髓源抑制性细胞(MDSCs)的历史沿革

关于 MDSCs 与肿瘤进展相关的报道从 1970 年代初开始。在 20 世纪 90 年代初,相关研究报道证明了在多种肿瘤中不同类型的髓源细胞均具有免疫抑制功能^[11]。Bronte 等^[12]以及 Gabrilovich 等^[13]将小鼠脾脏中具有 CD11b⁺ Gr1⁺ 表型的细胞定义为免疫抑制性骨髓细胞并证明了这些细胞在表型上类似于嗜中性粒细胞和单核细胞。接着,大量的研究表明,在荷瘤小鼠模型中,小鼠的脾脏及其肿瘤中含有大量的具有免疫抑制活性的髓源细胞,同时还证实了 CD11b⁺ Gr-1⁺ 细胞具有明显的异质性。2007

年,基于这些细胞的髓系来源及强效的免疫抑制活性的特征而将其统一命名为髓源抑制细胞(MDSCs),并且又由于其异质性将其分为粒细胞样-髓源抑制细胞(G-MDSCs)和单核细胞样-髓源抑制细胞(M-MDSCs)^[14]。在近 10 年中,MDSCs 逐渐成为研究热点,发表了超过 2 500 篇关于 MDSCs 的 SCI 论文。

2 不同亚型 MDSCs 的细胞表型特征

在正常体内,造血干细胞分化为未成熟髓系细胞(IMCs),IMCs 进一步分化为成熟的中性粒细胞、巨噬细胞或树突状细胞。当机体发生肿瘤、炎症、感染、自身免疫性疾病等病理情况时,IMCs 被诱导成为 MDSCs,并在外周血、骨髓或肿瘤部位募集、扩增、活化。MDSCs 主要由 G-MDSCs 和 M-MDSCs 两大亚群组成,其中,G-MDSCs 在形态学和表型上类似于嗜中性粒细胞,M-MDSCs 在形态学和表型上则类似于单核细胞。因此,如何将 MDSCs 与嗜中性粒细胞、单核细胞区分开来是鉴别 MDSCs 的关键。研究表明,在多种不同类型的肿瘤中,G-MDSCs 在数量上占绝大多数,比重达 80% 以上,然而,M-MDSCs 则具有更强的免疫抑制的活性^[15]。此外,在一定条件下 M-MDSCs 还会转化为 G-MDSCs。MDSCs 除了这两种主要的细胞亚群以外,还包括具有髓样集落形成活性的一小群细胞(少于 3%),代表骨髓祖细胞和 MDSCs 的前体细胞的混合物,目前这些细胞还尚待明确定义。

在小鼠中,MDSCs 主要存在于骨髓、外周血、脾脏、肝脏、肺或各种器官的肿瘤中,并用 CD11b⁺ 以及 Gr1⁺ 来标记 MDSCs,以及将 G-MDSCs 定义为 CD11b⁺ Ly6G⁺ Ly6C^{low} 和 M-MDSCs 为 CD11b⁺ Ly6G⁻ Ly6C^{high}。在大鼠中,MDSCs 主要存在骨髓、血液、脾脏等,通常用 His48⁺ 和 CD11b/c⁺ 来标记,其中视网膜色素变性基因-1(Rp-1)为鉴别粒细胞的关键,G-MDSCs 用 His48⁺ Rp-1⁺ 来定义,M-MDSCs 则用 His48⁺ Rp-1⁻ 及 His48-Rp-1⁻ 来定义^[16]。在人体的外周血中,可将 G-MDSCs 定义为 CD11b⁺ CD14⁻ CD15⁺ 或 CD11b⁺ CD14⁻ CD66b⁺; M-MDSCs 定义为 CD11b⁺ CD14⁺ HLA-DR^{-/low} CD15⁺,并且人体中,除了 G-MDSCs 和 M-MDSCs 以外,还有一群 Lin⁻ HLA⁻ DR⁻ CD33⁺ 细胞,其中包含混合着少量 MDSCs 及大量未成熟的髓系祖细胞(Lin⁻ 代表 CD3, CD14, CD15, CD19, CD56 等),其中这些未成熟的髓系祖细胞被称为“e-MDSCs”(MDSC 前体细胞)^[17]。

3 如何鉴别不同亚型的 MDSCs 与单核细胞、嗜中性粒细胞

在人体中,基于主要组织相容性复合物(MHC II)类分子的人类白细胞抗原-DR(HLA-DR)的表达,可以将 M-MDSCs 从单核细胞中分离出来。此外,将 M-MDSCs 与肿瘤相关巨噬细胞(TAM)区别出来可通过增加 F4/80 的相对表达, Ly6C(表达从低到中等),钙结合蛋白 S100A9(低表达或不表达)以及干扰素调节因子 8(IRF8)的低表达和集落刺激因子(CSF)上的受体 CD115 表达增加^[18]等方法来鉴别分离。而在健康的人体中,G-MDSCs 几乎检测不到,并且有的报道甚至将 G-MDSCs 定义为作为中性粒细胞的一种功能性异质性表型^[19]。目前将人 G-MDSCs 从嗜中性粒细胞中分离的方法除了流式检测不同的表型标记以外,最有效的方法是使用标准聚蔗糖(Ficoll)进行梯度离心,由于两者的细胞密度不同,可将富含低密度组分的 G-MDSCs 与高密度细胞组分的嗜中性粒细胞分离开来^[20]。最近的研究显示,凝集素型氧化 LDL 受体-1(LOX-1)可在不使用 Ficoll 梯度离心的情况下区分人嗜中性粒细胞和 G-MDSCs,并将 LOX-1 作为人类 G-MDSCs 的标志物^[21]。此外,还可以通过基因谱,细胞核的形态(G-MDSCs 呈环形表观,而中心粒细胞则呈多分叶状表观)的不同来区分二者^[22]。但在小鼠模型中,将 G-MDSCs 与嗜中性粒细胞和单核细胞分离出来更具挑战性,这可能是由于小鼠的疾病模型和人类疾病之间的差异。比如大多数荷瘤小鼠模型都涉及到肿瘤细胞的移植,模型小鼠在短时间内接受大剂量的肿瘤细胞,细胞堆积会产生炎症并加速肿瘤的进展,从而导致 MDSCs 直接取代组织与循环系统的中性粒细胞和单核细胞出现大量的累积,而在人类肿瘤的发展过程中却并非如此^[23]。此外,在小鼠模型中,利用表型差异在同一小鼠中鉴别嗜中性粒细胞和 G-MDSCs 是困难的,虽提出了几种不同的标记,但是迄今为止都没能明确将两者鉴别开来,在人体、小鼠、大鼠中受多种因素影响的不同细胞间的对比。虽然不同的表型标记是定义 MDSCs 第一个步骤,但是不能将它作为区别 G-MDSCs 与中性粒细胞,以及 M-MDSCs 与单核细胞的唯一标准; eMDSCs, MDSCs 前体细胞; N/A, 尚未清楚; 大鼠情况研究甚少,见表 1~3。

4 不同亚型的 MDSCs 的功能特征

免疫抑制活性是 MDSCs 的主要特征,尽管 MDSCs 对免疫系统中的多种细胞均具有抑制作用,

表 1 人体中多因素比较 MDSCs 与中性粒细胞、单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞

Table 1 Multivariate comparison of MDSCs with neutrophils, monocytes, tumor-associated macrophages in humans

细胞	细胞表型	细胞密度	免疫抑制	ROS	NO	Arg1	S100A8/A9	STAT3
中性粒细胞	CD11b ⁺ CD14 ⁻ CD15 ⁺ CD66b ⁺ LOX-1 ⁻	高	-	+	-	+	+	-/+
G-MDSCs	CD11b ⁺ CD14 ⁻ CD15 ⁺ CD66b ⁺ LOX-1 ⁺	低	+	+++	+	++	++	++
单核细胞	CD14 ⁺ CD15 ⁻ HLA-DR ⁺	低	-	-/+	+	-	-/+	-/+
M-MDSCs	CD14 ⁺ CD15 ⁻ HLA-DR ^{-/low}	低	++	-/+	+++	-	+	++
肿瘤相关巨噬细胞	CD206 ⁺ CD163 ⁺ CD204 ⁺ CD45 ⁺	N/A	+++	++	++	-	N/A	N/A
e-MDSCs	Lin ⁻ (CD3/CD14/CD15/CD19/CD56) ⁻ HLA ⁻ DR ⁻ CD33 ⁺	低	++	++	++	-	N/A	N/A

表 2 小鼠中多因素比较 MDSCs 与中性粒细胞、单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞

Table 2 Multivariate comparison of MDSCs with neutrophils, monocytes, tumor-associated macrophages in mice

细胞	细胞表型	免疫抑制	ROS	NO	Arg1	S100A8/A9	STAT3	IRF8	RB1
中性粒细胞	CD11b ⁺ Ly6G ^{high} Ly6C ^{low}	-	-/+	-	-	+	-/+	+	+
G-MDSCs		+	++	+	++	++	++	-/+	-/+
单核细胞	CD11b ⁺ Ly6G ^{low} Ly6C ^{high}	-	-/+	+	+	-/+	-/+	+	+
M-MDSCs		++	-/+	++	++	+	++	N/A	-/+
肿瘤相关巨噬细胞	CD11b ⁺ F4/80 ^{high} Ly6C ^{low} Ly6G ⁻ CD115 ^{high}	+++	++	++	++	-	-/+	++	N/A
e-MDSCs	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

表 3 大鼠中多因素比较 MDSCs 与中性粒细胞、单核细胞、肿瘤相关巨噬细胞

Table 3 Multivariate comparison of MDSCs with neutrophils, monocytes, tumor-associated macrophages in rats

细胞	细胞表型	ROS	NO	Arg1
MDSCs	HIS48 ⁺ CD11b/c ⁺	+	+	+
中性粒细胞	CD11b ⁺ /Ly6G ⁺ /CD45 ⁺ Gr ⁺ /Rp-1 ⁺	-/+	-	-
G-MDSCs	Rp-1 ⁺ HIS48 ⁺	++	+	++
单核细胞	CD45 ⁺ Gr ⁺ CD68 ⁺	-/+	+	-/+
M-MDSCs	HIS48 ⁺ Rp-1 ⁻ HIS48 ⁻ Rp-1 ⁻	+	++	+
肿瘤相关巨噬细胞	CD45 ⁺ Gr ⁺ CD68 ⁺ CD163 ⁺	-	+	-/+

但其主要靶标是 T 细胞,尤其是细胞毒性 T 细胞(CD8⁺T)细胞。越来越多的证据显示,M-MDSCs 和 G-MDSCs 是通过不同的机制来实现免疫抑制作用。G-MDSC 高表达精氨酸(Arg1)和活性氧(ROS),而 M-MDSC 则高表达一氧化氮(NO),一氧化氮合酶(iNOS)。一方面,G-MDSCs 主要以抗原特异性方式抑制 T 细胞的免疫应答,诱导抗原特异性 T 细胞耐受是其主要特征之一。充足的 L-精氨酸是 T 细胞活化的重要前提,而 L-精氨酸是 iNOS 和 Arg1 的水解底物之一,在 G-MDSCs 中高表达 Arg1,此加速

L-精氨酸的水解,L-精氨酸的供给不足会抑制 T 细胞的增殖与功能;此外,在 G-MDSC 中,信号传导及转录激活因子 3(STAT3)磷酸化或与活化 T 细胞的相互作用诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)上调并形成过氧化氢(H₂O₂),其可以抑制 CD8⁺T 细胞应答。另一方面,M-MDSCs 通过抗原特异性和非特异性方式抑制 T 细胞应答,主要通过利用产生 NO 有关的机制^[24]。在 M-MDSC 中,干扰素-γ(IFN-γ)诱导 iNOS 的表达并产生 NO,NO 可通过减少 IL-2R-链(CD25)的表达,阻止 IL-2R 信号传导分子的磷酸化,从而阻碍 IL-2 的释放,以抑制 T 细胞增殖。此外,NO 也可通过调节 CD44 和 CD62L 的表达,使 CD8⁺T 细胞发生由细胞凋亡因子 Fas 受体(FasL)介导的细胞凋亡。再者,NO 与氧(O₂)相互反应,产生过氧亚硝酸盐(ONOO⁻),ONOO⁻通过硝化/亚硝酰化 TCR 信号分子并抑制与 TCR 信号的 CD3⁻结合,可直接抑制 T 细胞并降低其对同源抗原-MHC 复合物的应答。G-MDSCs 与 M-MDSCs 虽有不同的免疫抑制机制但并不意味着这些机制是同时进行的,特定的免疫抑制机制的发生取决于 MDSCs 所属的亚型,以及疾病所处的阶段和病变发生的部位。

5 不同亚型 MDSCs 累积和分化的主要机制

髓源细胞是一个高度多元化的群体。未成熟的髓源细胞可终末分化为巨噬细胞、树突状细胞以及单核细胞等单核髓源细胞,也可分化为多形核嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞等粒细胞样髓源细胞,并在炎症、创伤、肿瘤等病理情况下,诱导分化为 G-MDSCs 和 M-MDSCs。MDSCs 的累积是一个复杂的现象。Condamine 等^[25]提出了描述此累积过程的双信号模型,该模型认为,MDSCs 的不断累积需要两种不同但部分重叠的信号,第一种是负责扩增与终末分化免疫抑制功能有关的未成熟髓源细胞;第二种是负责这些细胞的病理活化,将未成熟的髓源细胞转化为 MDSCs。第一组信号主要由肿瘤衍生的生长因子驱动,并涉及诸如 STAT3, IRF8, 转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β), Notch, 腺苷受体 A2b 信号传导和炎性小体 NLRP3 等因子^[26]。抑癌基因 RB1 与 M-MDSCs 可分化为 G-MDSCs 密切相关。RB1^{high} M-MDSCs 主要分化为巨噬细胞和树突状细胞,大多数 RB1^{low} M-MDSCs 则可分化为 G-MDSCs^[27]。并且 RB1^{low} Ly6G⁺ 的 G-MDSCs 已在 PyMT 转基因乳腺癌小鼠模型中得到证实^[28]。此外,最近的一项研究表明,抗凋亡分子 Fas-相关性死亡结构域样白细胞介素-1 β 转换酶抑制蛋白 (c-FLIP) 和诱导骨髓白血病细胞分化蛋白 (MCL-1) 分别参与癌症中 M-MDSCs 和 G-MDSCs 的累积^[29]。第二组信号主要由炎症细胞因子和损伤相关分子模式介导,包括 IFN- γ , IL-1 β , 白细胞介素-4 (IL-4), 白细胞介素-6 (IL-6), 白细胞介素-13 (IL-13), 肿瘤坏死因子 (TNF), 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 等。这些因子主要通过核转录因子- κ B (NF- κ B), 信号传导及转录激活因子 1 (STAT1) 和信号传导及转录激活因子 6 (STAT6)^[30] 发出信号。在运用重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 治疗癌症患者中性粒细胞减少症和预防发热性嗜中性白血球减少症的过程中,由于 rhG-CSF 可刺激骨髓和髓外粒细胞生成,故其在 MDSCs 积累中对于不成熟的 G-MDSCs 的扩增作用是显而易见的,而对 M-MDSCs, 则发现在体外以 rhG-CSF 作为诱导剂时可使 M-MDSCs 呈剂量依赖性升高,表明粒细胞集落刺激因子可能以 STAT3 依赖性方式诱导单核细胞向 M-MDSC 分化^[31]。此外,在肿瘤微环境中,由于缺氧诱导白细胞共同抗原 (CD45) 磷酸酶活化而导致 STAT3 活性下调可促进 M-MDSCs 迅速分化为肿瘤相关巨噬细胞^[32]。

6 不同亚型的 MDSCs 在各类肿瘤中的作用

目前无论在临床上还是在科研领域里,MDSCs 在肿瘤微环境中发挥的免疫抑制作用已得到确认。近年来,已将 MDSCs 作为的肿瘤患者临床检测的重要指标,分析 MDSCs 数量 (包括 G-MDSCs, M-MDSCs), 显示人外周血中 MDSCs 与非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、肝癌^[33-39]。患者的癌症所处阶段及病情进展呈现正相关性。在黑色素瘤和乳腺癌中,G-MDSCs 和 M-MDSCs 所占数量与肿瘤发生转移密切相关^[40]。并发现在循环系统中,MDSCs 数量的增加可作为实体瘤患者预后不良的独立指标^[41]。最近的研究证明了 MDSCs 评估各种癌症治疗的价值。M-MDSCs 的高表达与乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、霍奇金淋巴瘤、鳞状细胞癌、多发性骨髓瘤等对化疗的敏感度呈负相关^[42-48]。同样,G-MDSCs 数量的增多与结、直肠癌对化疗的敏感程度亦呈负相关^[42]。此外,增多的 M-MDSCs 是肝细胞癌放疗失败的预测因子^[49]。在黑色素瘤、非小细胞肺癌和结肠癌患者中,外周血中增多的 MDSCs 与肿瘤疫苗失败有关^[50-51],并在黑色素瘤患者中发现外周血里 M-MDSCs 和 G-MDSCs 的百分比对伊匹单抗 (抗 CTLA-4) 免疫疗法的临床疗效呈负相关^[52-54]。由此可见 MDSCs 在免疫逃逸中发挥重要作用,故靶向 MDSCs 的细胞治疗成为抑瘤的重要线索。以肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 受体为目标是消除 MDSCs 的有效方法之一^[55];由抗体 Fc 片段缀合的 S100A9 衍生肽组成的肽体在小鼠模型中消除 MDSCs 也显示出潜在的效果^[56]。此外,除了单独靶向 MDSCs 以外,免疫检查点封锁疗法 (ICB), 抗 CTLA4 或/和抗程序性死亡受体/配体 (PD1/PD-L1) 同时结合 MDSCs 抑制剂在原发性或转移性前列腺癌荷瘤小鼠模型中显示出强烈的协同作用,此种联合效应可能通过上调白细胞介素-1 受体 (IL-1Ra) 及抑制了由肿瘤细胞分泌的促进 G-MDSCs 增殖、活化的细胞因子,从而有效抑制 G-MDSCs, 进而抑制肿瘤进展,为 ICB 与靶向 MDSCs 联合疗法用于治疗前列腺癌提供依据^[57]。

7 中医药对 MDSCs 的调控作用

中医药是我国肿瘤治疗的重要手段之一^[58-59], 近年的临床实践显示,中医药治疗肿瘤的主要优势在于改善机体的内环境,尤其是重塑肿瘤相关的微环境^[60-62]。由此可见,中医药主张的“带瘤生存”以及“提高患者生活质量”,与近年来现代医学以肿瘤微环境为新靶标的治疗策略不谋而合。而在肿瘤

微环境下, MDSCs 在肿瘤免疫逃逸中发挥着重要作用, 如今中医药以肿瘤微环境里的 MDSCs 为作用靶点亦为肿瘤治疗提供新思路。

7.1 中医复方对 MDSCs 的调控作用 目前, 大量临床报道发现抑郁障碍是导致乳腺癌发生发展的重要因素^[63]。抑郁在传统医学范畴中属于肝郁气滞证, 治以疏肝解郁法。中国中医科学院广安门医院肿瘤科使用疏肝健脾方(北柴胡、白芍、夏枯草、郁金、预知子、生黄芪、三七粉、甘草片)治疗乳腺癌伴抑郁障碍患者, 疗效显著; 其实验室建立抑郁障碍乳腺癌小鼠模型, 发现经单纯化疗、中药(疏肝健脾方)、化疗+中药处理后, 化疗+中药组的荷瘤小鼠生存期延长最为明显, 瘤块缩小也最为显著, 并且小鼠脾脏内 MDSCs 细胞数量显著下调, 并以下调 G-MDSCs 细胞亚群为主, 同时还增加了自然杀伤 T 细胞(NKT)细胞、CD8⁺T 细胞的数量, 上调了 CD4⁺/CD8⁺; 同时, IL-6, IL-4, IL-12, 转化生长因子(TGF)- β , 血管内皮生长因子(VEGF)等细胞因子降低, IFN- γ 表达提高等, 抑制 MDSCs 的募集、扩增, 重塑了 MDSCs-NKT 细胞免疫, 说明疏肝健脾方配合化疗, 不但抑瘤效果最佳, 且能够最大程度的延长生存期, 较好维持生活质量^[64]。此外, 扶正解郁中药(黄芪片、三七粉、郁金、八月札)对抑郁障碍乳腺癌小鼠模型也具有类似功效, 可明显降低荷瘤小鼠脾脏中 G-MDSCs 细胞亚群数量, 及小鼠体内 IL-6 水平的降低, 改善抑郁障碍及炎性微环境, 同时降低 NO 含量及减轻 CD8⁺T 细胞的凋亡水平, 降低 MDSCs 活性, 维持或提高机体免疫功能^[65]。此外, 中医素有“先安未受邪之地”的思想, 故使用中医药靶向肿瘤转移前微环境, 将转移防治于未然, 中国中医科学院肿瘤研究所花宝金教授率先提出了将气机升降理论应用于肿瘤的治疗, 认为中医学理论中的“最虚之处”可理解为肿瘤转移前的微环境, 并创制双参颗粒(西洋参片、冬虫夏草、三七片)^[66], 该方不仅符合肺的气机升降, 亦是益气活血之良方, 用于肺癌术后患者的抗转移治疗取得较好临床疗效; 实验室构建小鼠肿瘤肺转移前的微环境, 观察双参颗粒干预转移前微环境对肺转移影响, 结果显示双参颗粒可以显著降低小鼠脾脏内 MDSCs 细胞数量, 其通过降低肿瘤细胞 STAT3 信号通路的激活程度, 从而抑制骨髓细胞向 MDSCs 的转化, 减少 MDSCs 在肺脏转移前微环境中的募集。另有, 解放军第 281 医院在使用化疗药的基础上, 叠加联用温阳通滞中药(熟地黄、鹿角胶、白芥子、姜炭、吴茱萸、麻黄、

肉桂、甘草片)治疗晚期胃癌阳虚证患, 结果发现化疗联合中药组无论是中医证候积分、生活质量评分、炎症免疫细胞因子水平, 包括 IL-10, TNF- α , IFN- γ , TGF- β_1 , 重组人缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α), 单核细胞超化蛋白-1(MCP-1)等, 还是 MDSCs 和调节性 T 细胞(Treg)占外周血单核细胞比例均得到显著改善^[67]。再者, 将参苓白术散用于小鼠结肠癌模型, 结果显示其可以明显延长荷瘤小鼠生存期, 下调 β -连环蛋白(β -catenin), 抑癌基因 p53 和增殖细胞核抗原(PCNA), 同时参苓白术散显著下调 TGF- β_1 的表达, 从而抑制 MDSCs 的激活与扩增, 同时减少由 TGF- β_1 诱导的蛋白编码基因(Wnt5a)和上皮间质转变(EMT)的激活来下调神经钙联合蛋白、波形蛋白、纤连蛋白和移植钙黏蛋白以减 EMT, 最终发挥抑制结肠癌效果^[68]。此外, 八宝丹和吉西他滨用于小鼠结肠癌模型, 发现两者都能有效抑制肿瘤生长, 但八宝丹较化疗药相比能明显减少荷瘤小鼠血液、骨髓及脾脏中 MDSCs 的含量, 通过免疫调控达到抑瘤作用^[69]。

中医是一门经验学科, 故对于中医复方的科学研究, 通常是发现某复方在临床上有较好的治疗作用后, 再进入实验室探寻其分子作用机制, 寻找某个靶点, 然后作为科学研究证据, 进一步反馈回临床, 以便实现更精准的靶向治疗, 即临床——实验室——临床的模式。中医讲究“整体观”, 重视全面调理, 有时候临床效果很好的方子, 却在实验室研究中存在诸多困难。中医复方具有多靶点多重功效的作用, 成分复杂, 很难寻找到单一机制。中医药的科学研究, 尤其是中医复方的科学研究普遍存在机制探讨欠深入的问题。比如就 MDSCs 的研究来说, 大多停留在对 MDSCs 整体层次的探索, 具体的不同亚群(G-MDSCs, M-MDSCs)是如何被调控的, 又是通过何种途径被调控的涉及较少, 此与目前提倡的精准治疗、靶向治疗尚有距离。

7.2 中药单体对 MDSCs 的调控作用 除了中医复方对肿瘤有调控作用以外, 中药单体的抑瘤作用亦越来越多地被报导^[70-72]。其中, 中药单体对 MDSCs 的调节作用也开始越发受到关注, 如甘草提取物 18 β -甘草次酸(GA)可明显延长原位肝癌小鼠生存期, 其通过抑制 MDSCs 的活性指标 ROS, Arg1, iNOS 的表达从而有效抑制 MDSCs 的增殖, 同时能够明显促进 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞的数量而达到抑瘤功效^[73]。此外, 信筒子醌是白果酸腾果的有效成分, 研究发现在胰腺癌小鼠模型中, 信筒子醌可以明显

抑制具有促瘤作用的 Treg,以 G-MDSCs 细胞亚群为主的 MDSCs 细胞(M-MDSC 变化不明显),及减少其分泌的相关炎性细胞因子 IL-17 α , IL-6, GM-CSF 来抑制胰腺癌的发展,同时可以招募具有抗瘤作用的细胞毒性 T 细胞(CTL),T 细胞,NKT,自然杀伤细胞(NK)等浸润,从而有效抑制胰腺癌的发展^[74]。淫羊藿苷治疗在乳腺癌荷瘤小鼠后发现,小鼠脾脏的 MDSCs 数量明显减少,且 CD8⁺ T 细胞产生的 IFN- γ 升高,同时由 MDSCs 产生的 NO,ROS 明显降低^[75]。黄芪多糖治疗在黑素瘤小鼠模型中,具有下调 MDSCs 的免疫抑制作用,同时 IL-10, TGF- β , VEGF 分泌水平均显著减少,而 TNF- α , IFN- γ 分泌水平显著增加^[76]。具有抑瘤作用的中药单体对 G-MDSCs 和 M-MDSCs 的调控作用能检索到的 SCI 论文也并不多,并且已有的文献其具体作用机制研究也并不深入,说明中医药在 MDSCs 方面的研究仍待加强。

此外,研究已证实,G-MDSCs 和 M-MDSCs 是通过不同机制来发挥免疫抑制作用,并有研究发现在乳腺癌肺转移的肿瘤微环境中,M-MDSCs 在肿瘤原发病灶使波形蛋白、细胞角蛋白积累,并促进肿瘤干细胞的形成,同时减少 E-钙黏蛋白的表达,以促使发生上皮间充质转换(EMT),从而发生转移;G-MDSCs 则在转移病灶负责使肿瘤细胞大量增殖,令肿瘤干细胞特性减少,恢复上皮细胞特征,使 EMT 转变为 MET,即 M-MDSCs 和 G-MDSCs 各司其职,但又殊途同归的共同来促进肿瘤的进展^[77]。在中医药中,很多复方、中药及其有效成分具有双向调节作用,故他们有可能既能一方面抑制 M-MDSCs,从而有效抑制肿瘤细胞发生转移,另一方面又可以有效调控 G-MDSCs,使其无法大量增殖,最终共同达到抑瘤目的,即可从中医药的双向调节作用入手来深入研究 MDSCs 的两大亚群在肿瘤中的具体作用。

8 结论与展望

MDSCs 现在被认为是多种病理条件下免疫反应的主要负调节剂之一,并且是肿瘤免疫学的重要组成部分。关于 MDSCs 目前的挑战在于何如有效的鉴定其不同亚型及如何将其不同亚型的细胞与嗜中性粒细胞、单核细胞区分开来,即寻找有效的标记,这将有助于更好地了解这些细胞的生物学特性,并且只有了解了这些细胞积累和功能的分子机制后才能实现更精准的靶向治疗。虽然目前肿瘤免疫疗法受到广泛关注,但同时也存在耐药性的问题,已有报道显示免疫治疗联合 MDSCs 抑制剂可很好的

解决耐药问题,大幅度提高了抑瘤效率^[57]。随着对 MDSCs 研究的深入,发现 MDSCs 不仅仅在肿瘤中起到重要作用,其在创伤、炎症、自身免疫性疾病、怀孕、肥胖等病理、生理情况下都发挥着重要作用,目前对 MDSCs 的研究主要集中在人类以及小鼠模型,大鼠模型涉及甚少,而有些疾病模型在大鼠中建立更为合适,不过大鼠中的 MDSCs 的亚群分型至今还没有明确及统一的标记,此也不利于 MDSCs 的全面研究。

在传统医学中素来强调“整体观念”,擅长调控肿瘤微环境,目前越来越多的基础研究及临床研究证据表明,中医药或中医药联合化疗可有效抑制肿瘤患者体内 MDSCs 的招募、活化、扩增进程,为以后的中药新药开发上具有重大意义。此外,如果进一步探究中医药或中医药联合化疗抑制 MDSCs 的何种亚型的分子机制,将更符合中医的“辨证论治”,同时更契合日前所倡导的精准治疗理念。

[参考文献]

- [1] Kuchuk O, Tuccitto A, Citterio D, et al. pH regulators to target the tumor immune microenvironment in human hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Immunology*, 2018, 7(7):e1445452.
- [2] 郭晓东. 运用中医药实现“带瘤生存”的体会[J]. *新中医*, 2014, 46(6):235-236.
- [3] Böttcher J P, Bonavita E, Chakravarty P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control[J]. *Cell*, 2018, 172(5):1022-1037, 1014.
- [4] Foucher E D, Ghigo C, Chouaib S, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: a strong imbalance of good and bad immunological cops in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01044.
- [5] SHAO L, ZHANG B, WANG L, et al. MMP-9-cleaved osteopontin isoform mediates tumor immune escape by inducing expansion of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(4):1478-1484.
- [6] Seo E H, Namgung J H, Oh C S, et al Association of chemokines and chemokine receptor expression with monocytic-myeloid-derived suppressor cells during tumor progression[J]. *Immune Netw*, 2018, 18(3):e23.
- [7] 李钦, 胡继宏, 高博, 等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(2):199-206.

- [8] 朱元章,张贵彪,朱国福. 中药复方抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(16):227-234.
- [9] 刘蓓,韩凌斐. 髓源性抑制细胞与促炎因子在卵巢恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(1):55-59.
- [10] 王志宏,陈国江,彭晖. 髓源性抑制细胞的生物学功能及其相关抑制剂的的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2018,45(1):25-31.
- [11] Talmadge J E, Gabrilovich D I. History of myeloid-derived suppressor cells[J]. Nat Rev Cancer,2013,13(10):739-752.
- [12] Bronte V, Chappell D B, Apolloni E, et al. Unopposed production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by tumors inhibits CD8t T cell responses by dysregulating antigen-presenting cell maturation[J]. J Immunol,1999,162(10):5728-5737.
- [13] Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo* [J]. Blood, 1998,92(11):4150-4166.
- [14] Gabrilovich D I, Bronte V, Chen S H, et al. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells [J]. Cancer Res,2007,67(1):425.
- [15] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. Nat Immunol,2018,19(2):108.
- [16] Dolen Y, Gunaydin G, Esendagli G, et al. Granulocytic subset of myeloid derived suppressor cells in rats with mammary carcinoma[J]. Cell Immunol,2015,295(1):29-35.
- [17] 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.
- [18] Strauss L, Sangaletti S, Consonni F M, et al. RORC1 regulates tumor-promoting "Emergency" granulomonocytopenia [J]. Cancer Cell, 2015, 28 (2) : 253-269.
- [19] Pillay J, Tak T, Kamp V M, et al. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences [J]. Cell Mol Life Sci,2013,70(20):3813-3827.
- [20] Dumitru C A, Moses K, Trellakis S, et al. Neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: immunophenotyping, cell biology and clinical relevance in human oncology [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012,61(8):1155-1167.
- [21] Condamine T, Dominguez G, Youn J, et al. Lectin-type oxidized LDL receptor 1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients [J]. Sci Immunol, 2016, 1 (2) : 8943.
- [22] Brandau S, Moses K, Lang S. The kinship of neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells in cancer: cousins, siblings or twins? [J]. Semin Cancer Biol,2013,23(3):171-182.
- [23] Eruslanov E B, Singhal S, Albelda S M. Mouse versus human neutrophils in cancer: a major knowledge gap [J]. Trends Cancer,2017,3(2):149-160.
- [24] Schoupe E, Van O E, Laoui D, et al. Modulation of CD8(+) T-cell activation events by monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cells [J]. Immunobiology,2013,218(11):1385-1391.
- [25] Condamine T, Mastio J, Gabrilovich D I. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. J Leukoc Biol,2015,98(6):913-922.
- [26] Tcyganov E, Mastio J, CHEN E, et al. Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer [J]. Curr Opin Immunol,2018,51:76-82.
- [27] Haverkamp J M, Smith A M, Weinlich R, et al. Myeloid-derived suppressor activity is mediated by monocytic lineages maintained by continuous inhibition of extrinsic and intrinsic death pathways [J]. Immunity, 2014, 41 (6) : 947-959.
- [28] Casbon A J, Reynaud D, Park C, et al. Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (6) : E566-575.
- [29] Ribechini E, Hutchinson J A, Hergovits S, et al. Novel GM-CSF signals via IFN- γ R/IRF-1 and Akt/mTOR license monocytes for suppressor function [J]. Blood Adv,2017,1(14):947-960.
- [30] Youn J I, Kumar V, Collazo M, et al. Epigenetic silencing of retinoblastoma gene regulates pathologic differentiation of myeloid cells in cancer [J]. Nat Immunol,2013,14(3):211-220.
- [31] Pilatova K, Bencsikova B, Demlova R, et al. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in patients with solid tumors: considerations for granulocyte colony-stimulating factor treatment [J]. Cancer Immunol Immunother,2018 (Suppl 1):1-11.
- [32] Kumar V, CHENG P, Condamine T, et al. CD45 phosphatase regulates the fate of myeloid cells in tumor

- microenvironment by inhibiting STAT3 activity [J]. *Immunity*, 2016, 196(Suppl 1): 303-315.
- [33] HUANG A, ZHANG B, WANG B, et al. Increased CD14 (+) HLA-DR (-/low) myeloid-derived suppressor cells correlate with extrathoracic metastasis and poor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62 (9): 1439-1451.
- [34] SUN H L, ZHOU X, XUE Y F, et al. Increased frequency and clinical significance of myeloid derived suppressor cells in human colorectal carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(25), 3303-3309.
- [35] 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.
- [36] Diazmontero C M, Salem M L, Nishimura M I, et al. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(1): 49-59.
- [37] YANG G, SHEN W, ZHANG Y, et al. Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (24): 38378-38388.
- [38] Angell T E, Lechner M G, Smith A M, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells predict differentiated thyroid cancer diagnosis and extent [J]. *Tyroid*, 2016, 26(3), 381-389.
- [39] Arihara F, Mizukoshi E, Kitahara M, et al. Increase in CD14 + HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62 (8): 1421-1430.
- [40] Jordan K R, Amaria R N, Ramirez O, et al. Myeloid-derived suppressor cells are associated with disease progression and decreased overall survival in advanced-stage melanoma patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(11): 1711-1722.
- [41] ZHANG S, MA X, ZHU C, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in patients with solid tumors: a Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164514.
- [42] WANG J, YANG J. Identification of CD4⁺ CD25⁺ CD127-regulatory T cells and CD14⁺ HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells and their roles in the prognosis of breast cancer [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5 (2): 208-212.
- [43] Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, et al. The significance of G-CSF expression and myeloid-derived suppressor cells in the chemoresistance of uterine cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 18217.
- [44] Tada K, Kitano S, Shoji H, et al. Pretreatment immune status correlates with progression-free survival in chemotherapy-treated metastatic colorectal cancer patients [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(7): 592.
- [45] Romano A, Parrinello N L, Vetro C, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical outcome in Hodgkin Lymphoma patients treated up-front with a risk-adapted strategy [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(5): 689-700.
- [46] CHEN M F, KUAN F C, Yen T C, et al. IL-6-stimulated CD11b⁺ CD14⁺ HLA-DR⁻ myeloid-derived suppressor cells, are associated with progression and poor prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18): 8716-8728.
- [47] Lee S E, Lim J Y, Ryu D B, et al. Circulating immune cell phenotype can predict the outcome of lenalidomide plus low-dose dexamethasone treatment in patients with refractory/relapsed multiple myeloma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 102(11): 1-12.
- [48] WANG D, AN G, XIE S, et al. The clinical and prognostic significance of CD14⁺ HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10427-10433.
- [49] Butterfield L H, ZHAO F, Lee S, et al. Immune correlates of GM-CSF and melanoma peptide vaccination in a randomized trial for the adjuvant therapy of resected high-risk melanoma (E4697) [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5034.
- [50] Kimura T, Mckolanis J R, Dzubinski L A, et al. MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: a cancer immunoprevention feasibility study [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(1): 18-26.
- [51] De Coaña Y P, Wolodarski M, Poschke I, et al. Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21539-21553.
- [52] Sade-Feldman M, Kanterman J, Klieger Y, et al. Clinical significance of circulating CD33⁺ CD11b⁺ HLA-DR- myeloid cells in Stage-IV melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Clinical Cancer Res*, 2016, 22 (23): 5661.
- [53] Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen M G, et al.

- Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab [J]. *Clinical Cancer Res*, 2016, 22(12):2908.
- [54] Casbon A J, Reynaud D, Park C, et al. Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6):E566-575.
- [55] Condamine T, Kumar V, Ramachandran IR, et al. ER stress regulates myeloid-derived suppressor cell fate through TRAIL-R-mediated apoptosis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2626-2639.
- [56] 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):676-681.
- [57] LU X, Horner J W, Paul E, et al. Effective combinatorial immunotherapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2017, 543(7647):728-732.
- [58] 戴逸飞, 戴丽, 隋峰, 等. 苦寒中药及其活性成分抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(4):215-221.
- [59] 张建军, 张永强, 周芳, 等. 八珍汤加味调节大肠癌术后瘤因性疲乏免疫功能[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(11):196-201.
- [60] LIN W, LU J, CHEN B, et al. Progress in research on the effects of traditional Chinese medicine on the tumor microenvironment [J]. *J Integr Med*, 2017, 15(4):282-287.
- [61] Joyce J A, Fearon D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2015, 348(6230):74-80.
- [62] 刘丽萍, 任翠爱, 赵宏艳. 甘草酸的免疫调节作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(6):272-276.
- [63] Zci F, Sarsanov D, Erdogan Z İ, et al. Impact of personality traits, anxiety, depression and hopelessness level on quality of life in the patients with breast cancer [J]. *Eur J Breast Health*, 2018, 14(2):105-111.
- [64] 何莉莎. 疏肝健脾方对瘤前抑郁型乳腺癌 MDSC-NKT 细胞免疫重塑调控的研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [65] 张玉人. 扶正解郁方对抑郁障碍型乳腺癌所诱导的髓系抑制细胞的干预作用研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [66] 魏华民. 双参颗粒调控髓源性抑制细胞构筑肺转移前微环境的机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [67] 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):3684-3686, 3702.
- [68] LIN X, XU W, MENG S, et al. Shenling Baizhu San suppresses colitis associated colorectal cancer through inhibition of epithelial-mesenchymal transition and myeloid-derived suppressor infiltration [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1):126.
- [69] 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):568-570.
- [70] 孙晓润, 陈莘莘, 林悦, 等. 天然黄酮类化合物抗肿瘤作用靶点研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6):218-228.
- [71] 焦延娜, 韩淑燕. 抗癌中药单体对肿瘤细胞自噬的调控 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7):206-214.
- [72] 田新宇, 范翠梅, 渠田田, 等. 半枝莲总黄酮中 7 种成分的含量测定及抗肿瘤活性 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1):53-59.
- [73] 吴端. 体内外研究 18 β -甘草次酸对 MDSC 免疫抑制功能的影响 [D]. 厦门: 厦门大学, 2014.
- [74] 彭美玉. 信筒子醮治疗胰腺癌的作用和机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [75] ZHOU J, WU J, CHEN X, et al. Icaritin and its derivative, ICT, exert anti-inflammatory, anti-tumor effects, and modulate myeloid derived suppressive cells (MDSCs) functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(7):890-898.
- [76] 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):63-65.
- [77] Ouzounova M, Lee E, Piranlioglu R, et al. Monocytic and granulocytic myeloid derived suppressor cells differentially regulate spatiotemporal tumor plasticity during metastatic cascade [J]. *Nat Commun*, 2017, doi: 10.1038/ncomms14979.

[责任编辑 张丰丰]