

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.049

MDSCs 在恶性肿瘤中的生物学作用及其研究进展 *

杨 春¹ 倪博雄¹ 郭伦华² 陈晓宁¹ 孙世波^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第二临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150000; 2 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一群以骨髓祖细胞和未分化成熟的粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞为代表的异质髓细胞,表达的抗原标志多样且不同于成熟髓细胞。当机体处于癌症、炎症、感染等状态时,MDSCs 首先从骨髓被募集到外周并在外周被活化,一系列肿瘤来源的慢性炎症相关的因子是介导 MDSCs 的募集和活化的关键。MDSCs 有多种方法抑制机体的获得性和天然抗肿瘤免疫,来帮助肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击,促进肿瘤发展。近年来,越来越多的研究者开始关注 MDSCs 与恶性肿瘤的相关性而且靶向 MDSCs 的肿瘤免疫治疗也见于报道。本文旨在对 MDSCs 在恶性肿瘤中的生物学作用及研究进展作一简要综述。

关键词:髓源抑制性细胞;恶性肿瘤;肿瘤微环境

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)17-3393-04

Progress in the Research of Biological Function of MDSCs in Malignant Tumor*

YANG Chun¹, NI Bo-xiong¹, GUO Lun-hua², CHEN Xiao-ning¹, SUN Shi-bo^{1Δ}

(1 The Second Affiliated Clinical Medicine Institute of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China;

2 Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous population of immature myeloid cells, which are the precursors of macrophages and granulocyte and dendritic cells, which express various antigen markers different from other mature myeloid cells. When the body is in the state of cancer, inflammation, infection, MDSCs would be accumulated to the periphery from the bone marrow and activated, in which a series of tumor-derived factor associated with chronic inflammation is a key mediator. MDSCs has a variety of methods to suppress the body's acquired and natural anti-tumor immunity, which makes the tumor cells can escape the body's immune surveillance and attack, promoting tumor development. In recent years, more and more researchers began to pay attention to the correlation between MDSCs and malignant tumor, and the tumor immunotherapy targeting MDSCs was also reported. The purpose of this paper is to review the biological function and research progress of MDSCs in malignant tumors.

Key words: MDSCs; Malignant tumor; TME

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3393-04

前言

恶性肿瘤是全世界范围内致人死亡的一种主要疾病,每年造成大量的生命和财产损失。炎症反应是肿瘤微环境的重要组成部分,在肿瘤生物学的基础研究和临床应用中得到越来越多的关注。炎症刺激与肿瘤的发生、发展和转移进程有关已是不争的事实。在肿瘤进展的后期阶段,炎症促进肿瘤的机制主要包括两方面:一方面,炎症刺激和免疫细胞的浸润(如巨噬细胞和粒细胞)促进了血管的生成、组织的重构和肿瘤的转移。另一方面,抗炎机制削弱了 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)对肿瘤的免疫应答。而这两方面的中心位置正是髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs),他们以类似巨噬细胞的功能维持了利于肿瘤生存的炎性微环境,同时有效的抑制 T

细胞和 NK 细胞对肿瘤的杀伤^[1]。而 MDSCs 现在被广泛关注而且人们认识到以 MDSCs 为靶点是临床肿瘤免疫治疗的新方向。

1 MDSCs

MDSCs 是一群以骨髓祖细胞和未分化成熟的粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞为代表的异质髓细胞^[2]。正常情况下,只有少量未成熟髓细胞存在于外周,也无免疫抑制功能,当机体处于癌症、炎症、感染等状态下,这群异质髓细胞的正常分化进程被限制,成为具有强力免疫抑制功能的 MDSCs 并在体内大量扩增和蓄积,主要分布在机体的脾脏、血液及肿瘤组织中,这种蓄积直接影响到肿瘤的发生和发展。在小鼠体内,MDSCs 共同表达 GR1 和 CD11b 这两种表面标志物。而其中 GR1 又分为两

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D201066)

作者简介:杨春(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:肝细胞癌,电话:15104571037, E-mail: yangchun_90@126.com

Δ 通讯作者:孙世波,男,硕士生导师,教授,主要研究方向:肝胆胰肿瘤、肝移植,电话:13089700099, E-mail: shibosun8@hotmail.com

(收稿日期:2016-05-30 接受日期:2016-06-23)

个不同抗原表型 LY6G 和 LY6C, 这样小鼠体内存在两个不同亚型的 MDSCs: 具有 CD11b⁺LY6G⁺LY6C^{low} 表型的粒细胞样 MDSCs (g-MDSCs) 和具有 CD11b⁺LY6G⁻LY6C^{hi} 表型的单核细胞样 MDSCs (m-MDSCs)^[3]。人体内 MDSCs 无 GR1 表型, 主要包括为 CD14⁺CD11b⁺ 的 m-MDSCs 和 CD15⁺CD11b⁺ 的 g-MDSCs。这两种细胞都不表达 MHC-II 类分子 HLA-DR 或 CD3、CD19、CD57 及其他谱系特异性抗原^[4,5]。此外, 在肿瘤患者外周血或癌组织中还发现了 MDSCs 的多种表面标志 CD13⁺、CD15⁺、CD124⁺、CD83⁺, 如肝癌 CD14⁺HLA-DR^{-low}、结肠癌 CD124⁺CD14⁺ 等^[6]。肿瘤患者体内的 MDSCs 表型标志比较多样, 可以说其表型是因病而异和因组织而异^[7,8], 正因为如此深入全面的探索 MDSCs 的表面标志对今后的研究和应用尤为重要。

2 MDSCs 的增殖、募集和活化

人们广泛地认识到慢性炎症深刻地影响着肿瘤的发展进程中的每一步, 如间质瘤、食管癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫癌、肺癌、黑色素瘤和头颈部癌都与持续的慢性炎症有关。干预骨髓细胞的正常分化发育并提供相关促肿瘤因子是慢性炎症支持肿瘤生存、发展的主要途径。MDSCs 发挥作用主要有以下两方面: 一方面肿瘤组织生成相关因子刺激骨髓细胞增值的同时又阻止骨髓细胞的正常分化成熟; 另一方面, 慢性炎症分子将 MDSCs 召集到外周, 肿瘤基质和活化的 T 细胞将 MDSCs 激活, 促使其高表达诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、精氨酸酶 (Arginase1, ARG1) 等物质, 该群细胞对机体正常的抗肿瘤免疫应答起到显著的抑制作用, 为肿瘤发生和发展提供了可能。

2.1 MDSCs 的扩增和募集

相关报道^[9-13]指出诱导 MDSCs 扩增和募集的因子主要包括 COX2、PGE2、SCF、M-CSF、IL-6、GM-CSF 和 VEGF, 这些因子调节 MDSCs 扩增的机制多数与 JAK 激酶和 STAT3 信号通路有关。因此, STAT3 通路异常的、长时间处于激活状态可以上调钙结合蛋白 S100A8 和 S100A9 的表达, 有效地阻碍了骨髓祖细胞自身分化和成熟, 这便促进 MDSCs 的增殖和招募^[14]。S100A8 和 S100A9 是 S100 钙结合蛋白家族中的重要成员, 参与到 MDSCs 扩增、募集和活化的整个过程, 能够通过旁分泌和自分泌途径双向调控慢性炎症和肿瘤进程。此外 CCL2、CXCL12、CXCL5 也参与到促进 MDSCs 被招募到肿瘤组织的过程中^[15]。在乳腺癌的研究中, 肿瘤细胞分泌趋化因子 CXCL1 也有募集 MDSCs 到肿瘤组织的作用^[16]。

2.2 MDSCs 的活化

扩增的 MDSCs 被招募到肿瘤组织后还必须被激活才能发挥其强大的免疫抑制功能, 激活 MDSCs 的相关炎性分子主来是由基质细胞及活化 T 细胞分泌的, 通过激活信号转导和转录激活因子 (STAT1、STAT3、STAT6) 和核因子 NFκB 等转导因子发挥作用^[17]。创伤、细菌病毒的感染或肿瘤细胞的凋亡都可以诱导这些炎性分子的生成。一方面 STAT3 的磷酸化可以通过 S100A8/A9 诱导生成 NADPH 氧化酶复合物 NOX-2 进而使 g-MDSCs 高表达活性氧 ROS^[18]; 另一方面 STAT1 能够诱导 m-MDSCs 上调 ARG1 和 iNOS 的表达, 其中 IFN-γ 和 IL-1β

是激活 STAT1 的重要因子^[19]。而这些活化 MDSCs 的机制可能都与糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 激活 MDSCs 细胞内信号传导有关。

虽然我们认识到扩增、募集和活化这一过程是 MDSCs 获得免疫抑制能力的必经之路, 而且目前已掌握了一些在该过程中起关键作用的细胞因子的名单, 但是我们并不能清晰完整地描述肿瘤微环境中 MDSCs 周围的信号传导网络。炎症介质跟肿瘤类型的关系、这些介质参与 MDSCs 的扩增、募集和活化这一过程的具体分工及相互作用、其他调节因子 (趋化因子、S100 蛋白等) 在这其中的作用及信号传导机制等诸多难题等待我们解决。

3 MDSC 帮助肿瘤免疫逃逸、转移及其相关机制

肿瘤免疫逃逸 Escape 是癌症免疫理论 "3Es" (清除 Elimination, 平衡 Equilibrium 和逃逸 Escape) 的最后一步^[20], 也是肿瘤发展的关键一环。MDSCs 可以通过多种机制帮助肿瘤进行免疫逃逸, 一方面 MDSCs 帮助肿瘤逃跑, 它可以分泌促进血管生成的多种因子, 如血管内皮生长因子 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子 bFGF 和基质金属蛋白酶 MMPs, 这些因子对肿瘤血管的形成有直接的促进功能, 而且另外研究发现 MDSCs 生成 S100A8/9 还可以提高肿瘤细胞相关基因的表达而促进生存和转移^[21]。2009 年莱登等人提出了 "premetastatic niche" 这一概念, 不同种类的癌细胞有向特定器官转移的倾向, 而且为了在靶器官营造一个有利于自身生存及发展的微环境, 癌细胞会在转移之前释放出一些因子 (如 VEGF-A、胎盘生长因子 PlGF 等), 这些因子活化并趋化骨髓来源的原始细胞, 这些细胞提前到达靶器官分泌相关炎性分子, 调节离子浓度迎接肿瘤细胞的到来。MDSCs 则参与了这一微环境 (Niche) 的营造^[22]; 另一方面 MDSCs 帮助肿瘤逃避打击, 它可以通过多种机制来阻止 T 细胞介导的适应性免疫系统及 NK 和巨噬细胞介导的固有免疫系统对肿瘤细胞的杀伤。

3.1 MDSCs 抑制 T 细胞功能

MDSCs 可以通过多种机制抑制 T 细胞免疫^[23]。MDSCs 可以通过高表达 ARG1 消耗精氨酸, 消耗 T 细胞所必须的养分。他们还可以使用 L- 半胱氨酸, 从而限制了淋巴细胞活化所必须的氨基酸。这些类型的 T 细胞的抑制作用通过去除 MDSC 或补充所缺物质是快速可逆的。然而, MDSCs 生成的 ROS 和 iNOS 造成的后果将是永久的失去 CTL 活性和 IFN-γ 的合成, 甚至破坏 T 细胞的应答能力^[24]。MDSCs 还能够通过分泌 IL-10 和 TGF-β 诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的生成和幼稚 T 细胞向 Treg 的转化。最后, MDSC 可降低幼稚 T 细胞 L- 选择素的表达, 消除他们进入外周淋巴结的倾向, 从而抑制树突状细胞介导的肿瘤致敏反应^[25]。

3.2 MDSCs 抑制天然抗肿瘤免疫

显然 MDSCs 并不局限于抑制 T 细胞介导的特异性抗肿瘤免疫, 它的抑制网络还涵盖了 NK 和巨噬细胞介导的固有免疫。MDSCs 通过分泌 IL-10 下调巨噬细胞 IL-12 的产生, 这也使得机体 Th2 免疫应答得到增强, 有利于肿瘤的生长, 而 MDSCs 则在巨噬细胞协助下分泌更多的 IL-10^[26]。NK 细胞活性也

被 MDSCs 抑制, 荷瘤小鼠的肝脏和脾脏中的 MDSCs 能够通过跨膜 TGF β 1 抑制 NK 细胞活化受体 NKG2D 的表达和 IFN- γ 的分泌^[27], 抑制 NK 细胞的生成和细胞毒性。还有报道指出 NK 细胞活化高度依赖 MHC-I 的表达, 而 MDSCs 能阻止 NK 细胞与 MHC 的互动^[28]。

3.3 MDSCs 促进肿瘤的转移

MDSCs 除了有明显的抑制免疫的活性, 同时在肿瘤血管的生成和迁移侵袭能力的增强方面起重要作用。MDSCs 和肿瘤细胞对小鼠的共注射实验表明 MDSCs 通过 MMP-9 蛋白的生成使得肿瘤血管密度提升, 并且发现 MDSC 浸润到肿瘤内皮组织中并获得了内皮细胞的特性^[29]。

血管生成蛋白如 VEGF 和 bFGF 通过 STAT3 促进了肿瘤血管的生成。与此同时 MDSCs 还能分泌相关蛋白促进肿瘤的转移, 如 S100A8/9 可以通过 RAGE 受体和 MAPK 和 NF- κ B 信号通路激活肿瘤细胞一些关键基因的表达 (Cxcl1、Ccl5、Ccl7、Slc39a10、Lcn2、Zc3h12a、Enpp2 等), 这些基因表达的产物则有促进血管生成、肿瘤转移、转移壁龛(niche)形成的作用^[30]。

4 MDSCs 为靶点的肿瘤免疫治疗

肿瘤的化疗方案以药物靶向抑制肿瘤细胞的增殖和促进凋亡为基础, 当前取得了巨大的成功, 但是随着肿瘤细胞的耐药和免疫逃逸能力的出现, 化疗显示出其局限性。而 MDSCs 现在被广泛关注而且认识到以 MDSCs 为靶点是临床肿瘤免疫治疗的重要发展方向。当前以 MDSCs 为靶点的治疗肿瘤的策略主要包括几个方向: 压制 MDSCs 的免疫抑制功能, 阻止 MDSCs 的增殖、募集和分化。

4.1 压制 MDSCs 的免疫抑制功能

依据 MDSCs 抑制机体抗肿瘤免疫功能的相关机制, 人们以消除 MDSCs 活力为目标进行了诸多探索。相关报道表明, 硝基阿司匹林能够干预 MDSCs 一氧化氮的代谢机制, 如 AT-38、NCX4060 或 NCX4016 均能降低 MDSCs 的水平以及能力并增强病毒性 T 细胞活性^[31,32]; 磷酸二酯酶 -5(PDE-5) 抑制剂如西地那非和他达拉非能够抑制环鸟苷的降解导致 Arg1 和 NOS2 表达的降低, 从而消除 MDSCs 的抑制。此外西地那非还能增强肿瘤组织内 T 细胞的浸润和活化^[33]; 合成三萜化合物 (CDDO-Me) 通过减少活性氧 (ROS) 和抑制 STAT3 信号通路达到解除 MDSCs 的抑制作用的目的, 而且 CDDO-Me 并不影响一氧化氮和精氨酸酶的水平。在运用吉西他滨联合 CD-DO-Me 治疗胰腺癌的一期临床试验中, CDDO-Me 在不影响 MDSCs 数量的情况下明显增强了机体的免疫应答^[34]。

4.2 阻止 MDSCs 的增殖、募集和分化

针对 MDSCs 的增殖、募集和分化过程中的细胞因子和信号传导通路的消除或抑制是人们阻止 MDSCs 的主要思路, 相关报道大量涌现, 靶点包括 COX2、PGE、SCF、M-CSF、IL-6、GM-CSF、S100A8/A9、CCL2、CXCR2、CXCR4 等因子和 STAT3、STAT6 等信号通路。舒尼替尼是一种广谱酪氨酸激酶抑制剂, 抑制的靶点包括: SCF、M-CSF、血管内皮生长因子受体 (VEGFR1-VEGFR3)、血小板衍生长因子受体 (PDGFR) 和 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)。舒尼替尼是被美国 FDA 批准的治疗胃肠道间质瘤和转移性肾细胞癌的一线药物。除了舒尼替

尼对血管及肿瘤细胞本身的作用外, 其对 MDSCs 的抑制作用也被证实。舒尼替尼治疗肾细胞癌 (renal-cell carcinoma, RCC) 的临床结果表明它能有效降低外周血中的 MDSCs 水平, 但对肿瘤组织中的 MDSCs 水平无明显影响^[35,36]; 维生素如维生素 D3 或维生素 A 能促进髓细胞的成熟。在体外研究显示这些维生素能诱导髓细胞成熟并提高其抗肿瘤活性, 从而降低未成熟髓细胞的水平^[17,37]。在对接受维生素 D3 治疗的头颈部鳞状细胞癌患者的研究中, 人们发现其髓系细胞 HLA-DR 表达水平升高和血液中 IL-12 和 IFN- γ 水平升高^[38], 也就是说维生素 D3 阻止髓细胞向 MDSCs 的分化; 全反式维甲酸 (All-trans retinoic acid, ATRA) 是维生素 A 的代谢产物, 能与细胞核类维生素 A 受体 (RAR α 、RAR β 等) 结合启动相关基因促进细胞分化成熟, ATRA 能促进体外培养的 RCC 患者的 MDSCs 分化成成熟的抗原呈递细胞 APCs 并使其丧失免疫抑制能力^[39]。

5 小结与展望

随着研究的深入, MDSCs 是肿瘤微环境的重要组成部分, 其特性、功能及作用机制亟待进一步地阐明。主要体现在以下几方面: 首先, MDSCs 是一群异质性细胞, 我们还没有完全掌握人类 MDSCs 的特异性标志; 第二, MDSCs 从骨髓迁移到各器官组织的过程是怎样的, 有哪些因素影响它的聚集和活化; 第三, MDSCs 促进肿瘤发生发展的分子机制尚不全面, MDSCs 在不同组织的肿瘤中的分子机制有哪些差异。第四, MDSCs 在肿瘤的预防、发生、发展和转移过程中的监测和治疗方面的应用还需进一步探索。恶性肿瘤是全世界范围内造成患者死亡的主要疾病之一, 每年造成大量的健康损害和经济损失, 其复发和转移已成为严重制约提高患者长期存活率的瓶颈。对 MDSCs 在体内功能的彻底了解将为恶性肿瘤全身治疗新策略的临床实验铺平道路。

参考文献 (References)

- [1] Waldron TJ, Quatromoni JG, Karakasheva TA, et al. Myeloid derived suppressor cells: targets for therapy [J]. Oncoimmunology, 2013, 2(4): e24117
- [2] Kohanbash G, Okada H. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in gliomas and glioma-development [J]. Immunol Invest, 2012, 41: 658-679
- [3] Ioannou M, Alissafi T, Lazaridis I, et al. Crucial role of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in the regulation of central nervous system autoimmune disease [J]. J Immunol, 2012, 188: 1136-1146
- [4] Mundy-Bosse BL, Young GS, Bauer T, et al. Distinct myeloid suppressor cell subsets correlate with plasma IL-6 and IL-10 and reduced interferon α signaling in CD4⁺ T cells from patients with GI malignancy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60: 1269-1279
- [5] 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: 255-263
- [6] Lindau D, Gielen P, Kroesen M, et al. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells [J]. Immunology, 2013, 138(2): 105-115
- [7] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Myeloid derived suppressor cells in human diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11: 802-807

- [8] 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: 255-263
- [9] Yaping Xu, Wenxiu Zhao, Jianfeng Xu, et al. Activated hepatic stellate cells promote liver cancer by induction of myeloid-derived suppressor cells through cyclooxygenase-2 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (8): 8866-8878
- [10] Wenbin Li, Xinghua Zhang, Yongkang Chen, et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers [J]. *Protein Cell*, 2016, 7 (2): 130-140
- [11] Hochst B, Schildberg FA, Sauerborn P, et al. Activated human hepatic stellate cells induce myeloid derived suppressor cells from peripheral blood monocytes in a CD44-dependent fashion[J]. *Hepatology*, 2013, 59: 528-535
- [12] Hsieh CC, Chou HS, Yang HR, et al. The role of complement component 3 (C3) in differentiation of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Blood*, 2013, 121: 1760-1768
- [13] Yan D, Yang Q, Shi M, et al. Polyunsaturated fatty acids promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells by activating the JAK/STAT3 pathway[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(11): 2943-2955
- [14] Zhao F, Hoechst B, Duffy A, et al. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid-derived suppressor cells [J]. *Immunol*, 2012, 136(2): 176-183
- [15] Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, et al. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice [J]. *Blood*, 2008, 111: 5457-5466
- [16] Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, et al. A CXCL1 Paracrine Network Links Cancer Chemoresistance and Metastasis [J]. *Cell*, 2012, 150(1): 165-178
- [17] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 162-174
- [18] Corzo CA, Cotter MJ, Cheng P, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5693-5701
- [19] Movahedi K, Guillemins M, Vanden Bossche J, et al. Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity[J]. *Blood*, 2008, 111(8): 4233-4244
- [20] Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1284: 1-5
- [21] Ichikawa M, Williams R, Wang L, et al. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(2): 133-148
- [22] Chafe SC, Lou Y, Sceneay J, et al. Carbonic Anhydrase IX Promotes Myeloid-Derived Suppressor Cell Mobilization and Establishment of a Metastatic Niche by Stimulating G-CSF Production [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(6): 996-1008
- [23] Thevenot PT, Sierra RA, Raber PL, et al. The stress-response sensor chop regulates the function and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in tumors[J]. *Immunity*, 2014, 41(3): 389-401
- [24] Cohen PA, Ko JS, Storkus WJ, et al. Myeloid-derived suppressor cells adhere to phy-siologic STAT3- vs STAT5-dependent hematopoietic programming, establishing diverse tumor-mediated mechanisms of immunologic escape[J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(6-7): 680-710
- [25] Hanson EM, Clements VK, Sinha P, et al. Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(2): 937-944
- [26] Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross-talk between Myeloid derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response[J]. *J Immunol*, 2007, 179(2): 977-983
- [27] Li H, Han Y, Guo Q, et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF-beta1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(1): 240-249
- [28] Goh C, Narayanan S, Hahn YS. Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections?[J]. *Immunol Rev*, 2013, 255(1): 210-221
- [29] Yang L, DeBusk LM, Fukuda K, et al. Expansion of myeloid immune suppressor Gr⁺CD11b⁺ cells in tumor-bearing host directly promotes tumor angiogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(4): 409-421
- [30] Ichikawa M, Williams R, Wang L, et al. S100A8/A9 activate key genes and pathways in colon tumor progression [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(2): 133-148
- [31] Molon B, Ugel S, Del Pozzo F, et al. Chemokine attraction prevents intratumoral infiltration of antigen-specific T cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1949-1962
- [32] De Santo C, Serafini P, Marigo I, et al. Nitroaspirin corrects immune dysfunction in tumor-bearing hosts and promotes tumor eradication by cancer vaccination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(11): 4185-4190
- [33] Serafini P, Meckel K, Kelso M, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function[J]. *J Exp Med*, 2006, 203: 2691-2702
- [34] Nagaraj S, Youn JI, Weber H, et al. Anti-inflammatory triterpenoid blocks immune suppressive function of MDSCs and improves immune response in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1812-1823
- [35] Ko JS, Rayman P, Ireland J, et al. Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(9): 3526-3536
- [36] Finke J, Ko J, Rini B, et al. MDSC as a mechanism of tumor escape from sunitinib-mediated anti-angiogenic therapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(7): 856-861
- [37] Wiers KM, Lathers DM, Wright MA, et al. Vitamin D3 treatment to diminish the levels of immune suppressive CD34 cells increases the effectiveness of adoptive immunotherapy [J]. *J Immunother*, 2000, 23: 115-124
- [38] Lathers DM, Clark JI, Achille NJ, et al. Phase I study to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxyvitamin D3 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53: 422-430
- [39] Kusmartsev S, Su Z, Heiser A, et al. Reversal of myeloid cell-mediated immunosuppression in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24): 8270-8278