

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.015

· 综述 ·

调节性T细胞在肿瘤免疫中作用机制及治疗新策略的研究进展

Mechanism of regularatory T cells in tumor immunity and the new strategy of treatment

肖文璐^{1,2}综述;蒋敬庭^{1,2},卢斌峰^{1,2,3}审阅(1. 苏州大学医学部,江苏 苏州 215000; 2. 苏州大学附属第三医院肿瘤生物诊疗中心,江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心,苏州大学细胞治疗研究院,江苏 常州 213003; 3. 美国匹兹堡大学免疫系,美国 匹兹堡,PA 15213)

[摘要] 调节性T(regulatory T, Treg)细胞是一类控制体内免疫反应性的T细胞亚群,在维持机体的免疫系统稳态和调节免疫应答方面具有重要作用,并且发现在多种肿瘤类型中以较高比例存在,被认为是产生抗肿瘤免疫应答的主要障碍。Treg细胞在其功能状态和稳定性方面存在异质性,通过多种机制发挥免疫负调控作用,目前在自身免疫和肿瘤免疫的研究中发现,特异性调节不同Treg细胞群体可改善免疫疗效。但是,如何更加合理有效的以Treg细胞为靶点抑制肿瘤的进展仍需进一步探索。本文就Treg细胞在肿瘤免疫中的作用机制及治疗应用新策略展开综述。

[关键词] 肿瘤;调节性T细胞;免疫治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1387-05

调节性T(regulatory T, Treg)细胞对于调节免疫稳态和抑制不同疾病环境中的免疫反应具有至关重要的作用,它能通过抑制CD4⁺辅助性T细胞和CD8⁺细胞毒性T细胞的激活和分化,对自体 and 肿瘤表达的抗原产生反应性。Treg细胞表达特异性转录因子Foxp3, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺被认为是Treg细胞的经典标记组合, Foxp3也可调控Treg细胞的免疫抑制功能^[1]。生物体内肿瘤细胞受到免疫系统的严格控制,肿瘤的发生、发展及预后都与机体的免疫状态密切相关。在多种类型的实体瘤中, Treg细胞已被证实与不良预后相关^[2]。因此,研究Treg细胞在肿瘤中的作用机制以提供治疗新策略。

1 Treg细胞生物学功能

根据来源的不同, Treg细胞可分为自然性Treg(natural Treg, nTreg)和诱导性Treg(induced Treg, iTreg)。nTreg由胸腺分化而来,占外周血CD4⁺T细胞的5%~10%,这类细胞本身缺乏增殖能力,但具有天然免疫抑制作用,不仅可抑制CD4⁺或CD8⁺T细胞的活化和增殖,还可抑制初始T细胞和记忆性T细胞的功能。iTreg主要存在于外周血和肿瘤组织中,由抗原或抑制性因子如IL-2、TGF- β 刺激初始CD4⁺T细胞产生,对多种免疫细胞具有抑制作用。

Treg细胞最初在小鼠的次级淋巴组织和人类外周血中被发现。Treg细胞除在次级淋巴组织中组成性表达外,还存在于多种非淋巴组织中,具有抑制炎

症反应及维持器官和组织内环境稳定的作用^[3]。骨骼肌中, Treg细胞在肌肉损伤后发生增殖,产生生长因子双调节蛋白,促进肌肉卫星细胞再生和肌肉修复^[4]。

在淋巴组织和非淋巴组织中, Treg细胞之间存在明显的表型和功能差异。胸腺中发育的Treg细胞是一群相对同质的CD25^{hi}CD62L⁺CCR7⁺T细胞,与初始T细胞类似,优先迁移到次级淋巴组织中。进入外周后,小部分Treg细胞将迅速获得效应或记忆T细胞的表型特征,成为CD44^{hi}Treg细胞并上调表达归巢受体,从而进入非淋巴部位^[5]。此外,研究^[6]发现,非淋巴组织中的Treg细胞主要是效应Treg细胞

[基金项目] 国家重点研发资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划资助项目(No.2015BAI12B12); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金项目(No.31729001); 国家自然科学基金资助项目(No.31570877, 31570908); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No. BE2018645)。Project supported by the National Key R & D Program (No.2018YFC1313400), the National Science and Technology Supporting Program (No.2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No.31729001), the National Natural Science Foundation of China (No.31570877, No.31570908), and the Key R&D Project of Science and Technology Department of Jiangsu Province (No.BE2018645)

[作者简介] 肖文璐(1996-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究, E-mail:xiaowl0523@163.com

[通信作者] 卢斌峰(LU Bin-feng, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物治疗和肿瘤免疫的研究, E-mail:Bin-feng@pitt.edu

(CD44^{hi}CD62L^{lo}Treg),且在稳定状态下的增殖速度显著高于淋巴组织。Treg细胞的定位和功能之间存在的复杂关系对其功能多样性产生重要影响。

2 Treg细胞在肿瘤免疫中的作用

Treg细胞除抑制针对自身抗原的异常免疫应答外,也可抑制抗肿瘤免疫应答。肿瘤部位Treg细胞的浸润与临床预后之间存在相关性^[7]。肿瘤中的Treg细胞在其功能状态或稳定性方面具有异质性,可通过抑制抗肿瘤免疫来促进肿瘤发展,或通过抑制肿瘤生长和转移所需的基质环境来限制肿瘤的发展^[8]。

有研究^[9]表明,肿瘤内高密度的Treg细胞与较差的临床预后相关,但也有研究显示临床预后良好,如肾细胞癌、肝细胞癌和胃癌等的研究中证明了与瘤内Treg细胞密度增加相关的不良预后^[9];相反,来自头颈癌和结直肠癌的数据显示,Treg细胞在肿瘤中高度浸润与改善疾病预后有关^[10-11]。因此,这种相关性并没有在特定的肿瘤类型之间进行判定,这些矛盾的结果可归因于一些生物因素。首先,Treg细胞对肿瘤生长受其病因学影响。如在慢性炎症驱动肿瘤起始的情况下,Treg细胞抑制炎症,与良好的预后相关。其次,Treg细胞对肿瘤生长存在时间方面的影响。Treg细胞可控制炎症发展,抑制早期肿瘤的形成;也可抑制效应T细胞(effector T cell, Teff)功能,在晚期肿瘤中发挥负性作用。最后,瘤内Treg细胞在表型和功能上存在异质性。通过对肿瘤内CCR4⁺Treg细胞的分析,观察到其与不良临床预后密切相关,强调了确定其他标志以获得与预后相关的Treg亚群的重要性。另外,还存在Treg细胞和其他免疫细胞的相互作用,进行多方面因素的分析比单独考虑Treg细胞能够提供更可靠的预后指标。因此,探讨Treg细胞在多种肿瘤细胞中的影响是免疫治疗的关键。

3 Treg细胞在肿瘤中的作用机制

3.1 Treg细胞产生抑制性细胞因子

Treg细胞可分泌IL-35、IL-10和TGF- β 等可溶性负性免疫调节分子以发挥免疫抑制作用。IL-35在人类多种细胞及肿瘤组织中都有表达,肿瘤微环境中IL-35的产生能够增强肿瘤组织中CD11b⁺Gr1⁺骨髓细胞的浸润及血管的生成,进而诱导宿主细胞促进肿瘤生长^[12]。高表达的IL-10可抑制肿瘤组织中抗原提呈细胞(APC)的浸润、分化、成熟及对抗原的趋化反应,诱导其表面组织相容性抗原-II(HLA-II)类分子低表达或不表达,直接或间接通过功能缺陷型APC

使细胞毒性T淋巴细胞(CTL)处于免疫无能状态,发挥免疫抑制作用^[13]。肿瘤微环境中IL-10和IL-35通过调节抑制性受体的表达,协同促进瘤内T细胞耗竭^[12]。Treg细胞可促进TGF- β 分泌,活化的TGF- β 广泛存在于肿瘤微环境中,能够抑制NK细胞和CTL的活性、Teff细胞增殖和细胞因子的产生,抑制Teff细胞分化为Th1和Th17细胞^[14]。

3.2 促进溶解靶细胞

颗粒酶和穿孔素对抑制NK细胞和CD8⁺T细胞杀伤靶细胞的能力起重要作用。研究^[15]发现,颗粒酶B基因缺陷的小鼠比野生型小鼠更有效地清除异源基因和同源基因肿瘤细胞系。检测Treg细胞是否利用颗粒酶B抑制抗肿瘤免疫应答,发现颗粒酶B在肿瘤微环境中未见明显表达,但在5%~30%的CD4⁺Foxp3⁺Treg细胞中高表达,且肿瘤微环境中的Treg细胞可诱导NK和CD8⁺T细胞以颗粒酶B和穿孔素依赖性方式死亡。因此,颗粒酶B和穿孔素与Treg细胞介导的体内抗肿瘤免疫应答有关。

3.3 抑制T细胞代谢

Treg细胞和Teff细胞的增殖在很大程度上依赖于IL-2介导的信号通路,以维持机体的免疫调节。Treg细胞几乎不产生IL-2,但表达IL-2的高亲和力受体,可摄取邻近活化T细胞所需的IL-2,导致活化T细胞的增殖抑制和凋亡^[16]。Treg可通过直接作用于常规T(Tcon)细胞发挥抑制作用,存在于Treg细胞表面的胞外核酸酶CD39和CD73将三磷酸腺苷转化为腺苷,腺苷与靶细胞表面受体结合,导致靶细胞内环腺苷酸(cAMP)水平升高,cAMP在下游可激活蛋白激酶A(PKA)经典途径和EPAC非经典途径;Treg细胞介导的cAMP还可通过缝隙连接进入靶细胞,抑制Tcon细胞增殖和细胞因子的产生^[17]。

3.4 抑制DC成熟和功能

Treg细胞能够高表达LFA-1,与效应T细胞竞争性结合APC,通过表面抑制分子CTLA-4结合DC表面B7,从而抑制DC的成熟,削弱其抗原递呈功能。Treg细胞分泌的IL-35还可诱导DC表达PD-L1,促进免疫抑制性DC产生。Treg细胞介导多种抑制效应T细胞应答的机制,包括直接消除效应T细胞和DC,瘤内Treg细胞参与与肿瘤相关的CD11c⁺DC的相互作用并减少对活化T细胞所需要的重要分子的表达。Treg细胞消融会导致免疫原性肿瘤相关CD11c⁺DC的恢复和CD8⁺T细胞增殖^[18]。

Treg细胞可抑制肿瘤微环境中细胞的发育和功能,并由多种分子参与其介导的免疫抑制作用,形成复杂的免疫调节网络(表1)。通过研究Treg细胞在肿瘤中的作用机制,为靶向Treg的免疫治疗提供新

策略。

4 以Treg细胞为靶点的肿瘤免疫治疗策略

由于Treg细胞在机体免疫调控过程中的重要作用, 针对Treg细胞的免疫疗法为肿瘤治疗带来了新的希望(表2)。在单细胞水平上对Treg细胞转录组

进行评估, 为Treg细胞在不同组织和肿瘤环境中的异质性提供了更为具体的信息^[19]。对Foxp3⁺Treg细胞异质性的进一步了解, 为在自身免疫和肿瘤免疫中特异性调节不同Treg细胞群体提供了分子靶点。

表1 Treg细胞在肿瘤中的作用机制

作用机制	作用因子	参考文献
产生抑制性细胞因子	IL-35、IL-10、TGF-β等	[12-14]
促进溶解靶细胞	颗粒酶B、穿孔素等	[15]
抑制T细胞代谢	IL-2、cAMP等	[16-17]
抑制DC成熟和功能	CTLA-4、IL-35等	[18]

4.1 非特异性和特异性Treg细胞的清除

Treg细胞通过抑制次级淋巴结中T细胞的活化, 负性调节肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫。清除Treg细胞可打破这种免疫耐受, 增强宿主的抗肿瘤免疫作用。利用抗CD25单克隆抗体靶向Treg细胞可抑制肿瘤生长, 但由于Treg细胞的全身性丢失会导致严重的自身免疫性疾病, 从而限制了CD25介导的Treg细胞靶向治疗。研究^[20]发现, 清除肿瘤相关Treg细胞可有效提高机体的抗肿瘤免疫应答, 如IL-2受体靶向白喉毒素融合蛋白在黑色素瘤患者中表现出抗肿瘤活性, 可促进肿瘤特异性Treg细胞的清除, 增强免疫疗效。

4.2 阻断Treg细胞的趋化和聚集

阻止Treg细胞进入肿瘤微环境可抑制肿瘤生长。CXCR3⁺Treg细胞在卵巢癌中募集, 可阻断CXCR3与其配体之间的相互作用, 从而抑制肿瘤生长^[21]。此外, 也有研究^[22]使用抗CCR4抗体来阻断CCR4/CCL17和CCR4/CCL22之间的相互作用, 抑制Treg细胞在肿瘤中浸润。使用单克隆抗体定位

CCR4可在CCR4⁺Treg和肿瘤细胞中诱导产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)。阻断趋化因子-趋化因子受体相互作用会抑制CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞向肿瘤微环境和其他炎性组织的募集, 从而导致T细胞介导的免疫反应受损。

4.3 抑制Treg细胞的功能

通过中和Treg细胞产生的免疫抑制性细胞因子, 如CTLA-4、TGF-β和IL-10等, 阻断其免疫抑制功能已被认为是有效的抗肿瘤免疫的手段。Foxp3⁺Treg细胞表面高表达CTLA-4, ipilimumab是一种基于IgG1的CTLA-4阻断剂, 通过抑制CTLA-4与效应细胞上的CD80/CD86结合, 达到调节Treg细胞的免疫抑制效应^[23]。在肿瘤模型中, 敲除IL-10受体或TGF-β信号通路受体可使小鼠肿瘤生长受到抑制。通过注射与TGF-β受体相关的Fc重组蛋白可阻断TGF-β信号转导, 减少肿瘤转移^[24]。阻断Treg细胞分泌的另一种免疫抑制性细胞因子IL-35的表达, 可在多种癌症模型中抑制肿瘤的生长^[25]。

表2 针对Treg细胞的免疫治疗在不同肿瘤类型中的临床试验

肿瘤类型	Treg细胞与预后的关系	针对Treg细胞的免疫治疗和临床试验	参考文献
肝癌	预后不良	Sunitinib治疗, 抑制肿瘤浸润Treg细胞的数量, 调节Treg细胞中细胞因子的分泌	[26-27]
肾细胞癌	预后不良	环磷酰胺与Everolimus的联合使用, 抑制Treg细胞的增殖	[28-29]
黑色素瘤	预后不良	Ipilimumab治疗, 抑制Treg细胞的增殖和功能	[30-31]
结直肠癌	改善预后	目前无相关的临床试验	[10]
乳腺癌	预后不良或可改善预后	Daclizumab治疗, 抑制Treg细胞的增殖和功能, 使Treg细胞耗竭	[32-34]
淋巴瘤	预后不良	Ipilimumab治疗, 使Treg细胞耗竭	[35-36]

5 展 望

肿瘤内 Treg 细胞的免疫抑制活性是有效抗肿瘤免疫的主要障碍。将 Treg 细胞靶向疗法与其他方式(如免疫检查点阻断、免疫激动剂、肿瘤特异性疫苗、放射疗法和化学疗法)组合,可协同抗肿瘤作用。然而,由于在肿瘤微环境中产生细胞因子、趋化因子和外来体介导的重编程,使得肿瘤组织中 Treg 细胞的功能评估复杂且难以解释。Treg 细胞也参与各种非免疫活动,这些活动对维持组织和器官的稳态尤为重要。因此,需要进一步研究 Treg 细胞的作用和功能,充分发挥其作为免疫治疗靶标的潜力,为肿瘤免疫治疗提供新策略。

[参 考 文 献]

- [1] LU L, BARBI J, PAN F. The regulation of immune tolerance by FOXP3[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(11): 703-717. DOI:10.1038/nri.2017.75.
- [2] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anticancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371. DOI:10.1038/s41571-019-0175-7.
- [3] SHARMA A, RUDRA D. Emerging functions of regulatory T cells in tissue homeostasis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 883[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989423/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00883.
- [4] ARPAIA N, GREEN J A, MOLTEDO B, et al. A distinct function of regulatory T cells in tissue protection[J/OL]. *Cell*, 2015, 162(5): 1078-1089[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603556/>. DOI:10.1016/j.cell.2015.08.021.
- [5] CAMPBELL D J, KOCH M A. Phenotypical and functional specialization of FOXP3⁺ regulatory T cells[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 119-130[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289970/>. DOI:10.1038/nri2916.
- [6] TOOMER K H, YUAN X M, YANG J, et al. Developmental progression and interrelationship of central and effector regulatory T cell subsets[J/OL]. *J Immunol*, 2016, 196(9): 3665-3676[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868642/>. DOI:10.4049/jimmunol.1500595.
- [7] LEE G R. Phenotypic and functional properties of tumor-infiltrating regulatory T cells[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5458178[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5804416/>. DOI:10.1155/2017/5458178.
- [8] LIU C, WORKMAN C J, VIGNALI D A A. Targeting regulatory T cells in tumors[J]. *FEBS J*, 2016, 283(14): 2731-2748. DOI:10.1111/febs.13656.
- [9] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118. DOI: 10.1038/cr.2016.151.
- [10] SAITO T, NISHIKAWA H, WADA H, et al. Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6): 679-684. DOI:10.1038/nm.4086.
- [11] FRIDMAN W H, ZITVOGEL L, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in cancer prognosis and treatment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 717-734. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.101.
- [12] SAWANT D V, YANO H, CHIKINA M, et al. Adaptive plasticity of IL-10⁺ and IL-35⁺ T_{reg} cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion[J/OL]. *Nat Immunol*, 2019, 20(6): 724-735[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531353/>. DOI:10.1038/s41590-019-0346-9.
- [13] LI X G, LU P, LI B, et al. Interleukin 2 and interleukin 10 function synergistically to promote CD8⁺ T cell cytotoxicity, which is suppressed by regulatory T cells in breast cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 87: 1-7. DOI:10.1016/j.biocel.2017.03.003.
- [14] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Contribution of regulatory T cells to cancer: A review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 7983-7993. DOI:10.1002/jcp.27553.
- [15] CAO X F, CAI S F, FEHNIGER T A, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance[J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 635-646. DOI:10.1016/j.immuni.2007.08.014.
- [16] HUA J, DAVIS S P, HILL J A, et al. Diverse gene expression in human regulatory T cell subsets uncovers connection between regulatory T cell genes and suppressive function[J]. *J Immunol*, 2015, 195(8): 3642-3653. DOI:10.4049/jimmunol.1500349.
- [17] RUEDA C M, JACKSON C M, CHOUGNET C A. Regulatory T-cell-mediated suppression of conventional T-cells and dendritic cells by different cAMP intracellular pathways[J/OL]. *Front Immunol*, 2016, 7: 216[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4889573/>. DOI:10.3389/fimmu.2016.00216.
- [18] JANG J E, HAJDU C H, LIOT C, et al. Crosstalk between regulatory T cells and tumor-associated dendritic cells negates anti-tumor immunity in pancreatic cancer[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 20(3): 558-571[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649374/>. DOI:10.1016/j.celrep.2017.06.062.
- [19] MIRAGAIA R J, GOMES T, CHOMKA A, et al. Single-cell transcriptomics of regulatory T cells reveals trajectories of tissue adaptation[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(2): 493-504. e7[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382439/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.01.001.
- [20] CHEUNG L S, FU J, KUMAR P, et al. Second-generation IL-2 receptor-targeted diphtheria fusion toxin exhibits antitumor activity and synergy with anti-PD-1 in melanoma[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 3100-3105[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386727/>. DOI:10.1073/pnas.1815087116.
- [21] KARIN N. Chemokines and cancer: new immune checkpoints for cancer therapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 51: 140-145. DOI:10.1016/j.coi.2018.03.004.
- [22] KUROSE K, OHUE Y, WADA H, et al. Phase Ia study of FoxP3+ CD4⁺ Treg depletion by infusion of a humanized anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19): 4327-4336. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0357.
- [23] ROUAS R, MERIMI M, NAJAR M, et al. Human CD8⁺ CD25⁺ CD127^{low} regulatory T cells: microRNA signature and impact on TGF- β and IL-10 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17459-17472. DOI:10.1002/jcp.28367.

- [24] UNGEFROREN H. Blockade of TGF- β signaling: a potential target for cancer immunotherapy?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(8): 679-693. DOI:10.1080/14728222.2019.1636034.
- [25] TURNIS M E, SAWANT D V, SZYMCZAK-WORKMAN A L, et al. Interleukin-35 limits anti-tumor immunity[J/OL]. *Immunity*, 2016, 44(2): 316-329[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758699/>. DOI:10.1016/j.immuni.2016.01.013.
- [26] TU J F, DING Y H, YING X H, et al. Regulatory T cells, especially ICOS⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells, are increased in the hepatocellular carcinoma microenvironment and predict reduced survival[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35056[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5057140/>. DOI:10.1038/srep35056.
- [27] LIU D, LI G F, AVELLA D M, et al. Sunitinib represses regulatory T cells to overcome immunotolerance in a murine model of hepatocellular cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 7(1): e1372079[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5739555/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1372079.
- [28] FU Q, XU L, WANG Y W, et al. Tumor-associated macrophage-derived interleukin-23 interlinks kidney cancer glutamine addiction with immune evasion[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(5): 752-763. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.030.
- [29] WERTER I M, HUIJTS C M, LOUGHEED S M, et al. Metronomic cyclophosphamide attenuates mTOR-mediated expansion of regulatory T cells, but does not impact clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with everolimus[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5): 787-798. DOI: 10.1007/s00262-019-02313-z.
- [30] GRAY A, GRUSHCHAK S, MUDALIAR K, et al. The microenvironment in primary cutaneous melanoma with associated spontaneous tumor regression: evaluation for T-regulatory cells and the presence of an immunosuppressive microenvironment[J]. *Melanoma Res*, 2017, 27(2): 104-109. DOI:10.1097/CMR.0000000000000331.
- [31] SIMPSON T R, LI F B, MONTALVO-ORTIZ W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma[J/OL]. *J Exp Med*, 2013, 210(9): 1695-1710[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754863/>. DOI:10.1084/jem.20130579.
- [32] SHOU J F, ZHANG Z G, LAI Y C, et al. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3⁺ Tregs: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 687[2019-06-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002190/>. DOI:10.1186/s12885-016-2732-0.
- [33] LADOIRE S, ARNOULD L, MIGNOT G, et al. Presence of Foxp3 expression in tumor cells predicts better survival in HER2-overexpressing breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1): 65-72. DOI:10.1007/s10549-010-0831-1.
- [34] HUSS D J, MEHTA D S, SHARMA A, et al. In vivo maintenance of human regulatory T cells during CD25 blockade[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1): 84-92. DOI:10.4049/jimmunol.1402140.
- [35] CADER F Z, SCHACKMANN R C J, HU X H, et al. Mass cytometry of Hodgkin lymphoma reveals a CD4⁺ regulatory T-cell-rich and exhausted T-effector microenvironment[J/OL]. *Blood*, 2018, 132(8): 825-836[2019-08-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107878/>. DOI:10.1182/blood-2018-04-843714.
- [36] SIMSEK M, BASOL TEKIN S, BILICI M, et al. Immunological agents used in cancer treatment[J]. *Eurasian J Med*, 2019, 51(1): 90-94. DOI:10.5152/eurasianjmed.2018.18194.

[收稿日期] 2019-06-28

[修回日期] 2019-11-29

[本文编辑] 王映红