

· 综述 ·

免疫细胞在肿瘤骨转移骨微环境调控中的作用研究进展

唐亮 朱丽娟 吕成伟 康辉

(中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院骨科,河南 洛阳 471031)

[摘要] 肿瘤的发生发展与其所在的微环境密切相关,在肿瘤发生骨转移的过程中,骨髓微环境中大量的免疫细胞对于肿瘤细胞的定植以及转移灶的形成,发挥了重要的作用,其中较为显著的就是协助肿瘤细胞发挥免疫逃逸作用。因此如何针对肿瘤的免疫逃逸进行有效干预显得尤为重要。本文就巨噬细胞、骨髓来源的抑制细胞以及淋巴细胞在肿瘤骨转移中的作用进行综述,为肿瘤免疫治疗的基础研究和临床治疗提供参考。

[关键词] 肿瘤转移;骨肿瘤;骨和骨组织;肿瘤微环境;肿瘤逃逸;免疫系统;综述

[中图分类号] R73-37;R392.1

[文献标志码] A

Research advances in the role of immune cells in the regulation of bone microenvironment in bone metastasis of tumor TANG Liang, ZHU Lijuan, LYU Chengwei, KANG Hui (Department of Orthopedics, 989 Hospital of the Joint Logistic Support Force of The Chinese People's Liberation Army, Luoyang 471031, China)

[ABSTRACT] The development and progression of tumor is closely associated with the microenvironment in which the tumor is located. In the process of bone metastasis, the numerous immune cells in bone marrow microenvironment play an important role in the colonization of tumor cells and the formation of metastases, and in particular, they can assist tumor cells with immune escape. Therefore, it is especially important to explore effective interventions to suppress the immune escape of tumor. This article reviews the role of macrophages, myeloid-derived suppressor cells, and lymphocytes in bone metastasis, so as to provide a reference for the basic research on tumor immunotherapy and clinical treatment.

[KEY WORDS] Neoplasm metastasis; Bone neoplasms; Bone and bones; Tumor microenvironment; Tumor escape; Immune system; Review

随着肿瘤的发生发展,其转移率会逐渐增高,骨组织是肿瘤转移的常见部位。肿瘤发生骨转移的主要过程包括肿瘤细胞在原位组织中的增殖,以及通过分泌细胞因子、外泌体等物质改造骨微环境。随后,肿瘤细胞从原位组织进入循环系统,最终到达骨组织,并逐渐形成转移灶。在肿瘤发生骨转移的过程中,免疫细胞与肿瘤细胞处于一种博弈的状态,在肿瘤发生初期,固有免疫系统以及适应性免疫系统均被激活,部分肿瘤细胞被清除,抑制肿瘤的发生发展^[1-2]。然而,免疫系统对肿瘤的清除作用存在局限性,肿瘤细胞通过分泌和表达多种蛋白,直接或间接地抑制免疫系统的杀伤功能。骨微环境中存在多种免疫细胞^[3-4],主要包括巨噬细胞、骨髓来源抑制性细胞(MDSCs)、调节性 T 淋巴细胞(Treg)、调节性 B 淋巴细胞(Breg)及辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17),这些免疫细胞在肿瘤细胞改造骨微环境中以及免疫逃逸发生过程中均发挥有重要作用。本文就巨噬细胞、骨髓来源的抑制细胞以及淋巴细胞在肿瘤骨转移中的作用进行综述,为肿瘤骨转移的免疫靶向治疗提供参考。

1 巨噬细胞

1.1 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)

机体出现肿瘤后,巨噬细胞随之呈现趋化现象。大部分

实体肿瘤通过分泌细胞因子招募巨噬细胞到达肿瘤微环境,如集落刺激因子、血管内皮生长因子 A、脑信号蛋白 3A 以及趋化因子 CCL2、CXCL12 等。肿瘤微环境当中的巨噬细胞被称为 TAMs。TAMs 的出现通常会导致患者不良的预后^[5-6]。动物实验以及临床研究均发现,TAMs 具有促进肿瘤细胞转移的作用^[7-8]。TAMs 可以抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞在肿瘤微环境中的浸润^[9],其一方面是通过表达抑制性分子,如程序性死亡配体 1、细胞激活抑制因子 1 发挥抑制作用,另一方面,还可以通过趋化因子 CCL22 招募 Treg 间接发挥作用。这样 TAMs 抑制了淋巴细胞的活性,减弱其对肿瘤细胞的杀伤能力,使得循环肿瘤细胞(CTCs)的数量增多,为骨转移的发生奠定了基础。TAMs 还可作用于血管生成素受体 2,促进血管新生,一方面有助于肿瘤原位播散,另一方面为肿瘤转移灶提供了更多的养分,促进转移灶的形成^[10]。在肿瘤细胞转移发生过程中,TAMs 与肿瘤细胞之间存在一种循环效应,即肿瘤细胞分泌的集落刺激因子 1(CSF1)可以招募巨噬细胞,并且促使其分泌表皮生长因子(EGF),分泌的 EGF 又可作用于肿瘤细胞的 EGF 受体,增加侵袭小体的生成和基质的降解,促进了肿瘤发展,并产生更多的 CSF1,从而形成了一种恶性循环^[9]。巨噬细胞的极化特性也在肿瘤转移过程中发挥重要的作用,当肿瘤细胞中组氨酸糖蛋白表达量较高时,TAMs 的极性会发生变化,从促进肿瘤转移转变为抑制肿瘤转移,使血管通透性趋于正常,从而抑制了肿瘤播散和转移。因此可以设想,是否可以

[收稿日期] 2024-01-29; **[修订日期]** 2024-03-18

[基金项目] 第 989 医院卫生科技计划(9892023YNKT-02A)

[通讯作者] 康辉,Email:kanghui989@163.com

通过干预 TAMs 的极化达到抑制肿瘤转移的目的。

1.2 转移相关巨噬细胞(MAMs)

肿瘤发生转移时,可通过分泌细胞因子和外泌体等方式,诱导巨噬细胞的分化,使得巨噬细胞具有促进肿瘤转移的功能。例如,当巨噬细胞受到 IL-4、IL-13 刺激时,则具有促进肿瘤发展的能力^[10]。

巨噬细胞可分化为多种亚群,在肿瘤微环境中发挥着不同的作用,具有代表性的为 MAMs。相关研究表明,单核细胞通过 CCL2/CCR2 趋化因子信号通路,被招募到肿瘤微环境中并分化为 MAMs^[11]。如 MAMs 可利用乳腺癌细胞的血管黏附分子,通过 AKT 信号通路,协助循环肿瘤细胞发生定植,从而促进转移的发生^[12]。

2 MDSCs

2.1 MDSCs 的分类及作用机制

在肿瘤微环境当中发现的特异性表达 CD11b⁺ CD14⁻ CD33⁺ 的骨髓细胞被定义为 MDSCs,其通过抑制机体的固有免疫和适应性免疫系统,发挥促进肿瘤发生发展作用。MDSCs 又可根据其表面蛋白进一步分为 CD14^{high} CD15⁻ 单核细胞来源的 MDSCs,以及 CD14^{low} CD15⁺ 粒细胞来源的 MDSCs。在小鼠模型的研究中,表达 CD11b 和 GR1 的骨髓来源的未成熟细胞,根据其表面特异性蛋白和细胞形态,可分为单核细胞来源 CD11b⁺ LY6C^{high} LY6G^{low},以及粒细胞来源的 CD11b⁺ LY6C^{low} LY6G⁺ 两类 MDSCs 亚群,两类亚群均可以不同程度地表达诱导性一氧化氮合酶(iNOS)和精氨酸酶 1,其中 iNOS 有助于微环境中产生一氧化氮,以抑制 T 淋巴细胞 JAK3 以及 STAT5 的活性,从而发挥抑制 T 淋巴细胞功能^[13]。MDSCs 表达的 arginase 1 可以通过使左旋亮氨酸发生分解代谢,产生对于 T 淋巴细胞具有抑制作用的低 L-arginine 的微环境,当环境中 L-arginine 降低后,T 淋巴细胞 CD3 合成受到抑制,同时限制细胞周期素 D3 和细胞周期素依赖酶 4 的表达,从而抑制 T 淋巴细胞的活性^[14]。

2.2 MDSCs 调控肿瘤转移的作用机制

当血液、淋巴结、脾脏中的 MDSCs 含量升高时,预示着机体正处于肿瘤进展中,MDSCs 既可以浸润到原发肿瘤组织,也可以在转移部位存活。在对肿瘤骨转移的研究中发现,MDSCs 可协助肿瘤细胞免疫逃逸,从而减弱免疫系统对肿瘤细胞的清除作用,加速骨转移病灶的形成^[15]。对小鼠肿瘤模型的研究结果显示,伴随着肿瘤的进展,骨髓中浸润的 MDSCs 逐渐增多,当通过抑制 MMP9 通路使 MDSCs 浸润减少后,肿瘤细胞在骨组织中的生长得到了有效抑制^[16]。

临床及动物模型研究显示,MDSCs 可以产生活性氧族(ROS),可通过抑制 ROS 活性减弱 MDSCs 对于 T 淋巴细胞的抑制作用^[17]。转化生长因子-β(TGF-β)、IL-3、IL-6、IL-10 以及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子均可诱导 MDSCs 产生 ROS^[18]。

在 MDSCs 与 T 淋巴细胞的直接接触过程中,可产生过氧亚硝酸盐,使 T 淋巴细胞受体和 CD8 分子发生硝基置换,

干扰特异性抗原在 T 淋巴细胞上的结合,使致敏的记忆性 T 淋巴细胞失去对特异抗原的免疫反应,从而发挥抑制免疫功能的作用^[19]。

MDSCs 也是一种前体细胞,在不同的诱导条件下可分化为中性粒细胞、树突状细胞和巨噬细胞,可通过抑制 T 淋巴细胞的增殖和相关细胞因子的产生来发挥其免疫抑制作用^[20]。另一方面,在 IFN-γ、IL-10 的诱导下,MDSCs 还可以促进 Treg 的产生,发挥免疫抑制作用。对乳腺癌动物模型研究显示,乳腺癌细胞可以通过分泌 CXCL1 和 CXCL5 招募 MDSCs,此过程与 TGF-β 信号通路密切相关;MDSCs 和 Treg 还可被浸润到癌组织中的树突状细胞所招募,通过分泌细胞因子 RANKL 和 IL-15 协助乳腺癌细胞定植,促进乳腺癌细胞骨转移的发生^[21]。

3 淋巴细胞

3.1 Treg

胸腺来源并具有免疫抑制作用的 T 细胞亚群被称为 Treg,在生理条件下,Treg 具有维持自身抗原免疫耐受的特性,在防止发生自身免疫性疾病方面发挥重要作用,其可特异性表达 CD4、CD25 和 FOXP3,常被缩写为 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺。根据分泌细胞因子的不同可分为 Tr1 和 Tr3 两个亚型,前者主要分泌 IL-10,后者则主要分泌 TGF-β。

在机体出现肿瘤后,Treg 的免疫抑制作用会被肿瘤细胞所利用,从而促进肿瘤的转移。Treg 分泌的颗粒酶 B 具有诱导效应 T 淋巴细胞凋亡的能力,在敲除颗粒酶 B 基因的动物模型中可观察到,分离的 Treg 抑制效应性淋巴细胞的能力减弱^[22]。在生理条件下 Treg 中 CD4⁺ T 淋巴细胞的比例约为 4%,在机体出现肿瘤后,其比例可上调至 20%~30%。在易发生骨转移的乳腺癌与前列腺癌中,肿瘤微环境中的 Treg 与效应性 T 淋巴细胞的比例和预后密切相关,高水平的 Treg 提示存在不良预后^[23]。在乳腺原位肿瘤中存在的 Treg 可分泌 RANKL,其可作用于骨微环境中其他细胞的 RANKL 受体,促进乳腺癌细胞骨转移的发生^[24]。

肿瘤细胞分泌的趋化因子 CCL22 可以通过 CCR4 招募 Treg,使得 Treg 向肿瘤组织及转移部位迁移,并在微环境中大量聚集发挥免疫抑制作用,并且肿瘤细胞分泌的 TGF-β 亦会促进 Treg 的分化以及增殖。乳腺癌细胞分泌的前列腺素 E2 可通过招募 Treg,促进 CD8⁺ T 淋巴细胞的凋亡,协助肿瘤发生免疫逃逸,促进乳腺癌骨转移的发生。在乳腺癌发生转移的过程中,肿瘤来源的半乳糖凝集素可通过上调 T 淋巴细胞调节因子(LAT)增加 Treg 活性,发挥免疫抑制作用,从而促进了转移的发生^[25]。

3.2 Th17

辅助性 T 淋巴细胞响应于 MDSCs 分泌的 IL-6、IL-23 和 TGF-β 等细胞因子,而被招募至肿瘤微环境中,肿瘤组织以及微环境中的 Th17 分泌的 IL-17,可进一步增强 MDSCs 的浸润能力,从而形成一个级联放大的循环效应。在肿瘤部位被 Th17 招募的 MDSCs,作用于肿瘤相关的成纤维细胞

(CAFs),而 CAFs 分泌的粒细胞集落刺激因子,使得更多具有免疫抑制功能的骨髓细胞聚集。可见,在肿瘤部位聚集的 Th17,通过招募 MDSCs 间接使肿瘤细胞发生免疫逃逸,而促进肿瘤骨转移的发生^[26]。在一系列的免疫反应过程中, Th17 在 TGF- β 的刺激下,还可分化为 Treg,此过程与芳香烃受体(AhR)密切相关^[27]。

3.3 Breg

Breg 是一类特异性表达 CD25 和 B220 的一个 B 淋巴细胞亚群,根据 Breg 所分泌细胞因子的不同,可进一步分为 Br1、Br3 两个亚型,与 Treg 相应亚型一致,这两个亚型分别分泌 IL-10 和 TGF- β 。Breg 可通过分泌抑制炎症反应的细胞因子 IL-10,而发挥免疫抑制的作用,协助肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击,进而促进肿瘤转移的发生。肿瘤细胞诱导的 Breg 还可直接抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞和 CD8⁺ T 淋巴细胞的增殖,发挥免疫抑制作用;也可通过分泌 TGF- β ,使得 CD4⁺ T 淋巴细胞向 FOXP3⁺ Treg 转变,诱导产生大量 Treg,从而间接发挥免疫抑制作用。此外 Breg 发挥免疫抑制作用机制还包括,其通过表达的人凋亡相关因子配体(FasL)、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体以及程序性死亡受体 1 的配体促使效应细胞发生凋亡^[28]。

4 结语

在肿瘤微环境中还存在其他的免疫细胞,如自然杀伤细胞(NK),NK 也可对肿瘤细胞起到杀伤作用,然而在肿瘤发展过程中,当酪氨酸激酶受体被抑制时,限制了 NK 细胞的杀伤作用,为肿瘤细胞发生转移提供了有利条件^[29]。有研究表明,在前列腺癌、胃癌以及食管鳞状细胞癌中,均发现 NK 细胞受到了抑制^[30]。NK 细胞与 TAMs 功能类似,肿瘤细胞相关中性粒细胞(TANs)也可降低 CD8⁺ T 淋巴细胞活性,促进原发肿瘤的增殖^[31]。

由此可见,免疫系统在清除肿瘤细胞的道路上并不是一帆风顺的,其杀伤作用会在一定程度上被肿瘤细胞所抑制。肿瘤细胞对转移部位的微环境进行了改造,使得免疫细胞的免疫应答能力下降,从而产生了免疫逃逸现象。因此,肿瘤的转移之所以难以治愈,与其利用多种免疫细胞所发挥的免疫逃逸作用密不可分。因此,关注肿瘤相关的免疫细胞,了解其作用机制,并针对肿瘤免疫逃逸关键蛋白进行药物研发,对肿瘤的治疗具有重要的意义。

作者声明:唐亮、康辉参与了研究设计;唐亮、朱丽娟、吕成伟参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] HE N N, JIANG J T. Contribution of immune cells to bone metastasis pathogenesis [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1019864.
[2] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting[J]. Im-

munity, 2004,21(2):137-148.
[3] LIU C, WANG M, XU C L, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy for bone metastases: Specific microenvironment and current situation [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 8970173.
[4] XIANG L S, GILKES D M. The contribution of the immune system in bone metastasis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(4):999.
[5] SAWA-WEJKSZA K, KANDEFER-SZERSZEN M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy[J]. Arch Immunol Ther Exp, 2018,66(2):97-111.
[6] XU Y J, ZENG H, JIN K F, et al. Immunosuppressive tumor-associated macrophages expressing interleukin-10 conferred poor prognosis and therapeutic vulnerability in patients with muscle-invasive bladder cancer[J]. J Immunother Cancer, 2022,10(3):e003416.
[7] FENG Y W, YE Z Q, SONG F R, et al. The role of TAMs in tumor microenvironment and new research progress[J]. Stem Cells Int, 2022,2022:5775696.
[8] BATOON L, MCCAULEY L K. Cross talk between macrophages and cancer cells in the bone metastatic environment[J]. Front Endocrinol, 2021,12:763846.
[9] FUJIWARA T, YAKOUB M A, CHANDLER A, et al. CSF1/CSF1R signaling inhibitor pexidartinib (PLX3397) reprograms tumor-associated macrophages and stimulates T-cell infiltration in the sarcoma microenvironment[J]. Mol Cancer Ther, 2021,20(8):1388-1399.
[10] MENDOZA-REINOSO V, MCCAULEY L K, FOURNIER P G J. Contribution of macrophages and T cells in skeletal metastasis[J]. Cancers, 2020,12(4):1014.
[11] QIAN B Z, LI J F, ZHANG H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis[J]. Nature, 2011,475(7355):222-225.
[12] ARDURA J A, RACKOV G, IZQUIERDO E, et al. Targeting macrophages: Friends or foes in disease? [J]. Front Pharmacol, 2019,10:1255.
[13] BINGISSER R M, TILBROOK P A, HOLT P G, et al. Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway[J]. J Immunol, 1998,160(12):5729-5734.
[14] MUKHERJEE D, BERCEZ L S, TOROK M A, et al. Regulation of cellular immunity by activating transcription factor 4 [J]. Immunol Lett, 2020,228:24-34.
[15] DYSTHE M, PARIHAR R. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1224:117-140.
[16] WU T, ZHANG X, LIU X X, et al. Single-cell sequencing reveals the immune microenvironment landscape related to anti-PD-1 resistance in metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability[J]. BMC Med, 2023,21(1):161.

维,把维持患者的生命体征稳定放在第一位,为后续治疗提供了基础条件。持续的呼吸机正压通气除减轻肺水肿、肺不张外,还对多发肋骨骨折导致的连枷胸起到内固定作用。当患者出现 AKI 时及时给予 CBPT 治疗,既保证了脏器功能的恢复,又有利于容量管理。呼吸道管理上,早期气管切开可以降低患者肺部感染发生率和避免呼吸道的突然堵塞,定期的支气管镜吸痰可预防呼吸机相关性肺炎的发生。患者多发伤导致了 MODS,虽然 ISS 评分稍高,但经上述措施积极治疗后恢复较好。

综上所述,严重多发伤患者病情复杂、器官损伤较多且并发症多,呼吸、循环的稳定才是提高存活率的前提。当出现常规治疗难以纠正的顽固性低氧血症,或无法维持有效循环时,及时应用 ECMO 能获得较好的疗效。

[关键词] 体外膜氧合作用;呼吸窘迫综合征;连续性肾替代疗法;血液凝固障碍;创伤和损伤;病例报告

[中图分类号] R459.7;R654.1 **[文献标志码]** B

作者声明:所有作者均参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] FAN E, DEL SORBO L, GOLIGHER E C, et al. An official American thoracic society/European society of intensive care

medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,195(9):1253-1263.

[2] ARDS DEFINITION TASK FORCE, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012,307(23):2526-2533.

[3] 中国心胸血管麻醉学会,中华医学会麻醉学分会,中国医师协会麻醉学医师分会,等.不同情况下成人体外膜肺氧合临床应用专家共识(2020版)[J]. *中国循环杂志*, 2020,35(11):1052-1063.

[4] 寇玉辉,殷晓峰,王天兵,等.严重创伤救治规范的研究与推广[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2015,47(2):207-210.

[5] 李阳,张连阳.简明损伤定级/损伤严重度评分的研究进展与误用解析[J]. *中华创伤杂志*, 2021,37(1):11-14.

[6] WANG C T, ZHANG L, QIN T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in trauma patients: A systematic review[J]. *World J Emerg Surg*, 2020,15(1):51.

[7] SPAHN D R, BOUILLON B, CERNY V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fifth edition[J]. *Crit Care*, 2019,23(1):98. (本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 184 页)

[17] JI C W, SI J X, XU Y, et al. Mitochondria-targeted and ultrasound-responsive nanoparticles for oxygen and nitric oxide codelivery to reverse immunosuppression and enhance sonodynamic therapy for immune activation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(17):8587-8604.

[18] DONG S T, GUO X N, HAN F, et al. Emerging role of natural products in cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022,12(3):1163-1185.

[19] ZHAO H Y, TENG D, YANG L F, et al. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8⁺ T cells and promotes tumour growth[J]. *Nat Metab*, 2022,4(12):1660-1673.

[20] LONG H X, JIA Q Z, WANG L Y, et al. Tumor-induced erythroid precursor-differentiated myeloid cells mediate immunosuppression and curtail anti-PD-1/PD-L1 treatment efficacy [J]. *Cancer Cell*, 2022,40(6):674-693.e7.

[21] IGLESIAS-ESCUADERO M, ARIAS-GONZÁLEZ N, MARTÍNEZ-CÁCERES E. Regulatory cells and the effect of cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2023,22(1):26.

[22] SUN X H, ZHENG X X, ZHANG X, et al. Exosomal microRNA-23b-3p from bone marrow mesenchymal stem cells maintains T helper/Treg balance by downregulating the PI₃k/Akt/NF-κB signaling pathway in intracranial aneurysm[J]. *Brain Res Bull*, 2020,165:305-315.

[23] TAKAYAMA K, INOUE T, NARITA S, et al. Inhibition of the RANK/RANKL signaling with osteoprotegerin prevents castration-induced acceleration of bone metastasis in castration-insensitive prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 103-110.

[24] VAN DAM P A, VERHOEVEN Y, TRINH X B. The non-bone-related role of RANK/RANKL signaling in cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020,1277:53-62.

[25] SEIF F, TORKI Z, ZALPOOR H, et al. Breast cancer tumor microenvironment affects Treg/IL-17-producing Treg/Th17 cell axis: Molecular and therapeutic perspectives[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2023,28:132-157.

[26] SHIBABAW T, TEFERI B, AYELIGN B. The role of Th-17 cells and IL-17 in the metastatic spread of breast cancer: As a means of prognosis and therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1094823.

[27] GAGLIANI N, AMEZCUA VESELY M C, ISEPPON A, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation[J]. *Nature*, 2015,523(7559):221-225.

[28] MICHAUD D, STEWARD C R, MIRLEKAR B, et al. Regulatory B cells in cancer[J]. *Immunol Rev*, 2021,299(1):74-92.

[29] SIVORI S, PENDE D, QUATRINI L, et al. NK cells and IL-Cs in tumor immunotherapy[J]. *Mol Aspects Med*, 2021,80: 100870.

[30] SHIMASAKI N, JAIN A, CAMPANA D. NK cells for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020,19(3):200-218.

[31] FENG M, WANG F, LIU X Y, et al. Neutrophils as key regulators of tumor immunity that restrict immune checkpoint blockade in liver cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2023,20(6): 421-437.

(本文编辑 耿波 厉建强)