

· 综 述 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.032

卵巢癌免疫逃逸机制的研究进展*

陈俊臣,彭燕蓁 综述,成九梅[△] 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心/北京妇幼保健院 100006)

[摘要] 卵巢癌在女性生殖系统恶性肿瘤中死亡率居首位,传统的手术和化疗对其生存率提高有限,免疫治疗是目前充满潜力的肿瘤治疗方式,卵巢癌有效免疫治疗的前提是对其免疫逃逸机制全面深刻的理解。卵巢癌的免疫逃逸机制包括卵巢癌相关抗原无法被识别、抗原递呈细胞的抑制、肿瘤杀伤性免疫细胞的抑制、免疫抑制细胞的激活等。

[关键词] 卵巢癌;免疫逃逸;免疫抑制;机制;免疫治疗

[中图法分类号] R737.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1769-05

Research advances in mechanism of immune escape in ovarian cancer*

CHEN Junchen, PENG Yanchen, CHENG Jiumei[△]

(Gynecological Minimally Invasive Center, Affiliated Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/ Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100006, China)

[Abstract] Ovarian cancer has the highest mortality rate among all malignant tumors of the female reproductive system. The traditional surgery and chemotherapy have the limited effect for increasing its survival rate. Immunotherapy is full of potential for tumor treatment at present. The premise of effective immunotherapy for ovarian cancer is a comprehensive and profound understanding of its immune escape mechanism. The mechanisms of immune escape of ovarian cancer include failure to recognize ovarian cancer-associated antigens, suppression of antigen-presenting cells, suppression of tumor killer immune cells, activation of immunosuppressive cells, etc.

[Key words] ovarian cancer; immune escape; immunosuppression; mechanism; immunotherapy

卵巢癌病死率在妇科恶性肿瘤中居首位^[1]。由于卵巢癌解剖特征,卵巢癌在发现时通常已处于晚期^[2],病死率很高。2020 年,全球共 313 959 人诊断为卵巢癌,207 252 人死于卵巢癌^[3-4]。手术和化疗是其主要治疗方法,尽管近年来对这些治疗的研究取得了一些进展,卵巢癌的存活率仅略有提高。其 5 年生存率在中国仅为 38.9%^[5]。目前急需更加有效的治疗方式来提高卵巢癌患者的生存率。肿瘤免疫治疗逐渐显示出令人惊喜的疗效,CAR-T 技术使急性淋巴细胞白血病患者 EMILY 无癌生存 9 年。免疫检查点封锁等肿瘤免疫治疗也提高了晚期黑色素瘤、非小细胞肺癌、尿路上皮癌、肾细胞癌等患者的总体生存率^[6-8]。为使卵巢癌患者最大程度受益于肿瘤免疫治疗,就要充分深入了解卵巢癌的免疫逃逸机制。

免疫系统与宿主体内的肿瘤细胞紧密联系并相互作用,自相矛盾地抑制和促进了肿瘤的发展和进程。此过程称为癌症免疫编辑,该过程分为 3 个阶段:消除、平衡和逃逸。免疫监视发生在第一阶段,即癌细胞被肿瘤细胞识别并清除;而肿瘤的选择发生在

第二阶段,即一部分癌细胞持续存在,但免疫应答足以预防其增殖,但最终选择性清除压力,导致可逃避免疫应答的癌细胞占优势。这最终导致免疫逃逸,肿瘤细胞生长不再受限制,病情进展^[9-10]。免疫逃逸的机制包括免疫抵抗性肿瘤细胞的选择与树突状细胞和 T 细胞等抗肿瘤相关的免疫细胞异常,T 细胞运输中的障碍以及免疫抑制性肿瘤微环境的形成。尽管基于免疫检查点的癌症免疫疗法已在多种癌症类型中取得了显著成功,但只有一小部分患者获得了临床益处。因此,了解卵巢癌免疫逃逸的机制不仅对于提高当前疗法的效率至关重要,而且对于开发卵巢癌免疫疗法中的新治疗策略也很重要。本文主要介绍卵巢癌相关抗原识别、抗原递呈细胞的抑制、肿瘤杀伤性免疫细胞的抑制、免疫抑制细胞的激活等重要卵巢癌免疫逃逸机制。

1 卵巢癌相关抗原的识别

肿瘤抗原的缺陷会损害树突状细胞对抗原的摄取和递呈,从而使肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。肿瘤相关抗原疫苗在肿瘤免疫治疗中显示出巨大的潜

* 基金项目:首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(FCYY202105)。 作者简介:陈俊臣(1990—),住院医师,博士,主要从事卵巢癌方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:cjm1429@ccmu.edu.cn。

力。早在 2017 年, CATHERINE 团队对 6 例黑色素瘤患者肿瘤进行了 DNA 测序, 并预测了最有可能表达新抗原的突变^[11]。并对每例患者注射了大约 20 个不同新抗原疫苗, 均引起了强烈的 T 细胞免疫反应, 所有患者在 32 个月后体内均无肿瘤存在。在包括卵巢癌在内的多种癌症中, NY-ESO-1 被认为是免疫治疗更有希望和更有效的靶标^[12]。但另有研究^[13]显示, 42 种上皮性卵巢癌样本中 MHC-1 或 MHC-2 分子均未发现 NY-ESO-1 肽抗原。在卵巢癌的临床试验中, 许多实体瘤靶标均依赖于已发现的肿瘤相关抗原, 例如 HER2, WT1, NY-ESO-1 和 p53, 但它们并不经常存在于 MHC 分子上。因此, 针对这些抗原诱导免疫反应可能会误导免疫细胞, 从而无法攻击肿瘤细胞。SCHUSTER 等^[13]通过对上皮性卵巢肿瘤与良性组织 MHC 呈递抗原进行比较分析发现了许多免疫原性靶标, 包括 MUC16、间皮素、LGALS1、IDO1 和 KLK10。这些免疫原性靶标可能是抗原特异性免疫治疗方法的有效靶标。具有免疫原性的卵巢癌肿瘤相关抗原具有成为肿瘤相关抗原疫苗的潜力, 进一步深入研究卵巢癌肿瘤相关抗原激发机体免疫应答的能力和效果有望为开发卵巢癌免疫治疗疫苗提供新思路。

2 抗原递呈细胞抑制

抗原递呈细胞在先天性和适应性免疫反应中都发挥着重要作用。抗原递呈细胞包括巨噬细胞、树突状细胞和 B 淋巴细胞。其中树突状细胞是最重要的抗原递呈细胞。当树突状细胞摄取抗原时, 它们会转移到次级淋巴器官并将抗原呈递给辅助 T 细胞或效应 T 细胞, 以触发特定的细胞毒性 T 淋巴细胞反应^[14]。为了激活 CD8⁺ 或 CD4⁺ T 细胞, 需要几个信号, 它们包括: 与 MHC-1 或 MHC-2 分子结合的抗原肽分别呈递给 CD8⁺ T 细胞或 CD4⁺ T 细胞, 通过各种正负信号之间的平衡传递适当的协同刺激信号以及由树突状细胞产生的 T 细胞刺激性细胞因子^[14]。已有文献证明 IL-6, IL-35^[15] 和肿瘤外泌体^[16] 等抑制树突状细胞成熟并促进肿瘤逃避免疫监视。IL-35 通过降低 HLA-DR, CD83 和共刺激分子的表达(包括 CD40, CD80 和 CD86)来抑制单核细胞衍生树突状细胞的功能成熟。此外, 用 IL-35 处理的树突状细胞抑制了原始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞的转化, 并减弱了 CD8⁺ T 细胞的反应^[15]。同时, IL-6 还通过 IL-6/STAT3 信号通路下调 MHC 2 类分子和 CD86 来抑制树突状细胞成熟^[17]。生长分化因子 15(GDF-15)可能通过与树突状细胞中的 CD44 相互作用来抑制其功能, 减弱抗原呈递能力或使共刺激分子表达降低, 从而促进卵巢癌的免疫逃逸^[18]。严重的树突状细胞功能异常发生在晚期卵巢癌中, 癌细胞大量浸润树突状细胞, 分泌 PGE2 和 TGF- β , 并通过诱导 PD-L1 和精氨酸酶活性将具有免疫功能的常规树突状细胞转变为免疫抑制细胞^[18]。阻断抑制树突状细胞的相关信号通路可能有助于逆转卵巢癌的免疫逃逸。一项

研究将 5 例复发性卵巢癌患者的树突状细胞负载次氯酸氧化的完整肿瘤裂解物(以诱导原发性坏死并增强裂解肿瘤细胞的免疫原性), 并经区域内淋巴结给药。其中 2 例患者达到 2 年甚至更长的无进展生存期^[19]。包括树突状细胞疫苗在内的癌症疫苗因疗效欠佳而不被看好, 因此人们认为将它们与免疫检查点抑制剂等免疫调节剂联合使用可能会改善患者的预后。逆转抗原呈递抑制的免疫治疗效果逐渐显现, 激发并恢复抗原递呈细胞的正常功能是逆转卵巢癌免疫逃逸的关键环节, 基于逆转抗原呈递抑制的免疫治疗使卵巢癌免疫治疗体系更加充分完整, 为达到最终全面有效的卵巢癌免疫治疗做好了铺垫。

3 非特异性免疫途径的抑制

自然杀伤(NK)细胞在卵巢癌患者腹腔积液中含量相对较高, 但随着 CD16 的下调和抗体依赖性细胞介导的天然细胞毒性的降低而显示出功能受损^[20]。NK 细胞表型和功能的改变是由于卵巢肿瘤的生长、相关腹腔积液以及由髓样来源的抑制细胞(MDSC)和调节性 T 细胞(Treg)产生的多种免疫抑制细胞因子的结果^[21]。这些改变包括激活受体 2B4、CD16、NKp30 和 DNAM1 的下调, 以及抑制关卡受体 PD-1 的上调^[22-23]。肿瘤细胞释放可溶形式的活化 NK 细胞受体配体可能会限制活化 NK 受体的表达, 从而影响 NK 细胞杀死表达那些受体配体的肿瘤细胞的能力。卵巢癌细胞释放可溶形式的 B7-H6, 这是 NK 细胞上 NKp30 的主要配体, 导致肿瘤微环境中 NK 细胞上 NKp30 表达的丧失^[20]。这些 NK 细胞产生 IFN- γ 和溶细胞功能下降, 随后 NK 细胞介导的 B7-H6⁺ 卵巢癌细胞清除作用减弱^[20]。同样, TGF- β 的过表达可以抑制 CD16 触发的 NK 细胞 IFN- γ 的表达, 并与 IL-10 一起降低了包括 NK 细胞在内的各种效应细胞的炎性细胞因子的产生和细胞毒性^[24]。NK 细胞功能在卵巢癌的进展过程中明显受到抑制, 而打破这一抑制状态有望提高 NK 细胞发挥杀伤卵巢癌细胞的能力, 未来通过研发相关配体的中和剂或 NK 细胞的激活剂有望通过恢复 NK 细胞的功能提高卵巢癌免疫治疗的效力。

4 杀伤性 T 细胞功能受到抑制

为了渗入肿瘤微环境, 效应 T 细胞必须进入肿瘤血管, 然后与内皮上的黏附分子相互作用, 最后穿过血管壁。但是, 促血管生成因子, 特别是 VEGF 的水平升高, 促进异常血管形成, 从而促成了肿瘤免疫逃逸。此外, 内皮素 B 受体的过表达会阻止 T 细胞归巢到肿瘤部位, 从而导致肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的缺失。T 细胞突破上述障碍后, 将面临多种免疫抑制因素阻止 T 细胞有效攻击癌细胞。这些因素包括肿瘤细胞产生的免疫抑制酶和抑制性免疫检查点分子, 以及肿瘤微环境中与免疫抑制有关的肿瘤相关免疫细胞。吡哆胺 2, 3-二加氧酶 1(IDO1)通常在肿瘤中表达, 它是限速酶, 可将 L-色氨酸(Trp)转化为犬尿氨酸^[25]。IDO1 在肿瘤中的过度表达导致 L-色氨酸的

耗竭及犬尿氨酸和下游分解代谢产物的产生,从而通过多种机制抑制抗肿瘤免疫,包括促进 T 细胞的细胞周期停滞和功能障碍、Tregs 的分化以及 MDSCs 的增殖和激活^[26-27]。

效应 T 细胞进入肿瘤部位后,表面上表达 MHC-1 分子的肿瘤细胞可以被特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别。然而,多种证据表明,肿瘤细胞中抗原递呈途径的缺陷导致癌细胞表面上的 MHC-1 分子的丢失或下调,从而导致 T 细胞免疫识别受损。T 细胞活化过程涉及两个不同的信号:T 细胞受体(TCR)与 MHC 肽复合物的结合,共刺激分子 CD28 和 B7(CD80 和 CD86)之间的相互作用。然而,在 TCR 结合后,CTLA-4 在活化的 T 细胞表面上调,与 CD28 相比,CTLA-4 以更高的亲和力结合 B7 并介导 T 细胞中的抑制信号,从而阻碍了 T 细胞的增殖和活化^[28]。CTLA-4 通过多种机制发挥免疫抑制活性:反向信号传导,从而诱导 IDO 的产生,进而抑制 T 细胞增殖;CTLA-4 介导的 ZAP70 表达的抑制或 Cbl 的上调,均抑制 T 细胞活化;在 PD-1 阻断治疗不敏感的卵巢癌中,肿瘤表达的 B7-H3 可抑制杀伤性 T 细胞的功能^[29]。T 细胞的杀伤作用在整个免疫系统中处于主导地位,也是肿瘤免疫治疗的重中之重,CAR-T 治疗在多种肿瘤免疫治疗中取得了显著效果,未来通过进一步开展卵巢癌 CAR-T 治疗的临床试验,深入研究阻断这些抑制杀伤性 T 细胞的信号通路,有望逆转卵巢癌免疫逃逸最终清除卵巢癌细胞。

5 免疫抑制性细胞

5.1 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(Treg)介导的免疫抑制活性有几种机制,包括 Treg 细胞消耗 IL-2,从而限制了 CD8⁺ T 细胞的活性^[28]。IL-10, TGF- β 和腺苷等抑制性分子的分泌^[30];免疫检查点分子的表达,例如 CTLA-4, PD-1, TIM-3 和 LAG-3^[28];并产生颗粒酶和/或穿孔素以杀死效应 T 细胞^[28]。与 SKOV3 共培养诱导的 CD8⁺ Treg 细胞具有较低的糖酵解基因表达,表明代谢过程可能是诱导 CD8⁺ Treg 的机制^[31]。与患有卵巢恶性肿瘤和健康对照的患者相比,卵巢癌患者的 CD8⁺ Treg 细胞亚群增加,CD25、CTLA-4 的表达增加而 Foxp3 和 CD28 表达下降。与 SKOV3/A2780 共培养体外诱导的 CD8⁺ Treg 细胞显示 CTLA-4 和 Foxp3 表达增加,而 CD28 表达减少。此外,体外诱导的 CD8⁺ Treg 细胞通过 TGF- β 1 和 IFN- γ 介导抑制幼稚的 CD4⁺ T 细胞增殖^[32]。另外,免疫抑制性调节性 B 细胞(Bregs)也可产生 IL-10 并表达高水平 CD80 和 CD86 促进维持耐受性和免疫抑制,促进 CD4⁺ T 细胞转化为抑制性 Treg 并抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖^[33]。未来通过找出卵巢癌细胞调节 T 细胞转化的关键基因,并开发出相应的抑制剂或阻断剂,有望逆转调节性 T 细胞促卵巢癌免疫逃逸这一过程,实现全面有效的卵巢癌免疫治疗。

5.2 肿瘤相关巨噬细胞

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是关键免疫抑制细胞,它们有助于抑制肿瘤微环境中有效的肿瘤免疫力。TAM 表达 PD-1 配体,包括 PD-L1 和 PD-L2,从而抑制 T 细胞功能^[34]。而且,TAM 分泌免疫抑制性细胞因子,例如 IL-10 和 TGF- β ,它们抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞并促进 Treg 扩增。另外,TAMs 产生趋化因子,例如 CXCL8,它诱导巨噬细胞上 PD-L1 的表达,还产生精氨酸酶和 IDO,从而导致 T 细胞的代谢饥饿^[35]。卵巢癌的 TAM 还表达免疫抑制趋化因子 CCL18 和 CCL22,他们被发现大量存在于卵巢癌患者的腹腔积液中^[36]。最近评估卵巢癌患者中 M1 和 M2 极化的标志物的研究表明,M1/M2 比率增加与患者生存率提高相关^[37]。表达 CTHRC1 的卵巢癌细胞的培养条件促进了巨噬细胞的 M2 极化,相反,CTHRC1 敲低消除了 STAT6 介导的巨噬细胞 M2 极化^[38]。未来通过深入研究寻找可诱导巨噬细胞的 M1 表型的激活剂,在卵巢 TAMs 中诱导 M1 表型(例如通过 IFN- γ 治疗)有望逆转肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制作用,提高卵巢癌免疫治疗的效力。

5.3 骨髓来源的抑制细胞

骨髓来源的抑制细胞(MDSC)是具有有效免疫抑制活性的未成熟骨髓细胞的集合。MDSCs 分泌免疫抑制性细胞因子,例如 IL-10 和 TGF- β ,从而削弱 T 细胞的抗肿瘤作用并募集 Treg^[39]。此外,MDSCs 过表达 IDO 和精氨酸酶-1,它们分别降解 L-色氨酸和 L-精氨酸,导致 T 细胞无反应。类似地,MDSC 也会过表达可诱导的一氧化氮合酶,从而将 L-精氨酸转化为一氧化氮(NO),从而诱导 T 细胞无反应性。此外,已证明由 MDSC 产生的高水平活性氧(ROS)可以促进 T 细胞凋亡^[40]。另外,PD-L1 在 MDSCs 上的表达与肿瘤微环境中的免疫抑制密切相关^[41]。在卵巢癌中,PGE2 在由 CXCL12-CXCR4 途径触发的 MDSC 积累中发挥重要作用^[42]。引入 PGE2 合成抑制剂(例如塞来昔布)可能是防止 CXCL 介导的 MDSC 积累的有效策略,并且可以增强免疫反应的有效性。未来通过找出有效分子针对性抑制 MDSC,有望逆转其促卵巢癌免疫逃逸作用,辅助清除卵巢癌细胞,提高卵巢癌患者的生存时间。

总之,卵巢癌免疫逃逸涉及卵巢癌相关抗原无法被识别、抗原递呈细胞的抑制、肿瘤杀伤性免疫细胞的抑制、免疫抑制细胞的激活等方面,肿瘤免疫治疗在其他肿瘤取得的惊人效果展现出其巨大的治疗潜力,深入了解并针对性逆转卵巢癌免疫逃逸从而提高卵巢癌患者的生存时间是卵巢癌免疫治疗的目标。

参考文献

- [1] LHEUREUX S, GOURLEY C, VERGOTE I, et al. Epithelial ovarian cancer [J]. Lancet, 2019, 393(10177): 1240-1253.
- [2] DAFNI U, MARTÍN-LLUESMA S, BALINT

- K, et al. Efficacy of cancer vaccines in selected gynaecological breast and ovarian cancers: a 20-year systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 142: 63-82.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA*, 2021, 71(3): 209-249.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA*, 2021, 71(1): 7-33.
- [5] ZENG H, ZHENG R, GUO Y, et al. Cancer survival in China, 2003 — 2005: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8): 1921-1930.
- [6] ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J, POWLES T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1909-1920.
- [7] MOTZER R J, TANNIR N M, MCDERMOTT D F, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(14): 1277-1290.
- [8] ANTONIA S J, VILLEGAS A, DANIEL D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(20): 1919-1929.
- [9] O'DONNELL J S, TENG M W L, SMYTH M J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(3): 151-167.
- [10] KUNIMASA K, GOTO T. Immunosurveillance and immunoediting of lung cancer: current perspectives and challenges [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 597.
- [11] KAISER J. Personalized tumor vaccines keep cancer in check [J]. *Science*, 2017, 356(6334): 122.
- [12] GORDEEVA O. Cancer-testis antigens: unique cancer stem cell biomarkers and targets for cancer therapy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 53: 75-89.
- [13] SCHUSTER H, PEPPER J K, BÖSMÜLLER H C, et al. The immunopeptidomic landscape of ovarian carcinomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(46): E9942-9951.
- [14] WANG Y, XIANG Y, XIN V W, et al. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy [J]. *J Hematol*, 2020, 13(1): 107.
- [15] CHEN X, HAO S, ZHAO Z, et al. Interleukin 35: Inhibitory regulator in monocyte-derived dendritic cell maturation and activation [J]. *Cytokine*, 2018, 108: 43-52.
- [16] NING Y, SHEN K, WU Q, et al. Tumor exosomes block dendritic cells maturation to decrease the T cell immune response [J]. *Immunol Letters*, 2018, 199: 36-43.
- [17] OHNO Y, KITAMURA H, TAKAHASHI N, et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4⁺ T cells [J]. *Cancer Immunol*, 2016, 65(2): 193-204.
- [18] CHAE C S, TERAN-CABANILLAS E, CUBILLOS RUIZ J R. Dendritic cell rehab: new strategies to unleash therapeutic immunity in ovarian cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(8): 969-977.
- [19] MARTIN LLUESMA S, WOLFER A, HARRI A, et al. Cancer vaccines in ovarian cancer: how can we improve? [J]. *Biomedicines*, 2016, 4(2): 10.
- [20] GREPPI M, TABELLINI G, PATRIZI O, et al. Strengthening the antitumor NK cell function for the treatment of ovarian cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 890.
- [21] STOJANOVIC A, CERWENKA A. Natural killer cells and solid tumors [J]. *J Innat Immun*, 2011, 3(4): 355-364.
- [22] PESCE S, TABELLINI G, CANTONI C, et al. B7-H6-mediated downregulation of NKp30 in NK cells contributes to ovarian carcinoma immune escape [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(4): e1001224.
- [23] PESCE S, GREPPI M, TABELLINI G, et al. Identification of a subset of human natural killer cells expressing high levels of programmed death 1: A phenotypic and functional characterization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 335-346.
- [24] YIGIT R, MASSUGER L F, FIGDOR C G, et al. Ovarian cancer creates a suppressive microenvironment to escape immune elimination [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2): 366-372.
- [25] PLATTEN M, NOLLEN E A A, RÖHRIG U F, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond [J]. *Nat Rev Drug Dis*, 2019, 18(5): 379-401.
- [26] PRENDERGAST G C, MONDAL A, DEY S, et

- al. Inflammatory reprogramming with id1 inhibitors: turning immunologically unresponsive 'cold' tumors 'hot' [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4 (1): 38-58.
- [27] CHEONG J E, SUN L. Targeting the IDO1/TDO₂-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy-challenges and opportunities [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2018, 39(3): 307-325.
- [28] TANG S, NING Q, YANG L, et al. Mechanisms of immune escape in the cancer immune cycle [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106700.
- [29] CAI D, LI J, LIU D, et al. Tumor-expressed B7-H3 mediates the inhibition of antitumor T-cell functions in ovarian cancer insensitive to PD-1 blockade therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(3): 227-236.
- [30] SALEH R, ELKORD E. Treg-mediated acquired resistance to immune checkpoint inhibitors [J]. *Cancer Letters*, 2019, 457: 168-179.
- [31] WU M, LOU J, ZHANG S, et al. Gene expression profiling of CD8⁺ T cells induced by ovarian cancer cells suggests a possible mechanism for CD8⁺ Treg cell production [J]. *Cell Pro*, 2016, 49(6): 669-677.
- [32] ZHANG S, KE X, ZENG S, et al. Analysis of CD8⁺ Treg cells in patients with ovarian cancer: a possible mechanism for immune impairment [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5): 580-591.
- [33] TOKUNAGA R, NASEEM M, LO J H, et al. B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 73: 10-19.
- [34] VARI F, ARPON D, KEANE C, et al. Immune evasion via PD-1/PD-L1 on NK cells and monocyte/macrophages is more prominent in Hodgkin lymphoma than DLBCL [J]. *Blood*, 2018, 131(16): 1809-8019.
- [35] LIN C, HE H, LIU H, et al. Tumour-associated macrophages-derived CXCL8 determines immune evasion through autonomous PD-L1 expression in gastric cancer [J]. *Gut*, 2019, 68 (10): 1764-1773.
- [36] WERTEL I, SURÓWKA J, POLAK G, et al. Macrophage-derived chemokine CCL22 and regulatory T cells in ovarian cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(6): 4811-4817.
- [37] ZHANG M, HE Y, SUN X, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 19.
- [38] BAI Y, YIN K, SU T, et al. CTHRC1 in ovarian cancer promotes m2-like polarization of tumor-associated macrophages via regulation of the stat6 signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5743-5753.
- [39] LIU Y, WEI G, CHENG W A, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(8): 1181-1195.
- [40] FLEMING V, HU X, WEBER R, et al. Targeting Myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 398.
- [41] PRIMA V, KALIBEROVA L N, KALIBEROV S, et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (5): 1117-1122.
- [42] OBERMAJER N, MUTHUSWAMY R, ODU NSI K, et al. PGE(2)-induced CXCL12 production and CXCR4 expression controls the accumulation of human MDSCs in ovarian cancer environment [J]. *Cancer Res*, 2011, 71 (24): 7463-7470.

(收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-03-05)

(上接第 1768 页)

- [10] 谢玉燕, 张莉, 李凌佳, 等. Semaphorin 5A 在皮肤黑素瘤组织中的表达及与其恶性程度的相关性 [J]. *山东医药*, 2017, 57(13): 71-73.
- [11] AHMET M A, NIRMISH S, VANDANA P, et al. Prognostic significance of BAP1 expression in high-grade upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study [J]. *World J Urol*, 2019, 37(11): 2419-2427.

- [12] 姚战非, 张雪梅, 乌云. 血清特异性 miRNA 用于恶性黑素瘤诊断的初步探讨 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2016, 45(8): 561-564.
- [13] QIN J Y, ZHOU Z M, CHEN W L, et al. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5 [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8471.

(收稿日期: 2021-10-18 修回日期: 2022-03-12)