

髓源抑制细胞作用机制及其在肺癌免疫治疗中作用的研究进展

李 贝, 骆莹滨, 吴建春, 李 雁

(上海中医药大学附属上海市中医医院, 上海 200071)

摘要:髓源抑制细胞(MDSCs)是肿瘤免疫微环境中主要的免疫抑制细胞,能通过多种机制发挥免疫应答并参与肺癌的发生发展,其在肺癌免疫治疗的重要性也日益显现,是近年来研究的热点。全文就近年来髓源抑制细胞 MDSCs 在肺癌中的研究进展作一概述。

关键词:髓源性抑制细胞;肺癌;免疫靶向治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)05-0386-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B004

Advances on Mechanism of Myeloid Suppression and Its Role in Immunotherapy of Lung Cancer

LI Bei, LUO Ying-bin, WU Jian-chun, LI Yan

(Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: Myeloid suppressor cells are the main immunosuppressive cells in the tumor immune microenvironment. They can play an immune response through a variety of mechanisms and participate in the development of lung cancer. The recent research progress of myeloid suppressor cells in lung cancer is summarized in this article.

Subject words: myeloid suppressor cells; lung cancer; immunotargeted therapy

髓源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一群来自骨髓不成熟的异质性细胞,表型及成分复杂,在肿瘤相关免疫抑制功能和有效免疫治疗中起到关键作用。越来越多的证据表明,MDSCs与肺癌生长和进展密切相关,且阻碍肺癌免疫治疗的成功^[1-2]。

1 MDSCs 定义、表型和分类

髓源抑制细胞(MDSCs)是由髓样祖细胞和未成熟粒细胞、未成熟的巨噬细胞和未成熟的树突状细胞组成的异质性细胞群。正常情况下,未成熟髓系细胞由造血干细胞分化而来,未成熟髓系细胞在此基础上进一步分化,形成了成熟的中性粒细胞、树突状

细胞或巨噬细胞。当机体发生感染、炎症、肿瘤或自身免疫性疾病等病理情况时,未成熟髓系细胞被诱导成为 MDSCs,并在外周血、骨髓或肿瘤部位募集、扩增和活化。此外,MDSCs 还表达组胺和组胺受体 1,增强了 MDSCs 的存活和扩增^[3]。MDSCs 主要由粒细胞 MDSCs (G-MDSCs) 和单核细胞 MDSCs (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。G-MDSCs 是 MDSCs 的主要子集,在 MDSCs 中所占比例高达 80%,在一定条件下 M-MDSCs 还会转化为 G-MDSCs^[4]。

在小鼠中,通过 CD11b⁺以及 Gr1⁺来标记 MDSCs,将 G-MDSCs 定义为 CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low},M-MDSCs 定义为 CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{high}^[5]。人类 MDSCs 是通过细胞表面 CD33 的表达来定义的,分为 PMN-MDSCs 和 M-MDSCs,但成熟髓细胞和淋巴细胞标志物的表达尚且缺乏。PMN-MDSCs 定义为 CD11b⁺

通信作者:李雁,主任医师,博士;上海中医药大学附属上海市中医医院肿瘤科,上海市静安区芷江中路 274 号 (200071);E-mail:18916767226@163.com

收稿日期:2019-09-01;**修回日期:**2020-01-12

CD14⁺CD15⁺或 CD11b⁺CD14⁺CD66b⁺, M-MDSCs 定义为 CD11b⁺CD14⁺HLA-DR⁻/lowCD15⁻^[6]。此外,人类中还有第三种 MDSCs。人类早期的 MDSCs 称为 Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺^[7]。

研究发现不同类型的人类癌症 MDSCs 表型也有所不同。例如:MDSCs 在肝细胞癌中表型为 CD33⁺HLA-DR⁻Lin⁻^[8], 在乳腺癌中为 CD45⁺CD13⁺CD33⁺CD14⁻CD15⁻^[9], 在头颈部癌症中为 CD66b⁺CD33^{int}HLA-DR⁻^[10]。而在肺癌患者的外周血中, MDSCs 也分多种表型, 包括 HLA-DR⁻Lin⁻^[11]、CD14⁺HLA-DR⁻^[12]、CD33⁺HLA-DR⁻Lin⁻^[11] 和 CD33⁺CD11b⁺HLA-DR⁻^[13]。

2 MDSCs 介导的免疫抑制机制

MDSCs 由未成熟的髓细胞构成, 它们通过多种机制发挥免疫应答。MDSCs 能够诱导机体对效应 T 细胞和 NK 细胞介导的多种免疫反应产生耐受。M-MDSCs 和 G-MDSCs 均可通过不同方式抑制效应 T 细胞。M-MDSCs 主要通过产生精氨酸酶 1 和一氧化氮发挥免疫抑制作用, 而 G-MDSCs 主要通过活性氧和精氨酸酶 1 起到免疫抑制的作用。

2.1 精氨酸酶 1

精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg-1) 在 MDSCs 中高表达, 具有抑制 T 细胞功能的作用^[14]。Arg1 抑制功能与其在肝脏尿素循环中的效用有关, 即将 L-精氨酸代谢为 L-鸟氨酸。MDSCs 中 Arg-1 活性的增强导致精氨酸分解, 使细胞中 L-精氨酸减少。并通过下调细胞周期蛋白 D3、CD3 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 的表达等多种机制抑制 T 细胞的增殖^[15]。

2.2 活性氧和一氧化氮

MDSCs 产生的酶可以参与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生, 这两种酶分别是 NADPH 氧化酶 (NOX2) 和 iNOS^[16]。同时, MDSCs 还能表达 S100a8 和 S100a9, 这两种蛋白与 gp91phox 是 NOX 复合物的一部分, 能够与周围细胞相互作用增加 ROS 的产生。ROS 为活性氧簇, 包括超氧阴离子 (O₂⁻), 在一定条件下可以转化为过氧化氢分子。此外, 有研究发现 ROS 分子本身也参与转录因子如 Nrf2 和 HIF-1 α 的活化, 其可以诱导 MDSCs 的转录和代谢重编程并影响它们的分

化^[16]。iNOS 能够产生 NO, NO 通过诱导 T 细胞凋亡来抑制 JAK 和 STAT5 的功能, 或通过抑制 MHC-II 表达来抑制 T 细胞的增殖^[17]。NO 能够扩散到肿瘤细胞中与 ROS 产生的超氧离子反应形成过氧亚硝酸盐^[18]。在 MDSCs 和炎症细胞的积累过程中, 增强了过氧亚硝酸盐的表达。过氧亚硝酸盐会导致 TCR-CD8 复合物中酪氨酸的硝化, 从而破坏复合物构象的灵活性, 影响其与肽 MHC-I 相互作用, 使 CD8⁺T 细胞对抗原特异性刺激无反应^[19-20]。

2.3 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是具有免疫抑制功能的 CD4⁺T 淋巴细胞亚群, 被认为在肿瘤免疫抑制中发挥重要作用, 且 MDSCs 本身可促进肿瘤特异性 Tregs 的产生。调节性 T 细胞通过肿瘤分泌的趋化因子与其受体 (主要是 CCL17/CCL22-CCR4, CCL5-CCR5, CCL28-CCR10 和 CXCL9/10/11-CXCR3) 之间的相互作用募集到肿瘤微环境中, 并在肿瘤来源的 IL-10 和 TGF- β 存在下有效扩增^[21]。

2.4 外泌体与微小 RNA

外泌体是由活性细胞释放的细胞外囊泡, 能介导细胞间的串扰并调控细胞的生物学行为。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类短链非编码 RNA, 可以通过结合目标 mRNA 的非编码区域而在转录后状态发挥沉默基因的作用, 从而调控与细胞增殖、分化、代谢等过程有关的信号通路^[22]。MDSCs 来源的外泌体富含多种活性蛋白和 miRNA, 参与 MDSCs 与 T 细胞间的调控^[23]。例如, 经阿霉素 (DOX) 处理后的乳腺癌荷瘤小鼠的 MDSCs 能释放含 miRNA-126a 的外泌体, 诱导 IL-13 的 Th2 细胞生成, 后者释放的 IL-13 促进 MDSCs 生成^[24]。因此, 外泌体及 miRNA 与 MDSCs 调控 T 细胞分化、增殖等过程密切相关。

2.5 代谢调节

一些较新的研究表明, MDSCs 在肿瘤微环境中的成熟和功能受代谢控制^[25]。与脾间充质干细胞相比, 肿瘤浸润间充质干细胞 (T-MDSCs) 增加了脂肪酸摄取和活化脂肪酸氧化^[26]。Husain 等^[27]通过调节 MDSCs 活性, 证明了肿瘤源性乳酸盐在抑制先天免疫反应、抑制肿瘤发展方面的作用。糖酵解途径除了影响脂质代谢和乳酸外, 还可影响 MDSCs 的分化和成熟。研究表明 SIRT1-mTOR/HIF-1 α 糖酵解途径是由 MDSCs 的分化所决定^[28]。mTORC1 通过介

导细胞糖酵解活性,本质上控制 CD11b⁺Ly6C^{high} M-MDSCs 的成熟和功能。

3 MDSCs 参与肺癌的发生发展

肺癌小鼠模型和临床研究的一系列证据表明,血液和脾脏中积累了大量的 MDSCs,并浸润肺癌组织^[29]。它们可以阻止肿瘤免疫监视的先天性(DCs 和自然杀伤细胞 NK)和适应性(CD8⁺T 细胞)反应,在构成具有肿瘤抑制性的肺癌组织微环境中发挥作用。在肺癌小鼠的研究中,MDSCs 以细胞—细胞接触依赖的方式抑制 NK 细胞的细胞毒性^[30]。且 MDSCs 耗竭与 CD4⁺、CD8⁺T 细胞、B 细胞和肿瘤内巨噬细胞大量增加有关,提示 MDSCs 可能通过调节肿瘤适应性和先天性免疫反应促进肺癌生长^[31]。在临床患者的研究中,MDSCs 包括两个单核细胞 MDSCs 亚群 CD14⁺CD15⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺ Lin⁺ 和 CD14⁺CD15⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺ Lin⁺ 和一个粒细胞性 MDSCs 亚群 CD14⁺CD15⁺。已有研究表明,CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺ Lin⁺ 可通过调节一氧化氮合酶(iNOS)和活性氧(ROS)的表达,显著性降低树突状细胞和辅助性 T 细胞的比例,从而抑制 NSCLC 患者的免疫应答^[32]。CD11b⁺CD33⁺MDSCs 通过 iNOS、Arg1 和 IL-13/IL-4Rα 途径抑制 NSCLC 患者 T 细胞的激活和增殖^[33]。此外,CD14⁺HLA-DR⁺MDSCs 也抑制了 NSCLC 患者细胞毒性 T 细胞的增殖和干扰素 γ(IFN-γ)的产生。

也有令人信服的证据表明,MDSCs 通过分泌基质金属蛋白酶 MMP-9 和 TGF-β 影响肿瘤微环境,有利于血管生成和转移性肺癌的转移^[34-35]。Wang J 等^[36]的一项研究表明,肺癌术后患者体内的 CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺MDSCs 可产生高水平 MMP-9,有效促进血管生成和肿瘤生长。同样,Liu Y 等^[35]报道,miR-494 在 CD11b⁺Gr-1⁺ MDSCs 中可能诱导 MMPs 的表达,促进肺癌小鼠模型的肿瘤侵袭转移。

4 靶向 MDSCs 的肺癌免疫治疗

随着 MDSCs 的发展,人们发现多种信号通路和细胞因子参与了 MDSCs 的调控。通过调节与骨髓细胞分化和成熟有关的 JAK-STAT 和 NF-κB 信号通路,然后影响 MDSCs 的产生和激活。这些因素的相

互作用构成了一个复杂的网络控制系统,调控 MDSCs 的生成和功能。成功实施肿瘤免疫治疗,必须去除肿瘤抑制因子。MDSCs 是主要的肿瘤免疫抑制细胞,靶向 MDSCs 的数量和功能可以有效增强肿瘤免疫治疗。一般来说,可以实现逆转 MDSCs 数量和功能的机制主要集中在四类。

4.1 促进 MDSCs 分化成熟

以骨髓间充质干细胞为靶点,促进未成熟骨髓间充质干细胞分化为髓样细胞是目前最流行的治疗方法之一。有报道表明^[37],白藜芦醇能够下调肺癌细胞中的高迁移率族蛋白 1(HMGB1),有助于 MDSCs 的分化。Tian J 等^[38]研究发现全 β-葡聚糖颗粒可以通过 Dectin-1 通路,促进 MDSCs 的分化和成熟,从而导致抗肿瘤免疫反应的增强。

4.2 剔除 MDSCs

在病理条件下,使用一些化疗药物和抗体可以直接消除 MDSCs。给荷瘤小鼠使用吉西他滨可明显减少脾脏中 MDSCs 的数量,改善免疫功能^[39]。Zheng Y 等^[40]发现,西咪替丁可降低 MDSCs 中 NO 的产生和 Arg1 表达,且 MDSCs 易于凋亡。此外,使用抗 Gr-1 或抗 Ly6g 抗体使 MDSCs 普遍耗竭,不仅能改善 APCs、NK 和 T 细胞的免疫活性,还能促进血管抑制,有效控制肿瘤生长^[41]。

4.3 消减 MDSCs 功能

靶向 MDSCs 的功能将有助于控制肿瘤生长,与其他免疫调节策略联合使用也可能会更有效^[42]。文献报道,吡咯美辛可抑制 LP07 肺腺癌小鼠脾脏 MDSCs 的抑制活性,并通过 CD8⁺T 细胞的作用机制抑制肿瘤生长^[43]。Hoeppner 等^[44]研究表明,D2R 激动剂可以通过抑制 MDSCs 以及肿瘤血管生成来降低肺肿瘤的生长。环氧化酶 2(COX2)被认为是一个潜在的靶分子,抑制 MDSCs 中 COX2 的表达可降低精氨酸的释放,提高抗肿瘤免疫能力。肺癌中 COX2 过表达及上皮间质转化过程被认为在 MDSCs 肿瘤免疫抑制反应中有重要作用。ROS 抑制剂也能有效降低 MDSCs 介导的免疫抑制作用。一项研究结果表明,核转录因子 2(Nrf2)和硒酶有助于清除 MDSCs 中的 ROS,可有效预防癌细胞转移^[15]。

4.4 封锁免疫检查点

免疫检查点抑制作为一种新的治疗肺癌的手段,正在进行广泛研究。有证据表明,程序性死

亡配体 1 (PD-L1)发出的信号在与 MDSCs 相关的癌症免疫逃逸中起着重要作用。有学者提出 PD-1/PD-L1 与 C5a 联合阻断可恢复肿瘤免疫反应,抑制肿瘤细胞生长,改善肺癌患者预后。这种效应与肿瘤内 CD8⁺T 细胞和 MDSCs 的频率呈负相关^[46]。Ballbach 等^[47]证明 PD-L1 在与 T 细胞共培养的粒细胞 MDSCs 上表达。靶向 PD-L1 也可部分抑制 MDSCs 介导的 T 细胞抑制。

5 展 望

MDSCs 在肺癌的发生发展过程中起关键作用,可作为肺癌治疗的潜在靶点。MDSCs 靶向免疫治疗前景广阔。当然,仅仅依靠 MDSCs 是不够的,需要考虑不同策略的结合,CAR-T 免疫治疗就是一个很好的治疗策略^[48]。据报道,长链非编码 RNA 调控 MDSCs 在近年来成为研究的热点^[49],长链非编码 RNA 浆细胞瘤变体易位 1(lncRNA Pvt1)在调节 G-MDSCs 的免疫抑制活性中起关键作用^[50]。因此,lncRNA Pvt1 可能是潜在的抗肿瘤免疫治疗靶标。深入研究骨髓间充质干细胞免疫治疗将推进肺癌治疗进入一个新时代。

参考文献:

- [1] Zhang G,Huang H,Zhu Y,et al. A novel subset of B7-H3CD14HLA-DR myeloid-derived suppressor cells are associated with progression of human NSCLC[J]. Oncoimmunology,2015,4 (2):e977164.
- [2] Hansen GL,Gaudernack G,Brunsvig PF,et al. Immunological factors influencing clinical outcome in lung cancer patients after telomerase peptide vaccination[J]. Cancer Immunology Immunotherapy,2015,64(2):1609-1621.
- [3] Martin RK,Saleem SJ,Folgosa L,et al. Mast cell histamine promotes the immunoregulatory activity of myeloid-derived suppressor cells[J]. Journal of Leukocyte Biology,2014,96 (1):151-159.
- [4] Elliott LA,Doherty GA,Sheahan K,et al. Human tumor-infiltrating myeloid cells:phenotypic and functional diversity[J]. Front Immunol,2017,8:86.
- [5] 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.
- [6] Bronte V,Brandau S,Chen SH,et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. Nature Communications,2016,7:12150.
- [7] Wang Y,Tian J,Wang S. The potential therapeutic role of myeloid-derived suppressor cells in autoimmune arthritis [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism,2016,45 (4): 490-495.
- [8] Shen P,Wang A,He M,et al. Increased circulating Lin(-/low) CD33 (+) HLA-DR (-) myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients[J]. Hepatol Res,2014,44 (6):639-650.
- [9] Yu J,Du W,Yan F,et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer[J]. Journal of Immunology,2013,190 (7):3783-3797.
- [10] Trellakis S,Bruderek K,Hutte J,et al. Granulocytic myeloid-derived suppressor cells are cryosensitive and their frequency does not correlate with serum concentrations of colony-stimulating factors in head and neck cancer[J]. Innate Immun,2013,19 (3):328-336.
- [11] Jiang J,Guo W,Liang X. Phenotypes,accumulation,and functions of myeloid-derived suppressor cells and associated treatment strategies in cancer patients[J]. Hum Immunol,2014,75 (11):1128-1137.
- [12] Tian T,Gu X,Zhang B,et al. Increased circulating CD14 (+)HLA-DR/low myeloid-derived suppressor cells are associated with poor prognosis in patients with small-cell lung cancer[J]. Cancer Biomark,2015,15 (4):425-432.
- [13] Cheng Y,Li H,Zhao D,et al. Identification and clinical significance of myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood of small-cell lung cancer patients [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2014,36 (8):592-596.
- [14] Bronte V,Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism[J]. Nature Reviews Immunology,2005,5(8):641-654.
- [15] Rodriguez PC,Quiceno DG,Ochoa AC,et al. L-arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression[J]. Blood,2007,109(4):1568-1573.
- [16] Kim Ohl,Klaus Tenbrock. Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression [J]. Front Immunol,2018,9:2499.
- [17] Rivoltini L,Carrabba M,Huber V,et al. Immunity to cancer:attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction[J]. Immunological Reviews,2002,188(1):97-113.
- [18] Fauskanger M,Haabeth OAW,Skjeldal FM,et al. Tumor killing by CD4(+) T cells is mediated via induction of inducible nitric oxide synthase-dependent macrophage cytotoxicity[J]. Front Immunol,2018,9:1684.
- [19] Gabrilovich DI,Ostrand-Rosenberg SV,Bronte V,et al. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours [J]. Nature Reviews Immunology,2012,12(4):253-268.
- [20] Nagaraj S,Gupta K,Pisarev V,et al. Altered recognition of antigen is a mechanism of CD8 + T cell tolerance in cancer[J]. Nature Medicine,2007,13(7):828-835.
- [21] Ihara F,Sakurai D,Takami M,et al. Regulatory T cells induce CD4- NKT cell anergy and suppress NKT cell cytotoxic function[J]. Cancer Immunol Immunother,2019,68 (12):1935-1947.
- [22] Bruns H,Bottcher M,Qorraj M,et al. CLL-cell-mediated MDSC induction by exosomal miR-155 transfer is disrupted by vitamin D[J]. Leukemia,2017,31(4):985-988.
- [23] Geis-Asteggianti L,Below AT,Clements VK,et al. Differ-

- ential content of proteins mRNAs, and miRNAs suggests that MDSC and their exosomes may mediate distinct immune suppressive functions[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17 (1):486–498.
- [24] Deng Z, Rong Y, Teng Y, et al. Exosomes miR-126a released from MDSC induced by DOX treatment promotes lung metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(5):639–651.
- [25] Chen X, Zhang Z, Bi Y, et al. M-TOR signaling disruption from myeloid-derived suppressive cells protects against immune-mediated hepatic injury through the HIF1 α -dependent glycolytic pathway[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2016, 100(6):1349–1362.
- [26] Hossain F, Al-Khami AA, Wyczzechowska D, et al. Inhibition of fatty acid oxidation modulates immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells and enhances cancer therapies[J]. *Cancer Immunology Research*, 2015, 3(11):1236–1247.
- [27] Husain Z, Huang YP, Seth Y, et al. Tumor-derived lactate modifies antitumor immune response: effect on myeloid-derived suppressor cells and NK cells [J]. *Journal of Immunology*, 2013, 191 (3):1486–1495.
- [28] Liu G, Bi Y, Shen B, et al. SIRT1 limits the function and fate of myeloid-derived suppressor cells in tumors by orchestrating HIF-1 α -dependent glycolysis [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(3):727–737.
- [29] Scrimini S, Pons J, Agusti A, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: potential link between inflammation and cancer [J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2015, 64 (10):1261–1270.
- [30] Liu C, Yu S, Kappes J, et al. Expansion of spleen myeloid suppressor cells represses NK cell cytotoxicity in tumor-bearing host[J]. *Blood*, 2007, 109 (10):4336–4342.
- [31] Levy L, Mishalian I, Bayuch R, et al. Splenectomy inhibits non-small cell lung cancer growth by modulating anti-tumor adaptive and innate immune response[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4 (4):e998469.
- [32] Vetsika EK, Koinis F, Gioulbasani M, et al. A circulating subpopulation of monocytic myeloid-derived suppressor cells as an independent prognostic/predictive factor in untreated non-small lung cancer patients[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:659294.
- [33] Feng PH, Lee KY, Chang YL, et al. CD14 (+)S100A9 (+) monocytic myeloid-derived suppressor cells and their clinical relevance in non-small cell lung cancer [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 186 (10):1025–1036.
- [34] Guedez L, Jensen-Taubman S, Bourboulia D, et al. TIMP-2 targets tumor-associated myeloid suppressor cells with effects in cancer immune dysfunction and angiogenesis[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2012, 35 (6):502–512.
- [35] Liu Y, Lai L, Chen Q, et al. MicroRNA-494 is required for the accumulation and functions of tumor-expanded myeloid-derived suppressor cells via targeting of PTEN[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188 (11):5500–5510.
- [36] Wang J, Su X, Yang L, et al. The influence of myeloid derived suppressor cells on angiogenesis and tumor growth after cancer surgery[J]. *Int J cancer*, 2016, 138(11):2688–2699.
- [37] Zhao Y, Shao Q, Zhu H, et al. Resveratrol ameliorates Lewis lung carcinoma-bearing mice development, decreases granulocytic myeloid-derived suppressor cell accumulation and impairs its suppressive ability[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9):2677–2686.
- [38] Tian J, Rui K, Tang X, et al. MicroRNA-9 regulates the differentiation and function of myeloid derived suppressor cells via targeting runx1[J]. *J Immunol*, 2015, 195(3):1301–1311.
- [39] Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS, et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1 + / CD11b + myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances anti-tumor immune activity[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(18):6713–6721.
- [40] Zheng Y, Xu M, Li X, et al. Cimetidine suppresses lung tumor growth in mice through proapoptosis of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Molecular Immunology*, 2013, 54 (1):74–83.
- [41] Srivastava MK, Zhu L, Harris-White M, et al. Myeloid suppressor cell depletion augments antitumor activity in lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40677.
- [42] Srivastava MK, Dubinett S, Sharma S, et al. Targeting MDSCs enhance therapeutic vaccination responses against lung cancer[J]. *Onco Immunology*, 2012, 1(9):1650–1651.
- [43] Blidner AG, Salatino M, Mascanfroni ID, et al. Differential response of myeloid-derived suppressor cells to the nonsteroidal anti-inflammatory agent indomethacin in tumor-associated and tumor-free microenvironments[J]. *Journal of Immunology*, 2015, 194(7):3452–3462.
- [44] Hoeppner LH, Wang Y, Sharma A, et al. Dopamine D2 receptor agonists inhibit lung cancer progression by reducing angiogenesis and tumor infiltrating myeloid derived suppressor cells[J]. *Molecular Oncology*, 2015, 9(1):270–281.
- [45] Hiramoto K, Satoh H, Suzuki T, et al. Myeloid lineage-specific deletion of antioxidant system enhances tumor metastasis[J]. *Cancer Prevention Research*, 2014, 7(8):835–844.
- [46] Ajona D, Ortiz-Espinosa S, Moreno H, et al. A combined PD-1/C5a blockade synergistically protects against lung cancer growth and metastasis [J]. *Cancer Discovery*, 2017, 7(7):694–703.
- [47] Ballbach M, Danner A, Singh A, et al. Expression of checkpoint molecules on myeloid-derived suppressor cells[J]. *Immunology Lett*, 2017, 19(2):1–6.
- [48] Katz SC, Point GR, Cunetta M, et al. Regional CAR-T cell infusions for peritoneal carcinomatosis are superior to systemic delivery[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2016, 23(5):142–148.
- [49] Tian X, Ma J, Wang T, et al. LncRNA HOTAIR-M1-HOX-A1 axis down-regulates the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in lung cancer [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:473.
- [50] Zhen Y, Tian X, Wang T, et al. Long noncoding RNA Pvt1 regulates the immunosuppression activity of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):61.