

**Interaction of  
Immune and Cancer Cells**

# 肿瘤细胞免疫

免疫细胞和肿瘤细胞的相互作用

[波兰] M. 克林克 (Magdalena Klink) 编  
刘世利 韩明勇 等译



化学工业出版社



# Interaction of Immune and Cancer Cells

# 肿瘤细胞免疫

## 免疫细胞和肿瘤细胞的相互作用

[波兰] M. 克林克 (Magdalena Klink) 编

刘世利 韩明勇 等译



化学工业出版社

· 北京 ·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤细胞免疫——免疫细胞和肿瘤细胞的相互作用/[波兰]  
M. 克林克 (Klink, M.) 编; 刘世利等译. —北京: 化学  
工业出版社, 2015. 11

书名原文: Interaction of Immune and Cancer Cells  
ISBN 978-7-122-25254-8

I. ①肿… II. ①克…②刘… III. ①肿瘤免疫学-细  
胞免疫学 IV. ①R730.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 227584 号

Translation from the English language edition:  
Interaction of Immune and Cancer Cells by Magdalena Klink  
Copyright © 2014 Springer Vienna  
Springer Vienna is a part of Springer Science+Business Media  
All Rights Reserved.

本书中文简体字版由 Springer Vienna 授权化学工业出版社独家出版发行。  
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2015-0143

---

责任编辑: 傅四周  
责任校对: 吴 静

装帧设计: 史利平

---

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)  
印 刷: 北京云浩印刷有限责任公司  
装 订: 三河市瞰发装订厂  
787mm×1092mm 1/16 印张 12¼ 字数 305 千字 2016 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899  
网 址: <http://www.cip.com.cn>  
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 69.00 元

版权所有 违者必究

## 撰稿者名单

**Chen Ankri** Laboratory of Tumor Immunology and Immunotherapy, The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

**Jacques Banchereau** Ralph M. Steinmann Center for Cancer Vaccines, Baylor Institute for Immunology Research, Baylor Research Institute, Dallas, TX, USA

**Giovanna Bianchi** Laboratory of Oncology, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

**Cyrille J. Cohen** Laboratory of Tumor Immunology and Immunotherapy, The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

**Grazia Graziani** Department of System Medicine, Pharmacology Section, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

**Magdalena Klink** Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, Lodz, Poland

**Paul C. Kuo** Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA

**Neill Y. Li** Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA

**Pierluigi Navarra** Institute of Pharmacology, Catholic University Medical School, Rome, Italy

**Marek Nowak** Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

**Karolina Palucka** Ralph M. Steinmann Center for Cancer Vaccines, Baylor Institute for Immunology Research, Baylor Research Institute, Dallas, TX, USA

**Lizzia Raffaghello** Laboratory of Oncology, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

**Kai Schledzewski** Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Medical Center and Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, and Center of Excellence in Dermatology, Mannheim, Germany

**Astrid Schmieder** Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Medical Center and Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, and Center of Excellence in Dermatology, Mannheim, Germany

**Katrina Shamalov** Laboratory of Tumor Immunology and Immunotherapy, The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

**Daniela Spano** Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, "Federico II" University of Naples, Naples, Italy

Centro di Ingegneria Genetica (CEINGE), Biotecnologie Avanzate, Naples, Italy

Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, Italy

**Zofia Sulowska** Institute of Medical Biology, Polish Academy of Sciences, Lodz, Poland

**Yair Tal** Laboratory of Tumor Immunology and Immunotherapy, The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

**Lucio Tentori** Department of System Medicine, Pharmacology Section, University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy

**Philip Y. Wai** Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA

**Theresa L. Whiteside** Department of Pathology, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Department of Immunology, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

**Jacek R. Wilczynski** Department of Gynecology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

Medical University of Lodz, Lodz, Poland

**Massimo Zollo** Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, "Federico II" University of Naples, Naples, Italy

Centro di Ingegneria Genetica (CEINGE), Biotecnologie Avanzate, Naples, Italy

# 译者的话

肿瘤微环境是肿瘤细胞和间质组织细胞之间的双向、动态、错综复杂的相互作用网络。因此，要充分了解肿瘤发生和进展过程中的肿瘤生物学与分子机制，就需要认真研究肿瘤微环境中的每一种细胞类型。其中，肿瘤浸润的免疫炎性细胞发挥了重要的作用，可以促进癌症细胞表型向恶性发展。此外，它们还帮助建立起了复杂的细胞间相互作用网络，有助于维持免疫抑制性微环境，促进免疫逃逸，从而最终促进了肿瘤的进展。

译者翻译本书的起意是在 2014 年 10 月份，当年美国食品和药品管理局（FDA）批准了 PD-1（程序性细胞死亡蛋白 1）抗体用于肿瘤治疗。近几年有关肿瘤免疫治疗的好消息不断传来，一系列成果的出现使《科学》杂志在 2013 年把肿瘤免疫治疗推为当年最大的科学突破。因而有不少业内人士认为，在这一领域有突出贡献的研究者有可能会在近几年获得诺贝尔奖。译者实验室从事幽门螺杆菌感染与胃癌发生机制相关的研究，也一直对免疫细胞在胃部从炎症到癌症的过程中所发挥的作用非常感兴趣，所以想找一本系统介绍肿瘤细胞与免疫细胞相互作用的书来了解这一领域的研究进展。最后经过比较，选中了这本由多国科学家共同撰写的书，翻译出来与国内同行分享。

本书共 10 章，第 1 章是对肿瘤微环境中免疫炎性细胞的概览，重点关注它们在促进肿瘤恶性进展中的作用与功能，同时强调了它们是处于与癌细胞以及与同类细胞相互作用的网络中。在第 2 章中，作者探讨了肿瘤在微环境中生长和侵袭的机制。本书第 3 章至第 7 章分开介绍肿瘤微环境中的免疫细胞，其中第 3 章介绍了肿瘤相关巨噬细胞（TAMs），TAMs 在肿瘤起始时表现出 M1 型巨噬细胞的特点，但在肿瘤进展过程中又表现为 M2 表型，后者通过自身促进血管生成、抗炎以及基质重塑等功能支持肿瘤的生长，这些功能使巨噬细胞成为新的抗肿瘤辅助治疗的靶点；树突状细胞（DCs）将固有免疫系统和适应性免疫系统连接起来，因此，树突状细胞是预防和治疗性接种的关键靶点。在第 4 章中，作者讨论了树突状细胞与癌症免疫治疗相关的生理学特点。第 5 章内容回顾了 MDSCs 的起源和特点，并阐释了这种细胞促进肿瘤进展的免疫抑制机制。在第 6 章中介绍的肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）是肿瘤微环境的一个重要组成部分，临床数据显示 TIL 能够影响疾病的进展。由于 TIL 与肿瘤的相互作用比较复杂，所以要评价其在预后中的作用还需要进行更仔细的研究；在肿瘤环境中，嗜中性粒细胞存在抗肿瘤表型（N1）和促肿瘤表型（N2），类似于肿瘤相关巨噬细胞的极化。在第 7 章中，作者总结了嗜中性粒细胞的促癌活性和抗癌活性，并将这些活性与直接接触癌细胞以及释放不同活性介质联系起来；为强调肿瘤和宿主免疫系统之间的相互作用是一个动态的过程，原先肿瘤免疫监视的概念已经被现在的肿瘤免疫编辑所取代。肿瘤免疫编辑由三个阶段组成：清除、平衡和逃逸。第 8 章详细阐述了清除、平衡和逃逸的机制。第 9 章介绍了有关使用肿瘤浸润性淋巴细胞或遗传工程 T 细胞方法的发展和应用；细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4（CTLA-4 或 CD152）是 T 细胞介导的免疫反应中的负性调节因子，在抑制机体免疫方面起着关键性作用，因而 CTLA-4 被作为药物靶标来研究如何诱导激活免疫。本书在第 10 章详细介绍了 CTLA-4 单抗药物所介导的抗肿瘤作用。

参与本书翻译和校对的人员有：山东省立医院东院区保健综合（肿瘤）科韩明勇、戴建建、林琦、张颖和袁苑；山东大学医学院刘世利、赵倩、彭艳萍、周翔宇、魏润杰、姜明、王遥和王晓棠。

感谢山东大学医学院微生物学教研室支持与帮助过我的同事们！

本书翻译不妥之处，敬请批评指正！

刘世利  
2015 年 10 月

# 前言

## PREFACE

肿瘤微环境是一个动态的网络，它由肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞、细胞外基质、细胞因子、趋化因子和受体构成。这个网络的每一个元素都能够促进恶性转化，支持肿瘤的生长和侵袭，以及保护肿瘤免受宿主免疫的杀灭。若想全面了解肿瘤生长和进展的机制，需要深入研究上述肿瘤微环境中的因子和细胞。

这本书的主要目的是总结实体肿瘤微环境中不同类型的细胞间相互作用的知识，将其作为参与肿瘤进展和转移的主要因素。浸润的免疫细胞是肿瘤的正常组成部分，免疫细胞如淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、自然杀伤细胞和肥大细胞是与肿瘤细胞相互作用的最重要的细胞，它们抑制或促进肿瘤的生长和转移，并且是复杂微环境网络的主要参与者。另一个参与肿瘤发生的重要元素是间质组织，它由成纤维细胞、肌成纤维细胞、内皮细胞、免疫细胞和细胞外基质组成。间质细胞，主要是成纤维细胞，分泌影响肿瘤细胞的多种因子并导致更具侵袭性的癌症表型的出现，目前肿瘤间质被认为是引发肿瘤进展和转移的重要因素。髓源性抑制细胞属于异源细胞家族，积聚在血液、淋巴结、骨髓和肿瘤部位。它抑制固有抗癌免疫和适应性抗癌免疫，并促进肿瘤进展。免疫系统不仅可以在癌症发生中保护宿主和/或清除肿瘤细胞，还可以促进肿瘤的生长。目前肿瘤免疫编辑的概念包括三个阶段：清除、平衡和逃逸。在清除阶段（以前为肿瘤免疫监视），固有免疫系统和适应性免疫系统成功地清除正在发展中的肿瘤细胞。当清除阶段不彻底时进入平衡阶段，肿瘤-免疫细胞平衡状态的结果为肿瘤休眠。这是清除阶段结束和逃逸阶段开始之间的一段潜伏期，但是此阶段是假设存在的，需要加以证明。最后的逃逸阶段是宿主抑制和肿瘤清除机制失效的结果，肿瘤逐渐发生。

这本书的第二个目的侧重于介绍免疫治疗，将其作为一个有吸引力的癌症治疗方法。本书收集了三种主要治疗方法的信息：疫苗、单克隆抗体和适应性免疫疗法，重点强调最近的人体临床试验。目前开发和应用肿瘤浸润性淋巴细胞或基因工程 T 细胞、抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 单克隆抗体以及树突状细胞接种免疫的理论，都在本书中做了介绍。

本书所收集展示的工作的特色是全面总结了实体肿瘤微环境中不同类型的细胞之间的相互作用。我希望读者能够通过这本书详细了解在免疫细胞具有抗肿瘤活性的情况下，为什么肿瘤细胞能够在宿主体内生存和扩散。

最后，我想借此机会对所有参与编写本书的作者表达我的谢意，他们在肿瘤微环境领域丰富的知识和经验使得创作这本书成为可能。

Magdalena Klink (马德莲娜·克林克)

波兰罗兹市

2013 年 7 月

**第1章 肿瘤微环境中的免疫细胞** 1

1.1 引言	2
1.2 免疫系统在肿瘤发生过程中的作用	4
1.3 原发肿瘤微环境中促肿瘤的免疫细胞类型	6
1.3.1 肿瘤相关巨噬细胞 (IL-10 <sup>hi</sup> IL-12 <sup>lo</sup> IL-1ra <sup>hi</sup> 且 IL-1 诱饵 R <sup>hi</sup> )	6
1.3.2 髓源性抑制细胞 (CD11b <sup>+</sup> Gr1 <sup>+</sup> )	7
1.3.3 树突状细胞	8
1.3.4 肿瘤浸润性 T 细胞	9
1.3.5 调节性 T 细胞 (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>+</sup> )	9
1.3.6 肥大细胞 (c-KIT <sup>+</sup> )	10
1.4 结语	11
参考文献	11

**第2章 肿瘤-间质相互作用与癌症进展** 17

2.1 引言	18
2.2 TME: 非免疫组分	18
2.2.1 上皮细胞	18
2.2.2 基底膜和细胞外基质	19
2.3 TME: 免疫组分、慢性炎症、伤口愈合与肿瘤进展	20
2.4 EMT 与 TGF- $\beta$	24
2.4.1 TGF- $\beta$ 信号	25
2.5 骨桥蛋白与 EMT	26
2.6 结语	28
参考文献	28

**第3章 肿瘤进展过程中肿瘤相关巨噬细胞的作用** 34

3.1 引言	35
3.2 巨噬细胞的分类	35
3.3 肿瘤与炎症之间的联系	36



3.4	肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤形成中的作用	38
3.5	肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤进展中的作用	38
3.5.1	血管生成	40
3.5.2	基质重塑与恶性侵袭	41
3.5.3	免疫抑制、肿瘤生长与免疫细胞聚集	42
3.6	TAM的异质性	43
3.7	TAMs是癌症治疗中有前景的靶点	44
3.8	结语	45
	参考文献	46

## 第4章 应用树突状细胞的癌症免疫疗法 52

4.1	引言	52
4.2	DC亚群的生物学特性	53
4.2.1	DC基础知识	53
4.2.2	DC亚群基础知识	54
4.2.3	人类DC亚群与体液免疫反应	55
4.2.4	人类DC亚群与细胞免疫反应	55
4.3	应用DCs的肿瘤免疫疗法	56
4.3.1	应用DCs的疫苗	56
4.3.2	应用DCs的疫苗：DC体内靶向治疗	56
4.3.3	在肿瘤环境中调节DCs	57
4.4	结语	58
	参考文献	58

## 第5章 髓源性抑制细胞与肿瘤生长 62

5.1	引言	63
5.2	MDSCs的起源和特点	64
5.3	MDSC免疫抑制活性的机制	65
5.3.1	去除T细胞的必需氨基酸	66
5.3.2	氧化分子的生成和释放	66
5.3.3	Treg发育和增殖的诱导	66
5.3.4	干扰T细胞的迁移和活力	67
5.4	癌症中MDSC激活的分子机制	67
5.5	癌症患者的MDSCs	69
5.6	MDSCs靶向治疗	69
	参考文献	70

## 第6章 肿瘤浸润性淋巴细胞及其在实体瘤进展中的作用 76

6.1	引言	77
6.2	TIL 的抗肿瘤作用	77
6.2.1	CD8 <sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞	77
6.2.2	CD4 <sup>+</sup> 辅助性 T 细胞	79
6.2.3	调节性 T 细胞 ( Treg )	79
6.2.4	B 细胞	80
6.2.5	自然杀伤细胞	80
6.3	结语	81
	参考文献	81

## 第7章 多形核嗜中性粒细胞与肿瘤：是敌是友？ 84

7.1	引言	85
7.2	肿瘤相关的嗜中性粒细胞：N1-N2 极化	85
7.3	TANs 的抗肿瘤作用	87
7.3.1	ROS 的产生	87
7.3.2	Fas/FasL 系统	87
7.3.3	TRAIL	88
7.3.4	基质金属蛋白酶 8	88
7.4	TANs 的促肿瘤作用	88
7.4.1	嗜中性粒细胞弹性蛋白酶	88
7.4.2	基质金属蛋白酶 9	89
7.4.3	嗜中性粒细胞直接参与肿瘤细胞转移	89
7.5	嗜中性粒细胞对肿瘤细胞的影响	91
7.6	结语	92
	参考文献	93

## 第8章 肿瘤的免疫编辑：在实体瘤中的清除、平衡和免疫逃逸 98

8.1	引言	99
8.2	宿主免疫监视肿瘤-清除	100
8.3	肿瘤休眠与肿瘤-免疫平衡	101
8.4	肿瘤逃逸机制	103
8.4.1	抗原呈递机制的破坏，HLA-G 和协同刺激分子	103
8.4.2	肿瘤浸润性淋巴细胞与免疫逃逸	105
8.4.3	肿瘤相关髓系细胞的免疫调节作用	108
8.4.4	树突状细胞是肿瘤生长的促进剂	111
8.4.5	炎症与肿瘤逃逸	113
8.4.6	抗细胞凋亡与肿瘤“反击”	116
8.4.7	肿瘤间质在免疫逃逸中的作用	118
8.4.8	微泡和外泌体：肿瘤逃逸的介质	120

**第9章 过继性 T 细胞免疫治疗：完善自我防御** 143

9.1 确定肿瘤抗原目标 .....	143
9.2 肿瘤浸润性淋巴细胞 .....	144
9.2.1 瘤内 T 淋巴细胞 .....	144
9.2.2 过继性 TIL 免疫疗法 .....	145
9.2.3 肿瘤微环境和潜在障碍 .....	146
9.2.4 TIL 疗法：现状和展望 .....	146
9.3 基于遗传修饰淋巴细胞的过继性免疫疗法 .....	147
9.3.1 TCR 基因转移 .....	147
9.3.1.1 TCR 基因转移方法的开发与实施 .....	147
9.3.1.2 如何选择合适的抗原 .....	147
9.3.1.3 为“恰当的”抗原肽-MHC 分子复合物挑选“恰当的”TCR .....	148
9.3.1.4 TCR 表达系统 .....	148
9.3.1.5 TCR 基因转移方法中涉及的脱靶及安全风险问题 .....	149
9.3.1.6 如何进一步提升 TCR 基因转移的抗肿瘤效能 .....	149
9.3.2 嵌合抗原受体的基因转移 .....	150
9.3.2.1 CAR 的发展历程 .....	150
9.3.2.2 CAR 的结构 .....	150
9.3.2.3 CAR 的发展与更新换代 .....	151
9.3.2.4 CAR 的临床应用 .....	152
9.4 结语 .....	153
参考文献 .....	153

**第10章 针对 CTLA-4 的单克隆抗体，重点关注易普利单抗** 161

10.1 CTLA-4 .....	162
10.2 CTLA-4：免疫抑制或免疫刺激的药理靶点 .....	164
10.3 易普利单抗 .....	166
10.3.1 易普利单抗的临床疗效研究 .....	167
10.3.1.1 恶性黑色素瘤 .....	167
10.3.1.2 激素敏感性和激素抗性的前列腺癌 .....	170
10.3.1.3 肺癌 .....	171
10.3.1.4 其他癌症 .....	171
10.4 免疫相关疗效标准 .....	171
10.5 不良反应 .....	172
10.5.1 皮肤毒性 .....	172
10.5.2 结肠炎和腹泻 .....	173

10.5.3 肝炎 .....	173
10.5.4 内分泌疾病 .....	173
10.5.5 其他 irAE .....	173
10.6 结语 .....	174
参考文献 .....	174

► **摘要:** 众多的内在因素和外在因素相互关联, 如肿瘤细胞和浸润的免疫细胞、成纤维细胞、上皮细胞、血管和淋巴管内皮细胞, 以及细胞因子和趋化因子间的相互作用, 构成了肿瘤微环境。虽然癌细胞可以是免疫原性的, 但肿瘤进展与逃避免疫监视、促进免疫耐受, 甚至是肿瘤浸润的免疫细胞产生促肿瘤生长因子有关。在这里, 我们将回顾肿瘤内不同类型的免疫细胞, 重点阐述它们在肿瘤生长和免疫逃逸中的基础作用, 即“肿瘤免疫编辑”。揭开它们的功能及作用分子机制, 是目前开发新的治疗方法来战胜癌症方向的一个重要科学问题。

## ► 缩略语表

APC 抗原呈递细胞	EGFR 表皮生长因子受体
ARG1 精氨酸酶 1	FGF2 成纤维细胞生长因子-2
bFGF 碱性成纤维细胞生长因子	FOXP3 叉头框转录因子 P3
BST2 基质细胞抗原 2	IDO 吲哚胺 2,3-双加氧酶
BTLA B 与 T 细胞淋巴细胞弱化因子	IFN 干扰素
CD25 白细胞介素(IL)-2 受体 $\alpha$ 链	IGF 胰岛素样生长因子
COX-2 环氧合酶-2	IL 白细胞介素
CSF-1 细胞集落刺激因子 1	ILT7 免疫球蛋白样转录物 7
CTLA-4 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4	iNOS 诱导型一氧化氮合酶
CTLs 细胞毒性 T 淋巴细胞	KLRG-1 杀伤细胞凝集素样受体亚家族
DCs 树突状细胞	G, 成员 1
ECM 细胞外基质	LAG 淋巴细胞活化基因
EGF 表皮生长因子	M-CSF 巨噬细胞集落刺激因子

D. Spano · M. Zollo

Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, “Federico II” University of Naples, Via Sergio Pansini 5, 80131 Naples, Italy

Centro di Ingegneria Genetica (CEINGE), Biotecnologie Avanzate, Via Gaetano Salvatore 486, 80145 Naples, Italy  
e-mail: spano@ceinge.unina.it; massimo.zollo@unina.it

mDCs	髓源性树突状细胞	ROS	活性氧
MDSCs	髓源性抑制细胞	SCF	干细胞因子
MHC	主要组织相容性复合物	SDF1	间质细胞衍生因子 1
MMP	基质金属蛋白酶	TAMs	肿瘤相关巨噬细胞
NGF	神经生长因子	TCR	T 细胞受体
NK	自然杀伤细胞	TGF- $\beta$	转化生长因子 $\beta$
NKT	自然杀伤性 T 细胞	Tim-3	T 细胞免疫球蛋白与黏蛋白结 构域分子 3
NO	一氧化氮	TNF- $\alpha$	肿瘤坏死因子 $\alpha$
PD-1	程序性细胞死亡蛋白 1	Tregs	调节性 T 细胞
pDCs	浆细胞样树突状细胞	TSLP	胸腺基质淋巴细胞
PDGF	血小板源性生长因子	uPA	尿激酶型纤溶酶原激活剂
PD-L1	程序性细胞死亡蛋白 1 配体	VEGF	血管内皮生长因子
PGE2	前列腺素 E2		
PyMT	多瘤中间 T		

## 1.1 引言

在过去的十年中，实体肿瘤已被越来越多的人认为是“器官”，因为它的复杂性接近甚至可能超过正常的健康组织<sup>[1]</sup>。实体瘤不仅含有恶性细胞，还包含其他一些非恶性细胞类型（如成纤维细胞、归巢上皮细胞、周细胞、肌成纤维细胞、血管和淋巴管内皮细胞，以及浸润的免疫系统细胞），它们共同构成了间质组织。总之，间质组织的非恶性细胞会产生一种独特的微环境，可以改变该肿瘤细胞的致癌特性。事实上，现在人们已经认识到，癌细胞和肿瘤微环境中的其他细胞之间存在着广泛的相互作用，其中包括早期肿瘤招募并激活间质细胞组成原始的癌前间质。后者反过来促进附近癌细胞的肿瘤表型，这样又会再次向间质发送信号，继续其重编程<sup>[2,3]</sup>。因此，肿瘤微环境是间质组织细胞和肿瘤细胞之间的一个双向、动态、错综复杂的相互作用网络。因此，要对决定肿瘤发生和恶性进展的肿瘤生物学和分子机制进行充分的理解，需要认真研究肿瘤微环境内的每一种特异细胞类型。

在肿瘤发生及恶性进展过程中，肿瘤浸润的免疫炎性细胞发挥了重要的作用。一旦被招募到肿瘤微环境中，这些细胞可以促进癌症细胞表型向恶性发展。此外，它们还建立起了复杂的细胞间相互作用网络，有助于提高和维持免疫抑制性微环境，促进免疫逃逸，从而最终促进了肿瘤的进展。

本章重点关注肿瘤微环境中的免疫炎性细胞，既强调它们在促进肿瘤恶性发展中的作用和功能，又强调它们处于与癌细胞以及与同类细胞相互作用的网络中。表 1.1 概述了肿瘤微环境中的免疫细胞类型。图 1.1 展示了免疫细胞相互之间以及与癌细胞的通讯网络。

表 1.1 浸润实体瘤的免疫细胞

细胞类型	缩略语	表面分子标志物
肿瘤相关巨噬细胞	TAMs	IL-10 <sup>高</sup> IL-12 <sup>低</sup> IL-1ra <sup>高</sup> 且 IL-1 诱饵 R <sup>高</sup>
髓源性抑制细胞	MDSCs	小鼠亚群: 粒细胞 CD11b <sup>+</sup> Gr1 <sup>+</sup> (Ly6G <sup>+</sup> ) 单核细胞 CD11b <sup>+</sup> Gr1 <sup>+</sup> (Ly6C <sup>+</sup> Ly6G <sup>-</sup> ) 人类亚群: 粒细胞 CD15 <sup>+</sup> CD33 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> lin <sup>-</sup> IL-4R $\alpha$ <sup>+</sup> CD80 <sup>+</sup> CD115 <sup>+</sup> VEGFR1 <sup>+</sup> CD62L <sup>低</sup> CD16 <sup>低</sup> 单核细胞 CD14 <sup>+</sup> HLA Dr <sup>-/低</sup> CD66b <sup>+</sup> IL-4R $\alpha$ <sup>+</sup> CD80 <sup>+</sup> CD115 <sup>+</sup>
树突状细胞	DCs	小鼠髓样 DCs: CD11c <sup>+</sup> 亚群: 骨髓: Lin <sup>-</sup> CD115 <sup>+</sup> Flt3 <sup>+</sup> CD117 <sup>低</sup> 循环系统: CD11c <sup>+</sup> MHC II <sup>-</sup> SIRP $\alpha$ <sup>低</sup> 脾: CD11c <sup>高</sup> MHC II <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> SIRP $\alpha$ <sup>-</sup> CD11b <sup>-</sup> ; CD11c <sup>高</sup> MHC II <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> 33D1 <sup>+</sup> SIRP $\alpha$ <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> 胸腺: CD8 <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> CD11b <sup>低</sup> ; CD8 <sup>-</sup> SIRP $\alpha$ <sup>+</sup> CD11b <sup>高</sup> 肺、肝、肾: CD11c <sup>高</sup> MHC <sup>+</sup> CD103 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> ; CD11c <sup>高</sup> MHC <sup>+</sup> CD103 <sup>-</sup> CD11b <sup>高</sup> 肠: CD11c <sup>高</sup> MHC <sup>+</sup> CD103 <sup>+</sup> CD11b <sup>低</sup> CX3CR1 <sup>-</sup> ; CD11c <sup>高</sup> MHC <sup>+</sup> CD103 <sup>-</sup> CD11b <sup>高</sup> CX3CR1 <sup>+</sup> ; CD11c <sup>高</sup> MHC <sup>+</sup> CD103 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> CX3CR1 <sup>-</sup> 淋巴结(固有): CD11c <sup>高</sup> MHC II <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> ; CD11c <sup>高</sup> MHC II <sup>+</sup> CD8 <sup>-</sup> CD11b <sup>+</sup> 淋巴结(游走): CD11c <sup>+</sup> MHC II <sup>高</sup> langerin <sup>+</sup> CD40 <sup>高</sup> 朗格汉斯细胞(真皮): CD103 <sup>+</sup> CD11b <sup>低</sup> langerin <sup>+</sup> ; CD103 <sup>-</sup> CD11b <sup>高</sup> langerin <sup>-</sup> 朗格汉斯细胞(表皮): CD11c <sup>高</sup> CD205 <sup>低</sup> langerin <sup>+</sup> EpCAM <sup>高</sup> 小鼠浆细胞样 DCs: B220 <sup>+</sup> CD45RB <sup>+</sup> CD11c <sup>-/低</sup> CD11b <sup>-</sup> 人髓源性 DCs: CD11c <sup>+</sup> CD123 <sup>-</sup> 亚群: CD16 <sup>+</sup> ; CD1c <sup>+</sup> (BDCA-1 <sup>+</sup> ) ; CD141 <sup>+</sup> (BDCA-3 <sup>+</sup> ) 人浆细胞样 DCs: CD11c <sup>-</sup> MHC- II <sup>+</sup> CD123 <sup>+</sup>
肿瘤浸润性 T 细胞	T 细胞	CD8 <sup>+</sup> 亚群 T 细胞显示无能: NA T 细胞衰竭: B7-H1 <sup>+</sup> PD-1 <sup>+</sup> 2B4 <sup>+</sup> BTLA <sup>+</sup> CTLA-4 <sup>+</sup> CD160 <sup>+</sup> LAG-3 <sup>+</sup> Tim-3 <sup>+</sup> T 细胞衰老: CD28 <sup>-</sup> Tim-3 <sup>高</sup> CD57 <sup>高</sup> KLRG-1 <sup>高</sup>
调节性 T 细胞	Tregs	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>+</sup>
肥大细胞		c-KIT <sup>+</sup>

注: 细胞类型、缩略语和表面分子标志物列于上表。NA: 不适用。

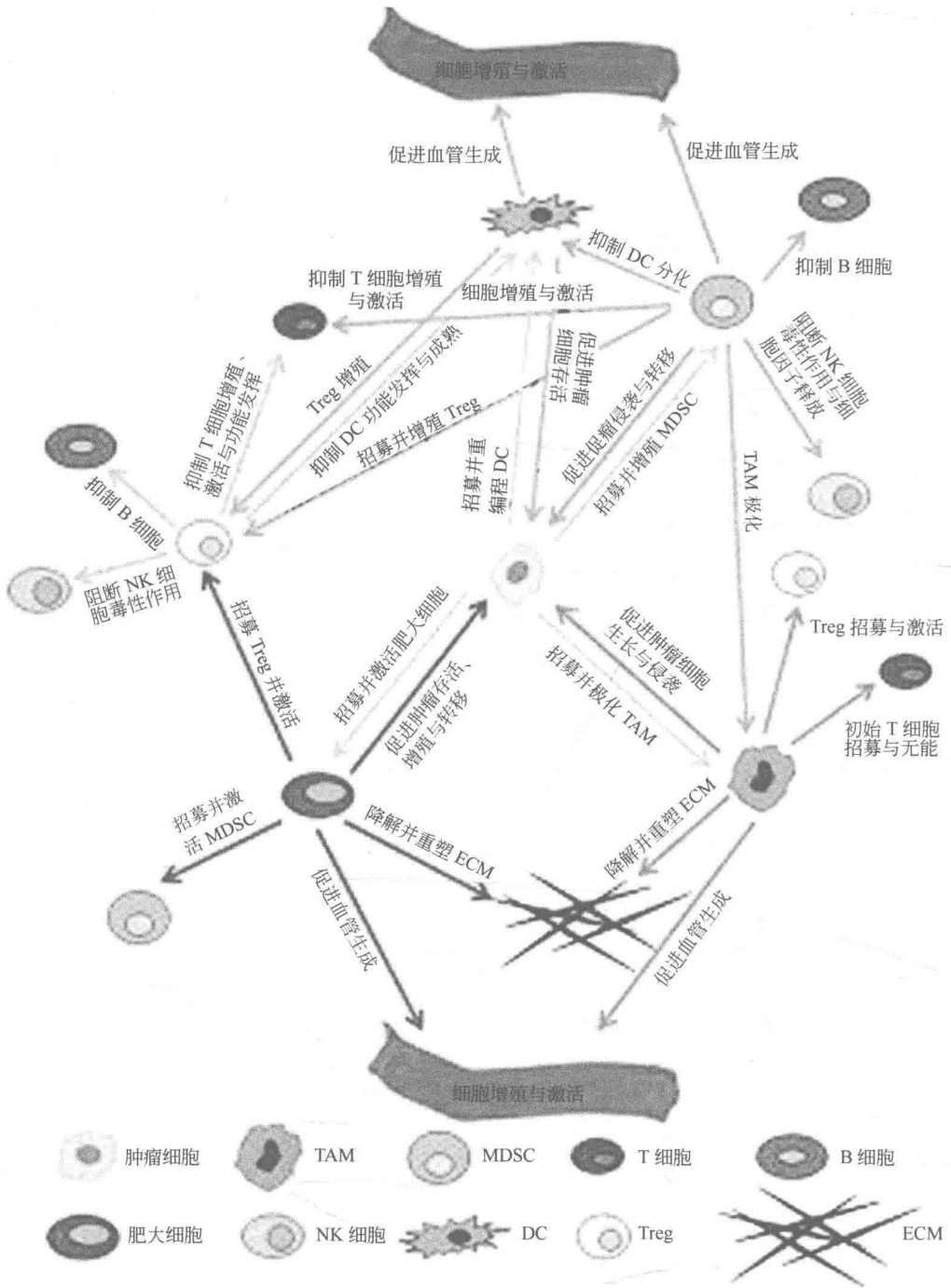


图 1.1 肿瘤微环境。肿瘤微环境中的网络连接概览，展示了肿瘤微环境中的肿瘤和免疫细胞以及这些细胞之间的复杂相互作用（ECM—细胞外基质；TAM—肿瘤相关巨噬细胞；MDSC—髓源性抑制细胞；Treg—调节性 T 细胞；DC—树突状细胞；NK—自然杀伤细胞）

## 1.2 免疫系统在肿瘤发生过程中的作用

在成人体内，造血（即从造血干细胞和祖细胞产生免疫系统细胞的过程）发生在骨髓



中。造血干细胞和祖细胞的输出以及从骨髓产生的免疫细胞进入血液循环对于免疫监视来说是必不可少的，是宿主防御和修复机制的一部分<sup>[4,5]</sup>。有越来越多的证据表明免疫系统对于肿瘤的发生和发展同时具有正面和负面的影响。作为肿瘤防御系统，免疫系统可以通过清除或抑制病毒感染来保护宿主免受病毒诱导肿瘤的伤害。此外，及时清除病原体并迅速控制炎症还可以防止建立一种有利于肿瘤发生的炎性环境。另外，基于癌细胞和/或癌前细胞表达肿瘤特异性抗原或细胞应激诱导的分子，免疫系统能够特异性地识别这些细胞，并在它们造成伤害之前消灭它们，这一过程称为肿瘤免疫监视。尽管存在肿瘤免疫监视，但肿瘤却能在正常免疫系统存在的情况下发生，因此，对于肿瘤发生中免疫系统的作用有人构想出了完整的理论来解释，从而形成了“癌症免疫编辑”的理论。根据这一理论，免疫系统不仅可以使宿主免于发生肿瘤，还可以塑造正在发展中的肿瘤的免疫原性表型，从而促进形成或选择免疫原性降低的肿瘤变种，这些变种更适合在免疫系统完好的环境中生存。由此，这一理论为发展中的肿瘤提供了逃避免疫学检测和清除的机制<sup>[6,7]</sup>。肿瘤免疫编辑分为三个阶段，分别称为清除、平衡和逃逸<sup>[8]</sup>。在肿瘤免疫编辑的清除阶段，对应于肿瘤免疫监视功能，免疫系统检测并清除已经发生的肿瘤细胞（这是细胞内在的抑癌机制失败的结果）。清除阶段可以是完全的，结果是所有的肿瘤细胞都会被清除干净；或是不完全的，仅有一部分肿瘤细胞被清除。在部分肿瘤被清除的情况下，宿主免疫系统与清除过程中幸存下来的肿瘤细胞变体进入一种动态平衡。在平衡阶段，免疫系统对肿瘤细胞施加一种强有力的选择性压力，足以抑制但不能完全杀灭包含有许多遗传不稳定且快速变异的癌细胞的肿瘤。在此选择期间，原先肿瘤细胞的很多逃逸变种被破坏掉；但新的变种会出现，携带有不同的基因突变，使得它们的抗免疫攻击能力增强。这一免疫逃逸机制在肿瘤水平被激活可能要归因于干扰素（IFN）- $\gamma$ 受体信号途径<sup>[9]</sup>，I类主要组织相容性复合物（MHC）的表达，I类MHC限制性抗原的加工，以及抗原呈递机制等方面的缺陷。这些异常可以是肿瘤细胞内癌基因激活的结果，如Her2/neu，它使肿瘤呈现“潜伏”表型，因此可以逃避细胞毒性T淋巴细胞的检测<sup>[10]</sup>。总之，免疫系统未能完全清除肿瘤，却筛选出了能够抵抗、躲避或抑制抗肿瘤免疫应答的肿瘤细胞，导致了逃逸阶段的出现。

另一种肿瘤免疫逃逸机制源自于进展中的肿瘤具备了干扰宿主免疫系统功能的能力。为此，肿瘤诱导和/或招募免疫抑制细胞，这些细胞通常在过度炎症或自身免疫状态时作为保护措施被诱导。通过调节宿主免疫系统使其对抗自身，肿瘤能够获得一种强有力的武器来阻碍抗肿瘤免疫活性的诱导和发展。在肿瘤微环境中，促肿瘤的炎性细胞包括巨噬细胞亚型（肿瘤相关巨噬细胞，也称为TAMs）、肥大细胞、嗜中性粒细胞，以及T淋巴细胞和B淋巴细胞<sup>[1,11~13]</sup>。这些细胞能分泌具有肿瘤促进效应的几种信号分子，这些分子包括表皮生长因子（EGF），具有血管生成作用的血管内皮生长因子（VEGF），其他促血管生成因子，如成纤维细胞生长因子-2（FGF2），以及几种放大炎症状态的趋化因子和细胞因子。此外，这些浸润的免疫细胞可产生促血管生成和/或促侵袭性的基质降解酶作用，包括基质金属蛋白酶（MMP）9和其他的MMPs、半胱氨酸组织蛋白酶以及类肝素酶<sup>[13,14]</sup>。作为效应信号分子表达的结果，这些细胞诱导并维持肿瘤血管的生成（刺激癌症细胞的增殖，促进组织侵袭，并维持转移传播）<sup>[2,3]</sup>。在肿瘤块中，除了充分分化的免疫细胞，多种部分分化的髓样祖细胞也被分离鉴定出来<sup>[13]</sup>。这些细胞是介于骨髓来源的循环细胞与正常组织和发炎组织中完全分化的免疫细胞之间的中间体，它们表现出促瘤活性。特别有意思的是，它们具有多能性，如髓源性抑制细胞（MDSCs）的特点就是表达巨噬细胞的标志物CD11b和嗜中性粒细胞的标志物Gr1，并且表现出明显的免疫抑制活性<sup>[14,15]</sup>。

总之，在逃逸阶段免疫系统不再抑制肿瘤的生长，结果是肿瘤逐渐生长起来。