

# 髓源性抑制细胞在宫颈癌中的研究进展

周 静<sup>1</sup>, 王海燕<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院妇科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月3日; 发布日期: 2024年6月26日

## 摘 要

宫颈癌(cervical cancer, CC)是目前最常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 呈年轻化发展趋势。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一类具有显著免疫抑制活性的异质细胞群。MDSCs已被证明在癌症的进展中发挥重要作用, 宫颈癌中也观察到循环或肿瘤浸润性髓源性抑制细胞(MDSCs)数量的增加。本文介绍了MDSCs的分型及其功能, 本文就MDSCs在宫颈癌中的研究进展进行综述, 以期更全面揭示MDSCs的作用机制, 为加强宫颈癌免疫治疗的研究及其探讨。

## 关键词

髓源性抑制细胞, 宫颈癌, 免疫治疗

# Research Progress of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cervical Cancer

Jing Zhou<sup>1</sup>, Haiyan Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gynaecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2024; published: Jun. 26<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Cervical cancer (CC) is currently the most common malignant tumour of the female reproductive system, with a trend towards younger age. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are a heterogeneous group of cells with significant immunosuppressive activity. MDSCs have been shown to play an important role in cancer progression, and an increase in the number of circulating or tu-

\*通讯作者。

文章引用: 周静, 王海燕. 髓源性抑制细胞在宫颈癌中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(2): 511-517.  
DOI: 10.12677/jcpm.2024.32075

monocytic-infiltrating myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) has been observed in cervical cancer. This paper introduces the typing of MDSCs and their functions, and this paper reviews the research progress of MDSCs in cervical cancer, with the aim of revealing the mechanism of action of MDSCs more comprehensively, and for strengthening the research of immunotherapy for cervical cancer and its exploration.

## Keywords

Myeloid-Derived Suppressor Cells, Cervical Cancer, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

宫颈癌(cervical cancer, CC)是起源于子宫上皮内瘤变,由人乳头瘤病毒侵袭宫颈黏膜基底层细胞逐步发展为恶性肿瘤,是目前最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,呈年轻化发展趋势[1]。最新全球癌症数据显示,2020年宫颈癌新增病例60.4万例,新增死亡病例34.2万例,2010至2020年间宫颈癌位居女性癌症发病率、死亡率第4位[1]。髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一组异质的未成熟的髓细胞,在肿瘤微环境中具有免疫抑制作用,参与肿瘤细胞的增值、转移和血管生成等[2]。近几年,MDSCs在肿瘤微环境中受到越来越多的关注及研究。本文就MDSCs在宫颈癌中的研究进展进行综述。

## 2. MDSCs 概述及分型

MDSCs于20世纪80年代初被发现,2007年由Gabrilovich等[3]提议统一命名,曾被称为不成熟髓系细胞(immature myeloid cells, IMCs)和自然抑制细胞(natural suppressor cells, NSCs),是一类髓系来源的异质性细胞群,包括不成熟髓系祖细胞及巨噬细胞(macrophage, MΦ)、树突状细胞(dendritic cells, DCs)和粒细胞的前体细胞,是一个高度多样化的群体。根据其表型及形态特征主要分为两个亚型:粒细胞样MDSCs(G-MDSCs)和单核细胞样MDSCs(M-MDSCs)。目前研究发现在小鼠中及人体中骨髓谱系分化标记物有所不同[4]。在小鼠中MDSCs表达髓系分化抗原GR1和CD11b(即GR1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>细胞),其中GR1又分为两个不同抗原表型LY6G<sup>+</sup>和LY6C<sup>+</sup>,这样小鼠体内存在两个不同亚型的MDSCs:具有CD11b<sup>+</sup>LY6G<sup>+</sup>LY6C<sup>low</sup>表型的粒细胞样MDSCs和具有CD11b<sup>+</sup>LY6G<sup>+</sup>LY6C<sup>hi</sup>表型的单核细胞样MDSCs[5]。在人体中,MDSCs无GR1表型,但对CD11b和CD33呈阳性,对人类白细胞DR抗原相关(HLA-DR)和谱系标记(CD3、CD13、CD19和CD56)呈阴性。因此,G-MDSCs一般由HLA-DRCD15<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>表型定义,M-MDSCs由HLA-DRCD14<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>表型定义[6]。近期研究表明,这些表面标记物定义的早期MDSCs包括大量的嗜碱性粒细胞[7]。因此,需要进一步研究加强完善MDSCs的分子定义。

## 3. MDSCs 的扩增、募集和活化

越来越多的数据表明,MDSCs的扩增、募集和活化与肿瘤微环境中慢性炎症的发展有着紧密联系,炎症因子可促进肿瘤的发生发展。研究表明,诱导MDSCs扩增和募集的因子主要包括:巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞单核细胞集落刺激因子、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、前列腺素E2(PGE2)、白细胞介素(IL-1β、IL-10、IL-4

和 IL-6) [2] [8]。这些因子大都通过 JAK-STAT3 信号通路调节 MDSCs 的扩增和募集, 同时发现 STAT3 还可以通过上调 S100 钙结合蛋白 A8 和 A9 (S100A8 S100A9) 促进 MDSCs 的扩增和募集。MDSCs 不仅需要扩增、募集还需要活化。活化因子是来自于激活的 T 细胞和肿瘤基质细胞[9]。MDSCs 活化的过程可以通过炎症介质如 Toll 样受体(TLR)配体、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-13、IL-4、PGE2 介导, 还可以通过转录因子 NF- $\kappa$ B、STAT1 和 STAT6, 以及环氧合酶(COX)-2 等促进 MDSCs 的活化[10]。

## 4. MDSCs 的功能

目前研究表明 MDSCs 可以通过多种途径抑制机体的获得性和天然抗肿瘤免疫, 使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视和攻击, 促进肿瘤生长和发展[11]。

### 4.1. 抑制 T 细胞活性

MDSCs 可以作用多种免疫细胞, 但主要的靶细胞是 T 细胞。MDSCs 通过多种机制抑制 T 细胞的增殖和活性。现研究表明, 主要有以下几种机制: ① 通过高表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和精氨酸酶分解精氨酸, 同时 MDSCs 消耗肿瘤微环境(TME)中的精氨酸, 使得 TCR 相关  $\zeta$  链、CD3 表达下调, 阻滞 G0/G1 周期[12]; ② MDSCs 消耗 TME 中的半胱氨酸从而抑制 T 细胞活化; ③ MDSCs 过表达吡咯胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), 通过 JAK-STAT3 信号通路将色氨酸转化为尿酸, 使得 T 细胞停留在 G0 [13], 从而抑制 T 细胞增值。④ MDSCs 通过增加 NADPH 产生大量 ROS 和活性氧(RNS), ROS 抑制 JAK-STAT3 信号通路, 导致 MHC-II 类下调, 使 T 细胞凋亡。MDSCs 表达高水平的 iNOS, 产生一氧化氮, 使 Fc $\gamma$ RIIIA 下游的信号分子硝酸盐化[14], 从而抑制 T 细胞活性。⑤ 免疫检查点可以负向调控 T 细胞的激活。缺氧诱导因子 1- $\alpha$  诱导 MDSCs 表面程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)的表达, 通过与 T 细胞表面程序性死亡因子-1 (programmed death-1, PD-1)结合诱导 T 细胞凋亡[15]。

### 4.2. 抑制天然抗肿瘤免疫

MDSCs 不仅具有抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫, 对巨噬细胞和 NK 细胞介导的天然免疫也有抑制作用。对于巨噬细胞在肿瘤微环境中, 活化的缺氧诱导因子 1- $\alpha$  刺激 MDSCs 表达血管内皮生长因子, 抑制其分化[16]; MDSCs 分泌 IL-10 下调巨噬细胞 IL-2, 抑制其活化。MDSCs 可以抑制 NK 细胞介导的细胞毒作用。MDSCs 通过分泌 TGF- $\beta$  下调 NK 细胞表面 NK 活化型受体 NKG2D 的表达, 抑制 IFN- $\gamma$ , 同时抑制 NK 细胞介导的细胞毒作用[17]。研究还表明, MDSCs 分泌的 IL-10、IL-6、IL-23、NO 等因子均可以抑制 NK 细胞的活化及增值。

### 4.3. 非免疫功能

MDSCs 除了免疫功能, 还具有非免疫功能。MDSCs 还可以通过促进肿瘤细胞侵袭、促进肿瘤血管生成、形成肿瘤转移前小生境及促进肿瘤细胞干细胞特性的形成等促进肿瘤的发生及发展[18]。这些过程受 MDSCs 衍生介质的调控, 包括 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子、Bv8、S100A8/A9 和基质金属蛋白-9。

## 5. MDSCs 与宫颈癌的关系

MDSCs 是免疫系统调节机体免疫反应的一群独特的细胞群体, 对 T 细胞通过多种不同的机制发挥免疫抑制功能, 促进疾病的发展和恶化。研究已表明, 宫颈癌患者的 MDSCs 可被肿瘤源性因子诱导[19]。在宫颈癌小鼠模型中诱导 MDSC 的因素主要包括肿瘤来源的 G-CSF、IL-6、雌二醇(E2)和马豆素。从这些实验模型中获得的 MDSCs 已被证明可以抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活性, 且刺激肿瘤血管生成、促进转移前生态位的形成[20], 并增加癌细胞的干细胞样特性[21], 上述这些都可以通过促进肿瘤生长、转移和对抗

癌治疗(包括化疗和放疗)的抵抗来促进肿瘤进展[22]。

2014年, Mabuchi等[23]和 Vanderstraeten等[24]首次证实宫颈癌患者中 MDSCs 数量增加。周[25]等研究 17 例宫颈癌患者的外周血, 宫颈癌患者外周血中 MDSCs 比例增高, 且发现在肿瘤患者外周血中主要为 G-MDSCs。杜[26]等现研究表明宫颈癌中 MDSCs 的表达水平高于 CIN 患者及健康志愿者, 且与临床分期有着密切的关系。在研究子宫癌患者 MDSC 产生增加原因的研究中, 发现 MDSCs 数量的增加与血清 E2 浓度升高、血清 PGE2 浓度升高、白细胞增多、肿瘤 G-CSF 浓度升高、IL-6 表达或肿瘤中癌症干细胞样细胞数量升高有关[27]。由此表明, 在宫颈癌小鼠模型及宫颈癌患者中 MDSCs 数量增加与与肿瘤浸润 CD8+ T 细胞数量的减少有关。

MDSCs 通过 CC 趋化因子的配体 CCL2、CXC 趋化因子配体 CXCL12 和 CXCL5 被招募到肿瘤部位。肿瘤微环境刺激 MDSCs 获得免疫抑制特性, 这些免疫抑制特性通过 STAT1、STAT3、STAT6 和 NF- $\kappa$ B 转录因子介导[28]。梁[29]等人研究表明, 宫颈癌患者外周血中 G-MDSCs 表达 PSTAT 活性, 具有抑制功能且与肿瘤进展的临床病理因素相关。

## 6. 宫颈癌以 MDSCs 为靶点的免疫治疗

目前对于宫颈癌的治疗常规有手术、放疗、化疗等, 为实现更为安全、精准个体化治疗, 免疫治疗成为现阶段研究热点, 同时大量证据表明, MDSC 抑制无论是单独治疗还是与现有抗癌治疗联合使用, 都对多种实体恶性肿瘤具有治疗效果。因此, 临床上出现许多靶向子宫颈癌 MDSCs 的免疫疗法, 主要有以下几种方法: ① 促进 MDSCs 的分化; ② 抑制 MDSC 的募集、扩增; ③ 抑制 MDSCs 功能。

### 6.1. 促进 MDSCs 的分化

通过诱导 MDSCs 向成熟髓系细胞或树突状细胞分化, 减少 MDSCs 在荷瘤宿主体内的比例, 从而逆转 MDSCs 免疫抑制作用[30]。维甲酸作为维生素 A 代谢的产物, 能刺激髓系祖细胞向树突状细胞或巨噬细胞分化。全反式维甲酸(ATRA)可使癌症患者和荷瘤鼠内 MDSCs 数量大幅下降, 其主要机制为上调 MDSCs 合成谷胱甘肽和降低 ROS 水平。ATRA 与肿瘤疫苗联合可明显延长疫苗的抗肿瘤效应。同时研究表明酪蛋白激酶抑制剂四溴肉桂酸、 $1\alpha,25$ -二羟维生素 D3 及化疗药物紫杉醇都可以促进髓样细胞分化[31]。Iclozan [32]等研究表明小细胞肺癌(SCLC)患者以 MDSCs 为靶点可提高肿瘤疫苗免疫应答诱导的可能性。但上述以 MDSCs 为靶点在宫颈癌中的应用尚未进入临床实验, 仍需要进行进一步研究。

### 6.2. 抑制 MDSC 的募集、扩增

一旦阻断 MDSCs 相关的细胞因子和趋化因子的产生或拮抗 MDSCs 表面的细胞因子受体或趋化因子受体, MDSCs 的数量就会减少。研究表明, 肿瘤微环境中上调的 CCL2 和 CCL2 可以通过趋化因子受体 CXCR2 招募 MDSCs, 从而抑制其扩增[31]。CSF-1R 是一种酪氨酸激酶受体, 是促进 MDSCs 募集到肿瘤部位以抑制抗肿瘤免疫的重要受体。临床试验表明[33], 常规化疗如吉西他滨、铂类、5-氟尿嘧啶等, 酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼、MDSCs 招募抑制剂(CXCR2 拮抗剂)能够靶向抑制 MDSCs 扩增。目前吉西他滨主要适用于治疗中晚期和转移复发的宫颈癌患者, 同时吉西他滨可联合放疗、铂类等治疗, 使得其疗效显著[34]。但目前与 MDSCs 相关的临床试验大多处于初期阶段, 需要开展更多的更深入的试验来探索有效的治疗方案。

### 6.3. 抑制 MDSCs 功能

MDSCs 的主要靶细胞为 T 细胞, 抑制 MDSCs 功能需要抑制 T 细胞的活化。在肿瘤微环境中一氧化氮合酶和精氨酸酶-1 诱导 MDSCs 的表达, 精氨酸酶-1 通过分解精氨酸抑制了 T 细胞的发育, 从而会阻



碍肿瘤的发展。蒋[35]等人通过研究宫颈癌患者癌组织与非癌组织中 MDSCs 和 Treg 细胞的频率及功能, 证明 M-MDSCs 和 Treg 细胞在宫颈癌免疫应答中发挥着免疫抑制作用, 且宫颈癌组织内高频率的 M-MDSCs 对患者的预后产生不利影响。其次 MDSCs 表达高水平的 PD-L1, 其与表达在 T 细胞上的 PD-1 结合, 避免 T 细胞的活化被抑制, 恢复 T 细胞的抗肿瘤活性, 从而杀死癌细胞, 就是免疫治疗最为热点的治疗方法之一。在宫颈癌的研究中, 帕姆单抗是首个美国食品药品监督管理局(FDA)批准治疗子宫颈癌的抗 PD-1 单克隆抗体[36]。张[37]等人研究表明帕博利珠单抗对晚期/复发性宫颈癌具有一定的抗肿瘤效果。临床治疗中对比帕博利珠单抗联合同步放化疗疗效较安慰剂联合治疗高危局部晚期子宫颈癌更好。因此, 帕博利珠单抗联合化疗已用于晚期子宫颈癌的一线治疗。

## 7. 展望

MDSCs 是在病理状态下增殖和活化的异质性细胞群, 是天然抗肿瘤免疫和免疫治疗的主要障碍, 是肿瘤免疫抑制环境中的主要成分之一。虽然目前对 MDSCs 的研究取得了许多重大的进展, 在宫颈癌的发生发展中发挥着重要作用, 可作为抗肿瘤治疗的靶点, 但是 MDSCs 靶向治疗(无论是单独治疗还是与现有治疗联合)对宫颈癌的疗效目前正在临床前评估, 需要进一步的研究加以验证。因此, 进一步探索在 MDSCs 宫颈癌中免疫逃逸机制, 或许能为宫颈癌的免疫治疗带来新希望。总之, 靶向 MDSCs 治疗肿瘤是极好的策略, 尽管目前还处于初级阶段, 但随着深入研究, 会出现更新更好更成熟的免疫治疗方法。

## 基金项目

青海省科学技术厅, 基金编号: 2023-0301-ZJC-0038。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Bronte, V., Brandau, S., Chen, S., Colombo, M.P., Frey, A.B., Greten, T.F., et al. (2016) Recommendations for Myeloid-Derived Suppressor Cell Nomenclature and Characterization Standards. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12150. <https://doi.org/10.1038/ncomms12150>
- [3] Gabrilovich, D.I., Bronte, V., Chen, S., Colombo, M.P., Ochoa, A., Ostrand-Rosenberg, S., et al. (2007) The Terminology Issue for Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Research*, **67**, 425. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3037>
- [4] 陈虹燕, 郭红. MDSCs 与肿瘤微环境[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(11): 996-1001.
- [5] Ioannou, M., Alissafi, T., Lazaridis, I., Deraos, G., Matsoukas, J., Gravanis, A., et al. (2012) Crucial Role of Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Regulation of Central Nervous System Autoimmune Disease. *The Journal of Immunology*, **188**, 1136-1146. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101816>
- [6] Choi, J., Suh, B., Ahn, Y., Kim, T.M., Lee, J., Lee, S., et al. (2011) CD15<sup>+</sup>/CD16<sup>low</sup> Human Granulocytes from Terminal Cancer Patients: Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells That Have Suppressive Function. *Tumor Biology*, **33**, 121-129. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0254-6>
- [7] Khan, A.N.H., Emmons, T.R., Wong, J.T., Alqassim, E., Singel, K.L., Mark, J., et al. (2020) Quantification of Early-Stage Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer Requires Excluding Basophils. *Cancer Immunology Research*, **8**, 819-828. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-19-0556>
- [8] Sinha, P., Clements, V.K., Fulton, A.M. and Ostrand-Rosenberg, S. (2007) Prostaglandin E2 Promotes Tumor Progression by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Research*, **67**, 4507-4513. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4174>
- [9] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- [10] Sharma, M.D., Rodriguez, P.C., Koehn, B.H., Baban, B., Cui, Y., Guo, G., et al. (2018) Activation of P53 in Immature Myeloid Precursor Cells Controls Differentiation into Ly6c<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> Monocytic Antigen-Presenting Cells in Tumors.

- Immunity*, **48**, 91-106.E6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.014>
- [11] 刘秋燕, 曹雪涛. MDSCs 与肿瘤免疫逃逸[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16(4): 319-324.
- [12] Szefer, J., Danielak, A. and Kruszewski, W.J. (2019) Metabolic Pathways of L-Arginine and Therapeutic Consequences in Tumors. *Advances in Medical Sciences*, **64**, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2018.08.018>
- [13] Fleming, V., Hu, X., Weber, R., Nagibin, V., Groth, C., Altevogt, P., *et al.* (2018) Targeting Myeloid-Derived Suppressor Cells to Bypass Tumor-Induced Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 398. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00398>
- [14] Talmadge, J.E. and Gabrilovich, D.I. (2013) History of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 739-752. <https://doi.org/10.1038/nrc3581>
- [15] Noman, M.Z., Desantis, G., Janji, B., Hasmim, M., Karray, S., Dessen, P., *et al.* (2014) PD-L1 Is a Novel Direct Target of HIF-1 $\alpha$ , and Its Blockade under Hypoxia Enhanced MDSC-Mediated T Cell Activation. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 781-790. <https://doi.org/10.1084/jem.20131916>
- [16] Roth, C., Hu, X., Weber, R., Fleming, V., Altevogt, P., Utikal, J., *et al.* (2018) Immunosuppression Mediated by Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) during Tumour Progression. *British Journal of Cancer*, **120**, 16-25. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0333-1>
- [17] Kumar, V., Patel, S., Tcyganov, E. and Gabrilovich, D.I. (2016) The Nature of Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment. *Trends in Immunology*, **37**, 208-220. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.01.004>
- [18] 樊慧婷, 林洪生. 髓源抑制性细胞与恶性肿瘤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12): 2150-2154.
- [19] Lechner, M.G., Megiel, C., Russell, S.M., Bingham, B., Arger, N., Woo, T., *et al.* (2011) Functional Characterization of Human CD33<sup>+</sup> and CD11B<sup>+</sup> Myeloid-Derived Suppressor Cell Subsets Induced from Peripheral Blood Mononuclear Cells Co-Cultured with a Diverse Set of Human Tumor Cell Lines. *Journal of Translational Medicine*, **9**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-90>
- [20] Sasano, T., Mabuchi, S., Kozasa, K., Kuroda, H., Kawano, M., Takahashi, R., *et al.* (2018) The Highly Metastatic Nature of Uterine Cervical/Endometrial Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: Clinical and Preclinical Investigations. *Clinical Cancer Research*, **24**, 4018-4029. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-2472>
- [21] Yokoi, E., Mabuchi, S., Komura, N., Shimura, K., Kuroda, H., Kozasa, K., *et al.* (2019) The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Endometrial Cancer Displaying Systemic Inflammatory Response: Clinical and Preclinical Investigations. *Oncotarget*, **10**, e1662708. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2019.1662708>
- [22] Mabuchi, S. and Sasano, T. (2021) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Therapeutic Targets in Uterine Cervical and Endometrial Cancers. *Cells*, **10**, Article 1073. <https://doi.org/10.3390/cells10051073>
- [23] Mabuchi, S., Matsumoto, Y., Kawano, M., Minami, K., Seo, Y., Sasano, T., *et al.* (2014) Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: A Distinct Clinical Entity with Radioresistant Feature. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **106**, dju147. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju147>
- [24] Vanderstraeten, A., Luyten, C., Verbist, G., Tuyaerts, S. and Amant, F. (2014) Mapping the Immunosuppressive Environment in Uterine Tumors: Implications for Immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **63**, 545-557. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1537-8>
- [25] 周敏. 宫颈癌患者外周血和宫颈组织中髓源性抑制细胞的检测及意义[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [26] 杜婷. 髓源性抑制细胞 MDSC 在宫颈癌外周血中的表达及其临床意义[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [27] Kozasa, K., Mabuchi, S., Matsumoto, Y., Kuroda, H., Yokoi, E., Komura, N., *et al.* (2019) Estrogen Stimulates Female Cancer Progression by Inducing Myeloid-Derived Suppressive Cells: Investigations on Pregnant and Non-Pregnant Experimental Models. *Oncotarget*, **10**, 1887-1902. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26711>
- [28] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>
- [29] 梁云. 子宫颈癌新辅助化疗组织学疗效评价及相关免疫因素的研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [30] Veglia, F., Sanseviero, E. and Gabrilovich, D.I. (2021) Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Era of Increasing Myeloid Cell Diversity. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 485-498. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00490-y>
- [31] 徐鑫, 马斌, 丁建霞, 等. 髓源性抑制细胞对肿瘤的免疫抑制及靶向免疫治疗研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(3): 272-276.
- [32] Iclozan, C., Antonia, S., Chiappori, A., Chen, D. and Gabrilovich, D. (2013) Therapeutic Regulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Immune Response to Cancer Vaccine in Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **62**, 909-918. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1396-8>

- 
- [33] 邢凯, 刘苗. 靶向髓源抑制性细胞的肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(6): 740-745.
- [34] 董秀丽, 马爱兰, 魏立. 放疗联合吉西他滨治疗中晚期宫颈癌患者疗效及对转移复发的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2022, 28(1): 63-66.
- [35] 蒋欢欢, 鲁智敏, 朱梦婷, 等. 宫颈癌组织内骨髓来源抑制性细胞频率与患者预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(5): 822-825.
- [36] Mayadev, J., Nunes, A.T., Li, M., Marcovitz, M., Lanasa, M.C. and Monk, B.J. (2020) CALLA: Efficacy and Safety of Concurrent and Adjuvant Durvalumab with Chemoradiotherapy versus Chemoradiotherapy Alone in Women with Locally Advanced Cervical Cancer: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *International Journal of Gynecologic Cancer*, **30**, 1065-1070. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001135>
- [37] 张颖, 吴月玲. 宫颈癌的免疫治疗: 精准医学的到来[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1856-1859.