

膀胱癌肿瘤免疫微环境中免疫抑制性细胞作用的研究进展

周浩彤, 云 芬, 施 琳*

内蒙古医科大学基础医学院病理教研室, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月13日; 录用日期: 2025年2月6日; 发布日期: 2025年2月17日

摘 要

膀胱癌(Bladder Cancer, BC)是一种潜在的致死性泌尿系统恶性肿瘤, 发病率高, 复发率和转移率也很高。肌层浸润性膀胱癌的预后更差。最新研究表明, 肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)在BC的发展过程中起着至关重要的作用。TME由肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞、血管和细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)组成。其中免疫抑制细胞通过多种机制对BC的发生和发展起重要的免疫抑制作用。目前对免疫抑制细胞在BC中的作用还缺乏全面了解。因此, 我们总结了免疫抑制细胞在膀胱癌微环境中的作用, 为膀胱癌患者提供可能的治疗策略。

关键词

膀胱癌, 肿瘤微环境, 免疫抑制性细胞

The Role of Immunosuppressive Cells in TME during the Progression of Bladder Cancer

Haotong Zhou, Fen Yun, Lin Shi*

Department of Pathology, Basic Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 13th, 2025; accepted: Feb. 6th, 2025; published: Feb. 17th, 2025

Abstract

Bladder cancer (BC), a potentially fatal malignancy of the urinary system, is highly prevalent with high rates of recurrence and metastasis. Furthermore, when it progresses into the muscle-invasive stage, it then leads to poor prognosis. Recent studies have shown that the tumor microenvironment (TME) plays a critical role in the progression of BC. TME is composed of tumor cells, immune cells,

stromal cells, blood vessels and extracellular matrix (ECM). Among all components in TME, there is a very distinct group of cells defined as immunosuppressive cells, which have immunosuppressive influence on the process of tumorigenesis and progression of BC through multiple mechanisms. In recent decades, there is increasing focus on the immunosuppressive cells. However, there lacks a comprehensive understanding of immunosuppressive cells in BC. Herein, we summarized the role of immunosuppressive cells within the bladder cancer microenvironment, providing therapeutical strategies to potentially benefit BC patients.

Keywords

Bladder Cancer, Tumor Microenvironment, Immunosuppressive Cells

Copyright © 2025 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

膀胱癌具有高复发率和高转移率的特点，是泌尿系统第二大最常见的恶性肿瘤，也是全球患者最常见的死因[1]，其中 25%的病例为肌层浸润性膀胱癌(Muscle-Invasive Bladder Cancer, MIBC)[2]。虽然大多数肌层浸润性膀胱癌患者都接受了手术治疗，但膀胱癌易复发和转移，导致预后不佳。

随着分子医学的发展，治疗膀胱癌的方法也发生了变化，尤其是免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的出现，带来了全新的希望。新兴的 TME 治疗方法引起了研究人员的关注。

TME 是免疫细胞直接发挥作用的环境，与静止环境相比，TME 是一个复杂的生态系统。TME 可分为两部分，一部分是细胞部分，包含肿瘤相关成纤维细胞(Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs)、血管内皮细胞、周细胞、免疫细胞和脂肪细胞；另一部分是非细胞部分，由纤维蛋白、糖蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和透明质酸组成[3]。

越来越多研究表明，TME 是肿瘤发生、发展过程中新出现的重要调节因素，进一步了解 TME 中的免疫抑制细胞群在其中的作用机制具有重要意义。

2. 膀胱癌

膀胱癌(BC)是仅次于前列腺癌的第二大泌尿道常见癌症。2020 年，约有 573,000 名患者被确诊为膀胱癌，其中超过四分之三发生在男性。根据世卫组织的统计报告，尽管罹患膀胱癌的风险是多因素的，但吸烟仍然是最主要的风险因素。据估计，半数的膀胱癌病例具有吸烟史，其危害程度取决于吸烟的强度和持续时间[4]。

25%~30%的非肌层浸润性膀胱癌(Non-Muscle Invasive Disease, NMIBC)可进展为 MIBC 甚至发生转移[5]。NMIBC 患者需要反复接受内窥镜检查、活检和膀胱镜电切治疗，治疗时间可能会延长。MIBC 治疗的特点是化疗、根治性膀胱切除术(Radical Cystectomy, RC)和尿路改道术。高危 NMIBC 和 MIBC 患者还需要进行长期监测。治疗周期长、治疗费用高是膀胱癌的治疗现状。

经尿道膀胱肿瘤切除术(Transurethral Resection of the Bladder Tumor, TURBT)是治疗 NMIBC 的主要方法。但由于肿瘤细胞有可能种植在健康的膀胱粘膜内，这种疗法饱受诟病[6]。几十年来，卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin, BCG)免疫疗法一直是唯一能有效预防高危 NMIBC 病变进展的保守疗法。但如何确定最佳的治疗方案、时间、剂量、菌株和失败仍是长期争议的话题[7]。对于卡介苗治疗后病情仍在发展的患

者,根治性膀胱切除术是主要的治疗方法。

随着肿瘤分子医学的发展,膀胱癌的治疗方法也发生了变化。近年来,肿瘤免疫治疗的快速发展给我们带来了希望。肿瘤免疫治疗是通过调动机体免疫系统的功能,重新激活其对肿瘤的排斥反应,从而达到控制和杀伤肿瘤细胞的目的。它包括多种途径,如研究抗肿瘤天然产物、特异性抗原呈递、诱导产生具有杀伤作用的细胞因子和有效蛋白质,以及对它们进行修饰。最有效的临床应用是 CAR-T 细胞(Chimeric Antigen Receptor-T Cell)疗法和免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)。免疫检查点是指一类在生理状态下介导细胞免疫耐受的负反馈信号分子,与肿瘤免疫逃逸有关。目前临床关注最多的两个免疫检查点是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)和程序性细胞死亡分子 1 (PD-1)及其配体 PD-L1。免疫检查点抑制剂则是指通过阻断免疫检查点信号通路,活化 TME 中的免疫细胞,从而治疗肿瘤的药物[8]。免疫检查点抑制剂的出现给患者带来了新的曙光,通过改善抑制性肿瘤免疫微环境和恢复免疫杀伤细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤,显著改善了膀胱癌患者的预后。然而,只有极少数患者对免疫检查点抑制剂产生了持久的治疗反应,这给临床治疗带来了巨大挑战。

近年来,肿瘤免疫微环境研究已成为热点。对肿瘤相关免疫微环境的深入研究显示,免疫检查点抑制剂疗法耐药与抑制性的肿瘤免疫微环境密切相关[9]。然而,TME 非常复杂,因此,深入了解 TME 中免疫抑制细胞的免疫抑制机制对于促进免疫治疗发展和提高疗效至关重要。

3. 肿瘤免疫微环境和免疫抑制性细胞

TME 可分为两部分,一部分是细胞部分,包括肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)、血管内皮细胞、免疫细胞和脂肪细胞,另一部分是非细胞部分,由纤维蛋白(胶原蛋白和纤连蛋白)、糖蛋白(丝球蛋白、纤维蛋白、血栓松蛋白)、弹性蛋白、蛋白聚糖、透明质酸组成[10]。已知 TME 在肿瘤发生、发展和免疫抑制过程中发挥重要作用。其中的成分(如免疫细胞)随肿瘤的发展而发生动态变化。

因此,TME 非常复杂,研究的难度很大。最近针对 TME 的研究发现,TME 内有一群具有免疫抑制表型的免疫浸润细胞,它们可以通过内在或外在途径共同调节肿瘤免疫抑制。免疫抑制的内在调控由抑制性受体的表达介导,而外在调控由细胞间接触和/或细胞因子的分泌介导[11]。因此,深入了解 TME 中免疫抑制细胞的免疫抑制机制对于促进免疫治疗发展和提高疗效至关重要。

免疫抑制性细胞主要包括髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressive Cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)、肿瘤相关中性粒细胞(Tumor-Associated Neutrophils, TANs)、调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Tregs)、肿瘤相关树突状细胞(Tumor-Associated Dendritic Cells, tDCs)、调节性 B 细胞(Regulatory B Cells, Bregs)、肿瘤相关肥大细胞(Tumor-Associated Mast Cells)和肿瘤相关成纤维细胞(CAFs) [12]。

3.1. 髓源性抑制细胞(MDSCs)

由于骨髓造血改变,MDSCs 从造血干细胞(Hematopoietic Stem Cells, HSCs)中产生。稳定的骨髓造血状态是一个支持宿主髓系细胞稳定供应的结构化过程。骨髓来源的造血干细胞产生未成熟髓系细胞(Immature Myeloid Cells, IMCs),这些细胞分化为单核细胞,进一步分化为巨噬细胞、树突状细胞(DCs)和粒细胞(包括中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞)。急性骨髓造血可由感染或组织损伤等多种疾病状态启动[13]。然而,在某些特殊情况下,例如慢性炎症、癌症和自身免疫性疾病,IMCs 可异常启动从而产生持久骨髓造血效应,以保护宿主组织免受损伤[14]。这意味着 IMCs 被介导发生异常分化和病理性激活,其功能也随之发生改变,变成吞噬活性相对较弱、具有抗炎和免疫抑制功能的 MDSCs。

不仅在膀胱癌,在结直肠癌和甲状腺癌中,肿瘤的进展与 MDSCs 在 TME 中的蓄积存在一定程度的

相关性[15]。MDSC 在膀胱癌 TME 中主要通过以下四种方式发挥免疫抑制和促瘤作用：1) 通过抑制肿瘤细胞的免疫功能来屏蔽免疫细胞的杀伤作用。2) 重塑 TME。3) 创造转移前 TME。4) 与肿瘤细胞相互作用，促进上皮间质转化(EMT)。

3.2. 肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)

单核细胞被趋化因子招募到肿瘤区域，缺氧或坏死的肿瘤区域介导巨噬细胞转化为 TAMs。研究表明 TAMs 的数量与膀胱癌患者的不良预后有关[16]。肿瘤区域的巨噬细胞有两种亚型，一种是 M1-巨噬细胞(经典活化型)，具有促炎和抗肿瘤特性，另一种亚型是免疫抑制型 M2-巨噬细胞(交替活化型) [17]。巨噬细胞的这两种表型由不同的因素诱导，通过不同的机制发挥作用，并可通过多种标记物检测到。

3.3. 肿瘤相关中性粒细胞(TANs)

中性粒细胞是抵抗感染和组织损伤的第一道防线，来源于骨髓粒-单核细胞祖细胞(Bone Marrow Granulocyte Monocyte Progenitor, GMP)。中性粒细胞成熟后被释放到血液中，其特征是细胞核分叶。与 TAMs 相似，TANs 有两种表型，一种是促炎和抗肿瘤细胞，另一种是免疫抑制细胞。不同的是，TANs 的寿命很短，循环中性粒细胞的半衰期约为 7 h，因此，为了保持循环中中性粒细胞的数量，其基础生成率很高($5 \times 10^{10} \sim 10 \times 10^{10}$ 个细胞/天) [18]。TANs 通过复杂的机制在膀胱癌肿瘤发生和发展过程中发挥作用。有研究显示，在预后方面，TANs 与 NMIBC 患者的高复发风险有关。TANs 的升高也与 BC 患者的总生存期较差相关[19]。

3.4. 调节性 T 细胞(Tregs)

调节性 T 细胞(Tregs)是一类特殊的 T 细胞，一方面能维持免疫平衡，另一方面又能抑制抗肿瘤免疫反应。Tregs 也分为两种亚型，一种称为胸腺 Tregs (Thymic Tregs, tTregs)，最初在胸腺中产生，受到来自胸腺上皮细胞的自身抗原刺激后被激活，然后被运输到外周，从而发挥对自身抗原的抑制作用。另一种亚型是外周 Tregs (Peripheral Tregs, pTregs)，与 tTregs 不同的是，pTregs 是由外周组织中的幼稚或常规 T 细胞(Conventional T Cells, Tcons)在细胞因子如肿瘤转化因子 TGF- β 和 IL-2 刺激和 T 细胞抗原受体(T Cell Antigen Receptor, TCR)信号转导后诱导而成的。tTregs 和 pTregs 都会渗入膀胱癌 TME 并表现出免疫抑制特性[20]。

3.5. 肿瘤相关树突状细胞(tDCs)

树突状细胞(DCs)是最有效的抗原递呈细胞(Antigen-Presenting Cells, APC)，广泛存在于淋巴器官和外周组织中，1973 年拉尔夫·斯坦曼(Ralph Steinman)首次在小鼠脾脏中发现了树突状细胞(DCs) [21]。DCs 种类繁多，具有高度异质性，属于造血细胞系。DCs 来源于多能造血干细胞(HSC)，然后经过一系列分化，最终形成复杂的细胞亚群网络。以下是 DC 的分类(基于个体发生学)：类浆细胞 DC (Plasmacytoid DCs, pDC)；1 型经典 DC (Type 1 Classical DCs, cDC1)；2 型经典 DC (Type 2 Classical DCs, cDC2)；单核细胞来源的 DC (Monocyte-Derived DCs, mo-DC)。其中，cDC1 是免疫源性最强的亚群，可以通过肿瘤抗原交叉呈递方式诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(Cytotoxic T Lymphocytes, CTLs)，有研究显示，在膀胱癌 TME 中，cDC1 高表达 CD40 并促进 CD8⁺ T 细胞耗竭。cDC2 在诱导 Th17 和 Th2 方面表现出超强的呈递功能[22]。

3.6. 调节性 B 细胞(Bregs)

一般认为，B 细胞的主要功能是产生抗体并通过抗原呈递激活 T 细胞来调节炎症和免疫反应。1974 年 Katz 等人首次发现调节性 B 细胞，在豚鼠模型中，如果没有 B 细胞，脾细胞就不能抑制迟发型超敏

反应[23]。目前没有明确的特征性表面标记物将 Bregs 分类, 根据其产生的细胞因子将其分为许多亚群, 如 IL-10⁺、IL-35⁺和 TGF- β 。据报道, Bregs 在膀胱癌 TME 中具有免疫抑制特性, 主要抑制方式包括细胞因子分泌如 IL-10、TGF- β 和 IL-35, 及细胞间接触如 Fas/FasL、CD40/CD40L、CTLA-4/CD86 [24]。通过上述信号通路, 膀胱癌 TME 中的 Bregs 可抑制 T 细胞增殖、减少促炎细胞因子的产生、增加 Tregs 生成、Th1 细胞凋亡和抑制 APC 活性。

3.7. 肿瘤相关肥大细胞(Tumor-Associated Mast Cells)

肥大细胞由 Paul Ehrlich 在 1878 年发现[25]。肥大细胞来源于造血前体细胞, 具有高度异质性和可塑性, 在全身特别是皮肤、肺和肠上皮等保护性组织屏障中寿命较长。与其他细胞相比, 肥大细胞被认为与过敏性疾病(由 IgE 介导)有关。然而, 由于肥大细胞的异质性和可塑性, 它在不同类型的癌症、肿瘤进展的不同程度或不同部位, 肥大细胞同时表现出抗肿瘤和促肿瘤的双相作用[26]。肥大细胞结构的最大特点是细胞内富含多种生物活性物质。在膀胱癌肿瘤组织中, 活化的肥大细胞在脱颗粒过程中会释放出大量的细胞内颗粒, 这些颗粒含有多种生物活性成分, 可刺激肿瘤的进展、血管形成和转移。

3.8. 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)

如前所述, TME 可分为两部分, 即细胞和细胞外基质, 在所有这些细胞中, 与癌症相关的成纤维细胞至关重要。成纤维细胞于 1858 年由 Virchow 发现[27]。它们是唯一能在几乎能杀死所有其他类型细胞的严重压力下存活的正常细胞类型。因此, 即使是来自尸体和腐烂组织的成纤维细胞, 也很容易培养。研究发现, 在正常组织中, 正常的成纤维细胞处于“静息或休眠”状态, 其代谢和转录组活性微乎其微, 这种状态至今仍缺乏有效的标记[28]。活化的成纤维细胞具有明显的高度异质性和可塑性。据报道, 来自身体不同区域的成纤维细胞应根据其在身体不同区域的独特转录模式被识别为单独的、高度不同的细胞类型[29]。在膀胱癌肿瘤组织间质中, CAFs 通过分泌细胞因子和趋化因子、招募免疫抑制细胞、甚至直接杀伤 CD8⁺ T 细胞等多种机制对肿瘤细胞产生巨大的影响[30]。

3.9. 免疫抑制细胞间相互作用

TME 非常复杂, 随肿瘤的发生、发展而动态变化。膀胱癌中的免疫治疗抵抗与肿瘤基因、细胞异质性和 TME 中细胞间相互作用有关。

CAFs 是 TME 中目前研究得最多的细胞成分之一, 激活的 CAFs 可以通过分泌细胞因子如表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)和趋化因子如 CCL5 (CC-Chemokine Ligand 5)促进肿瘤进展。膀胱癌中的 CAFs 和 TAMs 以细胞因子和趋化因子的方式, 通过多种机制共同促进免疫治疗抵抗。CAFs 分泌的细胞因子 IL-6、IL-8、TGF- β 以及巨噬细胞转移抑制因子(Macrophage Migration Inhibitory Factor, MIF)招募并促进巨噬细胞 M2 型极化, 趋化因子 CCL2 和 CXCL12 则招募单核细胞, 并促进巨噬细胞向促肿瘤的 M2 型极化[31]。CAFs 分泌的 CCL2 还可以与 MDSCs 表面的 CCR2 结合, 促进肿瘤生长。同时, CAFs 释放的 IL-6 和 IL-33 会过度活化 5-脂氧合酶(5-Lipoxygenase, 5-LO), 增强 MDSCs 的活性, 使膀胱癌细胞的干细胞活性增强[32]。

TAMs 是肿瘤免疫微环境中含量最丰富的炎症细胞。其通过复杂的细胞信号通路如 NF- κ B、JAK-STAT3 和趋化因子及其受体等促进肿瘤血管生成、重塑细胞外基质、抑制免疫反应, 从而促进肿瘤的发生发展。此外, TAMs 还可以分泌 CCL17 和 TGF- β 招募 Tregs, 形成免疫抑制性的微环境。有研究发现, TAMs 释放的 TGF- β 和 PGE2 可以延缓 DCs 的成熟, 从而打破固有免疫和适应性免疫的平衡, 进而抑制 T 细胞和 NK 细胞的免疫活性[33]。TAMs 还与 CAFs 相互作用, 协同抑制 NK 细胞的杀伤能力。

4. 免疫检查点抑制剂与 TME

免疫检查点蛋白的发现给膀胱癌治疗提供了新的靶点,随之诞生的 ICI 更是临床治疗上的革命性进展。ICI 通过阻断免疫检查点信号通路如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)和程序性细胞死亡分子 1 (PD-1)及其配体 PD-L1, 激活免疫反应, 并消除膀胱癌细胞。然而还是有许多患者对 ICI 治疗产生了抵抗。对肿瘤相关免疫微环境的深入研究显示, 抑制性的膀胱癌 TME 在 ICI 疗法抵抗中起到了重要作用[34]。

有研究表明, TAMs 会大量聚集在肿瘤间质中, 分泌 IL-10、TGF- β 等加重 TME 的免疫抑制性。M2 型巨噬细胞通过脂肪酸氧化提供给肿瘤细胞大量能量, 并且分泌 VEGF 和基质金属蛋白酶 MMPs, 促进肿瘤血管生成和肿瘤转移, 最终导致 ICI 耐药[35]。Tregs 依赖脂质线粒体氧化和丙酮酸, 在酸性缺氧的 TME 中数量上升, 肿瘤浸润的 Tregs 高表达多种免疫抑制分子, 如 GITR、LAG3、TIM3、TNFRSF4 等具有高度抑制活性, 可抑制 T 细胞活性, 阻止 T 细胞向肿瘤区域募集, 从而导致 ICI 抵抗[36]。MDSCs 能强效抑制 T 细胞和 NK 细胞, 刺激 Tregs 增多, 并与肿瘤血管生成和转移有关, 促进肿瘤进展。微环境中 MDSCs 含量与 ICI 的抗肿瘤疗效呈负相关[37]。

5. 结论与展望

膀胱癌的复发率和转移率都很高, 是泌尿系统中发病率第二高的恶性肿瘤。因此, 新兴的免疫疗法对膀胱癌患者意义重大。本综述大致介绍了膀胱癌及其免疫微环境, 然后重点介绍了 TME 中的免疫抑制细胞, 并阐述了它们在微环境中的免疫抑制作用和可能的机制。免疫抑制细胞通过各种机制发挥免疫抑制和促瘤作用, 在肿瘤发生、发展和生存过程中具有重要影响。这一过程复杂多变, 但也充满机遇。免疫抑制细胞及其机制都是潜在的免疫治疗靶点。肿瘤内免疫抑制微环境的建立是免疫治疗失败的最重要机制之一。因此, 目前仍有一些问题亟待解决: 许多免疫抑制细胞缺乏特异性标志物, 我们对膀胱癌及其周围微环境的了解还不够深入。因此, 我们认为, 膀胱癌 TME 和这部分免疫抑制细胞仍需要更深入的研究, 以便在未来找到更好的免疫治疗策略。

基金项目

内蒙古自治区卫生健康科技计划项目, 项目编号: 202201216。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Dobruch, J. and Oszczudłowski, M. (2021) Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina*, **57**, Article No. 749. <https://doi.org/10.3390/medicina57080749>
- [3] Charlton, M.E., Adamo, M., Sun, L. and Deorah, S. (2014) Bladder Cancer Collaborative Stage Variables and Their Data Quality, Usage, and Clinical Implications: A Review of SEER Data, 2004-2010. *Cancer*, **120**, 3815-3825. <https://doi.org/10.1002/cncr.29047>
- [4] van Osch, F.H., Jochems, S.H., van Schooten, F., Bryan, R.T. and Zeegers, M.P. (2016) Quantified Relations between Exposure to Tobacco Smoking and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of 89 Observational Studies. *International Journal of Epidemiology*, **45**, 857-870. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044>
- [5] Johnson, S.B. and Yu, J.B. (2018) Bladder Preserving Trimodality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Current Oncology Reports*, **20**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0711-0>
- [6] Oswald, D., Pallauf, M., Herrmann, T.R.W., et al. (2022) Transurethral Resection of Bladder Tumors (TURBT). *Urologe A*, **61**, 71-82.
- [7] Oddens, J., Brausi, M., Sylvester, R., Bono, A., van de Beek, C., van Andel, G., et al. (2013) Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin in Intermediate- and High-Risk Ta, T1

- Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder: One-Third Dose versus Full Dose and 1 Year versus 3 Years of Maintenance. *European Urology*, **63**, 462-472. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>
- [8] Okobi, T.J., Uhomoihi, T.O., Akahara, D.E., Odoma, V.A., Sanusi, I.A., Okobi, O.E., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Inhibitors as a Treatment Option for Bladder Cancer: Current Evidence. *Cureus*, **15**, e40031. <https://doi.org/10.7759/cureus.40031>
 - [9] 张兰兰, 李向敏, 樊再雯. 免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(8): 636-640.
 - [10] Chen, X., Chen, H., He, D., Cheng, Y., Zhu, Y., Xiao, M., *et al.* (2021) Analysis of Tumor Microenvironment Characteristics in Bladder Cancer: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 672158. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672158>
 - [11] Huang, M., Liu, L., Zhu, J., Jin, T., Chen, Y., Xu, L., *et al.* (2021) Identification of Immune-Related Subtypes and Characterization of Tumor Microenvironment Infiltration in Bladder Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 723817. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.723817>
 - [12] Schneider, A.K., Chevalier, M.F. and Derré, L. (2019) The Multifaceted Immune Regulation of Bladder Cancer. *Nature Reviews Urology*, **16**, 613-630. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0226-y>
 - [13] Chiba, Y., Mizoguchi, I., Hasegawa, H., Ohashi, M., Orii, N., Nagai, T., *et al.* (2017) Regulation of Myelopoiesis by Proinflammatory Cytokines in Infectious Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **75**, 1363-1376. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2724-5>
 - [14] Veglia, F., Perego, M. and Gabrilovich, D. (2018) Myeloid-Derived Suppressor Cells Coming of Age. *Nature Immunology*, **19**, 108-119. <https://doi.org/10.1038/s41590-017-0022-x>
 - [15] Zheng, Z., Zheng, X., Zhu, Y., Yao, Z., Zhao, W., Zhu, Y., *et al.* (2021) IL-6 Promotes the Proliferation and Immunosuppressive Function of Myeloid-Derived Suppressor Cells via the MAPK Signaling Pathway in Bladder Cancer. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 5535578. <https://doi.org/10.1155/2021/5535578>
 - [16] Leblond, M.M., Zdimerova, H., Desponds, E. and Verdeil, G. (2021) Tumor-Associated Macrophages in Bladder Cancer: Biological Role, Impact on Therapeutic Response and Perspectives for Immunotherapy. *Cancers*, **13**, Article No. 4712. <https://doi.org/10.3390/cancers13184712>
 - [17] Cassetta, L. and Pollard, J.W. (2018) Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 887-904. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.169>
 - [18] Gu, L., Guo, H., Wu, L. and Yuan, J. (2023) Prognostic Analysis and Validation of LncRNAs in Bladder Cancer on the Basis of Neutrophil Extracellular Traps. *The Journal of Gene Medicine*, **25**, e3525. <https://doi.org/10.1002/jgm.3525>
 - [19] Liu, K., Zhao, K., Wang, L. and Sun, E. (2018) The Prognostic Values of Tumor-Infiltrating Neutrophils, Lymphocytes and Neutrophil/Lymphocyte Rates in Bladder Urothelial Cancer. *Pathology—Research and Practice*, **214**, 1074-1080. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.010>
 - [20] Ikarashi, D., Kitano, S., Tsuyukubo, T., Yamashita, M., Matsuura, T., Maekawa, S., *et al.* (2024) Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy May Improve Antitumor Immune Response via Reduction of Regulatory T Cells in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 1442. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51273-7>
 - [21] Koyama, S. and Nishikawa, H. (2021) Mechanisms of Regulatory T Cell Infiltration in Tumors: Implications for Innovative Immune Precision Therapies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002591. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002591>
 - [22] Garris, C.S., Wong, J.L., Ravetch, J.V. and Knorr, D.A. (2021) Dendritic Cell Targeting with Fc-Enhanced CD40 Antibody Agonists Induces Durable Antitumor Immunity in Humanized Mouse Models of Bladder Cancer. *Science Translational Medicine*, **13**, eabd1346. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd1346>
 - [23] Segura, J. (2020) Decoding the Heterogeneity of Human Dendritic Cell Subsets. *Trends in Immunology*, **41**, 1062-1071.
 - [24] Katz, S.I., Parker, D. and Turk, J.L. (1974) B-Cell Suppression of Delayed Hypersensitivity Reactions. *Nature*, **251**, 550-551. <https://doi.org/10.1038/251550a0>
 - [25] Shang, J., Zha, H. and Sun, Y. (2020) Phenotypes, Functions, and Clinical Relevance of Regulatory B Cells in Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 582657. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582657>
 - [26] Derakhshani, A., Vahidian, F., Alihasanzadeh, M., Mokhtarzadeh, A., Lotfi Nezhad, P. and Baradaran, B. (2019) Mast Cells: A Double-Edged Sword in Cancer. *Immunology Letters*, **209**, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.03.011>
 - [27] Aponte-López, A. and Muñoz-Cruz, S. (2020) Mast Cells in the Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment: Hematopoietic Cells—Part B*, Springer International Publishing, 159-173. https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0_9
 - [28] Zeltz, C., Primac, I., Erusappan, P., Alam, J., Noel, A. and Gullberg, D. (2020) Cancer-Associated Fibroblasts in Desmoplastic Tumors: Emerging Role of Integrins. *Seminars in Cancer Biology*, **62**, 166-181. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.004>

-
- [29] Du, Y., Cao, J., Jiang, X., Cai, X., Wang, B., Wang, Y., *et al.* (2021) Comprehensive Analysis of CXCL12 Expression Reveals the Significance of Inflammatory Fibroblasts in Bladder Cancer Carcinogenesis and Progression. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 613. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02314-y>
- [30] Liu, B., Pan, S., Liu, J. and Kong, C. (2021) Cancer-Associated Fibroblasts and the Related Runt-Related Transcription Factor 2 (RUNX2) Promote Bladder Cancer Progression. *Gene*, **775**, Article ID: 145451. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145451>
- [31] Frerichs, L.M., Frerichs, B., Petzsch, P., Köhrer, K., Windolf, J., Bittersohl, B., *et al.* (2023) Tumorigenic Effects of Human Mesenchymal Stromal Cells and Fibroblasts on Bladder Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1228185. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1228185>
- [32] Liang, T., Tao, T., Wu, K., Liu, L., Xu, W., Zhou, D., *et al.* (2023) Cancer-Associated Fibroblast-Induced Remodeling of Tumor Microenvironment in Recurrent Bladder Cancer. *Advanced Science*, **10**, e2303230. <https://doi.org/10.1002/advs.202303230>
- [33] Yang, M., Wang, B., Hou, W., Zeng, H., He, W., Zhang, X., *et al.* (2024) NAD⁺ Metabolism Enzyme NNMT in Cancer-Associated Fibroblasts Drives Tumor Progression and Resistance to Immunotherapy by Modulating Macrophages in Urothelial Bladder Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **12**, e009281. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009281>
- [34] Morales-Barrera, R., Suárez, C., de Castro, A.M., Racca, F., Valverde, C., Maldonado, X., *et al.* (2016) Targeting Fibroblast Growth Factor Receptors and Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Advanced Bladder Cancer: New Direction and New Hope. *Cancer Treatment Reviews*, **50**, 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.018>
- [35] Wang, J., Li, D., Cang, H. and Guo, B. (2019) Crosstalk between Cancer and Immune Cells: Role of Tumor-Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment. *Cancer Medicine*, **8**, 4709-4721. <https://doi.org/10.1002/cam4.2327>
- [36] 钱俊安, 张琳, 杨萌, 等. 免疫抑制细胞在膀胱癌 TME 中的免疫抑制作用机制及特异性治疗研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(24): 107-110.
- [37] 苏峥, 任海朋, 依荷芭丽·迟. 调节性 T 细胞与肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2023, 21(8): 824-829+865.