

• 国家自然科学基金进展综述 •

调节性T细胞参与胰腺癌免疫微环境重塑的基础与转化研究进展*

王秀超 李鑫 郝继辉

摘要 调节性T细胞(regulatory T cells/Treg cells)是发挥负性免疫调节功能的一类CD4⁺T细胞,主要通过抑制多种效应性T细胞的活性和功能,维持机体获得性免疫系统的平衡,防止自身免疫性疾病的发生。Treg细胞也是免疫抑制性肿瘤微环境的主要组成成分,其在肿瘤局部微环境中,对抗肿瘤免疫应答过程,发挥免疫抑制作用,并协助肿瘤细胞参与免疫逃逸,进而影响肿瘤的恶性演进过程。本文对Treg细胞在胰腺癌免疫微环境重塑过程中发挥功能的机制及其临床转化研究进展进行综述,旨在加深对胰腺癌免疫抑制微环境的认识,为胰腺癌的免疫调节治疗提供新思路。

关键词 胰腺癌 调节性T细胞 免疫治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.18.349

Advances of basic and clinical translational research on the role of Treg cells in immune microenvironment remodeling in pancreatic cancer

Xiuchao Wang, Xin Li, Jihui Hao

Correspondence to: Jihui Hao; E-mail: haojihui@tjmuch.com

Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672431)

Abstract Regulatory T (Treg) cells are a class of immune cells characterized with CD4⁺ that exert negative immunomodulatory effects. By inhibiting the activity of effector T cells, they maintain the balance of the body's adaptive immune system to prevent the occurrence of autoimmune diseases. Treg cells, the main components of the immunosuppressive tumor microenvironment, also inhibit the immune response of effector T cells in the local tumor immune microenvironment and promote immunosuppression and tumor cell immune evasion, thereby facilitating the malignant evolution of the tumor. Aimed at prompting the understanding of the immunosuppressive microenvironment of pancreatic cancer, this review will systematically summarize the functional mechanisms of Treg cells in immune microenvironment remodeling in pancreatic cancer and the latest developments in clinical translational research, which may provide a new strategy for immune regulation therapy.

Keywords: pancreatic cancer, regulatory T cells, immunotherapy

胰腺癌恶性程度极高,5年生存率仅6%,被称为“癌中之王”^[1]。近期肿瘤免疫学领域的进展,对审视胰腺癌恶性行为的内在机制以及寻求新的防控策略提供了新思路。免疫微环境重塑在恶性肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用^[2]。特殊的肿瘤微环境为胰腺癌的免疫治疗带来挑战。首先胰腺癌细胞缺乏免疫原性抗原表达,其主要组织相容性抗原(MHC) I类分子显著下调;其次具有抗肿瘤作用的效应性T细胞、Th1型、NK细胞、DC细胞以及TAMs(M1)数量减少,活性下降,而调节性T细胞(Tregs)、Th2型、MD-

SCs以及TAMs(M2)等抑制性免疫细胞聚集^[3];同时微环境中存在TGF- β 1、IL-10、IL-35、CCL5、CXCL12等众多免疫调节因子共同形成胰腺癌免疫抑制的微环境。本文旨在通过综述Treg细胞参与肿瘤免疫微环境重塑的基础转化研究新进展,寻求在肿瘤免疫学水平的胰腺癌诊治新思路,为胰腺癌免疫调节治疗提供新策略。

1 Treg细胞概述

1.1 Treg细胞定义

Treg细胞是一类可以调节多种免疫细胞功能的

作者单位:天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81672431)资助

通信作者:郝继辉 haojihui@tjmuch.com

T 细胞亚群,主要通过抑制 T 细胞的活化,发挥免疫调节及诱导免疫耐受作用。Treg 细胞最初定义基于 CD4⁺T 细胞中 IL-2 受体 α 链(CD25)的组成性高表达,后续研究发现也表达细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)以及 TNF 受体家族相关基因(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR),而转录因子 FOXP3 基因的表达对 Treg 细胞的发育成熟以及发挥免疫调节作用至关重要^[4]。

1.2 Treg 细胞分类及功能

固有型 Treg 细胞(natural T regulatory cells, nTreg)起源于胸腺,持续表达 FOXP3,主要通过细胞接触作用发挥免疫抑制;诱导型 Treg 细胞(induced T regulatory cells, iTreg)对 T 细胞抗原识别受体的刺激高度敏感,继而分泌 TGF- β 1 等细胞因子抑制免疫活性;肿瘤微环境中,固有 Treg 细胞与诱导型 Treg 细胞的表型及作用可发生改变并相互转化^[5]。在生理情况下,Treg 细胞在保持免疫系统平衡,避免自身免疫性疾病、过敏反应以及移植排斥反应中起到关键的调节作用^[6]。在肿瘤患者中,Treg 细胞是参与肿瘤免疫应答抑制的重要成分,可直接抑制 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞以及 DC 细胞的功能,其在瘤体及外周血中的数量呈增多状态且预后不良^[7],但其增多的机制尚未完全阐明,其参与肿瘤免疫微环境重塑,促进肿瘤细胞免疫逃逸的潜在机制仍有待深入的研究。

2 Treg 细胞与胰腺癌

2.1 Treg 细胞分布与胰腺癌患者临床预后的关系

Hiraoka 等^[8]首次报道利用免疫组织化学染色技术,在不同级别胰腺导管上皮内瘤变、胰腺导管腺癌组织以及肿瘤引流淋巴结中显示 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺的 Treg 细胞浸润情况,结果表明胰腺癌局部间质中 Treg 细胞的数量显著增加,癌前病变演进过程中 Treg 细胞数量也逐渐增多,并与肿瘤转移、肿瘤分级及临床分期相关。Tang 等^[9]研究发现,正常胰腺组织无 Treg 细胞浸润,而癌组织中浸润的 Treg 细胞、CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞均显著增加,且癌周 Treg 细胞浸润更多,浸润 Treg 细胞与浸润 CD4⁺T 细胞呈正比,与浸润 CD8⁺T 细胞呈反比。Liu 等^[10]结合临床病理数据研究发现,Treg 细胞浸润与胰腺癌肿瘤去分化显著呈相关,但与转移及微血管侵袭无显著相关性,Treg 细胞浸润数量可作为判断预后的独立风险因素^[10]。与健康人群相比,胰腺癌患者外周血 Treg 细胞数量增加,且与 TNM 分期呈显著相关性,研究表明晚期胰腺癌患者可能与肿瘤远处转移存在密切联系,分层分析在行根治切除手术的胰腺癌患者中,Treg 细胞数升高组的生存期缩短^[11]。胰腺癌一线化疗药物吉西他滨

可以使患者外周血 Treg 水平下降,CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg 细胞的减少提示患者化疗有效,患者生存期也相对较长^[12]。Treg 细胞不仅参与胰腺癌发生的各个阶段,促进肿瘤进展,胰腺癌患者肿瘤组织和外周血 Treg 细胞的升高可以作为不良预后的标记。

2.2 胰腺癌肿瘤微环境中 Treg 细胞浸润增多的可能机制

2.2.1 外周血中 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞向肿瘤局部聚集 Treg 细胞可被肿瘤微环境中的细胞因子所趋化。一方面,肿瘤细胞分泌多种细胞因子 CCL5、CCL17、CCL22 和 CXCL9/10/11 等,Treg 细胞表面存在相关因子受体被趋化招募;另一方面,肿瘤源性血管内皮细胞上的黏附因子可以与 Treg 细胞上的配体相互作用,使其在肿瘤局部集聚。Tan 等^[13]研究发现,CCR5 在 CD4⁺FOXP3⁺Treg 细胞上高表达,动物实验中应用抑制剂阻断 CCR5 信号,可以减少 Treg 细胞在胰腺癌肿瘤局部的浸润。本课题组进一步研究发现,肿瘤细胞高表达转录因子 FOXP3 的胰腺癌患者,肿瘤微环境中浸润的 Treg 细胞明显高于低表达组,深入研究发现胰腺癌细胞 FOXP3 可直接转录激活 CCL5 的表达,胰腺癌细胞通过分泌 CCL5 招募 Treg 细胞向肿瘤局部聚集^[14]。此外有研究报道,胰腺癌细胞可诱导微环境中的星形细胞分泌 CXCL10,并介导 CXCR3⁺Treg 细胞向肿瘤局部募集^[15]。Chen 等^[16]通过体外实验阐述了外周血循环来源的 Treg 细胞黏附并穿过肿瘤源性血管内皮细胞向肿瘤组织浸润的机制:肿瘤源性内皮细胞高表达黏膜上皮细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)、血管细胞黏附-1(VCAM-1)、CD62-E,Treg 细胞上特异性表达这些黏附分子的配体 β 7 整合素以及 CD62L,黏附分子与其对应配体间的作用介导了 Treg 细胞的穿血管过程,特异性阻断以上黏附分子可以使 Treg 细胞对肿瘤源性血管内皮细胞的黏附能力下降,减少肿瘤局部 Treg 细胞的浸润。

2.2.2 肿瘤微环境诱导产生 iTregs 胰腺肿瘤微环境中癌细胞和其他间质细胞分泌的细胞因子如 TGF- β 1,使 CD4⁺CD25⁺T 细胞诱导成 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞^[3]。有研究证明,加入 CD3 和 CD28 刺激伴随 TGF- β 1 存在的情况下可体外诱导出 Foxp3⁺Treg 细胞,同时研究者在 Pan02 小鼠胰腺癌模型中发现肿瘤细胞通过分泌 TGF- β 1 使得引流淋巴结中的 iTregs 增加,在 Rag-/-小鼠中 Pan02 组可使 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 诱导为成熟的 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg,应用 TGF- β 中和抗体可阻断这一现象^[17]。

2.2.3 肿瘤微环境固有或招募的 Treg 细胞的增殖 同样是在 Pan02 细胞小鼠胰腺原位移植瘤体中,

发现浸润了大量的具有效应/记忆表型的 Treg 细胞,应用特异性 TGF- β 受体 I 激酶抑制剂和 CCR4 阻断剂并未完全逆转肿瘤中浸润 Treg 细胞的数量^[18],提示该群 Treg 细胞具有免疫抑制活性和高度增殖活性。肿瘤引流淋巴结中的 DC 细胞可以通过 TGF- β 依赖性方式促进 Treg 细胞的增殖^[19]。另有研究报道 Treg 细胞上 PD-L1 的表达也可促进 iTreg 细胞增殖^[20]。

2.3 Treg 细胞通过多种途径参与胰腺癌免疫微环境重塑

Treg 细胞不仅可以抑制抗肿瘤免疫的活性,还可以通过多种途径协助肿瘤免疫微环境重塑,介导肿瘤细胞免疫逃避、促进肿瘤侵袭转移。

2.3.1 Treg 细胞直接发挥免疫微环境重塑作用 Chen 等^[21]研究发现,Treg 细胞通过分泌抑制性免疫因子 TGF- β 抑制 CD8⁺T 细胞的细胞毒作用,介导胰腺癌细胞免疫逃逸。Treg 细胞分泌 TGF- β 同时可以抑制 NK 细胞功能,降低 NK 细胞表面 NKG2D 受体。清除人体以及小鼠 Treg 细胞可增强 NK 细胞的增殖、杀伤毒性及其介导的肿瘤识别。Treg 细胞通过分泌 IL-35 减少抗肿瘤效应淋巴细胞在瘤周组织的浸润。本课题组研究发现,肿瘤微环境中的 IL-35 可以刺激胰腺癌细胞分泌 CCL5,进而趋化单核巨噬细胞向肿瘤局部募集,进一步诱导肿瘤新生血管的产生,与肿瘤转移密切相关^[22],同时还证实胰腺癌特殊的微环境中,肿瘤细胞被赋予了类免疫细胞的生物学功能,协同肿瘤局部浸润的 Treg 细胞、单核巨噬细胞共同发挥免疫抑制功能,并参与促进肿瘤转移的发生^[14]。Treg 细胞通过分泌颗粒酶 B 及穿孔素直接诱导 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞凋亡。基因工程小鼠体内实验研究发现,相比野生型小鼠,颗粒酶 B 缺陷荷瘤小鼠反而生存期更长,肿瘤微环境中 Treg 细胞通过颗粒酶 B 及穿孔素依赖的方式引起 NK 细胞和肿瘤相关效应性 CD8⁺T 细胞的死亡^[23]。

2.3.2 Treg 细胞通过与其他免疫调节细胞协同影响免疫微环境重塑 Treg 细胞通过直接与 APC 接触,改变细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell, CTL)的状态。应用小鼠 T 细胞过继治疗模型研究发现,Treg 细胞可诱导肿瘤浸润 T 细胞出现耗竭状态,表现为多种效应性细胞因子的失活,同时 PD-1、TIM3 等共抑制受体的表达增加。深入的机制研究发现,Treg 细胞在局部微环境中通过短暂的抗原依赖方式与 APC 相互作用,形成与 CD11c⁺ APCs 不稳定的结合,显著抑制 APC 上的 CD80 和 CD86 的表达,进而促进 CTL 上 PD-1 及 TIM3 的表达上调,诱导 CTL 的功能失调^[24]。类似这一调节过程在 DC 细胞也被证实,通过阻断 Treg 细胞上 CTLA-4 的表达,可逆转 DC 细胞上 CD80 和 CD86

表达下调,进而逆转 CTL 的耗竭状态。与此同时,肿瘤局部的 DC 细胞又通过持续表达 IL-2,激活 Treg 细胞,增强其介导的免疫抑制功能^[25]。

总之,Treg 细胞通过抑制 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞及单核-巨噬细胞的分化和功能进而抑制特异性抗肿瘤免疫反应,形成肿瘤免疫抑制微环境,参与肿瘤免疫逃逸。

2.4 靶向肿瘤微环境中 Treg 细胞-胰腺癌治疗的新策略

靶向 Treg 细胞的基础与转化研究日益深入,针对 Treg 细胞在肿瘤患者中的特征,治疗策略之一是减少其浸润的数量,其次则是解除其抑制免疫应答的功能。

2.4.1 应用单克隆抗体抑制 Treg 细胞免疫调节功能 Treg 细胞表面的 CTLA-4 在其发挥免疫抑制调节过程中发挥重要作用,CTLA-4 中和抗体可诱导 Treg 细胞的凋亡并降低抑制性信号。Ipilimumab(anti-CTLA-4)的 II 期临床试验显示在黑色素瘤中疗效显著,但晚期胰腺癌患者对其无响应^[26]。胰腺癌中应用 anti-CTLA-4 的其他临床试验如 NCT00836407、NCT00112580、NCT01896869、NCT03104439、NCT02866383、NCT02834013 正在招募。利用胰腺癌的动物模型,深入机制研究发现对比常规全身大剂量应用 CTLA-4 单克隆抗体,癌旁小剂量 CTLA-4 单克隆抗体可有效减小肿瘤体积,加大剂量后并未增加其抑瘤效果。相反高剂量全身性治疗增加了次级淋巴节 Treg 细胞的浸润,抵消了 CTLA-4 单克隆抗体抗肿瘤治疗的作用^[27]。

2.4.2 联合治疗方案抑制 Treg 细胞浸润数量和免疫调节功能 Aida 等^[28]在胰腺癌动物模型中应用 IFN- α -腺病毒载体联合 anti-GITR 单克隆抗体,可使瘤体体积显著缩小。针对 GITR 的单克隆抗体可以有效抑制 Treg 细胞功能,增强抗机体肿瘤免疫。IFN- α 可通过直接杀伤肿瘤细胞和增强抗肿瘤免疫应答等多种途径发挥作用,联合 anti-GITR 单抗,可减少肿瘤组织中 FOXP3⁺Treg 细胞的浸润,同时 IFN- α -腺病毒载体可增加肿瘤中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的浸润数量。同时该研究提示 anti-GITR 单抗通过下调 Treg 细胞上 CCR5 表达的减少,减少其在肿瘤局部的浸润聚集。研究表明,在动物实验中应用 CCR5 抑制剂(TAK-779),可显著减少肿瘤组织中 Treg 细胞的浸润,并抑制肿瘤的增长^[13]。本课题组在前期研究中发现,CCL-5/CCR5 信号在胰腺癌肿瘤局部 Treg 细胞浸润聚集过程中发挥重要作用。本课题组研究发现,胰腺癌细胞高表达转录因子 FOXP3 转录激活 CCL-5 表达,参与肿瘤局部 Treg 细胞的招募富集,使用 CCL5 单抗可以更加显著地减少 Treg 细胞浸润,而

肿瘤细胞高表达FOXP3亦可作为该中和抗体的优势筛选标记^[14]。

应用联合治疗方案清除肿瘤浸润Treg细胞的临床前研究也是一大热点。IL-2 α 受体CD25是Treg细胞的一个干预靶点^[29]。Viehl等^[30]应用C57BL/6小鼠皮下胰腺癌模型,对比放射法制备的Pan02全细胞瘤苗治疗组,联合应用CD25单克隆抗体,可有效抑制肿瘤生长,延长荷瘤小鼠生存期。在另一项胰腺癌Pan02移植瘤模型实验中,研究者应用胰腺癌细胞特异性抗原免疫激活复合物(ISCOM)疫苗,联合CD25单克隆抗体以及TLR9激动剂CpG,结果发现可显著减少Treg细胞在肿瘤组织的浸润,诱导Th1型免疫应答并激活了免疫细胞,最终通过CD8⁺T细胞发挥抑制肿瘤进展的作用^[31]。在KPC胰腺癌模型鼠中应用,转入野生型Kras(G12D)的李斯特菌疫苗(LM-Kras)联合抗CD25单克隆抗体及环磷酰胺,可抑制癌前病变发生,改善PanIN阶段肿瘤局部的免疫抑制状态,延缓胰腺癌的演进过程^[32]。CD25单克隆抗体联合DC细胞疫苗或DC/TC融合瘤苗诱导NK细胞活性增强,同时给予清除Treg细胞后,淋巴细胞IFN- γ 的分泌显著增加,具有明显抑瘤效果^[33]。

2.4.3 靶向Treg细胞的临床转化研究 在临床转化方面,应用地尼白介素(denileukin diftitox)联合CEA-DC疫苗治疗肿瘤患者,清除Treg细胞,显著增强疫苗的抗肿瘤活动。现已被FDA批准在淋巴瘤、白血病和晚期伴有转移的胰腺癌患者中进行临床试验^[34]。Shevchenko等^[18]在Pan02原位成瘤动物模型中,低剂量吉西他滨减少Tregs细胞的聚集,并延长生存。同样Plassmeier等^[35]在胰腺癌基因工程鼠中应用阿司匹林联合吉西他滨可延长生存期,减少Foxp3⁺Treg细胞的数量。在PC患者中以吉西他滨为主的化疗减少外周循环系统中Treg细胞的比例以及绝对数量。在晚期转移性胰腺癌中其他有关Treg细胞的治疗如NCT02947165的Anti-TGF- β 临床试验正在招募中。

3 展望

Treg细胞是肿瘤免疫微环境重塑的重要参与者,其在肿瘤局部的聚集是导致抗肿瘤免疫应答低下的重要原因之一。综述现有研究进展,通过多种途径针对Treg细胞进行干预,减少其在肿瘤局部浸润数量,抑制Treg细胞功能有望增强联合免疫治疗的抗肿瘤效果,为包括胰腺癌在内的多种实体肿瘤免疫调节治疗带来了希望。然而针对Treg细胞的免疫调节治疗需要更加个体化,作为胰腺癌辅助治疗的临床应用仍有待于进一步的探讨。在分子水平上进一步明确Treg与肿瘤免疫微环境重塑的关系,寻找传统治疗与免疫治疗的最佳契合点,将为胰腺癌乃至

恶性肿瘤的联合免疫治疗提供实验基础和依据。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] Santarpia M, Karachaliou N. Tumor immune microenvironment characterization and response to anti-PD-1 therapy[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(2):74-78.
- [3] Sideras K, Braat H, Kwekkeboom J, et al. Role of the immune system in pancreatic cancer progression and immune modulating treatment strategies[J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40(4):513-522.
- [4] Sawant DV, Vignali DA. Once a Treg, always a Treg [J]. Immunological Reviews, 2014, 259(1):173-191.
- [5] Chaudhary B, Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting[J]. Vaccines (Basel), 2016, 4(3):28.
- [6] Yang S, Fujikado N, Kolodin D, et al. Immune tolerance. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance[J]. Science, 2015, 348(6234):589-594.
- [7] Halvorsen EC, Mahmoud SM, Bennewith KL. Emerging roles of regulatory T cells in tumour progression and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2014, 33(4):1025-1041.
- [8] Hiraoka N, Onozato K, Kosuge T, et al. Prevalence of FOXP3⁺ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(18):5423-5434.
- [9] Tang Y, Xu X, Guo S, et al. An increased abundance of tumor-infiltrating regulatory T cells is correlated with the progression and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91551.
- [10] Liu L, Zhao G, Wu W, et al. Low intratumoral regulatory T cells and high peritumoral CD8(+) T cells relate to long-term survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatectomy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2016, 65(1):73-82.
- [11] Yamamoto T, Yanagimoto H, Satoi S, et al. Circulating CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2012, 41(3):409-415.
- [12] Liu C, Cheng H, Luo GP, et al. Circulating regulatory T cell subsets predict overall survival of patients with unresectable pancreatic cancer[J]. Int J Oncol, 2017, 51(2):686-694.
- [13] Tan MC, Goedegebuure PS, Belt BA, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer[J]. J Immunol, 2009, 182(3):1746-1755.
- [14] Wang X, Lang M, Zhao T, et al. Cancer-FOXP3 directly activated CCL5 to recruit FOXP3⁺Treg cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2017, 36(21):3048-3058.
- [15] Lunardi S, Lim SY, Muschel RJ, et al. IP-10/CXCL10 attracts regulatory T cells: Implication for pancreatic cancer[J]. Oncoimmunology, 2015, 4(9):e1027473.
- [16] Chen X, Du Y, Lin X, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in tumor immunity[J]. Int Immunopharmacol, 2016, (34):244-249.
- [17] Moo-Young TA, Larson JW, Belt BA, et al. Tumor-derived TGF-beta mediates conversion of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a murine model of pancreas cancer[J]. J Immunother, 2009, 32(1):12-21.

- [18] Shevchenko I, Karakhanova S, Soltek S, et al. Low-dose gemcitabine depletes regulatory T cells and improves survival in the orthotopic Panc02 model of pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(1):98-107.
- [19] Shiokawa A, Kotaki R, Takano T, et al. Mesenteric lymph node CD11b (-) CD103(+) PD-L1(High) dendritic cells highly induce regulatory T cells[J]. *Immunology*, 2017, 152(1):52-64.
- [20] Chen WJ, Hu XF, Yan M, et al. Human umbilical vein endothelial cells promote the inhibitory activation of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells via PD-L1[J]. *Atherosclerosis*, 2016, (244):108-112.
- [21] Chen ML, Pittet MJ, Gorelik L, et al. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(2):419-424.
- [22] Huang C, Li N, Li Z, et al. Tumour-derived Interleukin 35 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell extravasation and metastasis by inducing ICAM1 expression[J]. *Nat Commun*, 2017, (8):14035.
- [23] Cao X, Cai SF, Fehniger TA, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance[J]. *Immunity*, 2007, 27(4):635-646.
- [24] Bauer CA, Kim EY, Marangoni F, et al. Dynamic Treg interactions with intratumoral APCs promote local CTL dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6):2425-2440.
- [25] Wormann SM, Diakopoulos KN, Lesina M, et al. The immune network in pancreatic cancer development and progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(23):2956-2967.
- [26] Royal RE, Levy C, Turner K, et al. Phase 2 trial of single agent Ipilimumab (anti-CTLA-4) for locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Immunother*, 2010, 33(8):828-833.
- [27] Sandin LC, Eriksson F, Ellmark P, et al. Local CTLA4 blockade effectively restrains experimental pancreatic adenocarcinoma growth in vivo[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1):e27614.
- [28] Aida K, Miyakawa R, Suzuki K, et al. Suppression of Tregs by anti-glucocorticoid induced TNF receptor antibody enhances the antitumor immunity of interferon-alpha gene therapy for pancreatic cancer[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(2):159-167.
- [29] Arenas-Ramirez N, Zou C, Popp S, et al. Improved cancer immunotherapy by a CD25-mimobody conferring selectivity to human interleukin-2[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(367):367ra166.
- [30] Viehl CT, Moore TT, Liyanage UK, et al. Depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells promotes a tumor-specific immune response in pancreas cancer-bearing mice[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(9):1252-1258.
- [31] Jacobs C, Duewell P, Heckelsmiller K, et al. An ISCOM vaccine combined with a TLR9 agonist breaks immune evasion mediated by regulatory T cells in an orthotopic model of pancreatic carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(4):897-907.
- [32] Keenan BP, Saenger Y, Kafrouni MI, et al. A Listeria vaccine and depletion of T-regulatory cells activate immunity against early stage pancreatic intraepithelial neoplasms and prolong survival of mice [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7):1784-1794.
- [33] Yamamoto M, Kamigaki T, Yamashita K, et al. Enhancement of anti-tumor immunity by high levels of Th1 and Th17 with a combination of dendritic cell fusion hybrids and regulatory T cell depletion in pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(2):337-343.
- [34] Plate J. Clinical trials of vaccines for immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2011, 10(6):825-836.
- [35] Plassmeier L, Knoop R, Waldmann J, et al. Aspirin prolongs survival and reduces the number of Foxp3⁺ regulatory T cells in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2013, 398(7):989-996.

(2017-12-26收稿)

(2018-09-20修回)

(编辑:郑莉 校对:孙喜佳)

作者简介



王秀超 专业方向为胰腺肿瘤外科治疗、肿瘤微环境与胰腺癌病理生理特征研究。

E-mail:wangxiuchao2008@163.com