

许雅苹,郑晓辉,吴春,等. *CCR5* 介导小鼠肝癌微环境中骨髓来源抑制性细胞的迁移 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 29–35,52.

Xu YP, Zheng XH, Wu C, et al. *CCR5* gene mediates migration of myeloid-derived suppressor cells in the mouse liver cancer microenvironment [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 29–35,52.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.07.005

CCR5 介导小鼠肝癌微环境中骨髓来源抑制性细胞的迁移

许雅苹^{1,2,3}, 郑晓辉^{1,2}, 吴春^{1,2}, 伊雪^{1,2}, 黄黎月¹, 王玉孝^{1*}

(1. 厦门医学院基础医学部 福建 厦门 361023; 2. 机能与临床转化福建省高等学校重点实验室 福建 厦门 361023; 3. 厦门医学院呼吸疾病研究所 福建 厦门 361023)

【摘要】 目的 探索 *CCR5* 在小鼠肝癌微环境中 MDSCs 迁移的作用。**方法** 建立原位肝癌小鼠模型, 流式检测其骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 水平。分选 MDSCs, 用 *CCR5* 抑制剂 100 nmol/L 预处理后观察小鼠肝癌细胞 H22 条件培养基 (tumor conditional medium, TCM) 及 *CCR5* 抑制剂对 MDSCs 迁移的影响。最后在小鼠肝癌原位模型尾静脉注射 DiR 标记的 *CCR5* 抑制剂处理 MDSCs, 观察体内肝癌微环境下 *CCR5* 抑制剂对 MDSCs 的迁移影响。**结果** 在原位肝癌小鼠模型中, MDSCs 在骨髓、脾、肝中的水平与正常小鼠相比显著性升高; 分选得到 MDSCs 纯度可达 94.5%, 且 MDSCs 高表达 *CCR5*。细胞迁移结果显示, *CCR5* 抑制剂能够抑制 TCM 对 MDSCs 的募集作用。小动物活体成像结果显示, MDSCs 经 *CCR5* 抑制剂处理后其在体内向脾和肝迁移的作用也减弱。**结论** 在小鼠肝癌微环境中 *CCR5* 介导 MDSCs 在肿瘤微环境中迁移, 抑制 MDSCs 的 *CCR5* 可能为肝癌的临床治疗提供新思路。

【关键词】 骨髓来源抑制性细胞; 肝癌; *CCR5*; 迁移

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0029-07

CCR5 gene mediates migration of myeloid-derived suppressor cells in the mouse liver cancer microenvironment

XU Yaping^{1,2,3}, ZHENG Xiaohui^{1,2}, WU Chun^{1,2}, YI Xue^{1,2}, HUANG Liyue¹, WANG Yuxiao^{1*}

(1. Department of Basic Medicine, Xiamen Medical College, Xiamen 361023, China.
2. Key Laboratory of Functional and Clinical Translational medicine, Fujian Province University, Xiamen 361023.
3. Institute of Respiratory Diseases Xiamen Medical College, Xiamen 361023)

【Abstract】 Objective To explore the role of *CCR5* gene in the migration of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) into the mouse liver cancer microenvironment. **Methods** A mouse model of orthotopic liver cancer was established and changes in the MDSCs were detected by flow cytometry. To observe the effect of mouse liver cancer cell H22 (T-cell) conditional medium (TCM) on the migration of MDSCs, these cells were sorted and pretreated with 100 nmol/L *CCR5* inhibitor. Finally, DiR-labeled MDSCs were injected into the tail vein of mice with in situ hepatocarcinoma to observe

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (81602500); 2017 年福建省高校杰出青年科研人才培育计划; 博士科研启动经费 (K2016-07); 厦门医学院呼吸疾病研究所重大项目 (HXJB-02)。

【作者简介】 许雅苹 (1987—), 女, 理学博士, 讲师, 研究方向: 肿瘤免疫微环境。E-mail: ypxu@xmmc.edu.cn

【通信作者】 王玉孝 (1963—), 男, 教授, 研究方向: 解剖学。E-mail: 1010531340@qq.com

the effect of the CCR5 inhibitor on the migration of MDSCs *in vivo*. **Results** The expression of MDSCs in bone marrow, spleen, and liver was significantly higher in the mouse model of orthotopic liver cancer than that in normal mice. The purity of MDSCs was 94.5%, and MDSCs expressed CCR5. Cell migration result showed that CCR5 inhibitor reduced the recruitment of MDSCs by TCM. The *in vivo* imaging analysis showed that the ability of MDSCs to migrate to the spleen and liver *in vivo* was weakened after treatment with CCR5 inhibitor. **Conclusions** CCR5-mediated MDSCs accumulate in the mouse liver cancer microenvironment. Inhibition of CCR5 in MDSCs may provide a new idea for cancer treatment.

【Keywords】 myeloid-derived suppressor cells(MDSCs); liver cancer; CCR5; migration

肿瘤微环境中免疫网络的失调是肿瘤免疫逃逸的重要原因之一。其中骨髓来源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)在肿瘤微环境中起重要作用^[1]。MDSCs 是近年来发现的一群未分化完全的骨髓来源异质性细胞,具有免疫抑制功能^[2]。在小鼠中 MDSCs 表达 CD11b 和 Gr1,并可分为单核细胞型 Mo-MDSCs (CD11b⁺ Ly6G⁺ Ly6C^{high}) 和粒细胞型 G-MDSCs (CD11b⁺ Ly6G⁺ Ly6C^{low})^[3]。MDSCs 可通过活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)的产生以及程序性死亡配体 1(PD-L1)和精氨酸酶(ARG-1)的表达抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤功能^[4],而肿瘤和基质细胞长期分泌各种炎症因子促进肿瘤病变中 MDSCs 的产生,募集和活化^[5],因此抑制 MDSCs 在肿瘤部位的聚积是治疗肿瘤的一种新思路。

在肝癌患者中 MDSCs 大量的升高^[6]。趋化因子通过与特异性跨膜 G 蛋白偶联的 C-趋化因子受体的相互作用来调节淋巴细胞和骨髓细胞的运输。大量研究表明多种趋化因子/趋化因子受体参与 MDSCs 向肿瘤微环境的募集。据报道,在横纹肌肉瘤中,CXCR2 缺乏可以阻止 CD11b⁺ Ly6G^{hi} MDSC 迁移至肿瘤^[7],而 CXCR2 的缺失减弱了 MDSCs 向结肠粘膜和肿瘤的浸润^[8]。此外,也有研究报道 CXCR2 配体促进 PMN-MDSC 向肿瘤部位的迁移^[9]。CCL2 与其受体 CCR2,CCR4 和 CCR5 之间的相互作用参与黑色素瘤、乳腺癌和前列腺癌中 Mo-MDSCs 的募集。

CCR5 (C-C chemokine receptor type 5)是结合三种趋化因子的关键 CCR;CCL3 (MIP-1a),CCL4 (MIP-1b)和 CCL5(RANTES)^[10]。CCR5 抑制剂被证明可抑制胰腺癌^[11]、前列腺癌^[12]和乳腺肿瘤^[13]的生长和转移。在患有结直肠癌肝转移患者中,maraviroc 对 CCR5 的阻断诱导了肿瘤相关巨噬细胞的复极化,并获得了一定的临床进展^[14]。然而,CCR5 及其配体在 MDSCs 动员和肝癌微环境中的作

用知之甚少。本文主要目的在于探索肝癌微环境中 CCR5 对 MDSCs 在肝癌微环境中迁移的影响,寻找肝癌治疗的新思路。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 BALB/c 小鼠,雄性,体重 18~22 g,2 月龄。由厦门大学实验动物中心提供[SCXK(闽)2018-0003],饲养于厦门大学实验动物中心[SYXK(闽)2018-0009]。本研究由厦门医学院实验动物伦理委员会审批准,编号:20160309106,并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.1.2 细胞

H22 小鼠肝癌细胞株由福建省慢性肝病肝癌重点实验室提供。

1.2 主要试剂与仪器

流式细胞抗体大鼠抗小鼠的 APC CD11b,PE Gr-1,FITC Ly-6G,PE Ly-6C 购自美国 BD 公司,红细胞裂解液购自 Hyclone 公司,MDSCs 分选试剂盒购自德国美天旎(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany),DiR 染料购自 Invigrogen, CCR5 抑制剂 Maraviroc 购自 Sigma-Aldrich。小动物活体成像检测仪(Caliper Life Sciences, Perkin Elmer, Lumina III);流式细胞仪(Beckmann Cytoflex)。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养

小鼠肝癌细胞 H22 培养于 90% RPMI 1640、10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 U/mL 链霉素的完全培养基中,并于 37℃、5%CO₂、95%相对湿度的恒温培养箱中培养。

1.3.2 脾细胞分离

取小鼠脾细胞于 300 目的尼龙布上,加入预冷的 2 mL RPMI-1640 基础培养基,用研磨棒轻轻按压

研磨后收集细胞悬液,1500 r/min 4 度离心 5 min,去上清后用 2 mL 红细胞裂解液破红 3 min,用预冷的 2 mL RPMI-1640 全培终止,离心后预冷的 10 mL 0.5% FBS-PBS 洗 1 遍。

1.3.3 MDSCs 分离纯化

MDSCs 分选采用美天旎小鼠 MDSCs 分选试剂盒。分离荷瘤小鼠脾细胞约 1×10^8 个,用 buffer 重悬制备成单细胞悬液。用 300 目细胞滤网过滤后 1500 r/min,4℃ 离心 10 min。去上清后,用 700 μ L Buffer 重悬细胞,转移到 1.5 mL EP 管,加入 70 μ L FCR 抗体阻断剂(FCR blocking reagent),4℃ 旋转混匀孵育 10 min。孵育后直接加入 100 μ L 生物素化抗 Gr-1 的抗体(biotin-conjugated anti-Gr-1 antibody),4℃ 旋转混匀孵育 15 min;孵育完后细胞用 10~20 mL buffer 重悬,再次 1500 r/min,4℃ 离心 10 min 去上清。800 μ L buffer 重悬细胞,加入 100 μ L 抗链霉素的磁珠(anti-streptavidin micobeads),4℃ 旋转混匀孵育 15 min;孵育完后细胞用 10~20 mL buffer 重悬,1500 r/min,4℃ 离心 10 min;离心后去上清,细胞用 2 mL buffer 重悬细胞过柱,此步洗脱下来的细胞即为 MDSCs。

1.3.4 细胞迁移实验

分选纯化后的 MDSCs 接种于小室上层, 5×10^5 /孔,下室加入 1% FBS 的 1640 或 H22 的条件培养基(tumor conditional medium, TCM),CCR5 抑制剂组的 MDSCs 在接种前用 CCR5 抑制剂 Maraviroc 100 nmol/L 预处理 2 h。接种 5 h 后收集小室细胞计数,并加入流式抗体 APC CD11b, FITC Ly-6G, PE Ly-6C 对迁移下来的 MDSCs 亚群进行分析。

1.3.5 小鼠肝癌原位模型建立

正常 BABL/c 小鼠麻醉后仰卧位固定,在肝左外叶包膜下注射 H22 肝癌细胞悬液(5×10^5 /25 μ L),见注射部位起一个小泡,证明注射成功^[13]。10 d 后将小鼠处死,取小鼠脾、骨髓、肝进行流式分析。

1.3.6 小动物活体成像

成功建立肝癌原位模型的小鼠 8 只,随机分成两组,每组 4 只。对照组尾静脉注射对照的 MDSCs, CCR5 抑制剂组尾静脉注射 100 nM Maraviroc 预处理的 MDSCs 3×10^6 cells/只。24 h 后小动物活体成像检测,数据分析采用 Living Image Software (Caliper Life Sciences, CA)。

1.3.7 流式细胞检测

将细胞悬液制备成 5×10^6 /mL,取 100 μ L 细胞加入相应抗体,4 度避光孵育相应时间后上机检测。MDSCs 检测使用抗体: APC CD11b、PE Gr-1、MDSCs 亚群抗体 APC CD11b、PE Ly-6C、FITC Ly-6C。

1.4 统计学方法

实验所得数据经 GraphPad Prism 5 软件处理,数据用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性, $P > 0.05$ 则表示差异无显著性。

2 结果

2.1 原位肝癌模型中 MDSCs 的增殖

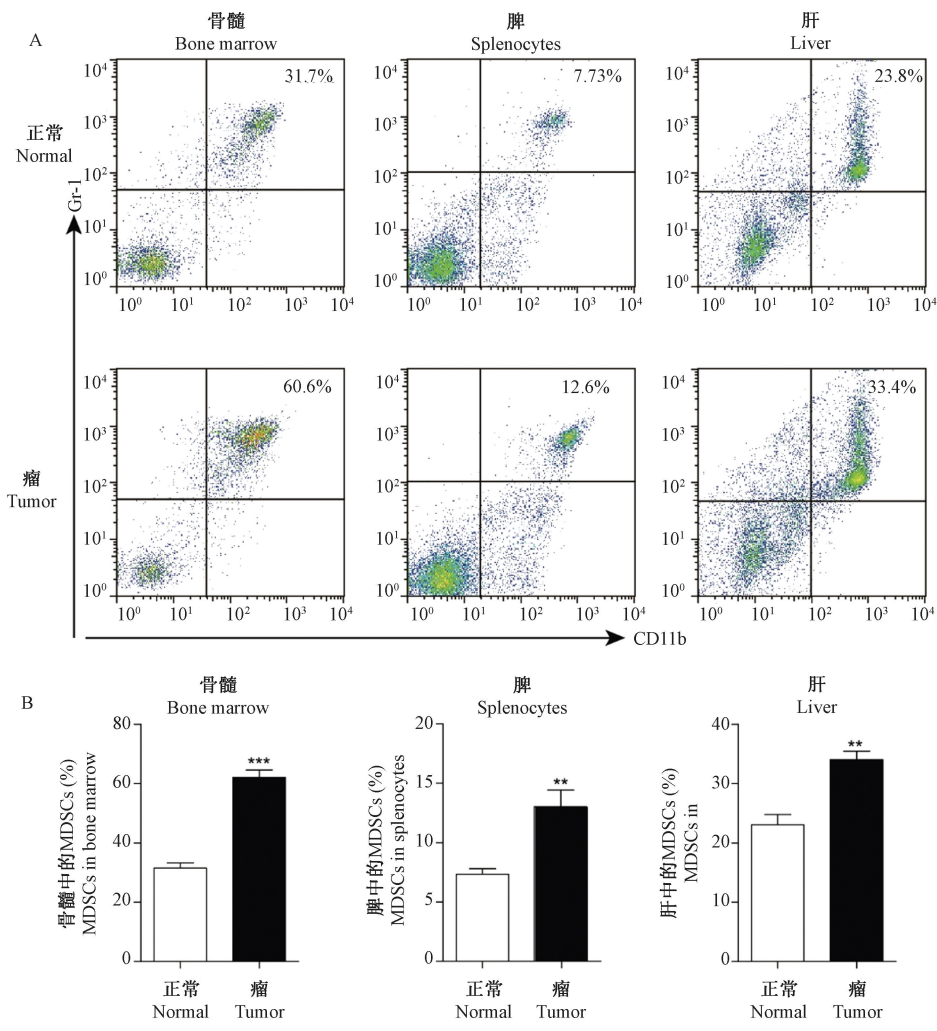
为了研究 MDSCs 在肝癌微环境中的增殖,我们建立了肝癌原位模型。10 d 后将小鼠处死,并通过流式检测小鼠骨髓、脾、肝中 MDSCs 的情况。由结果可以看到,不论是骨髓、脾还是肝,与正常小鼠相比,MDSCs 都显著性升高(图 1)。这说明,在肝癌微环境中,MDSCs 显著增加。MDSCs 升高可能为肝癌的生长提供了有利的免疫微环境。

2.2 体外肝癌细胞通过 CCR5 诱导 MDSCs 迁移

肝癌原位模型中 MDSCs 在肝癌的增殖可能为肝癌细胞的生长提供了有利的条件,因此研究肝癌细胞如何诱导 MDSCs 在肝中增殖有十分重要的意义。我们接着通过迁移实验来研究肝癌细胞诱导 MDSCs 迁移。我们分选了来自荷瘤小鼠脾的 MDSCs,分选前荷瘤小鼠脾 MDSCs 的比例为 14.2%,经过磁珠分选后回测 MDSCs 的纯度为 94.5%(如图 2A)。流式检测 MDSCs 的 CCR5 阳性率为 85.1%(如图 2B)。接着我们用分选得到的 MDSCs 进行迁移实验,如图 2C 所示,在迁移小室的下室接 1640 培养基或小鼠肝癌细胞 H22 的条件培养基(TCM),将 MDSCs 接种在迁移小室上面,5 h 后收集下室的细胞进行计数。如图 2D 所示,TCM 显著诱导 MDSCs 迁移,而经 CCR5 抑制剂 Maraviroc 处理过的 MDSCs 其迁移能力显著下降,这说明 CCR5 可能在 TCM 诱导 MDSCs 迁移的过程中起重要作用。

2.3 体外肝癌细胞通过 CCR5 诱导 MDSCs 亚群迁移

接着我们应用流式对迁移到下室中的 MDSCs



注: A:流式分析 MDSCs 在正常小鼠和原位肝癌模型小鼠中的情况;B:MDSCs 在骨髓、脾、肝中的比例。与正常组相比, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 1 肝癌原位模型中 MDSCs 的增殖

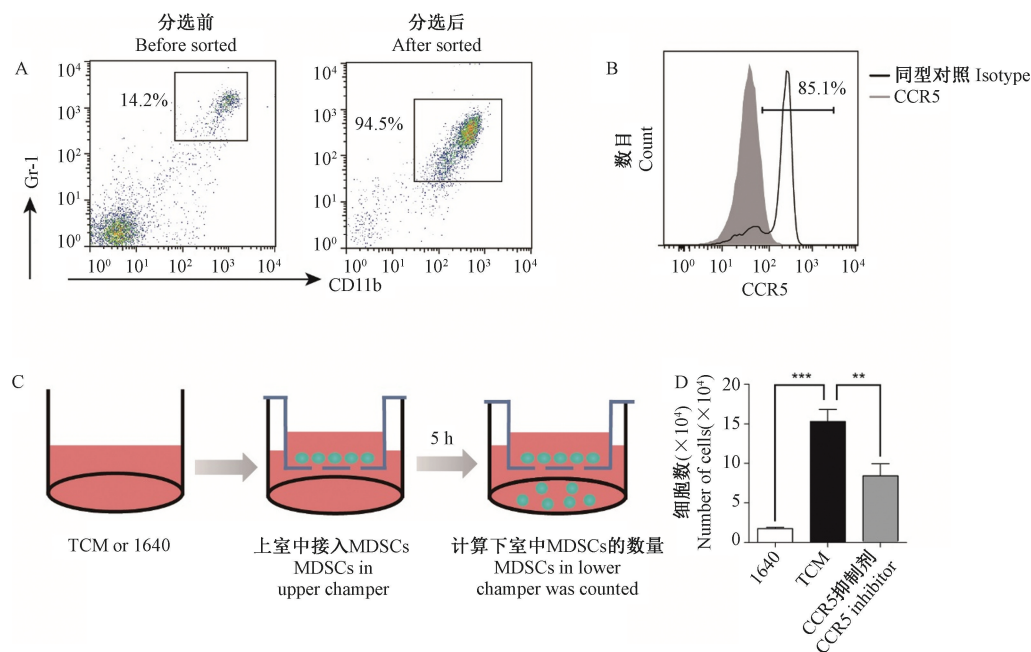
Note. A, Representative fluorescence-activated cell sorter analysis of MDSCs in the normal and hepatoma-bearing mice. B, Frequency of MDSCs in bone marrow, spleen, and liver. Compared with the normal group, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 1 MDSCs were increased in the mouse orthotopic liver cancer model

亚群进行分析。在迁移之前,即分选纯化后 MDSCs 亚群的比例为 G-MDSCs 为 83.4%,而 Mo-MDSCs 为 16.0%(如图 3A)。经迁移后在 1640 培养基中 G-MDSCs 迁移的比例为 98.4%,而 Mo-MDSCs 的比例为 1.48%,这说明 G-MDSCs 的迁移能力比 Mo-MDSCs 强(如图 3B)。在 TCM 的诱导下 G-MDSCs 和 Mo-MDSCs 迁移数与 1460 组相比有显著性升高,如图 3C 所示,而经 CCR5 抑制剂处理后 G-MDSCs 和 Mo-MDSCs 迁移数与 TCM 组相比也有显著性下降,说明 CCR5 可能在 TCM 诱导 MDSCs 亚群迁移的过程中都起重要作用。

2.4 活体成像检测 MDSCs 在体内迁移情况

为了验证肝癌微环境中 MDSCs 的迁移及 CCR5 在肝癌微环境下对 MDSCs 迁移的影响,我们先建立了原位肝癌模型小鼠,并将小鼠分为两组。10 d 后用 DiR 标记的 MDSCs 通过原位肝癌模型小鼠尾静脉回输到小鼠体内,24 h 后通过 IVIS 观察 MDSCs 在小鼠体内迁移情况。实验组 MDSCs 标记前先用 Maraviroc 100 nmol/L 预处理。结果如图 4A 可见 MDSCs 主要定植到小鼠的肝和脾,且 CCR5 抑制处理的 MDSCs 其迁移能力变弱。我们又将小鼠的肝和脾取出,分别检测 MDSCs 在肝和脾的定植情况。



注：A:磁珠分选高纯度 MDSCs;B:分选后的 MDSCs 表达 CCR5;C:体外迁移实验模型图;D:下室中 MDSCs 迁移数。**P*<0.01, ****P*<0.001。

图 2 体外 TCM 通过 CCR5 诱导 MDSCs 迁移

Note. A, Purity of MDSCs was analyzed after sorting. B, *CCR5* expression was analyzed by flow cytometry. C, Schema of the Transwell culture system for *in vitro* assay. D, Number of MDSCs in the lower chamber. ***P*<0.01, ****P*<0.001.

Figure 2 TCM-promoted MDSC migration through CCR5 *in vitro*

结果显示,实验组的肝和脾内的 MDSCs 与对照组相比显著性降低,见图 4B 和 4C。这说明在肝癌微环境中,CCR5 对 MDSCs 迁移有重要作用。

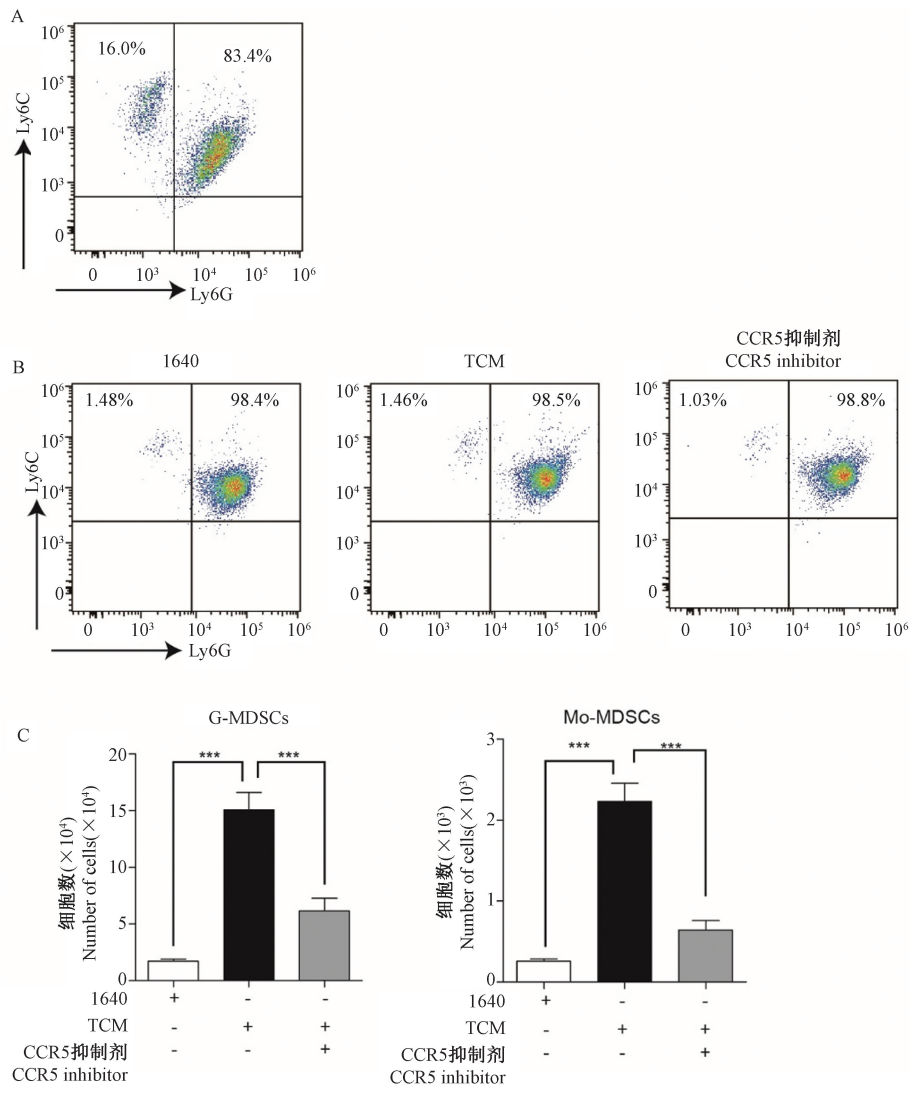
3 讨论

近年来,人们发现在多种肿瘤患者以及小鼠肿瘤模型 MDSCs 显著性增加。由于 MDSCs 能够通过不同的机制抑制 T 细胞和 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫反应的能力,参与肿瘤免疫负调控,因此 MDSCs 是肿瘤微环境中重要的免疫抑制细胞^[15]。目前已证实了多种炎症因子参与 MDSCs 扩增和迁移,比如 VEGF,GM-CSF,IL6 CCL2, S100A8 和 S100A9 等。CCL2 / CCR2, SDF-1 / CXCR4, CCL5/CCR5 途径对于在乳腺癌、肺癌、卵巢癌和黑色素瘤环境中 MDSCs 的募集至关重要。然而,介导 MDSCs 募集到肝癌微环境的具体机制尚不完全清楚。

为了更好地研究 MDSCs 在肝癌微环境中募集的机制,我们采用了小鼠原位肝癌模型,其肝环境比皮下肿瘤模型更接近临床。我们结果显示在肝癌微环境下,MDSCs 在骨髓、脾、肝中都显著性升

高。有研究报道,CCR5 通过与其配体趋化因子 CCL5 相互作用参与肿瘤生长,侵袭,血管生成和免疫细胞向肿瘤微环境的募集^[16]。我们前期研究也表明了 MDSCs 高表达 CCR5^[17]。因此,我们猜想 MDSC 是否通过 CCR5 募集到肝癌微环境中。为了研究我们 MDSCs 在肝癌微环境中募集的机制,我们分选并获得了高纯度的 MDSCs。MDSCs 的分选方法有多种,我们曾经对比报道了多种 MDSCs 分选方法^[18-19]。本文的研究需要用到较多的 MDSCs,且后续用于流式及活体成像分析,因此选用磁珠分选的方法以较快地获得大量的 MDSCs 用于后续实验。

最近的一项研究表明,CCL2 分别在胶质瘤微环境中通过 CCR2 募集 Ly-6C⁺单核细胞 MDSCs^[20],这表明 MCP-1 / CCR2 在诱导 Mo-MDSC 迁移中起着至关重要的作用。通过体外迁移实验,我们发现抑制 MDSCs 的 CCR5 后其迁移能力显著性降低,而且其对 MDSCs 亚群的迁移能力也有显著抑制作用。这表明,CCR5 在肝癌细胞吸引 MDSCs 迁移的过程中起重要作用。有趣是,据报道,由黑色素瘤浸润的 MDSCs 产生的 CCR5 配体在体外和体内吸引表达



注: A: 迁移前 MDSC 亚群的比例; B: 流式分析下室中 MDSC 亚群迁移情况; C: MDSC 亚群迁移细胞数。 ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 3 体外 TCM 通过 CCR5 诱导 MDSC 亚群迁移

Note. A, Proportion of MDSC subsets before migration. B, Flow cytometric analysis of the subsets of MDSCs in the lower chamber. C, Number of MDSCs in the lower chamber. ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

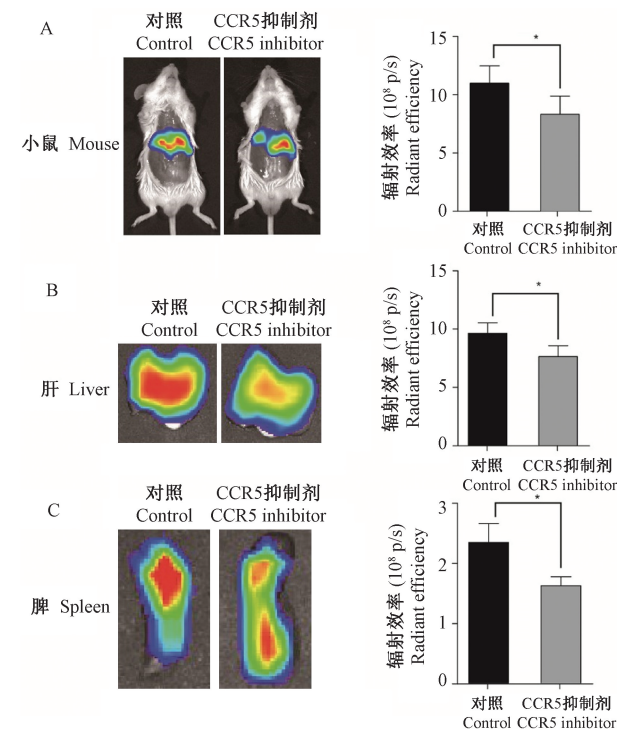
Figure 3 TCM promoted MDSC subset migration through CCR5 in vitro

CCR5 的 Treg^[21]。此外,肿瘤分泌的这些趋化因子不仅诱导 CCR5⁺细胞的运输,而且还上调其表面上的 CCR5 表达。后续我们将对肝癌细胞是否影响 MDSCs 的 CCR5 表达进一步深入研究。

由于 CCR5 对细胞迁移的重要性,CCR5 及其配体被认为是肿瘤治疗靶标。据报道,CCR5 抑制剂 Maraviroc 在结肠直肠癌细胞中介导细胞毒性和凋亡作用^[22],减少胃癌细胞传播^[23],抑制前列腺癌和乳腺癌细胞的转移^[23-24]。此外,CCR5 靶向诱导结肠直肠癌患者中肿瘤相关巨噬细胞的复极化^[14]并抑制 B16 黑色素瘤小鼠模型中的 MDSCs 活性^[26]。靶向

CCL5 可降低乳腺癌中 MDSCs 的功能,从而抑制肿瘤进展^[27]。我们在肝癌原位小鼠模型体内证实 CCR5 作为肝癌治疗靶标可能性。我们抑制 MDSCs 的 CCR5,再将其回输到小鼠原位肝癌模型体内,发现迁移到小鼠肝及脾的 MDSCs 数量变少,表明其迁移能力一定程度上受损,迁移至肿瘤部位的 MDSCs 变少后其对肿瘤免疫逃逸的贡献也将会受到一定的影响。

综上所述,本研究表明 CCR5 介导 MDSCs 向肝癌原位模型小鼠的肿瘤和脾部位迁移,抑制 MDSCs 的 CCR5 可以减少 MDSCs 在肝的聚积,从而改善肝癌的微环境。



注：A：MDSCs 在肝癌原位小鼠体内迁移的主要部位；B：MDSCs 迁移到肝中的情况；C：MDSCs 迁移到脾的情况。* $P < 0.05$ 。

图 4 活体成像检测 MDSCs 在体内迁移情况

Note. A, Major portion of MDSC migration in mice with in situ liver cancer. B, Migration of MDSCs into the liver. C, Migration of MDSCs into the spleen. * $P < 0.05$.

Figure 4 Migration of MDSCs *in vivo* was detected by an in vivo imaging system

参考文献：

- [1] Kumar V, Patel S, Teyganov E, et al. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. Trends Immunol, 2016, 37: 208–220.
- [2] Sica A, Massarotti M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity [J]. J Autoimmun, 2017, 85: 117–125.
- [3] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours [J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12: 253–268.
- [4] 高苗苗, 张纪元, 邹正升. 髓系来源的抑制细胞在肝病发病中的作用研究进展 [J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21(5): 813–817.
- [5] Yin Z, Li C, Wang J, Xue L. Myeloid-derived suppressor cells: Roles in the tumor microenvironment and tumor radiotherapy [J]. Int J Cancer, 2019, 144(5): 933–946.
- [6] Elwan N, Salem ML, Kobtan A, et al. High numbers of myeloid derived suppressor cells in peripheral blood and ascitic fluid of cirrhotic and HCC patients [J]. Immunol Invest, 2018, 47(2): 169–180.

- [7] Highfill SL, Cui Y, Giles AJ, et al. Disruption of CXCR2-mediated MDSC tumor trafficking enhances anti-PD1 efficacy [J]. Sci Transl Med, 2014, 6: 237ra67.
- [8] Katoh H, Wang D, Daikoku T, et al. CXCR2-expressing myeloid-derived suppressor cells are essential to promote colitis-associated tumorigenesis [J]. Cancer Cell, 2013, 24: 631–644.
- [9] Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, et al. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice [J]. Blood, 2008, 111: 5457–5466.
- [10] Combadiere C, Ahuja SK, Tiffany HL, Murphy PM. Cloning and functional expression of CC CKR5, a human monocyte CC chemokine receptor selective for MIP-1 α , MIP-1 β , and RANTES [J]. J Leukoc Biol, 1996, 60(1): 147–152.
- [11] Cambien B, Richard-Fiardo P, Karimjee BF, et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFR β in colorectal carcinoma [J]. PLoS One, 2011, 6: e28842.
- [12] Sicoli D, Jiao X, Ju X, et al. CCR5 receptor antagonists block metastasis to bone of v-Src oncogene-transformed metastatic prostate cancer cell lines [J]. Cancer Res, 2014, 74: 7103–7114.
- [13] Velasco-Velazquez M, Xolalpa W, Pestell RG. The potential to target CCL5/CCR5 in breast cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2014, 18: 1265–1275.
- [14] Halama N, Zoernig I, Berthel A, et al. Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients [J]. Cancer Cell, 2016, 29: 587–601.
- [15] Groth C, Hu X, Weber R, et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression [J]. Br J Cancer, 2019, 120: 16–25.
- [16] Appay V, Rowland-Jones SL. RANTES: a versatile and controversial chemokine [J]. Trends Immunol, 2001, 22: 83–87.
- [17] Zhao W, Xu Y, Xu J, et al. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma express chemokines and chemokine receptors differentially [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26: 314–321.
- [18] 赵文秀, 张正奇, 许雅苹, 等. 不同流式抗体分选小鼠原位肝癌模型中髓系来源抑制性细胞的比较 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(4): 42–46.
- [19] Xu Y, Zhao W, Wu D, et al. Isolation of myeloid-derived suppressor cells subsets from spleens of orthotopic liver cancer-bearing mice by fluorescent-activated and magnetic-activated cell sorting: similarities and differences [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7: 7545–7553.