

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.005
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0025-06

结直肠癌专题·综述

结直肠癌免疫逃逸机制的研究进展*

郭渊先, 杜文龙, 王佳, 杨小萍, 尹兰宁

(兰州大学第二医院 普外科, 甘肃 兰州 730030)

摘要: 结直肠癌是世界第3大常见的癌症。最近10年我国结直肠癌发病率和病死率均有所增加, 迫切需要降低患者发病率或延长患者的生存期。随着免疫治疗的成功, 越来越多的研究证实结直肠癌的进展与肿瘤微环境有密切的关系。肿瘤抑制抗肿瘤免疫反应并产生逃离的机制极为复杂。该文主要对结直肠癌免疫应答机制和肿瘤细胞免疫逃逸机制的研究进展进行综述。

关键词: 结直肠癌; 免疫逃逸; 肿瘤微环境

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Advances in research on immune escape mechanism of colorectal cancer*

Yuan-xian Guo, Wen-long Du, Jia Wang, Xiao-ping Yang, Lan-ning Yin

(Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China)

Abstract: Colorectal cancer is the third most common cancer in the world. Both morbidity and mortality have increased in the past decade in China. Therefore, it is an urgent need for clinical treatment to reduce the incidence of patients or prolong the survival of patients. With the success of immunotherapy, more studies have confirmed that the progress of colorectal cancer is closely related to the tumor microenvironment. The mechanism by which tumors suppress anti-tumor immune responses and generate escapes is extremely complex. This review is mainly to discuss and analyze the research progress of the immune response mechanism of colorectal cancer and the immune escape.

Keywords: colorectal neoplasms; tumor escape; tumor microenvironment

据2018年全球癌症统计^[1], 结直肠癌在癌症发病率排名第3, 病死率排名第2, 全球每年约有80多万人死于该病。近年来, 通过对结直肠癌发病机制的不断探索, 多项研究已证实免疫系统与结直肠癌的发生、发展有密切关系, 肿瘤细胞可通过遗传和表观遗传改变或者发生变异(抗原丢失或出现新抗原)而抵抗免疫系统的识别构成免疫活动^[2-3]。在结直肠癌中, 遗传和表观遗传改变的积累至少通过3种不同的途径进行^[4]: 微卫星不稳定

性(microsatellite instability, MSI)、染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)和CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)。MSI主要是指由DNA错配修复系统缺陷(mismatch-repair-deficient, dMMR)和DNA聚合酶 ϵ 的外切酶功能缺失引起的肿瘤基因高突变。CIN主要是指在细胞活动的有丝分裂中染色体的错误分离导致子代细胞染色体数量的异常(异倍体)、部分染色体的扩增和高频的杂合性缺失。CIMP主要是指大量基因启

收稿日期: 2021-01-12

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金 (No: 1606RJZA198)

[通信作者] 尹兰宁, E-mail: yinlanning@163.com; Tel:13909465749

动子区 CpG 岛自发性发生高甲基化导致多个抑癌基因失活。这些遗传与表观遗传的改变在结直肠癌中可单独或者多种同时存在,与多种原癌基因及抑癌基因互为因果^[5]。也可形成肿瘤细胞新抗原及免疫微环境,肿瘤免疫编辑使得免疫细胞“无能”或难以发挥抗肿瘤作用,从而发展为肿瘤的免疫逃逸^[6]。

在结直肠癌中,针对免疫逃逸产生的新免疫治疗方法正进行大量临床对照试验,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 于 2017 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗高突变肿瘤即错配修复缺陷或者是微卫星高度不稳定 (dMMR-MSI-H) 肿瘤,结直肠癌中此型肿瘤约占 15%。但是对低突变肿瘤即错配修复成熟 (mismatch-repair-proficient, pMMR) 或者微卫星不稳定水平较低的肿瘤 (pMMR-MSI-L 肿瘤) 无效^[7]。后者对免疫治疗的抵抗更是体现了复杂的肿瘤微环境^[8]。为了找到克服大部分结直肠癌患者免疫治疗抵抗的方法及新的理论依据,需要全方位分析肿瘤发生免疫逃逸的机制。

1 结直肠癌的分子分型及其免疫环境特点

2015 年国际结直肠癌分型协作组通过研究分析几种基因分型结果,整合出了结直肠癌共识分子分型 (consensus of molecular subtypes, CMS), 分为 4 个亚型,即 CMS1 (MSI 免疫型)、CMS2 (经典型)、CMS3 (代谢型) 和 CMS4 (间质型)^[9]。4 种分型在纳入分析的 4 000 例患者中各占 14%、37%、13% 和 23%,其余为无共有特征性肿瘤^[9]。结直肠癌分子亚型与免疫微环境特征高度相关,并且分型后将有助于对免疫微环境进行进一步的研究。在 4 种分子亚型中,有着较好生存期的 CMS1 的特征是肿瘤内大量免疫炎症细胞浸润,主要包括辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th cell)、细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell), 同时以免疫检查点分子高表达为特点。而有着较差生存期的 CMS4 包括调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Tr cell)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、单核细胞、肿瘤相关成纤维细胞 (carcinoma-fibroblasts, CAFs) 等。相反,具有中度预后的 CMS2 和 CMS3 表现出较低的免疫和炎症细胞浸

润,肿瘤浸润淋巴细胞极少。其中 CMS1 的肿瘤免疫原性最强,免疫治疗效果较好。

2 结直肠癌的免疫原性与肿瘤免疫逃逸的关系

肿瘤免疫原性是指肿瘤生长转移过程中出现点突变、移位突变产生新的肽序列从而形成的抗原性,大部分肿瘤细胞通过降低抗原性而发生免疫逃逸。大部分 MSI 型结直肠癌中发现人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) I 类抗原表达下降或者完全缺失,主要原因在于 MSI 型中 HLA-I 基因点突变或部分缺失、染色体不分离或有丝分裂重组等。通过下调主要组织相容性复合体 I (major histocompatibility complex I, MHC-I) 而损害抗原表达,可避免肿瘤细胞被 CTL 杀伤。但是有研究也发现 HLA-I 低表达与高表达预后结果一致,这可能与 NK 细胞对 HLA-I 缺陷进行免疫杀伤的作用有关^[10]。MSI 引起移码的体细胞基因突变不仅导致一些靶基因失活,使得肿瘤内高密度淋巴细胞浸润,还导致可能具有免疫原性的新抗原的出现,而且在大部分新的抗原肽中发现与许多明显突变的结直肠癌基因相关^[11-12]。同时,这些新抗原也可能存在着抑制免疫系统识别肿瘤细胞的功能,如癌胚抗原可能具有免疫抑制 T 细胞功能的作用^[13]。所以,肿瘤发展过程中免疫原性的增加主要是为了对免疫细胞功能的抑制,免疫原性的减少可能是为了逃避免疫系统的杀伤。

3 结直肠癌免疫微环境中各成分参与免疫逃逸机制特点

在结直肠癌中不同的基因型构成不同的免疫微环境,包含丰富的基质与免疫细胞^[8]。肿瘤微环境中浸润并发挥相应免疫效应的成分主要包括 T 淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM)、NK 细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、中性粒细胞、CAF 等。还有肠道菌群、免疫细胞分泌的因子、肿瘤细胞分泌的因子等成分参与。这个微环境中既存在着免疫系统对肿瘤一定程度的抑制或消除作用,也存在着肿瘤对免疫系统一定程度的免疫杀伤逃离作用。

3.1 肿瘤浸润性淋巴细胞与免疫逃逸

T 淋巴细胞分为 CD8⁺ 和 CD4⁺T 细胞。CD8⁺T 细胞作为肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs), 又称 CTL, 是适应性免疫应答的主干, 在肿瘤中的大量浸润提示有着良好的临床预后, 是抗肿瘤免疫的主要作用因子。其主要通过表面的 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 与所有细胞表面的 MHC-I 联系来区分自身和异体细胞。但是仅通过 TCR 识别肽 MHC-I 复合物不足以激活 CD8⁺T 细胞。TCR-MHC 信号通路通过还需要共刺激或共抑制信号的调节^[14]。CD8⁺T 细胞的共刺激分子包括 CD28 和诱导型细胞共刺激因子 (inducible costimulator, ICOS), 分别与抗原提呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 表面 B7-1 (CD80) 或 B7-2 (CD86) 和共刺激因子受体 (ICOSL) 相互作用。共抑制信号就是细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡[蛋白]1 (programmed death-1, PD-1), CTLA-4 与 APC 上的 B7-1/B7-2 结合, 是淋巴器官的中心检查点。而 PD-1 是外周检查点, 与肿瘤细胞等靶细胞上的配体 PD-L1/PD-L2 或 B7-H1/B7-DC 相互作用, 通过下调磷酸化监管领域 PTEN 的酪蛋白激酶 2 后, 终止磷酸肌醇 3 并抑制细胞周期蛋白依赖性激酶传导 CD8⁺T 细胞抑制信号^[15]。在许多结直肠癌 dMMR-MSI-H 患者中, CD8⁺T 细胞杀死肿瘤细胞的作用主要受 PD-L1/PD-1 相互作用的抑制。ICIs (抗-PD1/抗-CTLA4) 主要针对的就是共抑制受体, 可以防止 CD8⁺T 细胞功能障碍和凋亡, 增强 CD8⁺T 细胞活化及对肿瘤细胞的杀伤作用。

CD4⁺T 细胞主要分为 Th 细胞和 Tr 细胞。Th 细胞正常情况下通过分泌多种炎症因子促进 B 细胞、CD8⁺T 细胞及吞噬细胞等其他免疫细胞的功能, 而在肿瘤免疫逃逸中少有研究。Tr 细胞作为防止免疫系统攻击自体器官的免疫耐受细胞, 可抑制 CD8⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞和 APC 的活化、增殖, 释放白细胞介素-10 (IL-10) 抑制性细胞因子促进肿瘤生长^[16]。在结直肠癌患者中, Tr 细胞的高频率与肿瘤的局部浸润和扩展有关, 提示与预后不良相关。其可通过直接接触、减少白细胞介素-2 (IL-2) 的释放或上调 CTLA 抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。有研究表明^[17], 肿瘤间质内大量 Tr 细胞

浸润患者的复发和死亡的相对风险比浸润较轻的患者高 12 倍以上。

3.2 TAM 促进肿瘤的生长

结直肠癌 TAM 表型具有高度的多样性和可塑性, 可支持或参与肿瘤的进展, 具体取决于环境因素。TAM 可分为 2 种不同的亚型, 在结直肠癌中发挥促进肿瘤生长的作用。M1 型参与免疫力组成, 主要功能是产生白细胞介素 (IL-6、IL-12、IL-23) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 同时通过增加 MHC-I 和共刺激分子的表达促进适应性免疫反应以发挥抗肿瘤作用。M2 型与肿瘤血管生长相关, 可以分泌免疫抑制细胞因子白细胞介素 (IL-10、IL-6) 和转化生长因子- β (TGF- β) 来促进肿瘤的生长^[18]。同时巨噬细胞在免疫抑制细胞因子的作用下, 可进一步转化成促进肿瘤生长的 M2 表型, 这些细胞因子可通过细胞外基质重构、血管生成抑制抗肿瘤免疫反应。TAM 还可分泌血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板源生长因子、TNF- α 、基质金属蛋白酶 (MMP-9) 等, 这些因素反过来又形成新的细胞外基质、新生血管, 促进肿瘤的生长和侵袭^[19-20]。

3.3 NK 细胞免疫反应的杀伤角色发生转换

NK 细胞作为人体重要的免疫细胞, 在癌症免疫应答、控制肿瘤生长扩散中也起着非常关键的作用。其免疫功能受杀伤受体和抑制受体的调节^[21], 一旦癌细胞或者病毒感染细胞失去 MHC-I, NK 细胞表面的 NKG2D、天然细胞毒性受体 (NCRs)、NKp30、NKp46、NKp44 等这些杀伤受体被激活, 通过分泌干扰素 (IFN- γ) 和 TNF- α 直接杀伤靶细胞。肿瘤中 NKG2D 受体可与肿瘤细胞中表达的 NKG2DL 结合, 使 NK 细胞活化杀伤肿瘤细胞。NK 细胞的抑制受体有 KIRs、NKG2A、ILT-2 及 PD-1, 如 KIRs 和与 MHC-I 结合后增强抑制信号的传导, 阻断 NK 细胞的激活; NKG2A 可与 HLA-E 结合构成一种保护屏障^[22]。结直肠癌对 NK 细胞免疫功能的抑制作用还可以通过 TGF- β 下调 NK 细胞 NKG2D 受体的表达来体现。肿瘤内浸润的 NK 细胞也被证实有类似蜕膜样 NK 细胞表型的形成, 这种表型可以分泌促血管生长因子来促进肿瘤的血管生成^[23-24], 促使肿瘤发生免疫逃逸, 这种功能的转变大概与肿瘤中人类白细胞抗原 G (HLA-G) 对 NK 细胞产生了

免疫抑制作用有关。在结直肠癌中 NK 细胞的广泛浸润预示着良好的预后，但是大部分结直肠肿瘤中很少发现有 NK 细胞的浸润，考虑是因为肿瘤可能创造了一种无 NK 细胞浸润的微环境。所以，有待进一步验证 NK 细胞是否具有双面特征，在杀伤肿瘤细胞的同时也可以成为建设者，促进肿瘤的生长。

3.4 DC 转化为 MDSCs

DC 在未成熟阶段分布于所有的外周组织，并具有抗原提呈的作用，专门负责抗原的摄取和处理。当细胞的病原体相关分子模式受体被刺激后，它们成熟并迁移到淋巴结，并在那里向 T 细胞提供抗原，通过适应性免疫系统产生抗原特异性反应。成熟的 DC 抗原提呈功能强。DC 可调节 T 细胞产生不同的性质反应，可通过 CTLA-4 的下调使 T 细胞的功能被抑制^[25]。TGF- β 被证实可抑制肿瘤中的 DC，并抑制 DC 从肿瘤向周围淋巴结的迁移^[26]。肿瘤诱导 DC 分化的改变可能产生 MDSCs 的特定免疫抑制细胞群。肿瘤来源的粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 是 MDSCs 聚集的关键因子，G-CSF 在肿瘤中高表达和 MDSCs 肿瘤中高浸润具有一致性^[27]。MDSCs 具有强大的免疫调节特性，在 T 细胞参与的抗肿瘤免疫反应中起关键作用。MDSCs 通过与 Tregs 细胞接触直接下调抗肿瘤 T 细胞的活性，通过分泌 IL-10 和抑制产生巨噬细胞、炎症细胞因子 IL-12 来破坏 DC 的成熟，间接地抑制 T 细胞的抗肿瘤活性^[28]。甘军等^[29]在荷瘤小鼠体内发现 MDSCs 的上调使得肿瘤发生免疫逃逸与 HLA-G 的表达有关。

3.5 肿瘤微环境中其他参与免疫逃逸的机制

在肿瘤微环境中可以检测到几十种其他类型的免疫细胞，很多免疫细胞在肿瘤微环境中存在的机制尚不清楚。除了上述的免疫细胞可以促进结直肠癌发生免疫逃逸，还有其他细胞及免疫抑制因子参与，即使目前这些不是免疫研究的热点，但也不可否认它们在免疫调节和促进肿瘤生长过程中的作用。肿瘤相关中性粒细胞 (tumor associated neutrophils, TANs) 通过在原发部位和转移部位产生 MMP-9、血管内皮生长因子等参与肿瘤的侵袭和血管生成，具有支持肿瘤进展功能^[30]。CAFs 可通过分泌一些因子促进结直肠癌细胞增殖，

通过分泌 C 型凝集素域家族 3 成员 B 促进肿瘤转移^[31]。免疫细胞来源的外泌体在免疫细胞间的相互交流中有密切作用^[32]，来自巨噬细胞的外泌体可以调控肿瘤微环境，促进肿瘤的进展和扩散。结直肠癌组织肠道菌群中梭杆菌的存在与 MSI、较低水平的 T 细胞浸润和较差的临床结果有关^[33]等。

另外，在肿瘤微环境中多种免疫抑制因子产生逃避免疫细胞杀伤作用。有 TGF- β 、IL-10、驱化因子、前列腺素 E2，环氧化酶 2 及吲哚胺-2,3-双加氧酶等。这些细胞因子可抑制免疫细胞的抗肿瘤功能，从而使抗肿瘤免疫反应低下或缺失。TGF- β 是一个强大的多效性的细胞因子，可抑制 CTL、NK 细胞对肿瘤的杀伤作用，也有着抵抗免疫细胞浸润肿瘤免疫抑制作用，被视为结直肠癌晚期和预后不良因素^[34]。IL-10 降低细胞增殖、细胞因子的生产和效应 T 细胞迁移的能力，IL-10 在肿瘤炎症环境中具有促进和抗肿瘤的多样性作用，晚期恶性肿瘤患者血清 IL-10 水平升高可作为疾病严重程度的预后指标^[28]。结肠癌中驱化因子 CCL4 可诱导 TAM 的浸润，促进促肿瘤微环境的形成等^[35]。可见肿瘤微环境中的各种成分如何参与免疫逃逸的机制正不断地被探讨和完善。

4 免疫逃逸相关的生物标志物

生物标志物主要可在组织、血液或粪便标本中检测，在结直肠癌的诊疗和预后预测中发挥重要的作用。研究结直肠癌免疫逃逸相关的更精确和可靠的生物标志物也是非常有必要的。目前可通过组织测定出 MSI 在结直肠癌的存在与否，是可免疫治疗潜在的生物标志物。MSI 提示肿瘤组织有着良好的免疫细胞浸润，MSI 肿瘤对 PD-1 抑制剂有效，免疫组织化学方法检测 MMR 蛋白的准确度低于聚合酶链反应 (PCR) 方法检测 MSI，但临床可行性高、开展便利^[36]。还有免疫组织化学染色法检测肿瘤 PD-L1 表达，提示 ICI 的治疗效果较好^[37]。同时结直肠癌肿瘤抑制基因 T 和癌基因如 APC、CTNBN1、KRAS、PIK3CA、TP53 等基因突变是导致 CIN 发生的关键，CIN 作为血液中的分子标志物可通过基因检测评估结直肠癌免疫细胞的浸润状态^[38]。

结直肠癌的发生、发展是一个复杂并动态连

续的过程, 肿瘤细胞的基因异常和免疫逃逸使得肿瘤细胞的生长极不稳定。如以 MSI 高突变肿瘤为例, 可通过免疫检查点抑制剂治疗有效地抑制肿瘤的生长和扩散。但在非 MSI 肿瘤中运用, 不但发挥不出免疫抑制剂的作用, 还可阻断原有的细胞免疫杀伤作用。与此同时, MSI 也可作为一种生物标志物在临床运用。肿瘤基因遗传学和免疫表型都可以作为结直肠癌的预测和预后的生物标志物。未来应更进一步研究发生在局部和全身的抗肿瘤免疫特性, 使基因组数据和免疫表型相结合, 在阐明结直肠癌发生免疫逃逸机制的前提下, 充分利用基因、免疫和转化医学的力量, 设计出手术、放化疗、抗血管生成靶向治疗、免疫治疗等并且具有个体化差异的有效治疗方案, 提高结直肠癌患者的整体生存率, 为结直肠癌患者带来福音。

参 考 文 献 :

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] VITALE I, SISTIGU A, MANIC G, et al. Mutational and antigenic landscape in tumor progression and cancer immunotherapy[J]. *Trends in cell biology*, 2019, 29(5): 396-416.
- [3] SCHUMACHER T N, SCHREIBER R D. Neoantigens in cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 69-74.
- [4] SHEN L L, TOYOTA M, KONDO Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(47): 18654-18659.
- [5] PINO M S, CHUNG D C. The chromosomal instability pathway in colon cancer[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2059-2072.
- [6] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [7] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 16(6): 361-375
- [8] KOI M, CARETHERS J M. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(18): 1633-1647.
- [9] GUINNEY J, DIENSTMANN R, WANG X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1350-1356.
- [10] PERNOT S, TERME M, VORON T, et al. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, 20(14): 3738-3750.
- [11] GIANNAKIS M, MU X J, SHUKLA S A, et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma[J]. *Cell Reports*, 2016, 15(4): 857-865.
- [12] ANGELOVA M, CHAROENTONG P, HACKL H, et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy[J]. *Genome Biology*, 2015, 16(1): 64-72.
- [13] FAUQUEMBERGUE E, TOUTIRAIS O, TOUGERON D, et al. HLA-A*0201-restricted CEA-derived peptide CAP1 is not a suitable target for T-cell-based immunotherapy[J]. *Journal of Immunotherapy*, 2010, 33(4): 402-413.
- [14] WEI S C, DUFFY C R. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cancer Discover*, 2018, 8(9): 1069-1086.
- [15] YAGHOUBI N, SOLTANI A, GHAZVINI K, et al. PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, (110): 312-318.
- [16] FACCIABENE A, MOTZ G T, COUKOS G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(9): 2162-2171.
- [17] WANICZEK D, LORENC Z, SNIETURA M, et al. Tumor-associated macrophages and regulatory T cells infiltration and the clinical outcome in colorectal cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2017, 65(5): 445-454.
- [18] FRANKLIN R A, LI M O. Ontogeny of tumor-associated macrophages and its implication in cancer regulation[J]. *Trends in Cancer*, 2016, 2(1): 20-34.
- [19] VINNAKOTA K, ZHANG Y, SELVANESAN B C, et al. M2-like macrophages induce colon cancer cell invasion via matrix metalloproteinases[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(12): 3468-3480.
- [20] KEUM N, WU K, MEYERHARDT J A, et al. The role of tumor-associated macrophages in colorectal carcinoma progression[J]. *Cancer Immunology Research*, 2018, 45(1): 356-365
- [21] HU Y, TIAN Z G, ZHANG C. Natural killer cell-based immunotherapy for cancer: advances and prospects[J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 106-114.
- [22] LIU Y, CHENG Y, XU Y, et al. Increased expression of programmed cell death protein 1 on NK cells inhibits NK-cell-mediated anti-tumor function and indicates poor prognosis in digestive cancers[J]. *Oncogene*, 2017, 36(44): 6143-6153.
- [23] ANTONINO B, BARBARA B, D'URSO D G, et al. Angiogenin and the MMP9-TIMP2 axis are up-regulated in proangiogenic, decidual NK-like cells from patients with colorectal cancer [J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32: 5365-5377.
- [24] RAJAGOPALAN S. HLA-G-mediated NK cell senescence promotes vascular remodeling: implications for reproduction [J].

- Cellular & Molecular Immunology, 2014, 11: 460-466.
- [25] LEGITIMO A, CONSOLINI R, FAILLI A, et al. Dendritic cell defects in the colorectal cancer[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2014, 10(11): 3224-3235.
- [26] IMAI K, MINAMIYA Y, KOYOTA S, et al. Inhibition of dendritic cell migration by transforming growth factor- β 1 increases tumor-draining lymph node metastasis[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2012, 31(1): 3-12.
- [27] LI W B, ZHANG X H, CHEN Y K, et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers[J]. Protein & Cell, 2016, 7(2): 130-140.
- [28] CHISTIYAKOV D A, OREKHOV A N, BOBRYSHV Y V. Dendritic cells in colorectal cancer and a potential for their use in therapeutic approaches[J]. Current Pharmaceutical Design, 2016, 22(16): 2431-2438.
- [29] 甘军, 颜卫华. HLA-G 参与 MDSCs 增殖及 M1_M2 巨噬细胞平衡在肿瘤免疫中的作用研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(10): 732-738.
- [30] MIZUNO R, KAWADA K. The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer[J]. International Journal of Molecular, 2019, 20(3): DOI: 10.3390/ijms20030529.
- [31] ZHU H F, ZHANG X H, GU C S, et al. Cancer-associated fibroblasts promote colorectal cancer progression by secreting CLEC3B[J]. Cancer Biology & Therapy, 2019, 20(7): 967-978.
- [32] WU J, LI H, XIE H, et al. The malignant role of exosomes in the communication among colorectal cancer cell, macrophage and microbiome[J]. Carcinogenesis, 2019, 40(5): 601-610.
- [33] ZHOU Z, CHEN J, YAO H, et al. Fusobacterium and colorectal cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2018, (8): 371-380.
- [34] KARLICIC V, VUKOVIC J, STANOJEVIC I, et al. Association of locally produced IL-10 and TGF β 1 with tumor size, histological type and presence of metastases in patients with lung carcinoma[J]. J BUON, 2016, 21(5): 1210-1218.
- [35] de la FUENTE L PEZ M, LANDSKRON G, PARADA D, et al. The relationship between chemokines CCL2, CCL3, and CCL4 with the tumor microenvironment and tumor-associated macrophage markers in colorectal cancer[J]. Tumour Biology, 2018, 40(11): 1-8.
- [36] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会遗传学组, 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会遗传专委会. 结直肠癌及其他相关实体瘤微卫星不稳定性检测中国专家共识 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(10): 734-741
- [37] DUDLEY J C, LIN M T, LE D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(4): 813-820.
- [38] HYUNG-HOON O, YOUNG-EUN J. Novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer[J]. Intest Res, 2020, 18(2): 168-183.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 郭渊先, 杜文龙, 王佳, 等. 结直肠癌免疫逃逸机制的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(11): 25-30.

Cite this article as: GUO Y X, DU W L, WANG J, et al. Advances in research on immune escape mechanism of colorectal cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(11): 25-30.