

# 乳腺癌中 MDSCs 的扩增和募集及相关临床应用

李嘉涛, 陈佳能, 刘 珣, 刘 伟

**[摘要]** 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其转移显著提高了患者的死亡率。肿瘤微环境中多种因素发挥了免疫抑制作用并促进乳腺癌的转移,其中,髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是骨髓祖细胞和活化的髓样细胞的异质群体,被认为是肿瘤微环境中发挥免疫抑制作用的重要成分。乳腺癌可以通过多种途径对 MDSCs 的扩增或募集产生积极影响。作者综述了近年来发现的乳腺癌影响 MDSCs 扩增或募集的机制,以及这些过程中潜在的治疗靶点。

**[关键词]** 乳腺癌;髓源性抑制细胞;扩增;募集

**[中图分类号]** R737.9;R329.24

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2020)04-0249-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2020.04.015

## Expansion and recruitment of MDSCs in breast cancer and related clinical application

LI Jiatao<sup>1</sup>, CHEN Jianeng<sup>1</sup>, LIU Xun<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Medicine, Basic Medical College of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050017, China; 2. Department of Immunology, Basic Medical College of Hebei Medical University/Key Laboratory of Immune Mechanism and Intervention on Serious Disease in Hebei Province, Shijiazhuang Hebei 050017, China)

**[Abstract]** Breast cancer is one of the most common malignant tumors in women, whose metastasis significantly increase patient mortality. Multiple factors in the tumor microenvironment play an immunosuppressive role and promote the metastasis of breast cancer. Among of them, myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are heterogeneous populations of bone marrow progenitors and activated myeloid cells, and are considered to play an important role in immune suppression in the tumor microenvironment. Breast cancer can positively affect the expansion or recruitment of MDSCs through a variety of pathways. This review summarizes recent findings on the mechanisms by which breast cancer affects MDSCs expansion or recruitment, as well as potential therapeutic targets during these processes.

**[Key words]** Breast cancer; Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs); Expansion; Recruitment

在全球绝大多数国家中,乳腺癌的发病率和死亡率均居女性癌症发病率和死亡率的首位。2018年,全球新增女性乳腺癌患者 208.9 万例,死亡 62.7 万例,分别占女性全部癌症发病和死亡的 24.2% 和 15.0%。近年来,我国乳腺癌的发病率逐年上升,且年轻化趋势显著。乳腺癌转移是一个复杂的、多步骤的生物过程,涉及大量的基因和生物分子。在乳腺癌组织中,常聚集有大量的髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)。MDSCs 被认为是肿瘤微环境中重要的免疫抑制因素之一,对乳腺癌的转移起到了重要作用,是许多肿瘤免疫治疗的障碍之一。作者对近年来发现的乳腺

癌影响 MDSCs 扩增或募集的机制以及其相关临床应用作一综述。

## 1 MDSCs 的来源和表型

在生理条件下,骨髓来源的未成熟髓细胞(im-mature myeloid cells, IMCs)分化为粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞。在慢性炎症或肿瘤环境下,IMCs 的分化过程受损,而外周血中成熟的髓细胞数量减少会诱导更强的骨髓增生,并在细胞完成分化过程之前增加细胞迁移。IMCs 可以在骨髓中分化为 MD-SCs,也可以被分泌到血液循环中,在脾脏或外周炎症组织中被激活,导致具有强大免疫抑制功能的骨髓细胞的积累。由于它们的免疫抑制功能和骨髓来源,这种异质细胞群被称为 MDSCs<sup>[1-2]</sup>。对人类 MDSCs 的定义较少,通常将表型为 Lin<sup>-</sup>/L<sup>o</sup> CD33<sup>+</sup>

**[作者单位]** 050017 河北 石家庄,河北医科大学基础医学院临床医学系(李嘉涛,陈佳能,刘 珣); 050017 河北 石家庄,河北医科大学免疫教研室,河北省重大疾病的免疫机制及干预重点实验室(刘 伟)  
**[通讯作者]** 刘 伟, E-mail: liuweih@hebm.edu.cn

CD11b<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>-</sup>的细胞定义为 MDSCs。在小鼠肿瘤组织中,MDSCs 可以被分成 2 类,一类是粒细胞性的 MDSCs (G-MDSCs),其表型为 CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>lo</sup>;一类是单核细胞性的 MDSCs (M-MDSCs),其表型为 CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>-</sup>Ly6C<sup>hi</sup>。同时,也有人将表型为 CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>hi</sup>的细胞定义为 G-MDSCs,将表型为 CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>int</sup>的细胞定义为 M-MDSCs<sup>[3]</sup>。

## 2 肿瘤微环境中 MDSCs 的产生和募集

### 2.1 MDSCs 通过分解骨桥蛋白(osteopontin, OPN)促进自身生成

有研究<sup>[4]</sup>揭示了转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer-binding protein α, C/EBPα) 在 MDSCs 促进肿瘤血管生成和免疫抑制特性中的负面作用。肿瘤环境下的 MDSCs 表达 C/EBPα 减少,导致血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 表达升高,促进血管生成。因此,剔除骨髓细胞的 C/EBPα 会导致肿瘤表型恶化<sup>[4]</sup>。OPN 作为一种细胞外基质蛋白,已被证明在调节对肿瘤的免疫反应中发挥重要作用。MMP-9 可以将 OPN 分裂成片段,包括 32 kDa 片段。体外和体内功能实验证实,OPN 32 kDa 片段在肺癌模型中促进 MDSCs 的生成,这可能有助于肿瘤逃避免疫反应<sup>[5]</sup>。

### 2.2 高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 促进 MDSCs 产生

有研究<sup>[6]</sup>证明, HMGB1 普遍存在于体内的肿瘤微环境中,多种肿瘤微环境内细胞群 (如肿瘤细胞、巨噬细胞、MDSCs 等) 能产生 HMGB1。HMGB1 从氨基端到羧基端的结构依次为 A box, B box 和受体结合模体,其中 B box 是发挥炎症的功能区域。HMGB1 不仅能通过诱导白细胞分泌 IL-1β, IL-6 和 TNF-α 等因子促进 MDSCs 的积累,还能与 IL-1β 形成复合物,发挥更强的活性。另外,还有一种新发现的由肿瘤细胞分泌的 HMGB1 在 Asn37 位点被 n-糖基化,而后它通过 p38/NF-κB/Erk1/2 途径促进骨髓祖细胞向 M-MDSCs 分化。用抗 HMGB1 B box 的单克隆抗体对 HMGB1 进行封锁,明显减少了 MDSCs 在肿瘤小鼠体内的积累,并延缓了肿瘤的生长和发育。HMGB1 的作用机制已经在乳腺癌中得到证实<sup>[7]</sup>。

### 2.3 环氧合酶 2 (cyclooxygenase, COX-2)/前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 正反馈环的建立利于 MDSCs 的扩增

COX-2 是环氧合酶同工酶之一,可在多种细胞中对细胞因子、丝裂原和内毒素作出反应而被激活。COX-2 是调节 PGE2 产生的关键因子,然而,在 COX-2 与 PGE2 之间存在正反馈回路,

PGE2 的积累会在一定条件下诱导 COX-2 的表达增多<sup>[8]</sup>,从而使 PGE2 的水平进一步增高。COX-2/PGE2 正反馈环的建立是 CD1a<sup>+</sup>DCs 重定向发育为 CD14<sup>+</sup>、CD33<sup>+</sup>、CD34<sup>+</sup> M-MDSCs 的充分必要因素,这种机制在肿瘤微环境中被用于促进 MDSCs 的局部扩增。PGE2 直接靶向 MDSCs 表面的受体 EP2/EP4,刺激 MDSCs 的扩增和募集,以上作用可以激活 PKA 信号,从而触发 miR-10a 的产生。Rong 等<sup>[9]</sup>的研究发现 miR-10a 可以激活 AMPK 信号,促进 MDSCs 的扩增和活化。

### 2.4 集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 促进 MDSCs 的扩增

调节正常骨髓生成的因子也可以促进 MDSCs 的扩增,如 GM-CSF、G-CSF 和 M-CSF。GM-CSF 是 Gr-1<sup>int/low</sup> MDSCs 的主要驱动因子,而 G-CSF 则优先诱导免疫抑制活性较差的 Gr-1<sup>high</sup> 细胞。G-CSF 在乳腺癌内的生成可以依赖于 3 种途径;GM-CSF 在乳腺癌内的生成可以依赖于糖酵解和 SNAIL1 蛋白等途径。

### 2.5 STAT3 的激活对 MDSCs 扩增、分化的调控

STAT 家族是一个 DNA 结合蛋白家族,调控大量的细胞过程。在人类乳腺癌细胞和包括 MDSCs 在内的许多肿瘤浸润的免疫细胞中均发生了 STAT3 的活化<sup>[10]</sup>。STAT3 的激活可以调控 MDSCs 的增殖、分化及其免疫抑制作用,有利于肿瘤的免疫逃逸<sup>[3]</sup>。许多驱动 MDSCs 生成的肿瘤来源因子如 IL-6、IL-1β、TNF-α、TGF-β 和 VEGF 等能够激活 STAT3 信号通路,并且在肿瘤细胞条件培养基中培养的骨髓细胞能以 STAT3 依赖的方式触发 MDSCs 的扩增<sup>[10]</sup>,从而可以认为 STAT3 参与了骨髓祖细胞向 MDSCs 的分化过程。

### 2.6 趋化因子在募集 MDSCs 中的作用

肿瘤微环境中募集 MDSCs 的趋化因子主要分为 2 类,一类是 CXC 趋化因子,一类是 CC 趋化因子。CXCL5/CXCR2 和 CXCL12/CXCR4 信号通路参与了乳腺肿瘤小鼠模型中 M-MDSCs 的募集,而 G-MDSCs 的募集主要依赖于 CXCL8/CXCR1 和 CXCL8/CXCR2 信号通路<sup>[11]</sup>。在肿瘤微环境中 CXC 趋化因子浓度梯度的影响下,表达相应受体的 MDSCs 可以被募集到肿瘤中。

### 2.7 其他细胞因子对 MDSCs 的作用

许多肿瘤来源的其他细胞因子也可以对 MDSCs 的扩增、分化、募集或活性产生影响,主要包括 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 TGF-β: ①IL-1β 对 MDSCs 的募集有双向影响,过低或过高浓度的 IL-1β 均会减少 MDSCs 的募集<sup>[12]</sup>。适宜浓度的 IL-1β 可以通过调节 COX-2 合成前列腺素,促进 MDSCs 的募集<sup>[13]</sup>。②来源于乳腺癌细胞的 IL-6 可以通过活化 MDSCs 中的 STAT3 上调吡啶

胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)的表达。同时,乳腺癌本身也存在IDO的高水平表达。因此,肿瘤和MDSCs表达的IDO共同促进了CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>int</sup>M-MDSCs的扩增,且这一作用依赖于调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)<sup>[14]</sup>。③跨膜肿瘤坏死因子 $\alpha$ (transmembrane tumor necrosis factor- $\alpha$ , tmTNF- $\alpha$ )在乳腺癌等肿瘤中高水平表达。最近的研究发现<sup>[15]</sup>, tmTNF- $\alpha$ 与MDSCs表达的TNFR2受体结合后,通过NF- $\kappa$ B和p38 MAPK通路诱导CXCR4在MDSCs中表达,促进肿瘤组织中MDSCs的募集。同时,募集的MDSCs可在GM-CSF的诱导下自分泌TNF- $\alpha$ 而促进其自身表达一氧化氮合酶2,增强它们抑制T细胞的能力。④研究发现<sup>[16]</sup>,肿瘤细胞释放的外泌体富含TGF- $\beta$ 。在4T<sub>1</sub>BALB/c小鼠中TGF- $\beta$ 1可以通过诱导MDSCs中的miRNA-494的表达增加使PTEN的表达减小。

### 3 MDSCs有助于乳腺癌细胞的免疫逃逸

MDSCs具有强大的免疫抑制作用,能促进肿瘤细胞免疫逃逸。主要机制包括:①抑制T细胞功能。MDSCs消耗精氨酸、色氨酸<sup>[17]</sup>、半胱氨酸等氨基酸而阻碍T细胞的增殖。氨基酸耗竭产生的代谢产物会导致T细胞受体结构和功能受损<sup>[18]</sup>。②产生NO、活性氧(reactive oxygen species, ROS)。MDSCs分解精氨酸产生的NO能够损伤DNA并抑制蛋白质的合成。同时,MDSCs产生的ROS与NO相互作用,产生过氧亚硝酸盐而导致CD8<sup>+</sup>T细胞功能受损。③诱导其他免疫抑制细胞产生。MDSCs中色氨酸的消耗激活T细胞表面的蛋白激酶GCN2,从而诱导未成熟的CD4<sup>+</sup>T细胞分化成Tregs。另外,缺氧环境下MDSCs中STAT3的活性下调会促进M-MDSCs向肿瘤相关巨噬细胞分化<sup>[19]</sup>。④抑制淋巴细胞归巢。HMGB1能促进MDSCs表达解聚素金属蛋白酶17,使T细胞L-选择素的表达下调,从而抑制CD8<sup>+</sup>T细胞归巢。

## 4 临床应用

4.1 CSF通路临床应用 乳腺癌可以分泌G-CSF,使自身长期暴露于高水平的G-CSF,提高自身转移率。基于此,药物BMP4可以通过抑制肿瘤细胞中NF- $\kappa$ B的活性使G-CSF分泌减少,导致MDSCs的数量和活性下降。因而,临床上可以通过使用BMP4或激活BMP4信号通路来治疗有转移性风险的乳腺癌患者<sup>[20]</sup>。然而,临床癌症治疗中也广泛应用G-CSF,因为适宜浓度的G-CSF可以大大降低化疗导致的中性粒细胞减少症的发生率。因此,在治疗的

不同情形下合理地应用G-CSF和G-CSF通路抑制剂,可以提高乳腺癌的治愈成功率。

接种自体肿瘤细胞疫苗(autologous tumor cell vaccines, ATCVs)是一种安全的潜在治疗策略,可以以个性化和患者特异性的方式预防乳腺癌在肿瘤切除后的复发。然而,乳腺癌分泌的G-CSF有可能会降低乳腺癌ATCVs的疗效。Ravindranathan等<sup>[21]</sup>的研究发现应用G-CSF通路抑制剂或G-CSF基因消融可以增强乳腺癌细胞疫苗的免疫原性,可能有利于发挥ATCVs的全部潜力。

CSF1R抑制剂(如Ki20227、PLX3397、GW2580、BLZ945等)已显示出削弱肿瘤相关巨噬细胞的强大能力,然而,它们并没有在小鼠身上产生抗肿瘤作用,而且在几项临床试验中均未获成功。Kumar等<sup>[22]</sup>的研究发现肿瘤细胞产生的CSF1能抑制癌相关成纤维细胞产生粒细胞趋化因子(在小鼠肿瘤模型中为CXCL1,在人类肿瘤中为CXCL8),从而限制了粒细胞的募集。CSF1R抑制剂逆转了这一效应,并导致大量促肿瘤的M-MDSCs的积累。因此,CSF1R抑制剂(PLX3397等)与CXCR2抑制剂(SB225002等)联合使用可削弱肿瘤相关巨噬细胞,并抑制M-MDSCs募集,显著降低肿瘤生长。此外,如果加入PD-1抗体,可阻断肿瘤生长。

4.2 STAT3抑制剂相关药物 STAT3抑制剂对于乳腺癌治疗具有重大意义。除小分子药物和肽类、拟肽类之外,还有研究发现许多天然产物可以作为STAT3抑制剂并对乳腺癌的治疗有积极意义。姜黄素类<sup>[23]</sup>,黄酮类的水飞蓟素<sup>[24]</sup>,二萜类的丹参酮类<sup>[25]</sup>,五味子素B<sup>[26]</sup>等均可以通过抑制STAT3磷酸化或阻断STAT3信号传导达到抑制肿瘤生长的目的。虽然目前临床上还没有使用STAT3抑制剂来治疗肿瘤,但许多STAT3抑制剂在体外已经被证明可以提高治疗药物的疗效,所以STAT3抑制剂可能是一种有前途的肿瘤化疗增敏剂<sup>[24]</sup>。

4.3 趋化因子通路临床应用 使用CXCR1/2拮抗剂reparixin可以干扰CXCL8-CXCR1/2通路,这提示了一种潜在的癌症免疫治疗方法。在具有免疫能力的荷瘤小鼠中,reparixin可以减少G-MDSCs的数量<sup>[27]</sup>。Dachshund 1(DACH1)可以通过与CXCL8启动子的AP-1和NF- $\kappa$ B结合位点结合,抑制CXCL8诱导的乳腺癌细胞转移<sup>[28]</sup>,显示出潜在的肿瘤抑制能力。缺乏CCL5刺激的骨髓细胞,细胞表型发生改变,MDSCs免疫抑制特性降低。因此,Ban等<sup>[29]</sup>提出以骨髓自分泌CCL5-CCR5轴为靶点,使用纳米颗粒使CCL5基因表达沉默,联合使用CCR5抑制剂Maraviroc,可减弱MDSCs免疫抑制功能,增

强抗肿瘤免疫。芹黄素,作为一种抗炎物质,在最近的研究中<sup>[30]</sup>被证明能够抑制乳腺癌 TNF- $\alpha$  介导的信号通路,控制释放 CCL2,从而减少 MDSCs 在乳腺癌中的浸润,然而目前无相关的人类临床试验。至于芹黄素是否可以让癌症患者得到长期的缓解,有待进一步的研究。

## 5 展望

乳腺癌可以通过多种途径对 MDSCs 的扩增和募集产生促进作用。MDSCs 具有强大的免疫抑制功能,因此,大量浸润的 MDSCs 常常与乳腺癌预后不良有关。除了 CSF、趋化因子和 COX-2/PGE2 等经典途径外,OPN、HMGB1 等新兴的通路最近接连被发现,但其机制尚未被完全揭示,未来可能成为研究的热点。目前,针对相关通路潜在的治疗方法已经被提出,但大多数并未应用于临床。随着各种机制被不断揭示和新药物的开发,未来采用多种通路靶向药物的联合应用来改善乳腺癌的预后,必定是一种有价值、有前景的治疗方法。

## 【参考文献】

- [1] 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(1): 16-25.
- [2] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Phytochemicals inhibit the immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and age-related chronic inflammatory disorders [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 61: 231-240.
- [3] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 108-119.
- [4] Mackert JR, Qu P, Min Y, et al. Dual negative roles of C/EBP $\alpha$  in the expansion and pro-tumor functions of MDSCs [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14048.
- [5] Shao L, Zhang B, Wang L, et al. MMP-9-cleaved osteopontin isoform mediates tumor immune escape by inducing expansion of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Biochem-Biophys Res Commun*, 2017, 493(4): 1478-1484.
- [6] Parker KH, Sinha P, Horn LA, et al. HMGB1 enhances immune suppression by facilitating the differentiation and suppressive activity of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5723-5733.
- [7] Su Z, Ni P, She P, et al. Bio-HMGB1 from breast cancer contributes to M-MDSC differentiation from bone marrow progenitor cells and facilitates conversion of monocytes into MDSC-like cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(3): 391-401.
- [8] Karpishev V, Nikkhoo A, Hojjat-Farsangi M, et al. Prostaglandin E2 as a potent therapeutic target for treatment of colon cancer [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2019, 144: 106338.
- [9] Rong Y, Yuan CH, Qu Z, et al. Doxorubicin resistant cancer cells activate myeloid-derived suppressor cells by releasing PGE2 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23824.
- [10] Wang Y, Shen Y, Wang S, et al. The role of STAT3 in leading the crosstalk between human cancers and the immune system [J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 117-128.
- [11] Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 559-572.
- [12] Shou D, Wen L, Song Z, et al. Suppressive role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the microenvironment of breast cancer and targeted immunotherapies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 64505-64511.
- [13] Bent R, Moll L, Grabbe S, et al. Interleukin-1 beta-A friend or foe in malignancies? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2155.
- [14] Li A, Barsoumian HB, Schoenhals JE, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibition targets anti-PD1-resistant lung tumors by blocking myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 54-63.
- [15] Ba H, Li B, Li X, et al. Transmembrane tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes the recruitment of MDSCs to tumor tissue by upregulating CXCR4 expression via TNFR2 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 44: 143-152.
- [16] Schröder M, Kröttschel M, Conrad L, et al. Genetic screen in myeloid cells identifies TNF- $\alpha$  autocrine secretion as a factor increasing MDSC suppressive activity via Nos2 up-regulation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13399.
- [17] Lemos H, Huang L, Prendergast GC, et al. Immune control by amino acid catabolism during tumorigenesis and therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(3): 162-175.
- [18] Szeffel J, Danielak A, Kruszewski WJ. Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors [J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1): 104-110.
- [19] Kumar V, Cheng P, Condamine T, et al. CD45 phosphatase inhibits stat3 transcription factor activity in myeloid cells and promotes tumor-associated macrophage differentiation [J]. *Immunity*, 2016, 44(2): 303-315.
- [20] Cao Y, Slaney CY, Bidwell BN, et al. BMP4 inhibits breast cancer metastasis by blocking myeloid-derived suppressor cell activity [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5091-5102.
- [21] Ravindranathan S, Nguyen KG, Kurtz SL, et al. Tumor-derived granulocyte colony-stimulating factor diminishes efficacy of breast tumor cell vaccines [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 126.

- [22] Kumar V, Donthireddy L, Marvel D, et al. Cancer-associated fibroblasts neutralize the anti-tumor effect of CSF1 receptor blockade by inducing PMN-MDSC infiltration of tumors [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5):654-668.
- [23] Wang Y, Yu J, Cui R, et al. Curcumin in treating breast cancer: a review [J]. *J Lab Autom*, 2016, 21(6):723-731.
- [24] Bosch-Barrera J, Queralt B, Menendez JA. Targeting STAT3 with silibinin to improve cancer therapeutics [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 58:61-69.
- [25] Kim SL, Choi HS, Kim JH, et al. Dihydroxanthone-induced NOX5 activation inhibits breast cancer stem cell through the ROS/Stat3 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:9296439.
- [26] Dai X, Yin C, Guo G, et al. Schisandrin B exhibits potent anticancer activity in triple negative breast cancer by inhibiting STAT3 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 358:110-119.
- [27] Alfaro C, Teijeira A, Oñate C, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15):3924-3936.
- [28] Liu Q, Li A, Tian Y, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31:61-71.
- [29] Ban Y, Mai J, Li X, et al. Targeting autocrine CCL5-CCR5 axis reprograms immunosuppressive myeloid cells and reinvigorates antitumor immunity [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11):2857-2868.
- [30] Bauer D, Redmon N, Mazzi E, et al. Apigenin inhibits TNF $\alpha$ /IL-1 $\alpha$ -induced CCL2 release through IKK $\epsilon$ -epsilon signaling in MDA-MB-231 human breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175558.
- (收稿日期:2019-06-28 本文编辑:冯博)

(上接第 225 页)

由于就诊时间、经济条件和心理等自身因素和临床肾穿刺取材的选择,病例有限,该统计中有的病理类型涉及数量较少或者未出现,还需要大样本资料去验证,其他继发性 IgA 肾病中是否也会出现相似的红细胞形态规律,也有待证实。

## 【参考文献】

- [1] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2402-2414.
- [2] Huang ZQ, Raska M, Stewart TJ, et al. Somatic mutations modulate autoantibodies against galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11):3278-3284.
- [3] Coppo R. A new monoclonal antibody for detecting degalactosylated IgA1 as serum biomarker of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8):1234-1236.
- [4] Schmitt R, Stähl AL, Olin AI, et al. The combined role of galactose-deficient IgA1 and streptococcal IgA-binding M protein in inducing IL-6 and C3 secretion for IgA nephropathy from human mesangial cells: implications [J]. *J Immunol*, 2014, 193(1):317-326.
- [5] Yonemoto S, Hamano T, Fujii N, et al. Red cell distribution width and renal outcome in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0198825.
- [6] Luciano RL, Castano E, Fogazzi GB, et al. Light chain crystalline kidney disease: diagnostic urine microscopy as the “liquid kidney biopsy” [J]. *Clin Nephrol*, 2014, 82(6):387-391.
- [7] Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell [J]. *Nephron*, 1993, 64(1):32-36.
- [8] Tesser Poloni JA, Bosan IB, Garigali G, et al. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(1):c36-41.
- [9] Barros Silva GE, Costa RS, Ravinal RC, et al. Evaluation of erythrocyte dysmorphism by light microscopy with lowering of the condenser lens: a simple and efficient method [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(2):171-177.
- [10] Miura H, Suwabe A, Tominaga M. Evaluation of dysmorphic red cells in the urinary sediment [J]. *Rinsho Byori*, 2001, 49(7):638-645.
- [11] Fünfstück R, Stein G. Erythrocytes in the urine: glomerulonephritis or other source of bleeding. Answer with the microscope [J]. *MMW Fortschr Med*, 2000, 142(9):30-32.
- [12] Martínez-Martínez MU, Llamazares-Azuara LM, Martínez-Galla D, et al. Urinary sediment suggests lupus nephritis histology [J]. *Lupus*, 2017, 26(6):580-587.
- [13] Willekens FL, Werre JM, Groenen-Döpp YA, et al. Erythrocyte vesiculation: a self-protective mechanism? [J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(4):549-556.
- [14] Stähl AL, Johansson K, Mossberg M, et al. Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases [J]. *Pediatr Nephrol*, 2019, 34(1):11-30.
- [15] Bonucchi D, Ballestri M, Bettelli F. Influence of urinary calcium concentration on erythrocyte morphology [J]. *Nephron*, 1996, 74(4):661-667.
- (收稿日期:2019-08-20 本文编辑:张在文)