

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.002

肿瘤防治专题

MDSCs 在食管鳞癌术后患者免疫微环境中的表达 及与 CD8⁺ T 细胞的关系

张艳, 费旭茂, 张雪梅, 付曾强, 罗洪

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82102920)

作者单位: 610083 成都, 中国人民解放军西部战区总医院肿瘤科

通信作者: 罗洪, E-mail: luohong86121@163.com



【摘要】目的 探讨髓源性抑制细胞(MDSCs)在食管鳞癌术后患者免疫微环境中的表达及与 CD8⁺ T 细胞的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月中国人民解放军西部战区总医院肿瘤科诊治食管鳞癌患者 103 例, 根据预后情况分为无进展组、病情进展组, 均在治疗前采用流式细胞仪测定 MDSCs 占单个核细胞(PBMC)百分比及 CD8⁺ T 细胞比率。比较不同病理特征患者 MDSCs 比率和 CD8⁺ T 细胞比率, 分析 MDSCs 比率与 CD8⁺ T 细胞比率相关性及二者与患者无进展生存率的关系。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 MDSCs 比率和 CD8⁺ T 细胞患者无进展生存率。**结果** 103 例患者随访过程失访 5 例, 病情进展 46 例, 无进展 52 例。浸润深度 T3/T4、淋巴结转移患者 MDSCs 比率高于浸润深度 T1/T2、无淋巴结转移者, CD8⁺ T 细胞比率低于浸润深度 T1/T2、无淋巴结转移者($t/P=2.570/0.012, 2.445/0.016, 2.954/0.004, 2.578/0.011$); 随着分化程度降低, MDSCs 比率呈升高趋势, CD8⁺ T 细胞呈降低趋势($F/P=5.993/0.004, 6.842/0.002$); MDSCs 比率与 CD8⁺ T 细胞比率呈负相关($r/P=-0.654/<0.001$); 病情进展组浸润深度、淋巴结转移、CEA、CA199、MDSCs 比率高于无进展组, 分化程度、CD8⁺ T 细胞比率低于无进展组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox 回归模型分析发现, 调整浸润深度、淋巴结转移、分化程度、CEA、CA199 混杂因素后 MDSCs 比率高仍为患者病情进展独立危险因素 [$HR(95\% CI)=4.011(2.325\sim 6.921)$], CD8⁺ T 细胞比率高仍为独立保护因素 [$HR(95\% CI)=0.267(0.178\sim 0.402)$]; 不同 MDSCs 比率、CD8⁺ T 细胞比率患者无进展生存率比较, 差异有统计学意义($\chi^2/P=8.911/0.003, 15.340/<0.001$)。**结论** 食管鳞癌患者免疫微环境中 MDSCs 比率升高可能通过抑制 CD8⁺ T 细胞活性而增强食管鳞癌细胞的免疫逃逸能力, 从而促进食管鳞癌的发生发展。

【关键词】 食管鳞癌; 髓源性抑制细胞; CD8⁺ T 细胞; 免疫微环境; 无进展生存率

【中图分类号】 R735.1 **【文献标识码】** A

The expression of MDSCs in the immune microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma patients and their relationship with CD8⁺ T cells Zhang Yan, Fei Xumao, Zhang Xuemei, Fu Zengqiang, Luo Hong. Department of Oncology, Western Theater General Hospital of the People's Liberation Army, Sichuan Province, Chengdu 610083, China

Corresponding author: Luo Hong, E-mail: luohong86121@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation Project (82102920)

【Abstract】 Objective To investigate the expression of myeloid Sexual inhibition cells (MDSCs) in the immune microenvironment of patients with esophageal squamous cell carcinoma and its relationship with CD8⁺ T cells. **Methods** From January 2020 to October 2021, 103 patients with esophageal squamous cell carcinoma diagnosed and treated by the Department of Oncology of the General Hospital of the Western Theater Command were selected. According to the prognosis, they were divided into non progression group and progression group. Before treatment, the percentage of MDSCs in mononuclear cells (PBMC) and the ratio of CD8⁺ T cells were measured by flow cytometry. Compare the MDSCs ratio and CD8⁺ T cell ratio in patients with different pathological characteristics, analyze the correlation between MDSCs ratio and CD8⁺ T cell ratio, and the relationship between the two and the progression free survival rate of patients. Draw Kaplan Meier survival curves to compare the progression free survival rate of patients with different MDSCs ratios and CD8⁺ T cells. **Results** During the follow-up of 103 patients, 5 cases were lost, 46 cases progressed, and 52 cases did not progress. Patients with infiltration depth T3/T4, lymph node metastasis had a higher MDSCs ratio than those with infiltration depth T1/T2, and no lymph node metastasis. The CD8⁺ T cell ratio was lower than those with infiltration depth T1/T2, and no lymph node metas-

tasis ($t/P=2.570/0.012, 2.445/0.016, 2.954/0.004, 2.578/0.011$); As the degree of differentiation decreases, the ratio of MDSCs shows an increasing trend, while $CD8^+$ T cells show a decreasing trend ($F/P=5.993/0.004, 6.842/0.002$); The ratio of MDSCs is negatively correlated with the ratio of $CD8^+$ T cells ($r/P=-0.654/<0.001$); The progression group had higher rates of infiltration depth, lymph node metastasis, CEA, CA199, and MDSCs compared to the non-progression group, while the differentiation degree and $CD8^+$ T cell ratio were lower than those of the non-progression group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Cox regression model analysis found that adjusting for infiltration depth, lymph node metastasis, differentiation degree, CEA After confounding with CA199, the ratio of MDSCs and $CD8^+$ T cells remained independent influencing factors for patient progression [$HR(95\% CI)=4.011(2.325-6.921), 0.267(0.178-0.402)$]; Comparison of progression free survival rates among patients with different MDSCs ratios and $CD8^+$ T cell ratios, with statistically significant differences ($\chi^2/P=8.911/0.003, 15.340/<0.001$). **Conclusion** The increased proportion of MDSCs in the immune microenvironment of esophageal squamous cell carcinoma patients may enhance the immune escape ability of esophageal squamous cell carcinoma cells by inhibiting $CD8^+$ T cell activity, thereby promoting the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Medullary suppressor cells; $CD8^+$ T cells; Immune microenvironment; Progression-free survival

食管癌是全球范围内最常见恶性肿瘤之一,而我国是食管癌高发国家,《The Lancet》统计了 1990—2017 年间 195 个国家和地区的数据显示,与全球食管癌数据相比,无论新发病例,还是死亡病例,我国几乎均占 50%^[1]。组织学上,食管癌可分腺癌、鳞状细胞癌,而后者是主要亚型,约占全球食管癌的 90%,且鳞状细胞癌更易发生区域淋巴结转移^[2]。近年肿瘤免疫治疗已逐渐发展成肿瘤的重要治疗手段,能有效杀伤肿瘤细胞并抑制淋巴结转移,而免疫治疗较大程度上依赖于对肿瘤微环境免疫景观的全面了解。 $CD8^+$ T 细胞是在机体抗肿瘤免疫中发挥重要作用的一种 T 淋巴细胞,能通过释放穿孔素、颗粒酶等细胞毒性物质直接杀伤肿瘤细胞^[3];骨髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是由树突状细胞、巨噬细胞、粒细胞的祖细胞或前体细胞构成的一群未成熟的异质性骨髓细胞, Yang 等^[4]于 2022 年报道显示, MDSCs 在胃癌等多种肿瘤疾病中具有免疫抑制潜能,其能通过分泌衣康酸而影响 $CD8^+$ T 细胞增殖及相关细胞因子的生成活性^[5]。本研究旨在探讨 MDSCs 在食管鳞癌患者免疫微环境中的表达及与 $CD8^+$ T 细胞的关系,为临床完善治疗方案提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 10 月中国人民解放军西部战区总医院肿瘤科诊治食管鳞癌患者 103 例,根据预后情况(随访过程中失访 5 例)分病情进展组($n=46$)、无进展组($n=52$)。病情进展组男 28 例,女 18 例,年龄 48~75(62.06 ± 6.82)岁;体质指数 18~26(20.21 ± 2.33) kg/m^2 ;吸烟 13 例,饮酒 16

例;基础疾病:高血压 13 例,糖尿病 7 例,冠心病 6 例;有家族史 11 例。无进展组男 30 例,女 22 例,年龄 44~75(59.97 ± 7.11)岁;体质指数 18~27(21.04 ± 2.51) kg/m^2 ;吸烟 14 例,饮酒 15 例;基础疾病:高血压 11 例,糖尿病 7 例,冠心病 4 例;有家族史 8 例。2 组患者性别、年龄、体质指数、吸烟情况、饮酒情况、基础疾病情况、有家族史例数比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(1901205),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:根据《中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015 年,北京)》^[6]诊断标准确诊为食管鳞癌;首次确诊,且入组前未进行放疗、免疫治疗等;未出现远处转移;卡氏评分 >70 分。(2)排除标准:精神异常;严重心脑血管等脏器功能障碍;感染性疾病;血液系统疾病;自身免疫性疾病;合并其他肿瘤疾病。

1.3 治疗方法 患者均采用胸腔镜三野清扫食管癌根治术治疗,并根据患者病情及意愿实施围术期治疗,包括新辅助化疗、辅助化疗及辅助放疗。(1)新辅助化疗:第 1、8 天静脉滴注长春瑞滨 $25 mg/m^2$,第 1~3 天静脉注射顺铂 $25 mg/m^2$,3 周为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。(2)新辅助化疗后 4~8 周进行胸腔镜三野清扫食管癌根治术:双腔气管插管全麻,左侧 45°侧俯卧位,抬高双上肢置头两侧,腋中线第 7 肋间做 10 mm 长穿刺孔,建立二氧化碳气胸($<8 mmHg$),置入胸腔镜;分别在肩胛下角线偏前第 6、第 9 肋间做 10 mm 穿刺孔置入套管,第 9 肋间孔作观察孔,第 6 肋间孔置电钩、腔镜抓钳,分离并清扫上纵隔,置入套管针观察病

灶位置、大小,游离纵隔胸膜,切断,游离胸段食管,提起,清扫淋巴结,术毕缝合切口,置引流管。(3)术后辅助化疗:术后第 1、8 天静脉滴注长春瑞滨 25 mg/m²,第 1~3 天静脉滴注顺铂 25 mg/m²,3 周为 1 个疗程,治疗 4 个疗程。(4)术后放疗:照射野包含双锁骨上区、中上纵隔淋巴引流区、吻合口及瘤床,术后 3~4 周进行放疗,中位总剂量 54 Gy/27 次,2Gy/次,5 次/周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 外周血 MDSCs 比率及外周血 CD8⁺T 细胞比率检测:于治疗前均采用乙二胺四乙酸抗凝管采集患者清晨空腹肘静脉血 8 ml,均分为 2 份,其中 1 份采用赛默飞世尔 Attune NxT 型流式细胞仪测定 CD8⁺T 细胞比率;另 1 份以 Ficoll 密度梯度离心法获取外周血单个核细胞,并制成细胞混悬液(1 × 10⁶/μl),采用赛默飞世尔 Attune NxT 型流式细胞仪检测 MDSCs 比率。

1.4.2 临床资料收集:包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、肿瘤位置、浸润深度、淋巴结转移情况、分化程度、治疗方法、CEA、CA199、MDSCs 比率、CD8⁺T 细胞比率等。

1.4.3 随访:以出院时为观察起点,通过电话、门诊复查随访至 2022 年 12 月 31 日,患者第 1 年间隔 3 个月复查 1 次,此后每间隔 6 个月复查 1 次,以确诊疾病进展为随访终点。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间检验采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 分析 MDSCs 比率与 CD8⁺T 细胞比率的相关性;Cox 回归模型分析预后危险因素,Kaplan-Meier 生存曲线分析 MDSCs 比率、CD8⁺T 细胞比率与

患者无进展生存率的关系,无进展生存率采用 Log-rank 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较不同病理特征患者外周血 MDSCs 比率及外周血 CD8⁺T 细胞比率 103 例患者 MDSCs 比率、CD8⁺T 细胞比率分别为(24.56 ± 4.78)%、(22.69 ± 3.65)%。不同肿瘤位置患者 MDSCs 比率及 CD8⁺T 细胞比率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。浸润深度为 T3/T4、淋巴结转移患者 MDSCs 比率高于浸润深度为 T1/T2、无淋巴结转移者,CD8⁺T 细胞比率低于浸润深度为 T1/T2、无淋巴结转移者,差异有统计学意义(*P* < 0.05);随着分化程度降低,MDSCs 比率呈升高趋势,CD8⁺T 细胞比率呈降低趋势,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.01),见表 1。

2.2 外周血 MDSCs 比率与 CD8⁺T 细胞比率相关性分析 MDSCs 比率与 CD8⁺T 细胞比率呈负相关(*r* = -0.654, *P* < 0.001)。

2.3 不同预后患者临床资料比较 103 例患者随访过程中失访 5 例,有效随访 98 例(病情进展 46 例,无进展 52 例)。不同预后患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、肿瘤位置、治疗方法比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。病情进展组浸润深度、淋巴结转移、CEA、CA199、MDSCs 比率高于无进展组,分化程度、CD8⁺T 细胞比率低于无进展组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

2.4 外周血 MDSCs 比率及外周血 CD8⁺T 细胞比率与患者预后的关系 以是否出现病情进展为因变量,以 MDSCs 比率及 CD8⁺T 细胞比率四分位组为自变量,以 Q1 分位组为对照,经 Cox 回归模型分析发现,调整混杂因素后 MDSCs 比率高仍为患者病情进展的危险因素,CD8⁺T 细胞比率高仍为保护因素(*P* < 0.05),见表 3。

表 1 不同病理特征食管癌患者 MDSCs 比率和 CD8⁺T 细胞比率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 1 Comparison of MDSCs and CD8⁺T cell ratios in patients with different pathological characteristics

项目	例数	MDSCs 比率	<i>t</i> / <i>F</i> / <i>P</i> 值	CD8 ⁺ T 细胞比率	<i>t</i> / <i>F</i> / <i>P</i> 值
肿瘤位置	胸上段或中段	61	24.19 ± 4.68	0.949/0.345	23.12 ± 3.58
	胸下段	42	25.10 ± 4.93		22.07 ± 3.76
浸润深度	T1/T2	49	23.28 ± 4.69	2.570/0.012	23.79 ± 3.47
	T3/T4	54	25.72 ± 4.92		21.69 ± 3.72
淋巴结转移	有	57	25.62 ± 5.03	2.445/0.016	21.87 ± 3.52
	无	46	23.25 ± 4.71		23.71 ± 3.70
分化程度	高分化	30	22.38 ± 4.59	5.993/0.004	24.51 ± 3.48
	中分化	38	24.49 ± 4.92		22.70 ± 3.71
	低分化	35	26.50 ± 4.80		21.12 ± 3.82

表 2 不同预后食管癌患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data of patients with different prognosis

项 目		病情进展组 (n = 46)	无进展组 (n = 52)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	28 (60.87)	30 (57.69)	0.102	0.749
	女	18 (39.13)	22 (42.31)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		62.06 \pm 6.82	59.97 \pm 7.11	1.480	0.142
体质量指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		20.21 \pm 2.33	21.04 \pm 2.51	1.689	0.094
吸烟史 [例 (%)]		13 (28.26)	14 (26.92)	0.022	0.882
饮酒史 [例 (%)]		16 (34.78)	15 (28.85)	0.398	0.528
基础疾病 [例 (%)]	高血压	13 (28.26)	11 (21.15)	0.667	0.414
	糖尿病	7 (15.22)	7 (13.46)	0.062	0.804
	冠心病	6 (13.04)	4 (7.69)	0.291	0.590
肿瘤位置 [例 (%)]	胸上段或中段	26 (56.52)	33 (63.46)	0.491	0.484
	胸下段	20 (43.48)	19 (36.54)		
浸润深度 [例 (%)]	T1/T2	16 (34.78)	30 (57.69)	5.144	0.023
	T3/T4	30 (65.22)	22 (42.31)		
淋巴结转移 [例 (%)]	有	31 (67.39)	23 (44.23)	5.292	0.021
	无	15 (32.61)	29 (55.77)		
分化程度 [例 (%)]	高分化	11 (23.91)	18 (34.62)	2.461	0.014
	中分化	12 (26.09)	24 (46.15)		
	低分化	23 (50.00)	10 (19.23)		
治疗方法 [例 (%)]	手术	6 (13.04)	8 (15.38)	1.334	0.721
	新辅助治疗 + 手术	8 (17.39)	12 (23.08)		
	手术 + 辅助化疗	22 (47.83)	19 (36.54)		
	手术 + 辅助放疗	10 (21.74)	13 (25.00)		
CEA ($\bar{x} \pm s$, U/ml)		55.92 \pm 6.68	49.83 \pm 7.04	4.465	<0.001
CA199 ($\bar{x} \pm s$, U/ml)		37.28 \pm 5.32	32.07 \pm 5.01	5.104	<0.001
MDSCs 比率 ($\bar{x} \pm s$, %)		26.71 \pm 4.84	22.82 \pm 4.62	4.159	<0.001
CD8 ⁺ T 细胞比率 ($\bar{x} \pm s$, %)		21.08 \pm 3.76	23.99 \pm 3.59	4.004	<0.001

注:CEA 为癌胚抗原;CA199 为糖类抗原 199。

2.5 不同 MDSCs 比率与 CD8⁺T 细胞比率患者无进展生存率比较 以 MDSCs 比率 (25%)、CD8⁺T 细胞比率 (22%) 中位水平为界值,经 Log-rank 检验显示,不同 MDSCs 比率、CD8⁺T 细胞比率患者无进展生存率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.911, P = 0.003$; $\chi^2 = 15.340, P < 0.001$),见图 1、图 2。

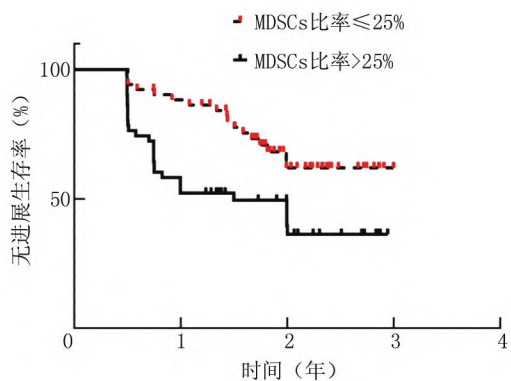


图 1 不同 MDSCs 比率食管癌患者无进展生存率比较

Fig. 1 Comparison of progression free survival rates among patients with different MDSCs ratios

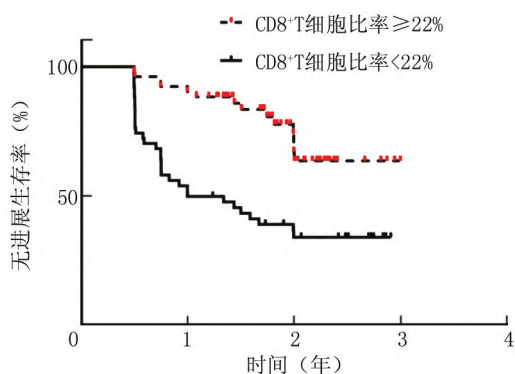


图 2 不同 CD8⁺T 细胞比率食管癌患者无进展生存率比较

Fig. 2 Comparison of progression free survival rates among patients with different CD8⁺T cell ratios

3 讨论

食管鳞癌发生与长期酗酒、食物过硬等不良因素刺激密切相关,其早期缺乏特异性,多数患者确诊时已侵犯浆膜层和/或出现淋巴结转移,患者预后较差^[7]。因此,积极探明造成食管鳞癌易转移特征的相关机制,并寻找能有效抑制食管鳞癌转移的方法是临床急需解

表 3 外周血 MDSCs 比率及外周血 CD8⁺T 细胞比率与食管癌患者预后的独立关系

Tab. 3 Independent relationship between peripheral blood MDSCs ratio and peripheral blood CD8⁺T cell ratio and patient prognosis

因素		β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
模型 1							
MDSCs 比率	Q1					1	
	Q2	0.723	0.341	4.491	0.042	2.060	1.203 ~ 3.527
	Q3	0.995	0.358	7.719	0.016	2.704	1.516 ~ 4.822
	Q4	1.206	0.402	8.994	0.009	3.339	1.937 ~ 5.755
CD8 ⁺ T 细胞比率	Q1					1	
	Q2	-0.674	0.323	4.359	0.045	0.509	0.342 ~ 0.759
	Q3	-0.861	0.345	6.225	0.022	0.423	0.282 ~ 0.634
	Q4	-1.142	0.362	9.949	0.004	0.319	0.201 ~ 0.507
模型 2							
MDSCs 比率	Q1					1	
	Q2	0.868	0.342	6.442	0.020	2.382	1.499 ~ 3.786
	Q3	1.118	0.357	9.801	0.005	3.058	1.862 ~ 5.021
	Q4	1.253	0.388	10.427	<0.001	3.500	2.003 ~ 6.117
CD8 ⁺ T 细胞比率	Q1					1	
	Q2	-0.727	0.336	4.678	0.032	0.483	0.322 ~ 0.726
	Q3	-0.919	0.328	7.856	0.013	0.399	0.259 ~ 0.614
	Q4	-1.252	0.385	10.575	<0.001	0.286	0.197 ~ 0.415
模型 3							
MDSCs 比率	Q1					1	
	Q2	0.937	0.329	8.108	0.010	2.552	1.602 ~ 4.065
	Q3	1.224	0.346	12.522	<0.001	3.402	1.977 ~ 5.854
	Q4	1.389	0.373	13.870	<0.001	4.011	2.325 ~ 6.921
CD8 ⁺ T 细胞比率	Q1					1	
	Q2	-0.757	0.342	4.903	0.028	0.469	0.308 ~ 0.714
	Q3	-0.987	0.328	9.049	0.007	0.373	0.243 ~ 0.572
	Q4	-1.319	0.351	14.114	<0.001	0.267	0.178 ~ 0.402

注:模型 1 无调整混杂因素;模型 2 调整浸润深度、淋巴结转移、分化程度;模型 3 调整浸润深度、淋巴结转移、分化程度、CEA、CA199。

决问题之一。

临床已证实,免疫逃逸是肿瘤的重要特征之一,在肿瘤的发生发展过程中具有至关重要的作用,肿瘤细胞能通过分泌细胞因子或聚集抑制性免疫细胞而构成肿瘤细胞的生长微环境,干扰和阻止免疫系统对肿瘤细胞的监控继而发生肿瘤细胞持续增殖、侵袭及转移^[8-9]。T 细胞是机体重要的免疫活性细胞,不仅直接介导机体细胞免疫功能,且在机体的免疫应答中也发挥关键作用,其中 CD8⁺T 细胞是机体对肿瘤发挥免疫活性的主要效应细胞^[10]。国外报道表明^[11],不同肿瘤综合阳性评分的食管鳞癌患者肿瘤内及瘤周 CD8⁺T 细胞浸润情况不同,而肿瘤内 CD8⁺T 细胞浸润的患者生存率更高。国内也有研究显示^[12],临床 III 期食管癌患者放疗后 CD8⁺T 细胞比率增加,与患者无进展生存期及总生存期显著相关,是评估患者预后的重要指标。由此推测,CD8⁺T 细胞可能参与食管癌的发生发展过程。本研究对食管癌患者外周血 CD8⁺T 细胞比率进行检测,结果与上述推测一致,食管鳞癌患者外周

血 CD8⁺T 细胞比率偏低,提示 CD8⁺T 细胞比率降低可能与食管鳞癌发生有关。随着分化程度降低,CD8⁺T 细胞比率呈降低趋势($P < 0.05$),说明 CD8⁺T 细胞比率与食管鳞癌恶性程度有关。另外,浸润深度及淋巴结转移情况是评估食管鳞癌患者预后的重要依据。同时本研究还发现,浸润深度为 T3/T4 及淋巴结转移的患者 CD8⁺T 细胞比率低于浸润深度为 T1/T2、无淋巴结转移的患者,提示 CD8⁺T 细胞可能参与食管鳞癌的发生发展过程,或可作为临床评估此类患者预后的依据。

大量研究显示,肿瘤微环境内免疫细胞的数量、时间及空间分布均存在高度异质性^[13-16]。尽管 CD8⁺T 细胞比率降低与食管鳞癌发生发展及预后有关,但其在食管鳞癌患者外周血中表达异常的确切机制尚未明确。MDSCs 是一群由不成熟髓系细胞无法完成最终分化而形成的异质性细胞,在多种动物模型及肿瘤患者中均发现 MDSCs 作为一种免疫抑制细胞在肿瘤疾病发生发展中发挥促进作用^[17-18]。本研究也发现,食

管鳞癌患者外周血 MDSCs 比率与肿瘤位置无关,而浸润深度为 T3/T4 及发生淋巴结转移的患者 MDSCs 比率显著升高,且相关性分析发现,MDSCs 比率与 CD8⁺ T 细胞比率呈强负相关($P < 0.05$),提示二者可能共同参与食管鳞癌的发生发展过程。结合现有研究分析此机制可能包括:(1) 正常情况,MDSCs 能通过生成精氨酸酶而分解周围环境中 T 细胞活化必需的精氨酸,干扰 CD8⁺ T 细胞活化过程,维持机体免疫功能的稳定,而 MDSCs 异常生成时则免疫抑制过度^[19]。(2) 肿瘤细胞增殖过程中所生成干细胞因子、白介素-6 等炎症因子会刺激 MDSCs 形成,并促使 MDSCs 转移至外周血、外周淋巴器官继而抑制 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤效应^[20]。(3) 在肿瘤发生发展过程中,MDSCs 能通过选择最有效的代谢途径来感知环境并作出反应,如 MDSCs 在分化及激活过程中表现为糖酵解、戊糖磷酸途径与三羧酸循环的增加,从而保护 MDSCs 免于凋亡并促进其存活,并产生一氧化氮合酶及活性氧,造成 CD8⁺ T 细胞增殖受阻^[21]。进一步 Cox 回归模型分析发现,调整混杂因素后 MDSCs 比率及 CD8⁺ T 细胞比率均与患者病情进展独立相关($P < 0.05$),上述研究说明,MDSCs 比率增加可能通过抑制 CD8⁺ T 细胞活性而增加食管鳞癌细胞的免疫逃逸能力,影响患者预后。继续 Log-rank 检验,MDSCs 比率 $\leq 25\%$ 、CD8⁺ T 细胞比率 $\geq 22\%$ 的食管鳞癌患者治疗后无进展生存率更高,进一步确定了 MDSCs、CD8⁺ T 细胞在评估食管鳞癌预后中的价值。

综上所述,食管鳞癌患者 MDSCs 比率升高可通过抑制 CD8⁺ T 细胞活性来增强食管鳞癌细胞的侵袭、转移能力,继而在食管鳞癌发生发展过程中发挥促癌活性。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;费旭茂:进行统计学分析;张雪梅:资料搜集整理;付曾强:提出研究思路,分析试验数据;罗洪:参与撰写,论文审核,修订论文,论文终审

参考文献

- [1] GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(6): 582-597. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8.
- [2] Morgan E, Soerjomataram I, Runggay H, et al. The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: New estimates from GLOBOCAN 2020 [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3):

- 649-658. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.05.054.
- [3] Dolina JS, Van Braeckel-Budimir N, Thomas GD, et al. CD8⁺ T cell exhaustion in cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1): 715234. DOI: 10.3389/fimmu.2021.715234.
- [4] Yang T, Liang N, Li J, et al. MDSCs might be "Achilles heel" for eradicating CSCs [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 65(1): 39-50. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.04.006.
- [5] Zhao H, Teng D, Yang L, et al. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8⁺ T cells and promotes tumour growth [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(12): 1660-1673. DOI: 10.1038/s42255-022-00676-9.
- [6] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协作组, 中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组, 中华医学会消化病学分会消化病理学组. 中国早期食管鳞状细胞癌及癌前病变筛查与诊治共识(2015年,北京) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2016, 33(1): 3-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.
- Collaborative Group on Endoscopic Diagnosis and Treatment of Early Gastrointestinal Carcinoma, Chinese Society of Digestive Endoscopy, Collaborative Group on Gastrointestinal Tumor, Chinese Society of Gastroenterology, Digestive Pathology Group, Chinese Society of Gastroenterology. Consensus on screening and diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions in china (2015, Beijing) [J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2016, 33(1): 3-18. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2016.01.002.
- [7] Uhlhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: Update in global trends, etiology and risk factors [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(6): 1010-1021. DOI: 10.1007/s12328-020-01237-x.
- [8] 夏楠, 高毓, 周福祥. 富含 CXCL13⁺ CD8⁺ T 细胞胃癌患者具有不良临床预后和免疫逃逸 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(12): 888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2022.12.103.
- Xia N, Gao Y, Zhou FX. Patients with CXCL13⁺ CD8⁺ T-cell rich gastric cancer have poor clinical prognosis and immune escape [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 102(12): 888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2022.12.103.
- [9] Lei X, Lei Y, Li JK, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470(1): 126-133. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.11.009.
- [10] St Paul M, Ohashi PS. The roles of CD8⁺ T cell subsets in antitumor immunity [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 695-704. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.06.003.
- [11] Lee J, Kim B, Jung HA, et al. Nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma and the predictive role of PD-L1 or CD8 expression in its therapeutic effect [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(5): 1203-1211. DOI: 10.1007/s00262-020-02766-7.
- [12] 宋春洋, 祝淑钗, 沈文斌, 等. 临床 III 期食管癌患者放疗前后免疫功能及外周血炎症指标对预后的影响分析 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2020, 40(3): 189-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2020.03.006.

- Song CY, Zhu SC, Shen WB, et al. Analysis of the impact of immune function and peripheral blood inflammation indicators on prognosis in patients with clinical stage III esophageal cancer before and after radiotherapy [J]. Chinese Journal of Radiology and Protection, 2020, 40 (3): 189-195. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-5098. 2020. 03. 006.
- [13] Ren X, Zhang L, Zhang Y, et al. Insights gained from single-cell analysis of immune cells in the tumor microenvironment [J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39(1): 583-609. DOI: 10. 1146/annurev-immunol-110519-071134.
- [14] Zhang A, Miao K, Sun H, et al. Tumor heterogeneity reshapes the tumor microenvironment to influence drug resistance [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(7): 3019-3033. DOI: 10. 7150/ijbs. 72534.
- [15] 金从国, 段林灿, 沈红梅, 等. 铁皮石斛和 CIK 细胞对非小细胞肺癌患者术后外周血循环肿瘤细胞、细胞免疫功能和预后的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (2): 157-161, 166. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 010.
- Jin CG, Duan LC, Shen HM, et al. Effects of dendrobium officinale and CIK cells on circulating tumor cells, cellular immune function and prognosis in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer after surgery [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (2): 157-161, 166. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 02. 010.
- [16] 刘洁, 许凯龙, 马立新, 等. 基于单细胞转录组的多级别胶质瘤异质性分析及免疫微环境分析揭示了潜在的预后生物标志物 [J]. 生物工程学报, 2022, 38 (10): 3790-3808. DOI: 10. 13345/j. cjb. 220481.
- Liu J, Xu KL, Ma LX, et al. Heterogeneity and immune environment analysis of multi-level glioma based on single cell transcriptome reveal potential prognostic biomarkers [J]. Journal of Biotechnology, 2022, 38 (10): 3790-3808. DOI: 10. 13345/j. cjb. 220481.
- [17] Sui H, Dongye S, Liu X, et al. Immunotherapy of targeting MDSCs in tumor microenvironment [J]. Front Immunol, 2022, 13 (1): 990463. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 990463.
- [18] 郭伟峰, 何约明, 黄弘, 等. CD4⁺IL-22⁺T 细胞和 MDSCs 细胞在肺癌患者免疫微环境中的表达及其在预后评估中的价值 [J]. 免疫学杂志, 2021, 37 (10): 917-920. DOI: 10. 13431/j. cnki. immunol. j. 20210129.
- Guo WF, He YM, Huang H, et al. Expression of CD4⁺IL-22⁺T cells and MDSCs cells in the immune microenvironment of lung cancer patients and their value in prognosis evaluation [J]. Journal of Immunology, 2021, 37 (10): 917-920. DOI: 10. 13431/j. cnki. immunol. j. 20210129.
- [19] Baumann T, Dunkel A, Schmid C, et al. Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell-cell transfer of the metabolite methylglyoxal [J]. Nat Immunol, 2020, 21 (5): 555-566. DOI: 10. 1038/s41590-020-0666-9.
- [20] Jain MD, Zhao H, Wang X, et al. Tumor interferon signaling and suppressive myeloid cells are associated with CAR T-cell failure in large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2021, 137 (19): 2621-2633. DOI: 10. 1182/blood. 2020007445.
- [21] Veglia F, Sanseviero E, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity [J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21 (8): 485-498. DOI: 10. 1038/s41577-020-00490-y.

(收稿日期: 2023-03-07)

(上接 678 页)

- [14] 张静, 刘爽, 王洁, 等. 非小细胞肺癌组织 miR-139-5 p 和 CTNNB1 蛋白表达与放射敏感性的关系 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (1): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 001.
- Zhang J, Liu S, Wang J, et al. The relationship between the expression of miR-139-5p and CTNNB1 protein and radiosensitivity in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2022, 21 (1): 1-6. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 001.
- [15] Ye Y, Zhuang J, Wang G, et al. microRNA-605 promotes cell proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer by directly targeting LATS2 [J]. Exp Ther Med, 2022, 24 (2): 488. DOI: 10. 3892/etm. 2022. 11415.
- [16] Zhou J, Hu M, He M, et al. TNFAIP3 interacting protein 3 is an activator of Hippo-YAP signaling protecting against hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. Hepatology, 2021, 74 (4): 2133-2153. DOI: 10. 1002/hep. 32015.
- [17] Angolano C, Kaczmarek E, Essayagh S, et al. A20/TNFAIP3 increases ENOS expression in an ERK5/KLF2-dependent manner to support endothelial cell health in the face of inflammation [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8 (1): 651230-651243. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021. 651230.
- [18] Zhuo Z, Kong H, Jin P, et al. The ubiquitin-editing enzyme TNFAIP3 exerts neuroprotective roles in epilepsy rats through repressing inflammation [J]. Gen Physiol Biophys, 2022, 41 (6): 499-509. DOI: 10. 4149/gpb_2022041.
- [19] Xie Z, Chen J, Xiao Z, et al. TNFAIP3 alleviates pain in lumbar disc herniation rats by inhibiting the NF-κB pathway [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (2): 80-88. DOI: 10. 21037/atm-21-6499.
- [20] Sharif-Askari FS, Al-Khayyal N, Talaat I, et al. Immunohistochemical assessment of TNFAIP3/A20 expression correlates with early tumorigenesis in breast cancer [J]. Anticancer Res, 2021, 41 (2): 739-745. DOI: 10. 21873/anticancer. 14825.
- [21] 秦英. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤中 HK-II、TNFAIP3 异常表达与肿瘤细胞恶性特征的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24 (22): 2015-2018, 2022. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20181010. 002.
- Qin Y. Correlation between abnormal expression of HK-II and TNFAIP3 and malignancy in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Journal of Hainan Medical University, 2018, 24 (22): 2015-2018, 2022. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20181010. 002.

(收稿日期: 2023-04-09)