

IDO 和 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在肿瘤免疫逃逸中相互作用的研究进展

王 慧^{1,2}, 潘 科^{1,2}, 夏建川^{1,2}

Interaction of Indoleamine-2, 3-Dioxygenase and CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells in Tumor Immune Escape

Hui Wang,^{1,2} Ke Pan^{1,2} and Jian-Chuan Xia^{1,2}

[Abstract] There are numerous factors involved in the tumor escape from immune surveillance. Recently, considerable attention has been given to indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and Tregs (CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells). The interaction between the two may play a crucial role in tumor immune escape. This article reviewed the correlation between IDO and Tregs in tumor immune escape.

Key words: indoleamine-2, 3-dioxygenase, CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, tumor immune escape

【摘 要】 肿瘤可以通过多种方式逃逸机体免疫系统的监控。吲哚胺-2,3 双加氧酶 (indoleamine-2, 3-dioxygenase, IDO) 和 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞 (CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, Tregs) 是近些年在肿瘤免疫逃逸领域中备受关注的两个重要因素。两者相互作用在肿瘤免疫逃逸机制中起着尤为关键的作用,已引起众多研究者的关注。本文就 IDO 及 Tregs 在肿瘤免疫逃逸中的作用以及两者之间的相互关系等方面的研究进展作一综述。

关键词: 吲哚胺-2, 3 双加氧酶; T 细胞; 肿瘤; 免疫逃逸

中图分类号: R730.3 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2009)02-0221-05

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
实验研究部,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Research Department,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者: 夏建川

Tel.: 86.20.87343173

Email: xiajch@mail.sysu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目
(No.30700985)

收稿日期: 2008-06-12

修回日期: 2008-07-11

免疫逃逸机制是产生恶性肿瘤的关键因素。它可以使肿瘤逃避免疫系统的监控,决定肿瘤侵袭和转移能力,影响临床治疗的效果。吲哚胺-2,3 双加氧酶 (indoleamine-2, 3-dioxygenase, IDO) 是近年来颇受瞩目的一种重要的免疫负调节因子。IDO 于 1963 年首次在兔的肠道中被发现,是肝脏以外唯一可以催化色氨酸分子中吲哚环氧化裂解,从而沿犬尿酸途径分解代谢的限速酶。IDO 可以将色氨酸分解为 L-犬尿酸、吡啶甲酸和喹啉酸等多种代谢物^[1],在介导肿瘤逃逸过程中起到了重要作用。在对 IDO 介导肿瘤免疫逃逸机制的研究中进一步发现,IDO 可以诱导产生一种新型的调节 T 细胞 CD4⁺ CD25⁺ T 调节细胞 (CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells, Tregs), 进而介导免疫耐受。IDO 和 Tregs 相互关系成为了

免疫耐受机制探讨的新热点,为肿瘤免疫逃逸机制的探究提供了新的思路。

1 IDO 在肿瘤免疫逃逸中的作用

对 IDO 在肿瘤方面的研究最先主要集中在 IDO 对肿瘤局部免疫功能的抑制作用上。Uyttenhove 等^[2]首次报道了多数肿瘤细胞系会持续表达 IDO,免疫组化的结果也证实原发性肿瘤细胞存在 IDO 过表达现象。之后在非小细胞肺癌、卵巢癌、宫颈癌、结肠癌和肝癌的研究中发现^[2-7], IDO 过度表达与肿瘤患者预后差显著相关,表明 IDO 与肿瘤恶性进程存在密切关系。机制研究证实肿瘤细胞 IDO 的高表达必然导致色氨酸缺乏,而处于 G₁ 期中期的 T 细胞对色氨酸的缺乏则非常敏感。在

这种环境下, T 细胞不能高效增殖, 也无法进行克隆扩增。而且, T 细胞增殖一旦被抑制便很难被再次激活^[8]。另一方面, 色氨酸毒性代谢产物可以直接抑制 T 细胞功能, 甚至诱导 T 细胞凋亡。这种毒性作用不同于缺乏色氨酸产生的效应, 它具有选择性, 仅对正经历活化的 T 细胞产生抑制作用, 对静息细胞无明显影响^[9]。另外, 不仅肿瘤细胞自身会表达 IDO, Munn 等^[10]在肿瘤引流淋巴结 (tumor-draining lymph nodes, TDLNs) 中发现了一种稳定表达 IDO 并且具有抑制 T 细胞的能力的树突细胞 (dendritic cell, DC) 特殊亚群。这种 DC 使 T 细胞不能产生针对肿瘤抗原的特异性免疫反应, 在诱导肿瘤免疫耐受过程中起了重要作用。

无论是肿瘤细胞表达 IDO, 还是 TDLNs 来源的 DC 细胞表达 IDO, 其最终结果都是色氨酸衰竭及毒性代谢产物导致效应 T 淋巴细胞无功能性。这只是解释 IDO 介导局部免疫耐受的作用机制。但是肿瘤通常都引起全身性免疫耐受, 而 IDO 在诱导全身免疫耐受过程中起到怎样的作用还不清楚。最新的研究发现, IDO 可以诱导产生新的 Tregs^[11]。这可能是 IDO 介导肿瘤全身免疫耐受的重要机制之一。

2 Tregs 在肿瘤免疫逃逸中的作用

Tregs 主要来源于胸腺, 是近几年来确定的一类 T 细胞亚群。在维持机体免疫自稳、调控免疫应答方面起重要作用, 具有免疫无能性和免疫抑制性两大功能特征, 是机体维持自身耐受的重要组成部分。Tregs 对免疫反应具有抑制效应, 在免疫病理、移植物免疫耐受以及阻止自身免疫反应和维持机体免疫平衡诸方面都有一定的作用。

Tregs 能以自分泌的形式分泌 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子, 抑制抗原特异性的 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞、细胞毒性 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤 T (NKT) 细胞的功能。Tregs 细胞表面分子 CTLA-4 (CD152) 作为一种共刺激信号分子参与免疫应答的负调控, 在通过 TCR 激活后的短时间内 Tregs 细胞表面将表达高水平 CTLA-4。CTLA-4

与活化 T 细胞上的 CD80/CD86 结合后, 抑制 T 细胞分泌 IL-2, 从而抑制 T 细胞的增殖^[12]。小鼠 CTLA-4 还可以促进 CD4⁺ T 细胞分泌 TGF- β , 进一步抑制效应细胞免疫应答能力。还有报道^[13]提示 Tregs 表面的 CTLA-4 可以与 DC 表面的 CD80/CD86 (B7-1/B7-2) 结合, 抑制 DC 细胞成熟分化和 MHC II 分子的表达。所以认为 Tregs 是以 APC 为中介、通过抑制 APC 抗原提呈从而间接介导效应 T 细胞抑制作用的。

最近, 随着对 Tregs 在免疫耐受中作用的深入研究, 研究者们发现 Tregs 在与 DC 表面 B7 分子结合时还可以增加 IDO 的表达从而抑制效应 T 细胞功能^[14]。这为肿瘤免疫逃逸机制的研究提出了新的观点。

3 IDO 与 Tregs 的关系

IDO 和 Tregs 在肿瘤免疫逃逸中的关键性作用已经受到很多研究者的关注。在研究过程中, 越来越多的研究报道发现两者之间存在着相互调节、相互促进的关系。在介导肿瘤免疫耐受过程中, 存在着一个以 IDO 和 Tregs 为基础的调节环路, 即 Tregs 可诱导 IDO 的表达, 而 IDO 又可诱导产生新的 Tregs。

3.1 Tregs 诱导 IDO 表达

大部分研究表明 Tregs 具有刺激 IDO 表达的作用。Tregs 通过细胞膜表面表达传递抑制信号的 CTLA-4 分子和分泌 IFN- γ 等细胞因子两种机制刺激 DC 表达 IDO。

Grohmann 等^[15]发现, Tregs 可以通过其表面的 CTLA-4 与 DC 表面的 B7-1/B7-2 结合, 体外激发小鼠 DC 细胞 IDO 的高表达。IDO 表达增加可使色氨酸分解代谢增加, 从而抑制 T 细胞克隆增殖。如果用 IDO 抑制剂 1-甲基色氨酸 (1MT) 抑制 IDO 酶的活性, T 细胞可恢复免疫应答。当 DC 提呈自身抗原至 Treg 细胞时, Treg 通过表面的 CTLA-4 分子接受信号, 与 DC 表面的 B7-1/B7-2 结合, 在 DC 细胞中激活上调 IDO 蛋白表达和其酶活性的信号转导通路, 诱导 IDO 的高表达。这一信号通路涉及到 p38 MAPK 和 NF- κ B 两条通路, 这两条通路正是产生 IFN- γ 和激

活 IDO 的关键通路。但这种作用具有高选择性, 在体内 CTLA-4-Ig 不能诱导所有种类 DC 高表达 IDO。Grohmann 等^[15]还认为 CTLA-4 主要是诱导 CD8 α ⁺ 亚群 DC 细胞中 IDO 的表达。而 Mellor 等^[13]研究则发现, CTLA-4-Ig 和 CTLA-4 阳性的调节性 T 细胞可上调 B220⁺ 亚群 DC 细胞中 IDO 的表达。虽然 Tregs 并不能诱导所有亚型的 DC 表达 IDO, 但是仅仅 CD8 α ⁺ DC 或 B220⁺ DC 上调表达的 IDO 就足以抑制效应 T 细胞的免疫反应, 从而发挥其免疫抑制作用。Tregs 诱导 IDO 表达的又一证据表明^[16], 在肿瘤细胞和一组肿瘤引流淋巴结 (tumor-draining lymphode, TDLNs) 中也发现了 Tregs 数量增加。同时发现 TDLNs 处一种调节性 DC (regsDC) 中 IDO 上调。这种 regsDC 具有诱导 T 细胞无反应、免疫偏离和促进效应 T 细胞凋亡等介导免疫耐受的作用。最近一篇关于灵长类感染 SIV 的研究进一步支持了 Tregs 诱导 IDO 的理论^[17]。研究发现感染 SIV 的猴子体内 CTLA-4⁺ Tregs 可以抑制抗 SIV 的免疫反应, 在这些猴子各个器官也发现了 IDO 的高表达和高活性。当感染 SIV 的动物经一种 CTLA-4 的特异性阻断抗体治疗后, 可检测到组织中 IDO mRNA 的低表达。尽管这些结果可以用其他方式解释, 但与通过 Tregs 上的 CTLA-4⁺ 上调 IDO 在 APC 细胞上表达这一假说相一致。然而要证实这一问题, 还必须在遗传学方面和基因敲除鼠或转基因鼠上的进一步研究。

Tregs 还可以通过刺激产生 IFN- γ 促进 IDO 表达, 从而诱导效应 T 细胞凋亡, 维持免疫耐受状态。Wood 等^[18]认为经 CD3 单抗和 LPS 刺激的 Tregs 可以促进 IFN- γ 的分泌, 与 DC 共培养后可以大大增加 IDO 的表达水平。

相反, 最近 Thuere 等^[19]在对妊娠小鼠的研究中提出和以上观点不同的见解, 他们认为 Tregs 不能刺激 IDO 的表达。他们提出, Tregs 只在母体蜕膜上出现, 而 IDO 则在胎盘上表达; Tregs 在妊娠早期出现, 而 IDO 在妊娠 8 d 之后高表达。从这两方面来讲, Tregs 都不是诱导 IDO 高表达的原因。虽然 Thuere 等的这一理论存在片面性, 但

是为 Tregs 与 IDO 之间相互关系的研究提出了新的挑战,也为今后对二者的研究提出了新的研究思路。

3.2 IDO 诱导 Tregs 活化

在 IDO 和 Tregs 相互关系的研究中,人们最先关注的是 Tregs 对 IDO 的表达的影响,之后逐渐发现了 IDO 对 Tregs 的产生也有诱导作用。

如前所述,IDO 表达增高导致微环境中色氨酸的分解代谢,从而产生色氨酸缺乏和犬尿酸增加的局部微环境。这种微环境可以诱导 Tregs 的产生。Fallarino 等^[20]研究发现,在低色氨酸高犬尿酸(LT-K)的培养基中或在与 IDO⁺DC 共培养的条件下可以使 CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻细胞向 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞转化,并且发现 Tregs 的表面标记物 CD69⁺、CD45RB^{low}、CD62L⁺、CTLA-4⁺、BTLA^{low} 和 GITR⁺表达都有所增高。Hill 等^[21]发现,LPS 促成成熟后的 DC 高表达 IDO,在 IDO 的作用下 Tregs 数量增加。Curti 等^[22]发现人急性髓性白血病(acute myeloid Leukemia,AML)细胞表达 IDO,具有体外诱导 CD4⁺CD25⁺ Tregs 的能力,IDO⁺AML 与 CD4⁺CD25⁻ T 细胞共培养可以使之转化为 CD4⁺CD25⁺ T 细胞,用 1MT 后则没有此效果。而且皮内注射 AML 细胞可诱导 Tregs 数量增加。Yu 等^[23]用腺病毒将 IDO 转到 BMDC 中,用这种 BMDC 处理小鼠,IDO⁺ DC 不仅能使先天的 Tregs 扩增,还能诱导 CD4⁺CD25⁻ T 细胞向 Tregs 转化。IDO 酶解作用催化产生的色氨酸代谢产物、3-羟基犬尿酸(3-hydroxykynurenine, 3OHK)、羟基氨基苯甲酸(hydroxyanthranilic acid,3-HAA)和下游产物吡啶-2-3-二羧酸(quinolinic acid, QUIN),均可以激发 Tregs 的活性。上述研究结果都支持了 IDO 诱导 Tregs 产生的理论。

最近,Sharma 等^[11]对 IDO 诱导 Tregs 活化的作用机制进行了较深入的研究。他们认为 IDO⁺ pDC 是通过 Tregs 细胞 GCN2 信号通路的激活和色氨酸的分解两个条件介导 Tregs 的活化。在一般细胞,GCN2 通路的激活导致了细胞周期停滞和细胞的无反应性。GCN2 通路被激活后使 eIF2a 磷酸化,磷酸化的 eIF2 可抑制大多数蛋白质的生物合

成。GCN2 被激活还改变了核糖体上翻译的起始位点,促进了 ATF4 翻译和 CHOP 的转录,使下游基因功能发生改变,导致了细胞的生长抑制。当 IDO 活性增强导致色氨酸减少时,Tregs 细胞 GCN2 通路被激活,不仅可以激活 Tregs 的活性,而且可以诱导 CD4⁺CD25⁻ T 细胞向 CD4⁺CD25⁺ T 细胞转化。另一方面通过改变关键细胞因子如 IL-10 或者 TGF-β 的表达,也可以激活 GCN2-eIF2α 通路从而激发 Tregs 功能。同时他们还提出 IDO 虽然可以上

调未成熟 CD4⁺ T 细胞上 Foxp3 的表达,但 Foxp3 上调不是 Tregs 必需的,IDO 诱导 CD4⁺ T 细胞产生的 Foxp3⁺细胞不一定都转化为 Tregs。但最关键的是 IDO 可以迅速激发已成熟的 Tregs 活化。

目前,这仍然是在体外观察到的结果。如果这一结果在体内获得证实,那么 Tregs 诱导 IDO,IDO 促进 Tregs 的产生,IDO 和 Tregs 就可认为是一个在肿瘤免疫逃逸过程中紧密配合的正反馈系统(图 1)。

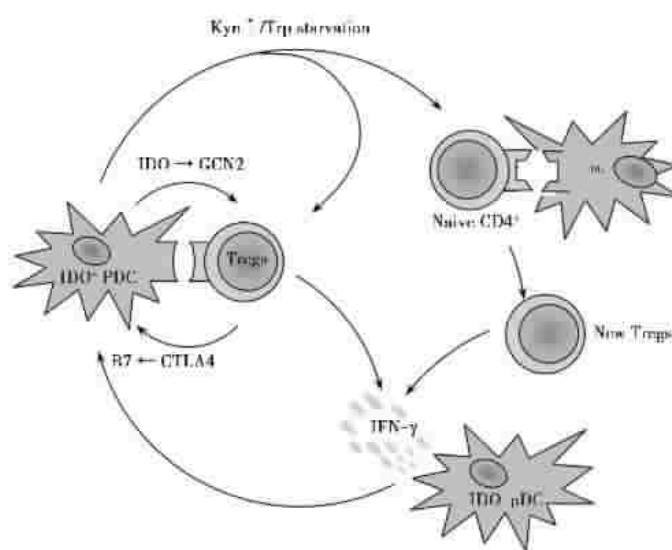


图 1 IDO 与 Tregs 相互作用机制示意图

Figure 1 Model of the interaction between IDO and Tregs

4 IDO 与 Tregs 在肿瘤免疫治疗中的研究

Wobser 等^[24]发现,回输了自体 DC 疫苗的黑色素瘤患者,其疫苗接种部位 FoxP3 表达阳性,提示有 Tregs 的产生。而且接受免疫治疗的 11 名患者的病情都有所加重,生存期缩短,证实了 IDO 介导 Tregs 产生所引发的免疫负调控作用。这从侧面解释了 DC 疫苗在治疗肿瘤的局限性,也使研究者在关注免疫治疗疗效的同时将视角转到了 IDO 和 Tregs 上。

基于 IDO 在肿瘤免疫耐受中发挥的重要作用,人们已经将 IDO 作为抗肿瘤治疗的新靶点。其中 IDO 的抑制剂 1MT 已经在 2007 年进入了 I 期临床试验^[25]。

人们还希望通过改变 Tregs 的数

量和功能作为肿瘤免疫治疗的一种方法。一些研究者用抗 IFN-γ、抗 CD25、CTLA-4 抗体、IL2 毒素嵌合蛋白,或者糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)对 Tregs 的抑制作用作为抗肿瘤药物^[26-29]。这些虽然起到了增强抗肿瘤免疫的作用,但也只局限于体外或小鼠模型的研究中。

随着对 IDO 和 Tregs 在肿瘤免疫耐受机制中的重要作用及其两者之间相互作用关系的深入研究,人们希望将两者结合运用到抗肿瘤免疫治疗中。比如依靠抑制 IDO 活性,改变 Tregs 与 DC 的相互作用,从而增强抗肿瘤治疗的效果,或者通过减少 Tregs 数量来增强以 DC 为基础的免疫治疗的疗效。总之,越来越多的肿瘤免疫治疗研究希望通过改变 IDO 或 Tregs 以消除治疗过程中的免疫负调控作用。

5 展 望

如何打破肿瘤免疫耐受状态已成为肿瘤免疫治疗迫切需要解决的主要问题。目前 IDO 与 Tregs 在参与肿瘤免疫逃逸作用机制的研究还存在很多不同的见解。如何通过调控两者的关系,逆转两者介导的肿瘤细胞免疫耐受,抑制肿瘤生长,是肿瘤免疫治疗亟待解决的问题,这也将为肿瘤防治提供一种全新的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO [J]. *Trends Immunol*, 2003,24(5):242-248.
- [2] Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Nat Med*, 2003,9(10):1269-1274.
- [3] Astigiano S, Morandi B, Costa R, et al. Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer [J]. *Neoplasia*, 2005,7(4):390-396.
- [4] Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2005,11(16): 6030-6039.
- [5] Ino K, Yoshida N, Kajiyama H, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a novel prognostic indicator for endometrial cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006,95(11): 1555-1561.
- [6] Brandacher G, Perathoner A, Ladurner R, et al. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2006,12(4):1144-1151.
- [7] Pan K, Wang H, Chen MS, et al. Expression and prognosis role of indoleamine 2,3-dioxygenase in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008,134(11):1247-1253.
- [8] Bauer TM, Jiga LP, Chuang JJ, et al. Studying the immunosuppressive role of indoleamine 2,3-dioxygenase: tryptophan metabolites suppress rat allogeneic T-cell responses in vitro and in vivo [J]. *Transpl Int*, 2005,18(1):95-100.
- [9] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance [J]. *J Clin Invest*, 2007,117(5):1147-1154.
- [10] Munn DH, Sharma MD, Hou D, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes [J]. *J Clin Invest*, 2004,114(2): 280-290.
- [11] Sharma MD, Baban B, Chandler P, et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Clin Invest*, 2007,117(9):2570-2582.
- [12] Ji HB, Liao G, Faubion WA, et al. Cutting edge: the natural ligand for glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein abrogates regulatory T cell suppression [J]. *J Immunol*, 2004,172(10):5823-5827.
- [13] Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004,4(10):762-774.
- [14] Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4⁺ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2004,172(7): 4100-4110.
- [15] Grohmann U, Orabona C, Fallarino F, et al. CTLA-4-Ig regulates tryptophan catabolism in vivo [J]. *Nat Immunol*, 2002,3(11):1097-1101.
- [16] Mellor A. Indoleamine 2,3 dioxygenase and regulation of T cell immunity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005,338(1):20-24.
- [17] Hryniewicz A, Boasso A, Edghill-Smith Y, et al. CTLA-4 blockade decreases TGF-beta, IDO, and viral RNA expression in tissues of SIVmac251-infected macaques [J]. *Blood*, 2006,108(12):3834-3842.
- [18] Wood KJ, Sawitzki B. Interferon gamma: a crucial role in the function of induced regulatory T cells in vivo [J]. *Trends Immunol*, 2006,27(4): 183-187.
- [19] Thuere C, Zenclussen ML, Schumacher A, et al. Kinetics of regulatory T cells during murine pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007,58(6):514-523.
- [20] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells [J]. *J Immunol*, 2006,176(11):6752-6761.
- [21] Hill M, Tanguy-Royer S, Royer P, et al. IDO expands human CD4⁺ CD25⁺ high regulatory T cells by promoting maturation of LPS-treated dendritic cells [J]. *Eur J Immunol*, 2007,37(11):3054-3062.
- [22] Curti A, Pandolfi S, Valzasina B, et al. Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25⁻ into CD25⁺ T regulatory cells [J]. *Blood*, 2007,109(7):2871-2877.
- [23] Yu G, Fang M, Gong M, et al. Steady state dendritic cells with forced IDO expression induce skin allograft tolerance by upregulation of regulatory T cells [J]. *Transpl Immunol*, 2008,18(3):208-219.
- [24] Wobser M, Voigt H, Houben R, et al. Dendritic cell based antitumor vaccination: impact of functional indoleamine 2,3-dioxygenase expression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007,56(7):1017-1024.
- [25] Prendergast GC. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO [J]. *Oncogene*, 2008,27(28): 3889-3900.
- [26] Chen YQ, Shi HZ, Qin XJ, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T lymphocytes in malignant pleural effusion [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,172(11):1434-1439.
- [27] Hiura T, Kagamu H, Miura S, et al. Both regulatory T cells and antitumor effector T cells are primed in the same draining lymph nodes during tumor progression [J]. *J Immunol*, 2005,175(8):5058-5066.
- [28] Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer [J]. *Blood*, 2006,108(3):804-811.
- [29] Frumento G, Piazza T, Di Carlo E, et al. Targeting tumor-related immunosuppression for cancer immunotherapy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006,6(3):233-237.

[编辑:甘可建;校对:夏宁静]