

CD39 在肿瘤免疫中的研究进展

李慧娟, 叶 亮, 张 方综述, 宋 勇审校

【摘要】 CD39 是胞外二磷酸核苷酸水解酶 1 (NTPDase 1), 是一种广泛表达于人体组织细胞表面的核苷酸水解酶, 是参与产生免疫抑制性的腺苷过程中的限速酶。CD39 与肿瘤的发生发展密切相关。CD39 的免疫抑制作用是通过其产生的腺苷介导的, 腺苷作用于肿瘤中浸润的免疫细胞从而发挥免疫抑制效应。近年来, 利用 CD39 化学抑制剂、单克隆抗体在体内外实验的抗肿瘤治疗中取得了显著疗效, 为抗肿瘤治疗提供了新途径。

【关键词】 CD39; 腺苷; 肿瘤; 肿瘤免疫

【中图分类号】 R392 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)01-0045-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.01.010

0 引 言

免疫系统是一个受到严格调控并且相互紧密联系的细胞网络, 发挥着维持及修复机体内环境稳态的功能。然而, 免疫系统的异常激活会造成邻近组织的损伤及各种病理生理过程的发生。嘌呤系统是一个高度进化的选择性系统, 能够微调免疫细胞的功能, 比如细胞与细胞间的相互作用, 细胞因子和趋化因子的分泌, 表面抗原的脱落, 以及产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等^[1]。嘌呤介质 ATP, 在正常生理状态下, 主要位于细胞内, 浓度大约 1~10mM, 而在细胞外 ATP 浓度则处于很低的水平 (10~100nM)。当机体出现组织紊乱的情况, 包括炎症、缺氧、缺血、恶性肿瘤等, 胞内的 ATP 会大量释放到胞外, 既作为感觉信号又作为传出信号引发免疫反应。ATP 释放到细胞外后, 被胞外的核苷酸水解酶 CD39 水解转化为 ADP 和 AMP, AMP 再在 CD73 协同作用下去磷酸生成免疫抑制性的腺苷, 并且 CD39 是这一过程的限速酶, 腺苷激活免疫细胞表面的腺苷受体, 介导嘌呤的免疫调节效应^[2]。

1 CD39 的表达及生物学作用

1982 年 Rowe 等^[3]研究首次发现 EB 病毒感染的 B 淋巴细胞表面存在一种特殊的分子标志物, 随后被命名为 CD39, 该分子是一个整合的细胞膜蛋白, 是一个钙镁离子依赖的胞外核苷酸水解酶, 能水解 ATP, ADP 生成 AMP。人类 CD39 是一个含有约 510 个氨基酸的蛋白, 有 7 个 N-糖基化位点及 11 个半胱氨酸残基与 2 个跨膜区域。在结构上, CD39 由两个跨膜结构区域组成, 一个小的胞质区域和一个大的胞外疏水区域, 胞质区域含有 N 端和 C 端, 胞外区域含有 5 个 ATP 酶保守区域 (apyrase conserved regions, ACRs), 是维持该分子的酶活性、结构完整性必需的^[4]。

CD39 广泛表达于多种组织器官, 如膀胱, 脑, 乳腺, 结肠, 子宫, 胃, 前列腺等, 并且主要表达于内皮细胞和免疫细胞^[5-7]。不同类型细胞 CD39 的表达也存在显著差异, B 淋巴细胞, 单核细胞和中性粒细胞 CD39 的表达率达 90% 以上, CD4+T 细胞 (包括记忆性 T 细胞和调节性 T 细胞) 表达率约 20%~30%, 而 CD8+T 细胞表达率低于 5%, 自然杀伤细胞 (natural killing cell, NK) 表达率 2%~5%^[8]。

CD39 的主要生物学作用是催化水解胞外二磷酸核苷酸, 目前研究较多的是催化水解细胞外的 ATP 为 ADP 及 AMP。CD73, 胞外-5' 核苷酸酶 (ecto-5' nucleotidase), 一种通过糖基-磷脂酰肌醇锚定于细胞膜外的多功能糖蛋白, 与 CD39 共同表达

基金项目: 国家自然科学基金 (81570025; 81270079)

作者单位: 210009 南京, 南京医科大学金陵医院 (南京军区南京总医院) 呼吸内科 (李慧娟、叶 亮、张 方、宋 勇)

通信作者: 宋 勇, E-mail: yong_song6310@yahoo.com

于细胞膜外,进一步催化水解 AMP 为腺苷。CD39 是这一重要过程的水解限速酶,并且这一过程也是细胞外腺苷生成的主要来源^[2]。有极少一部分腺苷是通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine di-nucleotide, NAD)糖水解酶水解细胞外的 NAD,生成 ADP 核糖,进一步降解生成 AMP,在 CD73 协同作用下生成腺苷。

2 CD39 与肿瘤

CD39 在许多恶性肿瘤中的表达水平是升高的^[8-9]。Jeremy 等^[7]研究发现相对于正常组织,CD39 在肾,肺,卵巢,胰腺,甲状腺等肿瘤组织中的表达水平显著升高,并具有统计学意义,暗示着 CD39 异常表达升高与恶性肿瘤的发生发展有关。CD39 的表达受许多因素的影响,例如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)^[10], IL-7^[11], IL-27^[12], 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[13], 低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)^[14], stat3, 独立的锌指蛋白生长因子 1 转录因子^[15], 氧化应激^[16]。目前已经有许多研究表明,CD39 在肿瘤发生发展中扮演重要的角色。对肝肿瘤、胃肿瘤根治术后的患者,肿瘤组织 CD39 表达升高与较高的复发率和较短的生存期有关,是不良预后的独立危险因素^[17-19]。CD39 对肿瘤细胞的增殖和转移也有影响。Shaun 等^[20]研究发现 CD39 基因缺陷的小鼠皮下接种黑色素瘤细胞,接种瘤及肺部转移瘤的生长都受到显著的抑制,肿瘤血管的生成也明显减少。表达 CD39 的 Treg 细胞抑制 NK 细胞的细胞毒性作用和细胞因子的产生,抑制黑色素瘤肝转移瘤的生长^[21]。而对 CD39 基因过表达的小鼠皮下接种结肠癌细胞,其肝转移瘤的数量及大小都是显著增强的^[22]。

3 CD39 与肿瘤免疫

越来越多的研究表明肿瘤细胞及其所处的微环境对肿瘤的发生发展至关重要,在肿瘤微环境中,肿瘤和免疫细胞密切接触释放许多免疫调节性的因子,形成一个免疫抑制性的微环境,从而促进肿瘤的生长。目前越来越多的研究指出 CD39 主要是通过产生腺苷,腺苷与肿瘤中浸润的免疫细胞上的 4 种 G 蛋白偶联的腺苷受体(A1, A2A, A2B, A3 受体)结合影响其功能,从而形成免疫抑制性的微

环境,促进肿瘤的发展^[23]。

3.1 单核吞噬细胞系统 单核吞噬细胞系统,包括单核细胞,巨噬细胞和树突状细胞,是调节固有免疫和调节性免疫的重要组分,在炎症反应和宿主防御过程中发挥重要作用^[24]。腺苷通过作用于单核吞噬细胞系统中细胞上的腺苷受体,影响其分化、成熟及激活^[25]。

巨噬细胞主要有 2 种亚型, M1 型和 M2 型。M1 型巨噬细胞主要出现在慢性炎症部位。以释放促炎性的细胞因子为特征,如 IL-1 β , IL18, IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。肿瘤中浸润的巨噬细胞也称做肿瘤相关的巨噬细胞,主要为 M2 型的巨噬细胞,以释放抑炎性的细胞因子,如 IL-10 等,以及组织重构分子为特征,其通过抑制抗肿瘤的淋巴细胞介导的免疫效应以及促进基质的沉积和重塑,促进肿瘤细胞的增殖,转移及肿瘤血管的生成^[26]。Zanin 等^[27]研究发现,抑炎性的 M2 型巨噬细胞表达 CD39 和 CD73 明显高于促炎性的 M1 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞通过表面的核苷酸水解酶促进肿瘤微环境中腺苷的产生,自分泌的腺苷作用于巨噬细胞本身,增强其抑炎作用。腺苷主要作用于其表面的 A2B 受体,促进巨噬细胞的替代激活,上调 M2 型巨噬细胞标志分子,如精氨酸酶 1, 组织型基质金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1) 和巨噬细胞半乳糖型 C 型凝集素 1 (macrophage galactose-type C-type lectin 1, mgl1)^[28]。在黑色素瘤中,激活腺苷 A1、A2A、A3 受体能够调节巨噬细胞的分化,增强肿瘤中巨噬细胞的浸润,同时促进黑色素瘤的生长及血管生成^[29]。

树突状细胞的分化和功能也受腺苷的调节^[30]。异常的树突状细胞与其表面 A2B 腺苷受体的激活有关,单核细胞向树突状细胞分化过程中,腺苷作用与 A2B 受体,改变细胞的表型,使其介于单核细胞和树突状细胞的中间状态,上调促血管性、促炎性、免疫抑制性和免疫耐受性的因子,包括血管内皮生长因子、IL-8、IL-6、IL-10、环氧合酶-2、TGF- β 和 吲哚胺 2,3-双氧酶。Cekic 等^[31]发现 A2B 受体能抑制树突状细胞的激活,更为重要的是, A2B 受体能抑制树突状细胞的肿瘤抗原提呈作用,下调 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN γ) 和 IFN γ 诱导的 CXC 趋化因子配体 10 (CXC-chemokine ligand 10, CXCL10),

抑制对 T 细胞的招募和活化,从而发挥免疫调节和免疫抑制作用。

3.2 淋巴细胞 T 淋巴细胞是机体执行细胞免疫的主要细胞,在细胞免疫中抗原由抗原提呈细胞处理成多肽,与 MHC 结合后形成复合体,作用于 T 细胞表面的 T 细胞受体,在共刺激分子的协同作用下,激活 T 淋巴细胞,进一步增殖、分化,发挥效应功能。效应性 T 细胞的活化及效应过程均受腺苷的影响,腺苷作用于 T 细胞表面的 A2A 受体,引起一系列抑制性的 T 细胞效应^[4]:①胞内 cAMP 水平升高,抑制 T 细胞受体介导的 T 细胞活化和增殖;②抑制效应性 T 细胞 IL-2 的分泌,IL-2 的减少下调共刺激分子 CD28 和 CD2 的表达,从而抑制 T 细胞的增殖和对共刺激分子的反应;③抑制促炎性细胞因子的产生,如 IFN- γ 和 TNF- α ;④抑制细胞毒性的效应分子的产生,如穿孔素和 Fas 配体;⑤促进 CD4+T 细胞分化为调节性 T 细胞。

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在对自身抗原免疫无应答和抑制异常免疫反应发挥重要作用的同时,也抑制了抗肿瘤的免疫反应,促进肿瘤的免疫逃逸^[32]。在肿瘤微环境中,Treg 细胞水平升高,Treg 细胞表面高表达 CD39,CD39 逐渐被认为是 Treg 细胞表面的特异性标志分子^[33]。Treg 细胞表面的 CD39 发挥核苷酸水解酶的作用促进腺苷的产生,这也是 Treg 细胞发挥免疫抑制作用的重要过程。Treg 细胞来源的腺苷,作用于效应性 T 细胞表面的 A2A 受体,抑制效应性 T 细胞的增殖、迁移及抗肿瘤效应^[34-35],作用于 NK 细胞表面的 A2A 受体,抑制 NK 细胞的细胞毒性作用和细胞因子的产生,介导一系列免疫抑制效应^[36-37]。Treg 细胞还能通过分泌携带 CD39 和 CD73 的外泌体抑制效应性 T 细胞的增殖和细胞因子的分泌^[38]。另一方面,自分泌的腺苷反过来也能调节 Treg 细胞的功能,腺苷作用于 Treg 细胞表面的 A2A 受体促进 Treg 细胞的增殖,上调细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)的表达,增强其免疫抑制功能^[39]。

4 CD39 成为肿瘤治疗的新靶点

CD39 是免疫抑制性的腺苷产生过程中的重要限速酶,靶向 CD39 则可能成为一个新的肿瘤免疫

治疗的方法。目前已经有许多研究发现抑制 CD39 能恢复受到抑制的抗肿瘤效应。在体外实验,将黑色素瘤细胞与 PBMC 共培养,抑制 CD39 活性能部分恢复效应性 T 细胞和 NK 细胞的细胞毒性作用^[40]。在体内试验,B16 黑色素瘤细胞和 MCA-38 结肠肿瘤细胞皮下接种小鼠,腹腔注射 CD39 的化学抑制剂 POM1,5 mg 或 10 mg/kg,10 d,接种瘤的生长受到显著抑制。POM1 的抑制作用与 CD39 基因缺陷的小鼠其接种瘤的生长受到抑制类似,但对 CD39 缺陷的老鼠腹腔注射 POM1 并不会进一步抑制肿瘤的生长,表明这一作用是 POM1 抑制了 CD39 而介导的。并且 POM1 处理小鼠过程中没有发现肝肾毒性的现象,也为 CD39 抑制剂的安全性提供了证据^[21]。针对抑制 CD39 能下调免疫抑制性的腺苷,促进抗肿瘤效应,目前已经研发出了抗 CD39 单克隆抗体,主要有 BY40 和 BA54G,能显著阻断 CD39 的酶活性^[8]。Jeremy 等^[7]研究发现 CD39 阻断抗体 BY40 能逆转肿瘤对 CD4+和 CD8+T 细胞增殖的抑制,上调细胞毒性的 T 淋巴细胞和 NK 细胞的细胞毒性作用。可见,利用 CD39 化学抑制剂、单克隆抗体在体内外实验中对肿瘤细胞生长的抑制和免疫细胞功能的恢复已经取得了显著疗效,这为抗肿瘤治疗提供了新途径。

5 展 望

CD39 在肿瘤免疫中的作用已经有了一定的了解,大量研究均证实靶向 CD39 能抑制肿瘤细胞的增殖,逆转免疫细胞功能,增强免疫效应。CD39 的免疫抑制作用主要是通过促进腺苷的产生介导的,腺苷与腺苷受体结合抑制抗肿瘤免疫,阻断这条作用链中的任一环节都能抑制 CD39 的免疫抑制性。近来,靶向多种免疫抑制性通路能协同性的增强抗肿瘤免疫效应。目前靶向 CD39-腺苷通路的抗肿瘤治疗与其他抗肿瘤免疫治疗相结合在抗肿瘤治疗中收到广泛关注。已经有研究发现靶向腺苷 A2A 受体或者 CD73 能增强抗 PD-1 及抗 CTLA-4 单抗抗肿瘤效应,协同性得增强抗肿瘤免疫^[8, 41-42]。但是目前还没有研究发现靶向 CD39 与其他免疫治疗联用能否进一步增强抗肿瘤效应,还有待进一步研究发现。

【参考文献】

- [1] Di Virgilio F, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic re-

- ceptors and tumor growth[J]. *Oncogene*, 2017,36(3):293-303.
- [2] Faas MM, Saez T, de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? [J]. *Mol Aspects Med*, 2017,55:9-19.
- [3] Rowe M, Hildreth JE, Rickinson AB, *et al.* Monoclonal antibodies to Epstein-Barr virus-induced, transformation-associated cell surface antigens: binding patterns and effect upon virus-specific T-cell cytotoxicity[J]. *Int J Cancer*, 1982,29(4):373-381.
- [4] Cekic C, Linden J. Purinergic regulation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016,16(3):177-192.
- [5] Allard B, Beavis PA, Darcy PK, *et al.* Immunosuppressive activities of adenosine in cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 29:7-16.
- [6] Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, *et al.* Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013,13(12):842-857.
- [7] Bastid J, Regairaz A, Bonnefoy N, *et al.* Inhibition of CD39 enzymatic function at the surface of tumor cells alleviates their immunosuppressive activity [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(3):254-265.
- [8] Allard B, Longhi MS, Robson SC, *et al.* The ectonucleotidases CD39 and CD73: Novel checkpoint inhibitor targets [J]. *Immunol Rev*, 2017,276(1):121-144.
- [9] Bastid J, Cottalorda-Regairaz A, Alberici G, *et al.* ENTPD1/CD39 is a promising therapeutic target in oncology [J]. *Oncogene*, 2013,32(14):1743-1751.
- [10] Sanmarco LM, Ponce NE, Visconti LM, *et al.* IL-6 promotes M2 macrophage polarization by modulating purinergic signaling and regulates the lethal release of nitric oxide during *Trypanosoma cruzi* infection [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863(4):857-869.
- [11] Younas M, Hue S, Lacabartz C, *et al.* IL-7 modulates in vitro and in vivo human memory T regulatory cell functions through the CD39/ATP axis[J]. *J Immunol*, 2013,191(6):3161-3468.
- [12] Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, *et al.* IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39[J]. *Nat Immunol*, 2013,14(10):1054-1063.
- [13] Li J, Wang L, Chen X, *et al.* CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF-beta-mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017,6(6):e1320011.
- [14] Bullen JW, Tchernyshyov I, Holeywinski RJ, *et al.* Protein kinase A-dependent phosphorylation stimulates the transcriptional activity of hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(430):ra56.
- [15] Chalmin F, Mignot G, Bruchard M, *et al.* Stat3 and Gfi-1 transcription factors control Th17 cell immunosuppressive activity via the regulation of ectonucleotidase expression [J]. *Immunity*, 2012,36(3):362-373.
- [16] Zhong SY, Chen YX, Fang M, *et al.* Low-dose levodopa protects nerve cells from oxidative stress and up-regulates expression of pCREB and CD39[J]. *PLoS One*, 2014,9(4):e95387.
- [17] Cai XY, Li J, *et al.* Overexpression of CD39 and high tumoral CD39+/CD8+ratio are associated with adverse prognosis in resectable gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol* 2015,8(11):14757-14764.
- [18] Cai XY, Ni XC, Yi Y, *et al.* Overexpression of CD39 in hepatocellular carcinoma is an independent indicator of poor outcome after radical resection [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40):e4989.
- [19] Cai XY, Wang XF, Li J, *et al.* High expression of CD39 in gastric cancer reduces patient outcome following radical resection [J]. *Oncol Lett*, 2016,12(5):4080-4086.
- [20] Jackson SW, Hoshi T, Wu Y, *et al.* Disordered purinergic signaling inhibits pathological angiogenesis in cd39/Entpd1-null mice [J]. *Am J Pathol*, 2007,171(4):1395-1404.
- [21] Sun X, Wu Y, Gao W, *et al.* CD39/ENTPD1 expression by CD4+Foxp3+ regulatory T cells promotes hepatic metastatic tumor growth in mice [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3):1030-1040.
- [22] Kunzli BM, Bernlochner MI, Rath S, *et al.* Impact of CD39 and purinergic signalling on the growth and metastasis of colorectal cancer[J]. *Purinergic Signal*, 2011,7(2):231-241.
- [23] 刘阳琰琰, 杨 亭, 赵 力, 等. 腺苷及其受体对中性粒细胞在炎症中的作用与机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2014,27(11):1214-1218.
- [24] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, *et al.* Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling [J]. *J Pathol*, 2013,229(2):176-185.
- [25] Hasko G, Pacher P. Regulation of macrophage function by adenosine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012,32(4):865-869.
- [26] Sica A. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation[J]. *Exp Oncol*, 2010,32(3):153-158.
- [27] Zanin RF, Braganhol E, Bergamin LS, *et al.* Differential macrophage activation alters the expression profile of NTPDase and ecto-5'-nucleotidase[J]. *PLoS One*, 2012,7(2):e31205.
- [28] Csoka B, Selmezy Z, Koscsó B, *et al.* Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors[J]. *FASEB J*, 2012,26(1):376-386.
- [29] Koszalka P, Golunska M, Urban A, *et al.* Specific Activation of A3, A2A and A1 Adenosine Receptors in CD73-Knockout Mice Affects B16F10 Melanoma Growth, Neovascularization, Angiogenesis and Macrophage Infiltration [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151420.
- [30] Novitskiy SV, Ryzhov S, Zaynagetdinov R, *et al.* Adenosine receptors in regulation of dendritic cell differentiation and function [J]. *Blood*, 2008,112(5):1822-1831.
- [31] Cekic C, Sag D, Li Y, *et al.* Adenosine A2B receptor blockade slows growth of bladder and breast tumors[J]. *J Immunol*, 2012,

- 188(1):198-205.
- [32] 毛晓明.医学研究生的新知识储备——组织内调节性 T 细胞的表型及功能[J].医学研究生学报,2017,30(4):337-341.
- [33] Gu J, Ni X, Pan X, *et al.* Human CD39hi regulatory T cells present stronger stability and function under inflammatory conditions[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017,14(6):521-528.
- [34] Sundström P SH, Langenes V. Regulatory T Cells from Colon Cancer Patients Inhibit Effector T-cell Migration through an Adenosine-Dependent Mechanism. [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016,4(3):183-193.
- [35] Ma SR, Deng WW, Liu JF, *et al.* Blockade of adenosine A2A receptor enhances CD8 + T cells response and decreases regulatory T cells in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2017,16(1):99.
- [36] Lokshin A, Raskovalova T, Huang X, *et al.* Adenosine-mediated inhibition of the cytotoxic activity and cytokine production by activated natural killer cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15):7758-7765.
- [37] Hu G, Wu P, Cheng P, *et al.* Tumor-infiltrating CD39+gamma-deltaTregs are novel immunosuppressive T cells in human colorectal cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017,6(2):e1277305.
- [38] Smyth LA, Ratnasothy K, Tsang JY, *et al.* CD73 expression on extracellular vesicles derived from CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells contributes to their regulatory function [J]. *Eur J Immunol*, 2013,43(9):2430-2440.
- [39] Kinsey GR, Huang L, Jaworska K, *et al.* Autocrine adenosine signaling promotes regulatory T cell-mediated renal protection [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012,23(9):1528-1537.
- [40] Shen L, Sundstedt A, Ciesielski M, *et al.* Tasquinimod modulates suppressive myeloid cells and enhances cancer immunotherapies in murine models[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015,3(2):136-148.
- [41] Beavis PA, Milenkovski N, Henderson MA, *et al.* Adenosine Receptor 2A Blockade Increases the Efficacy of Anti-PD-1 through Enhanced Antitumor T-cell Responses [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015,3(5):506-517.
- [42] Allard B, Pommey S, Smyth MJ, *et al.* Targeting CD73 enhances the antitumor activity of anti-PD-1 and anti-CTLA-4 mAbs [J]. *Clin Cancer Res*, 2013,19(20):5626-5635.

(收稿日期:2017-09-22;修回日期:2017-12-03)

(责任编辑:左 琦)