

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.013

· 综述 ·

肿瘤免疫治疗中嗜酸性粒细胞作用的研究进展

Research progress in the role of eosinophils in tumor immunotherapy

何朝奎 综述; 张革红 审阅(山西医科大学第一医院 肿瘤中心, 山西 太原 030000)

[摘要] 嗜酸性粒细胞是进化上相对保守的多效性白细胞。嗜酸性粒细胞可浸润于多种肿瘤组织, 合成和分泌大量可溶介质和效应分子, 抑制肿瘤细胞生长、直接对肿瘤细胞造成杀伤作用。还可作为抗原提呈细胞促进T细胞发挥抗肿瘤效应、作为免疫功能的调节细胞改善肿瘤特异性CD8⁺T细胞的浸润, 以及促进肿瘤血管正常化抑制肿瘤的发生发展, 从而间接对肿瘤细胞造成杀伤作用。同时有研究发现, 嗜酸性粒细胞可通过塑造肿瘤组织免疫微环境影响肿瘤免疫治疗的结局, 如在非霍奇金淋巴瘤等血液肿瘤以及在胃癌、结直肠癌、黑色素瘤和非小细胞肺癌等实体肿瘤的免疫治疗中发挥着重要作用。嗜酸性粒细胞有望成为未来评估相关肿瘤患者免疫治疗预后的生物标志物。深入探究嗜酸性粒细胞在肿瘤免疫治疗中的作用机制, 有望为肿瘤治疗及预后评估提供新策略、新方法。

[关键词] 嗜酸性粒细胞; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤免疫微环境; CD8⁺T细胞

[中图分类号] R730.3; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0178-05

嗜酸性粒细胞是一种多功能白细胞。研究^[1]发现, 嗜酸性粒细胞可浸润于非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌、霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌等多种肿瘤组织中, 并可通过直接或间接通路杀伤肿瘤细胞。嗜酸性粒细胞还可通过影响肿瘤免疫微环境(tumour immune microenvironment, TIME)间接调节肿瘤免疫来改善肿瘤免疫治疗的结局^[2]。本文通过阐述嗜酸性粒细胞在肿瘤发生发展中的作用机制, 探讨其在肿瘤免疫治疗中的作用, 提出了嗜酸性粒细胞是肿瘤免疫治疗过程中的效应细胞, 可以作为免疫检查点阻断治疗中潜在的预测性生物标志物, 以期能为肿瘤治疗及预后评估提供新策略。

1 嗜酸性粒细胞在肿瘤发生发展中的作用及其机制

作为一种多功能的免疫细胞, 嗜酸性粒细胞在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色。研究^[3-4]发现, 嗜酸性粒细胞通过直接或间接通路产生并分泌各种细胞因子或提呈抗原从而影响免疫细胞的功能, 发挥抗肿瘤作用。

1.1 嗜酸性粒细胞在肿瘤发生发展中的直接作用机制

研究^[2]发现, 嗜酸性粒细胞可通过抑制肿瘤的生长和转移发挥直接抗肿瘤作用, 活化嗜酸性粒细胞通过分泌的IL-10和IL-12增加前列腺癌细胞表面黏附分子的表达, 从而抑制前列腺癌细胞转移性播种, 抑制前列腺癌细胞的生长。此外, 有研究^[5-7]发现, 嗜酸性粒细胞释放的阳离子蛋白在体外可发挥直接抗肿瘤作用, 且其裂解物对黑色素瘤细胞具有体外杀伤效应; 同时发现在肝细胞癌和乳腺癌的肿瘤裂解物中该蛋白浓度增加。嗜酸性粒细胞与结肠癌细胞

在体外共培养, 可观察到TNF- α 、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)和嗜酸性粒细胞来源神经毒素(eosinophil derived neurotoxin, EDN)共同释放, 表现出溶细胞活性^[8]。

许多证据表明, 嗜酸性粒细胞的直接抗肿瘤作用需要某些细胞因子的参与, 例如IL-5、趋化因子受体3(CC-chemokine receptor 3, CCR3)和趋化因子配体11(CC-motif ligand 11, CCL11)等。有研究^[9-10]发现, IL-5不仅作为开关参与启动嗜酸性粒细胞接受趋化因子的反应, 还可促进嗜酸性粒细胞迁移至肿瘤组织, 发挥直接抗肿瘤作用。在甲基胆蒎(methylcholanthrene, MCA)诱导的小鼠纤维肉瘤中, IL-5过表达可以通过促进嗜酸性粒细胞迁移至肿瘤组织, 抑制纤维肉瘤的形成和生长^[11]。在肺转移定植等实验中^[12-13]也发现, IL-5在嗜酸性粒细胞对肺肿瘤发生发展过程中也发挥着重要的作用, 通过采用多种临床前转移模型研究发现, IL-5在多种不同肿瘤细胞类型和模型的肺转移中发挥作用, 同时不影响原发或转移性病变的生长, IL-5的促转移特性与肺嗜酸性粒细胞的存在有关, 嗜酸性粒细胞表达CCL22, 它支持局部招募Treg细胞, 帮助肿瘤细胞建立转移窝。这有助于在转移定植的早期阶段为肿瘤细胞产生有利的肿瘤微环境。其中CCR3是嗜酸性粒细胞趋化因子的受体, 其在嗜酸性粒细胞浸润至肿瘤组织发挥直接抗肿瘤作用的过程中至关重要。嗜酸性粒细

[基金项目] 希思科-齐鲁肿瘤研究基金项目

[作者简介] 何朝奎(1996—), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤细胞生物学基础与临床研究, E-mail: 2923779492@qq.com

[通信作者] 张革红, E-mail: zl88666@com

胞迁移、浸润至结直肠癌、肺癌黑色素瘤等肿瘤组织中依赖于嗜酸性粒细胞趋化因子-CCR3 信号轴以及 IL-5R α -CCR3 信号轴^[11]。研究^[14]发现,CCL11 是引起嗜酸性粒细胞募集、浸润、迁移至肿瘤组织,发挥直接抗肿瘤作用最有效的介质;同时也可用来预测嗜酸性粒细胞的细胞毒性和肿瘤反应,被认为可能是预测免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint inhibitor, ICI) 反应的候选因子;二肽基肽酶 DPP4/CD26 抑制剂西格列汀可通过提高 CCL11 水平介导肿瘤部位嗜酸性粒细胞的招募,增强嗜酸性粒细胞对抗肿瘤的作用。通过胃肠道肿瘤组织穿刺活检对嗜酸性粒细胞特异性趋化因子 CCL11/eotaxin-1 和 CCL24/eotaxin-2 的评估显示,肿瘤组织嗜酸性粒细胞浸润增多时,CCL11 特异性升高,说明肿瘤微环境中 CCL11 是嗜酸性粒细胞的归巢信号^[11]。CCL11 能与 IL-5 协同吸引嗜酸性粒细胞迁移至肿瘤组织中,启动嗜酸性粒细胞对各种介质的激活,并通过阻断嗜酸性粒细胞的凋亡延长细胞寿命,增强其抗肿瘤作用^[15]。

1.2 嗜酸性粒细胞在肿瘤发生发展中的间接作用机制

肿瘤相关嗜酸性粒细胞 (tumor-associated tissue eosinophil, TATE) 还可通过间接作用来影响肿瘤的发生发展。GRISARU 等研究^[16]发现,嗜酸性粒细胞被激活后可以作为抗原提呈细胞,表达 MHC- I 和 MHC- II 类分子并向 T 细胞提呈肿瘤特异性新抗原,促进 T 细胞发挥抗肿瘤反应。另有研究结果^[17-18]发现,作为免疫功能的调节细胞,激活嗜酸性粒细胞可通过产生大量趋化因子,这些趋化因子招募共转移的 CD8⁺ T 细胞到肿瘤组织,改善肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的浸润,调节肿瘤免疫微环境来促进肿瘤排斥反应。TATE 可分泌 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞趋化剂,如 CCL5、CXCL9 和 CXCL10,吸引 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞浸润肿瘤组织,从而促进抗肿瘤免疫^[4,19-20];还可分泌 IFN- γ 、TNF、CCL5、CXCL9 和 CXCL10 使肿瘤血管正常化,间接抑制肿瘤的发生发展^[1]。同时,嗜酸性粒细胞通过促进巨噬细胞由 M2 型向 M1 型分化来稳定肿瘤微环境,可引起血管生长因子释放减少,从而减弱肿瘤介导的血管生成,导致肿瘤组织坏死,从而发挥间接抗肿瘤作用^[21]。

可见,嗜酸性粒细胞在肿瘤微环境中可通过直接作用抑制肿瘤发生发展,亦可协助免疫细胞浸润肿瘤组织以及抗肿瘤血管生成从而间接抑制肿瘤。

2 嗜酸性粒细胞在肿瘤免疫治疗中的作用

近年来,肿瘤免疫治疗在癌症治疗中愈发重要,免疫治疗中发挥作用的主要是效应 T 细胞,很多证据

表明,促进效应 T 细胞浸润肿瘤的途径有限是免疫治疗成功的主要障碍,而嗜酸性粒细胞的肿瘤归巢特性使其可能成为改善免疫治疗的有效工具。激活的嗜酸性粒细胞作为免疫功能的调节细胞和效应细胞,可改善肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的浸润,增强免疫治疗的效果。同时嗜酸性粒细胞和 T 细胞的共转移可引起肿瘤微环境的显著改变,导致肿瘤血管系统的正常化,肿瘤血管变小、渗漏减少、灌注改善、缺氧减少,使 T 细胞的活力和活性增加,从而导致更多的 T 细胞浸润和肿瘤根除^[22]。这些作用使嗜酸性粒细胞被认为是以 CAR-T 治疗和 ICI 治疗为主的肿瘤免疫治疗后预测疗效的细胞生物标志物,为肿瘤免疫治疗带来更广阔的前景。

2.1 嗜酸性粒细胞在血液肿瘤免疫治疗中的作用

嗜酸性粒细胞在血液肿瘤中起着不同的作用,例如在非霍奇金淋巴瘤中嗜酸性粒细胞通过分泌 T 细胞诱导因子促进 CAR-T 细胞浸润,增强免疫治疗的效果;而在霍奇金淋巴瘤中,嗜酸性粒细胞可引起肿瘤细胞的增殖,从而影响肿瘤免疫治疗的效果。

JIA 等^[23]通过对外周血嗜酸性粒细胞计数预测抗 CD19 CAR-T 细胞治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效,研究发现嗜酸性粒细胞计数基线较高的 B-NHL 患者比基线较低的患者客观缓解率更高,并且基线较高的嗜酸性粒细胞计数与更长时间无进展生存期 (progression free survival, PFS) 显著相关。同时该研究发现,小鼠非霍奇金淋巴瘤内嗜酸性粒细胞计数与 CAR-T 细胞在肿瘤组织的浸润水平呈正相关,进一步研究发现,活化 T 细胞诱导因子 CXCL9 和 CXCL10 在浸润有活化嗜酸性粒细胞的肿瘤中有所表达,CAR-T 细胞在肿瘤组织中浸润增加;同时这些 T 细胞诱导因子在嗜酸性粒细胞耗尽的肿瘤组织中显著下调,CAR-T 细胞在肿瘤组织中浸润则减少,说明嗜酸性粒细胞通过释放 T 细胞诱导因子,促进 CAR-T 细胞在肿瘤中的浸润,增强 CAR-T 细胞免疫治疗的效果,延长患者的 PFS。然而,国内外也有其他研究发现外周血嗜酸性粒细胞增多与霍奇金病相关,但其与该疾病预后的关系存在争议。在结节性硬化性霍奇金病中,嗜酸性粒细胞分泌的 CD30 与肿瘤细胞上的 CD30 受体结合,激活 NF- κ B 信号通路,引起肿瘤细胞的增殖,因此在结节性硬化性霍奇金病免疫治疗中嗜酸性粒细胞增多被认为是预后不佳的指标^[24]。

2.2 嗜酸性粒细胞在实体肿瘤免疫治疗中的作用

研究^[25-27]表明,嗜酸性粒细胞在多种实体肿瘤如结肠癌、肝癌、肾癌、黑色素瘤、肺癌、胃癌免疫治疗中均发挥抗肿瘤作用。研究^[28-30]发现,在人类晚期胃

癌中存在脱颗粒的嗜酸性粒细胞,其周围的肿瘤细胞出现细胞自噬;通过对其超微结构观察发现,在肿瘤基质中有嗜酸性粒细胞外颗粒沉积,这可能参与了嗜酸性粒细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,以及CD8⁺T细胞在肿瘤组织中的浸润,从而促进胃癌的免疫治疗。嗜酸性粒细胞参与结直肠癌的发生发展,REICHMAN等^[15]通过构建两种不同病因的大肠癌小鼠模型发现,嗜酸性粒细胞在肿瘤周边积聚,发挥抗肿瘤作用,而嗜酸性粒细胞缺乏的小鼠死亡率上升。同时,多项临床研究^[31-33]表明,肿瘤组织中嗜酸性粒细胞增多的结直肠癌患者,在接受免疫治疗后肿瘤分级降低,生存期延长,预后改善。

嗜酸性粒细胞不仅在胃癌、结直肠癌免疫治疗中发挥重要作用,同时在黑色素瘤、NSCLC的免疫治疗中也有重要意义。嗜酸性粒细胞作为肿瘤患者预后的独立预测因素最早源于对黑色素瘤的研究。在合并嗜酸性粒细胞增多症的黑色素瘤患者中,生存期延长^[34];在接受ICI治疗的黑色素瘤患者中,外周血中较高的嗜酸性粒细胞绝对计数(absolute count of eosinophils, AEC)与良好的总生存期(overall survival, OS)相关^[35-36],是接受该治疗患者预后良好的生物标志物^[37-38]。上述研究结果表明,嗜酸性粒细胞可能改善了黑色素瘤免疫治疗的结局。在NSCLC中,嗜酸性粒细胞不仅可以作为免疫治疗相关性肺炎的预测指标^[39],也可以作为评估患者ICI治疗预后的生物标志物。有研究通过对接受ICI治疗的晚期NSCLC患者进行回顾性分析发现,发生免疫治疗相关性肺炎的NSCLC患者的外周血AEC基线水平较高,预测该并发症的最佳AEC基线阈值为 $0.125 \times 10^9/L$;与低AEC患者相比,高AEC患者具有更高的客观缓解率(objective remission rate, ORR)和更长的中位PFS^[40]。国外相关临床试验得到与上述研究大致相同的结论,发现高基线AEC($\geq 130/\mu L$)与更好的临床结果之间存在显著的相关性,即AEC与PFS及OS呈正相关^[41-42]。

3 小结与展望

嗜酸性粒细胞可作为杀伤肿瘤的效应细胞和免疫调节细胞直接或间接参与抗肿瘤免疫治疗,在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用。在多种实体和血液肿瘤免疫治疗中,嗜酸性粒细胞计数与预后呈正相关。嗜酸性粒细胞可能成为肿瘤免疫治疗的新靶点,作为肿瘤免疫治疗的新通路,为肿瘤治疗及预后评估提供新策略、新方法,甚至是未来评估肿瘤患者免疫治疗预后的生物标志物。目前,对嗜酸性粒细胞的研究已经取得了一些成果,但对于不同亚型的外周

血嗜酸性粒细胞在不同癌症免疫治疗中的预测价值,以及其与肿瘤细胞之间的调控机制甚至作为肿瘤治疗的新通路仍需深入研究。深入探究嗜酸性粒细胞参与肿瘤免疫治疗所涉及的机制可以提供新的方法来提高现有免疫治疗的疗效,以及可能促进新的肿瘤治疗方式的产生。

【参考文献】

- [1] WELLER P F, SPENCER L A, *et al.* Functions of tissue-resident eosinophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 746-760. DOI: 10.1038/nri.2017.95.
- [2] GRISARU-TAL S, ITAN M, KLION A D, *et al.* A new dawn for eosinophils in the tumour microenvironment[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(10): 594-607[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/2951476/>. DOI: 10.1038/s41568-020-0283-9.
- [3] MATTEI F, ANDREONE S, MARONE G, *et al.* Eosinophils in the tumor microenvironment[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1273: 1-28[2022-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119873/>. DOI: 10.1007/978-3-030-49270-0_1.
- [4] CARRETERO R, SEKTIOGLU I M, GARBI N, *et al.* Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8⁺T cells[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(6): 609-617. DOI: 10.1038/ni.3159.
- [5] LOTFI R, HERZOG G I, DEMARCO R A, *et al.* Eosinophils oxidize damage-associated molecular pattern molecules derived from stressed cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(8): 5023-5031. DOI: 10.4049/jimmunol.0900504.
- [6] VARRICCHI G, GALDIERO M R, LOFFREDO S, *et al.* Eosinophils: the unsung heroes in cancer? [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(2): e1393134[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749653/>. DOI:10.1080/2162402X.2017.1393134.
- [7] MINTON K. Enhancing antitumour eosinophils[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(4):202-203. DOI:10.1038/s41577-019-0142-7.
- [8] LEGRAND F, DRISS V, DELBEKE M, *et al.* Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7443-7451. DOI:10.4049/jimmunol.1000446.
- [9] YANG M, HOGAN S P, MAHALINGAM S, *et al.* Eotaxin-2 and IL-5 cooperate in the lung to regulate IL-13 production and airway eosinophilia and hyperreactivity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(5):935-943. DOI:10.1016/j.jaci.2003.08.010.
- [10] GITTO S B, BEARDSLEY J M, NAKKINA S P, *et al.* Identification of a novel IL-5 signaling pathway in chronic pancreatitis and crosstalk with pancreatic tumor cells[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 95[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302008/>. DOI:10.1186/s12964-020-00594-x.
- [11] SIMSON L, ELLYARD J I, DENT L A, *et al.* Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance[J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4222-4229. DOI:10.4049/jimmunol.178.7.4222.
- [12] ZAYNAGETDINOV R, SHERRILL T P, GLEAVES L A, *et al.* Interleukin-5 facilitates lung metastasis by modulating the immune

- microenvironment[J/OL]. *Cancer Res*, 2015, 75(8): 1624-1634[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4401663/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-2379.
- [13] BERTRAND C P, PONATH P D. CCR3 blockade as a new therapy for asthma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000, 9(1): 43-52. DOI: 10.1517/13543784.9.1.43.
- [14] HOLLANDE C, BOUSSIER J, ZIAI J, *et al.* Inhibition of the dipeptidyl peptidase DPP4 (CD26) reveals IL-33-dependent eosinophil-mediated control of tumor growth[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(3): 257-264. DOI: 10.1038/s41590-019-0321-5.
- [15] REICHMAN H, ITAN M, ROZENBERG P, *et al.* Activated eosinophils exert antitumorigenic activities in colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(3): 388-400. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0494.
- [16] GRISARU-TAL S, ROTHENBERG M E, MUNITZ A. Eosinophil-lymphocyte interactions in the tumor microenvironment and cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Immunol*, 2022, 23(9): 1309-1316 [2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9554620/>. DOI: 10.1038/s41590-022-01291-2.
- [17] WOLF M T, GANGULY S, WANG T L, *et al.* A biologic scaffold-associated type 2 immune microenvironment inhibits tumor formation and synergizes with checkpoint immunotherapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(477): eaat7973[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254933/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aat7973.
- [18] CHENG J N, LUO W, SUN C D, *et al.* Radiation-induced eosinophils improve cytotoxic T lymphocyte recruitment and response to immunotherapy[J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabc7609[2022-09-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7846170/>. DOI: 10.1126/sciadv.abc7609.
- [19] DAJOTOY T, ANDERSSON P, BJARTELL A, *et al.* Human eosinophils produce the T cell-attracting chemokines MIG and IP-10 upon stimulation with IFN-gamma[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(3): 685-691. DOI: 10.1189/jlb.0803379.
- [20] ROBINSON I, SANTA LUCIA G, LI A, *et al.* Eosinophils and melanoma: implications for immunotherapy[J/OL]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2022, 35(2): 192-202[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9012984/>. DOI: 10.1111/pcmr.13025.
- [21] 薛昭君, 贾原, 张俊萍, 等. 肿瘤微环境中CXC型趋化因子及其受体的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(07): 715-724. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.
- [22] ARNOLD I C, ARTOLA-BORAN M, GURTNER A, *et al.* The GM-CSF-IRF5 signaling axis in eosinophils promotes antitumor immunity through activation of type 1 T cell responses[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190706[2022-09-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953737/>. DOI: 10.1084/jem.20190706.
- [23] JIA Q Z, QIN D Y, HE F, *et al.* Peripheral eosinophil counts predict efficacy of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B-lineage non-Hodgkin lymphoma[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4699-4709 [2022-09-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7978305/>. DOI: 10.7150/thno.54546.
- [24] VON WASIELEWSKI R, SETH S, FRANKLIN J, *et al.* Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors [J/OL]. *Blood*, 2000, 95(4): 1207-1213[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10666192/>. DIO: 10.1182/blood.V95.4.1207.004k34_1207_1213
- [25] LAI W F, XIE H F, LIU Y T, *et al.* Human pluripotent stem cell-derived eosinophils reveal potent cytotoxicity against solid tumors [J/OL]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(7): 1697-1704[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8282466/>. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.06.005.
- [26] 陈延春, 孙雪竹, 孙鹏摇, 等. 外周血嗜酸性粒细胞比例变化与PD-1抗体治疗晚期实体肿瘤疗效的相关性分析[J]. *中华转移性肿瘤杂志*, 2021, 4(1): 44-49. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20210226-00028.
- [27] HERRMANN T, GINZAC A, MOLNAR I, *et al.* Eosinophil counts as a relevant prognostic marker for response to nivolumab in the management of renal cell carcinoma: a retrospective study[J/OL]. *Cancer Med*, 2021, 10(19): 6705-6713[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8495279/>. DOI: 10.1002/cam4.4208.
- [28] CARUSO R A, BERSIGA A, RIGOLI L, *et al.* Eosinophil-tumor cell interaction in advanced gastric carcinoma: an electron microscopic approach[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(6C): 3833-3836.
- [29] CARUSO R A, BRANCA G, FEDELE F, *et al.* Eosinophil-specific granules in tumor cell cytoplasm: unusual ultrastructural findings in a case of diffuse-type gastric carcinoma[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2015, 39(4): 226-230. DOI: 10.3109/01913123.2014.991886.
- [30] CARUSO R, IRATO E, RIGOLI L, *et al.* Eosinophil exocytosis in a poorly differentiated tubular gastric adenocarcinoma: case report[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2022, 46(1): 139-146. DOI: 10.1080/01913123.2022.2035474.
- [31] ALSALMAN A, AL-MTERIN M A, ABU-DAYEH A, *et al.* Associations of complete blood count parameters with disease-free survival in right- and left-sided colorectal cancer patients[J/OL]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 816[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9146340/>. DOI: 10.3390/jpm12050816.
- [32] HARBAUM L, POLLHEIMER M J, KORNPRAT P, *et al.* Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(3): 403-413. DOI: 10.1038/modpathol.2014.104.
- [33] PRIZMENT A E, VIERKANT R A, SMYRK T C, *et al.* Tumor eosinophil infiltration and improved survival of colorectal cancer patients: Iowa Women's Health Study[J/OL]. *Mod Pathol*, 2016, 29(5): 516-527[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848192/>. DOI: 10.1038/modpathol.2016.42.
- [34] MOREIRA A, LEISGANG W, SCHULER G, *et al.* Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy[J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(2): 115-121. DOI: 10.2217/imt-2016-0138.
- [35] DE COANA Y P, WOŁODARSKI M, POSCHKE I, *et al.* Ipilimumab treatment decreases monocytic MDSCs and increases CD8 effector memory T cells in long-term survivors with advanced melanoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21539-21553. DOI: 10.18632/oncotarget.15368.
- [36] DELYON J, MATEUS C, LEFEUVRE D, *et al.* Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(6): 1697-

1703. DOI:10.1093/annonc/mdt027.
- [37] SIMON S, HU X, PANTEN J, *et al.* Eosinophil accumulation predicts response to melanoma treatment with immune checkpoint inhibitors [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1): 1727116[2022-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786478/>. DOI: 10.1080/2162402X.2020.1727116.
- [38] MAJEWSKA-SZCZEPANIK M, ASKENASE P W, LOBO F M, *et al.* Epicutaneous immunization with ovalbumin and CpG induces TH1/TH17 cytokines, which regulate IgE and IgG2a production[J/OL]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 262-273.e6[2022-09-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278675/>. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.018.
- [39] WU Y, LI D P, WU M Y, *et al.* Peripheral absolute eosinophil count identifies the risk of serious immune-related adverse events in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1004663[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9608122/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1004663.
- [40] CHU X, ZHAO J, ZHOU J, *et al.* Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *Lung Cancer*, 2020, 150: 76-82[2022-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461819/>. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.01.009.
- [41] ALVES A, DIAS M, CAMPAINHA S, *et al.* Peripheral blood eosinophilia may be a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy[J/OL]. *J Thorac Dis*, 2021, 13(5): 2716-2727[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8182546/>. DOI: 10.21037/jtd-20-3525.
- [42] CALIMAN E, FANCELLI S, OTTANELLI C, *et al.* Absolute eosinophil count predicts clinical outcomes and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy[J/OL]. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 32: 100603[2022-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786478/>. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100603.
- [收稿日期] 2022-09-22 [修回日期] 2022-12-28
[本文编辑] 阮芳铭