

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.07.012

CXC趋化因子受体3变体及其配体在肿瘤微环境中作用的研究进展

Research progress on CXCR3 variants and their ligands in tumor microenvironment

苏璇 综述; 朱晓斌, 张俊萍 审阅(山西医科大学第三临床医学院附属第三医院暨山西医学科学院附属山西白求恩医院, 山西 太原 030032)

[摘要] 恶性肿瘤是严重威胁人类生命的疾病之一, 近年来免疫治疗已经成为肿瘤治疗的焦点, 解决免疫治疗只对部分患者有效的问题迫在眉睫。在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中趋化因子介导细胞的定向移动, 同时具有多种调节功能, 既可以作用于免疫细胞, 也可直接作用于肿瘤细胞, 发挥了复杂的生物学作用。CXC趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)通过与其同源CXC趋化因子配体9(CXC chemokine ligand 9, CXCL9)/10/11结合, 不仅参与了肿瘤发生、侵袭并促进肿瘤相关血管的形成, 同时也介导了免疫细胞向肿瘤组织中浸润, 为无免疫反应性或免疫反应性差的“冷肿瘤”转变为免疫反应性的“热肿瘤”提供了新的思路, 并且可能成为治疗的新靶点。这种抗肿瘤和促肿瘤的双重作用, 似乎与CXCR3变体(CXCR3-A、CXCR3-B)发挥相反的作用密切相关。本文就近年来CXCR3变体CXCR3-A、CXCR3-B及其配体CXCL9/10/11在TME中作用的研究进展展开综述。

[关键词] CXC趋化因子受体3(CXCR3); CXCR3-A; CXCR3-B; CXCL9; CXCL10; CXCL11; 肿瘤微环境; 免疫治疗

[中图分类号] R730.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)07-0728-04

趋化因子, 又称趋化性细胞因子, 是最大的细胞因子亚家族, 根据其蛋白序列中前两个半胱氨酸(C)残基的位置, 可进一步分为4个主要类别: CC趋化因子、CXC趋化因子、C趋化因子和CX3C趋化因子, 它们通过与属于G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)超家族的同源趋化因子受体结合发挥作用。肿瘤的发生发展不仅取决于肿瘤细胞本身, 也与肿瘤细胞所处的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关。趋化因子是可以介导细胞定向移动的小分子蛋白, 它们在诱导白细胞趋化、促进白细胞分化和增殖、引起组织外渗等方面发挥重要作用。在TME中, 趋化因子通过与相应的受体结合, 招募免疫细胞浸润到肿瘤组织中, 与肿瘤细胞发生着复杂的、动态的相互作用, 同时趋化因子也可以与载有受体的肿瘤细胞结合, 促进肿瘤的生长、转移与侵袭。CXC趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)通过与其同源CXC趋化因子配体9(CXC chemokine ligand 9, CXCL9)/10/11结合, 在TME中发挥了促肿瘤或抑制肿瘤的复杂生物学作用。研究^[1]表明, CXCR3轴可充当一把双刃剑的原因, 与CXCR3剪接变体CXCR3-A、CXCR3-B发挥相反的生物学功能有关。本文就CXCR3变体及其配体CXCL9/10/11在TME中的生物学作用以及在肿瘤免疫治疗中的研究进展进行综述。

1 CXCR3和CXCL9/10/11概述

1.1 CXCR3

CXCR3是一种主要由IFN- γ 诱导的趋化因子受体, 又称G蛋白偶联受体9(GPR9)或CD183, 其染色

体定位为X染色体长臂q13区, 在免疫和炎症中起重要作用。它主要由主要在CD4⁺和CD8⁺T细胞中表达, 也可由其他细胞(包括上皮细胞)表达^[2]。CXCR3主要分两个胞内激活区域: 针对CXCL9和CXCL10的羧基末端结构域及针对CXCL11的第三胞内环^[3]。根据CXCR3 mRNA选择性剪切, 产生3种具有独特特征的变体: CXCR3-A、CXCR3-B和CXCR3-ALT。目前研究主要集中在CXCR3-A和CXCR3-B, 它们在表达谱、N或C端以及穿膜结构域的数目等结构上的差异^[4], 使它们的配体结合特性、信号通路和细胞应答各不相同。

在TME中, CXCR3-A与CXCR3-B均可与配体CXCL9/10/11结合, 介导相反的生物学功能。CXCR3-A具有引起细胞增殖与定向趋化作用, 其信号转导机制为激活Gi和Gq蛋白触发其下游信号通路, 包括细胞内Ca²⁺释放、ERK1/2等通路^[4-5]。CXCR3-B与配体结合会抑制细胞的迁移、增殖与凋亡, 其驱动的相反的细胞反应背后的机制仍待进一步研究。

1.2 CXCL9

CXCL9是IFN- γ 诱导的单核因子(monokine induced by IFN- γ , Mig), 为CXC亚族的一员, 位于人

[基金项目] 山西省自然科学基金资助项目(No.201901D111421)。Project supported by the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No.201901D111421)

[作者简介] 苏璇(1996—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: Sudoubleha@163.com

[通信作者] 张俊萍(ZHANG Junping, corresponding author), 主任医师, 硕士生导师, 主要从事肿瘤的免疫及靶向治疗研究, E-mail: 13994204099@163.com

类4号染色体上。在体内主要由IFN- γ 刺激的巨噬细胞和树突状细胞产生^[6],作用于激活的T细胞;在体外则可由内皮细胞、粒细胞等在IFN- γ 和TLR配体协同作用下产生。在TME中,CXCL9介导淋巴细胞浸润,发挥抑制肿瘤生长的作用。另一方面,CXCL9可以通过破坏内皮细胞屏障^[7]、细胞骨架改变与减少细胞黏附因子^[8]促进肿瘤生长。

1.3 CXCL10

CXCL10为1985年LUSTER等^[9]在研究IFN- γ 诱导的免疫应答时从U-937细胞中克隆得到的,主要是由IFN- γ 和IFN- α/β 诱导的小分子(10 000)细胞因子样蛋白,又称IFN诱导蛋白10(IP-10),同时它还具有抑制血管生成的作用,因此也被称为抗血管生成因子。CXCL10由不同类型的细胞分泌(包括白细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、上皮细胞、内皮细胞、基质细胞和肿瘤细胞)^[10],主要作用于单核细胞和巨噬细胞,与其受体CXCR3结合后激活并募集效应细胞进入到炎症部位,参与调控多种免疫细胞的迁移、激活和分化。

1.4 CXCL11

CXCL11,又称IFN诱导蛋白9(interferon-inducible protein 9, IP9)或重组人IFN诱导T细胞 α 趋化物(interferon-inducible T cell alpha chemoattractant, I-TAC),主要由白细胞、胰、肝表达,并在较小程度上由胸腺、脾、肺、小肠、胎盘和前列腺表达^[11]。由于结合域位置的不同^[3],CXCL11与CXCR3的亲合力最高。

2 CXCR3和CXCL9/10/11轴:肿瘤发生发展中的双刃剑

在TME中,CXCR3和CXCL9/10/11以自分泌或旁分泌方式发挥促肿瘤或抗肿瘤的作用。CXCL9/10/11激活CXCR3-A诱导细胞趋化、增殖和迁移,CXCR3-B激活则可导致细胞凋亡并抑制细胞迁移。因此,CXCR3配体具有相反的作用,主要取决于剪接变体类型以及CXCR3受体在不同类型细胞的表达。

2.1 CXCR3-A对免疫细胞的趋化作用

当CXCR3表达在免疫细胞表面,通过与其配体结合,可以介导免疫细胞向TME浸润发挥其抗肿瘤和促肿瘤作用。在肿瘤中,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)可有效抑制肿瘤发展,CTL可直接杀死肿瘤细胞,发挥抗肿瘤的作用^[11]。CXCR3-A⁺TIL在其配体CXCL9/10/11的趋化作用下进入肿瘤组织中。研究发现,在肾细胞癌和黑色素瘤(B16F10)的小鼠模型中,表达CXCR3-A受体的CD4⁺、CD8⁺T细胞以及NK细胞在TME中的增加,可以抑制肿瘤生长^[12-14],因此CXCR3趋化因子轴

也成为抗PD-1治疗后CD8⁺T细胞进入肿瘤内发挥作用的关键所在^[15]。相反,CXCR3-A⁺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)在人类卵巢癌中的高表达,抑制了效应细胞的免疫反应,产生促肿瘤的作用^[16]。同样,在肝细胞癌中观察到CXCR3-A/CXCL10依赖的Treg浸润与肝移植后肿瘤生长加速以及肿瘤复发相关^[17]。因此这些数据表明,在TIL、NK细胞中表达CXCR3-A,将其吸引到TME中,并使其具有抑制肿瘤生长的抗肿瘤活性。然而,通过诱导细胞增殖和抑制效应淋巴细胞的抗肿瘤作用,Treg以及其他免疫抑制细胞对TME也发挥了促肿瘤作用。

2.2 CXCR3-A促进肿瘤细胞增殖和迁移

CXCR3-A可以诱导肿瘤细胞增殖与侵袭。在NOZAKI等^[18]的研究中,使用CXCR3-A转染的细胞(结肠癌细胞HCT116)具有更大的侵袭性,而CXCR3-B转染的HCT116细胞在其增殖或侵袭能力上没有表现出变化。同时,CXCR3-A在II期结直肠癌和乳头状甲状腺癌细胞中的表达增加也与肿瘤进展和不良预后相关^[19]。同样,表达于肿瘤细胞的CXCR3-A还可以通过自分泌相应的配体,并在其趋化作用下促进肿瘤转移。在高级别浆液性卵巢癌^[19]、肺腺癌^[20]与结直肠癌^[21]等多种实体瘤中,均表明CXCR3-A在肿瘤细胞的表达与转移相关。

2.3 CXCR3-B抑制肿瘤细胞迁移与增殖

与CXCR3-A相反,CXCR3-B变体可抑制肿瘤细胞迁移和增殖。在人肾、卵巢、前列腺和乳腺癌组织中,发现CXCR3-A上调,而CXCR3-B显著下调^[19]。例如,在结直肠癌组织和细胞系中观察到CXCR3-A表达上调、CXCR3-B表达下调,同时CXCR3-A的过表达增强了细胞的增殖、迁移、侵袭能力以及体内裸鼠的致瘤性;相反,CXCR3-B的过表达表现出CXCR3-A的相反表型,具有抑制结直肠癌细胞在体内外肿瘤发生发展的能力^[22]。总之,癌细胞通过降低其CXCR3-B的表达,促进肿瘤细胞的增殖和扩散,反之,上调CXCR3-B的表达则可逆转此效应。这些数据表明,CXCR3-A和CXCR3-B之间的相互作用可能在结直肠癌的致癌性中起重要的调节作用,但其机制仍需深入研究。

2.4 CXCR3变体与免疫检查点

最新研究^[23]表明,在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)和口腔潜在恶性疾病(oral potentially malignant disorder, OPMD)中,CXCL9/10/11与口腔白斑(oral leukoplakia, OLK)和OSCC中的CXCR3-A和免疫检查点(IDO1、LAG3和CD274)呈正相关;并且CXCL11敲除OSCC细胞中,CD274和IDO1的表达被直接抑制,表明CXCR3-A

和CXCL9/10/11轴上调可能与OLK和OSCC中的免疫检查点相互作用,CXCL11可能以自分泌模式在OSCC中影响CD274和IDO1的表达。其相关机制以及在其他肿瘤中的相互作用有待进一步研究。

2.5 TME中的CXCL9/10/11

肿瘤的发生是一个复杂的动态过程,涉及TME中各种细胞和非细胞因素。TME中除了肿瘤细胞,还包括肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤血管内皮细胞、免疫细胞和炎症细胞、髓源性细胞以及细胞外基质等^[24],它们与肿瘤细胞的相互作用及其肿瘤的发生、发展和耐药密切相关。在TME中,CXCL9、CXCL10、CXCL11主要由单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及肿瘤细胞分泌,通过招募各种免疫细胞(包括CTL、NK细胞、巨噬细胞等),通过自分泌与旁分泌的方式介导免疫细胞的迁移、分化与激活^[25-26]。肿瘤的免疫反应性取决于免疫细胞浸润的类型,分为免疫反应性较好的“热肿瘤”及免疫反应性较差的“冷肿瘤”^[27]。这三种配体均对激活的Th1细胞、CTL和NK细胞有效^[28]。CXCL9诱导NK细胞进入肿瘤,并且小鼠肝中CXCL9较多的细胞比CXCL9缺乏的细胞的致瘤性降低^[29]。然而,Treg也可以通过趋化因子梯度(CXCR3-CXCL9/10/11)吸引至TME,激活Treg并抑制抗肿瘤免疫反应,因此Treg的高度浸润与各种类型的肿瘤中不良的生存率有关^[30]。LIU等^[31]研究发现,通过上调CXCL10和IL-6的表达触发M1巨噬细胞极化,促进树突状细胞迁移和成熟,介导CD4⁺T细胞的迁移,并使之分化为Th1和CD4⁺CTL,减少了髓源抑制细胞的积累。

3 CXCR3小分子调节剂

如上所述,CXCR3趋化因子轴在TME中发挥了重要的生物学作用。因此,研究人员在开发CXCR3小分子调节剂方面投入了努力。目前CXCR3的拮抗剂主要为AMG487。在小鼠模型中,小分子CXCR3拮抗剂AMG487可以抑制结肠癌的肺转移^[32]。BOYÉ等^[33]用CXCR3激动剂PS372424刺激CXCR3⁺胶质瘤细胞导致钙通量以及磷酸化ERK1和磷酸化ERK2的显著增加,促进了肿瘤细胞的转移,使用拮抗剂SCH546738阻断可抑制成胶质细胞瘤细胞的迁移和侵袭。

然而,为进一步研究和鉴定CXCR3变体的特异性通路,需要新的变体选择性调节剂(拮抗剂、激动剂或变构调节剂)。CXCR3-A小分子调节剂已经产生,但对CXCR3-B的活性仍有待阐明,到目前为止还未见CXCR3-B特异性小分子的报道^[34]。

4 结 语

在TME中,趋化因子作用于炎症和免疫、血管系

统和非血管性肿瘤间质等3个不同层次。因此,它们在肿瘤发生发展中的作用是相当复杂的,因为它们具有多靶点特性,并且存在许多反馈回路。CXCR3存在于肿瘤细胞,也存在于免疫细胞,其两种变体CXCR3-A和CXCR3-B具有不同的分子特征和信号作用,介导作用完全相反的生物学作用。阻断肿瘤细胞中CXCR3-A可能是阻止肿瘤细胞侵袭和转移的一种新的抗肿瘤策略,只要开发出足够多的药物拮抗剂,这种策略最终有可能成功地用于临床转化。此外,TME中的其他参与者,包括生长因子、炎症细胞因子和细胞外基质酶,都会使CXCR3的复杂性增加,最终使结果难以预测。因此,在将CXCR3变体作为潜在的抗肿瘤靶标之前,需要更好地了解CXCR3变体的生物学特性,明确其在TME中的确切信号转导途径和细胞应答,为精准或联合治疗肿瘤奠定坚实的基础。

[参 考 文 献]

- [1] MA B, KHAZALI A, SHAO H S, et al. Expression of E-cadherin and specific CXCR3 isoforms impact each other in prostate cancer [J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 164[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909607/>. DOI: 10.1186/s12964-019-0489-1.
- [2] KARIN N. CXCR3 ligands in cancer and autoimmunity, chemoattraction of effector T cells, and beyond[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 976 [2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274023/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.00976.
- [3] COLVIN R A, CAMPANELLA G S, SUN J T, et al. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29): 30219-30227. DOI: 10.1074/jbc.M403595200.
- [4] BERCHICHE Y A, SAKMAR T P. CXC chemokine receptor 3 alternative splice variants selectively activate different signaling pathways[J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(4): 483-495. DOI: 10.1124/mol.116.105502.
- [5] SMITH J S, ALAGESAN P, DESAI N K, et al. C-X-C motif chemokine receptor 3 splice variants differentially activate beta-arrestins to regulate downstream signaling pathways[J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92(2): 136-150. DOI:10.1124/mol.117.108522.
- [6] NEO S Y, LUNDQVIST A. The multifaceted roles of CXCL9 within the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1231: 45-51. DOI:10.1007/978-3-030-36667-4_5.
- [7] GUO Y C, CHIU Y H, CHEN C P, et al. Interleukin-1 β induces CXCR3-mediated chemotaxis to promote umbilical cord mesenchymal stem cell transendothelial migration[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 281[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202827/>. DOI:10.1186/s13287-018-1032-9.
- [8] LI Z L, LIU J Q, LI L, et al. [Corrigendum] Epithelial mesenchymal transition induced by the CXCL9/CXCR3 axis through AKT activation promotes invasion and metastasis in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(2): 791-792. DOI:10.3892/or.2020.7883.
- [9] LUSTER A D, UNKELESS J C, RAVETCH J V. Gamma-interferon

- transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins[J]. *Nature*, 1985, 315(6021): 672-676. DOI:10.1038/315672a0.
- [10] BAGHERI H, POURHANIFEH M H, DERAKHSHAN M, et al. CXCL-10: a new candidate for melanoma therapy?[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(3): 353-365. DOI:10.1007/s13402-020-00501-z.
- [11] COLE K E, STRICK C A, PARADIS T J, et al. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3[J/OL]. *J Exp Med*, 1998, 187(12): 2009-2021[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2212354/>. DOI:10.1084/jem.187.12.2009.
- [12] PAN J D, BURDICK M D, BELPERIO J A, et al. CXCR3/CXCR3 ligand biological axis impairs RENCA tumor growth by a mechanism of immunoangiostasis[J]. *J Immunol*, 2006, 176(3): 1456-1464. DOI:10.4049/jimmunol.176.3.1456.
- [13] RECKAMP K L, FIGLIN R A, MOLDAWER N, et al. Expression of CXCR3 on mononuclear cells and CXCR3 ligands in patients with metastatic renal cell carcinoma in response to systemic IL-2 therapy[J]. *J Immunother*, 2007, 30(4): 417-424. DOI: 10.1097/CJI.0b013e31802e089a.
- [14] MIKUCKI M E, FISHER D T, MATSUZAKI J, et al. Non-redundant requirement for CXCR3 signalling during tumoricidal T-cell trafficking across tumour vascular checkpoints[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7458[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4605273/>. DOI:10.1038/ncomms8458.
- [15] CHOW M T, OZGA A J, SERVIS R L, et al. Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy[J/OL]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1498-1512. e5[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527362/>. DOI:10.1016/j.immuni.2019.04.010.
- [16] REDJIMI N, RAFFIN C, RAIMBAUD I, et al. CXCR3⁺ T regulatory cells selectively accumulate in human ovarian carcinomas to limit type I immunity[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17): 4351-4360. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-12-0579.
- [17] LI C X, LING C C, SHAO Y, et al. CXCL10/CXCR3 signaling mobilized-regulatory T cells promote liver tumor recurrence after transplantation[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 944-952. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.032.
- [18] NOZAKI E, KOBAYASHI T, OHNISHI H, et al. C-X-C motif receptor 3A enhances proliferation and invasiveness of colorectal cancer cells, and is mediated by C-X-C motif ligand 10[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 2495-2501[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039108/>. DOI:10.3892/ol.2020.11326.
- [19] URRAS, FISCHER M C, MARTÍNEZ J R, et al. Differential expression profile of CXCR3 splicing variants is associated with thyroid neoplasia. Potential role in papillary thyroid carcinoma oncogenesis?[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(2): 2445-2467[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788652/>. DOI: 10.18632/oncotarget.23502.
- [20] WINDMÜLLER C, ZECH D, AVRIL S, et al. CXCR3 mediates ascites-directed tumor cell migration and predicts poor outcome in ovarian cancer patients[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(5): e331. DOI: 10.1038/oncsis.2017.29.
- [21] DURUISSEAU M, RABBE N, ANTOINE M, et al. Pro-tumoural CXCL10/CXCR3-A autocrine loop in invasive mucinous lung adenocarcinoma[J/OL]. *ERJ Open Res*, 2017, 3(1): 00047-02016[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5566270/>. DOI:10.1183/23120541.00047-2016.
- [22] JIN J J, ZHANG Z, WANG H W, et al. CXCR3 expression in colorectal cancer cells enhanced invasion through preventing CXCR4 internalization[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(1): 162-174. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.08.006.
- [23] WANG X, ZHANG J, ZHOU G. The CXCL11-CXCR3A axis influences the infiltration of CD274 and IDO1 in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(4): 362-370. DOI:10.1111/jop.13130.
- [24] BELLIC, TRAPANID, VIALE G, et al. Targeting the microenvironment in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 65: 22-32. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.02.004.
- [25] LI H, RONG S K, CHEN C, et al. Disparate roles of CXCR3A and CXCR3B in regulating progressive properties of colorectal cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2019, 58(2): 171-184. DOI:10.1002/mc.22917.
- [26] 薛昭君, 贾原, 张俊萍. 肿瘤微环境中 CXCL10 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(7): 715-724. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.001.
- [27] TOKUNAGA R, ZHANG W, NASEEM M, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 63: 40-47[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801162/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.11.007.
- [28] MALEKI VAREKI S. High and low mutational burden tumors versus immunologically hot and cold tumors and response to immune checkpoint inhibitors[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 157[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307306/>. DOI:10.1186/s40425-018-0479-7.
- [29] FUKUDA Y, ASAOKA T, EGUCHI H, et al. Endogenous CXCL9 affects prognosis by regulating tumor-infiltrating natural killer cells in intrahepatic cholangiocarcinoma[J/OL]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 323-333[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004525/>. DOI:10.1111/cas.14267.
- [30] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080-2089. DOI:10.1111/cas.14069.
- [31] LIU P, JIA S G, LOU Y, et al. Cryo-thermal therapy inducing M1 macrophage polarization created CXCL10 and IL-6-rich pro-inflammatory environment for CD4⁺ T cell-mediated anti-tumor immunity[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 408-420. DOI: 10.1080/02656736.2019.1579373.
- [32] PEASE J E. Designing small molecule CXCR3 antagonists[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(2): 159-168. DOI: 10.1080/17460441.2017.1268597.
- [33] BOYÉ K, PUJOL N, D ALVES I, et al. The role of CXCR3/LRP1 cross-talk in the invasion of primary brain tumors[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1571[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691136/>. DOI:10.1038/s41467-017-01686-y.
- [34] REYNDERS N, ABOUD D, BARAGLIA A, et al. The distinct roles of CXCR3 variants and their ligands in the tumor microenvironment [J/OL]. *Cells*, 2019, 8(6): E613[2021-01-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627231/>. DOI:10.3390/cells8060613.

[收稿日期] 2021-01-20

[修回日期] 2021-05-27

[本文编辑] 党瑞山