

• 论 著 •

CIBERSORT 反卷积算法计算胃腺癌免疫浸润的研究^{*}

安覃景^{1,2}, 梁成通^{1,2#}, 李玉武^{1,2}, 李思思^{2,3}, 韩崇旭^{1,2,3△}

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁大连 116044; 2. 江苏省苏北人民医院临床检测中心/扬州大学临床医学院临床检测中心, 江苏扬州 225001; 3. 扬州大学医学院研究生院, 江苏扬州 225001)

摘要:目的 对胃腺癌的免疫浸润细胞进行分析, 以期寻找胃腺癌的免疫治疗靶点。方法 在公共数据库 TCGA 中进行检索, 采用 Perl 脚本对数据进行整理, 共纳入 348 例患者, 包含 343 份肿瘤样本和 30 份正常样本, 采用 CIBERSORT 反卷积算法估计肿瘤组织中不同免疫细胞占比, 最后利用 R 软件进行差异免疫细胞分析、生存分析、临床相关性分析。结果 肿瘤样本中未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞、M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞的免疫浸润最明显, 其占比分别为 15.90%、12.67%、11.81% 和 12.05%。而差异分析表明浆细胞、单核细胞、活化 CD4 记忆 T 细胞、M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞占比在正常样本和肿瘤样本中差异有统计学意义($P < 0.05$)。生存分析发现, 免疫浸润中低表达的未活化 CD4 记忆 T 细胞可有效提高生存率($P = 0.029$), 而高表达的 CD8 T 细胞可有效提高生存率($P = 0.002$)。从免疫细胞的临床相关性发现, 未活化树突细胞和 CD8 T 细胞随着胃腺癌分级的增加, 浸润会逐渐增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 T 细胞、M0 巨噬细胞、活化的肥大细胞和中性粒细胞随着分级的增加, 浸润会逐渐减轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 利用 CIBERSORT 方法可有效地筛选出胃腺癌免疫细胞占比, 未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞、M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞在胃腺癌肿瘤浸润和预后过程中发挥了重要作用, 有望将免疫浸润较多的免疫细胞作为药物靶标来提高患者的生存率。

关键词: 胃腺癌; 免疫浸润; CIBERSORT; 反卷积算法; 免疫细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.001 **中图法分类号:**R735.2

文章编号:1673-4130(2020)13-1537-05 **文献标识码:**A

Calculation of immune infiltration of gastric adenocarcinoma by CIBERSORT deconvolution algorithm^{*}

AN Tanjing^{1,2}, LIANG Chengtong^{1,2#}, LI Yuwu^{1,2}, LI Sisi^{2,3}, HAN Chongxu^{1,2,3△}

(1. School of Postgraduate, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China; 2. Clinical Medical Examination Center, Northern Jiangsu People's Hospital/Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 3. School of Postgraduate, Yangzhou University Medical Academy, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

Abstract: **Objective** To analyze immune infiltrating cells of gastric adenocarcinoma in order to find immunotherapy targets for gastric adenocarcinoma. **Methods** The search was performed in the public database TCGA, and the data was sorted using Perl script. This study included 348 patients, including 343 cancer samples and 30 normal samples. The CIBERSORT deconvolution algorithm was used to estimate the different immune cells in the tumor tissue. In the end, the R software was used for differential immune cell analysis, survival analysis, and clinical correlation analysis. **Results** In the tumor samples, the immune infiltration of the inactive CD4 memory T cells, CD8 T cells, M2 macrophages and M0 macrophages was the most obvious, accounting for 15.90%, 12.67%, 11.81% and 12.05%. The difference analysis showed that the proportion of plasma cells, monocytes, activated CD4 memory T cells, M0 macrophages, M1 macrophages and M2 macrophages in normal and tumor samples were significantly different ($P < 0.05$). Survival analysis showed that the low expression of inactive CD4 memory T cells in immune infiltration could effectively improve the survival

^{*} 基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB755400); 江苏省苏北人民医院院级扶持技术项目(fcjs201748)。

作者简介: 安覃景, 女, 医师, 主要从事临床检验诊断学研究。 [#] 共同第一作者: 梁成通, 男, 医师, 主要从事临床检验诊断学研究。

[△] 通信作者, E-mail: hanchongxu@126.com。

本文引用格式: 安覃景, 梁成通, 李玉武, 等. CIBERSORT 反卷积算法计算胃腺癌免疫浸润的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13):

rate ($P=0.029$), while the high expression of CD8 T cells could effectively improve the survival rate ($P=0.002$). From the clinical correlation of immune cells, it was found that the infiltration fraction of unactivated dendritic cells and CD8 T cells increased with the increase of gastric adenocarcinoma grade ($P<0.05$). With the increase of T cells, M0 macrophages, active mast cells and neutrophils, the infiltration fraction would gradually decrease ($P<0.05$). **Conclusion** The CIBERSORT method can effectively screen out the proportion of immune cells in gastric adenocarcinoma. Unactivated CD4 memory T cells, CD8 T cells, macrophages M2 and macrophages M0 play an important role in tumor invasion and prognosis of gastric adenocarcinoma. It is expected that immune cells with more immune infiltration will be used as drug targets to improve the survival rate of patients.

Key words: gastric adenocarcinoma; immune infiltration; CIBERSORT; deconvolution algorithm; immune cells

胃腺癌由于其隐匿性强且症状不明显,被发现时大多处于晚期阶段,是导致患者病死率高、存活率低的常见癌症之一^[1],其对人类寿命和工作损失均有较大的影响^[2]。免疫治疗作为新型的癌症治疗方式,其将药物作用于浸润较高的免疫细胞可最大程度地提高患者的临床生存率^[3]。由于技术限制,免疫浸润的研究局限于非常狭窄的免疫应答领域,通常仅包括一种或两种细胞类型。CIBERSORT 是一种利用反卷积算法来预测细胞占比的工具,它可基于标准化的基因表达数据来计算复杂免疫组织的细胞构成,且能量化特定细胞类型的丰度。流式细胞分选术和免疫组织化学技术很好地验证了其可成功评估乳腺癌组织和肝癌组织免疫细胞的组成,且有研究运用该方法对肾癌、前列腺癌等疾病的免疫细胞进行了计算,发现了癌症免疫治疗发展的潜在靶点和生物标志物,可有助于开发新的免疫疗法^[3-6]。本研究运用 CIBERSORT 工具对胃腺癌样本中的免疫细胞进行分析,以期对胃腺癌的免疫精准治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中所有 RNA 相关数据及临床资料均来源于 TCGA 数据库 (<http://cancergenome.nih.gov>),且完全符合其出版指南。共纳入 348 例患者,包含 343 份癌症样本和 30 份正常样本。研究人群临床特征如下:男 218 例(62.64%),女 130 例(37.36%);生存状态中存活 207 例(59.48%),死亡 140 例(40.22%),未注明状态 1 例(0.30%);年龄 ≤ 60 岁 108 例(31.03%), >60 岁 236 例(67.82%),未注明的 4 例(1.15%);种族中白种人 218 例(62.64%),亚洲人 68 例(19.54%),未注明的 51 例(14.66%),黑人或非裔美国人 10 例(2.87%),土著夏威夷人或其他太平洋岛民 1 例(0.29%)。

1.2 研究方法 本研究采用 Perl 脚本对 RNA 相关数据和临床资料进行统计分析,得到矩阵文件,应用 R 软件(版本 3.5.2)中的“limma”包对其进行矫正。

采用 CIBERSORT 反卷积算法估计癌症组织中不同免疫细胞占比,并分析胃腺癌组织和正常癌旁组织中免疫细胞的差异性。运用 R 软件(版本 3.5.2)中的“survival”包对免疫细胞进行生存分析和临床相关性分析。

1.3 统计学处理 本研究使用 CIBERSORT 反卷积算法对肿瘤组织中不同免疫细胞占比进行分析。所有的数据均采用 R 软件(版本 3.5.2)进行统计学分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CIBERSORT 反卷积算法计算不同免疫细胞占比 本研究共涉及 22 种免疫细胞的类型,包括初始 B 细胞、记忆性 B 细胞、浆细胞、CD8 T 细胞、初始 CD4 T 细胞、未活化 CD4 记忆 T 细胞、活化 CD4 记忆 T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、T 细胞、未活化 NK 细胞、活化 NK 细胞、单核细胞、M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞、M2 巨噬细胞、未活化树突状细胞、活化树突状细胞、未活化的肥大细胞、活化的肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等。

本研究采用 CIBERSORT 反卷积算法对数据库中胃腺癌的肿瘤样本及正常样本进行分析发现,肿瘤样本中未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞、M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞的平均占比最高,即免疫浸润最明显,其占比分别为 15.90%、12.67%、11.81% 和 12.05%。同时笔者对这两种不同类型的样本中的免疫细胞进行差异分析,结果表明浆细胞、单核细胞、活化 CD4 记忆 T 细胞、M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞在正常样本和肿瘤样本中的占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。此外,本研究通过分析全部样本中免疫细胞间的相关性发现,CD8 T 细胞和未活化 CD4 记忆 T 细胞之间呈负相关($r=-0.53, P<0.05$),而中性粒细胞和活化的肥大细胞之间呈正相关($r=0.45, P<0.05$)。

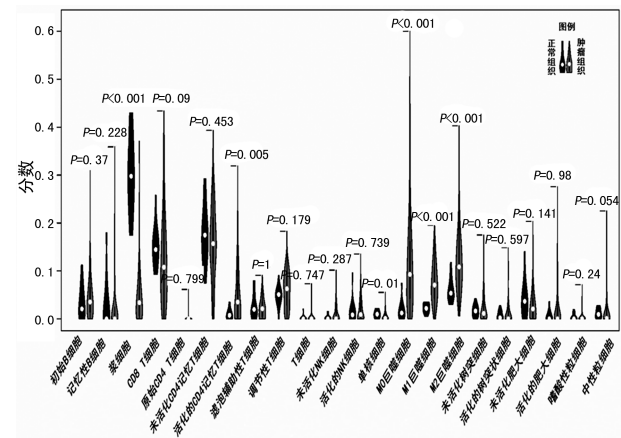
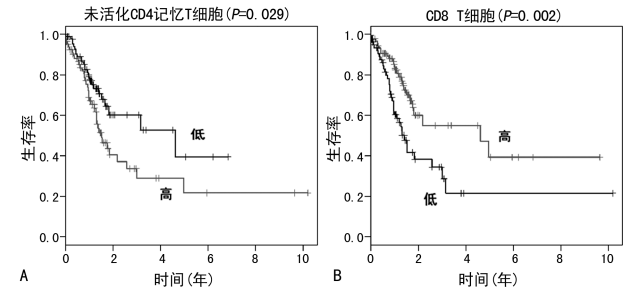


图 1 免疫细胞差异分析的小提琴图

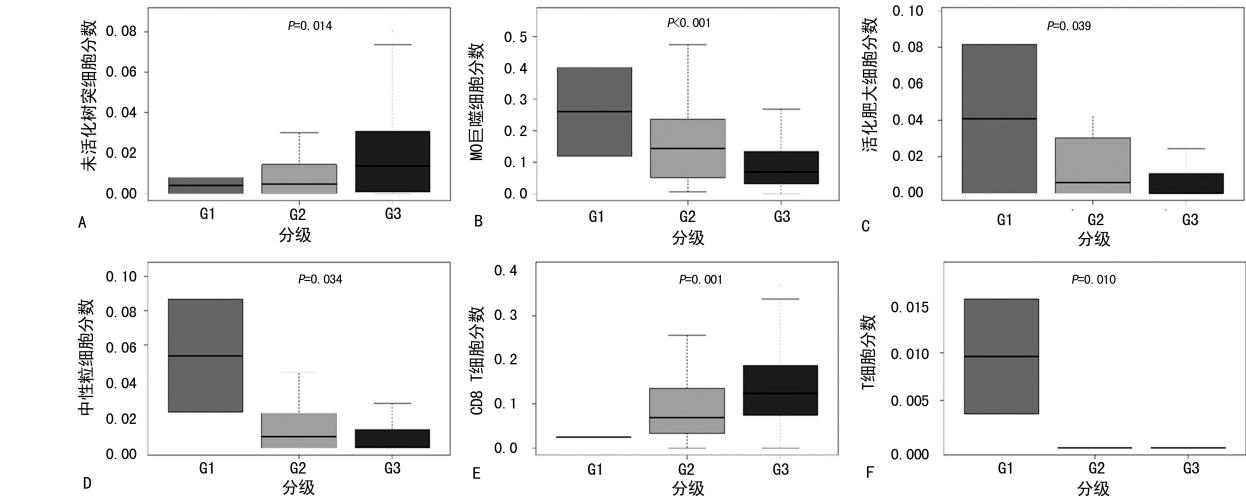
2.2 生存分析 本研究采用 R 软件中的“survival”包对存在生存数据的 163 份肿瘤样本和 13 份正常样本进行生存分析后发现,未活化 CD4 记忆 T 细胞高表达的有 96 份样本,低表达的 80 份样本,免疫浸润中低表达的未活化 CD4 记忆 T 细胞可有效提高生存率($P=0.029$),而 CD8 T 细胞高表达的有 90 份样本,低表达的 86 份样本,免疫浸润中高表达的 CD8 T

细胞可有效提高生存率($P=0.002$)。见图 2。
2.3 临床相关性分析 通过研究分析不同免疫细胞与肿瘤临床分级的关系发现,未活化树突细胞和 CD8 T 细胞随着胃腺癌分级的增加浸润会逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 T 细胞、M0 巨噬细胞、活化肥大细胞和中性粒细胞随着分级的增加浸润会逐渐减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。



注:A 为未活化 CD4 记忆 T 细胞与生存率的关系;B 为 CD8 T 细胞与生存率的关系。

图 2 免疫细胞的生存分析



注:A 为免疫浸润的未活化树突细胞分数与临床分级的关系;B 为免疫浸润的 M0 巨噬细胞分数与临床分级的关系;C 为免疫浸润的活化肥大细胞分数与临床分级的关系;D 为免疫浸润的中性粒细胞分数与临床分级的关系;E 为免疫浸润的 CD8 T 细胞分数与临床分级的关系;F 为免疫浸润的 T 细胞分数与临床分级的关系。

图 3 胃腺癌免疫浸润细胞分数与临床分级的关系

3 讨论

临床上缺乏诊断胃腺癌的特异性肿瘤标志物是导致胃腺癌患者病死率高、存活率低的主要原因^[7]。此外,胃腺癌的治疗方式以手术切除和放疗为主,但这会对正常组织产生不良反应,且预后效果不甚理想^[8]。近年来,肿瘤免疫成为癌症治疗的新方向,其与临床特征密切相关,且可预估肿瘤的免疫浸润作为抗癌药物使用的标准^[9]。免疫应答的特征在于拥有许多以高度协调的方式相互作用的特化细胞类型。CIBERSORT 是一种计算机方法,用于识别来自大量

组织样本的高维基因组数据中感兴趣的细胞亚群的表面特征,它可通过组织细胞混合物中的基因表达数据重建原始细胞的类型和数量,其对细胞和组织无损伤性,准确性较高,逐步在临床上得到应用^[10-11]。
近年来,多项对胃癌的研究表明,T 细胞和巨噬细胞在胃癌的发展进程中发挥着重要作用^[12-14]。目前研究中 CD4 T 细胞以抗肿瘤效应为主,而 CD8 T 细胞对肿瘤的效应的研究结果不一致。LI 等^[15]的研究表明,肿瘤浸润的 CD4 T 细胞能够识别癌症相关抗原,通过白细胞介素-12 或干扰素- γ 的产生,生成 Th1

细胞并刺激 M1 巨噬细胞,且肿瘤体积越小,外周血中活化 CD4 T 细胞($P=0.003$)和 CD8 T 细胞($P=0.002$)的表达水平越高^[15]。OKITA 等^[12]指出活化 CD4 T 细胞在抗肿瘤免疫反应中发挥显著作用,所以其会在肿瘤组织中明显增加。WEI 等^[13]指出 CD8 T 细胞可溶解并杀死肿瘤细胞,但 THOMPSON 等^[16]认为 CD8 T 细胞是与肿瘤中 PD-L1 表达相关的适应性免疫的核心,且肿瘤免疫基质内 CD8 T 细胞密度的增加可能与肿瘤百分比的增加有关($P=0.027$)。而本研究结果表明,未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞在肿瘤组织中的平均占比高,这两种细胞之间存在明显负相关,最重要的是低表达的未活化 CD4 记忆 T 细胞与高表达 CD8 T 细胞可有效地提高患者的生存率。由此可以得出,未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞在胃腺癌组织中呈现高表达,但其表达程度不一,甚至可能存在相互抑制的现象。未活化 CD4 记忆 T 细胞在肿瘤组织中转化为活化 CD4 T 细胞不足,是其不能发挥明显抗肿瘤效应的主要原因;而 CD8 T 细胞则可能具有较高的抑癌潜能,其可能作为免疫治疗的靶标以期应用于临床,但尚需更深入的研究以证实。

巨噬细胞分为 M0、M1 和 M2 3 种状态,在宿主防御和促进炎症反应方面均发挥重要作用。ZHANG 等^[14]指出,巨噬细胞可激活间充质干细胞获得肿瘤相关的成纤维细胞样特征,从而导致胃上皮细胞损伤及恶性转化。CHEN 等^[17]认为活化的间充质-上皮转换因子可通过外泌体转移到巨噬细胞中,并由其内化,而幽门螺杆菌感染可通过此种方式在巨噬细胞和胃癌细胞之间建立反馈环,可能导致癌症的发生。MUKHTAR 等^[18]研究表明巨噬细胞的 M1 与 M2 状态具有显著差异,M1 巨噬细胞通过激活适应性免疫系统来促进抗肿瘤反应,而肿瘤细胞可吸引 M2 巨噬细胞,从而促进肿瘤细胞生长和扩散,巨噬细胞亚型之间的相互转换可能会成为肿瘤治疗的关键。本研究结果表明,M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞在肿瘤组织中平均占比较高,且 3 种巨噬细胞在肿瘤组织中的表达量均明显高于正常组织,即免疫浸润均明显。同时随着分级的增加,M0 巨噬细胞的表达量逐渐降低。因此,可以得出巨噬细胞的表达量与胃腺癌密切相关,其可能会导致正常细胞获得肿瘤的特性,且随着分级的增加,M0 巨噬细胞在癌症组织中被大量激活为 M2 巨噬细胞,少部分被激活为 M1 巨噬细胞,导致具有肿瘤免疫抑制功能的 M2 巨噬细胞表达量较高,而具有抗肿瘤反应的 M1 巨噬细胞表达量相对较低,这种状况会加剧癌症的扩散和转移,使患者病情逐渐加重。此外有研究表明,白细胞介素-17 培养的巨噬

细胞可通过 B7-H1 来抑制肝细胞癌患者的 CD8 T 细胞功能^[19]。由此说明,巨噬细胞在肿瘤免疫浸润发挥着重要作用,其甚至可能会对体液免疫和细胞免疫均产生影响,M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞可能可以作为胃腺癌免疫治疗的靶标,为免疫精准治疗提供依据。

浆细胞、单核细胞、树突状细胞、活化的肥大细胞、中性粒细胞也是肿瘤免疫中的重要组成部分,对胃腺癌的发展和预后具有显著影响^[20]。浆细胞是由 B 淋巴细胞分化而来,可分泌 IgG 类抗体。SAITO 等^[21]的研究表明血清 IgG 水平的降低与胃癌患者预后不良密切相关,并且其与淋巴结转移有关,甚至可作为胃癌进展到晚期的标志。本研究结果表明,浆细胞在正常样本中的表达量明显高于肿瘤样本,其可能与肿瘤的发展进程有关,抗体介导的免疫反应可能会在胃癌患者中受损,由此导致浆细胞在肿瘤组织中的表达量降低,并会导致患者预后不良。单核细胞为巨噬细胞前体,在肿瘤细胞发挥炎症效应作用,进而造成在肿瘤组织中表达量的下降。活化的肥大细胞在炎症反应中发挥着重要作用,但活化的肥大细胞在肿瘤发展过程中的作用目前尚不清楚。一方面,它通过引起急性免疫应答,可能有助于限制肿瘤的发展^[22],另一方面,其可通过释放蛋白酶及与其他免疫效应物的相互作用来参与细胞间基质的降解,并且在异常免疫应答中,还可有效抑制适应性抗肿瘤免疫^[23]。本研究的结果表明,中性粒细胞和活化的肥大细胞之间呈正相关,且随着分级的增加,这两种细胞的表达量均呈降低趋势,这说明它们可随着肿瘤微环境的改变来调节自身表达量,但仍需深入研究以阐述其具体机制。中性粒细胞和树突细胞都在炎症反应时发挥重要作用,WEI 等^[13]认为树突状细胞可以作为抗原呈递细胞参与抗肿瘤免疫反应。SCHUSTER 等^[24]指出中性粒细胞在感染过程中对树突状细胞活化的影响不明,且其可能会延迟免疫反应的开始;OKITA 等^[12]的研究结果表明,胃癌细胞诱导的 N2 型中性粒细胞也可促进免疫抑制树突细胞的形成。中性粒细胞在胃腺癌的进展过程中逐渐被消耗,而树突状细胞不再受到中性粒细胞的免疫抑制,其表达量逐渐增加。因此,浆细胞、单核细胞、树突状细胞、活化的肥大细胞、中性粒细胞均在胃腺癌肿瘤免疫中发挥着重要作用。

4 结 论

免疫细胞浸润在胃腺癌的发展过程中起着重要作用,笔者通过 CIBERSORT 分析免疫细胞占比发现,未活化 CD4 记忆 T 细胞、CD8 T 细胞、M2 巨噬细胞和 M0 巨噬细胞在肿瘤浸润和预后过程中发挥了重要作用,从而更好地为临床免疫精准治疗提供有效

的依据。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 汤海波, 周绪凤, 章剑, 等. 2012—2014 年江苏省江阴市恶性肿瘤发病死亡水平及寿命损失分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(23): 1615-1620.
- [3] ALI H R, CHLON L, PHAROAH P D, et al. Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study [J]. PLoS Med, 2016, 13(12): e1002194.
- [4] ZHANG S, ZHANG E, LONG J, et al. Immune infiltration in renal cell carcinoma[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1564-1572.
- [5] ZHANG E, DAI F, MAO Y, et al. Differences of the immune cell landscape between normal and tumor tissue in human prostate[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 22(4): 344-350.
- [6] ROHR-UDILOVA N, KLINGLMULLER F, SCHULTE-HERMANN R, et al. Deviations of the immune cell landscape between healthy liver and hepatocellular carcinoma [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6220-6224.
- [7] 陈明祥, 李杨. 血清 bFGF、VEGF 和 CEA 表达水平对胃癌根治术后患者复发转移的预测研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(增刊 1): 12-13.
- [8] NOMURA E, LEE S W, BOURAS G, et al. Functional outcomes according to the size of the gastric remnant and type of reconstruction following laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2011, 14(3): 279-284.
- [9] WANG X, TANG S, CUI X, et al. Cytokine-induced killer cell/dendritic cell-cytokine-induced killer cell immunotherapy for the postoperative treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(36): e12230.
- [10] CHEN B, KHODADOUST M S, LIU C L, et al. Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1711(12): 243-259.
- [11] XIONG Y, WANG K, ZHOU H, et al. Profiles of immune infiltration in colorectal cancer and their clinical significant: a gene expression-based study [J]. Cancer Med, 2018, 7(9): 4496-4508.
- [12] OKITA Y, OHIRA M, TANAKA H, et al. Alteration of CD4 T cell subsets in metastatic lymph nodes of human gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 34(2): 639-647.
- [13] WEI M, SHEN D, MULMI SHRESTHA S, et al. The

progress of T cell immunity related to prognosis in gastric cancer[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3201940.

- [14] ZHANG Q, CHAI S, WANG W, et al. Macrophages activate mesenchymal stem cells to acquire cancer-associated fibroblast-like features resulting in gastric epithelial cell lesions and malignant transformation in vitro[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 747-756.
- [15] LI F, SUN Y, HUANG J, et al. CD4/CD8⁺ T cells, DC subsets, Foxp3, and IDO expression are predictive indicators of gastric cancer prognosis[J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7330-7344.
- [16] THOMPSON E D, ZAHURAK M, MURPHY A, et al. Patterns of PD-L1 expression and CD8 T cell infiltration in gastric adenocarcinomas and associated immune stroma [J]. Gut, 2017, 66(5): 794-801.
- [17] CHEN Y, GENG B, XU Y, et al. Helicobacter pylori-induced exosomal MET educates tumour-associated macrophages to promote gastric cancer progression[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(11): 5708-5719.
- [18] MUKHTAR R A, NSEYO O, CAMPBELL M J, et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer as potential biomarkers for new treatments and diagnostics[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2011, 11(1): 91-100.
- [19] ZHAO Q, XIAO X, WU Y, et al. Interleukin-17-educated monocytes suppress cytotoxic T-cell function through B7-H1 in hepatocellular carcinoma patients[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(8): 2314-2322.
- [20] SAITO H, SHIMIZU S, KONO Y, et al. Score of the pre-operative absolute number of lymphocytes, monocytes, and neutrophils as a prognostic indicator for patients with gastric cancer[J]. Surg Today, 2019, 49(10): 850-858.
- [21] SAITO H, MIYATANI K, KONO Y, et al. Decreased serum concentration of total IgG is related to tumor progression in gastric cancer patients[J]. Yonago Acta Med, 2017, 60(2): 119-125.
- [22] GORZALCZANY Y, SAGI-EISENBERG R. Role of mast cell-derived adenosine in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(10): E2603.
- [23] FROSSI B, GRI G, TRIPODO C, et al. Exploring a regulatory role for mast cells: 'MCregs'? [J]. Trends Immunol, 2010, 31(3): 97-102.
- [24] SCHUSTER S, HURRELL B, TACCHINI-COTTIER F. Crosstalk between neutrophils and dendritic cells: a context-dependent process[J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(4): 671-675.