



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.013
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(5):675-687.

· 文献综述 ·

嗜酸性粒细胞在肿瘤免疫微环境中的作用研究进展

王思羽¹, 王宽松²

(1. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013; 2. 中南大学基础医学院病理学系, 湖南长沙 410008)

摘要

近年来,对恶性肿瘤发生发展过程及治疗策略的研究扩展到肿瘤组织与肿瘤免疫微环境(TIME)的联合作用,TIME由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞及其分泌的基质蛋白、血管内皮细胞、免疫细胞,以及一系列细胞因子、趋化因子、细胞外基质组成。TIME的组成及表型会影响肿瘤的发展及疗效,针对TIME各组分的充分了解有助于治疗方案的制定和预后的预测。嗜酸性粒细胞(EOS)是TIME的重要组成部分,由骨髓中的多能干细胞分化而来,成熟后释放入血,随后迁移到组织中,该过程受多种细胞因子、趋化因子、黏附分子调控,EOS自身及肥大细胞、成纤维细胞等组分分泌一系列介质起趋化作用。成熟EOS含初级颗粒和特殊颗粒,包含一系列细胞毒性碱性蛋白,如主要碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞源性神经毒素(EDN)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)和嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPX)等,并可分泌神经营养因子、白细胞介素及趋化因子等可溶成分。目前针对EOS的研究多集中于EOS水平对预后的影响分析、EOS与TIME其他组分的相互作用,而EOS促肿瘤或抗肿瘤的相关信号通路和确切机制尚不明确,相关组织学实验和临床试验较少,有待进一步研究和完善。

关键词

嗜酸性粒细胞; 肿瘤微环境; 免疫系统; 综述

中图分类号: R730.2

Research progress in the role of eosinophils in tumor immune microenvironment

WANG Siyu¹, WANG Kuansong²

(1. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

In recent years, the research on the occurrence and development process of malignant tumors and their treatment strategies has expanded to the integrated consideration of tumor tissue and tumor immune microenvironment (TIME). The TIME is composed of tumor cells, fibroblasts with their related matrix proteins, vascular endothelial cells, and immune cells, as well as a series of cytokines and chemokines, and extracellular matrix. The composition and phenotype of the TIME can affect tumor progression and response to treatment. A full understanding of each component of the TIME is helpful for the treatment decision-making and prognosis prediction. Eosinophils (EOS) are important components of TIME. They

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81972490); 大学生创新创业训练计划基金资助项目(s2021105330765)。

收稿日期: 2022-02-24; 修订日期: 2022-04-13。

作者简介: 王思羽, 中南大学湘雅医学院本科生, 从事乳腺、妇科肿瘤发病机制方面的研究。

通信作者: 王宽松, Email: 13787146109@126.com

are produced from pluripotent stem cells in the bone marrow, and released into the blood as mature cells, and then migrate to tissues. This process is affected by the regulation of a variety of cytokines, chemokines and adhesion molecules, as well as by chemotaxis of a range of mediators secreted by EOS themselves, mast cells, fibroblasts and other components. Mature EOS possess primary and secondary granules that contain a range of cytotoxic basic proteins such as major basic protein (MBP), eosinophilic neurotoxin (EDN), eosinophilic cationic protein (ECP), and eosinophilic peroxidase (EPX), and can also secrete neurotrophic factors, interleukin, chemokines and other soluble components. At present, most studies on EOS focus on the analysis of the impact of EOS level on prognosis and the interaction between EOS and other components of the TIME. However, the signaling pathways and exact mechanisms associated with the pro-tumor or anti-tumor role of EOS are still unclear, and the relevant histological studies and clinical trials are also limited. So, this aspect needs to be investigated and improved further.

Key words Eosinophils; Tumor Microenvironment; Immune System; Review

CLC number: R730.2

近年来,对于恶性肿瘤的发生发展机制及对免疫治疗的应答反应,逐渐由独立的肿瘤组织扩展到肿瘤组织和肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)的联合作用,其中免疫和炎症因素具有关键作用,对各组分的了解和认知有助于探索新的治疗策略、开发合适的生物标志物模型、避免免疫治疗耐药^[1]。针对TIME中一些组分的预后及治疗意义已有一系列研究,如对于中晚期胃癌患者,具有更高比例CD8⁺CD279⁺淋巴细胞的TIME对免疫治疗显示更好疗效^[2];胃癌黑色素瘤小鼠模型中,过表达IL-12抑制CD4⁺T细胞表面PD-1的表达,起控制肿瘤生长作用^[3];前列腺癌中,M2型巨噬细胞的浸润降低雄激素受体抑制剂治疗的疗效,造成肿瘤耐药^[4];生物信息学分析表明,TIME中IL-33上调IFN- γ 表达,改善多种肿瘤预后^[5]。免疫治疗如免疫检查点调节剂、过继免疫细胞治疗等,其靶点、标志物和治疗效果受TIME影响^[6]。嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)是白细胞的一种,成熟后核常分2~3叶,胞质含粗大的橘红色嗜酸性颗粒,内含能分解组胺的组胺酶、灭活白三烯的芳基硫酸酯酶、破坏寄生虫的阳离子蛋白等,通常在过敏反应及寄生虫感染中起作用,也参与TIME的组成^[7]。以往针对TIME组分和肿瘤发展、治疗的研究多关注巨噬细胞、淋巴细胞等,对EOS的研究主要集中在EOS与TIME中各组分,如肿瘤细胞、血管淋巴管、免疫细胞的相互作用,以及肿瘤患者EOS水平对预后的影响分

析,而对EOS影响疗效和预后的机制及EOS对于治疗的意义少有相关研究。因此,本文对EOS的生理功能、对不同肿瘤的影响、在TIME中参与的相互作用作一综述,以提供针对TIME中EOS的免疫治疗思路和策略。

1 EOS的形成、特殊组分与生理学功能

1.1 EOS的发生与迁移

EOS由骨髓中的CD34⁺多能干细胞分化而来,其分化、成熟受多种转录因子和细胞因子调控,其中最重要的是转录因子GATA-1和细胞因子IL-5、IL-3和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)也在髓样前体干细胞向EOS的分化中起重要调控作用^[7]。成熟EOS释放入血液,随后大多迁移到组织中,生理状态下以呼吸道、消化道、泌尿生殖道黏膜组织为主,炎症状态下也可迁移至肺和皮肤,该过程受多种细胞因子、黏附分子和趋化因子及其他介质的调控^[8]。

EOS的渗出和迁移分为激活、血管内皮上的滚动、黏附、和向组织的趋化。选择素介导EOS黏附;IL-4和IL-13导致血管内皮细胞黏附分子1(vascular cell adhesion protein 1, VCAM-1)表达增加,随后由EOS表达的黏附分子 β 1整合素(integrins β 1, VLA-4)介导,黏附到血管壁。活化的2型辅助性T细胞(T helper type 2, Th2)释放

IL-3、IL-5、IL-13等细胞因子,提高嗜酸性粒细胞趋化因子、膜辅蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)、T细胞正常表达和分泌刺激因子(regulation on activation normal T-cell expressed and secreted, RANTES)的表达,这些介质参与EOS的组织迁移。除此之外,包括肥大细胞、角质形成细胞、皮质细胞和成纤维细胞在内的多种细胞分泌一系列介质对EOS起趋化作用,包括脂质介质,如血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)、白三烯B₄、C₄、前列腺素(prostaglandin)D₂、补体因子5(complement factor 5)等。目前一些相关疾病的新治疗方法是基于抑制上述过程^[9]。EOS释放的颗粒内容物,可引起组织损伤,促进炎症进展,也可导致和加重过敏反应^[10]。因此,EOS具有重要的生理学功能,是过敏反应和免疫反应等过程中极为重要的细胞。

1.2 EOS所含颗粒及可溶成分

EOS胞内主要有两种类型的颗粒,即初级颗粒和特殊颗粒,颗粒中的大量碱性蛋白质使EOS胞质呈嗜酸性。早幼粒细胞阶段出现EOS初级颗粒,含有Charcot-Leyden结晶蛋白和疏水蛋白半乳糖凝集素10(galectin-10),后者可能在Treg介导的免疫调节中起作用^[11]。特殊颗粒本质为特化的溶酶体,携带大量细胞毒性碱性蛋白,主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)位于颗粒的核心,其外围基质含嗜酸性粒细胞源性神经毒素(eosinophil-derived neurotoxin, EDN)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein, ECP)和嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPX)及一系列细胞因子、趋化因子^[7]。MBP通过干扰细胞膜表面的电稳态发挥细胞毒性作用,最终导致膜通透性改变,同时MBP也是肥大细胞脱颗粒的触发因素之一;EPX促进过氧化物产生,介导病原体的裂解。体外实验证明,EDN具有抗人免疫缺陷病毒活性^[12],EDN和ECP可剂量依赖性地降低呼吸道合胞病毒^[13]和甲型流感病毒^[14]的感染性。同时EDN和ECP会损伤脑和外周神经的轴索和髓鞘,对中枢和周围神经系统具有神经毒性^[15],ECP还可诱导小脑颗粒细胞和星形胶质细胞凋亡^[16];EPX促进过氧化物产生,介导病原体的裂解。这些细胞毒性蛋白在抗感染反应中对抗并杀灭病原体,造成宿主组织损伤,且具有潜在的抗肿瘤作用。EOS含脂质体,合成血栓素、白三烯、前

列腺素等花生四烯酸衍生物,在气道炎症和急性超敏反应中起作用^[10]。EOS还可分泌神经营养因子如神经生长因子(nerve growth factor, NGF),神经肽如P物质,血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),如IL-3、IL-4、IL-31,趋化因子如eotaxin、RANTES、PAF等^[9, 17],这些可溶成分介导细胞间的信号传递,并起活化和趋化作用。

2 EOS在TIME中的作用

TIME由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞及其分泌的基质蛋白、血管内皮细胞、免疫细胞、及一系列细胞因子、趋化因子、细胞外基质组成^[18]。肿瘤细胞通过基因突变和生长信号自分泌,增强肿瘤前信号通路的表达,激活一系列信号级联反应,促进异常细胞因子分泌,从而招募免疫细胞和改变其表型、活性^[19]。基质细胞、周细胞、肌成纤维细胞等与免疫细胞表现旁分泌相互作用,通过NOTCH, VEGF, TGF β 和JAK/STAT信号传导来塑造微环境^[20]。TIME的组成会影响肿瘤的发展与疗效,例如乳腺癌实验模型中,双酚A通过干扰肿瘤免疫微环境中细胞和细胞因子变化,诱导乳腺癌转移^[21];卵巢癌免疫检查点抑制治疗的疗效受TIME和肿瘤组织基因组异质性影响^[22];对于非小细胞肺癌,不同的基因突变亚型导致不同的TIME组成特征,对其预后具有预测价值^[23]。微环境中各细胞成分营养和代谢的相互干扰也会影响肿瘤发展,且针对特异度代谢途径具有治疗意义^[24]。因此,肿瘤组织不是孤立的,有关肿瘤发展及治疗方法的研究应关注其所在的TIME整体,包括各组成成分的表型、活性和相互作用。肿瘤相关组织嗜酸性粒细胞(tumor-associated tissue eosinophilia, TATE)作为TIME的组成成分,参与塑造TIME,并与肿瘤组织具有广泛的相互作用。一方面,EOS直接作用于肿瘤细胞,或者通过对免疫细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的调节及影响肿瘤组织血管生成,发挥间接作用;另一方面,TIME通过对EOS免疫表型的塑造,细胞因子及其他介质对EOS的作用,促进EOS的增殖存活,趋化至肿瘤相关组织,增强或削弱抗原呈递功能^[25],促进或抑制EOS募集其他免疫细胞^[26],其具体效应因不同TIME而异。

2.1 EOS对不同肿瘤的作用

不同来源、不同解剖位置、原发或转移性及不同疾病阶段肿瘤的循环EOS水平不同，EOS组织浸润情况也不一样，EOS对肿瘤组织发挥促进或抑制的作用，其数量与肿瘤的症状及预后正相关或负相关。按肿瘤形态，可分为实体瘤和非实体瘤，后者多为淋巴造血系统恶性肿瘤^[27]。

非实体瘤主要包括造血系统肿瘤，2021年世界卫生组织将其分类为前体淋巴造血系统肿瘤、成熟B细胞肿瘤、成熟T细胞和NK细胞肿瘤、霍奇金淋巴瘤及组织细胞和树突状细胞肿瘤^[28]。EOS在不同性质恶性肿瘤中来源不同，在干细胞性和骨髓生成性肿瘤中，EOS来源于恶性克隆；而在淋巴瘤和反应性状态中，多由相关细胞因子触发增殖和聚集^[29]。Verstovsek等^[30]针对标准疗法无效的高嗜酸性粒细胞综合征、慢性嗜酸性粒细胞白血病，采用CD52抗体降低外周血EOS绝对计数和百分比，起到一定疗效，EOS是上述疾病的发病机制之一。Andersen等^[31]发现，以样本EOS水平中位数 $0.16 \times 10^9/L$ 为参考值，血液EOS计数向两端偏离均与升高的造血系统恶性肿瘤病死率相关，具体表现为EOS $>0.16 \times 10^9/L$ 时与骨髓增殖性肿瘤相关，

而小于 $0.16 \times 10^9/L$ 与急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征相关性更强。肥大细胞白血病(mast cell leukemia, MCL)是系统性肥大细胞增多症更具侵袭性的恶性形式，在系统性肥大细胞增多症中多伴有外周血EOS增加，EOS增加MCL风险^[32]。Wong等^[33]通过体外培养多发性骨髓瘤细胞系，发现EOS通过非依赖于外泌体或增值诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)，且独立于IL-6的方式促进恶性浆细胞增殖。霍奇金病(Hodgkin's disease, HD)中外周血EOS上升被认为是良性预后因素^[34]，但Andersen等^[35]2013年的一项研究显示，严重EOS增多症发生霍奇金淋巴瘤风险显著增加。而淋巴结EOS与预后相关性存在争议^[36]。组织EOS增多症仅在HD的部分亚型中出现，在结节硬化型HD中为不良预后的指标^[37]。HD采用PD-1抑制治疗，高EOS水平对应更长的无进展生存期^[38]。对于非霍奇金淋巴瘤，EOS水平可作为抗CD19嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cells, CAR-T)免疫治疗的生物标志物，高EOS水平预示更好疗效和预后^[39]。但又有研究^[40]表明，非霍奇金淋巴瘤的一种，弥漫大B细胞淋巴瘤中，EOS浸润程度高者预后不良(表1)。

表1 EOS在非实体瘤中上/下调情况及预后、临床价值

Table 1 Upregulation/downregulation, and prognostic and clinical value of EOS in non-solid tumors

肿瘤类型	EOS上/下调	EOS定位	预后及临床价值	研究方法	参考文献
慢性嗜酸性粒细胞白血病	上调	外周血	降低EOS有疗效	临床试验	[29]
骨髓增殖性肿瘤	上调, EOS $>0.16 \times 10^9/L$	外周血	EOS偏离中位数导致病死率上升	回顾分析	[30]
急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征	下调, EOS $<0.16 \times 10^9/L$	外周血		回顾分析	[31]
肥大细胞白血病	上调	外周血	增加系统性肥大细胞增多症恶变的风险	回顾分析	[32]
多发性骨髓瘤	上调	外周血	促进恶性浆细胞增殖	体外实验	[33]
HD	上调或下调	外周血	高水平EOS提示更好预后	回顾分析	[34]
HD	上调或下调	外周血	增加HD发生的风险	回顾分析	[35]
HD(结节硬化型)	上调	肿瘤相关组织	高水平EOS提示不良预后	回顾分析	[37]
HD	上调或下调	外周血	高水平EOS提示免疫治疗更长无进展生存期	临床试验	[38]
非霍奇金淋巴瘤	上调或下调	外周血	高水平EOS提示免疫治疗更好预后	临床试验	[39]
弥漫大B细胞淋巴瘤	上调	肿瘤相关组织	高水平EOS提示不良预后	回顾分析	[40]

实体瘤体现为有形肿块，可触及或可通过CT扫描、X线摄片等方式检测到。一些临床研究观察到EOS与预后存在一定相关性，体外试验确认了EOS对实体瘤具有促进或抑制的作用，在不同类型实体瘤中具有不同的表现。近年来一系列研究表明，口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,

OSCC)中TATE与肿瘤发展及预后具有一定关联，但统计学分析得出的结论不尽相同。2002年Dorta等^[41]评估分析OSCC患者TATE程度对预后的影响，认为强烈的TATE增多是OSCC预后的独立有利因素。2009年Oliveira等^[42]在对43例OSCC患者研究分析中发现，相对于早期患者较低的TATE水平，

晚期患者 TATE 明显升高,但结果显示 TATE 与 OSCC 患者 5 年或 10 年生存率无明显关联。2012 年 Oliveira 等^[43]对临床患者评估表明, TATE 大量浸润是 OSCC 患者发生颈部淋巴结转移的显著特征,可作为临床预测因素。2015 年 Rakesh 等^[44]研究发现,强 TATE 可作为 OSCC 局部区域复发的预测指标,2018 年 Martinelli-Klây 等^[45]对口腔上皮内瘤变和 OSCC 的评估分析得出类似结论,同年 Peurala 等^[46]对口腔和唇鳞状细胞癌的分析则得出相反结论,认为高 TATE 是有利预后的标志。2019 年 de Paz 等^[47]、2020 年 Siddiqui 等^[48]均提出 OSCC 中高 TATE 与较低生存率有关,而 Sharma 等^[49]认为 TATE 起抗肿瘤作用,2021 年 Nishikawa 等^[50]认为,头颈部鳞状细胞癌中高 TATE 是良好预后的生物标志物。2022 年简丹妮等^[51]分析头颈部鳞状细胞癌中免疫细胞浸润组成,认为高 EOS 构成比与较短生存期有关,李腾艳等^[52]对 OSCC 患者白细胞表达趋势分析得出类似结论。截然不同的研究结果提示 EOS 在口腔鳞癌中作用仍不明确,导致此现象的原因可能与 EOS 浸润强度评判标准不同、纳入研究的病例数目不足、是否伴有 HPV 感染以及分子类型是否一致有关, EOS 对 OSCC 的确切影响尚有待大样本、多分层的研究来进一步证实。Lagisetty 等^[53]在食管上皮异型增生和食管腺癌进展的各阶段均观察到 EOS 水平下降,认为这些免疫细胞的丢失促进了食管腺癌的进展。de Salvo 等^[54]借助小鼠模型,发现 IL-33 诱导下出现 EOS 扩增和肿瘤组织局部浸润,并促进了 IL-33 阳性 M2 型巨噬细胞扩增,导致慢性胃炎的肠上皮化生,即胃癌的癌前病变。Caruso 等^[55]通过观察进展期胃癌超微结构,观察到 EOS 对肿瘤细胞有促进自噬的作用,且凋亡的 EOS 出现脱颗粒^[56],颗粒沉积在 ECM 和肿瘤细胞中^[57],影响 TIME 的构成与功能。EOS 在结肠癌中表现抗肿瘤作用。Harbaum 等^[58]发现肿瘤周围 EOS 和肿瘤组织中 EOS 均与更低 TNM 分期、更少的肿瘤血管生成和更高生存率相关,其中肿瘤周围 EOS 为独立预后因素; Prizment 等^[59]得出类似结论。EOS 对结肠癌起抑瘤作用,人胚胎干细胞诱导的 EOS 可抑制 HCT116 结肠癌细胞在免疫缺陷小鼠体内生长、延长小鼠中位生存时间,并对已形成的肿瘤起抑制作用,其机制可能与 EOS 释放 EPX、EDN、颗粒酶 A 有关^[60]。对于结肠癌的早期诊断,一项回顾性分析^[61]表明,早期原发性结肠癌患者血 EOS、

淋巴细胞、中性粒细胞水平均高于健康人,且这三者相互呈正相关,提示血 EOS 水平可用于结肠癌的早期筛查。在肝癌中,高 TATE 可增强抗肿瘤免疫。IL-33 诱导的 EOS 升高可增加 NK 细胞活性,延长总生存期^[62]。一项对使用索拉菲尼治疗肝细胞癌的患者基线 EOS 水平评估^[63]显示,基线 EOS 水平是生存结局独立预后因素,低 EOS 水平预示不良预后。过表达 EOS 趋化因子的肝癌组织中,较高的 EOS 活性对应较好预后,且 EOS 的抗肿瘤作用与 IL-5 的上升有关,对肿瘤生长的抑制作用在阻断 IL-5 受体后减退^[64]。胰腺癌中高循环 EOS 水平亦与较好预后相关^[65],但是 TATE 除了增强 B 细胞功能外,却又促进组织纤维化和组织重塑,介导了癌症发展。肺癌包括肺原发癌和肺转移癌,后者以乳腺癌肺转移较为多见。非小细胞肺癌中 EOS 等免疫细胞的存在起延长生存期的作用^[66],在免疫检查点抑制剂治疗中高 EOS 水平可作为更好的临床结局预测生物标志物^[67]。肺部结节的良恶性判定有利于早期诊断肺癌,血液指标结合影像检查、病理诊断结果表明,血 EOS 升高是恶性肺结节的独立危险因素^[68]。血 EOS 计数升高是慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者合并肺癌的危险因素,两者症状具有一定重叠,因此血 EOS 的计数有利于肺癌的诊断和早筛^[69]。对乳腺癌的组织 EOS 浸润水平与癌症结局的评估发现,部分肿瘤组织出现 TATE 增高,与无病生存期有关,而与总生存期无关^[70]。乳腺癌组织 EOS 通过血管重塑,介导细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4) 阻断的抗肿瘤作用,且这种作用依赖于 T 淋巴细胞和干扰素的产生^[71],而循环 EOS 可作为乳腺癌的预后标志物,提示更低的复发率^[72]。然而,2022 年一项研究^[73]认为, EOS-淋巴细胞比率与预后呈负相关, EOS 产生的血管内皮生长因子促进肿瘤血管生成,而相应的淋巴细胞减少导致免疫功能下降。对于宫颈癌, TATE 与癌症进展呈正相关,而外周血 EOS 水平未显示该种关系^[46]。黑色素瘤中 EOS 抑制肿瘤生长和肺转移^[74],较高的 EOS 及 ECP 的血清水平与生存期延长相关,且可作为免疫治疗良好疗效的标志物^[75]。腹腔注射 IL-33 的黑色瘤模型小鼠肿瘤生长受抑制,这种效应由 IL-33/ILC2/EOS 轴介导^[76]。对纤维肉瘤小鼠模型的实验表明, EOS 在体内降低甲基胆蒽诱导

的纤维肉瘤的发生率，在体外对其具有杀伤作用^[77]。胶质母细胞瘤（glioblastoma multiforme, GBM）的免疫活性肿瘤和免疫惰性肿瘤主要区别在于后者具有较低EOS浸润，呈现免疫抑制微环

境，因此EOS在GBM的肿瘤免疫中起重要作用，与预后改善相关^[78]。在甲状腺乳头状癌中也表现为抗癌作用^[79]（表2）。

表2 EOS在实体瘤中上/下调情况及预后、临床价值

Table 2 Upregulation/downregulation, and prognostic and clinical value of EOS in solid tumors

癌肿类型	EOS上/下调	EOS定位	预后及临床价值	研究方法	参考文献
OSCC	上调或下调	肿瘤相关组织	TATE增多为预后的独立有利因素	回顾分析	[41]
OSCC	晚期上调	外周血	与5年/10年生存率无明显关联	回顾分析	[42]
OSCC	上调或下调	肿瘤相关组织	颈部淋巴结转移的指征	追踪评估	[43]
OSCC	上调或下调	肿瘤相关组织	局部复发预测指标	追踪评估	[44]
OSCC	上调或下调	肿瘤相关组织	高EOS是口腔上皮内瘤变侵袭性的指标	回顾分析	[45]
OSCC	上调或下调	肿瘤相关组织	EOS增高提示口腔和唇部鳞状细胞癌更好预后	追踪评估	[46]
头颈部鳞状细胞癌	上调或下调	肿瘤相关组织	高EOS构成比与低生存率有关	回顾分析	[51]
食管腺癌	下调	外周血	EOS丢失促进食管腺癌进展	体外观察	[53]
胃癌	上调	肿瘤相关组织	促进癌前病变	动物实验	[54]
胃癌	—	肿瘤相关组织	促进肿瘤细胞自噬	体外观察	[55]
结肠癌	上调	肿瘤周围组织	抑制肿瘤血管生成,提高生存率	回顾分析	[59]
结肠癌	上调	肿瘤相关组织	对肿瘤细胞起细胞毒性	动物实验	[60]
结肠癌	上调	外周血	血EOS增高可作早期诊断标准	回顾分析	[61]
肝癌	上调或下调	外周血	高EOS水平提示较好预后	回顾分析	[64]
胰腺癌	上调或下调	外周血	高EOS水平提示较好预后	回顾分析	[65]
肺癌	上调或下调	外周血	高EOS水平是COPD合并肺癌的危险因素	回顾分析	[68]
非小细胞肺癌	上调或下调	外周血	延长生存期	回顾分析	[66]
	上调或下调	外周血	增强免疫检查点抑制治疗疗效	追踪评估	[67]
乳腺癌	上调或下调	肿瘤相关组织	改善无病生存期	回顾分析	[70]
乳腺癌	上调	肿瘤相关组织	促进血管重塑、介导抗肿瘤作用	动物实验	[71]
乳腺癌	上调或下调	外周血	降低复发率	追踪评估	[72]
乳腺癌	上调或下调	外周血	EOS-淋巴细胞比率与预后呈负相关关系	追踪评估	[73]
宫颈癌	上调	肿瘤相关组织	促进癌症进展	体外实验	[25]
黑色素瘤	—	肿瘤相关组织	抑制肿瘤生长和肺转移	动物实验	[74]
黑色素瘤	上调	肿瘤相关组织	增强免疫检查点抑制治疗疗效	动物实验	[75]
黑色素瘤	上调	肿瘤相关组织	IL33/ILC2/EOS轴抑制肿瘤生长	动物实验	[76]
纤维肉瘤	上调	外周血、肿瘤相关组织	体内降低肿瘤发生率,体外杀伤癌细胞	体外实验、动物实验	[77]
胶质母细胞瘤	上调或下调	肿瘤相关组织	组成免疫促进微环境,起抗肿瘤作用	动物实验	[78]
甲状腺乳头状癌	上调或下调	肿瘤相关组织	组成免疫促进微环境,起抗肿瘤作用	回顾分析	[79]

2.2 EOS对TIME的影响

TIME中的EOS具有多效性，甚至包括相互冲突的功能，其抗肿瘤活性由不同TIME决定，而非EOS内在差异决定^[80]，EOS在TIME中通过直接或间接的方式作用于癌组织。

EOS释放颗粒物质和可溶介质直接作用于肿瘤细胞，介导细胞溶解、胞膜破坏和细胞凋亡，EOS也参与ADCC作用，并具有接触依赖性细胞毒性。EOS的特殊机制如外泌体分泌、胞外陷阱释放

也具有一定作用。体外实验证明EOS对肿瘤细胞系的直接相互作用。EOS对B淋巴细胞具有直接的杀瘤活性，CD2亚家族受体2B4激活偶联后，EPX、IFN- γ 、IL-4释放损伤和溶解肿瘤细胞^[81]。人外周血EOS与结直肠癌细胞系共培养，EOS释放的ECP、EDN等颗粒物质被结直肠癌细胞所内化，破坏胞膜脂双层；TNF表现剂量依赖性毒性作用，颗粒酶A（granzyme A, GmzA）促进肿瘤细胞凋亡和坏死，并增强ECP的细胞毒性，且杀瘤活性以

瘤细胞和EOS的黏附为始动条件,整合素CD11a/CD18参与黏附过程^[60]。ICAM1/LFA1也是EOS与结直肠癌细胞黏附和发挥杀瘤活性的重要黏附分子,IL-18可上调其表达^[82]。EOS的裂解细胞作用具有高度特异度。实验表明,来源于人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)、人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, iPSC)的EOS在体外对结直肠癌、肝癌、乳腺癌细胞体现杀瘤活性,对间充质干细胞、胚胎成纤维细胞、脐带血管和内皮细胞无明显细胞毒性,这种特异度的细胞毒作用可能是由于EOS的细胞黏附依赖性和靶向脱颗粒^[60],即在IL-33介导ECP、EPX、颗粒酶B等极化至免疫突触并定向释放,从而使细胞溶解作用具有特异度^[83]。除直接的杀伤作用外,嗜酸性粒细胞暴露于CSF或GM-CSF可激活针对胸腺瘤细胞以及肥大细胞瘤细胞的ADCC作用^[84]。

EOS是复杂的相互作用网络的一部分,该网络涉及大量具有免疫活性和非免疫活性的细胞和组织,包括先天淋巴细胞如固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell-2, ILC-2)、Th2细胞、浆细胞以及肥大细胞等, EOS与多种免疫细胞存在双向细胞因子信号的相互激活及调控。ILC-2是EOS IL-5的主要来源,而EOS又可以通过释放IL-4来维持ILC-2的活化^[85]。ILC-2一方面产生GM-CSF,驱动EOS在肿瘤组织的募集和激活,另一方面表面表达PD-1,后者抑制ILC-2的抗肿瘤反应,因此阻断PD-1通过促使ILC-2和EOS的浸润,起到有效的抗肿瘤作用^[75]。黑色素瘤模型中,IL-33/ILC2/EOS轴抑制肿瘤生长,而肿瘤来源的乳酸降低ILC2的功能,从而降低EOS水平和患者生存率^[76]。

TIME中的T细胞活化需要EOS, Arnold等^[86]发现, EOS缺陷小鼠皮下接种结直肠癌细胞, TATE水平与肿瘤生长成反比,且这种作用由扩增的CD4⁺/CD8⁺T细胞介导。GM-CSF升高EOS的干扰素调节因子(interferon regulator, IFR)-5表达水平,进而促进肿瘤组织中T细胞的募集,这种效应被IL-10所拮抗,因此在GM-CSF和IL-10的调节下, EOS起激活或抑制T细胞效应,调节微环境平衡。通过局部辐射或IL-5注射增强肿瘤组织EOS浸润,可以改善CD8⁺T细胞的募集和免疫治疗的疗效^[87]。除CD4⁺/CD8⁺T细胞外, EOS耗竭削弱T辅助细胞1型(T helper type 1, Th1)反应并增强肿瘤负荷^[86]。EOS合成Th1型细胞因子IFN- γ 、Th2型细胞

因子IL-4、IL-5、IL-10,调节Th1型和Th2型免疫反应^[88]。EOS参与CAR-T免疫治疗, Jia等^[39]在小鼠模型中证明,施用CAR-T免疫疗法的B系非霍奇金淋巴瘤患者中,较高的基线EOS计数对应着更好的疗效,提示EOS提高CAR-T抗肿瘤疗效, Lai等^[89]通过构建小鼠模型证明了在实体瘤的免疫治疗中, EOS与CAR-T的协同作用。

EOS介导了佐剂诱导的脾B细胞早期活化, MHC II交联引起的钙动员反应和抗原特异度IgM产生^[90]。对于正常B细胞, EOS调节其存活、增殖和Ig分泌,且外周血EOS水平与B细胞数量直接相关^[91]。多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中恶性浆细胞生物学行为受所在的骨髓微环境高度影响,其中EOS促进其增殖。先前小鼠实验报道表明, EOS通过分泌IL-6和APRIL,支持骨髓中的长寿命PC存活^[92]。而Wong等^[33]通过MM细胞系和EOS的体外共培养实验,认为EOS是一种可溶性因子,而非外泌体或微粒成分,通过独立于APRIL和IL-6的机制介导EOS诱导的增殖,所涉及的信号通路和分子成分仍待进一步研究。

尽管肥大细胞及其介质在实验性和人类肿瘤中的作用仍然存在争议^[93],肥大细胞和EOS之间广泛的双向作用可以影响两者的功能及肿瘤血管、淋巴管生成。活化的肥大细胞释放组胺、腺苷、类胰蛋白酶、PAF及IL-5作用于EOS, EOS分泌ECP、MBP等阳离子蛋白作用于肥大细胞,此外,两者均可分泌干细胞因子(stem cell factor, SCF)、骨桥蛋白、GM-CSF、LTC4、PGD2、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF-A)。总之,在超敏性疾病和某些实体肿瘤及血液肿瘤中,可以发现肥大细胞和EOS的分布和作用非常接近^[94]。

常规的树突状细胞(dendritic cells, DC)及浆细胞样DC与肿瘤的良好预后相关, EOS起诱导DC成熟的作用,参与DC的募集、激活和功能调节。EOS释放MBP,增加CD80等表面标记来诱导DC成熟^[95]。在过敏性肺部炎症的小鼠模型中, EOS是CCL6(CCR1配体)和巨噬细胞炎症蛋白-1 γ (macrophage inflammatory protein-1 γ , MIP-1 γ)的最主要来源^[96]。DC的肺浸润及CCR1在DC上的高表达,与EOS产生CCL6和MIP-1 γ 同时发生,提示两者显著相关^[96]。因此,活化的肺EOS可能是将CCR1+树突状细胞吸引到炎症部位的关键因素。

实体瘤发展伴随血管重塑和新生成, EOS产生 VEGF、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、骨桥蛋白、CXCL8、MMP、TGF- β 等介质, 促进血管生成^[97-98], VEGF-A、B 主要介导血管生成, VEGF-C、D 主要介导淋巴管生成。由于 EOS 优先浸润于缺氧区域, 因此缺氧信号优先传导至缺氧区域, 保证肿瘤组织血供而维持其生长^[99]。

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与肿瘤的侵袭、耐药、转移密切相关。EOS 产生的 TGF- β 和 MMP 是促进 EMT 发生的主要介质, 在嗜酸性粒细胞性食管炎中促进上皮纤维化, 通过过度产生细胞外基质和纤维沉积促进基质重塑^[100], 这种效应在肿瘤组织中也存在。

2.3 TIME对EOS的表型塑造及功能影响

一系列研究表明, EOS 具有刺激依赖性的细胞因子释放谱和表面受体/配体表达谱, 不同刺激来源的 EOS 具有不同的生物学特性和功能, EOS 与 TIME 之间存在广泛的相互作用。TIME 中多种细胞因子和趋化因子作用于 EOS, 包括胸腺基质淋巴细胞素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、eotaxin-1、eotaxin-2、eotaxin-3 (CCL11、CCL24、CCL26)、IL-3、IL-5、IL-33、GM-CSF、TSLP 等, 不同刺激造成 EOS 多效性的功能。

Xie 等^[25]验证了宫颈癌发展过程中 EOS 增加背后机制。实体瘤的发展伴随内部缺氧, 促使宫颈癌细胞释放 TSLP, 一方面, CCL7 分泌增加, 趋化并扩增 EOS, 并通过提高其表面 Ki-67 和降低 Fas 而促进 EOS 增殖存活; 另一方面降低 EOS 表面共刺激分子表达而削弱其抗原呈递功能, 具有这种表型的 EOS 促进宫颈癌细胞增殖并抑制其凋亡。

近年来一系列研究表明, IL-33 趋化的 EOS 募集发挥促肿瘤和抗肿瘤的两方面作用。乳腺癌的肺转移模型中 IL-33 趋化 EOS 等免疫细胞趋化至肺, 但具有两方面的作用。一方面, 促进 EOS 和 CD8⁺T 细胞在肺部产生 CCL5, 并促进巨噬细胞产生 TNF- α 从而增加 ST2 受体在 NK 细胞上的表达, 促进 NK 细胞的全身激活和局部募集, 促进肿瘤排斥反应^[101]; 另一方面, 成纤维细胞来源的 IL-33 促进 EOS 等免疫细胞的肺部募集, 促进 Th2 型免疫和肺部的炎症反应, 从而促进乳腺癌的肺转移^[26]。IL-33 对黑色素瘤具有两方面的作用, 一方面, 通过促进 EOS

和 NK 细胞的肺部募集增强抗肿瘤免疫, 另一方面, 降低 CD8⁺T 细胞杀瘤活性和增强 Treg 免疫调节作用, 促进黑色素瘤肺转移瘤的生长^[102]。实验表明, IL-33 和 PD-1 阻断剂的联合使用增强 ILC-2 和 EOS 的脾和肺部浸润而起抗肿瘤效应^[75]。

IL-3、IL-5、IL-33 均为 EOS 激活剂, 但所介导的 EOS 活化结果有一定差异。2019 年 Angulo 等^[102]实验表明, 相比于 IL-3、IL-5, IL-33 活化的 EOS 趋化性相对较低, 而 EOS 黏附性及 CD18、CD16b、CD66b 等表面标志物的表达与前者相当。

3 小结

综上所述, EOS 是 TIME 中重要的效应细胞和调节细胞, 一系列研究表明 EOS 在不同类型 TIME 中具有促肿瘤和抗肿瘤的双重作用。但是, 在同一类肿瘤中, EOS 在外周血中的升高或降低及组织浸润情况并非是确定的, 这与样本量和实验设计有一定关系, 如目前共培养实验选用的 EOS 来自氧供丰富、pH 中性的外周血, 而 TIME 中 EOS 多处于缺氧、酸性和代谢产物积累的环境中, 不同环境对 EOS 表型的塑造可能是导致实验结果不一致的原因。除此之外, 近年国内外研究多集中在 EOS 水平的诊断价值、预后价值, 而 EOS 促肿瘤或抗肿瘤表型的确切机制和相关信号通路尚不明确。在研究形式上多为回顾性分析或追踪评估, 而组织实验、动物模型、临床试验较少。有关 EOS 在 TIME 中的作用机制尚待进一步的探讨, 明确相关的机制有助于相关治疗策略的提出和药物的研发, 具有重要的临床意义。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 白日兰, 崔久嵬. 从肿瘤免疫微环境角度看免疫治疗疗效预测标志物[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(6):585-593. doi: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.06.03.
- Bai RL, Cui JW. Predictors of immunotherapy efficacy from the perspective of tumor immune microenvironment[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2021, 13(6):585-593. doi: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.06.03.
- [2] 胡延平. 中晚期胃癌患者中免疫微环境特征对免疫治疗的应用价值[C]//2021年中国肿瘤标志物学术大会暨第十五届肿瘤标志

- 物青年科学家论坛论文汇编. 沈阳: 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 2021. doi: 10.26914/c.cnkihy.2021.046208.
- Hu YP. Application values of characteristics of immune microenvironment for immunotherapy in patients with advanced gastric cancer[C]//2021 Chinese Tumor Markers Academic Conference and the 15th Tumor Markers Forum for Young Scientists. Shenyang: Tumor Marker Committee of Chinese Anti-cancer Association, 2021. doi: 10.26914/c.cnkihy.2021.046208.
- [3] 刘严友蕙, 徐虹铃, 赖楠, 等. 过表达IL-12的恶性黑色素瘤细胞在肿瘤免疫微环境重建过程中抑制T细胞表面PD-1的表达[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(6): 856-863. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.06.13.
- Liu YYH, Xu HL, Lai N, et al. Interleukin-12 over-expression in malignant melanoma B16 cells reduces programmed death-1 expression on T cells in mice with immune reconstitution[J]. Journal of Southern Medical University, 2020, 40(6):856-863. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.06.13.
- [4] 孟佳林. 前列腺癌肿瘤免疫微环境对患者免疫分型、预后及恩杂鲁胺治疗敏感性的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021. doi: 10.26921/d.cnki.ganyu.2021.000020.
- Meng JL. The effect of prostate cancer immune microenvironment on patient's immunophenotype, prognosis and sensitivity to enzalutamide treatment[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021. doi: 10.26921/d.cnki.ganyu.2021.000020.
- [5] 韩鸿举, 苏子阳, 周玉洁, 等. IL-33调控肿瘤免疫微环境中IFN- γ 的生物信息学分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(2):243-250. doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.02.014.
- Han HJ, Su ZY, Zhou YJ, et al. Bioinformatic analysis of the influence of IL-33 on IFN- γ expression in tumor microenvironment[J]. Journal of Capital Medical University, 2021, 42(2): 243-250. doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.02.014.
- [6] Lei X, Lei Y, Li JK, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2020, 470:126-133. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.009.
- [7] Ravin KA, Loy M. The eosinophil in infection[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(2):214-227. doi: 10.1007/s12016-015-8525-4.
- [8] 韩闪, 刘晓秋. 嗜酸性粒细胞与特发性肺纤维化关系的研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(11):1182-1184. doi: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.11.026.
- Han S, Liu XQ. Relationship between eosinophils and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2021, 35(11): 1182-1184. doi: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.11.026.
- [9] Peckruhn M, Elsner P, Tittelbach J. Eosinophilic dermatoses[J]. JDDG J Der Deutschen Dermatol Gesellschaft, 2019, 17(10):1039-1051. doi: 10.1111/ddg.13943.
- [10] Lingblom C, Andersson J, Andersson K, et al. Regulatory eosinophils suppress T cells partly through galectin-10[J]. J Immunol, 2017, 198(12): 4672-4681. doi: 10.4049/jimmunol.1601005.
- [11] Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(5):709-750. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x.
- [12] Rosenberg HF. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN/RNase 2) and the mouse eosinophil-associated RNases (mEars): expanding roles in promoting host defense[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7):15442-15455. doi: 10.3390/ijms160715442.
- [13] Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens[J]. J Leukoc Biol, 2001, 70(5):691-698.
- [14] Tiwary M, Rooney RJ, Liedmann S, et al. Eosinophil responses at the airway epithelial barrier during the early phase of influenza A virus infection in C57BL/6 mice[J]. Cells, 2021, 10(3): 509. doi: 10.3390/cells10030509.
- [15] Weaver DF, Heffernan LP, Purdy RA, et al. Eosinophil-induced neurotoxicity: axonal neuropathy, cerebral infarction, and dementia[J]. Neurology, 1988, 38(1): 144-146. doi: 10.1212/wnl.38.1.144.
- [16] Navarro S, Boix E, Cuchillo CM, et al. Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3[J]. J Neuroimmunol, 2010, 227(1/2): 60-70. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.06.012.
- [17] 李竹英, 王婷, 李寒梅. 外泌体在支气管哮喘发病机制中的作用[J]. 中华全科医学, 2020, 18(2):291-294. doi: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001228.
- Li ZY, Wang T, Li HM. The role of exosomes in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Chinese Journal of General Practice, 2020, 18(2):291-294. doi: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001228.
- [18] 王蒲雄志, 于新哲, 史向军, 等. 胰腺导管腺癌的免疫治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(3):330-336. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011.
- Wang PXZ, Yu XZ, Shi XJ, et al. Research progress in immunotherapy for pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Chinese Journal General Surgery, 2021, 30(3): 330-336. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.03.011.
- [19] Menéndez V, Solórzano JL, Fernández S, et al. The Hodgkin lymphoma immune microenvironment: turning bad news into good[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(5): 1360. doi: 10.3390/cancers14051360.
- [20] Bischoff P, Trinks A, Wiederspahn J, et al. The single-cell transcriptional landscape of lung carcinoid tumors[J]. Int J Cancer, 2021, 128(12): 2800-2810. doi: 10.1002/ijc.33000.

- 2022:2022Mar9. doi: [10.1002/ije.33995](https://doi.org/10.1002/ije.33995).
- [21] Palacios-Arreola MI, Moreno-Mendoza NA, Nava-Castro KE, et al. The endocrine disruptor compound bisphenol-A (BPA) regulates the intra-tumoral immune microenvironment and increases lung metastasis in an experimental model of breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2523. doi: [10.3390/ijms23052523](https://doi.org/10.3390/ijms23052523).
- [22] Fumet JD, Lardenois E, Ray-Coquard I, et al. Genomic instability is defined by specific tumor microenvironment in ovarian cancer: a subgroup analysis of AGO OVAR 12 trial[J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1189. doi: [10.3390/cancers14051189](https://doi.org/10.3390/cancers14051189).
- [23] Lei YM, Wang K, Liu YQ, et al. Various subtypes of EGFR mutations in patients with NSCLC define genetic, immunologic diversity and possess different prognostic biomarkers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:811601. doi: [10.3389/fimmu.2022.811601](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.811601).
- [24] Sung JY, Cheong JH. New immunometabolic strategy based on cell type-specific metabolic reprogramming in the tumor immune microenvironment[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 768. doi: [10.3390/cells11050768](https://doi.org/10.3390/cells11050768).
- [25] Xie F, Liu LB, Shang WQ, et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell[J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(2): 106–117. doi: [10.1016/j.canlet.2015.04.029](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.04.029).
- [26] Shani O, Vorobyov T, Monteran L, et al. Fibroblast-derived IL33 facilitates breast cancer metastasis by modifying the immune microenvironment and driving type 2 immunity[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(23):5317–5329. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-20-2116](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2116).
- [27] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(2):15. doi: [10.1038/s41408-018-0054-y](https://doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y).
- [28] 叶向军, 卢兴国. 2017版WHO修订的淋巴造血系统肿瘤分类及其诊断标准解读[J]. *诊断学理论与实践*, 2018, 17(5):512–520. doi: [10.16150/j.1671-2870.2018.05.007](https://doi.org/10.16150/j.1671-2870.2018.05.007).
- Ye XJ, Lu XG. Interpretation of classification and diagnostic criteria of lymphatic hematopoietic system tumors revised by WHO (2017 edition) [J]. *Journal of Diagnostics Concepts & Practice*, 2018, 17(5):512–520. doi: [10.16150/j.1671-2870.2018.05.007](https://doi.org/10.16150/j.1671-2870.2018.05.007).
- [29] Valent P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders[J]. *Blood Rev*, 2009, 23(4):157–165. doi: [10.1016/j.blre.2009.01.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.01.001).
- [30] Verstovsek S, Tefferi A, Kantarjian H, et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(1):368–373. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-08-1302](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1302).
- [31] Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(3):225–229. doi: [10.1002/ajh.23916](https://doi.org/10.1002/ajh.23916).
- [32] Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia in mast cell disease[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014, 34(2): 357–364. doi: [10.1016/j.jac.2014.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jac.2014.01.013).
- [33] Wong TW, Kita H, Hanson CA, et al. Induction of malignant plasma cell proliferation by eosinophils[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70554. doi: [10.1371/journal.pone.0070554](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070554).
- [34] Desenne JJ, Acquatella G, Stem R, et al. Blood eosinophilia in Hodgkin's disease: a follow-up of 25 cases in Venezuela[J]. *Cancer*, 1992, 69(5):1248–1253. doi: [10.1002/cncr.2820690529](https://doi.org/10.1002/cncr.2820690529).
- [35] Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(10):843–847. doi: [10.1002/ajh.23515](https://doi.org/10.1002/ajh.23515).
- [36] Enblad G, Molin D, Glimelius I, et al. The potential role of innate immunity in the pathogenesis of Hodgkin's lymphoma[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21(5): 805–823. doi: [10.1016/j.hoc.2007.07.007](https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.07.007).
- [37] 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]. *Blood*, 2000, 95(4):1207–1213.
- [38] Hude I, Sasse S, Bröckelmann PJ, et al. Leucocyte and eosinophil counts predict progression-free survival in relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma patients treated with PD1 inhibition[J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(6):837–840. doi: [10.1111/bjh.14705](https://doi.org/10.1111/bjh.14705).
- [39] Jia QZ, Qin DY, He F, et al. Peripheral eosinophil counts predict efficacy of anti-CD19 CAR-T cell therapy against B-lineage non-Hodgkin lymphoma[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10):4699–4709. doi: [10.7150/thno.54546](https://doi.org/10.7150/thno.54546).
- [40] 黄玉洁, 黄鑫, 郭宝平, 等. 基于肿瘤免疫微环境的弥漫大B细胞淋巴瘤预后分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(2):108–116. doi: [10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.003).
- Huang YJ, Huang X, Guo BP, et al. Prognostic analysis of diffuse large B-cell lymphoma based on tumor immune microenvironment[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2021, 34(2):108–116. doi: [10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-0904.2021.02.003).
- [41] Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas[J]. *Histopathology*, 2002, 41(2):152–157. doi: [10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01437.x).
- [42] Oliveira DT, Tjioe KC, Assao A, et al. Tissue eosinophilia and its association with tumoral invasion of oral cancer[J]. *Int J Surg Pathol*. 2009, 17(3):244–249. doi: [10.1177/1066896909333778](https://doi.org/10.1177/1066896909333778).

- [43] Oliveira DT, Biassi TP, Faustino SES, et al. Eosinophils may predict occult lymph node metastasis in early oral cancer[J]. *Clin Oral Investig*, 2012, 16(6): 1523–1528. doi: [10.1007/s00784-011-0651-7](https://doi.org/10.1007/s00784-011-0651-7).
- [44] Rakesh N, Devi Y, Majumdar K, et al. Tumour associated tissue eosinophilia as a predictor of locoregional recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Exp Dent*, 2015, 7(1):e1–6. doi: [10.4317/jced.51610](https://doi.org/10.4317/jced.51610).
- [45] Martinelli-Kläy CP, Lombardi T, Mendis B, et al. Tissue eosinophilia in oral intraepithelial neoplasia as a probable indicator of invasion[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(1/2): 103–108. doi: [10.1111/odi.12789](https://doi.org/10.1111/odi.12789).
- [46] Peurala E, Tuominen M, Löyttyniemi E, et al. Eosinophilia is a favorable prognostic marker for oral cavity and lip squamous cell carcinoma[J]. *APMIS*, 2018, 126(3): 201–207. doi: [10.1111/apm.12809](https://doi.org/10.1111/apm.12809).
- [47] de Paz D, Chang KP, Kao HK, et al. Clinical implications of tumor-associated tissue eosinophilia in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(5): 1123–1129. doi: [10.1002/lary.27413](https://doi.org/10.1002/lary.27413).
- [48] Siddiqui S, Jaiswal R, Hashmi GS. Quantitative analysis of tumor-associated tissue eosinophils and tumor-associated blood eosinophils in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2020, 24(1):131–137. doi: [10.4103/jomfp.JOMFP_70_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_70_18).
- [49] Sharma HD, Mahadesh J, Monalisa W, et al. Quantitative assessment of tumor-associated tissue eosinophilia and nuclear organizing region activity to validate the significance of the pattern of invasion in oral squamous cell carcinoma: A retrospective study[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2021, 25(2): 258–265. doi: [10.4103/0973-029X.325124](https://doi.org/10.4103/0973-029X.325124).
- [50] Nishikawa D, Suzuki H, Beppu S, et al. Eosinophil prognostic scores for patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1):339–346. doi: [10.1111/cas.14706](https://doi.org/10.1111/cas.14706).
- [51] 简丹妮,程熠,袁响林,等. 头颈部鳞状细胞癌中免疫细胞浸润模式与预后相关性分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(22):3881–3885. doi: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.22.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.22.011).
- Jian DN, Cheng Y, Yuan XL, et al. Correlation analysis of immune cells infiltration pattern and prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2020, 28(22): 3881–3885. doi: [10.3969/j.issn.1672-4992.2020.22.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2020.22.011).
- [52] 李腾艳, 聂敏海, 陈潇, 等. 白细胞表达趋势在监测癌前病损和 OSCC 早期诊断中的价值研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2020, 36(5):753–757. doi: [10.3969/j.issn.1001-3733.2020.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-3733.2020.05.012).
- Li TY, Nie MH, Chen X, et al. The value of leukocyte expression trend in monitoring precancerous lesion and early diagnosis of OSCC[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2020, 36(5):753–757. doi: [10.3969/j.issn.1001-3733.2020.05.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-3733.2020.05.012).
- [53] Lagisetty KH, McEwen DP, Nancarrow DJ, et al. Immune determinants of Barrett's progression to esophageal adenocarcinoma[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(1): e143888. doi: [10.1172/jci.insight.143888](https://doi.org/10.1172/jci.insight.143888).
- [54] de Salvo C, Pastorelli L, Petersen CP, et al. Interleukin 33 triggers early eosinophil-dependent events leading to Metaplasia in a chronic model of gastritis-prone mice[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):302–316. doi: [10.1053/j.gastro.2020.09.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.040).
- [55] Caruso RA, 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.
- [56] Caruso RA, Ieni A, Fedele F, et al. Degranulation patterns of eosinophils in advanced gastric carcinoma: an electron microscopic study[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2005, 29(1): 29–36. doi: [10.1080/019131290882303](https://doi.org/10.1080/019131290882303).
- [57] Caruso RA, 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](https://doi.org/10.3109/01913123.2014.991886).
- [58] Harbaum L, Pollheimer MJ, 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](https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.104).
- [59] Prizment AE, Vierkant RA, Smyrk TC, et al. Tumor eosinophil infiltration and improved survival of colorectal cancer patients: Iowa Women's Health Study[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(5):516–527. doi: [10.1038/modpathol.2016.42](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.42).
- [60] Legrand F, Driss V, Delbeke M, et al. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7443–7451. doi: [10.4049/jimmunol.1000446](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000446).
- [61] 黄文金, 郭宝玲, 邱子丹. 早期原发性结肠癌患者各类白细胞数值变化临床观察[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(29): 77–79. doi: [10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.028](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.028).
- Huang WJ, Guo BL, Qiu ZD. Clinical observation on the changes of various white blood cell values in patients with early primary colon cancer[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2020, 18(29):77–79. doi: [10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.028](https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2020.29.028).
- [62] Kwon HJ, Lee SY, Lee HH, et al. Korean red ginseng enhances immunotherapeutic effects of NK cells via eosinophils in metastatic liver cancer model[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 134. doi: [10.3390/nu14010134](https://doi.org/10.3390/nu14010134).
- [63] Orsi G, Tovoli F, Dadduzio V, et al. Prognostic role of blood eosinophil count in patients with sorafenib-treated hepatocellular carcinoma[J]. *Target Oncol*, 2020, 15(6): 773–785. doi: [10.1007/s12250-020-00446-6](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00446-6).

- s11523-020-00757-3.
- [64] Kataoka S, Konishi Y, Nishio Y, et al. Antitumor activity of eosinophils activated by IL-5 and eotaxin against hepatocellular carcinoma[J]. *DNA Cell Biol*, 2004, 23(9):549-560. doi: [10.1089/dna.2004.23.549](https://doi.org/10.1089/dna.2004.23.549).
- [65] Ohkuma R, Kubota Y, Horiike A, et al. The prognostic impact of eosinophils and the eosinophil-to-lymphocyte ratio on survival outcomes in stage II resectable pancreatic cancer[J]. *Pancreas*, 2021, 50(2):167-175. doi: [10.1097/MPA.0000000000001731](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001731).
- [66] Sun H, Sui BW, Li Y, et al. Analysis of the significance of immune cell infiltration and prognosis of non-small-cell lung cancer by bioinformatics[J]. *J Health Eng*, 2021, 2021: 3284186. doi: [10.1155/2021/3284186](https://doi.org/10.1155/2021/3284186).
- [67] Osawa H, Shiozawa T, Okauchi S, et al. Association between time to treatment failure and peripheral eosinophils in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(10): 16049. doi: [10.20452/pamw.16049](https://doi.org/10.20452/pamw.16049).
- [68] 魏威, 梁凯轶, 余艳芳, 等. 嗜酸性粒细胞在肺结节良恶性判断中的价值[J]. *医学信息*, 2022, 35(3): 99-102. doi: [10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.023).
- Wei W, Liang KY, Yu YF, et al. Value of blood eosinophils in the diagnosis of benign and malignant pulmonary nodules[J]. *Journal of Medical Information*, 2022, 35(3): 99-102. doi: [10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.023](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.023).
- [69] 白莹, 马娟, 吕欣, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌临床特征分析[J]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2021, 14(3): 265-271. doi: [10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.001).
- Bai Y, Ma J, Lu X, et al. Analysis of clinical features and risk factors of COPD patients with lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Diseases: Electronic Edition*, 2021, 14(3): 265-271. doi: [10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.001](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-6902.2021.03.001).
- [70] Chouliaras K, Tokumar Y, Asaoka M, et al. Prevalence and clinical relevance of tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) in breast cancer[J]. *Surgery*, 2021, 169(5):1234-1239. doi: [10.1016/j.surg.2020.07.052](https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.07.052).
- [71] Zheng XC, Zhang ND, Qian L, et al. CTLA4 blockade promotes vessel normalization in breast tumors via the accumulation of eosinophils[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6):1730-1740. doi: [10.1002/ijc.32829](https://doi.org/10.1002/ijc.32829).
- [72] Onesti CE, Josse C, Boulet D, et al. Blood eosinophilic relative count is prognostic for breast cancer and associated with the presence of tumor at diagnosis and at time of relapse[J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1761176. doi: [10.1080/2162402X.20.1761176](https://doi.org/10.1080/2162402X.20.1761176).
- [73] 张明, 陈晓玉. 系统免疫炎症指数嗜酸性粒细胞-淋巴细胞比率与乳腺癌病理特征的相关性分析[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(2): 194-197. doi: [10.3969/j.issn.0253-9926.2022.02.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2022.02.020).
- Zhang M, Chen XY. Correlation analysis of systemic immune inflammatory index eosinophil-lymphocyte ratio and pathological features of breast cancer[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2022, 51(2): 194-197. doi: [10.3969/j.issn.0253-9926.2022.02.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.0253-9926.2022.02.020).
- [74] Lucarini V, Ziccheddu G, Macchia I, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6): e1317420. doi: [10.1080/2162402X.2017.1317420](https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1317420).
- [75] Jacquelot N, Belz GT. Type 2 innate lymphoid cells: a novel actor in anti-melanoma immunity[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1943168. doi: [10.1080/2162402X.2021.1943168](https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1943168).
- [76] Wagner M, Ealey KN, Tetsu H, et al. Tumor-derived lactic acid contributes to the paucity of intratumoral ILC2s[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(8):2743-2757. doi: [10.1016/j.celrep.2020.01.103](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.103).
- [77] Simson L, Ellyard JI, Dent LA, 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](https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4222).
- [78] Khalsa JK, Cheng NN, Keegan J, et al. Immune phenotyping of diverse syngeneic murine brain tumors identifies immunologically distinct types[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3912. doi: [10.1038/s41467-020-17704-5](https://doi.org/10.1038/s41467-020-17704-5).
- [79] Xie ZY, Li X, He YZ, et al. Immune cell confrontation in the papillary thyroid carcinoma microenvironment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:570604. doi: [10.3389/fendo.2020.570604](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.570604).
- [80] Grisaru-Tal S, Dulberg S, Beck L, et al. Metastasis-entrained eosinophils enhance lymphocyte-mediated antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(21): 5555-5571. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-21-0839](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-0839).
- [81] Munitz A, Bachelet I, Fraenkel S, et al. 2B4 (CD244) is expressed and functional on human eosinophils[J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 110-118. doi: [10.4049/jimmunol.174.1.110](https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.1.110).
- [82] Gatault S, Delbeke M, Driss V, et al. IL-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity against a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1[J]. *J Immunol*, 2015, 195(5):2483-2492. doi: [10.4049/jimmunol.1402914](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402914).
- [83] Mattei F, Andreone S, Marone G, et al. Eosinophils in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1273: 1-28. doi: [10.1007/978-3-030-49270-0_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49270-0_1).
- [84] Vadas MA, Nicola NA, Metcalf D. Activation of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of human neutrophils and eosinophils by separate colony-stimulating factors[J]. *J Immunol*, 1983, 130(2):795-799.
- [85] Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from

- physiology to disease: a comprehensive review[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:9095275. doi: 10.1155/2018/9095275.
- [86] Arnold IC, 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]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190706. doi: 10.1084/jem.20190706.
- [87] Cheng JN, Luo W, Sun CD, et al. Radiation-induced eosinophils improve cytotoxic T lymphocyte recruitment and response to immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(5): eabc7609. doi: 10.1126/sciadv.abc7609.
- [88] Lamkhioued B, Gounni AS, Aldebert D, et al. Synthesis of type 1 (IFN gamma) and type 2 (IL-4, IL-5, and IL-10) cytokines by human eosinophils[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 796:203-208. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb32582.x.
- [89] Lai WF, Xie HF, Liu YT, et al. Human pluripotent stem cell-derived eosinophils reveal potent cytotoxicity against solid tumors[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(7): 1697-1704. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.06.005.
- [90] Wang HB, Weller PF. Pivotal advance: eosinophils mediate early alum adjuvant-elicited B cell priming and IgM production[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4):817-821. doi: 10.1189/jlb.0607392.
- [91] Wong TW, Doyle AD, Lee JJ, et al. Eosinophils regulate peripheral B cell numbers in both mice and humans[J]. *J Immunol*, 2014, 192(8):3548-3558. doi: 10.4049/jimmunol.1302241.
- [92] Chu VT, Fröhlich A, Steinhäuser G, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(2):151-159. doi: 10.1038/ni.1981.
- [93] Galdiero MR, Varricchi G, Marone G. The immune network in thyroid cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(6): e1168556. doi: 10.1080/2162402X.2016.1168556.
- [94] Galdiero MR, Varricchi G, Seaf M, et al. Bidirectional mast cell-eosinophil interactions in inflammatory disorders and cancer[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 103. doi: 10.3389/fmed.2017.00103.
- [95] Lotfi R, Lotze MT. Eosinophils induce DC maturation, regulating immunity[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3):456-460. doi: 10.1189/jlb.0607366.
- [96] Rose CE Jr, Lannigan JA, Kim P, et al. Murine lung eosinophil activation and chemokine production in allergic airway inflammation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2010, 7(5): 361-374. doi: 10.1038/cmi.2010.31.
- [97] Varricchi G, Loffredo S, Galdiero MR, et al. Innate effector cells in angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 53:152-160. doi: 10.1016/j.coi.2018.05.002.
- [98] Stockmann C, Schadendorf D, Klose R, et al. The impact of the immune system on tumor: angiogenesis and vascular remodeling[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 69. doi: 10.3389/fonc.2014.00069.
- [99] Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1387-1396. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.005.
- [100] Qi L, Zhang QY, Miao YH, et al. Interleukin-33 activates and recruits natural killer cells to inhibit pulmonary metastatic cancer development[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5): 1421-1434. doi: 10.1002/ijc.32779.
- [101] Robinson I, Santa Lucia G, Li A, et al. Eosinophils and melanoma: implications for immunotherapy[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2022, 35(2):192-202. doi: 10.1111/pcmr.13025.
- [102] Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS, et al. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0217807. doi: 10.1371/journal.pone.0217807.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:王思羽,王宽松.嗜酸性粒细胞在肿瘤免疫微环境中的作用研究进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(5):675-687. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.013

Cite this article as: Wang SY, Wang KS. Research progress in the role of eosinophils in tumor immune microenvironment[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(5): 675-687. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.013