

· 论 著 ·

非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的变化及临床意义^{*}

殷红梅¹, 王 磊¹, 胡晓波^{1△}, 肖 臻²

(上海中医药大学附属龙华医院: 1. 检验科; 2. 儿科, 上海 200032)

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的变化及临床意义。方法 选择 2014 年 4 月至 2015 年 9 月该院收治的 68 例 NSCLC 患者为研究对象(NSCLC 组), 以同期该院 30 例健康体检者为对照组, 比较两组外周血辅助性 T 细胞 1(Th1 细胞)、Th2 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg 细胞)水平。同时对不同临床分期、不同病理分型、有无淋巴结转移情况和不同分化程度的 NSCLC 患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化进行分析。结果 (1) NSCLC 组患者外周血中 Th2 细胞比例和 Treg 细胞比例显著高于对照组($P<0.05$); 而 Th1 细胞比例、Th1/Th2、Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于对照组($P<0.05$)。 (2) IV 期患者外周血中 Th2 细胞比例和 Treg 细胞比例显著高于 III 期($P<0.05$); 而 Th1 细胞比例、Th1/Th2、Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于 III 期($P<0.05$)。 (3) 鳞癌、无淋巴结转移或高分化的患者外周血中 Treg 细胞比例明显较低, Th17 细胞比例和 Th17/Treg 则明显较高($P<0.05$); 而 Th1、Th2 细胞比例和 Th1/Th2 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 外周血 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和 Treg 细胞与 NSCLC 的发生和发展过程密切相关, 尤其外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞的检测对判断病情、了解机体的免疫功能具有重要的临床意义。

关键词: 非小细胞肺癌; T 淋巴细胞亚群; CD4

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 06. 006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)06-0759-04

Change of CD4⁺ T lymphocyte subsets in patients with non-small cell lung cancer and its clinical significance^{*}

YIN Hongmei¹, WANG Lei¹, HU Xiaobo^{1△}, XIAO Zhen²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the change of peripheral blood CD4⁺ T lymphocyte subsets in the patients with non-small cell lung cancer(NSCLC) and its clinical significance. **Methods** Sixty-eight cases of NSCLC in our hospital from April 2014 to September 2015 were selected as the research subjects and contemporaneous 30 persons undergoing physical examination were taken as the control group. The levels of Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells and Treg lymphocyte cells were examined between the two groups. Meanwhile the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets in different clinical stages, different pathological types, whether having lymph node metastasis and different differentiation degrees were analyzed. **Results** (1) The proportions of peripheral blood Th2 cells and Treg cells in the NSCLC group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), while the Th1 cells proportion, Th1/Th2, Th17 cells proportion and Th1/Treg were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). (2) The proportions of Th2 cells and Treg cells in the stage IV patients were significantly higher than those in the stage III patients($P<0.05$), while the Th1 cells proportion, Th1/Th2, Th17 cells proportion and Th17/Treg were significantly lower than those in the stage III patients($P<0.05$). (3) The Treg cells proportion in the patients with squamous cell carcinoma, no lymph node metastasis or high-differentiation was significantly lower($P<0.05$), while the Th17 cells proportion and Th17/Treg were significantly higher($P<0.05$); but the proportions of Th1 cells and Th2, and Th1/Th2 had no statistical difference($P>0.05$). **Conclusion** Peripheral blood Th1 cells, Th2 cells, Th17 cells and Treg cells are closely related with the development and progression of NSCLC, especially peripheral blood Th17 and Treg cells detection has an important clinical significance for judging the disease condition and understanding the body immune function.

Key words: non-small cell lung cancer; T lymphocyte subsets; CD4

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第 1 位, 非小细胞肺癌(NSCLC)包括鳞癌、腺癌、大细胞癌, 占肺癌类型的 80%, 由于缺乏有效的早期诊断手段, 约 75% 的患者发现时已处于中晚期, 因而患者 5 年生存率较低^[1-2]。在肿瘤发生和发展的过程中, T 淋巴细胞介导的特异性细胞免疫具有重要地位^[3]。据报道, CD4⁺ T 淋巴细胞亚群

在机体抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调控作用^[4-5]。鉴于此, 本研究对 NSCLC 患者外周血中 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群[辅助性 T 细胞(Th 细胞)1、Th2 细胞、Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg 细胞)]的比例进行测定, 探讨其对 NSCLC 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 4 月至 2015 年 9 月本院收治的

^{*} 基金项目: 上海市卫生局科研课题(20134266); 上海市中医药事业发展三年行动计划(ZY3-CCCX-2-1002)。
作者简介: 殷红梅, 女, 副主任技师, 主要从事肿瘤免疫的实验室诊断研究。 △ 通信作者, E-mail: huxiaobo@vip. sina. com。

68 例 NSCLC 患者纳入 NSCLC 组,其中男 45 例,女 23 例;平均年龄(60.2±18.8)岁;所有患者均经病理学诊断,其中腺癌 38 例,鳞癌 23 例,其他分化癌 7 例;有淋巴结转移 36 例,无淋巴结转移 32 例;Ⅲ期 41 例,Ⅳ期 27 例;高分化 25 例,中、低分化 43 例。纳入标准:按照 2010 年 NCCN 肺癌国际分期标准,经影像学(X 线片、CT 等)、纤维支气管镜(TBB)、淋巴结活检、胸腔积液涂片、手术病理标本确诊为Ⅲ~Ⅳ期的 NSCLC 患者。排除标准:(1)不符合纳入临床观察病例标准者;(2)其他系统和器官的恶性肿瘤患者、急慢性感染性疾病患者;(3)精神病患者;(4)资料不全者。同时选择同期在本院进行健康体检的 30 例患者为对照组,其中男 18 例,女 12 例,平均年龄(58.4±15.6)岁,对照组所有患者均无糖尿病及其他慢性疾病,且均无吸烟史。研究方案经本院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意。两组研究对象的性别和年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 CD3、CD4、CD25、CD127 荧光标记单克隆抗体用于检测 Treg 细胞,CD4、白细胞介素(IL)-4、干扰素(IFN)- γ 、IL-17A 荧光标记单克隆抗体和白细胞活化混合物、BD 固定破膜剂用于检测 Th1、Th2、Th17 细胞,以上试剂均购自美国 BD 公司,检测仪器为 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 抽取所有研究对象晨起空腹静脉外周血 6 mL,分别置入肝素钠抗凝管和乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管内。

1.3.2 Treg 细胞流式检测 取 CD3、CD4、CD25、CD127 荧光标记单克隆抗体及同型对照各 20 μ L,加入 100 μ L EDTA-K₂ 抗凝的外周血,室温下避光孵育 15 min,再加入红细胞裂解液 2 mL,避光孵育 20 min;加入磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 次,离心后弃上清液,加入适量 PBS 重悬细胞,上机检测。

1.3.3 Th17 细胞流式检测 将肝素抗凝的 0.5 mL 静脉血中加入等体积 RPMI1640 培养液,混匀后加入白细胞活化混合物,再将试管放入 37 $^{\circ}$ C 细胞培养箱中进行培养 5 h,培养后的外周血分为两份,均为 100 μ L,将 2 份外周血分别置于两个流式管中,即 Th1/Th2/Th17 细胞管和同型对照管,并做好标记。用 CD4 荧光标记单克隆抗体进行细胞表面分子的染色,通过 BD 固定破膜剂破膜后再用 IL-4、INF- γ 、IL-17A 荧光标记单克隆抗体或同型 IgG1 标记胞内抗体,加入适量 PBS 重悬细胞,上机检测。IFN- γ 主要由 Th1 细胞分泌,因此 CD4⁺ IFN- γ ⁺ T 淋巴细胞代表 Th1 细胞比例;IL-4 主要由 Th2 细胞分泌,因此 CD4⁺ IL-4⁺ T 淋巴细胞代表 Th2 细胞比例;IL-17A 主要由 Th17 细胞分泌,因此 CD4⁺ IL-17⁺ T 淋巴细胞代表 Th17 细胞比例。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学处理和分析,对数据进行正态性检验及方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群比较 NSCLC 组患者外周血中 Th2 细胞比例和 Treg 细胞比例显著高于对照组($P<0.05$);而 Th1 细胞比例、Th1/Th2、Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组外周血 CD4 ⁺ T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	NSCLC 组($n=68$)	对照组($n=30$)	t	P
Th1(%)	10.50±4.27	13.70±5.09	3.126	0.002 6
Th2(%)	2.54±0.56	1.35±0.34	5.365	0.000 1
Th1/Th2	4.27±0.63	10.14±0.95	8.169	0.000 0
Th17(%)	0.45±0.11	1.25±0.27	7.066	0.000 1
Treg(%)	8.02±2.68	4.72±0.98	3.748	0.001 9
Th17/Treg	0.06±0.01	0.26±0.09	8.684	0.000 0

2.2 不同临床分期 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群比较 对不同临床分期的 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群进行比较,结果显示,Ⅳ期患者外周血中 Th2 细胞比例和 Treg 细胞比例显著高于Ⅲ期($P<0.05$);而 Th1 细胞比例、Th1/Th2、Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于Ⅲ期($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同临床分期 NSCLC 患者外周血 CD4 ⁺ T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	Ⅲ期($n=41$)	Ⅳ期($n=27$)	t	P
Th1(%)	11.70±4.48	9.00±4.07	3.465	0.046 5
Th2(%)	2.24±0.54	3.35±0.72	3.315	0.039 6
Th1/Th2	5.16±0.66	3.01±0.41	6.751	0.029 1
Th17(%)	0.53±0.12	0.32±0.05	4.629	0.019 8
Treg(%)	6.72±1.58	10.01±2.18	7.110	0.012 7
Th17/Treg	0.08±0.01	0.04±0.01	23.711	0.000 0

2.3 不同病理分型 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群比较 对不同病理分型的 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群进行比较,结果显示,鳞癌患者外周血中 Treg 细胞比例明显低于腺癌患者,而 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 明显高于腺癌患者($P<0.05$);而 Th1、Th2 细胞比例和 Th1/Th2 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同病理分型 NSCLC 患者 CD4 ⁺ T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	腺癌($n=38$)	鳞癌($n=23$)	t	P
Th1(%)	10.80±4.27	10.10±4.20	0.674	0.520 0
Th2(%)	2.55±0.76	2.38±0.64	1.236	0.709 9
Th1/Th2	4.17±0.53	4.32±0.56	0.456	0.602 1
Th17(%)	0.34±0.11	0.62±0.20	4.741	0.015 7
Treg(%)	8.72±2.86	6.56±1.27	8.669	0.033 6
Th17/Treg	0.04±0.01	0.09±0.01	3.126	0.002 9

2.4 有无淋巴结转移的 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群比较 对不同淋巴结转移的 NSCLC 患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群进行比较,结果显示,无淋巴结转移患者外周血中 Treg 细胞比例明显低于有淋巴结转移患者,而 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 明显高于有淋巴结转移患者($P<0.05$);而 Th1、Th2 细胞比例和 Th1/Th2 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 不同淋巴结转移的 NSCLC 患者 CD4⁺T 淋巴细胞亚群比较(±s)

项目	淋巴结转移		<i>t</i>	<i>P</i>
	有(<i>n</i> =36)	无(<i>n</i> =32)		
Th1(%)	10.10±3.94	11.00±4.32	0.886	0.069 8
Th2(%)	2.46±0.70	2.57±0.61	1.782	0.086 5
Th1/Th2	4.15±0.50	4.27±0.53	1.369	0.090 5
Th17(%)	0.39±0.09	0.52±0.11	5.114	0.033 0
Treg(%)	9.31±2.05	6.61±1.73	4.928	0.034 2
Th17/Treg	0.04±0.01	0.07±0.02	13.120	0.001 7

2.5 不同分化程度 NSCLC 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞亚群比较 对不同分化程度的 NSCLC 患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞亚群进行比较,结果显示,高分化患者外周血中 Treg 细胞比例明显低于中低分化患者,而 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 明显高于中低分化患者(*P*<0.05);而 Th1 细胞、Th2 细胞和 Th1/Th2 差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 5 不同分化程度 NSCLC 患者 CD4⁺T 淋巴细胞亚群比较(±s)

项目	高分化(<i>n</i> =25)	中低分化(<i>n</i> =43)	<i>t</i>	<i>P</i>
Th1(%)	11.50±4.29	9.90±3.83	0.914	0.087 9
Th2(%)	2.48±0.58	2.60±0.62	0.770	0.137 0
Th1/Th2	4.60±0.63	3.97±0.54	1.369	0.080 1
Th17(%)	0.54±0.05	0.40±0.03	3.206	0.042 5
Treg(%)	7.01±0.68	8.95±0.91	5.886	0.018 0
Th17/Treg	0.07±0.01	0.04±0.01	12.797	0.001 0

3 讨 论

肺癌是威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一,其中 NSCLC 占据所有肺癌类型的大多数。据报道,NSCLC 的发生与发展均与机体的免疫功能状态密切相关。细胞的免疫应答是机体发挥抗肿瘤作用的机制之一,主要是指 T 淋巴细胞介导的特异性细胞免疫,T 淋巴细胞亚群在机体抗肿瘤免疫反应中发挥重要的调控作用,其数量与功能的改变会引起机体免疫功能的失调,进而引发疾病^[6-7]。

CD4⁺T 淋巴细胞作为效应 T 淋巴细胞的主要成员,最初被分为 Th1 和 Th2 两类细胞亚群,其中 Th1 细胞主要分泌 IL-2、肿瘤坏死因子和 INF-γ 等介导细胞免疫反应,能够诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成等^[8]。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13,介导体液免疫反应^[8]。在正常情况下, Th1/Th2 细胞二者之间相互调节与制约,在炎症因子的调控作用下处于动态平衡。在病理因素作用下, Th1/Th2 的细胞平衡被打破后将会影响人体正常的免疫功能,导致自身免疫性疾病或肿瘤等的发生^[9]。研究指出,肝癌、肺癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中均存在 Th1 细胞比例下降, Th2 细胞比例增加, Th1/Th2 降低的现象^[10-11]。与此类似的,本研究中发现, NSCLC 组患者外周血中 Th2 细胞比例显著高于对照组;而 Th1 细胞比例、Th1/Th2 均显著低于对照组。Ⅳ期患者外周血中 Th2 细胞比例和 Treg 细胞比例显著高于Ⅲ期;而 Th1 细

胞比例、Th1/Th2、Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于Ⅲ期。

最近,研究发现不同于 Th1/Th2 亚群的 CD4⁺效应 T 淋巴细胞亚群,该亚群细胞能够产生 IL-17,因此被命名为 Th17 细胞。临床研究表明, Th17 细胞因子能够募集中性粒细胞并诱导细胞释放促炎因子,从而调控机体自身免疫性疾病及肿瘤等疾病的进程^[12]。此外,研究发现存在另外一类 CD4⁺T 淋巴细胞亚群,能够分泌 IL-4、IL-10 和转化生长因子-β 等细胞因子,抑制效应 T 淋巴细胞活化,被称为 Treg 细胞^[13]。在肝癌、结肠癌或卵巢癌等多种恶性肿瘤中均发现 Treg 细胞异常增加^[14-15];而且 Duraiswamy 等^[16]在裸鼠实验中证实 IL-17 能促进癌细胞的增殖、侵袭和转移,表明 Treg 细胞可能具有促癌因子作用。此外,Gu-Trantien 等^[10]的研究表明,乳腺癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺T 淋巴细胞的比例出现异常升高,而且 Treg 细胞比例与乳腺癌的侵袭、转移及预后均存在显著相关性。本研究发现, NSCLC 组外周血 Treg 细胞比例显著高于对照组;而 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 均显著低于对照组。在对不同临床分期、病理分型、淋巴结转移和分化程度的 NSCLC 患者的具体分析中发现, CD4⁺T 淋巴细胞亚群具有不同的表达特点。其中鳞癌、淋巴结无转移和高分化的患者外周血的 Th17 细胞比例和 Th17/Treg 增高,而 Treg 细胞比例降低。表明 Th17 与 Treg 的动态平衡与肺癌的临床分期、病理分型、淋巴结转移和分化程度密切相关。由此可见, CD4⁺T 淋巴细胞作为具有重要免疫调节功能的效应性 T 淋巴细胞,其各个亚群均发挥着不同的作用,特别是 Th1/Th2 和 Th17/Treg 所形成的动态平衡,对免疫功能维持具有重要作用。

综上所述, NSCLC 患者外周血 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞和 Treg 细胞与 NSCLC 的发生和发展过程密切相关,尤其外周血 Th17 细胞和 Treg 细胞的检测对判断病情、了解机体的免疫功能具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 滚潭明. 非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 右江民族医学院学报, 2007, 29(2): 267-270.

[2] 阿迪力·萨来, 帕提古力·阿尔西丁, 刘翼, 等. 新辅助化疗对局部晚期非小细胞肺癌术后生存率的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(9): 1058-1061.

[3] 刘涛, 沈杰, 何凤. 肿瘤细胞免疫治疗疗效影响因素研究进展[J]. 西部医学, 2013, 25(9): 1433-1436.

[4] 江虹, 李菊湘. T 淋巴细胞亚群在恶性肿瘤患者外周血中的变化[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(13): 1361-1362.

[5] 石艳芳, 陈梅英, 苏文芳. 肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞数目的变化及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(22): 2888-2889.

[6] Fucikova J, Kralikova P, Fialova A, et al. Human tumor cells killed by anthracyclines induce a tumor-specific immune response[J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 4821-4833.

[7] Pohla H, Buchner A, Stadlbauer B, et al. High immune response rates and decreased frequencies of regulatory T cells in metastatic renal cell carcinoma patients after tumor cell vaccination[J]. Mol Med, 2012, 18(12): 1499-1508.

(下转第 764 页)

- [3] Adam F, Bor C, Uyar M, et al. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis [J]. Turk J Gastroenterol, 2013, 24(5): 430-435.
- [4] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. Shock, 2015, 43(1): 68-73.
- [5] 林丹梅. 脓毒症患儿血清 TNF- α 、IL-8、IFN- γ 的动态变化 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 4(12): 2157-2158.
- [6] 邢柏, 王小智, 谭世峰, 等. 感染性休克患者早期不同体液复苏对血流动力学及脑钠肽的影响[J]. 中国急救医学, 2014, 34(2): 121.
- [7] 信淑珍, 王爱芹, 李燕燕, 等. 脓毒血症患者炎症因子水平与疾病严重程度的关系分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3616-3618.
- [8] 刘丽娟, 于英瑶, 王琪, 等. 慢性荨麻疹患者血清 IL-4、IL-17、IL-23 与 IFN 的表达水平及临床意义[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(9): 820-821.
- [9] Ramalingam K, Srivastava A, Vuthaluru S, et al. Duct ectasia and periductal mastitis in Indian women[J]. Indian J Surg, 2015, 77(Suppl 3): S957-S962.
- [10] Vongbhavit K, Itdhi S, Panburana J, et al. Early onset neonatal sepsis due to salmonella enterica serovar 4, 5, 12: A case report with literature review[J]. J Med Assoc Thai, 2015, 98(Suppl 10): S143-S146.
- [11] Genovese EA, Jeyabalan G, Marone LK, et al. Endovascular management of symptomatic gastrointestinal complications associated with retrievable inferior vena cava filters[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2015, 3(3): 276-282.
- [12] Kang Q, Chen Y, Zhang X, et al. Heat shock protein A12B protects against sepsis-induced impairment in vascular endothelial permeability[J]. J Surg Res, 2016, 202(1): 87-94.
- [13] Ashok Kumar P, Anand U. Multiple biomarkers to assess the pathophysiological state in critically ill patients with sepsis[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(3): 310-314.
- [14] Bhattarai M, Bansal P, Diehl D, et al. Pancreatic abscess: an unusual presentation of pancreatic tail cancer[J]. J Nepal Health Res Counc, 2016, 13(31): 245-247.
- [15] Rolnick J, Downing NL, Shepard J, et al. Validation of test performance and clinical time Zero for an electronic health record embedded severe sepsis alert[J]. Appl Clin Inform, 2016, 7(2): 560-572.
- [16] Smyth MA, Brace-McDonnell SJ, Perkins GD. Impact of prehospital care on outcomes in sepsis: a systematic review[J]. West J Emerg Med, 2016, 17(4): 427-437.
- [17] Lee YI, Smith RL, Gartshteyn Y, et al. Predictors of acute hemodynamic decompensation in early sepsis: an observational study[J]. J Clin Med Res, 2016, 8(8): 575-581.

(收稿日期: 2016-08-25 修回日期: 2016-12-28)

(上接第 761 页)

- [8] Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(1): 67-72.
- [9] Yoshida N, Kinugasa T, Miyoshi H, et al. A high ROR γ T/CD3 ratio is a strong prognostic factor for postoperative survival in advanced colorectal cancer: analysis of helper T cell lymphocytes (Th1, Th2, Th17 and regulatory T cells) [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(3): 919-927.
- [10] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival [J]. J Clin Invest, 2013, 123(7): 2873-2892.
- [11] Klug F, Prakash H, Huber PE, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS⁺/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2013, 24(5): 589-602.
- [12] Alizadeh D, Katsanis E, Larmonier N. The multifaceted role of Th17 lymphocytes and their associated cytokines in cancer[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 24(1): e957878.
- [13] Kurose K, Ohue Y, Wada H, et al. Phase Ia study of FoxP3⁺ CD4 Treg depletion by infusion of a humanized Anti-CCR4 antibody, KW-0761, in cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19): 4327-4336.
- [14] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. Curr Opin Immunol, 2014, 27(1): 1-7.
- [15] Péguillet I, Milder M, Louis D, et al. High numbers of differentiated effector CD4 T cells are found in patients with cancer and correlate with clinical response after neoadjuvant therapy of breast cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(8): 2204-2216.
- [16] Duraiswamy J, Kaluza KM, Freeman GJ, et al. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors [J]. Cancer Res, 2013, 73(12): 3591-3603.

(收稿日期: 2016-10-03 修回日期: 2016-12-06)