

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.05.011

鼻咽癌组织与外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞检测及临床意义

隋军^{1,2},任艳鑫¹,宋鑫¹,李晓江²,马静²,高伟²

Detection and Clinical Significance of CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T Cells in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

SUI Jun^{1,2},REN Yan-xin¹,SONG Xin¹,LI Xiao-jiang²,MA Jing²,GAO Wei²

1. Tumor Bio-immunotherapy Center, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650118, China, 2. Department of Head and Neck Surgery

Corresponding Author: LI Xiao-jiang, E-mail: xiaojiangle@yahoo.com.cn

Abstract: Objective To detect the frequency of CD4⁺ T, CD8⁺ T, CD4⁺ CD25⁻ T, CD4⁺ CD25⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma (NPC), and to explore the objective clinical index to evaluate the immunity of NPC. **Methods** Flow Cytometry was to calculate the frequency of CD4⁺ T, CD8⁺ T, CD4⁺ CD25⁻ T, CD4⁺ CD25⁺ T cells in tumor tissue and peripheral blood from forty NPC and ten control. **Results** The proportion of CD4⁺ T cells and ratio of CD4⁺ / CD8⁺ in NPC are significantly lower than those in control group ($P < 0.05$), but there was no difference in CD8⁺ T cells between two groups ($P > 0.05$), there was also no significant difference in CD4⁺ / CD8⁺ between tumor tissue and peripheral blood in NPC ($P > 0.05$). The ratios of CD4⁺ CD25⁺ T cells in tissue and peripheral blood of NPC was higher than control group, and the ratio in tumor tissue was dramatically higher than in peripheral blood in NPC ($P < 0.05$). There was negative correlation between CD4⁺ CD25⁺ T cells and CD8⁺, CD4⁺ CD25⁻ T cells in tumor tissue of NPC respectively ($r = -0.70, -0.675, P < 0.05$), but this was not seen in peripheral blood ($P > 0.05$). According to the tumor sizes, patients with NPC were divided into four groups. The ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in T4 tissue was higher than that in T1, T2, T3 respectively ($P < 0.05$), but there was no difference among T1, T2, T3 groups ($P > 0.05$). There was no correlation between frequency of CD4⁺ CD25⁺ T cells and lymphonode metastasis ($P > 0.05$). The ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in tumor tissue at stage III + IV was higher than the stage I + II of NPC ($P < 0.05$), but there was no difference between the two stage in peripheral blood in NPC ($P > 0.05$). **Conclusion** CD4⁺ CD25⁺ T cells was not correlated to the NPC prognosis, but detection of CD4⁺ CD25⁺ T cells in tissue and peripheral blood in NPC joint the ratio of CD4⁺ / CD8⁺ which was used in the past will all-round evaluate the immunity of NPC, It may provide evidence for clinical therapy.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma (NPC); CD4⁺ CD25⁺ T cells; Ratio of CD4⁺ / CD8⁺

摘要:目的 通过检测鼻咽癌患者肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的频数,寻找客观、全面评价鼻咽癌患者免疫状态的临床指标。**方法** 采用流式细胞术检测 40 例初诊鼻咽癌患者及 10 例正常对照鼻咽部组织和外周血 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例。**结果** 鼻咽癌患者 CD4⁺ T 细胞比例及 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值均低于对照组 ($P < 0.05$),而 CD8⁺ T 细胞两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但是 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值在鼻咽癌组织与外周血间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例都高于对照组 ($P < 0.05$),同时癌组织中该细胞比例远远高于外周血 ($P < 0.05$)。在鼻咽癌组织中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ CD25⁻ T 细胞呈负相关 (r 分别为 $-0.70, -0.675, P < 0.05$),而在外周血中没有相关关系 ($P > 0.05$)。在不同 T (原发肿瘤大小)组间, T4 组的鼻咽癌组织中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞

分别高于 T1、T2、T3 各组 ($P < 0.05$),而在 T1、T2、T3 各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);鼻咽癌中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例与患者有无淋巴结转移并无关系 ($P > 0.05$);鼻咽癌组织中 III + IV 期组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比

收稿日期:2008-07-03;修回日期:2008-10-09

作者单位:1. 650118 昆明医学院第三附属医院肿瘤生物免疫治疗中心,2. 头颈外科

通信作者:李晓江, E-mail: xiaojiangle@yahoo.com.cn

作者简介:隋军(1957-),女,硕士,教授,主要从事头颈肿瘤诊治的研究

例高于 I + II 期组 ($P < 0.05$), 而在外周血中两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞与鼻咽癌病程进展无相关性, 但是联合检测患者肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的频数并结合既往 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值会全面反应患者免疫状态, 为临床治疗提供依据。

关键词: 鼻咽癌; CD4⁺ CD25⁺ T 细胞; CD4⁺ / CD8⁺ 比值

中图分类号: R739.63 文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2009)05-0400-05

0 引言

免疫系统功能之一免疫监视在清除肿瘤细胞方面发挥着重要的作用。当机体内正常细胞发生突变转化成肿瘤细胞时, 免疫系统可对肿瘤细胞产生一系列免疫应答, 消灭肿瘤细胞。近几年来, 人们越来越多的把目光集中到肿瘤免疫的调节机制上。研究发现许多机制可解释肿瘤逃逸免疫攻击, 其中一个重要的机制是调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的产生, 其中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞是 Treg 的一个重要亚群, 在肿瘤发生、发展过程中其通过细胞间接触和产生抑制性细胞因子发挥免疫抑制作用。去除 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞或阻断其作用途径可提高机体免疫系统对肿瘤的杀伤作用。本文采用流式细胞仪分析检测 40 例鼻咽癌患者外周血及肿瘤组织中 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的变化, 并进一步探讨其与鼻咽癌免疫状况的关系及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集昆明医学院第三附属医院头颈外科 2005~2007 年鼻咽癌初诊患者鼻咽部癌组织及外周血 40 例, 所有标本经病理证实为鼻咽癌 (其中低分化鳞癌 38 例, 中高分化鳞癌 2 例)。所有患者均未接受任何治疗, 排除既往有免疫系统疾病, 未服用任何影响免疫系统的药物。患者年龄在 21~68 岁, 平均年龄 48.78 岁, 有淋巴结转移的 33 例, 无淋巴结转移的 7 例。根据 1997 年 UICC 和 AJCC 联合提出的鼻咽癌 TNM 分期: I 期 2 例, II 期 10 例, III 期 15 例, IV 期 13 例。对照组正常人 10 例 (入选对照组者均为患者自感不适, 经本人及家属同意在我院行鼻咽部取材, 病理检查排除): 男 7 例, 女 3 例, 年龄在 31~60 岁之间, 平均年龄 45.36 岁。血液标本每人取外周血 2 ml, 肝素抗凝, 鼻咽部组织取出后置于液氮中保存备用。

1.2 主要试剂

PE 标记的鼠抗人 CD8、CD25 抗体, FITC 标记的鼠抗人 CD4 抗体, PC5 标记的鼠抗人 CD45 抗体,

同型对照分别为 PE 标记的鼠抗人 IgG 免疫球蛋白, FITC 标记的鼠抗人 IgG 免疫球蛋白上述试剂均为 BeckmanCoulter 公司提供, 流式细胞仪型号为: EPICS-XL。

CD4⁺ T、CD8⁺ T 亚群采用三色法 (CD4-FITC/CD8-PE/CD45-PC5), CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞亚群采用三色法 (CD4-FITC/CD25-PE/CD45-PC5), 阴性对照均为 (IgG-FITC/IgG-PE/CD45-PC5)。

1.3 外周血及鼻咽部组织 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的检测

外周血: 取全血 100 μ l, 加三色荧光抗体 10 μ l, 阴性对照相同, 避光室温静置 20 min, 用 Q-prep 自动溶血, 30 min 后上机检测; 鼻咽部组织: 将组织剪碎, 37 $^{\circ}$ C 消化 2 h (含 1 mg/ml 胶原酶、25 u/ml 的透明质酸酶、0.1 mg/ml DNase), 用 300 目筛网过滤, 后加三色荧光标记抗体 10 μ l, 阴性对照相同, 摇匀、避光室温静置 15~20 min 后上机检测, 分析外周血及组织中 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞, CD45⁺ 细胞为淋巴细胞, 分别计算 CD4⁺ T、CD8⁺ T、CD4⁺ CD25⁻ T、CD4⁺ CD25⁺ T 细胞在淋巴细胞中的比值。

1.4 统计学方法

试验数据用 SPSS11.5 统计软件进行 *t* 检验及多元方差分析。

2 结果

2.1 鼻咽癌 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值的变化

我们分别检测鼻咽癌患者组织及外周血中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞比值, 鼻咽癌组 CD4⁺ T 细胞有不同程度降低, 组织及外周血数值均低于对照组, 而 CD8⁺ T 细胞略有升高, 与对照组比较差异无统计学意义, 见表 1、图 1。对照组鼻咽部组织、外周血 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值为 2.04、1.89 均高于鼻咽癌组织及外周血的 1.55、1.34。同时, 我们将两组的组织与外周血 CD4⁺ / CD8⁺ T 比值分别进行比较, 差异均无统计学意义, 见图 2。

2.2 鼻咽癌组织与外周血 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的比例

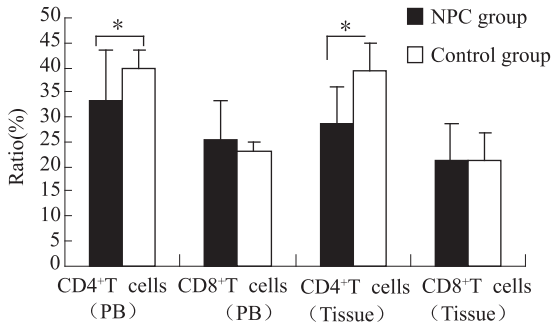
我们用流式细胞术分别检测鼻咽癌患者肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞占总淋巴细胞的比值。结果显示鼻咽癌患者肿瘤组织中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞呈成簇堆积, 其比值为 16.19% 远远高于正常对照组, 鼻咽癌外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比值为 5.43% 也高于正常对照组, 同时鼻咽癌组织中该细胞比值又高于外周血, 说明肿瘤局部有更

表 1 鼻咽癌组与对照组各 T 细胞亚群比例($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 1 Ratio of different subgroup T cells in nasopharyngeal carcinoma and control($\bar{x} \pm s, \%$)

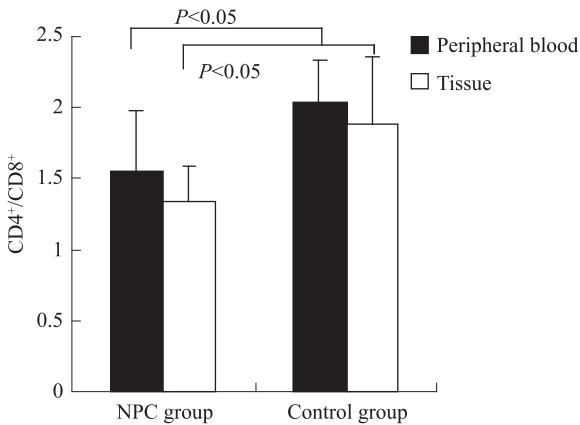
group	Peripheral blood					Tissue				
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁻ T cells	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T cells	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁻ T cells	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T cells
NPC group	33.41 ± 10.04	25.32 ± 8.29	1.55 ± 0.43	25.43 ± 6.27	5.43 ± 0.32	28.67 ± 7.28	21.01 ± 7.43	1.34 ± 0.25	14.35 ± 4.68	16.19 ± 2.7
Control group	40.15 ± 3.56	22.89 ± 2.24	2.04 ± 0.30	30.67 ± 8.21	3.24 ± 1.04	39.57 ± 5.66	20.86 ± 6.37	1.89 ± 0.47	32.45 ± 7.63	3.57 ± 0.15

多的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞聚集,见图 3。



The proportion of CD4⁺ T cells in tissue and peripheral blood of control group was higher than in NPC group, * : $P < 0.05$; but to CD8⁺ T cells, there was not difference between two groups ($P > 0.05$)

图 1 鼻咽癌及对照组中 CD4⁺ T, CD8⁺ T 细胞的比例
Figure 1 Ratio of CD4⁺ T, CD8⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma and control



The ratio of CD4⁺/CD8⁺ in tissue and peripheral blood of control group was higher than in NPC group ($P < 0.05$), while there was not difference between tissue and peripheral blood in neither NPC group nor control group ($P > 0.05$)

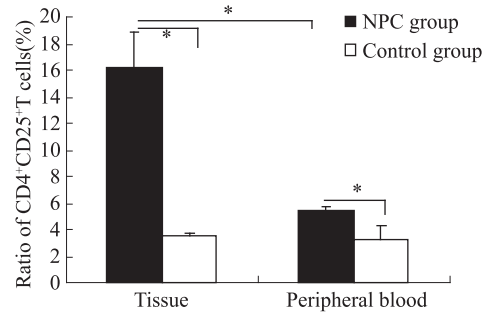
图 2 鼻咽癌及对照组中 CD4⁺/CD8⁺ 的比值
Figure 2 Value of CD4⁺/CD8⁺ in nasopharyngeal carcinoma and control

2.3 鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺CD25⁻ T 细胞的关系

我们分别对鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺CD25⁻ T 细胞行相关性分析,在鼻咽癌组织中,CD4⁺CD25⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺CD25⁻ T 细胞的分布呈负

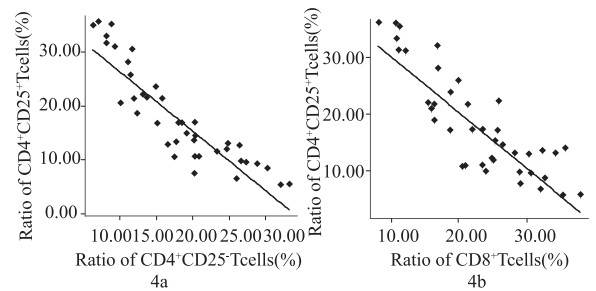
相关(r 分别为 -0.675 、 -0.70 , $P < 0.05$),而在外周血中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与后两者无相关关系,见图 4。

2.4 鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与肿瘤负荷、淋巴结转移及临床分期的关系



The ratios of CD4⁺CD25⁺ T cells in tissue and peripheral blood of NPC was higher than control group, and the ration in tumor tissue was higher than in peripheral blood in rol, * : $P < 0.05$; but there was not difference between tissue and peripheral blood for control group

图 3 鼻咽癌及对照组中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的比例
Figure 3 Ratio of CD4⁺CD25⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma and control



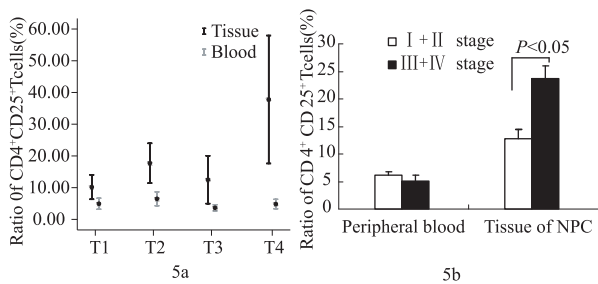
4a: There was neyntive correlation of between CD4⁺CD25⁺ T cells and CD4⁺CD25⁻ T cells in tumor tissue of NPC ($r = -0.675$, $P < 0.05$); 4b: there was neyntive correlation of between CD4⁺CD25⁺ T cells and CD8⁺ T cells in tumor tissue of NPC ($r = -0.70$, $P < 0.05$).

图 4 鼻咽癌中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞与 CD4⁺CD25⁻ T、CD8⁺ T 细胞的相关性

Figure 4 The correlation between CD4⁺CD25⁺ T cells and CD4⁺CD25⁻ T、CD8⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma

我们根据 1997 年 UICC 和 AJCC 联合提出的鼻咽癌 TNM 分期,将 40 例鼻咽癌患者分别按照原发肿瘤大小(T)、有无淋巴结转移(N)及临床分期(TNM)分别进行分组,见表 2。40 例鼻咽癌患者根

据原发部位肿瘤大小分为 T1、T2、T3、T4 四组，T4 组的鼻咽癌组织中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞分别高于 T1、T2、T3 各组，而在 T1、T2、T3 各组间无差别，在外周血中不同 T 组间也无差别，见图 5a。我们又根据有无淋巴结转移将鼻咽癌患者分为两组：N0（无淋巴结转移组）和 N1~3（淋巴结转移组），发现无论在鼻咽癌组织还是外周血，CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例在两组间都没有差别。同时，我们根据 TNM 分期将鼻咽癌患者分为 I + II 早期组和 III + IV 中晚期组，鼻咽癌组织中 III + IV 期组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例高于 I + II 期组，而在外周血中两组间无差异，见图 5b。



5a: To concelyze the ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in tumor tissue and peripheral blood of NPC by Multivariate Analysis of Variance, the ratio in T4 was higher than that in T1, T2, T3 respectively ($P < 0.05$), but there was no difference among T1, T2 and T3 ($P > 0.05$), there was no difference among different T groups in peripheral blood of NPC ($P > 0.05$); 5b: the ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in tumor tissue at stage III + IV was higher than the stage I + II of NPC ($P < 0.05$), but there was no difference between two stage groups in peripheral blood of NPC ($P > 0.05$)

图 5 不同分期的鼻咽癌中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的比例
Figure 5 The ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma at different stages

表 2 不同分期的鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的比例 ($\bar{x} \pm s, \%$)

Table 2 Ratio of CD4⁺ CD25⁺ T cells in nasopharyngeal carcinoma tissue and peripheral blood at different stages ($\bar{x} \pm s, \%$)

Stage	n	Peripheral blood	Tumor tissue
T stage			
T1	8	4.94 ± 0.57	10.19 ± 2.13
T2	16	6.48 ± 0.74	17.71 ± 3.75
T3	7	3.64 ± 0.46	12.50 ± 2.56
T4	9	4.83 ± 0.69	37.79 ± 5.00
N stage			
N0	7	3.92 ± 0.35	18.90 ± 5.19
N1~3	33	5.58 ± 1.07	20.46 ± 4.21
TNM stage			
I + II stage	12	6.12 ± 0.65	12.70 ± 1.76
III + IV stage	28	5.07 ± 1.02	23.76 ± 2.29

3 讨论

肿瘤从免疫学角度讲就是一群能够不断表达“正常”抗原（基因过度表达）和（或）“异常”抗原（基因修饰、突变或缺失）的宿主体内的自身组织细胞，恶性肿瘤普遍存在免疫力低下^[1]。机体的抗肿瘤免疫作用是依靠机体的免疫监视作用来完成的，而细胞免疫被认为是主要作用。T 细胞是机体免疫应答过程中的关键细胞，在癌症患者外周血中常出现 T 细胞亚群的紊乱，表现为 CD4⁺ 细胞 (Th) 减少，CD8⁺ 细胞 (Tc/ Ts) 增高，CD4⁺ / CD8⁺ 比值下降或倒置。本试验发现鼻咽癌患者肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ T 细胞都明显高于正常对照组，而 CD8⁺ T 细胞虽略有升高，但是与对照组无明显差异。鼻咽癌肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ / CD8⁺ 比值都低于对照组，但是在组织与外周血间没有差异，说明 CD4⁺ / CD8⁺ 比值所代表的鼻咽癌患者免疫状态在组织与外周血间并没有不同。但是，目前研究发现，肿瘤局部在早期已经存在免疫抑制因素，而到中晚期才会表现为全身的免疫抑制，仅仅依靠 CD4⁺ / CD8⁺ 比值来评估癌症患者的免疫状态有一定的滞后性。同时，相关研究报道该比值与患者的分期、肿瘤负荷及生存状态之间没有很好的相关性^[2]。CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞各自包含功能各异的细胞亚群，所以 CD4⁺ / CD8⁺ 比值不可能全面反应患者的免疫状态。

自 1995 年 Sakaguchi 等^[3] 人首先提出了 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞之后，引起了广泛的研究。天然 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞来源于胸腺，约占外周血 CD4⁺ 细胞的 5%~10%。活化的 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞不但具有高效的抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ 效应 T 细胞的增殖和分泌细胞因子的能力，而且可以有效的抑制 NK 细胞、B 细胞和 DC 细胞发挥功能^[4]。在肿瘤免疫过程中，CD4⁺ CD25⁺ T 细胞通过其免疫抑制作用发挥负向调节作用，从而使肿瘤细胞逃脱机体免疫监视。卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌等患者外周血和肿瘤局部 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的比例增加，提示肿瘤患者存在免疫抑制^[5-10]。本试验发现鼻咽癌组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞都高于对照组，同时鼻咽癌组织该细胞比例又高于外周血，而且在鼻咽癌组织局部，CD4⁺ CD25⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ CD25⁻ T 细胞呈负相关关系，鼻咽癌患者存在免疫抑制现象，但在肿瘤局部此种抑制更为严重。研究者发现在患肿瘤的人类和小鼠外周血中 CD8⁺ T 细胞的凋亡增强^[11]，Venet 等^[12] 证实 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞通过 Fas/FasL 途径来发挥免疫抑制作用，当肿瘤发展时，CD4⁺ CD25⁺ T 细胞

介导 CD8⁺ T 细胞的凋亡从而发挥免疫抑制作用。Yang 等^[8]报道 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞可以减少 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞的增殖,同时抑制其分泌 INF- γ 及 IL-4,动物实验表明去除或拮抗 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞将会提高免疫介导的抗肿瘤作用。在胃癌组织中发现 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞数量明显高于 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞,并且两种细胞紧密接触,可能 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞通过细胞接触起到抑制后者的作用^[13]。肿瘤微环境中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞数量的增加可能是由于外周普通 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞转化形成 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞,诱导 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞产生的因素包括细胞因子、协同刺激分子和抗原剂量等,目前已知 IL-10、TGF- β 和 IL-2 都参与 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞的转化。Ghiringhelli 等^[14]研究发现肿瘤细胞不仅可以分泌 IL-10 和 TGF- β ,同时还可以将未成熟的髓系 DC 转变为分泌 TGF- β 的细胞,从而促使肿瘤微环境中 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞转化成 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞。

同时,我们发现鼻咽癌肿瘤组织及外周血中 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例与肿瘤负荷及有无淋巴结转移之间没有明显相关性,这与相关报道一致^[15],但是,在鼻咽癌组织中 III + IV 期组 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞比例高于 I + II 期组。CD4⁺ CD25⁺ T 细胞作为肿瘤患者免疫能力的负向指标,在肿瘤发展、转移过程中起到了协同作用,这种作用在肿瘤局部发挥更明显,但它并不是促进肿瘤生长的直接因素。CD4⁺ CD25⁺ T 细胞高低是否影响患者生存期现在还没有相关报道,尚需进一步证实。我们认为 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞联合既往 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞以及 CD4⁺ / CD8⁺ 比值会更加全面反映肿瘤患者免疫状态,为我们临床治疗提供有力证据。

参考文献:

- [1] 付泽娟,蔡建辉. CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在肿瘤免疫治疗中的价值及应用前景[J]. 中国全科医学, 2005, 8(21): 1799-1801.
- [2] Tanaka H, Tanaka J, Kjaergaard J, et al. Depletion of CD4⁺ CD25⁺ regulatory cells augments the generation of specific immune T cells in tumor-draining lymph nodes[J]. J Immunother, 2002, 25(3): 207-217.
- [3] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-

tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. J Immunol, 1995, 155(3): 1151-1164.

- [4] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immune surveillance to tumor escape[J]. Nat Immunol, 2002, 3(11): 991-998.
- [5] Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor micro environment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma [J]. J Immunol, 2002, 169(5): 2756-2761.
- [6] Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2005, 65(6): 2457-2464.
- [7] Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, et al. Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer[J]. Cancer Res, 2001, 61(12): 4766-4772.
- [8] Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, et al. Intratumoral CD4+ CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4+ T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2006, 107(9): 3639-3646.
- [9] Viguier M, Lemaître F, Verola O, et al. Foxp3 expressing CD4+ CD25 (high) regulatory T cells are overrepresented in human metastatic melanoma lymph nodes and inhibit the function of infiltrating T cells[J]. J Immunol, 2004, 173(2): 1444-1453.
- [10] 付泽娟,孟繁杰,李保东,等. Foxp3 mRNA 在胃癌患者 CD4+ CD25+ 调节性 T 细胞中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(12): 935-936.
- [11] Saito T, Dworacki G, Gooding W, et al. Spontaneous apoptosis of CD8+ T lymphocytes in peripheral blood of patients with advanced melanoma[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(4): 1351-1364.
- [12] Venet F, Pachot A, Debard AL, et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fasligand-dependent mechanism[J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6540-6547.
- [13] Enarsson K, Lundgren A, Kindlund B, et al. Function and recruitment of mucosal regulatory T cells in human chronic Helicobacter pylori infection and gastric adenocarcinoma[J]. Clin Immunol, 2006, 121(3): 358-368.
- [14] Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF- β -secreting cells inducing CD4+ CD25+ regulatory T cell proliferation[J]. J Exp Med, 2002, 195(7): 919-929.
- [15] Lau KM, Cheng SH, Lo KW, et al. Increase in circulating Foxp3+ CD4+ CD25 (high) regulatory T cells in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Br J Cancer. 2007, 96(4): 617-622.

[编辑:贺文;校对:周永红]