



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.022
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4110.shtml

· 文献综述 ·

调节性 T 细胞和乳腺癌治疗研究近展

任宇¹, 姚新生² 综述 杨伟明¹ 审校

(1. 贵州省遵义医学院附属医院 甲乳外科, 贵州 遵义 563003; 2. 贵州省免疫学研究生教育创新基地, 贵州 遵义 563003)

摘要

乳腺癌是妇女常见恶性肿瘤, 发病率高居我国妇女恶性肿瘤第 1 位, 越来越受到关注。调节性 T 细胞 (Treg) 控制 T 细胞乳腺癌的免疫应答中发挥重要作用, 以 Treg 为靶点的乳腺癌治疗策略具有潜在可行性, 笔者就此进行综述。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1567-1571]

关键词

乳腺肿瘤; T 淋巴细胞, 调节性; 综述文献
中图分类号: R737.9

Regulatory T cells and breast cancer: current therapeutic progress

REN Yu¹, YAO Xinsheng², YANG Weiming¹

(Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Guizhou Innovation Base of Immunology Postgraduate Education, Zunyi, Guizhou 563003, China)

Corresponding author: YANG Weiming, Email: yangweiming2004@126.com

ABSTRACT

Breast cancer is a common malignant tumor among women, with its prevalence ranking first among malignant diseases in women in our country, so attention is increasingly being paid to this disease. Regulatory T cells (Tregs) play an important role in breast cancer immune response, and the therapeutic strategy of targeting Tregs in breast cancer appears to have potential feasibility. In this paper, the authors address the issues in this field.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1567-1571]

KEYWORDS

Breast Neoplasms; T-Lymphocytes, Regulatory; Review
CLC number: R737.9

乳腺癌是妇女常见的恶性肿瘤, 全世界每年有一百万妇女患病。在我国, 乳腺癌的发病率一直处于上升趋势。近几年发现, CD4⁺CD25⁺Tregs 细胞和乳腺癌有着较为密切的联系。

1 调节性 T 细胞概述

调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是具有抑制机体免疫反应的淋巴细胞, 曾命名为抑制 T 细胞 (suppressor T cell), 因缺乏明确的表面标志, 研究一直进展缓慢; 1995 年 Sakaguchi 等^[1]发现外周血 CD4⁺T 细胞中约 5%~10% 表达 CD25 分子, 即“CD4⁺CD25⁺Treg”细胞。调节性 T 细胞主要表面分子为叉状头转录因子 Foxp3^[2], 是 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的特异性标志^[3] 和功能发挥的关键分子, Ziegler 等^[4]发现, Foxp3 可能通过某种途径来调节肿瘤

基金项目: 贵州省教育厅自然科学基金资助项目 [黔教科(2009)110 号]; 教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目 (NCET-10-0095)。

收稿日期: 2014-04-21; 修订日期: 2014-06-04。

作者简介: 任宇, 贵州省遵义医学院附属医院硕士研究生, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 杨伟明, Email: yangweiming2004@126.com

细胞生长。有学者^[5]认为 CD8⁺ 等其他细胞也可以表达 Foxp3, 由于 Foxp3 是细胞内蛋白, 研究 Foxp3 需要破坏细胞膜, 故影响了 Treg 的研究。所以, 需要找到和 Foxp3 同样具有特异性又存在于细胞膜的分子。CD127 是白细胞介素 7 受体 α 链 (IL-7R α)。Seddiki 等^[6]发现 CD127 可以帮助识别 Treg。Hartigan-O'Connor 等^[7]发现通过 CD4⁺CD127⁻ 纯化出的细胞展现了 Treg 细胞的典型特征。因此, 认为 CD127 也是调节性 T 细胞特异的分子标记。

2 乳腺癌患者外周血和组织中 Treg 的相关研究

刘俊田等^[8]发现乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占淋巴细胞的比例均高于良性肿瘤患者及健康志愿者。乳腺癌患者 CD4⁺CD25⁺CD127^{dim/-}Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例高于乳腺纤维瘤患者^[9]。Abo-Elenein 等^[10]在 I~IV 期乳腺癌患者外周血检测中发现 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞与 Foxp3⁺Treg 细胞的百分比随着疾病阶段增加, 并且呈正相关。Wang 等^[11]也发现乳腺癌 IV 期患者 Treg 细胞比率明显较前几期患者高。Matsuura 等^[12-13]运用 RT-PCR 法分析了乳腺癌患者和健康志愿者表达 Foxp3 表达, 发现乳腺癌患者 Foxp3 基因表达量较高。Ohara 等^[14]则发现 Foxp3 mRNA 的表达在疾病的早期和晚期都较高。Jaberipour 等^[13]还证实乳腺浸润性导管癌患者 CTLA-4 表达较正常人高 10 倍。表明乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞具有免疫抑制活性, 对乳腺癌患者具有免疫抑制作用; CD4⁺CD25⁺Treg 细胞在维持自身免疫稳定的同时对肿瘤免疫具有抑制作用, 该细胞群比例的增加可能参与肿瘤的发生; 并且可能通过外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞频数和 Foxp3 来判断乳腺癌患者预后^[15]。

3 Treg 细胞与乳腺癌的治疗

Treg 细胞在控制 T 细胞的抗肿瘤反应中发挥重要的作用, 因此, 是肿瘤免疫治疗的一大障碍。乳腺癌常见的治疗方式包括手术、化疗和内分泌治疗等。研究^[8]表明乳腺癌患者手术前

后 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占淋巴细胞的比例分别为 (5.0 \pm 2.6)% 和 (4.0 \pm 1.8)%, 经配对 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($t=2.090$, $P=0.044$), 证明了手术可以使外周血调节性 T 细胞下降。乳腺癌患者在接受化疗药物环磷酰胺^[16]和赫赛汀^[17]治疗后外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量下降。雌激素受体 (ER) 阳性的患者在接受内分泌治疗后 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞也出现下降^[18]。

在动物模型研究中, 有学者直接向乳腺癌小鼠腹腔注射香紫苏醇^[19]、蒿甲醚^[20]、双氢青蒿素^[21]和青蒿素^[22]治疗乳腺癌, 发现肿瘤显著减小, 脾细胞的 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞明显减少, Qin 等^[23]在小鼠乳腺癌模板中揭示了 miR-126 通过调节 PI3K/Akt 通路削弱 Treg 细胞在体内的免疫抑制功能并伴随 CTLA-4 和 GITR 的表达下降。Hong 等^[24]也在小鼠乳腺癌模型发现 α -神经酰胺和 CD25 抗体联合应用可以刺激 NK T 细胞分泌减少 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞, 并且生存率为 85%, 明显高于单独应用两种药物时 44% 的生存率。

在之前疫苗研究中, 美国陆军医学中心研发了 E75 疫苗 (来源于 HER-2/neu 的免疫源性肽)^[25]已经被用于 III 期临床试验, 它能够降低外周血调节性 T 细胞和血清 TGF- β , 增加 CD4⁺和 CD8⁺细胞。在 I 期和 II 期临床试验中发现注射 E75 复发率为 10%, 未注射 E75 复发率为 20%, 证明 E75 能够减少乳腺癌复发^[26]。Rech 等^[27]用抗 CD25 单克隆抗体赛尼哌消除 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞治疗转移性乳腺癌, 同时避免自身免疫性疾病的发生^[28-29]。使用 mam-a 基因疫苗在 7 例 IV 期转移性癌标本进行 I 期临床试验, 给予患者分别在 0、28、56 d 注射 3 次疫苗, 并运用流式细胞仪检测 CD4⁺Foxp3⁺T 细胞和 CD4⁺ICOS (共刺激因子) 细胞频率, 发现 mam-a 基因疫苗可使 Treg 细胞频率减少并且增加 CD4⁺ICOS 细胞频率^[30]。

在干细胞治疗方面, Kawabata 等^[31]探索了使用大鼠脐血间充质干细胞治疗乳腺肿瘤取得了很好的效果, 乳腺肿瘤生长被明显抑制并且肿瘤组织伴随大量 CD8⁺、CD4⁺T 细胞和 NK 细胞浸润, 几乎没有观察 Treg 细胞, 但是在对照组观察到了 Treg 细胞。证明大鼠脐血间充质干细胞通过增强抗肿瘤免疫抑制乳腺肿瘤生长。Pruitt 等^[32]通过 GITR-GITRL 信号途径, 以 CTLA-4 单克隆抗体抗

GITR 部位的 T 细胞和肿瘤抗原负载 DC 疫苗的相互作用能增强抗肿瘤免疫同时避免自身免疫性疾病。

还有很多针对 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞为靶点治疗乳腺癌的功能和思路。比如阻断 Treg 细胞趋化因子受体 (如 CCR6), Xu 等^[33-35]发现 CD4⁺CD25⁺CCR6⁺Treg 细胞在乳腺癌患者肿瘤部位富集; 与乳腺癌患者生存期呈负相关, 猜测 CCR6 可能通过原位膨胀对肿瘤免疫起抑制作用。目前已经有趋化因子的抗体出现, 基于对成人 T 细胞白血病淋巴瘤研究发现, 趋化因子受体 CCR4 在 Treg 细胞表面高表达^[36], 研制出了 anti-CCR4 单克隆抗体。实验证明 anti-CCR4 单克隆抗体可以有选择性的消除 CCR4⁺Treg 细胞, 从而激发患者的抗肿瘤免疫^[37]。可以设想, 根据以上研究结果研究出 anti-CCR6 抗体来治疗乳腺癌。此外, 还可以控制 Treg 细胞功能并和乳腺癌有关系的相关分子如 IL-10、OX40 等。

4 以 Treg 细胞 TCR β 链 CDR3 区为靶点的乳腺癌治疗

T 细胞 (抗原) 受体 T (T cell receptor, TCR) 的作用是识别抗原, 是 T 细胞表面特征性标志, 它与 CD3 分子结合形成 TCR-CD3 复合物。TCR 由两条肽链构成, 根据所含肽链不同分为 TCR $\alpha\beta$ 和 TCR $\gamma\delta$ 两种类型。人体内多数 TCR 由 α 和 β 链组成。TCR β 链能够了解 T 细胞的功能^[38]。TCR β 链胞外区可分为可变区 (variable, V) 和恒定区 (constant, C), 可变区由 CDR1、CDR2、CDR3 3 个区组成。CDR1 和 CDR2 区发生突变较少。CDR3 区是 TCR 与抗原接触的中心位置。并且基因片段因为随机重排和基因重排而具有多样性。不同 T 细胞克隆具有不同长度或不同序列的 TCR CDR3 基因, 形成了多种多样的 TCR β CDR3 谱系^[39-40], 所以 TCR 可作为 T 细胞的“分子指纹”^[41]。

Yang 等^[42]在研究了 25 名慢加急性肝衰竭患者和 30 名慢性乙型肝炎患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞 TCRBV CDR3 区谱型。发现 TCRBV11, BV13.1, BV18, BV20 4 个家族在慢加急性肝衰竭和慢性乙型肝炎出现单克隆增生的频率较高, 提示这

4 个家族可能导致慢性乙型肝炎病毒感染。而且在后续研究中发现, 一些慢加急性肝衰竭 TCRBV20 CDR 序列为 “tgtghsplh” 的患者短期治疗效果好于 TCRBV CDR3 序列为 “ishtgel” 或 “ggsnqqp” 的患者; CDR3 序列 “tgtghsplh” 只存在于病情不严重的慢性乙肝患者。Sainz-Perez 等^[43]采用免疫扫描技术分析 Foxp3 蛋白 TC-1 大型固体肿瘤非 TCR 转基因敲入小鼠, 发现每个样本 TCRBV CDR3 Treg 细胞都有显著改变, TC-1 肿瘤浸润 Treg 样品在 6 个独立的实验中共同存在公共序列。表明上调 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞可能发挥关键作用的抑制免疫反应, 肿瘤组织中 Treg 浸润是由少数显性 T 细胞克隆增殖的肿瘤标记。很多研究^[44-46]表明 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞 TCR CDR3 的谱系存在多样性并和机体免疫相关。目前国内外未见乳腺癌患者 Treg 细胞的 TCR 分子特征、机制及其应用方面的研究。随着研究的深入, 尤其是抑制肿瘤免疫方面的研究, 通过测定 CD4⁺CD25⁺Treg TCR CDR3 区序列, 能够为以 CDR3 区为靶点治疗乳腺癌提供积极的促进作用。

5 总结与展望

我国乳腺癌发病率逐年升高^[47], 乳腺癌靶向治疗目前已经成为研究热点^[48-49], 通过外科手术与靶向治疗相结合可能会成为攻克癌症的手段。Treg 细胞在乳腺癌分期、预后所扮演的重要角色, 成为了乳腺癌靶向治疗的重要靶点之一。但是目前仍然有一些问题尚需解决, 如 Treg 细胞在乳腺癌中发挥免疫抑制作用的具体机制; 能否研究出 Treg 细胞抑制剂来控制乳腺癌的进展; 在不同个体对 Treg 细胞靶向治疗的反应等。相信通过进一步的研究将为乳腺癌的治疗带来新的思路。

参考文献

- [1] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3):1151-1164.
- [2] Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self[J].

- Nat Immunol, 2005, 6(4):345–352.
- [3] Hori S, Nomra T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. *Science*, 2003, 299(5609):1057–1061.
- [4] Ziegler SF. FOXP3: not just for regulatory T cells anymore[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(1):21–23.
- [5] Morgan ME, van Bilsen JH, Bakker AM, et al. Expression of FOXP3 mRNA is not confined to CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells in humans[J]. *Hum Immunol*, 2005, 66(1):13–20.
- [6] Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7):1693–1700.
- [7] Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, et al. Human CD4⁺ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells[J]. *J Immunol Methods*, 2007, 319(1/2):41–52.
- [8] 刘俊田, 岳杰, 任秀宝, 等. 乳腺癌患者外周血 CD4⁺、CD25⁺、调节性 T 细胞的检测及意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(7):423–425.
- [9] 陆婧, 杨伟明, 姚新生, 等. CD4⁺ CD25⁺ CD127^{dim/-} 调节性 T 细胞在乳腺癌患者外周血中的表达及意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(11):2288.
- [10] Abo-Elenein A, Elgohary SE, Hashish A, et al. Significance of immunoregulatory T cells in different stages of breast cancer patients[J]. *Egypt J Immunol*, 2008, 15(2):145–152.
- [11] Wang ZK, Yang B, Liu H, et al. Regulatory T cells increase in breast cancer and in stage IV breast cancer cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(6):911–916.
- [12] Matsuura K, Yamaguchi Y, Ueno H, et al. Maturation of dendritic cells and T-cell responses in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(6):1227–1236.
- [13] Jaberipour M, Habibagahi M, Hosseini A, et al. Increased CTLA-4 and FOXP3 transcripts in peripheral blood mononuclear cells of patients with breast cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2010, 16(4):547–551.
- [14] Ohara M, Yamaguchi Y, Matsuura K, et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(3):441–447.
- [15] Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34):5373–5380.
- [16] Ghiringhelli F, Ménard C, Terme M, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor-beta-dependent manner[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(8):1075–1085.
- [17] Slavina EG, Chertkova AI, Zabolina TN, et al. Variations in the number of regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺) in patients with breast cancer during herceptin therapy[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2006, 141(3):361–363.
- [18] Generali D, Bates G, Berruti A, et al. Immunomodulation of FOXP3+ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3):1046–1051.
- [19] Noori S, Hassan ZM, Salehian O. Sclareol reduces CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg cells in a breast cancer model in vivo[J]. *Iran J Immunol*, 2013, 10(1):10–21.
- [20] Farsam V, Hassan ZM, Zavaran-Hosseini A, et al. Antitumor and immunomodulatory properties of artemether and its ability to reduce CD4⁺ CD25⁺ FoxP3+ T reg cells in vivo[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(11):1802–1808.
- [21] Noori S, Hassan ZM. Dihydroartemisinin shift the immune response towards Th1, inhibit the tumor growth in vitro and in vivo[J]. *Cell Immunol*, 2011, 271(1):67–72.
- [22] Langroudi L, Hassan ZM, Ebtekar M, et al. A comparison of low-dose cyclophosphamide treatment with artemisinin treatment in reducing the number of regulatory T cells in murine breastcancer model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(9):1055–1061.
- [23] Qin A, Wen Z, Zhou Y, et al. MicroRNA-126 regulates the induction and function of CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells through PI3K/AKT pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(2):252–264.
- [24] Hong H, Gu Y, Zhang H, et al. Depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells enhances natural killer T cell-mediated anti-tumour immunity in a murine mammary breast cancer model[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 159(1):93–99.
- [25] Hueman MT, Stojadinovic A, Storrer CE, et al. Levels of circulating regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells are decreased in breast cancer patients after vaccination with a HER2/neu peptide (E75) and GM-CSF vaccine[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 98(1):17–29.
- [26] Mittendorf EA, Clifton GT, Holmes JP, et al. Clinical trial results of the HER-2/neu (E75) vaccine to prevent breast cancer recurrence in high-risk patients: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02[J]. *Cancer*, 2012, 118(10):2594–2602.
- [27] Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1174:99–106.
- [28] Rech AJ, Mick R, Martin S, et al. CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(134):134ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3003330.
- [29] Morita R, Hirohashi Y, Sato N. Depletion of Tregs in vivo: a promising approach to enhance antitumor immunity without autoimmunity[J]. *Immunotherapy*, 2012, 4(11):1103–1105.
- [30] Tiriveedhi V, Fleming TP, Goedegebuure PS, et al. Mammaglobin-A

- cDNA vaccination of breast cancer patients induces antigen-specific cytotoxic CD4⁺ICOShi T cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1):109–118.
- [31] Kawabata A, Ohta N, Seiler G, et al. Naïve rat umbilical cord matrix stem cells significantly attenuate mammary tumor growth through modulation of endogenous immune responses[J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(5):586–597.
- [32] Pruitt SK, Boczkowski D, de Rosa N, et al. Enhancement of anti-tumor immunity through local modulation of CTLA-4 and GITR by dendritic cells[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(12):3553–3563.
- [33] Xu L, Xu W, Wen Z, et al. In situ prior proliferation of CD4⁺CCR6⁺ regulatory T cells facilitated by TGF- β secreting DCs is crucial for their enrichment and suppression in tumor immunity[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e20282. doi: 10.1371/journal.pone.0020282.
- [34] 徐林, 周涯, 肖代敏, 等. 乳腺癌患者 CD4⁺CD25^{high}CCR6⁺ 调节性 T 细胞的变化 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2010, 41(3): 415–419.
- [35] Xu L, Xu W, Qiu S, et al. Enrichment of CCR6⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in the tumor mass correlates with impaired CD8⁺ T cell function and poor prognosis of breast cancer[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(3):466–475.
- [36] Kurose K, Ohue Y, Oka M. Anti-CCR4 mAb and regulatory T cells[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(9):1150–1155.
- [37] Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, et al. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3⁺CD4⁺ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(44):17945–17950.
- [38] Rowen L, Koop BF, Hood L. The complete 685-kilobase DNA sequence of the human β T cell receptor locus[J]. *Science*, 1996, 272(5269):1755–1762.
- [39] Assaf C, Hummel M, Dippel E, et al. High detection rate of T-cell receptor beta chain rearrangements in T-cell lymphoproliferations by family specific polymerase chain reaction in combination with the GeneScan technique and DNA sequencing[J]. *Blood*, 2000, 96(2):640–646.
- [40] 岑东芝, 李扬秋, 陈少华, 等. APL 患者外周血 TCR V α 亚家族 T 细胞分布和增殖特点 [J]. *中德临床肿瘤学杂志: 英文版*, 2007, (6):591–593.
- [41] García-Castillo H, Barros-Núñez P. Detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombination in hematological malignancies: monitoring minimal residual disease[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2009, 9(2):124–135.
- [42] Yang J, Yi P, Wei L, et al. Phenotypes and clinical significance of circulating CD4(+)CD25(+) regulatory T cells (Tregs) in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF)[J]. *J Transl Med*, 2012, 10:193. doi: 10.1186/1479–5876–10–193.
- [43] Sainz-Perez A, Lim A, Lemercier B, et al. The T-cell receptor repertoire of tumor-infiltrating regulatory T lymphocytes is skewed toward public sequences[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(14):3557–3569.
- [44] Fujishima M, Hirokawa M, Fujishima N, et al. TCRAlphabeta repertoire diversity of human naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Immunol Lett*, 2005, 99(2):193–197.
- [45] Hsieh CS, Liang Y, Tzysnik AJ, et al. Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25⁺CD4⁺ T cell receptors[J]. *Immunity*, 2004, 21(2):267–277.
- [46] Wang C, Sanders CM, Yang Q, et al. High throughput sequencing reveals a complex pattern of dynamic interrelationships among human T cell subsets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(4):1518–1523.
- [47] 钟颖, 孙强, 徐雅莉. 30 年收治乳腺癌腺癌发病趋势 [J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(11):1111–1105.
- [48] 陈慧华, 杨兰平. 乳腺癌药物治疗研究 [J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(5):509–513.
- [49] 朱克鹏, 杨光伦. 乳腺癌靶向治疗的研究进展及未来方向 [J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(5):541–545.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 任宇, 杨伟明, 姚新生. 调节性 T 细胞和乳腺癌治疗研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(11):1567–1571. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.022

Cite this article as: REN Y, YANG WM, YAO XS. Regulatory T cells and breast cancer: current therapeutic progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(11):1567–1571. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.022