



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.020
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.020
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(10):1451-1456.

· 文献综述 ·

Foxp3⁺ Treg 细胞与胃癌的研究进展

巫晓龙 综述 夏冬 审校

(四川医科大学附属第一医院 胃肠外科, 四川 泸州 646000)

摘要

调节性 T 细胞 (Treg) 是重要的免疫调节功能细胞, 叉头状 p3 因子 (Foxp3) 对 Treg 细胞的发育和功能调节至关重要。通常认为 Foxp3⁺ Treg 细胞通过抑制效应 T 细胞功能从而削弱机体对肿瘤细胞的免疫反应, 对肿瘤的发生发展有着密切的联系。这些细胞主要是肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL) 中的 Foxp3⁺ Treg 细胞, 其聚集在癌周的具体机制仍不清楚。然而, 亦有认为 Foxp3⁺ Treg 细胞可抑制肿瘤生长, Foxp3 高表达与疾病的良好预后有关。笔者通过文献复习, 分析结论相左的原因可能与胃癌类型、Foxp3 检测抗体、Foxp3⁺ Treg 细胞亚型有关。因此, 鉴定出具有稳定免疫抑制功能的 Foxp3⁺ Treg 细胞亚型, 分析各亚型与各类型胃癌之间的关系, 才能得出更可靠的数据。

关键词

胃肿瘤; 叉头转录因子类; T 淋巴细胞, 调节性; 综述文献
中图分类号: R735.2

Foxp3⁺ Treg cells in gastric cancer: recent progress

WU Xiaolong, XIA Dong

(Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital, Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract

The regulatory T cells (Tregs) are important immunoregulatory cells and the forkhead box P3 (Foxp3) is essential for the production and normal function of Tregs. It is generally believed that Foxp3⁺ Treg cells reduce immune response to tumor cells via inhibiting the function of T cells, and are closely associated with the genesis and development of tumors. These cells mainly pertain to Foxp3⁺ Treg cells in tumor infiltrating lymphocytes (TIL), but the exact mechanism for their peritumor accumulation remains unclear. On the contrary, others insist that Foxp3⁺ Treg cells inhibit tumor growth, and high expression of Foxp3 in tumor is correlative to favorable prognosis of diseases. After literature review, the authors analyzed that the causes of the disagreement might be related to the distinct types of gastric cancer and antibody for detecting Foxp3 and the subpopulation of Foxp3⁺ Treg cells. Therefore, more reliable data can be obtained only by identifying the true subtypes of Foxp3⁺ Treg cells and verifying their relations with the various types of gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Forkhead Transcription Factors; T-Lymphocytes, Regulatory; Review
CLC number: R735.2

基金项目: 四川省科学技术厅科研专项基金资助项目 (14JC0092)。

收稿日期: 2015-06-30; 修订日期: 2015-09-16。

作者简介: 巫晓龙, 四川医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤临床与基础方面的研究。

通信作者: 夏冬, Email: juliahhy@aliyun.com

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 据2015年全球癌症数据统计显示, 2012年新发胃癌约951 600例, 死亡约723 100例, 发生率列肺癌、乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌之后居第五, 病死率仅次于肺癌、肝癌居第三^[1]。以外科手术为主的综合治疗对于早期胃癌患者疗效良好, 但进展期患者5年生存率仅为15%~35%。因此, 加强胃癌发病机制的研究, 寻找新的临床诊断、治疗方法, 显得极为必要。各种治疗手段都有一定的特点和局限性, 单独依靠某一种治疗方法很难取得理想的效果。免疫治疗作为胃癌治疗中的一种辅助治疗手段, 以其纠正患者的免疫缺陷, 启动自身特异性或非特异杀灭肿瘤细胞作用, 建立有效免疫应答等作用, 或能改善患者的预后。机体抗肿瘤免疫状态的降低和肿瘤的免疫逃逸机制是肿瘤得以发生、发展的重要原因, 因此对肿瘤免疫功能状态的研究是阐明肿瘤发生发展机制的重要研究内容。而Foxp3⁺ Treg细胞是一类功能独特的T细胞亚群, 许多研究表明Foxp3⁺ Treg细胞数量增加或Foxp3过度表达可能与肿瘤细胞的免疫逃逸有关, 但也有人持相反观点, 其中的调节机制仍不明, 笔者就Foxp3⁺ Treg细胞与胃癌相关研究的进展作一综述。

1 Foxp3⁺ Treg 细胞

Treg细胞是外周发挥抑制作用的一组特殊T细胞亚群。Sakaguchi等^[2]于1995年率先在小鼠外周血中分离获得发挥免疫抑制功能的CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞, 该群细胞持续表达CD25 (IL-2受体 α 链), 因此被命名为调节性T细胞 (regulatory T cell, Treg)。主要包括CD4⁺ CD25⁺ Treg、Tr1、Th3、CD8⁺ Treg以及CD4⁺ CD8⁺ Treg (DN Treg) 等细胞, 通过细胞-细胞直接接触与分泌细胞因子的方式抑制效应T细胞, 对维持机体的免疫稳态, 防止自身免疫和调节外界及自身抗原的免疫反应起着重要作用^[3]。目前研究最多的是CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞, 该细胞胞浆中表达转录因子Foxp3, 多数学者将CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T细胞认定为Treg细胞。以往Treg细胞分为自然调节T细胞 (natural Treg cell, nTreg) 和适应性 (诱导型) 调节性T细胞 (adaptive/induced Treg cell, aTreg/iTreg), 但是Abbas等^[4]认为nTreg和iTreg使用术语是模

糊不准确的, 他们根据Treg细胞分化的解剖学位置命名, 推荐将nTreg改为胸腺来源的Treg细胞 (thymus-derived Treg, tTreg), 将aTreg或iTreg改为外周来源的Treg细胞 (peripherally derived Treg, pTreg), 而将体外诱导的Treg细胞 (in vitro-induced Treg, iTreg) 用以区别那些体内外产生的Treg细胞群, 并且认为新的Treg细胞术语的发展和使用的有限的, 尤其是亚细胞群, 只有在准确定义这些细胞的特性和稳定性时使用这些命名才可靠。近期Shevach等^[5]研究证明了tTreg可能通过抑制效应T细胞转运至靶向器官而发挥作用, 特异性抗原iTreg主要通过分泌白细胞介素10 (IL-10) 控制抗原提呈树突状细胞 (DC) MARCH1和CD83的表达发挥免疫抑制作用。

转录因子Foxp3对CD4⁺ CD25⁺ Treg细胞的发育和功能至关重要^[6], 认为只有表达Foxp3的Treg细胞才有免疫抑制功能, 即Foxp3⁺ Treg细胞。Foxp3基因位于X染色体上, 是叉头/翼状螺旋结构 (Forkhead/winged helix) 家族的成员。若Foxp3基因突变可导致Foxp3⁺ Treg细胞功能缺失, 鼠或人都将出现严重的免疫性疾病^[7-8]。有人将Foxp3表达作为Treg细胞的特异性标记物, 但Gavin等^[9]发现活化的CD4⁺ T细胞也能表达Foxp3。也有研究^[10]表明Foxp3⁺ Treg细胞家族的适应性和功能存在不稳定, 在一定体内外条件下, 可能不表达Foxp3, 呈现类似效应细胞的功能。因此, 并非只有Foxp3⁺ Treg细胞才能表达Foxp3, 的确它对维持Foxp3⁺ Treg细胞的发育和免疫抑制功能起着关键作用, 也可能在某些局部微环境下受某些特定因素的影响, 使Foxp3⁺ Treg细胞下调Foxp3表达而失去免疫抑制的功能, 所以需要Foxp3⁺ Treg细胞进行亚分类, 以便更好了解Foxp3⁺ Treg细胞的功能以及更准确地评估其在疾病中的作用。

目前多数人将Foxp3⁺ T细胞分为Foxp3⁺ Treg细胞和Foxp3⁺非Treg细胞, 并非单一的把Foxp3作为Treg细胞鉴定的特异性分子标志物。Miyara等^[11]结合检测CD25、CD45RA和Foxp3的表达将Foxp3⁺ CD4⁺ T细胞分成3个亚型: (1) CD45RA⁺ Foxp3^{lo} 静止型Treg细胞 (rTreg); (2) CD45RA⁻ Foxp3^{hi} 效应型Treg细胞 (eTreg); (3) CD45RA⁻ Foxp3^{lo} 分泌细胞因子型非Treg细胞。rTreg和eTreg均有免疫抑制作用, 但其免疫抑制的机制是不同的, 可能与分泌不同的免疫抑制因子有关, 比如eTreg转录

IL-10更活跃,而rTreg转录TGF- β 更活跃,非Treg细胞无免疫抑制作用,但能分泌大量的促炎细胞因子如IL-17,同时也归属于Foxp3⁺非Treg细胞一类。随着年龄增长而变化,rTreg细胞在外周血所占CD4⁺T细胞比例逐渐下降,而eTreg细胞的比例逐渐升高^[11-12]。

2 Foxp3⁺Treg细胞与胃癌

关于Foxp3⁺Treg细胞的研究,以往多系探讨与各种自身免疫性疾病以及同种异体器官移植的关系,与肿瘤方面的相关研究较少,然而在目前已逐渐受研究者的重视。众所周知,Foxp3⁺Treg细胞参与机体免疫系统对自身抗原形成免疫耐受的过程,从而避免了自身免疫性疾病的发生,发挥维持机体内环境稳定的作用。由于大多数肿瘤抗原属于自身抗原,机体对早期原发肿瘤一般处于免疫无反应状态,这种肿瘤免疫耐受的形成可能与Foxp3⁺Treg细胞存在一定的关系^[13]。有研究^[14]表明,Foxp3⁺Treg细胞对机体的免疫抑制调节是产生肿瘤免疫逃逸的重要机制之一,而CD8细胞毒性淋巴细胞(CTL)、树突状细胞(DC)、自然杀伤细胞(NK)起着抗肿瘤的作用。Deng等^[15]通过TGF- β 1信号途径在低氧环境下诱导Foxp3⁺Treg细胞,可使胃癌优势性选择逃避机体的免疫监视。同样,也有研究^[16]证实低氧有助于维持肿瘤的免疫耐受。通常将肿瘤周围增加的Foxp3⁺Treg细胞定义为肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)-Foxp3⁺Treg,认为对肿瘤起主要影响作用的是TIL-Foxp3⁺Treg细胞。

目前发现越来越多的肿瘤Foxp3⁺Treg细胞数量在外周血及肿瘤组织中都有所增加,并将其作为评价疾病预后的因素,但存在不同的观点。有人认为其与疾病的不良预后有关,如黑色素瘤^[17]、乳腺癌^[18]、胃癌^[19-22]、多发性骨髓瘤^[23]、胰腺癌^[24],也有人认为与患者良好预后有关,如乳腺癌^[25]、胃癌^[26-27]、结直肠癌^[28-29]。关于Foxp3⁺Treg细胞在这些肿瘤异常增高的机制还处于进一步探索阶段,增高的Foxp3⁺Treg细胞产生以及激活过程的研究仍没有确切的结论,而且各肿瘤之间也存在差异,但一般认为有3种可能的机制:(1)Foxp3⁺Treg细胞从循环血中迁移至肿瘤组织,通过识别肿瘤相关抗原或从失活肿瘤细胞

释放的自身抗原(NY-ESO-1、生存素)^[30],然后进行激活和扩增;(2)肿瘤细胞或者肿瘤浸润的巨噬细胞分泌趋化因子直接招募Foxp3⁺Treg细胞至肿瘤位点,比如趋化因子配体CCL22,可以募集表达趋化因子受体CCR4的Foxp3⁺Treg细胞^[31];(3)细胞因子的分泌,如TGF- β 1、前列腺素E2(PGE2)等可诱导产生Foxp3⁺Treg细胞^[32]。

在胃肠道肿瘤中,关于Foxp3⁺Treg细胞对结直肠癌患者预后影响的观点较一致,认为Foxp3⁺Treg细胞对结直肠癌的预后起着积极作用^[28-29]。对此,Ladoire等^[33]认为这种良好预后的效应可能是与Foxp3⁺Treg细胞抑制了促瘤炎症反应有关。可是Foxp3⁺Treg细胞对胃癌的预后价值评价不一,与其他大多数恶性肿瘤一样,认为Foxp3⁺Treg细胞在胃癌中的作用是抑制免疫促进肿瘤生长,TIL-Foxp3⁺Treg细胞的密度与胃癌的预后成负相关^[19-22]。也有研究^[34]显示,贲门型胃癌的间质中肿瘤浸润性巨噬细胞可能促进肿瘤的进展,但间质中增加的Foxp3⁺Treg细胞可能通过抑制局部炎症反应而延长患者的生存期。Feichtenbeiner等^[35]利用双标记技术同时检测Foxp3⁺Treg细胞和CD8⁺CTL细胞,发现在胃癌患者中,上皮内的Foxp3⁺Treg细胞和CD8⁺CTL细胞数量越多,其无转移生存时间越长。也有研究^[36]显示,胃癌患者外周血中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞的绝对数量比正常人明显降低,尤其是伴有淋巴结转移的患者,而结肠癌患者其绝对数量较正常人无明显改变。

这些关于Foxp3⁺Treg细胞与胃癌影响作用不一致的观点,通过比较分析,发现其定义Treg细胞的标准不一,用于检测Treg细胞的抗体也不一样,大部分采用的是Foxp3单标记法检测,且多数将Foxp3⁺TIL细胞或者Foxp3⁺T细胞定义为Foxp3⁺Treg细胞,其他肿瘤的有关研究也出现类似情况。若按照上文提到的Foxp3⁺Treg细胞分类方法^[11],这些分类并不全面,因Foxp3⁺TIL细胞或者Foxp3⁺T细胞中包含了没有免疫抑制功能的CD45RA⁻Foxp3⁺非Treg细胞,这可能是导致以上研究结果不一致的原因。不同类型肿瘤或者同一肿瘤不同亚型,在肿瘤微环境的影响情况下,Treg细胞产生的表型、分泌的细胞因子以及局部分布的情况也可能不同,如Mizukami等^[37]发现在进展期胃癌癌周Foxp3⁺Treg细胞以局限化分布要比弥漫浸润的患者预后好。因此,关于Foxp3⁺Treg细胞与胃

癌的关系还需更多的研究,探索在胃癌微环境下具有稳定免疫抑制作用的Foxp3⁺Treg细胞亚型是关键。

3 Foxp3 表达于胃癌细胞

Foxp3不仅表达于Treg细胞和CD4⁺T细胞,还表达于正常人组织和肿瘤细胞^[38]。Ma等^[39]发现,胃癌患者肿瘤细胞高表达Foxp3可有良好的预后,而TIL-Foxp3⁺Treg细胞数量与预后成反比,同时证实了Foxp3可表达于肿瘤细胞的胞质与胞核,通过体外上调胃癌细胞Foxp3基因可抑制胃癌细胞的生长。同样,也有研究^[40]表明,MKN28胃癌细胞系高表达Foxp3,能抑制NF-κB的活性并且减少COX2表达从而抑制胃癌生长。研究^[41]显示,Foxp3表达于胃印戒细胞癌,且比其他类型胃癌的表达量高,所以猜测这可能与胃癌的恶性程度有关,并参与胃癌的免疫逃逸。因此,关于Foxp3在肿瘤细胞中的表达与肿瘤的影响尚存在争议,可能也存在不同的亚分类,受局部肿瘤微环境的影响,是否与Foxp3⁺Treg细胞有关,对胃癌的发生发展是促进还是抑制作用,还需进一步的研究。正如Ma等^[39]提出Foxp3可通过调节凋亡信号诱导胃癌细胞凋亡,故上调胃癌细胞Foxp3表达可能成为一种具有前景的肿瘤治疗途径。

4 Foxp3⁺Treg 细胞与胃癌的治疗

目前,关于胃癌的治疗,仍然以手术治疗为主,结合化疗、放疗、免疫等综合治疗。由于大部分胃癌患者诊断时已处于晚期,尽管手术和药物治疗可以改善胃癌的生存,生存率仍较低。随着免疫学的发展,人们对肿瘤环境下机体免疫抑制的机制有了更进一步的认识,肿瘤的免疫治疗也越来越受人们的重视,目前免疫治疗应用在乳腺癌、前列腺癌及黑色素瘤取得较好效果。关于胃癌的免疫治疗、分子靶向治疗多数正处于临床试验阶段。赵恩昊等^[42]报道了抗HER2单抗(曲妥珠单抗)联合化疗治疗过表达HER2胃癌的临床价值,目前此方法已成为HER2过表达胃癌治疗的首选。其他系列的分子靶向药物或过继免疫疗法在晚期胃癌中的临床治疗研究,目前还未发现有明显成功的报道,如抗-EGFR(表皮生长因子受

体)单抗(西妥昔单抗),C-met抑制剂(HGF/SF单抗,rilotumumab),过继免疫细胞CTL、TIL等细胞。

随着对Foxp3⁺Treg细胞研究的深入,发现控制人体内的Foxp3⁺Treg细胞将有可能成为今后肿瘤治疗的新方向。潜在的机制有:(1)消除Foxp3⁺Treg细胞。因趋化因子CCR4受体特定表达于CD45RA⁻Foxp3^{hi}eTreg细胞,而不表达于CD45RA⁺Foxp3^{lo}rTreg细胞或少表达于外周的效应T细胞,Sugiyama等^[43]利用抗-CCR4单克隆抗体选择性的消除CD45RA⁻Foxp3^{hi}eTreg细胞,诱发和加强了人体的肿瘤免疫作用;以往认为利用免疫检查站阻断疗法,如抗-CTLA-4单抗,可活化处于抑制状态的效应T细胞而产生抗肿瘤效应,但Bulliard等^[44]发现这种效果更可能是因消除了肿瘤组织中的Foxp3⁺Treg细胞而产生;也有研究^[45]发现,小剂量环磷酰胺与肿瘤疫苗联合使用时,可减少Foxp3⁺Treg细胞的数量而产生增强抗肿瘤的效应。(2)限制Treg细胞免疫抑制能力。协同刺激分子GITR和OX40都持续表达于Foxp3⁺Treg细胞,利用抗-GITR单抗或抗-OX40单抗均能有效的抑制Foxp3⁺Treg细胞的活性以及增强效应T细胞的功能^[46-47]。

5 小 结

综上所述,Foxp3⁺Treg细胞是通过抑制机体免疫从而协助胃癌逃避机体免疫,还是通过抑制局部炎症反应或其他机制抑制胃癌的生长,其机制如何,仍需更进一步的探索,只有鉴定出在胃癌微环境下具有稳定免疫抑制功能的Foxp3⁺Treg细胞亚型,在靶向治疗胃癌时,才能更有选择性的消除或抑制Foxp3⁺Treg细胞,而不针对其他增强机体免疫反应的Foxp3⁺T细胞,从而更有效地控制机体的免疫应答。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] 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.
- [3] Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function[J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:531-564. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
- [4] Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(4):307-308.
- [5] Shevach EM, Thomson AM. *t*Tregs, *p*Tregs, and *i*Tregs: similarities and differences[J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1):88-102.
- [6] deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, et al. The prognostic value of FoxP3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11):3022-3029.
- [7] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4):330-336.
- [8] Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(1):217-227.
- [9] Gavin MA, Torgerson TR, Houston E, et al. Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(17):6659-6664.
- [10] Liston A, Piccirillo CA. Developmental plasticity of murine and human Foxp3(+) regulatory T cells[J]. *Adv Immunol*, 2013, 119:85-106. doi: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00003-5.
- [11] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. *Immunity*, 2009, 30(6):899-911.
- [12] Takahata Y, Nomura A, Takada H, et al. CD25⁺CD4⁺ T cells in human cord blood: an immunoregulatory subset with naive phenotype and specific expression of forkhead boxp3 (Foxp3) gene[J]. *Exp Hematol*, 2004, 32(7):622-629.
- [13] Schuler PJ, Börger V, Bölke E, et al. Dendritic cell generation and CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells in human head and neck carcinoma during radio-chemotherapy[J]. *Eur J Med Res*, 2011, 16(2):57-62.
- [14] Wang Y, Ma Y, Fang Y, et al. Regulatory T cell: a protection for tumour cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(3):425-436.
- [15] Deng B, Zhu JM, Wang Y, et al. Intratumor hypoxia promotes immune tolerance by inducing regulatory T cells via TGF- β 1 in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63777. doi: 10.1371/journal.pone.0063777.
- [16] Chouaib S, Messai Y, Couve S, et al. Hypoxia promotes tumor growth in linking angiogenesis to immune escape[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:21. doi: 10.3389/fimmu.2012.00021.
- [17] Mougiakakos D, Johansson CC, Trocme E, et al. Intratumoral forkhead box P3-positive regulatory T cells predict poor survival in cyclooxygenase-2-positive uveal melanoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(9):2224-2233.
- [18] Maeda N, Yoshimura K, Yamamoto S, et al. Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory T cells, affects against recurrence-free survival in breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(Suppl 4):S546-554.
- [19] Geng Y, Wang H, Lu C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3⁺ Tregs in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(2):273-281.
- [20] Hou J, Yu Z, Xiang R, et al. Correlation between infiltration of FOXP3⁺ regulatory T cells and expression of B7-H1 in the tumor tissues of gastric cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3):284-291.
- [21] Zhou S, Shen Z, Wang Y, et al. CCR7 expression and intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cells are correlated with overall survival and lymph node metastasis in gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74430. doi: 10.1371/journal.pone.0074430.
- [22] 张育超, 王惠英, 吕永添, 等. 胃癌患者围手术期CD4⁺ CD25⁺调节性T细胞的变化及其意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17(5):504-505.
- [23] Muthu Raja KR, Rihova L, Zahradova L, et al. Increased T regulatory cells are associated with adverse clinical features and predict progression in multiple myeloma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47077. doi: 10.1371/journal.pone.0047077.
- [24] 雷宏伟, 高岩, 李杰. 胰腺癌患者外周血CD4⁺ CD25^{high} T细胞比率变化特点及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(9):1319-1322.
- [25] West NR, Kost SE, Martin SD, et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(1):155-162.
- [26] Kim KJ, Lee KS, Cho HJ, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells and CD8⁺ cytotoxic T cells in microsatellite-unstable gastric cancers[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2):285-293.
- [27] Wang B, Xu D, Yu X, et al. Association of intra-tumoral infiltrating macrophages and regulatory T cells is an independent prognostic factor in gastric cancer after radical resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(9):2585-2593.
- [28] Correale P, Rotundo MS, Del Vecchio MT, et al. Regulatory (FoxP3⁺) T-cell tumor infiltration is a favorable prognostic factor in advanced colon cancer patients undergoing chemo or chemoimmunotherapy[J]. *J Immunother*, 2010, 33(4):435-441.

- [29] Frey DM, Droezer RA, Viehl CT, et al. High frequency of tumor-infiltrating FOXP3(+) regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(11):2635-2643.
- [30] Vence L, Palucka AK, Fay JW, et al. Circulating tumor antigen-specific regulatory T cells in patients with metastatic melanoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(52):20884-20889.
- [31] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9):942-949.
- [32] Hu JL, Yang Z, Tang JR, et al. Effects of gastric cancer cells on the differentiation of Treg cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(8):4607-4610.
- [33] Ladoire S, Martin F, Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7):909-918.
- [34] Haas M, Dimmler A, Hohenberger W, et al. Stromal regulatory T-cells are associated with a favourable prognosis in gastric cancer of the cardia[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9:65. doi: 10.1186/1471-230X-9-65.
- [35] Feichtenbeiner A, Haas M, Büttner M, et al. Critical role of spatial interaction between CD8+ and Foxp3+ cells in human gastric cancer: the distance matters[J]. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2014, 63(2):111-119.
- [36] Szczepanik AM, Siedlar M, Sierzega M, et al. T-regulatory lymphocytes in peripheral blood of gastric and colorectal cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(3):343-348.
- [37] Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, et al. Localisation pattern of Foxp3+ regulatory T cells is associated with clinical behaviour in gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(1):148-153.
- [38] Zhang HY, Sun H. Up-regulation of Foxp3 inhibits cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer letters*, 2010, 287(1):91-97.
- [39] Ma GF, Miao Q, Liu YM, et al. High FoxP3 expression in tumour cells predicts better survival in gastric cancer and its role in tumour microenvironment[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(6):1552-1560.
- [40] Hao Q, Zhang C, Gao Y, et al. FOXP3 inhibits NF- κ B activity and hence COX2 expression in gastric cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3):564-569.
- [41] Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, et al. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(10):1668-1674.
- [42] 赵恩昊, 曹晖. 曲妥珠单抗治疗胃癌的作用及机制的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(8):873-876.
- [43] 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.
- [44] Bulliard Y, Jolicoeur R, Windman M, et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(9):1685-1693.
- [45] Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8):1254-1261.
- [46] Mitsui J, Nishikawa H, Muraoka D, et al. Two distinct mechanisms of augmented antitumor activity by modulation of immunostimulatory/inhibitory signals[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10):2781-2791.
- [47] Piconese S, Valzasina B, Colombo MP. OX40 triggering blocks suppression by regulatory T cells and facilitates tumor rejection[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(4):825-839.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 巫晓龙, 夏冬. Foxp3⁺ Treg细胞与胃癌的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(10):1451-1456. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.020

Cite this article as: WU XL, XIA D. Foxp3⁺ Treg cells in gastric cancer: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(10):1451-1456. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.10.020