



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.010
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3884.shtml

· 基础研究 ·

乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞水平的检测及意义

唐聃¹, 杨伟明¹, 姚新生², 任宇¹, 刘勤¹, 苏晓玥¹

(1. 遵义医学院附属医院 甲状腺乳腺外科, 贵州 遵义 563003; 2. 遵义医学院 免疫教研室, 贵州 遵义 563003)

摘要

目的: 探讨乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 水平检测的意义。

方法: 流式细胞术检测 74 例乳腺癌患者与 30 例健康对照者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 占 CD4⁺T 细胞百分比, 分析 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与乳腺癌患者临床病理特征及相关免疫组化指标的关系。

结果: 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 占 CD4⁺T 细胞的百分比高于健康对照者 [(9.15 ± 2.24) % vs. (2.29 ± 1.36) %], 差异有统计学意义 (P < 0.05)。统计分析显示, 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与肿瘤组织学分级、淋巴结转移、pTNM 分期以及 HER-2、pS2、nm23 的表达有关 (均 P < 0.05), 而与肿瘤大小、病理类型以及雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、p53、Ki-67 表达无关 (均 P > 0.05)。进一步相关性分析显示, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与肿瘤组织学分级、淋巴结转移数、pTNM 分期、HER-2 的表达呈正相关 (r = 0.583, r = 0.333, r = 0.919, r = 0.604, 均 P < 0.05) 而与 pS2、nm23 表达呈负相关 (r = -0.229, r = -0.401, 均 P < 0.05)。

结论: 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平升高, 并与乳腺癌的进展、转移密切相关, 对其检测可能有助于患者预后及治疗效果的评估。 [中国普通外科杂志, 2014, 23(5):612-617]

关键词

乳腺肿瘤 / 病理学; T 淋巴细胞, 调节性; 叉头转录因子类
中图分类号: R737.9

Measurement of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in peripheral blood of breast cancer patients and its significance

TANG Dan¹, YANG Weiming¹, YAO Xinsheng², REN Yu¹, LIU Qing¹, SU Xiaoyue¹

(1. Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Immunology, Zunyi Medical Collage, Zunyi, Guizhou 563003, China)

Corresponding author: YANG Weiming, Email: 562980255@qq.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the value of determination of the peripheral blood level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells (Treg) in breast cancer patients.

Methods: The percentage of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells in CD4⁺ T cells in the peripheral blood from

基金项目: 贵州省教育厅自然科学研究资助项目 [黔教科 (2009) 0110]; 教育部新世纪优秀人才计划资助项目 (NCET-10-0095)。

收稿日期: 2014-01-24; **修订日期:** 2014-03-26。

作者简介: 唐聃, 遵义医学院附属医院主治医师, 主要从事乳腺肿瘤基础与临床方面的研究。

通信作者: 杨伟明, Email: 562980255@qq.com

74 breast cancer patients and 30 healthy controls were measured by flow cytometry. The relations of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cell level with the clinicopathologic factors and relevant immunohistochemical parameters of the breast cancer patients were analyzed.

Results: The percentage of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells in CD4⁺ T cells of breast cancer patients was higher than that of healthy controls [(9.15±2.24)% vs. (2.29%±1.36%)], and the difference had statistical significance ($P<0.05$). Statistical analyses showed that the peripheral blood level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells of breast cancer patients was significantly related to histological grade, lymph node metastasis, pTNM stage and expressions of HER-2, pS2 and nm23 ($r=0.583$, $r=0.333$, $r=0.919$, $r=0.604$, all $P<0.05$), and irrelevant to tumor size, pathological type and the expressions of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), p53 and Ki-67 (all $P>0.05$). Further correlation analyses demonstrated that CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cell level was positively correlated with histological grade, number of lymph node metastasis, pTNM stage and Her-2 expression and negatively correlated with pS2 and nm23 expression ($r=-0.229$, $r=-0.401$, all $P<0.05$).

Conclusion: The peripheral blood level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells is increased in breast cancer patients, which also is closely related to the progression and metastasis of breast cancer. So its determination may offer certain implications for evaluation of the prognosis and therapeutic effects of the patients.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):612-617]

KEYWORDS Breast Neoplasms/ pathol; T-Lymphocytes, Regulatory; Forkhead Transcription Factors

CLC number: R737.9

目前,对调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的研究是临床及基础研究热点之一。它是健康个体 T 细胞库的组成部分,约占 CD4⁺T 淋巴细胞细胞的 5%~15%^[1],这群 T 淋巴细胞可以发挥特异性抑制作用,动态地调节机体免疫平衡,但同时也能阻止机体对肿瘤细胞的免疫效应。转录因子家族 Foxp3 (forkhead box protein) 是以叉头螺旋为结构特征,特异性地表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面并调节其发育和功能的一种转录因子;目前认为真正意义上具有调节免疫功能的 Treg 细胞群为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg^[2]。全球范围内,乳腺癌发病率高且日益年轻化,是女性最常见的肿瘤相关性死亡的原因。目前,其主要的治疗方法仍是以手术治疗为主,配合必要的放、化疗以及内分泌治疗。随着免疫学和分子生物学的发展,乳腺癌的免疫治疗已成为目前的研究热点^[3]。本研究采用流式细胞术检测 74 例乳腺癌患者和 30 例健康体检者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的百分比,结合乳腺癌临床病理特征,探讨 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞与乳腺癌发生、发展的关系及其临床意义。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集贵州省遵义医学院附属医院甲状腺乳腺外科 2012 年 5 月 1 日—2012 年 12 月 30 日收治住院并手术治疗的女性乳腺癌患者 74 例。所有入选患者术前均未进行过化疗和免疫治疗等抗肿瘤治疗,近 3 个月内未使用过免疫增强剂,排除心、脑、肝等疾病,排除自身免疫性疾病、炎症、其他肿瘤等疾病,术后经病理确诊包括乳腺浸润性导管癌 52 例,其中原位癌 5 例,黏液腺癌 3 例,浸润性小叶癌 6 例,其他 8 例。正常对照组为我院体检中心同期正常健康女性 30 例,与乳腺癌组年龄比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 试验方法

采集上述乳腺癌患者及正常健康人清晨空腹外周静脉血 2 mL,经 EDTA-2K 抗凝。乳腺癌组及对照组的 EDTA-2K 抗凝静脉血标本各取 200 μ L,加鼠抗人荧光抗体 CD4-FITC、CD25-PE-Cy5 及同型对照鼠抗人免疫球蛋白 IgG1-FITC、IgG1-PE (美国 eBioscience 公司) 各 20 μ L,混匀后 4 $^{\circ}$ C 避光孵育 20 min;每管各加入红细胞裂解液 (solarbio, 美国 eBioscience 公司) 1 mL,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 15 min;洗涤细胞 2 次后室温离心

5 min (1 200 r/min, 离心半径 15 cm) 后缓慢轻弃上清; 将固定 / 破膜液及稀释液 (美国 eBioscience 公司) 按 1:3 比例混合, 每测定管加入 1 mL, 混匀后 4 ℃ 避光破膜 150 min, 加入固定 / 破膜缓冲液 (按 1:9 去离子水稀释) 各 2 mL, 充分混匀洗涤 2 次, 室温离心 5 min (1 500 r/min, 离心半径 15 cm) 后缓慢轻弃上清; 破膜后加入固定 / 破膜缓冲液 (按 1:9 去离子水稀释) 每管 200 μ L 重悬细胞, 加入 Foxp3-APC 单克隆抗体各 5 μ L, 充分混匀, 4 ℃ 避光孵育 60 min, 再次洗涤离心后加入固定 / 破膜缓冲液 (按 1:9 去离子水稀释) 500 μ L 待上机流式细胞检测。

1.3 流式细胞设置及数据分析

用 FACSComp 调整仪器前向角 (FSC)、侧向角 (SSC)、荧光 1 (FL1)、荧光 2 (FL2)、荧光 3 (FL3) 的电压及补偿。分别用对应同型对照调整 Mark 的位置。以 CD4⁺ 细胞群设门, 分析门内 Foxp3⁺CD25⁺T 细胞亚群比例, Cellquest 软件分析数据, 结果减去非特异性对照值, 以百分率表示。

1.4 统计学处理

应用统计学软件 SPSS 18.0 处理实验数据。计量资料的正态分析采用 Shapiro-Wilk 检验, 所有的计量资料均符合正态分布 ($P>0.05$)。计量资料符合正态分布的数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。乳腺癌患者组与正常健康人对照组之间外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞水平的差异比较采用 t

检验; 其余数据满足方差齐性, 两组间比较采用 t 检验分析, 多组间比较用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 LSD 法; 不满足方差齐性, 多组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验, 多组间两两比较采用 Dunnett's T_3 法。数据间线性相关分析用 Spearman 等级相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞流式细胞术检测

流式细胞术检测 74 例乳腺癌患者和 30 例年龄、性别与患者基本匹配的健康志愿者外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的比例, 结果显示, 健康志愿者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例为 $(2.29 \pm 1.36)\%$, 而乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例为 $(9.15 \pm 2.24)\%$, 两组差异有统计学意义 ($P=0.000$) (表 1) (图 1)。

表 1 两组外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的百分比

Table 1 Percentage of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells in CD4⁺T cells in the peripheral blood of the two groups

组别	n	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg/CD4 ⁺ T (%)
正常对照组	30	2.93 \pm 1.37
乳腺癌组	74	9.15 \pm 2.24 ¹⁾

注: 与正常对照组比较, $P<0.05$

Note: $P<0.05$ vs. normal control group

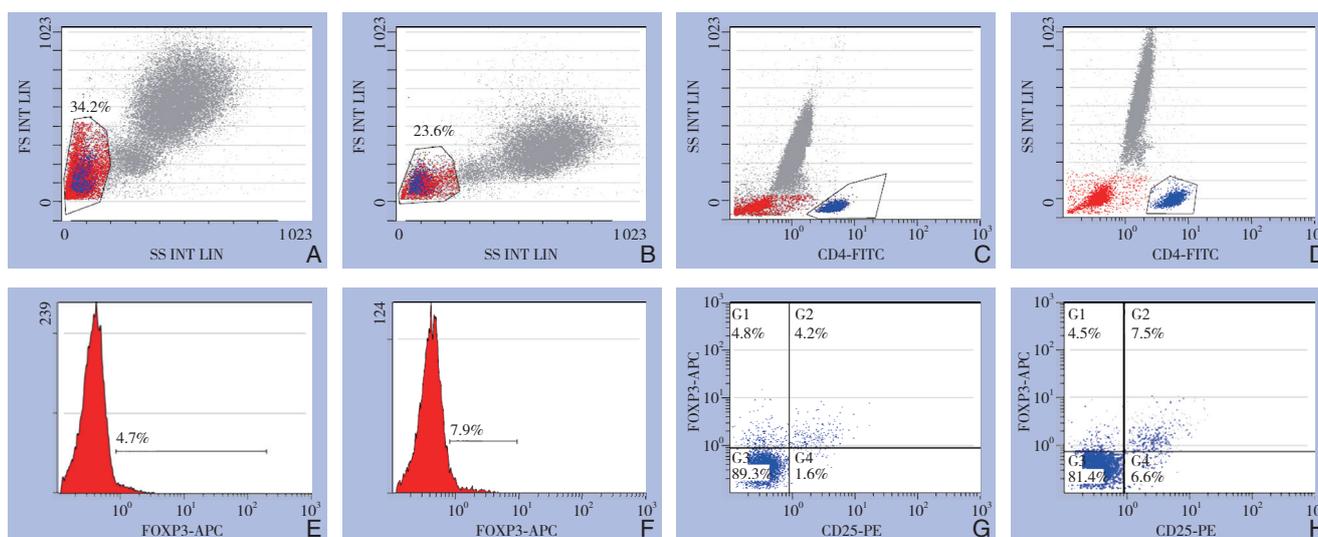


图 1 流式细胞仪细胞显示 A、B: 淋巴细胞显示; C、D: CD4⁺ 淋巴细胞 (以此群细胞设门); E、F: Foxp3 表达水平; G、H: CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞显示

Figure 1 Cell display visualized by flow cytometry A and B: lymphocyte display; C and D: CD4⁺ cell display (using this cell population for gate setting); E and F: Foxp3 expression level; G and H: CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg display

2.2 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平与临床特征的关系

不同的肿瘤组织学分级相应患者的外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平差异有统计学意义 ($P=0.029$), 且两者呈正相关 ($r=0.583$, $P<0.05$); 不同程度淋巴结转移的患者的外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平差异有统计学意义 ($P=0.004$), 且两者呈正相关 ($r=0.333$, $P<0.05$); 不同 pTNM 分期 (按国际抗癌联盟 AJCC2002 的 TNM 分期标准) 的患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平差异有统计学意义 ($P=0.000$), 且两者呈正相关 ($r=0.919$, $P=0.000$)。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平在肿瘤大小、肿瘤病理类型分组间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

表 2 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与临床特征的关系

Table 2 Relationship between peripheral blood level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells and clinicopathologic factors in breast cancer patients

临床特征	n	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg/ CD4 ⁺ T (%)	r	P
组织学分级				
I 级	17	6.76 ± 0.92		
II 级	32	9.56 ± 1.62	0.583	0.029
III 级	25	10.64 ± 2.42		
肿瘤大小 (cm)				
≤ 2	31	8.54 ± 2.11		
> 2~5	35	9.69 ± 2.59	—	0.056
> 5	8	10.31 ± 0.94		
淋巴结转移				
无转移	38	8.60 ± 1.00		
N ₁ (1~3 个)	19	9.41 ± 1.27	0.333	0.004
N ₂ (4~9 个)	11	9.88 ± 1.12		
N ₃ (≥ 10 个)	6	12.07 ± 1.71		
肿瘤病理类型				
浸润性导管癌	52	9.34 ± 2.15		
原位癌	5	12.72 ± 0.21		
黏液腺癌	3	5.93 ± 0.38	—	0.316
浸润性小叶癌	6	8.68 ± 2.73		
其他	8	8.43 ± 1.53		
pTNM 分期				
I 期	5	5.56 ± 0.17		
II 期	33	7.75 ± 1.12	0.919	0.000
III 期	30	10.74 ± 0.96		
IV 期	6	13.54 ± 1.07		

2.3 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平与免疫组化指标的关系

术后病理免疫组化中 pS2 表达不同的患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平差异有统

计学意义 ($P=0.019$), 两者呈负相关 ($r=-0.229$, $P<0.05$); 将乳腺癌患者术后病理免疫组化中 nm23 表达为 (-)、(+) 定义为低表达组, (++)、(+++) 定义为高表达组, nm23 表达不同的患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平比较, 差异有统计学意义 ($P=0.043$), 且两者呈负相关 ($r=-0.401$, $P<0.05$); 将乳腺癌患者术后病理免疫组化中 Her-2 表达为 (-)、(+) 定义为低表达组, (++)、(+++) 定义为高表达组, 两组患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平差异有统计学意义 ($P=0.000$), 且呈正相关 ($r=0.604$, $P=0.000$)。

乳腺癌患者术前外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、p53、Ki-67 表达无明显关系 (均 $P>0.05$) (表 3)。

表 3 乳腺癌患者外周血中 Treg 细胞表达水平与病理免疫组化指标的关系

Table 3 Relationship between peripheral blood level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg cells and immunohistochemical parameters in breast cancer patients

免疫组化 指标	n	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg/ CD4 ⁺ T (%)	r	P
pS2				
阴性	14	9.53 ± 2.39		
阳性	60	8.19 ± 1.66	-0.229	0.019
nm23				
低表达	49	9.98 ± 1.44		
高表达	25	8.22 ± 1.13	-0.401	0.043
Her-2				
低表达	42	8.05 ± 2.23		
高表达	32	10.58 ± 1.21	0.604	0.000
ER				
阴性	30	9.47 ± 2.08		
阳性	44	9.15 ± 2.48	—	0.566
PR				
阴性	24	9.59 ± 1.81		
阳性	50	9.13 ± 2.53	—	0.382
p53				
阴性	24	8.98 ± 1.85		
阳性	50	9.43 ± 2.51	—	0.441
Ki-67				
低表达	49	9.23 ± 2.51		
高表达	25	9.38 ± 1.93	—	0.800

3 讨论

3.1 乳腺癌患者与正常健康人外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞流式细胞术检测及意义

调节性 T 细胞是具有免疫抑制功能的 T 淋巴

细胞, 国外研究^[4-6]发现, 双叉头状的转录因子 Foxp3 具有比较特异性的形态和功能标记^[7], 它可能通过某种途径调节肿瘤细胞的生长、转移^[8], 其蛋白表达控制于 Treg 细胞的成熟发育和其抑制功能^[9]。本研究结果与以往研究保持一致, 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例明显高于正常健康人外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞比例。如果可以特异性去除发挥肿瘤免疫抑制功能的 Treg 细胞或封闭其抑制功能, 使肿瘤免疫得以恢复, 从而可以达到治疗肿瘤而又不影响正常免疫效应的目的。

3.2 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达与临床特征的关系

国外研究^[10-11]发现, Treg 细胞在乳腺癌患者中高表达, 晚期乳癌患者外周血的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞数量比早期病人更高, 提示 Treg 细胞与肿瘤发生发展及预后存在相关性^[12]; 调节性细胞在乳腺癌患者中数量增加, 并且免疫抑制功能也增强, 并与肿瘤进展正相关^[13]; 本研究结果显示乳腺癌患者组织学分级、淋巴结转移情况及 pTNM 分期为判断患者预后的其中几个主要指标都与乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平呈明显正相关, 提示其与乳腺癌患者预后相关, 可联合乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞检测对患者预后判断更为准确。

3.3 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达与病理免疫组化指标的关系

在临床工作及研究中, 乳腺癌肿瘤病理免疫组化指标的检测对判断乳腺癌的发生、发展及预后具有相当重要的意义。有研究^[14]认为 pS2 与乳腺癌患者的预后有关, pS2 阳性表达的乳腺癌患者预后更好。本研究发现 pS2 表达和患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达水平为负相关, 该结果与先前研究结果趋势基本一致, 提示 Treg 细胞的肿瘤免疫逃逸效能可能与 pS2 基因蛋白的促使细胞分化作用存在拮抗作用, Treg 细胞高表达及 pS2 基因蛋白表达阴性患者提示预后可能较差。

nm23 基因是参与影响微管聚合调节细胞运动的肿瘤转移抑制基因, nm23 蛋白的低表达可能是乳腺癌恶性侵袭的进展标志。本研究中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞与 nm23 在乳腺癌中表达呈负相关, 提示两者可能在乳腺癌的发生、发展、浸润转移中存在负反馈调节或存在相互拮抗的关

系, 但两者的因果关系及与参与乳腺癌发生、发展和转移的具体机制仍待进一步研究明确。

Her-2 癌基因或 Her-2/neu 基因又称 c-erbB-2 基因, 是与乳腺癌关系最密切的一种癌基因^[15]; Her-2 癌基因参与调控细胞的生长、增殖及分化, 其产物高表达常提示癌细胞增生更活跃、侵袭力更强、肿瘤恶性程度高、预后差^[16]。本实验发现 c-erbB-2 基因蛋白高表达组的外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达明显高于低表达组, 并且两者呈正相关。提示外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 与 Her-2 基因蛋白之间可能存在协同作用, 两者可能存在作用于肿瘤细胞的共同通道机制; 由于调控 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达的确切分子机制及调节 Foxp3 的下游靶基因尚不清楚, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞和 c-erbB-2 过表达的因果关系还有待于进一步研究证实。

目前, ER 和 PR 的表达状况在乳腺癌的临床诊治过程中是乳腺癌内分泌治疗的决定性因素, 也是判断乳腺癌预后的重要指标^[17]。本研究中乳腺癌患者术后病理免疫组化结果中 ER、PR 阴性表达的患者术前外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达比 ER、PR 阳性表达患者的术前外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达均数较高, 但差异均未达统计学意义。这与有些资料显示的雌激素能上调 Treg 细胞的数量并增强其免疫抑制功能、乳腺癌雌激素受体阴性患者 Treg 细胞呈现高表达趋势相符^[18]。但两者无明显相关性, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞在乳腺癌肿瘤细胞发生发展过程中, 独立于雌激素受体及孕激素受体, 以另外的作用通道发挥其肿瘤逃逸机制。

p53 在人类乳腺癌组织中 p53 基因的突变率约为 16%~60%, 编码 53 kDa 核磷酸蛋白, 是重要的肿瘤抑制基因。在乳腺癌增生过程中有突变型 p53 基因表达, 其表达水平与细胞的浸润生长及肿瘤细胞的分化程度有关, p53 基因表达水平越高, 提示 p53 基因蛋白阳性乳腺癌患者预后越差, 生存期明显较 p53 基因表达水平低的乳腺癌患者^[19]。本实验中, 在外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达与 p53 基因蛋白的关系研究中, 我们发现 p53 基因蛋白阳性组的外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达高于 p53 基因蛋白阴性组, 虽然差异无统计学意义, 但其趋势与预期结果相符, 提示 Treg 细胞与 p53 基因蛋白之间无明显相关性, 两者可能在作用于肿瘤细胞过程中无共同通道机制; 国外研

究发现, p53 是人类肿瘤中突变率最高的抑癌基因, 并与雌激素和其受体相互影响^[20]。在本实验上讨论中也提出, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞独立于雌激素受体及孕激素受体, 在乳腺癌肿瘤细胞发生发展过程中, p53 基因蛋白与激素及其受体有相互影响的作用通道, 而 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞独立于它们, 以另外的作用通道发挥其肿瘤逃逸机制。

Ki-67 抗原是一种用于判断细胞增殖活性并与细胞增殖特异相关的核抗原, 它与恶性肿瘤的发展、肿瘤转移和患者预后高度相关, 是评估细胞增殖相关的指标^[19]; 本研究结果显示 Ki-67 低表达患者与高表达患者的外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞的表达无差异, 提示两者之间可能无明显协同作用或拮抗作用, 但也可能与样本量有关, 待进一步扩大样本量后研究 Ki-67 抗原与外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞之间的关系。

综上所述, 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的表达明显高于正常健康人。联合对乳腺癌患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞的表达的检测能够较好地了解肿瘤组织对治疗的敏感性、癌组织的分化、增值及转移性, 对判断乳腺癌生物活性, 乳腺癌肿瘤恶性程度、肿瘤的增殖能力、指导治疗及判断预后具有重要意义, 也将为乳腺癌治疗提供新的靶点和生物标记物。

参考文献

- [1] 唐聃, 杨伟明, 陆婧, 等. 调节性 T 细胞在乳腺癌患者肿瘤免疫的研究进展 [J]. 医药前沿, 2013, 3(11):104-105.
- [2] Merlo A, Casalini P, Carcangiu ML, et al. FOXP3 expression and overall survival in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(11):1746-1753.
- [3] 许立生, 王水, 黄中晶, 等. CD44⁺/CD24⁻/low/ABCG2⁻ 乳腺癌干细胞与临床治疗及预后的关系 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(21):3877-3879.
- [4] Hinz S, Pagerols-Raluy L, Oberg HH, et al. Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer[J]. Cancer Res, 2007, 67(17):8344-8350.
- [5] Ebert LM, Tan BS, Browning J, et al. The regulatory T cell-associated transcription factor Foxp3 is expressed by tumor cells[J]. Cancer Res, 2008, 68(8):3001-3009.
- [6] Karanikas V, Speletas M, Zamanakou M, et al. Foxp3 expression in human cancer cells[J]. J Transl Med, 2008, 6:19. doi: 10.1186/1479-5876-6-19.
- [7] Ziegler SF. Foxp3: not just for regulatory T cells anymore[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(1):21-23.
- [8] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. Cell, 2008, 133(5):775-787.
- [9] Nair S, Boczkowski D, Fassnacht M, et al. Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity[J]. Cancer Res, 2007, 67(1):371-380.
- [10] Ohara M, Yamauchi 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.
- [11] 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, 2009, 106(6):1227-1236.
- [12] 孙成龙, 毕明宏. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在非小细胞肺癌肿瘤免疫及化疗方面的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(4):519-521.
- [13] 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.
- [14] 公丕果, 李杨, 崔伟, 等. 乳腺癌组织中 nm23、pS2 蛋白的表达及临床意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(6):10-12.
- [15] 盛薇, 车向明, 单涛, 等. 乳腺癌 c-erbB-2 的表达及其与临床病理指标的关系 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2010, 31(3):343-347.
- [16] Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, et al. HER-2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin-D[J]. Anticancer Res, 2001, 21(3C):2207-2212.
- [17] 聂克克, 马学真, 何信佳. 乳腺癌 HER-2 基因荧光原位杂交检测的临床应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(3):4-7.
- [18] Fernández-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, et al. Estrogen levels act as a rheostat on p53 levels and modulate p53-dependent responses in breast cancer cell lines[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(1):35-42.
- [19] Bidard FC, Mathieu MC, Chollet P, et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes[J]. Ann Oncol, 2008, 19(7):1261-1265.
- [20] Potemski P, Pluciennik E, Bednarek AK, et al. Ki-67 expression in operable breast cancer: a comparative study of immunostaining and a real-time RT-PCR assay[J]. Pathol Res Pract, 2006, 202(7):491-495.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 唐聃, 杨伟明, 姚新生, 等. 乳腺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞水平的检测及意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):612-617. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.010

Cite this article as: TANG D, YANG WM, YAO XS, et al. Measurement of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in peripheral blood of breast cancer patients and its significance [J]. Chin J Gen Surg, 2014, 23(5):612-617. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.010