

# 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义

## ■背景资料

调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是近些年来研究比较热门的一种T淋巴细胞亚群, 参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中, Treg细胞增多能激活免疫调节网络, 抑制机体的抗肿瘤免疫效应, 在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用, 从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活, 抑制效应性CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞的活化增殖, 并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒, 使肿瘤细胞逃逸, 躲避免疫杀伤。所以Treg细胞在进展期直肠癌细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着极其重要的作用。

## ■同行评议者

邱成志, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第二医院普外科

张毅勋, 江波, 刘海义, 山西省肿瘤医院结直肠外科 山西省太原市 030013

王海波, 山西省肿瘤医院放疗科 山西省太原市 030013

张毅勋, 主治医师, 主要从事大肠癌的诊断和治疗方面的研究。

作者贡献分布: 张毅勋参与课题设计、研究过程、试剂提供; 王海波参与课题设计与数据分析; 江波与刘海义参与课题设计。

通讯作者: 张毅勋, 主治医师, 030013, 山西省太原市杏花岭区职工新街3号, 山西省肿瘤医院结直肠外科。  
 zhyixun\_2001@163.com

收稿日期: 2016-03-17  
 修回日期: 2016-04-07  
 接受日期: 2016-04-11  
 在线出版日期: 2016-05-08

## Effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery

Yi-Xun Zhang, Hai-Bo Wang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu

Yi-Xun Zhang, Bo Jiang, Hai-Yi Liu, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Hai-Bo Wang, Department of Radiotherapy, Shanxi Cancer Hospital, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China

Correspondence to: Yi-Xun Zhang, Attending Physician, Department of Colorectal and Anal Surgery, Shanxi Cancer Hospital, 3 Zhigongxin Street, Xinghualing District, Taiyuan 030013, Shanxi Province, China. zhyixun\_2001@163.com

Received: 2016-03-17  
 Revised: 2016-04-07  
 Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of Lienal polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells (Treg) and cellular immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery.

**METHODS:** Eighty-two patients with advanced rectal cancer before surgery at the Shanxi Cancer Hospital Colorectal Surgery from May 2014 to December 2015 were selected and randomized into either a Lienal polypeptide injection group (Group A, 42 cases) or a routine treatment group (Group B, 40 cases). Flow cytometry was used to analyze the proportions of Treg cells, CD4<sup>+</sup>T cells, CD8<sup>+</sup>T cells, natural killer (NK) cells, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in the peripheral blood by indirect immunofluorescence before and after surgery.

**RESULTS:** Both groups of patients were suggested to have a weakened immune system before treatment. The differences in immune cell proportions between the two groups were not significant preoperatively ( $P > 0.05$ ). Compared with preoperative values, the proportion of CD4<sup>+</sup>T cells significantly decreased while the proportion of CD8<sup>+</sup>T cells significantly increased in the two groups after treatment ( $P < 0.05$ ). NK cells were not statistically different in the two groups between before and after surgery ( $P > 0.05$ ). In group B, the proportion of Treg cells after surgery was

significantly lower than preoperative value ( $7.38\% \pm 0.07\%$  vs  $10.37\% \pm 0.54\%$ ,  $P = 0.000$ ). The difference was also observed in group A ( $6.3\% \pm 0.06\%$  vs  $10.46\% \pm 0.92\%$ ,  $P = 0.000$ ). In addition, the proportion of Treg cells in group B was significantly lower than that in group A postoperatively ( $7.38\% \pm 0.07\%$  vs  $6.3\% \pm 0.06\%$ ,  $P = 0.000$ ).

**CONCLUSION:** Lial polypeptide injection can improve the immune function in patients with advanced colorectal cancer after surgery and lower levels of Treg cells, suggesting that reducing Treg cells may be one of the mechanisms for Lial polypeptide injection to improve the immune function.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Advanced rectal tumor; Immune function; Regulatory T cells

Zhang YX, Wang HB, Jiang B, Liu HY. Effect of Lial polypeptide injection on peripheral blood regulatory T cells in patients with advanced rectal cancer after surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

## 摘要

**目的:** 观察脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能及调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的影响。

**方法:** 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院结直肠外科进展期直肠癌患者82例, 随机分配为脾多肽组(A组: 42例)和常规治疗组(B组: 40例), A组在常规治疗(B组)基础上术后给予脾多肽注射液治疗10 d。用间接免疫荧光法分别检测患者手术前3 d及手术后2 wk外周血中Treg细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的比例, 以及CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞, 观察免疫细胞比例的变化。

**结果:** 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下, 各免疫细胞比例两组之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。与手术前对比, 两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降(A组:  $t = 2.311$ ,  $P = 0.026$ ; B组:  $t = 4.909$ ,  $P = 0.000$ )、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高(A组:  $t = 2.415$ ,  $P = 0.020$ ; B组:  $t = 6.384$ ,  $P = 0.000$ )、CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下

降(A组:  $t = 3.267$ ,  $P = 0.002$ ; B组:  $t = 6.964$ ,  $P = 0.000$ ), 而NK细胞无统计学差异(A组:  $t = 1.002$ ,  $P = 0.322$ ; B组:  $t = 0.511$ ,  $P = 0.612$ )。术后2 wk患者两组之间CD4<sup>+</sup> T细胞比例( $t = 2.231$ ,  $P = 0.029$ )、CD8<sup>+</sup> T细胞比例( $t = 2.151$ ,  $P = 0.035$ )、CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞( $t = 3.473$ ,  $P = 0.001$ )均有统计学差异, 而NK细胞( $t = 0.220$ ,  $P = 0.827$ )无统计学差异。对于Treg细胞, 术前两组之间无统计学差异( $t = 0.552$ ,  $P = 0.583$ ), 术后两组均有统计学差异。A组( $t = 69.408$ ,  $P = 0.000$ )与B组( $t = 39.521$ ,  $P = 0.000$ )患者手术后Treg细胞较术前均明显下降, A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显( $t = 68.977$ ,  $P = 0.000$ )。

**结论:** 脾多肽注射液能够提高进展期直肠癌患者术后免疫功能, 同时降低患者围术期Treg细胞水平, 这可能是脾多肽注射液提高患者免疫功能的途径之一。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 进展期直肠癌; 免疫功能; 调节性T细胞

**核心提示:** 本文旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响, 但在研究过程中发现, 脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时, 进一步降低术后患者调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)水平。尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调, 可能引发有效的抗肿瘤免疫反应。从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

张毅勋, 王海波, 江波, 刘海义. 脾多肽注射液对进展期直肠癌患者术后外周血调节性T细胞水平的影响. *世界华人消化杂志* 2016; 24(13): 2102-2107 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.2102>

## 0 引言

大肠癌是常见的消化系恶性肿瘤之一。在我国, 直肠癌发病率超过大肠癌总数的50%。进展期直肠癌患者大多数细胞免疫功能低下, 而调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)可对机体免疫反应起负向调节作用<sup>[1,2]</sup>。脾多肽注射液通过促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞, 触发和增强机体对感染的抵抗力, 对机体免疫功能有双向调节作用, 能够纠正机体免疫功能

## ■ 研究前沿

本文在研究中发现, 进展期直肠癌术后Treg细胞较术前明显增高, 可能与免疫功能下降有关, 而脾多肽注射液可以改善这一状况, 提示, 减少Treg细胞数量是脾多肽注射液提高免疫功能途径之一。但此种治疗是否可以降低患者复发率, 提高生存期, 还有待于进一步临床观察。

# 应用要点

本文发现可扩大样本含量继续研究,可能有助于研究脾多肽注射液提高免疫功能的作用机制。

紊乱,本研究旨在探讨脾多肽注射液对进展期直肠癌术后细胞免疫功能的影响,但在研究中过程中,我们发现,脾多肽注射液可降低外周血Treg水平,可能成为脾多肽注射液改善进展期直肠癌细胞免疫功能的机制之一,现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 前瞻性收集2014-05/2015-12山西省肿瘤医院收治的经组织病理学检查证实为进展期直肠腺癌的患者82例。纳入标准:(1)年龄<75岁;(2)经计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)、腔内超声或正电子发射断层成像CT(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)等检查并经术后病理明确诊断为进展期直肠癌;(3)术前患者细胞免疫功能低下;(4)围术期患者不使用或不同时使用其他免疫制剂。排除标准:(1)同时性多原发癌、家族性腺瘤性息肉病、炎性肠病或合并其他系统恶性疾病;(2)患有风湿性疾病,免疫功能缺陷或免疫系统疾病;(3)既往有服用激素类药物病史;(4)急性肠梗阻需急诊剖腹探查患者;(5)正在参加其他药物的临床试验者;(6)一般情况较差,严重营养不良患者;(7)有肝、肾功能障碍(肝肾功能指标高于正常值上限20%)。

**1.2 方法** 将82例术前细胞免疫功能低下的进展期直肠癌患者随机分配为脾多肽组(A组)和常规治疗组(B组),术前对两组患者年龄、性别、组织学分化程度、肿瘤大小、浸润程度、淋巴结转移及术前新辅助例数给予统计学分析,两组之间无统计学差异。B组给予常规术后治疗;A组除上述治疗外,在患者术后当日开始给予脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司, 2 mL/支)10 mL溶入500 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉输注,1次/d,连续输注10 d。分别于手术前3 d和手术后2 wk采集患者清晨空腹抽取外周静脉全血标本2 mL,于15℃-25℃下保存。6 h内分别取待检静脉全血100 μL于4个上样管中,分别加入用不同荧光素标记的单抗组合(间接免疫荧光法):(1)抗CD3单抗-Per CP标记(CD3 Per CP-Cy5.5)和抗CD4单抗-FITC标记(CD4 FITC);(2)CD3 Per CP-Cy5.5和抗CD8单抗-PE标记(CD8 PE);

(3)抗CD3单抗-FITC标记(CD3 FITC)和抗CD16<sup>+</sup>56单抗-PE标记(CD16<sup>+</sup>56 PE);(4)CD4 FITC、抗CD25单抗-APC标记(CD25 APC)和抗CD127单抗-PE标记(CD127 PE)。震荡混匀后常温孵育20 min,加入红细胞裂解液850 μL裂解10 min,再以1500 r/min离心7 min,用PBS冲洗1次,然后,取200 μL PBS悬浮细胞上机检测,比较两组患者手术前后外周静脉血中Treg细胞、CD4<sup>+</sup> T细胞、CD8<sup>+</sup> T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞占淋巴细胞的百分比及CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞的变化。采用FACSDiva软件分析数据结果。

**统计学处理** 采用SPSS16.0软件包进行统计分析。所有计量资料均以mean±SD表示,两组间手术前或手术后同期比较采用成组t检验,组内手术前后的比较均采用配对t检验,构成比比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料的比较** 共纳入82例患者,其中A组患者42例, B组40例。两组患者手术治疗前临床病理特征的差异均无统计学意义(表1)。

**2.2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例及Treg细胞的变化** 两组患者治疗前均提示细胞免疫功能低下,各免疫细胞比例两组之间无统计学差异( $P>0.05$ )。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高, CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下降,均有统计学差异( $P<0.05$ ),而NK细胞无统计学差异( $P>0.05$ )。术后2 wk患者两组之间CD4<sup>+</sup> T细胞比例、CD8<sup>+</sup> T细胞比例, CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞均有统计学差异( $P<0.05$ ),而NK细胞无统计学差异( $P>0.05$ )。对于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异, A组与B组患者手术后Treg细胞均明显下降( $P<0.05$ ), A组较B组患者的Treg细胞比例下降明显( $P<0.05$ )(表2)。

## 3 讨论

进展期直肠癌患者因为术前新辅助放化疗、营养、手术创伤<sup>[3]</sup>,肿瘤消耗,患者精神压力等原因导致细胞免疫功能低下<sup>[4]</sup>,而患者的细胞免疫功能不仅与肿瘤的发生、发展密切相关,而且对判断治疗效果和评估疾病预后有



表 1 两组患者相关信息比较

临床病理特征	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	58.98 ± 16.05	59.25 ± 13.46	$t = -0.084$	0.933
性别			$\chi^2 = 0.447$	0.504
男	22	18		
女	20	22		
组织学分化			$\chi^2 = 1.946$	0.378
腺癌 I 级	10	8		
腺癌 II 级	24	19		
腺癌 III 级	8	13		
肿瘤大小(cm)	5.05 ± 0.61	5.03 ± 0.60	$t = 0.167$	0.868
浸润深度			$\chi^2 = 0.186$	0.666
T3	19	20		
T4	23	20		
N分期			$\chi^2 = 0.790$	0.374
N0	9	12		
N+	33	28		
新辅助情况			$\chi^2 = 0.006$	0.936
新辅助放化疗患者	28	27		
常规手术患者	14	13		

## 同行评价

本文研究内容有一定的实用性和新颖性,科学性和可读性较好。

重要的参考价值<sup>[5]</sup>。改善进展期直肠癌患者围术期免疫功能是必要的。脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成的多肽、游离氨基酸、核酸、总糖组成的无菌水溶液,分子量<6000道尔顿,对机体免疫功能有双向调节作用,能够纠正机体免疫功能紊乱,提高淋巴细胞免疫功能,促进T细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞;增强机体非特异性免疫功能,触发和增强机体对感染的抵抗力。此外,脾多肽还可以抑制细胞糖酵解,使肿瘤缺乏能量来源,造成肿瘤细胞代谢过程发生障碍,阻止G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>期肿瘤细胞不能向增殖、分裂期发展,从而达到抗癌效果。

进展期直肠癌患者由于上述种种原因,免疫功能低下,尤其是手术本身对患者的打击,将进一步降低患者的免疫功能。本课题对进展期直肠癌患者围术期给予脾多肽注射液,以期提高围术期患者免疫功能,利于疾病恢复。结果显示:两组患者治疗前细胞免疫功能均低下,但各免疫细胞比例的两组之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。与手术前对比,两组治疗后均出现CD4<sup>+</sup> T细胞比例下降、CD8<sup>+</sup> T细胞比例升高,CD4<sup>+</sup> T细胞/CD8<sup>+</sup> T细胞下降,差异均有统计学差异(均 $P<0.05$ );术后2 wk患者上述指标两组之间有统计学差异(均 $P<0.05$ )。结

果表明进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能较术前明显减低,脾多肽注射液可以提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能。在检测过程中,我们发现:关于Treg细胞,术前两组之间无统计学差异,A组与B组患者手术后明显下降,A组患者较B组患者的Treg细胞比例明显下降( $P<0.05$ )。

Treg细胞是抑制机体对肿瘤的免疫应答<sup>[6]</sup>,导致肿瘤逃逸,促进肿瘤生长的T淋巴细胞的一个亚群,细胞表面分子CD25高水平表达、CD127低水平表达为主要特征<sup>[7,8]</sup>,即CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup> Treg。有研究<sup>[9]</sup>在小鼠组织中首先发现,他参与肿瘤局部的免疫反应。在肿瘤微环境中,Treg细胞增多能激活免疫调节网络,抑制机体的抗肿瘤免疫效应,在肿瘤免疫逃逸中发挥关键作用,从而促进了肿瘤的局部侵袭和转移。同时Treg还能通过细胞间直接接触或通过细胞因子的失活,抑制效应性CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T细胞的活化增殖<sup>[10]</sup>,并在肿瘤微环境中限制细胞毒性T细胞释放毒性颗粒,使肿瘤细胞逃逸,躲避免疫杀伤<sup>[11,12]</sup>。所以Treg细胞在肿瘤细胞免疫逃逸和肿瘤发生中都起着及其重要的作用。刘天舒等<sup>[13]</sup>研究表明大肠癌患者外周血Treg细胞比例较正常人群显著增高,反应大肠癌患者免疫系统存在抑制状态。Betts等<sup>[14]</sup>研究发现,术前结

表 2 两组患者手术治疗前后免疫细胞比例的比较

分组	A组(n = 42)	B组(n = 40)	t值	P值
Treg细胞				
手术前	10.46 ± 0.92	10.37 ± 0.54	0.552	0.583
手术后	6.35 ± 0.06	7.38 ± 0.07	68.977	0.000
t值	69.408	39.521		
P值	0.000	0.000		
CD4 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	32.72 ± 7.98	34.05 ± 7.79	0.763	0.448
手术后	29.71 ± 5.51	26.98 ± 5.60	2.231	0.029
t值	2.311	4.909		
P值	0.026	0.000		
CD8 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	29.27 ± 10.34	26.38 ± 8.82	1.364	0.176
手术后	33.37 ± 8.11	36.69 ± 5.69	2.151	0.035
t值	2.415	6.384		
P值	0.020	0.000		
CD4 <sup>+</sup> T细胞/CD8 <sup>+</sup> T细胞				
手术前	1.29 ± 0.60	1.47 ± 0.60	1.306	0.195
手术后	0.99 ± 0.39	0.75 ± 0.18	3.473	0.001
t值	3.267	6.964		
P值	0.002	0.000		
NK细胞				
手术前	19.59 ± 11.21	18.59 ± 10.62	0.417	0.678
手术后	17.35 ± 8.80	17.74 ± 7.02	0.220	0.827
t值	1.002	0.511		
P值	0.322	0.612		

直肠癌患者外周血活性Treg细胞水平要显著高于正常对照组,而在手术解除肿瘤负荷后则有明显的下降,并于术后12 mo下降接近正常水平.此外,有研究发现,术前Treg细胞对机体抗肿瘤免疫反应的抑制作用与术后患者的肿瘤复发相关.发生局部淋巴结或远处转移患者与未转移结直肠癌患者相比,外周血中Treg细胞比例显著增高<sup>[15,16]</sup>.

本研究在总结脾多肽注射液提高进展期直肠癌患者术后免疫功能的同时发现,使用脾多肽注射液组患者Treg细胞较常规治疗组患者进一步下降,并且差异有统计学意义( $P<0.05$ ).换言之,脾多肽注射液在提高进展期直肠癌患者术后细胞免疫功能的同时,进一步降低术后患者Treg细胞水平.机体内尤其是机体内微环境中Treg细胞数量的下调,可能引发有效的抗肿瘤免疫反应.从而为脾多肽注射液抗肿瘤治疗提供理论依据.但此种治疗是否可以降低患者复发率,提高生存期,还有待

于进一步临床观察.

4 参考文献

1 Formica V, Cereda V, Nardecchia A, Tesaro M, Roselli M. Immune reaction and colorectal cancer: friends or foes? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12407-12419 [PMID: 25253941 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12407]

2 Darrasse-Jèze G, Podsypanina K. How numbers, nature, and immune status of foxp3(+) regulatory T-cells shape the early immunological events in tumor development. *Front Immunol* 2013; 4: 292 [PMID: 24133490]

3 Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, Bear HD, Takabe K. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery* 2013; 153: 771-778 [PMID: 23489938 DOI: 10.1016/j.surg.2013.02.002]

4 Clark CE, Beatty GL, Vonderheide RH. Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer. *Cancer Lett* 2009; 279: 1-7 [PMID: 19013709 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.09.037]

5 Pernot S, Terme M, Voron T, Colussi O,

- Marcheteau E, Tartour E, Taieb J. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3738-3750 [PMID: 24833840 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3738]
- 6 Dai J, Liu B, Li Z. Regulatory T cells and Toll-like receptors: what is the missing link? *Int Immunopharmacol* 2009; 9: 528-533 [PMID: 19539562 DOI: 10.1016/j.intimp.2009.01.027]
- 7 Klein S, Kretz CC, Krammer PH, Kuhn A. CD127(low/-) and FoxP3(+) expression levels characterize different regulatory T-cell populations in human peripheral blood. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 492-499 [PMID: 19940860 DOI: 10.1038/jid.2009.313]
- 8 王海波, 刘海义, 苏文, 张毅勋, 冯毅, 卢艳军. 直肠癌新辅助治疗后肿瘤缓解与外周血中调节性T细胞的关系. *中华胃肠外科杂志* 2015; 18: 50-53
- 9 徐为, 付海啸, 邱磊, 宋军, 张宝福, 郑骏年. 调节T淋巴细胞在结肠癌组织中不同部位的浸润及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2013; 30: 1749-1750
- 10 王建升, 帖彦清, 张立志, 吕元鹏, 宋津晓. 结直肠腺瘤和结直肠癌患者外周血Tc17和Treg细胞的变化. *中华微生物学和免疫学杂志* 2013; 33: 648-652
- 11 张燕, 李红岩, 蔡建辉. CD4+CD25+Treg细胞对肿瘤特异性CTL杀伤效果的影响. *中华实验外科杂志* 2010; 27: 1859-1861
- 12 朱晓文, 王欣, 朱尤庆, 陈志芬, 蓝海, 吴洲清, 陈家宽. CD4+CD25+叉头框蛋白p3+调节性T细胞在结直肠癌中抑制肿瘤免疫的机制. *中华实验外科杂志* 2014; 31: 1578-1582
- 13 刘天舒, 李玲, 赵娜, 朱理玮. 大肠癌患者中调节性T细胞的表达及其临床意义. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 1016-1017
- 14 Betts G, Jones E, Junaid S, El-Shanawany T, Scurr M, Mizen P, Kumar M, Jones S, Rees B, Williams G, Gallimore A, Godkin A. Suppression of tumour-specific CD4+ T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer. *Gut* 2012; 61: 1163-1171 [PMID: 22207629 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300970]
- 15 赵丽微, 盖晓东, 杨淑艳. CD4+CD25+FOXP3+调节性T细胞与结直肠癌关系研究进展. *中国老年学杂志* 2011; 31: 1698-1700
- 16 Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang LP, Gimotty PA, Gilks CB, Lal P, Zhang L, Coukos G. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature* 2011; 475: 226-230 [PMID: 21753853 DOI: 10.1038/nature10169]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

