

胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉, 北华大学附属医院消化内科 吉林省吉林市 132001

黄旭宏, 在读硕士, 主要从事胃肠道肿瘤的早期诊治研究。

作者贡献分布: 论文写作由黄旭宏完成; 文献检索、资料筛选与整理由黄旭宏、宋玉国及刘春雷完成; 关晓辉指导、审校。

通讯作者: 关晓辉, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 132001, 吉林省吉林市解放中路12号, 北华大学附属医院消化内科。
guanxiaohuixl@163.com
电话: 0432-62166402

收稿日期: 2016-03-31
修回日期: 2016-04-20
接受日期: 2016-04-23
在线出版日期: 2016-05-28

Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan

Xu-Hong Huang, Yu-Guo Song, Chun-Lei Liu, Xiao-Hui Guan, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132001, Jilin Province, China

Correspondence to: Xiao-Hui Guan, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Beihua University, 12 Jiefang Middle Road, Jilin 132001, Jilin Province, China. Guanxiaohuixl@163.com

Received: 2016-03-31
Revised: 2016-04-20
Accepted: 2016-04-23
Published online: 2016-05-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in China. The occurrence

and development of gastric cancer are closely related to the body's immune status. T-lymphocytes are not only the main effector cells of the body's immune system, but also important immunoregulatory cells, playing important roles in maintaining normal immune function, killing tumor cells and inhibiting tumor growth. When the number or function of peripheral T-lymphocyte subsets is abnormally altered, disorders of the body's immune system and some pathological changes may occur, which can lead to the occurrence and development of tumors. T-lymphocyte subsets have been gradually recognized to play an important role in the pathogenesis of malignant tumors. The purpose of this review is to summarize the relationship between gastric cancer and T-lymphocyte subsets.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T-lymphocyte; Gastric cancer; Research progress; Immunotherapy

Huang XH, Song YG, Liu CL, Guan XH. Relationship between T-lymphocyte subsets and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(15): 2331-2335 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

摘要

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。胃癌的发生、发展与机体免疫状态有密切的关系。T淋巴细胞不仅是人体细胞免疫的主要效应细胞, 而且是重要的免疫调节细胞, 维持机体正常免疫功能, 在杀伤肿瘤细胞、控制肿

背景资料

胃癌是严重危害全世界人类健康的恶性肿瘤之一。我国是胃癌的高发地区, 发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%。抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第四种抗肿瘤疗法, 已经成为肿瘤生物治疗的热点。对胃癌患者的免疫学状态进行个体化评估并设计更为切实可行的免疫治疗方案将成为必然趋势。

同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

■ 研发前沿

近年来, 肿瘤的免疫治疗越来越热, 目前, 了解在胃癌、肺癌、乳腺癌等不同恶性肿瘤患者免疫微环境中, 均存在T淋巴细胞亚群表达的变化, 如何设计更为切实可行的免疫治疗方案来干预胃癌的发生发展进程仍需要进一步研究。

瘤生长中起重要作用。当外周T淋巴细胞亚群在数量和功能发生异常时, 可导致免疫系统紊乱并发生一系列的病理变化, 进而可导致肿瘤的发生、发展。T淋巴细胞亚群在恶性肿瘤发病机制中的作用日益受到人们重视。本文就胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展进行综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: T淋巴细胞亚群; 胃癌; 研究进展; 免疫治疗

核心提示: T淋巴细胞是人体细胞免疫的主要效应细胞, 也是重要的免疫调节细胞。T淋巴细胞亚群在胃癌的发生发展中起着重要作用, 本文从胃癌患者T淋巴细胞亚群表达的变化来阐述胃癌发生发展的免疫学机制, 为胃癌患者设计更为切实可行的免疫治疗提供理论依据。

黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 关晓辉. 胃癌与T淋巴细胞亚群关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(15): 2331-2335
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i15/2331.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i15.2331>

0 引言

胃癌是严重危害全人类健康的疾病, 我国是胃癌的高发国, 发病率与死亡率均占全世界胃癌病例的40%^[1]。在我国, 胃癌分布具有明显的地域性, 在西北部与东部沿海地区发病率较南方地区明显增高; 在农村, 胃癌位于恶性肿瘤发病率之首^[2]。随着国内外学者对胃癌病因研究的不断深入, 胃癌的免疫学因素受到广泛关注, 取得了许多重要进展。人体的免疫功能状态与肿瘤的关系密不可分, 当宿主免疫功能减弱或丧失时, 可导致肿瘤的发生、发展; 反之, 肿瘤的进展又可抑制机体免疫功能的恢复^[3]。

机体防御肿瘤免疫应答效应是细胞免疫和体液免疫综合作用的结果, 细胞免疫起主要作用, 体液免疫起协同作用。T淋巴细胞亚群是人体重要的抗肿瘤细胞免疫系统。当机体T淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时, 机体免疫微环境发生改变从而促进肿瘤的发生、发展^[4-6]。所以, 监测机体T细胞亚群的变化有助于了解胃癌患者免疫微环境特征, 从而为判断患者预后及设计更完善的免疫治疗方案提供理论依据。

■ 相关报道

黄梅淑等对胃部疾病发生、发展的免疫学变化做了总结性、翔实的报道。

1 T淋巴细胞亚群

T淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞(胚胎期则来源于卵黄囊和肝)。在人体胚胎期和出生期, 骨髓中的一部分多能干细胞或前T细胞经血液循环进入胸腺, 在胸腺分化成为成熟的T细胞, 赋予免疫活性, 再由胸腺迁移至外周血, 继而定居于外周淋巴组织^[7]。T细胞在胸腺中发育成熟的早期即表达CD3分子, 随后表达CD4或CD8分子^[8]。这些T细胞活化后分化成不同功能的效应细胞即辅助T细胞(helper T cell, Th)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)。Th均表达CD4, 通常所称的Th即指CD4⁺ T细胞。CTL大多表达CD8, 通常所称的CTL即指CD8⁺ T细胞^[9]。Treg是具有免疫负调节作用的T淋巴细胞亚群, 其表面标志为CD4⁺CD25⁺, 叉头状螺旋转录因子(forkhead box p3, Foxp3)是CD4⁺CD25⁺Treg的转录因子, 直接参与了CD4⁺ T细胞向Treg细胞的分化, 是目前定义CD4⁺CD25⁺Treg的最佳标志物^[10,11]。

1.1 CD4⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD4⁺ T细胞属于辅助性T细胞, 他们不能直接识别肿瘤细胞, 而是通过识别主要组织相容性复合体-II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)类分子递呈的多肽抗原被激活, 活化后的T细胞分泌细胞因子激活CTL、NK细胞和B淋巴细胞等发挥其作用^[12]。根据CD4⁺ T细胞产生的细胞因子和生物学功能的不同, 将其分为Th1细胞和Th2细胞^[13]。Th1细胞主要由白介素-12(interferon-12, IL-12)和γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)诱导产生, 主要分泌IL-2、IFN-γ、淋巴细胞活化基因-3分子(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等介导细胞免疫, 使CTL得到增殖, 增强NK细胞的细胞毒性, 起到抗肿瘤作用; Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-10、IL-13, 介导体液免疫应答, 辅助B细胞增殖分化, 同时抑制Th1增殖^[14]。在正常生理状态下, Th细胞在抗原刺激下, 按一定比例向Th1和Th2分化, Th1、Th2之间维持着动态平衡。当机体免疫环境发生变化时, Th1和Th2亚群比例失衡, Th1/Th2发生偏移^[15-17]。

1.2 CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫机制 CD8⁺ T细

胞属于CTL, 具有特异性杀伤活性, 在机体防御肿瘤免疫中CTL的免疫功能起决定作用. 给荷瘤宿主注射这种CTL可使肿瘤缩小, 甚至消退. CTL不能直接识别游离抗原或细胞表面的抗原片段, CTL的诱导需要肿瘤抗原经加工后与MHC- I 类抗原结合成复合物而提呈于细胞表面, T细胞通过其受体(TCR)对其识别^[18,19]. 故CTL受MHC- I 类抗原限制, 具有特异性杀伤活性. 其主要通过两条途径对突变细胞或肿瘤细胞进行特异性杀伤作用, 一是穿孔素-颗粒酶途径, 即通过穿孔素使靶细胞膜穿孔, 蛋白溶解酶活化尚介导靶细胞凋亡的Caspase酶; 二是死亡受体途径, 即CTL可通过Fas配体结合到靶细胞的Fas分子上, 在靶细胞内活化Caspase酶最终诱导凋亡^[20,21].

1.3 CD4⁺CD25⁺Treg的抗肿瘤免疫机制 McGeachy等^[22]发现成年鼠中近10%的外周CD4⁺ T细胞表达IL-2受体 α 链CD25. 同时发现去除这种细胞后, 机体的抗肿瘤免疫效应得到增强但确患有自身免疫性疾病. 故将这群细胞称之为CD4⁺CD25⁺Treg. CD4⁺CD25⁺Treg作为一种专职的Treg亚群, 主要发挥免疫抑制功能, 起到免疫的负调节作用. 在癌症患者的外周血和肿瘤微环境中发现有大量的CD4⁺CD25⁺Treg存在^[23-26]. 肿瘤组织对CD4⁺CD25⁺Treg招募和活化是一个多步骤和多信号的过程, 其中趋化因子如CCL17和CCL22发挥了向肿瘤微环境中招募CD4⁺CD25⁺Treg的作用^[27]; APC则利用MHC- II 依赖的方式向CD4⁺CD25⁺Treg提呈肿瘤相关抗原, 在APC发挥的抗原提呈及共刺激信号的作用下, CD4⁺CD25⁺Treg被活化, 进而发挥免疫抑制功能^[28,29].

2 胃癌患者外周血T淋巴细胞亚群的特点

浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌是目前世界上多数学者所公认的胃癌发展模式^[30]. 这是一个长时间的发展过程, 机体的免疫状态也随之发生改变. 黄梅淑^[31]研究表明, 从慢性浅表性胃炎发展到胃癌, 人体外周血中CD4⁺ T细胞逐渐降低、CD8⁺ T细胞及CD4⁺CD25⁺Treg逐渐升高. 侯婧瑛等^[32]利用流式细胞仪分析了胃癌患者和健康体检者外周血T淋巴细胞亚群的表达. 研究发现, 胃癌组患者外周血CD3⁺、CD4⁺ T淋巴细胞比例较健康组降低, 而CD8⁺ T淋巴细胞比例升

高, 且随着胃癌TNM分期的进展, 上述变化更为显著. 近年来多项研究发现, 胃癌患者的CD4⁺CD25⁺Treg在外周血及肿瘤微环境中均为高表达, 并且其增高水平与临床病理分期密切相关^[10,32-36]. 总之, 随着胃部疾病的进展, 机体的免疫功能下降, 免疫功能逐渐被抑制.

目前随着健康知识的普及, 接受胃镜检查的人群越来越多, 大多患者关注内镜病理检查结果, 尤其是肠上皮化生及不典型增生者, 如进行肿瘤免疫指标的检测, 将进一步评估患者的抗肿瘤免疫功能, 进而为判断患者预后及设计更为切实可行的治疗方案提供理论依据, 且方法简便易行, 今后有望在基层医院得到深入开展.

3 胃癌患者的免疫治疗

抗肿瘤免疫的免疫治疗是基于传统手术、化学药物、放射治疗之后的第4种抗肿瘤疗法, 已经成为肿瘤生物治疗的热点. 根据肿瘤免疫治疗所针对的对象和机制的不同, 可将肿瘤免疫治疗分为主动免疫治疗和被动免疫治疗^[37,38]. 主动免疫治疗具体是指给荷瘤宿主注射具有免疫原性的瘤苗. 目前, 采用化学合成或基因重组的方法制备的个体化多肽疫苗、负载的树突细胞(dendritic cell, DC)疫苗以及个体化肿瘤抗原高表达肽疫苗等已在胃癌免疫治疗的临床转化研究中取得很多成果^[39-42]. 被动免疫治疗是指给机体输注外源性的免疫效应物质包括抗体、细胞因子、免疫效应细胞等. 曲妥珠单抗联合化疗可延长人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)阳性的进展期胃癌患者无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)^[43,44]; CIK细胞是利用IL-2、INF- γ 等细胞因子诱导患者外周血中分离出来的单核细胞所生成的一群异质性的淋巴细胞, 用CIK细胞联合手术、化疗的治疗方法可明显提高胃癌患者5年存活期和无病生存期, 且实验证实了治疗的安全性^[45,46]; 将OK-432和云芝多糖作为免疫调节剂注射瘤块内或注射入腹腔, 与化疗和手术相联合来治疗进展期胃癌, 可以明显提高胃癌患者免疫力, 延长存活期^[47,48]. 由diphtheria toxin和人IL-2组成的重组融合蛋白Ontak能够选择性地造成Treg细胞的毒性, 在肺癌、卵巢癌、血液肿瘤患者中能够产生有

■创新盘点

本文从T淋巴细胞亚群、胃癌患者T淋巴细胞亚群特点的介绍及胃癌患者的免疫治疗等方面, 结合国内外最新研究动态进行综述, 使读者更为全面、系统的了解胃癌患者的免疫学状态, 同时阐述了目前尚需解决的问题.

■应用要点

通过了解T淋巴细胞亚群在胃癌患者发生发展过程中变化, 可以了解胃癌患者的免疫功能状态, 为临床医生的诊断及免疫治疗提供借鉴.

■名词解释

调节性T细胞(regulatory cells, Tregs): 是一类控制体内自身免疫反应性的T细胞亚群。调节性T细胞主要分为天然产生的自然调节性T细胞和诱导产生的适应性调节性T细胞(aTreg或iT-reg)。

益的临床效果, 有望在今后得到更广泛的临床应用^[49,50]。

4 结论

通过监测胃癌患者T淋巴细胞亚群的表达, 可以评估患者机体抗肿瘤免疫功能, 进而去判断患者的预后情况、设计具有切实意义的免疫治疗方案, 研究具有重要的临床意义。目前, 尽管肿瘤的免疫治疗已经取得了一些进展, 但是有许多方面尚待进一步的研究探索。例如, 无论是通过流式细胞仪分选高表达CD25的T细胞还是用磁珠阳性选择CD25⁺ T细胞, 所得到的Treg细胞的纯度仍成问题; 选择性地清除Treg细胞或者抑制其功能的同时也可能会同时诱导自身免疫病的发生, 如何个体化调整生物制剂的剂量与应用频率也是我们需要进一步研究的课题。临床工作者及科研人员应加强对肿瘤免疫学方向的研究与应用, 不断发展更具临床意义的诊断新方法、治疗新技术, 使更多的恶性肿瘤患者受益。

5 参考文献

- 1 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展. 中国实用内科杂志 2014; 34: 408-409
- 2 董颖, 杨文君. 消化道恶性肿瘤流行病学特征与发病现状分析. 医学综述 2014; 20: 429-431
- 3 Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 4: 156-169 [PMID: 22844547 DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156]
- 4 李军, 石殿鹏. 肺癌与T淋巴细胞亚群相关性研究. 中华肺部疾病杂志(电子版) 2015; 8: 110-111
- 5 Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003; 15: 430-435 [PMID: 12900275 DOI: 10.1016/S0952-7915(03)00067-0]
- 6 Wei WZ, Morris GP, Kong YC. Anti-tumor immunity and autoimmunity: a balancing act of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 73-78 [PMID: 14610619 DOI: 10.1007/s00262-0030444-1]
- 7 Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: molecular biology. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 544-551 [PMID: 20924634 DOI: 10.1007/s10147-010-0130-1]
- 8 Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 880-887 [PMID: 17957190 DOI: 10.1109/48.338381]
- 9 Liu G, Ren H, Sun XJ, Shi JS. Distribution of natural killer cells and T-lymphocyte subsets in peripheral blood, gallbladder cancer and surrounding tissue. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 81-86 [PMID: 17287172]
- 10 Wang L, Shen Y. Imbalance of circulating

- T-lymphocyte subpopulation in gastric cancer patients correlated with performance status. *Clin Lab* 2013; 59: 429-433 [PMID: 23724636 DOI: 10.7754/Clin.Lab.2012.120625]
- 11 王志浩, 沈立松. Treg和Th17细胞及其在胃癌发展中的作用研究进展. 国际检验医学杂志 2012; 33: 567-569
 - 12 Xu XD, Lu XH, Ye GX, Hu XR. Immunohistochemical analysis and biological behaviour of gastric glomus tumours: a case report and review of the literature. *J Int Med Res* 2010; 38: 1539-1546 [PMID: 20926029 DOI: 10.1109/41.753772]
 - 13 梁颖, 刘双. T淋巴细胞亚群与常见呼吸系统疾病关系的研究进展. 中国全科医学 2010; 13: 1480-1483
 - 14 Agarwal A, Agrawal U, Verma S, Mohanty NK, Saxena S. Serum Th1 and Th2 cytokine balance in patients of superficial transitional cell carcinoma of bladder pre- and post-intravesical combination immunotherapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 32: 348-356 [PMID: 20105083 DOI: 10.3109/08923970903300151]
 - 15 孔琦, 朱家胜, 芮景. Th1/Th2偏移与肿瘤免疫研究进展. 现代肿瘤医学 2010; 18: 1653-1656
 - 16 侯敏, 王凯国. Th1/Th2偏移与胃癌关系的研究进展. 山东医药 2016; 56: 96-98
 - 17 叶旭星, 何钦, 徐斌, 滕卫军. Th1/Th2平衡与胃癌前病变危险因素及病理积分相关性分析. 中国现代医生 2016; 54: 34-38
 - 18 Wieder T, Braumüller H, Kneilling M, Pichler B, Röcken M. T cell-mediated help against tumors. *Cell Cycle* 2008; 7: 2974-2977 [PMID: 18838866]
 - 19 Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 108-117 [PMID: 10891520 DOI: 10.1056/NEJM200007133430207]
 - 20 Vivier E, Ugolini S, Blaise D, Chabannon C, Brossay L. Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 239-252 [PMID: 22437937 DOI: 10.1038/nri3174]
 - 21 吴映娥, 李康生. 恶性肿瘤患者免疫状态研究进展. 中国校医 2008; 22: 730-731
 - 22 McGeachy MJ, Stephens LA, Anderton SM. Natural recovery and protection from autoimmune encephalomyelitis: contribution of CD4⁺CD25⁺ regulatory cells within the central nervous system. *J Immunol* 2005; 175: 3025-3032 [PMID: 16116190 DOI: 10.4049/jimmunol.175.5.3025]
 - 23 Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 295-307 [PMID: 16557261 DOI: 10.1038/nri1806]
 - 24 Wang RF. Functional control of regulatory T cells and cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 106-114 [PMID: 16423537 DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.11.004]
 - 25 Yoshii M, Tanaka H, Ohira M, Muguruma K, Iwauchi T, Lee T, Sakurai K, Kubo N, Yashiro M, Sawada T, Hirakawa K. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br J Cancer* 2012; 106: 1668-1674 [PMID: 22569001 DOI: 10.1038/bjc.2012.141]
 - 26 Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B. Regulatory T cells and tumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 1153-1161 [PMID: 15868167 DOI: 10.1007/s00262-005-0699-9]

- 27 Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, Akaike H, Kamimura K, Sugai H, Fujii H. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3+ regulatory T cells in gastric cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2286-2293 [PMID: 18224687 DOI: 10.1002/ijc.23392]
- 28 Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S, Parcellier A, Schmitt E, Solary E, Kroemer G, Martin F, Chauffert B, Zitvogel L. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 2005; 202: 919-929 [PMID: 16186184 DOI: 10.1084/jem.200050463]
- 29 Wu AA, Drake V, Huang HS, Chiu S, Zheng L. Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1016700 [PMID: 26140242 DOI: 10.1080/2162402X.2015.1016700]
- 30 陆威, 李永翔, 张尚鑫, 闫强. 胃癌患者外周血及癌组织中CD4+CD25+调节性T细胞、转录因子Foxp3的表达及临床意义. *安徽医科大学学报* 2013; 48: 790-793
- 31 黄梅淑. 外周血T淋巴细胞及其相关细胞因子检测在胃部疾病发生、进展中的价值初探. 石家庄: 河北医科大学, 2012
- 32 侯靖瑛, 向仍运, 陈淑芬, 于钟, 吴淑云, 王林, 王凌云. Foxp3+Tregs和PD1在胃癌组织中的表达及其临床病理意义. *中国病理生理杂志* 2015; 31: 1744-1749
- 33 王凌云, 陈映波, 冯炼强, 彭辉, 吴长有, 朱兆华. 胃癌患者外周血CD4~+CD25~+调节性T细胞的检测及临床意义. *中国免疫学杂志* 2005; 21: 932-937
- 34 卢芹, 俞婷, 张有珍, 陈霞. 胃癌患者外周血及癌组织中调节性T细胞和Foxp3的表达意义. *中国老年学杂志* 2014; 34: 5140-5144
- 35 Liu K, Yang K, Wu B, Chen H, Chen X, Chen X, Jiang L, Ye F, He D, Lu Z, Xue L, Zhang W, Li Q, Zhou Z, Mo X, Hu J. Tumor-Infiltrating Immune Cells Are Associated With Prognosis of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1631 [PMID: 26426650 DOI: 10.1097/MD.0000000000001631]
- 36 Li Q, Li Q, Chen J, Liu Y, Zhao X, Tan B, Ai J, Zhang Z, Song J, Shan B. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters. *Oncol Rep* 2013; 30: 1215-1222 [PMID: 23807713 DOI: 10.3892/or.2013.2570]
- 37 Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, Dalgleish AG. Adjuvants and the promotion of Th1-type cytokines in tumour immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 521-531 [PMID: 12384803 DOI: 10.1007/s00262-002-0309-z]
- 38 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展. *中国肿瘤临床* 2014; 13: 876-879
- 39 杜鹃, 刘宝瑞. 胃癌免疫治疗新趋势: 个体化肽疫苗. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015; 22: 514-518
- 40 吴凤丽, 李国华. 树突状细胞疫苗在胃癌免疫治疗中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 46-52
- 41 Schuler G, Steinman RM. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 1997; 186: 1183-1187 [PMID: 9379142 DOI: 10.1084/jem.186.8.1183]
- 42 陈婷, 汤旭东, 万瑛, 房殿春, 杨仕明. CTL表位多肽疫苗抗肿瘤研究进展. *实用临床医药杂志* 2008; 12: 38-42
- 43 周宁, 周洋, 唐勇. 曲妥珠单抗联合紫杉醇替吉奥二线治疗HER-2阳性转移性晚期胃癌的疗效. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016; 23: 79-82
- 44 Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 1754-1761 [PMID: 23524864 DOI: 10.1093/annonc/mdt106]
- 45 Jäkel CE, Vogt A, Gonzalez-Carmona MA, Schmidt-Wolf IG. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of gastrointestinal tumors. *J Immunol Res* 2014; 2014: 897214 [PMID: 24741629 DOI: 10.1155/2014/897214]
- 46 张燕, 刘继斌, 杨磊. 化疗联合CIK细胞治疗中晚期胃癌的临床疗效评价. *肿瘤基础与临床* 2009; 22: 346-349
- 47 Choi JH, Kim YB, Lim HY, Park JS, Kim HC, Cho YK, Han SW, Kim MW, Joo HJ. 5-fluorouracil, mitomycin-C, and polysaccharide-K adjuvant chemoimmunotherapy for locally advanced gastric cancer: the prognostic significance of frequent perineural invasion. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 290-297 [PMID: 17419278 DOI: 10.1159/000349957]
- 48 Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Kubo N, Yamashita Y, Maeda K, Sawada T, Hirakawa K. Impact of adjuvant immunochemotherapy using protein-bound polysaccharide-K on overall survival of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2012; 32: 3427-3433 [PMID: 22843926]
- 49 Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, Zhang A, Dahm P, Chao N, Gilboa E, Vieweg J. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3623-3633 [PMID: 16308572]
- 50 Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak) therapy. *Future Oncol* 2008; 4: 457-469 [PMID: 18684057]

同行评价

本文初步探讨了胃癌与T淋巴细胞亚群的相关性, 能较好地反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平, 具有一定科学性及其临床意义。

编辑: 郭鹏 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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079



9 771009 307056