

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.011

CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 调节性 T 细胞在晚期胃癌中的表达及意义*钟锐¹,冯龙^{2△},兰琼玉^{2▲},易烽明²,蒋为民²,吴建兵²

(1.南昌大学医学院研究生院,南昌 330006;2.南昌大学第二附属医院肿瘤科,南昌 330006)

[摘要] **目的** 研究 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 调节性 T 细胞(Treg)在晚期胃癌患者外周血中的表达水平及其对化疗疗效判断的意义。**方法** 采用流式细胞术(FCM)检测 30 例晚期胃癌患者和 10 例健康体检者外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 的表达水平。**结果** 晚期胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 占 CD4⁺ T 淋巴细胞的百分比为(10.41±2.85)%,明显高于健康体检者(5.05±1.32)%($t=8.04, P<0.01$),也明显高于化疗 2 周期后(7.07±1.45)%($t=5.72, P<0.01$)和化疗 4 周期后(7.30±1.65)%($t=5.17, P<0.01$)。晚期胃癌患者化疗 2 周期后外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 占 CD4⁺ T 淋巴细胞的百分比为(7.07±1.45)%,与化疗 4 周期后(7.30±1.65)%比较,差异无统计学意义($t=0.57, P>0.05$)。晚期胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 表达水平与患者性别、年龄、胃癌相关肿瘤抗原及肿瘤部位无相关性($P>0.05$),低分化程度与中分化程度差异无统计学意义($P>0.05$)。晚期胃癌患者化疗 2 周期后缓解组(完全缓解+部分缓解)外周血 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 的水平为(6.25±1.08)%与化疗 2 周期后未缓解组(病变稳定+疾病进展)的(7.98±1.27)%比较,差异有统计学意义($t=4.02, P<0.01$)。**结论** 晚期胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 的表达水平与肿瘤缓解情况有关。

[关键词] 胃肿瘤;T 淋巴细胞;流式细胞术;化疗;晚期胃癌;CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 调节性 T 细胞**[中图分类号]** R735.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2065-05**Expression and significance of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulation T cells in the advanced gastric cancer***Zhong Rui¹, Feng Long^{2△}, Lan Qiongyu^{2▲}, Yi Fengming², Jiang Weimin², Wu Jianbing²

(1. Medical College of Post-Graduate School, Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006,

China; 2. Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang

University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To study the expression level and diagnostic value of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells (Treg) in peripheral blood from advanced gastric cancer patients. **Methods** The expression level of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from 30 advanced gastric cancer patients and 10 healthy volunteers was examined by flow cytometry (FCM). **Results** The population of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from advanced gastric cancer patients accounted for (10.41±2.85)% of CD4⁺ T lymphocytes, which was significantly higher than those from healthy volunteers (5.05±1.32)%($t=8.04, P<0.01$), advanced gastric cancer patients after 2 cycles of chemotherapy (7.07±1.45)%($t=5.72, P<0.01$), and advanced gastric cancer patients after 4 cycles of chemotherapy (7.30±1.65)%($t=5.17, P<0.01$). The population of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from advanced gastric cancer patients after 2 cycles of chemotherapy accounted for (7.07±1.45)% of CD4⁺ T lymphocytes, and there was no significant variations than those from advanced gastric cancer patients after 4 cycles of chemotherapy (7.30±1.65)%($t=0.57, P>0.05$). There was no relationship between the expression level of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from advanced gastric cancer patients and their gender, age, gastric cancer related tumor antigens and the site of the tumor ($P>0.05$), there was no significant variations between the expression level of CD4⁺CD2⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from poorly differentiated group and those from moderately differentiated group ($P>0.05$). The population of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from advanced gastric cancer patients who were remission group (CR+PR) after 2 cycles of chemotherapy accounted for (6.25±1.08)% of CD4⁺ T lymphocytes and those from advanced gastric cancer patients who were no remission group (SD+PD) after 2 cycles of chemotherapy accounted for (7.98±1.27)%, there was difference between the remission group and the no remission group ($t=4.02, P<0.01$). **Conclusion** There was relationship between the expression level of CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells in peripheral blood from advanced gastric cancer patients after 2 cycles of chemotherapy and the tumor response.

[Key words] stomach neoplasms; T-lymphocytes; flow cytometry; chemotherapy; advanced gastric cancer; CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} regulatory T cells

胃癌是临床最常见的消化系统恶性肿瘤之一,在我国各类恶性肿瘤中胃癌的发病率和病死率均位前列,因其早期症状不

明显,大约 50%患者在确诊时已至晚期^[1]。TNM 分期中 T4、N3 或 M1 中任何一项均为晚期胃癌,而晚期胃癌患者中多数已不能彻底手术切除,失去治愈机会,以化疗为主的内科综合治疗是主要的治疗手段^[2],因此对晚期胃癌化疗疗效的判断十分重要。CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是近些年来研究较多的具有免疫抑制功能的 T 细胞亚群,而免疫功能降低是发生肿瘤最关键的內因,胃癌患者免疫功能状态与其体内 Treg 水平密切相关^[3-4]。目前,有关 Treg 在晚期胃癌中的表达水平与化疗疗效关系的研究较少。本研究采用流式细胞术(FCM)检测晚期胃癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 水平及化疗前、后的变化,分析其与晚期胃癌患者化疗后缓解情况的关系,旨在探讨其对晚期胃癌患者化疗疗效判断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 5 月至 2014 年 10 月南昌大学第二附属医院经病理确诊的初治不可切除晚期或复发转移胃癌患者 30 例(试验组),男 18 例,女 12 例,年龄 30~75 岁,平均 57 岁。纳入标准:(1)年龄大于 18 周岁,且小于或等于 75 周岁;(2)病理确诊的初治不可切除晚期或复发转移胃癌;(3)karnofskyckps 评分大于或等于 60 分或 ECOG 评分小于或等于 2 分;(4)治疗前外周血常规检查满足以下条件,中性粒细胞计数大于 4 000/mm³;血小板计数大于 100 000/mm³;(5)治疗前肝功能、肾功能检查满足以下条件,总胆红素小于 17.1 μmol/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)小于 2 倍正常上限,血清肌酐小于 132.6 μmol/L,肌酐清除率大于 50 mL/min。排除标准:(1)年龄小于 18 周岁或大于 75 周岁;(2)KPS 评分小于 60 分或 ECOG 评分大于 2 分;(3)血常规或肝功能、肾功能不符合入组标准者;(4)合并脑转移;(5)合并肠梗阻。选取同期该院健康体检者 10 例(健康对照组),男 5 例,女 5 例,年龄 30~75 岁,平均 52 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 FACS 溶血素、鼠抗人 CD4-PerCP 单抗、鼠抗人 CD25-PE 单抗、鼠抗人 CD127-FITC 单抗,以及其同型对照鼠抗人 IgG1-PE/IgG1-FITC 抗体均为美国 BD 公司产品;流式上样管及 FACSCalibur 型流式细胞仪均购自美国 BD 公司。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 所有患者给予化疗 4 周期,具体化疗方案:(1)三药联合方案(改良 DCF 方案):第 1 天静脉滴注多西他赛 50 mg/m²、奥沙利铂 85 mg/m²、亚叶酸钙 200 mg/m²,以及静脉推注氟尿嘧啶 400 mg/m²;第 1~2 天化疗泵持续泵入氟尿嘧啶 1 200 mg/m² 24 h,每天 1 次,每 14 天 1 周期。(2)两药联合方案(XELOX 方案):第 1 天静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m²;第 1~14 天口服卡培他滨 1 000 mg/m²,每天 2 次,每 21 天 1 周期。

1.3.2 治疗前基线检查、化疗期间检查及治疗后随访 (1)治疗前基线检查:胸部 CT 平扫,腹部、盆腔增强 CT/磁共振成像(MRI),心电图,血癌胚抗原(CEA),血常规,肝功能、肾功能。(2)化疗期间检查:每周期化疗前、后 1 周查血常规、肝功能、肾功能,每 2 周期化疗后复查肿瘤部位影像检查、血 CEA。(3)治疗结束后随访:每 2 个月随访,包括体格检查,复查胸部 CT 平扫,腹部、盆腔增强 CT/MRI,血 CEA,血常规,肝功能、肾功

能,直至病情进展。如怀疑病情进展,应及时复查胸部 CT 平扫,腹部、盆腔增强 CT/MRI,血 CEA。

1.3.3 疗效评估 2 周期化疗后,根据 RECIST 标准(2000)评价近期疗效。(1)目标病灶的评价。完全缓解(CR):可测量目标病灶完全消失;部分缓解(PR):基线病灶最大径之和与基线状态比较,至少减少 30%,无新病灶出现;疾病进展(PD):基线病灶最大径之和至少增加 20%,或者新病灶;病变稳定(SD):基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。(2)非目标病灶的评价。完全缓解(CR):所有非目标病灶消失和肿瘤标志物恢复正常。未完全缓解/病变稳定(IR/SD):一个或多个目标病灶持续存在和(或)肿瘤标志物高于正常。病变进展(PD):出现新病灶和(或)目标病灶明确进展。

1.3.4 标本采集 晚期胃癌患者治疗前 1 周内抽外周静脉血、化疗期间每 2 周期化疗抽外周静脉血行 FCM 检测 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 水平,同时抽取 10 例健康体检者清晨空腹状态下外周静脉血行 FCM 检测 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 水平作为对照。采集晚期胃癌患者及健康体检者外周静脉血置于肝素钠抗凝管中,每次采血量 2 mL,采集血样置于 4℃冰箱中临时保存等待上机做流式细胞检测。

1.3.5 标本制备 采集患者外周血(肝素抗凝),每次采血量 2 mL。在装有 100 μL 抗凝全血的试管中分别加入 5 μL 鼠抗人 CD4-PerCP/CD25-PE/CD127-FITC 单抗混匀,室温下避光孵育 15 min,加入 FACS 溶血素 1 mL 混匀,避光放置 12 min,1 500 r/min 离心 5 min,弃上清液,再次加入 PBS 2 mL,1 500 r/min 离心 5 min,弃上清液,加入 PBS 300 μL 重悬细胞,上流式细胞仪检测。以分别加入同型鼠抗人 CD4-PerCP、IgG1-PE、IgG1-FITC 单抗作为阴性对照。

1.3.6 外周血 T 细胞检测与分析 采用 FCM 检测。FCM 是用于对悬液中的微小颗粒进行计数和分选的一种生物学技术,具有兼具细胞分析与分选功能、测量速度快、可进行多参数测量等特点。本试验采用 FCM 对外周血 T 细胞进行检测与分析,检测前对仪器光路进行校准以减少各观测值的变异程度。用前向散射角(FSC)和侧向散射角(SSC)散点图分选出 T 淋巴细胞,在其中选择 CD4⁺且 SSC 较小细胞区设门,以分析 CD4⁺T 淋巴细胞中 CD25⁺CD127^{low/-} Treg 的水平。采用流式细胞仪 FACSDiva 软件分析数据,本试验每一个样本收集分析 1×10⁵ 个细胞,Treg 表达水平以 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 在 CD4⁺T 淋巴细胞中的百分比来表示。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,所有的统计资料均采用双侧检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数的比较采用 *t* 检验,3 组样本间的比较采用方差分析及 SNK-*q* 检验,比较构成比间有无差别采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

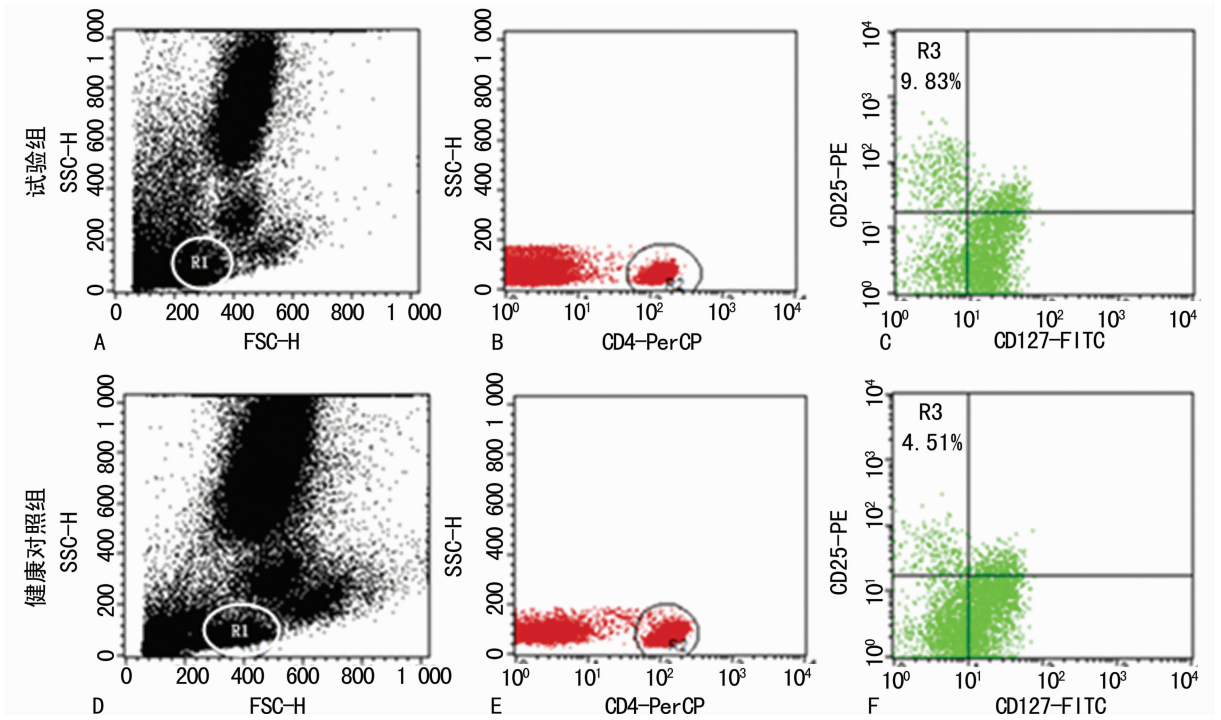
2 结果

2.1 试验组外周血中 Treg 水平与临床相关参数的关系 试验组外周血中 Treg 水平在患者性别、年龄、胃癌相关肿瘤抗原(CEA、CA-199)及肿瘤部位等参数中差异无统计学意义($P>0.05$),低分化程度与中分化程度差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 试验组与健康对照组外周血中 Treg 水平比较 试验组外周血 CD4⁺T 细胞中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 水平为

(10.41±2.85)%，与健康对照组的(5.05±1.32)%比较，差异

有统计学意义($t=8.04, P<0.01$)，见表 2、图 1。



A、D: 淋巴细胞; B、E: CD4⁺T 淋巴细胞; C、F: CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg。

图 1 试验组与健康对照组外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg 表达水平

表 1 试验组组外周血中 Treg 水平与临床相关参数方面的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	例数 (n)	Treg (%)	t/F	P
性别			0.37	>0.05
男	18	10.27±2.79		
女	12	10.68±3.15		
年龄(岁)			0.61	>0.05
<60	16	10.67±3.28		
≥60	14	10.04±2.24		
分化程度			0.97	>0.05
低	17	11.31±3.76		
中	13	10.18±2.09		
肿瘤部位			1.45	>0.05
贲门及胃底	8	10.07±1.76		
胃体	12	10.08±2.72		
幽门及胃窦	10	9.50±1.19		
胃癌相关肿瘤抗原				
CEA<5.0 ng/mL	15	10.38±3.31	0.09	>0.05
CEA≥5.0 ng/mL	15	10.49±3.14		
CA-199<37.0 U/mL	17	10.50±3.10	0.72	>0.05
CA-199≥37.0 U/mL	13	9.91±1.16		

2.3 试验组化疗前与化疗 2 周期后外周血 Treg 水平比较

试验组化疗前外周血 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-}

Treg 的水平为(10.41±2.85)%，明显高于化疗 2 周期后的(7.07±1.45)%，差异有统计学意义($t=5.72, P<0.01$)，见表 3、图 2。

表 2 试验组与健康对照组外周血中 Treg 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Treg(%)	t	P
试验组	30	10.41±2.85	8.04	<0.01
健康对照组	10	5.05±1.32		

表 3 试验组化疗前与化疗 2 周期后外周血中 Treg 水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	n	Treg(%)	t	P
化疗前	30	10.41±2.85	5.72	<0.01
化疗 2 周期后	30	7.07±1.45		

表 4 试验组化疗前与化疗 4 周期后外周血中 Treg 水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	n	Treg(%)	t	P
化疗前	30	10.41±2.85	5.17	<0.01
化疗 4 周期后	30	7.30±1.65		

2.4 试验组化疗前与化疗 4 周期后外周血 Treg 水平比较
试验组化疗前外周血 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg 的水平为(10.41±2.85)%，明显高于化疗 4 周期后的(7.30±1.65)%，差异有统计学意义($t=5.17, P<0.01$)，见表 4、图 2。

表 5 试验组化疗 2、4 周期后外周血中 Treg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

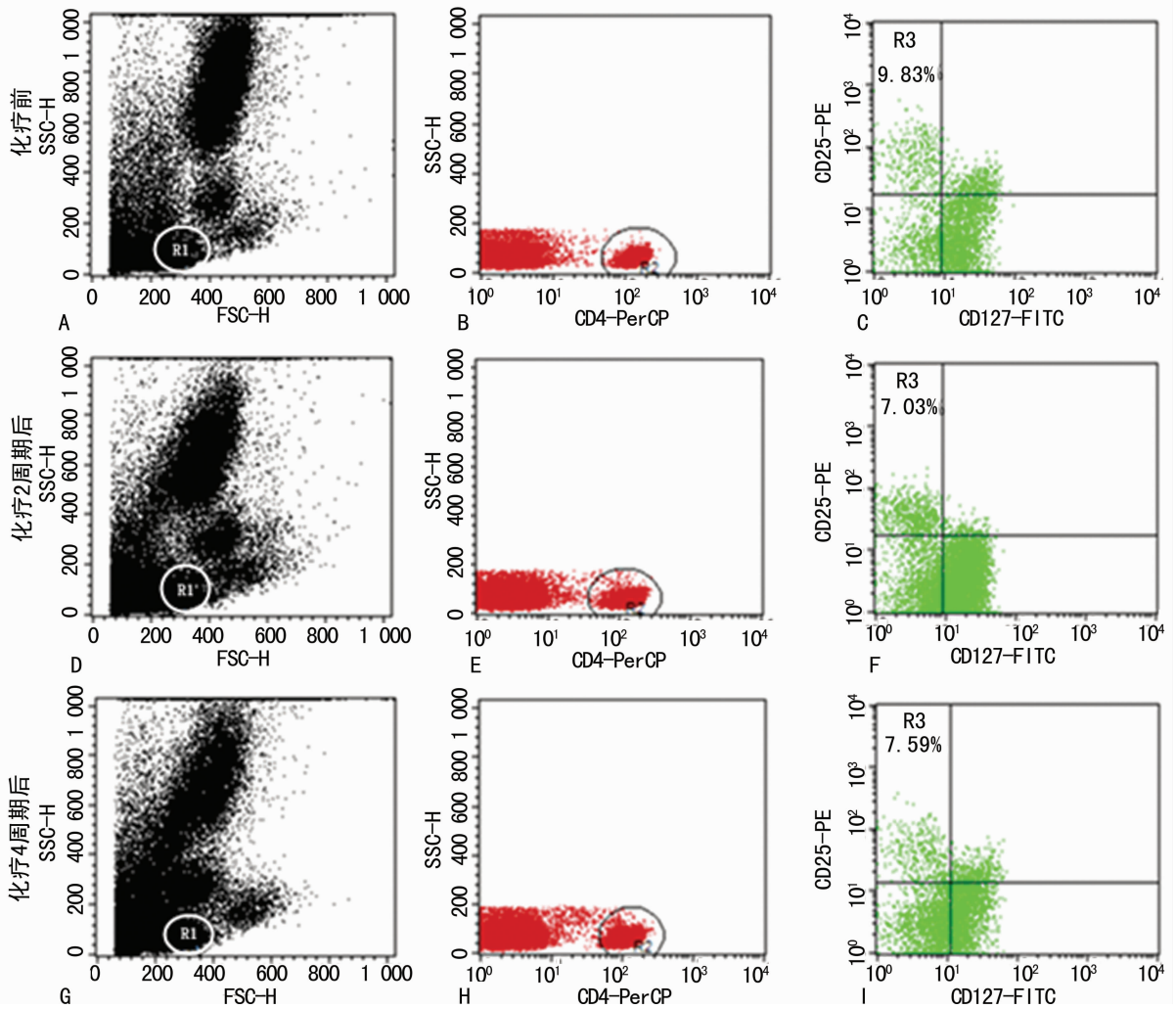
时间	n	Treg(%)	t	P
化疗 2 周期后	30	7.07±1.45	0.57	>0.05
化疗 4 周期后	30	7.30±1.65		

2.5 试验组化疗 2、4 周期后外周血 Treg 水平比较 试验组化疗 2 周期后外周血 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg 水平为 (7.07±1.45)%，较化疗 4 周期后 (7.30±1.65)%，差异无统计学意义 ($t=0.57, P>0.05$)，见表 5、图 2。

2.6 化疗 2 周期后缓解组 (CR+PR) 与未缓解组 (SD+PD) 外周血 Treg 水平比较 试验组化疗 2 周期后缓解组外周血 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg 的水平为 (6.25±1.08)%，较化疗 2 周期后未缓解组为 (7.98±1.27)%，差异有统计学意义 ($t=4.02, P<0.01$)，见表 6。

表 6 化疗 2 周期后缓解与未缓解外周血中 Treg 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	n	Treg(%)	t	P
缓解	15	6.25±1.08	4.02	<0.01
未缓解	15	7.98±1.27		



A、D、G:淋巴细胞;B、E、H:CD4⁺ T 淋巴细胞;C、F、I:CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg。

图 2 试验组化疗前与化疗 2、4 周期后外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low/-} Treg 表达水平

3 讨论

机体的免疫系统有时会因自身的免疫抗原或过度的免疫应答而攻击正常细胞导致自身免疫系统疾病的发生，而 Treg 的免疫负调节作用能有效地避免这种情况的发生，使机体免疫系统始终保持着平衡状态^[5-6]。Treg 除了具有抑制免疫反应的作用还能协助机体建立免疫耐受，维持免疫系统内稳态^[7-8]。因此，维持机体内 Treg 正常的表达水平至关重要，若其表达水平过高则会抑制抗肿瘤免疫，过低则又易出现自身免疫损害^[9]。

研究发现，CD4⁺ CD25⁺ Treg 特异性的表达叉头样转录因子 Foxp3，其作为 Treg 相对特异的形态和功能性标志，在 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的发育和功能中均起到了关键作用，在 Treg 的发育中它直接参与了 CD4⁺ T 细胞向 Treg 的分化，同时在维持 Treg 的功能中也发挥了重要的作用^[10]。但是要先固定细胞并破膜后才能检测出 Foxp3，这是因为其存在于细胞内而不是表达于细胞膜表面，而且除 Treg 之外还有其他一些细胞也可以表达 Foxp3，所以用其作为检测 Treg 的标记并不合适^[11]。有研究表明，Treg 低表达 CD127 与其阳性表达 Foxp3

与 CD25 均具有良好的相关关系,而体内激活的效应 T 细胞高表达 CD127,故 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 能够很好地区分体内激活的效应 T 细胞,因此用 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 作为检测 Treg 的标记较 Foxp3 更为合理^[12]。

梁建明等^[13]检测胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺T 细胞明显高于健康体检者,胃癌各期 CD4⁺CD25⁺T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比率均显著高于健康对照组,胃癌患者术后外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞比率与术前相比明显降低。但目前有关 Treg 在晚期胃癌中的表达水平与化疗疗效关系的研究较少,而本试验结果显示晚期胃癌患者化疗 2 周期后缓解组外周血 Treg 的表达水平低于未缓解组,提示 Treg 在晚期胃癌中的表达水平一定程度上能够反映化疗疗效。

根据本试验结果,晚期胃癌患者外周血 Treg 的表达水平明显增高,提示如果能降低 Treg 的表达水平将有助于提高机体抗肿瘤作用。另外,本研究结果显示化疗前 Treg 的表达水平明显高于化疗后,但化疗 2 周期后与化疗 4 周期后变化不明显,其机制可能为化疗以后,CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 表达水平降低,对机体的免疫抑制作用减弱,从而增强机体免疫应答和抗肿瘤作用,但是需要特别注意的是,有些化疗药物也有可能造成 Treg 增殖反弹。有研究发现,在对荷瘤小鼠使用大剂量伊立替康联合氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸时,Treg 数目在淋巴细胞恢复期显著增多^[14]。目前,有关各种化疗药物对 Treg 各有怎样的影响方面的报道还不多,各种化疗药物对 Treg 的作用及其具体机制尚不明确^[15]。除此之外,关于在化疗减轻肿瘤负荷的过程中,晚期胃癌患者体内的 Treg 是否会随着肿瘤负荷的减轻而产生数目及功能的相应变化方面的研究较少,而本试验结果显示晚期胃癌患者化疗 2 周期后外周血中 Treg 的表达水平与肿瘤缓解情况有关。

综上所述,本研究结果显示晚期胃癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} Treg 可能参与了胃癌的发生、发展,其表达水平在一定程度上能够反映化疗疗效,同时发现了一些值得探讨的问题,如各种化疗药物对 Treg 有哪些不同的影响,以及在化疗过程中化疗药物及肿瘤负荷的变化均对 Treg 产生影响,但是 Treg 表达水平的变化受哪个因素影响更大,还有待于进一步研究。

参考文献

[1] 郭仁宏. 2013 NCCN 胃癌临床实践指南(2013. V2)要点介绍及解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 12:71-78.

[2] 叶延程,张玉花,薛虎,等. 康艾注射液联合化疗用于晚期胃癌患者的近期疗效、安全性及对调节性 T 细胞水平和 P21 蛋白、VEGF 表达的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(6): 737-740.

[3] Kondelkova K, Vokurkova D, Krejsek J, et al. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with

respect to immuno-pathological, disorders [J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2010, 53(2): 73-77.

- [4] 张成娟,魏冰,徐本玲,等. 胃癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} 调节性 T 细胞表达临床意义分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(9): 679-682.
- [5] Weng J, Lai P, Lv M, et al. Bortezomib modulates regulatory T cell subpopulations in the process of acute graft-versus-host disease[J]. Clin Lab, 2013, 59(1/2): 51-58.
- [6] Bremm M, Huenecke S, Lehrnbecher T, et al. Advanced flowcytometric analysis of regulatory T cells: CD127 down-regulation early post stem cell transplantation and altered Treg/CD3⁺CD4⁺-ratio in severe GvHD or relapse [J]. J Immunol Methods, 2011, 373 (1/2): 36-44.
- [7] Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells and immune tolerance[J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30(3): 733-758.
- [8] Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function[J]. Annu Rev Immunol, 2012(30): 531-564.
- [9] Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C, et al. Tumor-infiltrating mono-cytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T cells favoring tumor growth [J]. J Immunol, 2012, 189(12): 5602-5611.
- [10] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cells development by the transcription factor Foxp3 [J]. Science, 2003, 299(56): 1057-1061.
- [11] 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.
- [12] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ Treg cells [J]. J Exp Med, 2006, 203(7): 1701-1711.
- [13] 梁建明,孙青,钟永,等. 胃癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节 T 细胞比率及表型特征研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2010, 35(9): 883-886.
- [14] 沈彦伟,高旭霞,李晶晶,等. 肿瘤患者化疗前后外周血 NK/T 及 Treg 细胞比例分析[J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2012, 1(1): 26-30.
- [15] 蒋平,唐湘莲,韩绍伟. FOLFOX 方案化疗对胃癌术后患者外周血 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞细胞增殖及功能的影响[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(3): 61-65.