

- Curr Probl Diagn Radiol, 2013, 42(5):220-230.
- [5] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17):1763-1771.
- [6] Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. The solitary pulmonary nodule[J]. Eur J Radiol, 2003, 45(1):69-77.
- [7] Sasaki Y, Abe K, Tabei M, et al. Clinical usefulness of temporal subtraction method in screening digital chest radiography with a mobile computed radiography system[J]. Radiol Phys Technol, 2011, 4(1):84-90.
- [8] Szucs-Farkas Z, Patak MA, Yuksel-Hatz S, et al. Single-exposure dual-energy subtraction chest radiography: detection of pulmonary nodules and masses in clinical practice[J]. Eur Radiol, 2008, 18(1):24-31.
- [9] Oda S, Awai K, Funama Y, et al. Detection of small pulmonary nodules on chest radiographs: efficacy of dual-energy subtraction technique using flat-panel detector chest radiography[J]. Clin Radiol, 2010, 65(8):609-615.
- [10] 蒋南川, 王孝英, 王勇, 等. 双能减影与数字 X 线成像诊断肺内孤立性结节 ROC 曲线评价[J]. 临床放射学杂志, 2004, 23(7):637-639.
- [11] Gomi T, Nakajima M, Fujiwara H, et al. Comparison between chest digital tomosynthesis and CT as a screening method to detect artificial pulmonary nodules: a phantom study[J]. Br J Radiol, 2012, 85(1017):e622-629.
- [12] Gomi T, Nakajima M, Fujiwara H, et al. Comparison of chest dual-energy subtraction digital tomosynthesis imaging and dual-energy subtraction radiography to detect simulated pulmonary nodules with and without calcifications a phantom study[J]. Acad Radiol, 2011, 18(2):191-196.
- [13] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):395-409.
- [14] Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, et al. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test[J]. Acta Radiol, 2011, 52(4):401-409.
- [15] Ravenel JG, Leue WM, Nietert PJ, et al. Pulmonary nodule volume, effects of reconstruction parameters on automated measurements; a phantom study[J]. Radiology, 2008, 247(2):400-408.
- [16] Lee HY, Goo JM, Lee HJ, et al. Usefulness of concurrent reading using thin-section and thick-section CT images in subcentimetre solitary pulmonary nodules[J]. Clin Radiol, 2009, 64(2):127-132.
- [17] Dabrowska M, Zukowska M, Krenke R, et al. Simplified method of dynamic contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of indeterminate pulmonary nodules[J]. Respiration, 2010, 79(2):91-96.
- [18] Sitartchouk I, Roberts HC, Pereira AM, et al. Computed tomography perfusion using first pass methods for lung nodule characterization[J]. Invest Radiol, 2008, 43(6):349-358.
- [19] 王华斌, 李苏建, 卢光明, 等. 初步评估双源 CT 双能量技术在孤立性肺结节研究中的价值[J]. 放射学实践, 2010, 25(5):504-508.
- [20] 李海文, 杨高忠. 新双源 CT 双能虚拟平扫技术在孤立性肺结节诊断中的应用价值[J]. 中国医疗设备, 2014, 29(9):145-148.
- [21] Chae EJ, Song JW, Seo JB, et al. Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience[J]. Radiology, 2008, 249(2):671-681.
- [22] 陈燕, 宋卫东, 王成林. CT 能谱成像对肺部占位性病变鉴别诊断价值的初步研究[J]. 罕见疾病杂志, 2013, 20(1):1-6.
- [23] Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, et al. Dynamic MRI of solitary pulmonary nodules: comparison of enhancement patterns of malignant and benign small peripheral lung lesions[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(1):26-36.
- [24] Fujimoto K. Usefulness of contrast-enhanced magnetic resonance imaging for evaluating solitary pulmonary nodules[J]. Cancer Imaging, 2008, 8:36-44.
- [25] 王克礼, 李智勇, 朱璐, 等. 扩散加权成像在孤立性富血供肺结节鉴别诊断中的应用[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(8):1243-1245.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-01-28)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.042

调节性 T 细胞与乳腺癌的研究进展*

程 龙 综述, 孙治君[△] 审校

(重庆医科大学第二附属医院三腺外科 400010)

[关键词] 乳腺肿瘤; T 淋巴细胞, 调节性; 免疫调节

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1411-04

乳腺癌是在世界范围内对女性健康威胁最大的疾病之一,

每年恶性肿瘤的新发病例中乳腺癌占 23%, 且死亡人数中

* 基金项目: 重庆市教育委员会资助项目(KJ1400228)。 作者简介: 程龙(1989-), 住院医师, 硕士, 主要从事乳腺、甲状腺疾病研究。

[△] 通讯作者, E-mail: cq_sunzj@sina.com.

14%死于乳腺癌^[1],乳腺癌已经成为女性最常见的恶性肿瘤。因此,探索乳腺癌发生、发展的机制研究越来越深入。其中机体免疫细胞的状态与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力关系密切,尤其是 T 淋巴细胞,它可通过其表面的抗原特异性受体识别肿瘤表面抗原,最终杀伤肿瘤细胞。但其中有种亚型却扮演着相反的角色,就是调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs), Tregs 是机体中重要的免疫调节细胞,它一方面通过对自身抗原的免疫耐受而防止自身免疫疾病的发生,另一方面通过免疫抑制作用促使肿瘤发生免疫逃逸^[2]。Tregs 在肿瘤组织中表达,并聚集在肿瘤组织周围及外周血液中,抑制机体多种抗肿瘤免疫细胞,这种抑制作用主要通过细胞间直接接触,其次通过分泌细胞因子方式来发挥抑制作用。近年来越来越多的研究进一步证实,肿瘤组织中 Tregs 的数量及活性与肿瘤的发生、发展有着密切的关系。本文将目前 Tregs 与乳腺癌关系的研究现状综述如下。

1 Tregs 的一般生物学特性

1.1 Tregs 的概况

Tregs 是一类调节自身免疫反应的 T 细胞亚群,占 CD4⁺T 细胞的 5%~10%。根据其来源,Tregs 可进一步分为自然 Tregs(natural regulatory T cell, nTregs)和适应性 Tregs (adaptive regulatory T cell, aTregs)或诱导性 Tregs(induced regulatory T cell, iTregs), aTregs 包括表型特征为 CD4⁺CD25^{low}的辅助性 T 细胞 3(Th3),表型特征为 CD4⁺CD25^{low}CD45RB^{low}的 Tr1,另外尚有 CD8⁺Tregs、自然杀伤性 T 细胞(natural killer T, NKT)等,均与自身免疫性疾病的发生及肿瘤的发生、发展密切相关。nTregs 和所有 T 细胞一样,均由来自于骨髓中的祖细胞在胸腺中分化,约占总 CD4⁺T 细胞数的 1%~3%,占外周血 CD4⁺T 细胞总数的 5%~10%,在外周血、淋巴器官、炎症部位及肿瘤组织中发挥免疫调节作用^[3]。aTregs 在免疫抑制性细胞因子,如 TGF- β 、IL-2、IL-10、IFN- γ 、IFN- α 、吡啶胺 2-3 双加氧酶、及维生素 A 代谢产物视黄酸(retinoic acid, RA)等刺激后,以及小剂量抗原诱导后由外周幼稚 T 细胞发育而成,约占总 CD4⁺T 细胞数的 4%~7%。但 aTregs 如 Tr1、Th3 与 nTregs 的不同在于 Tr1 不表达叉头状/翼状螺旋转录因子 3(forkhead/winged-helix transcription factor, Foxp3),通过分泌细胞因子方式抑制免疫反应^[4]。nTregs 和 aTregs 除了来源不同,其在机体内对免疫功能的调节暂未发现有明显差异^[5]。

1.2 Tregs 的表型特征

1995 年 Sakaguchi 发现成年鼠外周血中 5%~10% CD4⁺T 细胞表达 IL-2 受体 α 链 CD25,提出 CD4⁺CD25⁺是 Tregs 细胞的主要表型。之后 Fontenot 等^[5]发现 Tregs 细胞高表达一种决定其功能的关键基因, Foxp3。nTregs 的发育和成熟离不开 Foxp3 基因的转录和表达,而且将 Foxp3 导入到外周 CD4⁺T 细胞中可诱导其成为具有相同免疫调节功能的 iTregs。Foxp3 基因的突变或表达缺失均会造成机体发生严重的自身免疫性疾病。其次 Tregs 还低表达另外一个与 Foxp3 高表达有很好相关性的特异性标志蛋白 CD127,即白细胞介素 7 受体 α 链(IL-7R α)。除此之外, Tregs 表面还表达其他一些受体,如 CD5、CD38、CD45RO、CD45RB、CD45RC、CD62L、CD103、CTLA-4 及抑制性免疫受体 GITR 等。

1.3 Tregs 的生理功能及在机体免疫调节中的作用

Tregs 发挥免疫调节功能主要通过两种方式:细胞直接接触是主要的方式,其次通过分泌细胞因子影响其他免疫细胞的功能^[6]。Tregs 的一般生理功能主要包括:(1)维持机体对自身抗原的

免疫耐受。机体免疫细胞(包括 T 细胞和 B 细胞)通过克隆清除方式达到对自身抗原被动的耐受,从而实现识别“自身”和排除“异己”。除此之外, Tregs 通过抑制自身反应性 T 细胞而使机体对自身抗原产生主动的耐受,防止自身免疫疾病的发生;(2)促使炎症反应发展为慢性。当机体受病原体侵入时,效应性 T 细胞会通过一系列免疫反应清除病原体, Tregs 一方面通过抑制效应性 T 细胞防止对自身产生破坏,另一方面这种抑制作用减弱免疫反应对病原体的清除,使炎症反应趋于慢性;(3)免疫抑制作用。一方面某些趋化因子使 Tregs 聚集在免疫反应周围,以直接接触的方式通过表面跨膜 TGF- β 的作用抑制 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、树突状细胞、抗原提呈细胞等免疫细胞增殖^[7];另一方面 Tregs 通过分泌抑制性细胞因子,如 IL-4、IL-10 和 TGF- β 对免疫实现负性调控。如 Li 等^[8]研究发现, Tregs 的过度表达可能会下调乳腺癌患者体内细胞毒性 T 细胞,降低其对肿瘤细胞的杀伤作用。还通过抑制 T 细胞产生某些增强机体免疫效应的细胞因子发挥免疫抑制作用^[9]。

1.4 Tregs 在肿瘤发生、发展中的作用及其机制

有研究发现,免疫细胞对肿瘤微环境的影响非常大,如 Th 可分泌白细胞介素-2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- β (TNF- β)等,参与调节细胞免疫,抑制肿瘤形成,辅助细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, Tc)分化; Tc 通过释放多种细胞因子和酶直接溶解肿瘤细胞,是抗肿瘤免疫中的主要效应细胞^[6]。而 Tregs 在肿瘤微环境中却扮演着相反的角色,通过免疫抑制作用使机体对肿瘤产生抗原耐受,从而使其逃脱免疫,或者抑制其他的抗肿瘤免疫细胞功能,促使肿瘤细胞增殖、浸润甚至转移。Tregs 促进肿瘤发生免疫逃逸是通过肿瘤细胞产生的大量趋化因子 CCL22 招募高表达趋化因子受体 CCR4 的 Tregs 到肿瘤周围,一方面使肿瘤组织处于免疫抑制环境中,促进肿瘤细胞的增值;另一方面, Tregs 大量聚集在肿瘤组织周围,形成富含 Tregs 的细胞层,可阻碍自然杀伤(natural killer, NK)细胞和 Tc 等淋巴细胞对肿瘤细胞的攻击。

2 Tregs 与乳腺癌的关系

2.1 乳腺癌患者外周血中 Tregs 的表达及与临床分期的关系

很多临床随机对照研究采用流式细胞术检测比较乳腺癌患者、乳腺良性肿瘤患者和健康者外周血中 Tregs 的表达,结果一致认为乳腺癌外周血 Tregs 的表达明显高于后二者。如 Liu 等^[10]通过流式细胞术检测 9 例健康志愿者、15 例乳腺良性肿瘤患者及 64 例乳腺癌患者外周血中 Tregs 的表达情况,结果发现乳腺良性肿瘤患者和健康者外周血中 Tregs 的表达明显低于乳腺癌患者,且还发现 Tregs 的表达与肿瘤的大小及外周血中 TGF- β 的表达呈正相关,与 CD8⁺CD28⁺T 细胞和 NK 呈负相关, Tregs 的表达促进乳腺癌肿瘤细胞的增殖。Wang 等^[11]分别对 120 例临床分期在 I~IV 期的乳腺癌患者及 30 例健康女性的外周血中 Tregs 表达进行检测,发现乳腺癌患者 Tregs 表达明显高于健康者,且临床分期在 I、II、III 期的乳腺癌患者外周血中 Tregs 表达显著低于的 IV 期患者,说明乳腺癌的进展可能和患者体内 Tregs 表达的升高有关。但检测外周血 Tregs 的表达能否作为评价乳腺癌早晚期的指标之一,还需更大样本临床试验去进一步验证。

2.2 乳腺癌患者肿瘤组织中 Tregs 的表达

乳腺癌患者肿瘤组织中 Tregs 的表达明显高于癌旁组织。如 Ohara 等^[12]对 136 例临床确诊的乳腺癌患者肿瘤组织和癌旁组织比较中发现,经实时定量 RT-PCR 方法检测结果显示乳腺癌患者肿瘤

组织中 Foxp3 的表达明显高于癌旁组织,且 Foxp3 的表达与 IL-10、TGF- β 、CCL22 mRNA 的表达呈正相关,进一步提示 Tregs 在乳腺癌发生、发展中扮演重要角色。

2.3 乳腺癌患者转移的淋巴结中 Tregs 的表达 乳腺癌患者转移的淋巴结中 Tregs 的表达高于未转移的淋巴结及外周血中 Tregs 的表达。如 Li 等^[8]对临床分期在 I ~ III 期的病理活检已确诊的 33 例乳腺癌患者研究中发现:采用流式细胞术检测患者转移的淋巴结中和外周血中 Tregs 的表达,结果阳性淋巴结中 Tregs 的表达明显高于阴性淋巴结及外周血中 Tregs 的表达。Faghih 等^[18]对 47 例乳腺癌患者的研究发现,术中活检确诊的有癌细胞浸润的淋巴结组织中 Tregs 的表达较无癌细胞浸润的淋巴结高,且淋巴结转移阳性的组织中 IFN- γ 、IL-17 等细胞因子的表达较淋巴结转移阴性组织低,为肿瘤细胞的生长和传播提供良好的条件。

2.4 乳腺癌不同分子分型与 Tregs 表达的关系 Tregs 在不同分子分型的乳腺癌中表达也有显著差异,目前研究最多的结论认为恶性程度越高、预后越差的肿瘤分型 Tregs 的表达越高。如 Liu 等^[14]通过免疫组织化学方法分析 1 270 例浸润性乳腺癌组织中 Tregs 与 Tc 的表达,以及与患者生存率、肿瘤病理分子分型的关系研究,结果发现 Tregs 在组织病理级别较高的和 ER/PR 表达阴性的乳腺癌组织中的表达较组织学分级低的和 ER/PR 表达阳性组织高,除此之外,Tregs 的高表达与 HER2 的过表达密切相关,而且表达越高患者的总生存期和无病生存期越短。

3 Tregs 与乳腺癌治疗的关系

3.1 Tregs 与乳腺癌传统治疗的关系 有临床研究表明,乳腺癌经手术、化学治疗、内分泌等治疗后 Tregs 表达较治疗前降低,进一步证明乳腺癌细胞与 Tregs 表达密切相关。Li 等^[15]采用流式细胞术检测 34 例乳腺癌患者行改良根治术后第一天外周血中 Tregs 的表达较术前明显降低,提示手术肿瘤负荷的切除可明显降低体内 Tregs 的表达量。另外,Ge 等^[16]对 12 例乳腺癌患者术后给予环磷酰胺的研究中发现,用药后较用药前 Tregs 的表达明显降低,并稳定甚至激活抗肿瘤免疫反应,说明化学治疗药物环磷酰胺抑制乳腺癌细胞增殖的机制可能与降低 Tregs 的表达有关。Generali 等^[17]对临床 83 例免疫组织化学确定 ER 阳性的乳腺癌患者,经来曲唑内分泌治疗后 Tregs 表达明显低于治疗前,表明芳香化酶抑制剂抑制乳腺癌的机制与降低乳腺癌患者体内 Tregs 表达有关。

3.2 对 Tregs 的干预能否作为乳腺癌新的治疗措施 随着对 Tregs 细胞与乳腺癌关系研究逐渐深入,探索抑制 Tregs 表达的分子机制可能成为乳腺癌治疗的新靶点。Tiriveedhi 等^[18]给 7 例 IV 期的乳腺癌患者注射人乳腺珠蛋白 cDNA 疫苗,6 个月采用流式细胞术检测患者体内 Tregs 表达较注射疫苗前明显降低,且 CD4⁺ T 细胞较注射疫苗前明显增加,表明人乳腺珠蛋白 cDNA 疫苗可诱导乳腺癌患者体内抗肿瘤免疫。Hossain 等^[19]研究发现丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂可抑制 aTregs 分泌的 TGF- β 对免疫的负性调节作用,从而减弱 Tregs 的免疫抑制作用,降低肿瘤发生免疫逃逸的机会。众所周知,TGF- β 可诱导幼稚的 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞表达 Foxp3,从而促进 CD4⁺ CD25⁻ T 细胞转化为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Tregs^[20]。因此,通过抑制 TGF- β 的表达既可以抑制 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Tregs 的生成,亦可以抑制其发挥免疫抑制功能。Xu 等^[21]关于人类抑癌基因 Dab2/Doc-2 的研究中发现,Dab2/Doc-2 的修复或者表达增加会抑制 TGF- β 的表达,从而

减弱幼稚的 CD4⁺ CD25⁺ T 淋巴细胞向 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Tregs 的转化,增强机体的肿瘤免疫效应,使肿瘤的发生、发展得到抑制。但研究出一种在不引起机体自身免疫性疾病的前提下,能抑制 Tregs 细胞促进肿瘤细胞发生、发展的方法将是探索的重点方向。Rech 等^[22]将达利珠单抗应用于晚期转移性乳腺癌患者发现,达利珠单抗在抑制 IL-2 依赖的 T 细胞增生的同时,还在体外引起抗 Tac 单抗作用的 T 细胞溶解,防止自身免疫的发生,而且使患者体内 Tregs 的表达降低,抑制了癌细胞的增殖。宋晓丹等^[23]在小鼠构建的乳腺癌肿瘤模型研究中发现,给予蛋白酶抑制剂乌司他丁组和多西他赛组小鼠肿瘤组织中 Tregs 表达均低于安慰剂组小鼠,且乌司他丁联合化学治疗药物多西他赛组抑制 Tregs 表达作用更强。以上研究提示作用于肿瘤免疫微环境的药物、特异性的单克隆抗体或者特异性的疫苗抑制 Tregs 的同时又不引起自身免疫疾病将成为研究者继续深入研究的重点,以及 Tregs 在乳腺癌治疗方面的作用及其机制需要进一步的探索。

4 Tregs 与乳腺癌的预后

Tregs 在乳腺癌患者体内过量表达已经得到研究者证实,有研究者将乳腺癌患者经治疗后外周血中 Tregs 的表达作为评价治疗疗效及预后的指标。Bates 等^[24]在对 62 例乳腺导管原位癌、237 例浸润性乳腺癌、10 例正常乳腺组织标本检测显示,浸润性乳腺癌组织中 Tregs 的表达高于乳腺导管原位癌组织与正常乳腺组织,乳腺导管原位癌组织中 Tregs 的表达高于正常乳腺组织,且高表达 Tregs 患者无病生存期与总生存期均短于 Tregs 表达较低的患者,而且提出 Tregs 不仅可以作为评价乳腺癌患者预后的指标,而且与传统的临床病理乳腺肿瘤标志物相比,Tregs 可以作为乳腺癌患者治疗 5 年后复发风险的评价指标。

5 展 望

Tregs 与乳腺癌发生、发展的研究虽逐渐深入,但仍有很多问题需要进一步去探索和验证。如:(1)乳腺癌肿瘤细胞诱导 Tregs 表达增加的分子机制;(2)Tregs 促进乳腺癌细胞增殖、浸润和转移的机制;(3)通过抑制 Tregs 的表达从而达到治疗乳腺癌的目的是否可行;(4)在乳腺癌的治疗过程及远期疗效的评价中,Tregs 能否作为一个独立指标。这些都是需要进一步验证的问题,在分子水平上明确 Tregs 与乳腺癌的关系将为乳腺癌的治疗提供实验基础和依据。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Halvorsen EC, Mahmoud SM, Bennewith KL. Emerging roles of regulatory T cells in tumour progression and metastasis [J]. Cancer Metastasis Rev, 2014, 33(4): 1025-1041.
- [3] Feuerer M, Hill JA, Mathis D, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes [J]. Nat Immunol, 2009, 10(7): 689-695.
- [4] Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans [J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 28-50.
- [5] 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.
- [6] Trzonkowski P. CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells inhibit

- cytotoxic activity of T CD8⁺ and NK lymphocytes in the direct cell-to-cell interaction[J]. Clin Immunol, 2004, 52(1):258-267.
- [7] Schloesser HA, Theurich SA, Holtick U, et al. Overcoming tumor-mediated immunosuppression[J]. Immunotherapy, 2014, 6(9):973-988.
- [8] Li CH, Kuo WH, Chang WC, et al. Activation of regulatory T cells instigates functional down-regulation of cytotoxic T lymphocytes in human breast cancer[J]. Immunol Res, 2011, 51(1):71-79.
- [9] Thornton AM, Shevach EM. CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production[J]. J Exp Med, 1998, 188(2):287-296.
- [10] Liu JT, Yue J, Ren XB, et al. Measurement of CD4⁺CD25⁺T cells in breast cancer patients and its significance[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2005, 27(7):423-425.
- [11] Wang ZK, Yang B, Liu H, et al. Regulatory T cells increase in breast cancer and in stage IV breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(6):911-916.
- [12] Ohara M, Yamaguchi 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.
- [13] Faghil Z, Erfani N, Haghshenas MR, et al. Immune profiles of CD4⁺ lymphocyte subsets in breast cancer tumor draining lymph nodes[J]. Immunol Lett, 2014, 158(1/2):57-65.
- [14] Liu FF, Lang RG, Zhao J, et al. CD8⁺ cytotoxic T cell and FOXP3⁺ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 130(2):645-655.
- [15] Li Y, Zhou L, Sun B, et al. Interleukin-2 administration after modified radical mastectomy in breast cancer therapy increases peripheral regulatory T cells[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5):7816-7822.
- [16] Ge Y, Domschke C, Stoiber N, et al. Metronomic cyclophosphamide treatment in metastasized breast cancer patients; immunological effects and clinical outcome[J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(3):353-362.
- [17] 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.
- [18] Tiriveedhi V, Fleming TP, Goedegebuure PS, et al. Mammary-A cDNA vaccination of breast cancer patients induces antigen-specific cytotoxic CD4⁺ICOS⁺ T cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 138(1):109-118.
- [19] Hossain DM, Panda AK, Chakrabarty SA, et al. MEK inhibition prevents tumour-shed transforming growth factor-beta-induced T-regulatory cell augmentation in tumour milieu[J]. Immunology, 2015, 144(4):561-573.
- [20] Huber S, Schramm C, Lehr HA, et al. Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the in vivo expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4⁺CD25⁺T cells[J]. J Immunol, 2004, 173(11):6526-6531.
- [21] Xu SG, Zhu JZ, Wu ZY. Loss of dab2 expression in breast cancer cells impairs their ability to deplete TGF-beta and induce tregs development via TGF-beta[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91709.
- [22] Rech AJ, Mick R, Martin S, et al. CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(134):1303-1305.
- [23] 宋晓丹, 谭令, 崔晓江, 等. 乌司他丁联合多西他赛对乳腺癌免疫微环境的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2014, 43(12):1794-1799.
- [24] Bates GJ, Fox SB, Han C, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(34):5373-5380.

(收稿日期:2015-12-22 修回日期:2016-01-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.043

HIF-2 对铁代谢的调节及其研究进展*

孙朝君¹综述, 耿惠^{2△}审校

(1. 青海大学研究生院 810000; 2. 青海大学附属医院血液科 810000)

[关键词] 缺氧诱导因子 2; 铁调节蛋白质类; 转铁蛋白; 受体, 转铁蛋白; 铁调节元件

[中图分类号] R341

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1414-04

据报道全世界有 1 亿 4 千万居民居于海拔 2 500 m 的地区, 有 1 千 7 百万人口居住于海拔 3 500 m 以上的地区^[1]。在高海拔地区缺氧可导致许多症状, 如贫血和机体将氧运输到组织的能力降低。血红蛋白是运输氧的关键工具, 它包含一个重

要的微量元素-铁。铁对于许多生物过程如氧的运输都是必不可少的, 它的供给受到严格的调控。然而缺氧条件下的铁代谢机制并未完全清楚。较早的研究表明, 在缺氧环境下缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor1, HIF-1)是调节许多铁调节蛋

* 基金项目:青海省应用基础研究计划项目(2014-ZJ-720)。 作者简介:孙朝君(1987-), 住院医师, 硕士, 主要从事血液病学研究。

△ 通讯作者, E-mail: gh0227@sina.com。