

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.014

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌组织中 Treg 与 PET/CT SUVmax 的相关性及其对预后的影响

潘娜^a, 任洪亮^a, 赵宁^a, 申学杰^a, 魏枫^a, 王扬^a, 郑禹^a, 金昊^a, 吴占波^a, 曹水^{a,b}(天津医科大学肿瘤医院 a. 免疫研究室, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室; b. 生物治疗科, 天津 300060)

[摘要] **目的:** 探讨非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)组织中 Foxp3⁺调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)与¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 原发灶最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)的相关性及其对临床预后的影响。**方法:** 收集2008年3月至2014年10月天津医科大学肿瘤医院收治的122例原发性NSCLC患者的临床、影像、病理、组织标本及随访资料。采用免疫组化法检测肺癌组织中Treg浸润情况。采用Kaplan-Meier法分析患者生存情况,并分析Treg浸润情况与原发灶SUVmax的相关性,及与各临床病理因素的关系。**结果:** Treg浸润情况与原发灶SUVmax呈正相关($r = 0.291, P = 0.001$)。Treg及SUVmax均以临界值(cut off)值分高低两组,单因素分析显示Treg、SUVmax是影响患者预后的危险因素;临床资料分析显示,肿瘤越大、肿瘤分期越高, Treg浸润越严重($P < 0.05$)。Cox多因素分析显示肿瘤TNM分期($HR = 7.537, 95\% CI: 1.191-2.855, P = 0.006$)为患者生存的独立预后影响因子。**结论:** NSCLC组织中Treg浸润与PET/CT SUVmax正相关, PET/CT SUVmax可提示NSCLC患者肿瘤微环境中Treg浸润情况,对判断患者临床预后及临床用药有一定的指导作用。

[关键词] 调节性T细胞;正电子发射断层扫描/计算机体层摄影;非小细胞肺癌;最大标准化摄取值

[中图分类号] R734.2;R730.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)04-0417-05

Correlations between Tregs infiltration in non-small cell lung cancer tissues and SUVmax of primary lesion in PET/CT and its effect on prognosis

PAN Na^a, REN Hongliang^a, ZHAO Ning^a, SHEN Xuejie^a, WEI Feng^a, WANG Yang^a, ZHENG Yu^a, JIN Hao^a, WU Zhanbo^a, CAO Shui^{a,b}(a. Immunology Laboratory, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, b. Department of Biotherapy, Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between Tregs infiltration in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) tissues and SUVmax for primary lesion in PET-CT, and its effect on prognosis of NSCLC. **Methods:** One hundred and twenty two samples of primary NSCLC patients diagnosed in Cancer Institute and Hospital affiliated to Tianjin Medical University during March 2008 to October 2014 were collected, as well as their imaging, clinical and pathological data and follow-up information. Immunohistochemistry was used to detect the Tregs infiltration of carcinoma tissues. Survival outcomes were analyzed using the Kaplan-Meier method. Correlations between Tregs infiltration and SUVmax of primary lesions, as well as other clinicopathological factors were analyzed using Pearson correlation analysis and Spearman rank correlation analysis. **Results:** There was a positive correlation between Tregs infiltration and SUVmax ($r = 0.291, P = 0.001$). Tregs and SUVmax were divided into two groups respectively at the level of cut off value. Univariate analysis showed that Tregs and SUVmax were risk factors for the prognosis of patients. Clinical data also demonstrated that there

[基金项目] 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BA112B12);国家自然科学基金项目(No. 81272221, No. 81401887)。Project supported by the National Science and Technology Support Program(No. 2015BA112B12), and the National Natural Science Foundation of China(No. 81272221, No. 81401887)

[作者简介] 潘娜(1990-),女,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的研究, E-mail: 13602016905@163.com

[通信作者] 曹水(CAO Shui, corresponding author),主任医师,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤的免疫治疗、生物治疗、化疗及综合治疗研究, E-mail: caoshui9999@163.com

was positive correlation between Tregs and tumor size, TNM stage ($P < 0.05$). Multivariate Cox analysis demonstrated that tumor TNM stage (HR = 7.537, 95% CI: 1.191-2.855, $P = 0.006$) was independent predictors for survival. **Conclusion:** There was a positive correlation between Tregs infiltration and SUVmax; PET/CT SUVmax may indicate Tregs infiltration in the tumor microenvironment of NSCLC patients, and it may play important role in predicting clinical prognosis and guiding treatment for NSCLC patients.

[**Key words**] regulatory T cell(Treg); positron emission tomography/computed tomography (PET/CT); non-small lung cell cancer(NSCLC); maximum standardized uptake value (SUVmax)

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(4): 417-422. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.014]

目前肺癌仍居于全球男性及女性癌症相关死亡因素的首位^[1]。虽然手术是肺癌的首要治疗手段,但大多数患者确诊时已属晚期^[2]。研究^[3]发现,肿瘤微环境及外周血中调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)数量增加能抑制抗肿瘤免疫反应,参与肿瘤细胞的免疫逃逸,促进肿瘤的生长和转移。与正常细胞不同,恶性肿瘤细胞的生长需要摄取大量葡萄糖进行有氧糖酵解,¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)正电子发射断层扫描/计算机体层摄影(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)利用这一代谢原理,以¹⁸F-FDG 为示踪剂,以最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUVmax)作为半定量指标,量化肿瘤细胞代谢水平。本研究旨在了解非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)组织中 Treg 浸润情况与 PET/CT SUVmax 的相关性,及其对预后的影响,以期寻找非侵入方法了解肺癌患者肿瘤微环境中 Treg 浸润情况,判断患者预后及指导临床用药。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2008 年 3 月至 2014 年 10 月天津医科大学肿瘤医院手术切除且保存完好的 NSCLC 组织 122 例。所有患者此前未接受放疗、化疗、靶向治疗等任何干预性治疗,并于术前接受 PET/CT 检查。其中男性 72 例、女性 50 例,平均年龄 61 岁。有淋巴结转移者 82 例;TNM 分期: I 期 31 例, II 期 32 例, III a 期 49 例, III b + IV 期 10 例;肺腺癌 85 例,鳞癌 31 例,腺鳞癌 2 例,大细胞癌 4 例。诊断及临床分期参照第 8 版肺癌分期规范。所有标本常规石蜡包埋。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、肿块大小、病理类型、临床分期、淋巴结转移情况、PET/CT SUVmax。

1.2 主要试剂

鼠抗人 Foxp3 多克隆抗体购自 Abcam 公司,二抗、苏木精等购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 免疫组化技术(IHC)检测非小细胞肺癌组织中 Treg 的浸润水平

组织切片常规脱蜡水化,枸橼酸盐高压抗原修复,3% H₂O₂ 室温封闭 30 min。稀释鼠抗人 Foxp3 抗体(1:100),加一抗后 4 ℃ 湿盒孵育过夜,加二抗室温孵育, DAB 显示,光镜观察。用 PBS 代替一抗作为阴性对照,以扁桃体切片作为阳性对照。

Foxp3 定位于细胞核,将细胞核内出现棕黄色颗粒定义为阳性细胞。具体计算方法:先在低倍视野下选取 5 个细胞阳性染色最密集的区域,后在高倍视野(×400)下计数,获取阳性细胞总数后求其均值即为该患者阳性细胞数。Foxp3 阳性细胞即为 Treg,组织 Treg 数量即为其浸润水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件 20.0,用 χ^2 检验分析 Treg 浸润情况与 NSCLC 患者临床病理参数的关系,根据变量是否服从正态分布分别采用 Pearson 相关和 Spearman 等级相关分析;临界值(cut off)取 ROC 曲线约登指数最大值,单因素生存分析采用 Kaplan-Meier 分析法,对影响预后的多因素分析采用 Cox 风险回归模型,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

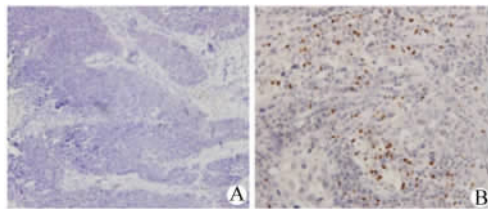
2.1 肺癌患者癌组织 Treg 浸润和 SUVmax 与预后的关系

Foxp3 为细胞核表达,呈棕黄色(图 1), Foxp3 阳性细胞即为 Treg。将 NSCLC 患者肿瘤组织中 Treg 按照临界值分为高 Treg 浸润组(>75.3)和低浸润组(≤75.3)。Kaplan-Meier 生存分析表明,患者高 Treg 浸润组中位生存期短于低细胞浸润组(52 vs 80 个月, $P = 0.012$)。Log-rank 法绘制生存曲线如图 2 所示。

以同样的方法将 SUVmax 分为高水平组(>10.6)和低水平组(≤10.6), Kaplan-Meier 生存分析表明,患者 SUVmax 高水平组中位生存期短于低水平组(52 vs 80 个月, $P < 0.05$), Log-rank 法绘制生

存曲线如图 3 所示。

按对患者预后相关的临床病理因素进行单因素分析,结果(表 1)表明,肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移情况为患者 OS 的影响因素($P < 0.05$),将单因素分析结果中肿瘤大小、Treg 浸润高低、SUVmax 值、病理类型、TNM 分期纳入 Cox 多因素分析显示,肿瘤 TNM 分期($HR = 7.537, 95\% CI: 1.191-2.855, P = 0.006$)为患者 OS 的独立预后影响因子。



A: Negative expression; B: Positive expression

图 1 NSCLC 组织中 Treg 的表达情况(IHC, ×400)

Fig. 1 Expression of Treg in NSCLC tissues(IHC, ×400)

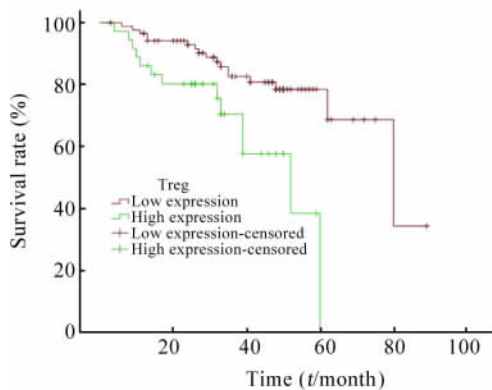


图 2 Treg 浸润水平高、低两组 NSCLC 患者的生存曲线

Fig. 2 Survival curve for NSCLC patients based on infiltration of Treg by Kaplan-Meier

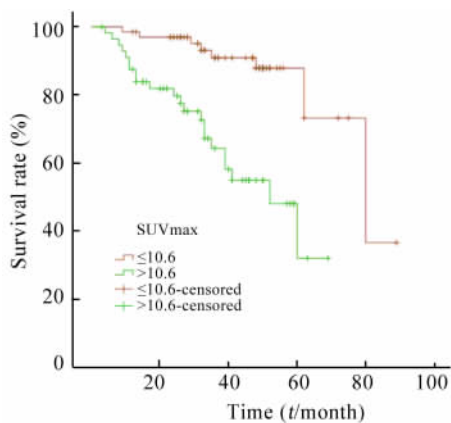


图 3 SUVmax 高、低两组 NSCLC 患者的生存曲线

Fig. 3 Survival curve for NSCLC patients based on SUVmax by Kaplan-Meier

表 1 临床病理特征和患者生存的单因素分析($N = 122$)

Tab. 1 Univariate analysis of clinic pathological features($N = 122$)

Variables	n	P
Age(t/a)		0.109
≤61	55	
>61	67	
Gender		0.247
Male	72	
Female	50	
BMI		0.194
≤22	32	
>22	90	
Treg		0.012
Low infiltration	79	
High infiltration	43	
SUVmax		0.000
≤10.6	65	
>10.6	67	
Tumor size(d/cm)		0.000
≤3	64	
>3	58	
Pathological type		0.001
Adenocarcinoma	85	
Squamous carcinoma	31	
Adenosquamous carcinoma	2	
Large cell	4	
TNM stage		0.000
I	31	
II	32	
III a	49	
III b-IV	10	

2.2 NSCLC 组织 Treg 浸润情况与 SUVmax 及临床病理特征的相关性分析

肿瘤组织中 Treg 浸润情况与 SUVmax 大小呈正相关($r = 0.291, P < 0.01$;图 4)。同时发现,Treg 高浸润组的 SUVmax 高于 Treg 低浸润组($P = 0.009$)(图 5)。对 Treg 与肺癌患者临床病理特征进行相关性分析,Treg 与肿瘤大小之间采用 Pearson 相关分析,与 TNM 分期、淋巴结转移之间的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析,Treg 肿瘤大小、TNM 分期及淋巴结转移间均有相关性(表 2)。

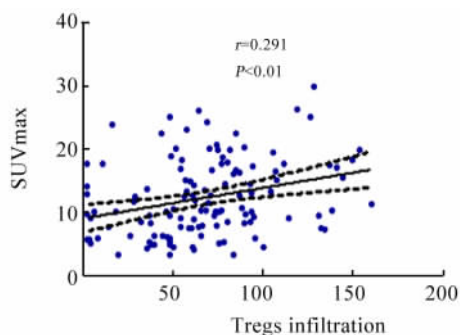


图 4 NSCLC 组织中 Treg 浸润水平与 SUVmax 值呈正相关

Fig. 4 Infiltration level of Treg in NSCLC tissues is positively associated with SUVmax value

2.3 Treg 浸润情况与临床病理特征的关系

根据患者的临床病理特征如年龄、性别、组织类型、临床分期、淋巴结转移分析 NSCLC 患者原发灶 Treg 浸润情况, 从表 3 可以看出, 年龄、性别、组织类型不影响 Treg 的浸润; 而肿瘤大小、淋巴结转移、临床分期影响 Treg 的浸润, 且肿瘤越大、分期越高的患者 Treg 浸润越多 ($P < 0.05$)。

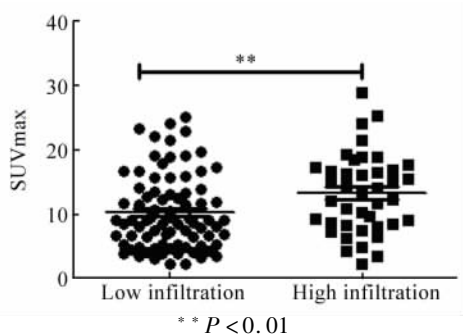


图 5 Treg 低浸润组的 SUVmax 值低于高浸润组

Fig. 5 SUVmax values in low Treg infiltration group are lower than those of high infiltration group

表 2 Treg 浸润与临床病理特征 Pearson 和 Spearman 的相关性分析 ($N = 122$)

Tab. 2 The correlation between Treg infiltration and clinic pathological features by the analysis of Pearson and Spearman ($N = 122$)

Variables	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	0.111	0.224
CEA	0.015	0.873
Tumor size	0.289	0.001
Lymph node metastasis	0.186	0.040
TNM stage	0.340	0.000

表 3 Treg 浸润与临床病理特征的关系 ($N = 122$)

Tab. 3 The relationship between Treg infiltration and clinic pathological features ($N = 122$)

Variables	<i>n</i>	Treg infiltration		<i>P</i>
		Low	High	
Age(t/a)				0.539
≤61	55	34	21	
>61	67	45	22	
Gender				0.312
Male	72	44	28	
Female	50	35	15	
N stage				0.042
N0	40	31	9	
N1	29	18	11	
N2	53	30	23	
Tumor size(d/cm)				0.004
≤3	64	49	15	
>3	58	30	28	
Pattern of organization				0.308
Adenocarcinoma	85	58	27	
Squamous carcinoma	31	18	13	
TNM stage				0.001
I	31	29	2	
II	32	22	10	
III a	49	31	18	
III b-IV	10	4	6	

3 讨论

目前肺癌仍位于全球男性及女性癌症相关死亡因素的首位^[1]。虽然手术是肺癌的首要治疗手段, 但大多数患者确诊时已属晚期^[2], 传统的治疗方法效果不甚理想。近年来, 随着人们对肿瘤免疫微环境的了解, 靶向治疗、免疫治疗不断发展, 但是肺癌患者最常见的结局仍是死于肿瘤细胞无法控制的生长和播散。

Treg 是体内一类具有独特免疫调节作用的 T 细胞亚群, 是抗肿瘤免疫治疗的主要障碍^[4]。研究^[5-7]发现, 乳腺癌、肾癌、肺癌、前列腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤患者中外周血和肿瘤浸润淋巴细胞中 Treg 数目都明显增高, 并且与患者预后呈负相关。

Treg 参与恶性肿瘤细胞发生、发展、侵袭和转移的各个过程,研究^[7-9]表明去除 Treg 可增强效应 T 细胞的功能,增强抗肿瘤免疫治疗的疗效。Li 等^[10]研究发现,肺癌患者选择消耗 Treg 的化疗药物能促进抗肿瘤免疫疗效,延长患者生存时间。因此了解患者的 Treg 水平,可以更好地指导临床工作。

与正常细胞不同,恶性肿瘤细胞分裂增殖异常活跃,代谢旺盛,细胞表面葡萄糖转移蛋白-1(glucose transporter 1, GLUT1)表达增高,摄取大量葡萄糖进行有氧糖酵解以满足其高代谢和快速生长的需求^[11]。¹⁸FDG 逐渐在恶性肿瘤细胞内浓聚,PET/CT 用 SUVmax 来量化肿瘤对¹⁸FDG 的摄取,从而获得肿瘤细胞代谢水平相关信息^[12]。本研究中 Treg 浸润情况与肿瘤代谢参数 SUVmax 之间呈正相关($r = 0.029, P = 0.001$),这说明肺癌微环境中 Treg 浸润情况可通过肿瘤代谢水平来反应。研究表明肿瘤增殖越快,细胞数量越多,SUVmax 越大^[13]。恶性肿瘤增殖发展过程中除了获得生长所需的营养物质外,必须逃避来自宿主免疫系统的监视和攻击^[14]。肿瘤微环境中,Treg 在肿瘤的免疫逃逸中具有十分重要的作用。其主要通过产生 TGF- β 、IL-10 等抑制性细胞因子,通过竞争性结合 IL-2 抑制 T 细胞功能^[15];表达负性调控分子如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、免疫蛋白-3(Tim-3)及程序性死亡因子 1(PD-1),抑制效应 T 细胞的产生^[16-18];与瘤内抗原提呈细胞(APC)相互作用,使 APC 表面的 CD80/CD86 下调,导致肿瘤局部激活的细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)功能障碍,高表达 PD-1、Tim-3,释放低效的细胞毒颗粒^[19]等多种机制促进肿瘤细胞的免疫逃逸,保障肿瘤细胞快速分裂增殖,摄取更多的营养物质。Lopci 等^[20]研究显示,PET-CT SUVmax 与 PD-1 正相关($P = 0.017, r = 0.33$),这可能与以上机制存在关联,具体机制尚需进一步研究。临床工作中通过 PET/CT SUVmax,可以间接了解肺癌患者肿瘤微环境中 Treg 浸润情况。

多种研究表明 SUVmax 是肺癌患者的不良预后因素,Andrea 等^[21]以 413 例 NSCLC 患者为研究对象,分析发现 SUVmax 是影响肺癌患者术后生存的危险预后因素。Higashi 等^[22]对 57 例 NSCLC 患者进行分析,发现 SUVmax 高组与低组患者术后 5 年生存率差异具有统计学意义,同时证实了 SUVmax 是患者的独立预后因素。Paesmans 等^[23]纳入 21 项研究进行 meta 分析显示,SUVmax 较高的 NSCLC 患者的生存较 SUVmax 较低者差。一项以 182 例肺鳞癌患者为研究对象的研究^[24]发现,SUVmax 高值组

预后差于 SUVmax 低值组($P = 0.022$),并且得到 SUVmax 是 I 期肺鳞癌术后患者生存的独立预后因素的结论。本研究以 122 例 NSCLC 原发灶 SUVmax 的临界值(10.6)为界分为两组,同样得到 SUVmax 高值组(>10.6)预后较 SUVmax 低值组(≤ 10.6)差的结论($P < 0.001$)。

肿瘤微环境中 Treg 的增加可促进肺癌的生长和转移,与肺癌患者生存及预后相关^[25-26]。本研究通过 IHC 检测 122 例 NSCLC 患者癌组织中 Treg 浸润情况,发现 Treg 浸润低的患者较 Treg 浸润高的患者生存期长(80 vs 52 个月, $P = 0.012$),且 Treg 的浸润情况与肿瘤最大径、淋巴结有无转移及临床分期正相关($P < 0.05$),说明 Treg 是 NSCLC 癌患者的预后危险因素,这与国内外研究学者一致。

综上,本研究发现 Treg、SUVmax 为 NSCLC 患者的非独立预后影响因子,可能与两者之间及其与肿瘤其他影响因子之间相互影响有关。Treg 作为 NSCLC 患者危险预后因素,与 PET/CT SUVmax 正相关,临床上可根据 SUVmax 的高低判断 NSCLC 患者 Treg 浸润情况,选择适当的药物以提高患者的免疫疗效。本研究为初步探讨 NSCLC 组织中 Treg 与 PET/CT SUVmax 相关性的研究,尚需大样本进一步探讨。

[参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics. 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] SIEGEL R I, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- [3] NISHIKAWA H, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J/OL]. Curr Opin Immunol, 2014, 27: 1-7 [2016-10-01]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952-7915\(13\)00223-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952-7915(13)00223-9). DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.005.
- [4] 张瑞萍,徐冰心,王社论,等.晚期非小细胞肺癌调节 T 细胞与预后的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 521-524. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.
- [5] CHEN Y L, CHANG M C, CHEN C A, et al. Depletion of regulatory T lymphocytes reverses the imbalance between pro- and anti-tumor immunities via enhancing antigen-specific T cell immune responses[J/OL]. PLoS One, 2012, 7(10): e47190 [2016-10-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047190>. DOI: 10.1371/journal.pone.0047190.
- [6] FLAMMIGER A, WEISBACH L, HULAND A, et al. High tissue density of Foxp3⁺ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer[J]. Eur J Cancer 2013, 49(6): 1273-1279.

- DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.035.
- [7] LIU S, FOULKES W D, LEUNG S, et al. Prognostic significance of Foxp3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(5): 432[2016-10-01]. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-014-0432-8>. DOI: 10.1186/s13058-014-0432-8.
- [8] MANDAPATHIL M, WHITESIDE T L. Targeting human inducible regulatory T cells(Tr1) in patients with cancer. blocking of adenosine-prostaglandinE2 cooperation [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(9): 1203-1214. DOI: 10.1517/14712598.2011.581225.
- [9] YAMAGUCHI T, HIROTA K, NAGAHAMA K, et al. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor[J]. *Immunity*, 2007, 27(1):145-159. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.04.017.
- [10] LI J Y, DUAN X F, WANG L P, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with non-small cell lung cancer[J/OL]. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 286170[2016-10-01]. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/286170/>. DOI: 10.1155/2014/286170.
- [11] DONNELLY R P, FINLAY D K. Glucose, glycolysis and lymphocyte responses[J]. *Mol Immunol*, 2015, 68(2): 513-519. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.07.034.
- [12] KINAHAN P E, FLETCHER J W. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy [J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2010, 31(6): 496-505. DOI: 10.1053/j.sult.2010.10.001.
- [13] HUBNER K F, BUONOCORE E, GOULD H R, et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using quantitative parameters of FDG PET images[J]. *Clin Nucl Med*, 1996, 21(12): 941-949. DOI:10.1097/00003072-199612000-00005.
- [14] VILLALBA M, RATHORE M C, LOPEZ-ROYUELA N, et al. From tumor cell metabolism to tumor immune escape[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(1):106-113. DOI:10.1016/j.biocel.2012.04.024.
- [15] WEI T, ZHANG J, QIN Y, et al. Increased expression of immunosuppressive molecules on intratumoral and circulating regulatory T cells in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(7):2190-2201. DOI:2156-6976/ajer0010581.
- [16] JAYARAMAN P, JACQUES M K, ZHU C, et al. TIM3 mediates T cell exhaustion during mycobacterium tuberculosis infection[J/OL]. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(3): e1005490[2016-10-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4788425/>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005490.
- [17] LIANG B, WORKMAN C, LEE J, et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 5916-5926. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.5916.
- [18] RABE H, NORDSTROM I, ANDERSSON K, et al. Staphylococcus aureus convert neonatal conventional CD4⁺ T cells into Foxp3⁺ CD25⁺ CD127^{low} T cells via the PD1/PD-L1 axis[J]. *Immunology*, 2014, 141(3): 467-481. DOI: 10.1111/imm.12209.
- [19] BAUER C A, KIM E Y, MARANGONI F, et al. Dynamic Treg interactions with intratumoral APCs promote local CTL dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2425-2440. DOI:10.1172/JCI66375.
- [20] LOPCI E, TOSCHI L, GRIZZI F, et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(11): 1954-1961. DOI: 10.1007/s00259-016-3425-2.
- [21] BILLE A, OKIROR L, SKANJETI A, et al. The prognostic significance of maximum standardized uptake value of primary tumor in surgically treated non-small-cell lung cancer patients: analysis of 413 cases[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(2):149-156. DOI: 10.1016/j.clcc.2012.04.007.
- [22] HIGASHI K, UEDA Y, ARISAKA Y, et al. ¹⁸F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 39-45.
- [23] PAESMANS M, BERGHMANS T, DUSART M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European lung cancer working party for the international association for the study of lung cancer staging project[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(5): 612-619. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181d0a4f5.
- [24] 任红亮, 徐文贵, 尤健, 等. 探讨 PET/CT 原发灶 SUVmax 在肺鳞癌患者术后预后中的意义及临床病理特征[J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(4): 192-199. DOI: 10.3779/jssn.1009-3419.2016.04.03.
- [25] 沈吟芳, 穆传勇, 陈延斌, 等. 肺癌中 PD-L1 的表达与调节性 T 细胞浸润的关系及意义[A]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(4): 418-421. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.04.014.
- [26] HASEGAWA T, SUZUKI H, YAMAURA T, et al. Prognostic value of peripheral and local forkhead box P3⁺ regulatory T cells in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5):685-694. DOI: 10.3892/mco.2014.299.

[收稿日期] 2016 - 12 - 11 [修回日期] 2017 - 03 - 21

[本文编辑] 黄静怡