

## Th17细胞及Treg细胞在非小细胞肺癌的免疫调节作用

### Immunomodulatory of Th17 cells and Treg cells in non-small cell lung cancer

王晓琴 综述; 张俊萍 审阅(山西医科大学附属大医院 肿瘤内二科, 山西 太原 030000)

**[摘要]** CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞是一类重要的免疫细胞,在不同细胞因子的诱导下,可分化为Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞和Treg细胞等。Th17细胞及Treg细胞不仅具有多种生物免疫学效应,而且能够分泌不同的细胞因子,各种免疫细胞与细胞因子之间形成复杂网络,介导免疫反应,进行免疫调节,参与免疫相关性疾病的发生发展,如肿瘤、炎症、自身免疫性疾病等。近年来肺癌的发病率呈进行性升高,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的比例最高。因此,本文将对Th17细胞和Treg细胞的分化及特点及在NSCLC中的免疫调节作用作一综述。

**[关键词]** Th17细胞; Treg细胞; 非小细胞肺癌

**[中图分类号]** R734.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)02-0187-05

全球范围内,肺癌在恶性肿瘤中的发病率和病死率均占首位,且呈进行性升高,高病死率的主要原因是大部分肺癌在确诊时就已是晚期<sup>[1]</sup>。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中占得比例最高,达80%<sup>[2]</sup>。虽然手术、化疗、放疗、靶向治疗在肺癌治疗上已取得较大的突破与进展,但是最新研究显示免疫治疗是当前的治疗热点。肺癌的发生发展与人类机体的免疫平衡关系密切,近年来发现以CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群为主的细胞免疫在免疫调节方面起重要作用,其分化的Th17细胞及Treg细胞在肺癌尤其是NSCLC的免疫调节作用倍受关注。

#### 1 Th17细胞及Treg细胞的分化及特点

CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞在不同的细胞因子作用下分化为不同的亚型,主要包括Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞和Treg细胞等,各亚型均具有特定的可塑性。Th1细胞参与细胞介导的免疫应答,在IL-2和IFN- $\gamma$ 的诱导下分化而成;Th2细胞参与体液免疫应答,在IL-4的诱导下分化而成。Th17细胞和Treg细胞的分化依赖于TGF- $\beta$ ,但TGF- $\beta$ 浓度的不同对Th17细胞和Treg细胞的作用也不相同。有研究<sup>[3]</sup>证实,低浓度的TGF- $\beta$ 在IL-6的协同作用下诱导Th17转化因子维甲酸相关孤儿核受体 $\gamma$ t(retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR- $\gamma$ t)的产生,使活化的初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Th17细胞;而IL-6不表达或低表达时,高浓度的TGF- $\beta$ 抑制ROR $\gamma$ t的表达和功能,并上调叉头状转录因子P3(forkhead transcription factor P3, FoxP3)的表达进而分化为Treg细胞。

##### 1.1 Th17细胞的分化

Th17细胞最早在自身免疫性脑脊髓炎发现,作

为一种促炎性细胞因子,具有独立的分化和发育调节机制。通过分泌IL-17等多种炎性细胞因子在自身免疫性疾病、感染性疾病和移植排斥反应的发生发展中发挥重要作用,IL-17包括A~F6种亚型,其中IL-17A是最重要的一种类型。Th17细胞表面表达的细胞因子和细胞标志物主要包括:IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26,结合CC型趋化因子6(CCR6)和TNF- $\alpha$ ,细胞核内表达ROR $\gamma$ t、信号传导转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)、干扰素诱导因子4(interferon inducible factor-4, IRF4)、Runt相关转录因子1(runt-related transcription factor 1, RUNX1)及B细胞激活转录因子(B-cell activating transcription factor, BATF),它们对于维持Th17细胞的发育和分化起关键作用,细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TGF- $\beta$ 存在下诱导Th17细胞分化,IL-23维持Th17细胞活性<sup>[4]</sup>。Cosmi等<sup>[5]</sup>研究发现,Th17细胞在炎症条件下可以产生IFN- $\gamma$ 向Th17/Th1细胞表型转变,也可以产生IL-4向Th17/Th2细胞表型转变,且致病性比未转变前的细胞更高。同样,Treg细胞也可向Th17/Treg细胞转变,进而产生IL-17<sup>[6]</sup>。Chae等<sup>[7]</sup>通过使用体外T细胞的分化和体内Th17细胞介导的荧光模型证实嗜碱性粒细胞在Th17细胞发育中

**[基金项目]** 山西省生物治疗基础建设示范平台资助项目(No. 2014091105-0101)。Project supported by the Biological Treatment Infrastructure Demonstration Platform of Shanxi Province (No. 2014091105-0101)

**[作者简介]** 王晓琴(1989-),女,硕士生,主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: 535162385@qq.com

**[通信作者]** 张俊萍(ZHANG Junping, corresponding author), 硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤的基础与临床研究, E-mail: 13994204099@163.com

的作用,在用 IgE 交联或霍乱毒素(cholera toxin, CT)刺激后,骨髓衍生的嗜碱性粒细胞(bone marrow derived-basophils, BMBs)和脾嗜碱性粒细胞产生大量的 IL-6 和 IL-4,通过 IL-6 分泌, BMBs 与 DC 配合以促进 Th17 细胞分化,表明嗜碱性粒细胞依赖于 IL-6 的分泌成为 Th17 细胞分化的重要诱导因子。Kastirz 等<sup>[8]</sup>发现在正在分化的 Th17 细胞中, IL-6 上调 IL-21 的表达, IL-21 促进 IL-10 的产生而抑制 IFN- $\gamma$  产生,从而间接促进 Th17 细胞的分化。Th17 的分化需要 STAT3 通路被激活,当 CD4<sup>+</sup>T 细胞中存在病毒 RNA 引发的类视黄酸诱导型基因 I 时,会影响 STAT3 信号通路,使机体内 Th17/Treg 失衡<sup>[9]</sup>。

## 1.2 Treg 细胞的分化

Treg 细胞比 Th17 细胞早 10 年被发现,即 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞,可下调免疫应答使免疫逃逸而发生免疫相关性疾病。tTreg 又称 nTreg,从胸腺中产生,是最常见的亚群。pTreg 则是外周组织产生, iTreg 是利用 TGF- $\beta$  诱导培养产生。CD39、Helios 是可靠的区分 tTreg、pTreg、iTreg 的指标。Treg 细胞具有可塑性,主要包括以下 3 类:(1)胸腺衍生的 Treg 细胞,以前也称自然性 Treg 细胞,从胸腺中产生,是最常见的亚群;(2)外周位点性 Treg 细胞,以前也称适应性 Treg 细胞或诱导性 Treg 由外周组织产生;(3)体外诱导性 Treg 细胞在体外由 TGF- $\beta$  诱导培养产生,保证 FoxP3 的稳定表达<sup>[10-11]</sup>。虽然 nTreg 和 iTreg 均表达 FoxP3,但 FoxP3 在 nTreg 细胞的表达更稳定<sup>[12]</sup>,人类 Treg 细胞不同类型之间产生相互作用发挥免疫调节作用时,应该考虑这种可塑性。Tao 等<sup>[13]</sup>研究发现在 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-21 和 IL-23 等细胞因子作用下, nTreg 细胞可产生 IL-17,产生自身免疫反应, IL-6 促进 nTreg 的甲基化、磷酸化,负调节 FoxP3 的表达,而 IL-2 抑制 nTreg 的甲基化; FoxP3 是保持 Treg 细胞免疫抑制功能重要的细胞因子,通过 Treg 细胞亚群异质或不稳定表达, FoxP3 对 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Treg 细胞发育分化和发挥功能起关键作用。Masato 等<sup>[14]</sup>证明人 FoxP3 转基因小鼠的基因表达完全受限于 CD4<sup>+</sup>T 细胞中的 Treg 细胞,且证明 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)信号是 FoxP3 基因表达的条件之一, TGF- $\beta$  存在时,通过 TCR 刺激在小鼠 Treg 细胞上观察到人 FoxP3 表达;也有实验证明 NF- $\kappa$ B、活化蛋白 1(activator protein 1, AP1)、STAT5、Smad3 和活化 T 细胞的核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)的抑制剂能够阻断 FoxP3 的表达<sup>[15]</sup>。Treg 细胞可以分泌 IL-10<sup>[16]</sup>, IL-10 下调 DC 的表达,诱导 DC 凋亡,使其分化下降<sup>[17]</sup>。另外新发现一种 Treg 细胞的表面标志物神经胶质蛋白 1(Nrp1)<sup>[18]</sup>, IL-10 可以调节 Nrp1 的相关

信号通路,进一步维持 FoxP3 的表达。敲除 Nrp1 的 Treg 细胞能产生 IFN- $\gamma$ ,驱动周围野生型 Tregs 细胞变脆弱,加强抗肿瘤免疫,促进肿瘤清除,缺氧促进 IFN- $\gamma$  产生和 Treg 细胞的脆性, IFN- $\gamma$  诱导的 Treg 细胞易感性是有效的 PD-1 靶向免疫治疗所必需的<sup>[19]</sup>。

## 2 Th17 细胞及 Treg 细胞在 NSCLC 中的免疫调节作用

机体的炎症反应、肿瘤免疫及自身免疫相关性疾病的特征性反应是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞等各种免疫细胞的激活、扩增和浸润。在 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群中, Th17 细胞和 Treg 细胞适当的调节适应性免疫反应维持免疫平衡。因此,在 NSCLC 肿瘤微环境的背景下, Th17 细胞和 Treg 细胞的表达与分化发育的变化,会影响其发生发展、转移及预后。

### 2.1 Th17 细胞的免疫调节作用

Th17 细胞通过不同的作用途径分泌细胞因子,其中最主要的细胞因子为 IL-17,在 NSCLC 肿瘤微环境中, Th17 细胞及其分泌的细胞因子 IL-17 对肿瘤免疫的促进或抑制仍有争议。

**2.1.1 Th17 细胞的促肿瘤效应** 众所周知,炎症和血管生成是癌症的两个特征。肿瘤微环境中 Th17 细胞可促进炎症发生的,也可潜在的促进不同肺肿瘤表型的分布。Th17 细胞在肺癌的肿瘤组织中表达为 10%,在恶性胸水中表达为 15%<sup>[20]</sup>, NSCLC 患者外周血的 Th17 细胞及 Treg 细胞的表达较正常对照组明显增高<sup>[21]</sup>。IL-17 主要由 Th17 细胞分泌, Th17 细胞数量增加, IL-17 的分泌也增加<sup>[22]</sup>, IL-17 在肿瘤微环境中刺激成纤维细胞等表达促进血管生成的因子,如 VEGF 刺激血管内皮迁移,诱导成纤维细胞和间质细胞新生血管形成,促进肿瘤的发生发展与浸润转移<sup>[23]</sup>。IL-17 也能够通过 NF- $\kappa$ B / ZEB1 信号通路诱导上皮间质转化及 ZEB mRNA 和蛋白的表达,上调上皮间质转化信号表型标记的波形蛋白和钙黏素,刺激细胞定位 ZEB 的磷酸化,促进癌细胞迁移和侵袭机体<sup>[24]</sup>。Huang 等<sup>[25]</sup>通过对肺腺癌小鼠体内的 IL-17 进行检测,发现 IL-17 所占的比例较正常对照组高,且肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)与 IL-17 及 VEGF 的表达成正相关,证明 IL-17 可通过肺腺癌中的 STAT-1 信号传导促进血管生成诱导物 IL-6、IL-8 和 VEGF 的产生。上述结果表明,降低 Th17 细胞及 IL-17 在 NSCLC 肿瘤细胞及微环境中表达水平可能成为肿瘤免疫治疗的目标。

**2.1.2 Th17 细胞抗肿瘤效应** 然而,也有一部分研究得出相反结论,认为 Th17 细胞具有抗肿瘤作用, Th17 细胞在肿瘤细胞增加,其疾病的预后越好。在

肺癌患者的胸腔积液中 Th17 细胞的比例高于外周血液中的比例, 并且 Th17 细胞的分布比例和预后呈正相关<sup>[26]</sup>。Chang 等<sup>[27]</sup>研究发现, ROR $\gamma$ T 是促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cells, Tc) 分化过程中的关键转录因子, 具有抗肿瘤的功效, ROR $\gamma$ T 是控制增强免疫力的基因网络点, 它能够促进 Th17 细胞增殖的基础活性, 并且加强 IL-17 的产生, 减少免疫抑制, 同时也可降低免疫检查点 PD-1 的水平。体内 Th17 细胞可特定转化为识别抗原的效应 T (effector T, Teff) 细胞而发挥重要的抗肿瘤免疫功能, Koyama 等<sup>[28]</sup>发现局限期较广泛期 NSCLC 患者的外周血中包含较多 IL17<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞/Th17 细胞, 长期存活者 Teff 细胞/Th17 比例持续升高。同样, 免疫相关性疾病的小鼠模型中, 小鼠的脾淋巴结中 Th17 细胞及 IL-17 较对照组的比例降低, 也说明 Th17 具有抑制免疫系统疾病的作用<sup>[29]</sup>。He 等<sup>[30]</sup>发现, IL-17 可抑制 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在肿瘤组织中的表达, 从而增加髓源性抑制细胞抑制 T 细胞增殖和杀伤的能力, 参与肿瘤免疫过程, 起到抑制肿瘤的作用。Kryczek 等<sup>[31]</sup>研究显示, 在 IL-17 缺失的小鼠体内, 肿瘤的生长以及肺转移均增加, 并且肿瘤组织内及引流淋巴结内产生 IFN- $\gamma$  的 NKT 细胞以及肿瘤特异性的 T 细胞均减少, 提示内源性的 IL-17 可能在肿瘤免疫中起保护作用。

因此, Th17 细胞及其分泌的 IL-17 与肺肿瘤免疫的关系目前还不太明确, 还需要大量的临床和实验研究证明其与 NSCLC 的关系。

## 2.2 Treg 细胞的免疫调节作用

Treg 细胞数目增加或功能增强, 能够导致肿瘤免疫耐受, FoxP3 诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞发育成 Treg 细胞, Treg 细胞能够特异性表达 FoxP3, 再进一步上调 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞向 Treg 细胞分化, 进而降低免疫系统对 NSCLC 的免疫应答, 最终促进 NSCLC 的发生发展<sup>[15]</sup>, 这可能是肺癌的发病机制之一。Marshall 等<sup>[11]</sup>研究显示, Treg 细胞不仅促进肺癌更快转移, 而且加快转移性病灶的进一步发展。肺癌患者外周静脉血 FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞水平明显高于健康人群, 且 FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞的数量与临床分期、机体的荷瘤状态密切相关<sup>[32]</sup>, 接受手术治疗的 NSCLC 患者外周血 FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞的比例下降, Treg 细胞还具有使细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的高水平表达。Treg 细胞还可以抑制人类肺癌细胞因子诱导的杀伤细胞抗肿瘤免疫活性, 通过抗体阻断糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (tumor necrosis factor receptor, TNFR) 和 TGF- $\beta$ 1 部分地消除 Treg 细胞对 CIK 的抑制作用<sup>[33]</sup>。体外

肺癌细胞中 Treg 细胞的 FoxP3<sup>+</sup>基因和蛋白的表达显著增强<sup>[34]</sup>。Treg 细胞可以通过分泌 IL-10 来抑制细胞免疫的功能, IL-10 增高可促进肿瘤细胞逃避免疫监视<sup>[35]</sup>。肺癌患者外周血和肿瘤微循环 IL-10 和 TGF- $\beta$  均显著升高<sup>[36]</sup>, 这说明 IL-10 和 TGF- $\beta$  在肺癌的外周血和肿瘤微循环中的高表达, 促进肿瘤的快速进展。

TNFR2 由一些癌细胞和肿瘤浸润性免疫抑制性 CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞表达, TNFR2 刺激 Treg 细胞的激活和增殖, 细胞起抗肿瘤免疫反应的作用, 并促进癌细胞存活和肿瘤生长, 同时也证实拮抗 TNFR2 的抗体抑制 TNF 诱导来自外周血的人类 Treg 细胞的激活, 还抑制 Treg 细胞中与 TNFR2 信号传导相关的 NF- $\kappa$ B 通路的激活和基因表达, 并因此减少 Treg 细胞的数量, 起到抑制肿瘤进展的作用<sup>[37]</sup>。有研究<sup>[38]</sup>报道, 43 例肺癌患者的外周血中 Treg 细胞比常规 T 细胞更显著的表达 TNFR2, TNFR2 高表达与 CD25(+), CD127(-)、FoxP3 的分泌成正相关性, 且 TNFR2(+) Treg 可抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生 INF- $\gamma$ , 也进一步证明这些患者的外周血中, 肿瘤细胞浸润淋巴管、发生远处转移、病理分期越晚, 更能使 Treg 细胞中的 TNFR2 表达水平显著升高。颗粒体蛋白前体 (progranulin, PGRN) 是一种抑制性生长因子, 其本身缺乏抑制 Treg 细胞的功能, 而是可以优先 TNFR2 作用于 TNF, 抑制 Treg 细胞的分化, 从而破坏 NSCLC 的免疫微环境, 抑制 NSCLC 的进展<sup>[39]</sup>。

## 2.3 Th17/Treg 细胞在 NSCLC 中的免疫失衡

生理情况下 Th17 细胞的促进炎症反应与 Treg 细胞的抑制炎症反应处于平衡状态, Th17/Treg 细胞的良好平衡对维持免疫稳态至关重要, 两者失去相对平衡时, 能引起 NSCLC 的发生发展。Duan 等<sup>[40]</sup>研究显示, 与健康对照组相比, NSCLC 患者外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞均升高, 更重要的是 Th17/Treg 比值升高, Treg 细胞与 Th17 细胞呈负相关, 此外, Th17/Treg 比值升高与 NSCLC 患者的 CEA 浓度升高呈正相关。值得注意的是, Treg 细胞可通过 TGF- $\beta$  和 IL-6 分泌促进 Th17 细胞发育<sup>[41]</sup>。Yang 等<sup>[42]</sup>发现在肺癌患者的胸腔积液中 Treg/Th17 增高, 预示患者的预后不良。然而, Li 等<sup>[43]</sup>研究, 也证实肺癌患者外周血 FoxP3(+)Treg 细胞和 Th17 细胞的表达高于健康对照组, NSCLC 患者的 Th17 细胞比例和 Treg 细胞呈正相关, 另外 IV 期患者 FoxP3(+)Treg/Th17 水平高于 I-III 期患者, 结果提示 Treg/Th17 比值与分期有关。最新研究<sup>[44-47]</sup>证实, Treg 细胞凋亡后, 仍然具有免疫抑制作用, 凋亡的 Treg 细胞可以消除自发和 PD-L1 阻断介导的抗肿瘤 T 细胞免疫。此外 PD-L1、CTLA-4、TGF- $\beta$  和 IL-10 也有助于凋亡的 Treg 细胞介导的免疫抑

制<sup>[48]</sup>。

以上研究说明 Th17/Treg 细胞在 NSCLC 免疫微环境是一个动态演变过程, 两者的比例失衡将促进 NSCLC 的发生发展, Th17/Treg 细胞参与了 NSCLC 炎症性免疫反应的持续存在, Th17/Treg 细胞的动态失衡与 Th17 细胞、Treg 细胞的分化、相关细胞因子的调节作用及肿瘤的演变过程和分期均有关系。

### 3 展 望

综上所述, Th17 细胞与 Treg 细胞间存在复杂的关系, 共同调节机体的免疫反应, 在 NSCLC 的发生、发展及侵袭转移中, 患者外周血中 Treg 细胞及特征性转录因子 FoxP3 的分布比例确定是增加的, 而 Th17 细胞的数量以及其分泌的 IL-17 在 NSCLC 的激活进展的过程中的作用并不是肯定的。免疫治疗如抗 PD-1 或抗 PD-L1 作为 NSCLC 的候选治疗的出现表明靶向关键的免疫调节细胞因子(包括 Th17/IL-17)可能具有在肺癌的治疗中证明有益<sup>[45]</sup>。因此深入研究 Th17 细胞及 Treg 细胞对机体的免疫调节机制, 有助于能够更好的了解 NSCLC 的免疫耐受及免疫逃逸的原因, 为疾病诊断与疗效评价提供新的方向。

### [参 考 文 献]

- [1] MARSHALL E A, NG K W, KUNG S H, et al. Emerging roles of T helper 17 and regulatory T cells in lung cancer progression and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 67-69. DOI:10.1186/s12943-016-0551-1.
- [2] AKHTARI M, BERNICKER E H, TEH B S. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: opportunities for advancement[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 56. DOI:10.1186/s40880-016-0119-x.
- [3] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238. DOI:10.1038/nature04753.
- [4] NALBANT A, ESKIER D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function[J]. *Front Biosci*, 2016, 8(3): 427-435.
- [5] COSMI L, SANTARLASCIO V, MGGI L, et al. Th17 plasticity: pathophysiology and treatment of chronic inflammatory disorders [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 17(1): 12-16. DOI: 10.1016/j.coph.2014.06.004.
- [6] WANG T, SUN X, ZHAO J, et al. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6):1293-1301. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.
- [7] YUK C M, PARK H J, KWON B I, et al. Basophil-derived IL-6 regulates TH17 cell differentiation and CD4 T cell immunity[J]. *Sci Rep*, 2017, 30(7): 4174-4179. DOI:10.1038/srep4174.
- [8] KASTIRRI I, MAGLIE S, PARONI M, et al. IL-21 is a central memory T cell associated cytokine that inhibits the generation of pathogenic Th1/17 effectors cells[J]. *J Immunol*, 2014, 193(7): 3322-3331. DOI:10.4049/jimmunol.1400775.
- [9] YANG H, GUO HZ, LI X Y, et al. Viral RNA-unprimed RIG-I restrains stat3 activation in the modulation of regulatory T cell/Th17 cell balance[J]. *J Immunol*, 2017, 199(1): 119-128. DOI:10.4049/jimmunol.1700366.
- [10] ABBAS A K, BENOIST C, BLUESTONE J A, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature[J]. *Nature*, 2013, 14(4): 307-308. DOI: 10.1038/ni.2554.
- [11] SHEVACH E M, THORNTON A M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences[J]. *Immunol Rev*, 2014, 259(1): 88-102. DOI:10.1111/imr.12160.
- [12] XU A, LIU Y, CHEN W, et al. TGF- $\beta$ -induced regulatory T cells directly suppress B cell responses through a noncytotoxic mechanism [J]. *J Immunol*, 2016, 196(9): 3631-3641. DOI:10.4049/jimmunol.1501740.
- [13] TAO J H, CHENG M, TANG J P, et al. Foxp3, regulatory T cell, and autoimmune diseases[J]. *Inflammation*, 2016, 40(1): 1-12. DOI: 10.1007/s12016-015-8520-9.
- [14] MASATO T, YUKIKO T, CHIHIRO O, et al. A bacterial artificial chromosome reporter system for expression of the human FOXP3 gene in mouse regulatory T-cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 279[2017-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346934/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00279.eCollection 2017.
- [15] MARUYAMA T, KONKDO J E, ZAMATRON B F, et al. The molecular mechanisms of Foxp3 gene regulation[J]. *Semin Immunol*, 2011, 23(6): 418-423. DOI: 10.1016/j.smim.2011.06.005.
- [16] TAKEDA Y, MARUMO M, NARA H, et al. Selective induction of anti-inflammatory monocyte platelet aggregates in a model of pulsatile blood flow at low shear rates[J]. *Platelets*, 2016, 27(6): 583-592. DOI: 10.3109/09537104.2016.1153616.
- [17] NOORI-ZADEH A, MESBAH-NAMIN S A, BISTOON-BEIGLOO S, et al. Regulatory T cell number in multiple sclerosis patients: A meta-analysis[J]. *mult Scler Relat Disord*, 2016, 5(1): 73-76. DOI:10.1016/j.msard.2015.11.004.
- [18] GAO Y L, CHAI Y F, QI A L, et al. Neuropilin-1(high)CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulatory T cells exhibit primary negative immunoregulation in sepsis [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 7132158[2017-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863118/pd>. DOI: 10.1155/2016/7132158.
- [19] OVERACRE-DELGOFFE A E, CHIKINA M, DADEY R E, et al. Interferon- $\gamma$  drives Treg fragility to promote anti-tumor immunity [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1130-1141. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.005.
- [20] KRYCZEK I, WEI S, ZOU L, et al. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6730-6733.
- [21] ZHOU L, LOPES J E, CHONG M M, et al. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits Th17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$ t function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192):236-240 DOI: 10.1038/nature06878.
- [22] VASILESCU F, ARSENE D, CIONCA F, et al. Foxp3 and IL17 expression in tumor infiltrating lymphocytes (TIL) and tumor cells - correlated or independent factors? [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2013, 54(1): 43-49.
- [23] LIU J, DUAN Y, CHENG X, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(2): 348-354. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.03.021.

- [24] GU K, LI M M, SHEN J, et al. Interleukin-17-induced EMT promotes lung cancer cell migration and invasion via NF- $\kappa$ B/ZEB1 signal pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(3): 1169-1179.
- [25] HUANG Q, DUAN L, QIAN X, et al. IL-17 promotes angiogenic factors IL-6, IL-8, and Vegf production via stat1 in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36551[2017-10-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098156/pdf/srep36551>. DOI: 10.1038/srep36551.
- [26] YE Z J, ZHOU Q, GU Y Y, et al. Generation and differentiation of IL-17 producing CD4<sup>+</sup>T cells in malignant pleural effusion[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6348-6354. DOI: 10.4049/jimmunol.1001728.
- [27] CHANG M R, DHARMARAJAN V, DOEBELIN C, et al. Synthetic ROR $\gamma$ t agonists enhance protective immunity[J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(4): 1012-1018. DOI: 10.1021/acscchembio.5b00899.
- [28] KOYAMA K, KAGAMU H, MIURA S, et al. Reciprocal CD4<sup>+</sup> T-cell balance of effector CD62L<sup>low</sup> CD4<sup>+</sup> and CD62L<sup>high</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 6770-6779. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1156.
- [29] JIAO Z, WANG W, HUA S, et al. Blockade of notch signaling ameliorates murine collagen-induced arthritis via suppressing Th1 and Th17 cell responses[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(4): 1085-1093. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.12.010.
- [30] HE D, LI H, YUSUF N, et al. IL-17 promotes tumor development through the induction of tumor promoting microenvironments at tumor sites and myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2281-2288. DOI: 10.4049/jimmunol.0902574.
- [31] KRYCZEK I, WEI S, SZELIGA W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 231-232. DOI: 10.1182/blood-2008-09-177360.
- [32] CHEN C, CHEN D, ZHANG Y, et al. Changes of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 255-261. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.12.004.
- [33] LI H, YU J P, CAO S, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells decreased the antitumor activity of cytokine-induced killer (CIK) cells of lung cancer patients[J]. *J Clin Immunol*, 2007, 27(3): 317-326. DOI: 10.1007/s10875-007-9076-0.
- [34] LI Q, BAO J M, ZHANG T, et al. Inhibiting effect of astragalus poly-saccharides on the functions of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> high Treg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2012, 125(5): 786-793.
- [35] DENNIS K L, BLATNER N R, GOUNARI F, et al. Current status of interleukin-10 and regulatory T cells in cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(6): 637-645. DOI: 10.1097/CCO.000000000000006.
- [36] KARLICIC V, VUKOVIC J, STANOJEVIC I, et al. Association of locally produced IL10 and TGF $\beta$ 1 with tumor size, histological type and presence of metastases in patients with lung carcinoma[J]. *J BUON*, 2016, 21(5): 1210-1218.
- [37] CHEN X, OPPENHEIM J J. Targeting TNFR2, an immune checkpoint stimulator and oncoprotein, is a promising treatment for cancer[J/OL]. *Sci Signal*, 2017, 10(462): 12328[2017-10-11]. <http://stke.sciencemag.org/content/10/462/eaal2328.long>. DOI: 10.1126/scisignal.aal2328.
- [38] YAN F, DU R, WEI F, et al. Expression of TNFR2 by regulatory T cells in peripheral blood is correlated with clinical pathology of lung cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(11): 1475-1185. DOI: 10.1007/s00262-015-1751-z.
- [39] HU Y, XIAO H, SHI T, et al. Progranulin promotes tumor necrosis factor-induced proliferation suppressive mouse CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Immunology*, 2014, 142(2): 193-201. DOI: 10.1111/imm.12241.
- [40] DUAN M C, HAN W, JIN P W, et al. Disturbed Th17/Treg balance in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2156-2165. DOI: 10.1007/s10753-015-0198-x.
- [41] KOENEN H J, SMEETS P M, VINK L, et al. Human CD25<sup>high</sup> Foxp3<sup>pos</sup> regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells[J]. *Blood*, 2008, 112(6): 2340-2352. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133967.
- [42] YANG G, LI H, YAO Y, et al. Treg/Th17 imbalance in malignant pleural effusion partially predicts poor prognosis[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 478-84. DOI: 10.3892/or.2014.3576.
- [43] LI S, LI Y, QU X, et al. Detection and significance of TregFoxP3(+) and Th17 cells in peripheral blood of non-small cell lung cancer patients[J]. *Arch Med S*, 2014, 10(2): 232-239. DOI: 10.5114/aoms.2014.42573.
- [44] 潘娜, 任洪亮, 赵宁, 等. 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[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(4): 417-422. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.014.
- [45] MAJ T, WANG W, CRESPO J, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor[J]. *Nat Immunol*, 2017, 30(14): 239-245. DOI: 10.1038/ni.3868.
- [4] 孙伟红, 魏晓芳, 赵鹏, 等. 胃癌患者 DC-CIK 治疗前后外周血 Treg 细胞及相关细胞因子的变化[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2015, 22(1): 79-83. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.1.014.
- [47] JOERGER M, FINN S P, CUFFE S, et al. The IL-17-Th1/Th17 pathway: an attractive target for lung cancer therapy? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(11): 1339-1356. DOI: 10.1080/14728222.2016.1206891.
- [48] 郝斌, 耿霞, 高存, 等. Th17/Treg 平衡失调与食管鳞状细胞癌浸润转移的相关性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(2): 206-209. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.2.019.

[收稿日期] 2017-11-20

[修回日期] 2017-12-15

[本文编辑] 王映红

欢迎订阅《中国肿瘤生物治疗杂志》