



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.014
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.014
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(11):1602-1607.

· 基础研究 ·

Foxp3⁺ 调节性 T 细胞与乳腺癌淋巴结转移及增殖的关系

曾繁余¹, 刘文慧², 周心怡², 张秋瑾², 张杰², 骆耐香²

(1. 桂林医学院附属医院 乳腺甲状腺外科, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院 免疫学教研室, 广西 桂林 541004)

摘要

目的: 探讨 Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (Tregs) 与乳腺癌淋巴结转移及增殖的关系。

方法: 用免疫组化法检测 168 例女性乳腺癌患者癌组织中 CD4 和 Foxp3 (调节性 T 细胞标志) 的表达, 以 42 例女性乳腺良性病变乳腺组织为对照, 分析 Tregs 与乳腺癌淋巴结转移及乳腺癌组织细胞核增殖相关抗原 Ki-67 表达的关系。

结果: 乳腺癌组织中 CD4⁺T 细胞与 Foxp3⁺T 细胞 (Tregs) 的数量均高于乳腺良性病变组织, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 有淋巴结转移的乳腺癌组织中 CD4⁺T 细胞与 Foxp3⁺T 细胞数均高于无淋巴结转移的乳腺癌组织, 但仅后者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。乳腺癌组织中 Tregs 的浸润数量与 Ki-67 表达之间无关 ($P > 0.05$)。

结论: 乳腺癌组织微环境存在免疫抑制, Tregs 浸润数量与淋巴结转移关系密切, 但与肿瘤增殖无关, 提示 Tregs 可作为判断乳腺癌患者有无淋巴结转移的新指标。

关键词

乳腺肿瘤; 肿瘤微环境; T 淋巴细胞, 调节性; 淋巴转移
中图分类号: R737.9

Relations of Foxp3⁺ regulatory T cells with lymph node metastasis and proliferation of breast cancer

ZENG Fanyu¹, LIU Wenhui², ZHOU Xinyi², ZHANG Qiujin², ZHANG Jie², LUO Naixiang²

(1 Department of Breast and Thyroid Surgery, Affiliated Hospital, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2 Department of Immunology, Guilin Medical University, 541004, Guilin, China)

Abstract

Objective: To investigate the relations of Foxp3⁺ regulatory T cells (Tregs) with lymph node metastasis and proliferation of breast cancer.

Methods: The CD4 (marker of regulatory T cells) and Foxp3 expressions in breast cancer tissues from 168 female patients were determined by immunohistochemical staining, using tissue specimens from 42 female patients with benign breast disease as control. The relations of Tregs with lymph node metastasis of breast cancer and the expression of nuclear proliferation-associated antigen Ki-67 were analyzed.

Results: The numbers of both CD4⁺ T cells and Foxp3⁺ T cells (Tregs) in breast tissue was higher than those in breast tissue with benign disease, and both differences had statistical significance (both $P < 0.05$); the numbers of

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260317); 广西壮族自治区卫生厅基金资助项目 (Z2013469); 桂林市科学技术局科技攻关基金资助项目 (20140120-1-10)。

收稿日期: 2016-09-15; **修订日期:** 2016-10-20。

作者简介: 曾繁余, 桂林医学院附属医院主任医师, 主要从事乳腺甲状腺外科临床诊疗及科研方面的研究。

通信作者: 骆耐香, Email: luonaixiang@163.com

both CD4⁺ T cells and Foxp3⁺ T cells in breast tissue with lymph node metastasis were higher than those in breast tissue without lymph node metastasis, but only the latter had statistical significance ($P < 0.05$). The number of infiltrating Tregs showed no significant association with Ki-67 expression in breast cancer tissue ($P > 0.05$).

Conclusion: There is immunosuppression in microenvironment of breast cancer tissue, and the number of infiltrating Tregs is closely associated with lymph node metastasis, but irrelevant to tumor proliferation. It suggests that Tregs can be used as a new indicator for estimating presence or absence of lymph node metastasis in breast cancer patients.

Key words Breast Neoplasms; Tumor Microenvironment; T-Lymphocytes, Regulatory; Lymphatic Metastasis

CLC number: R737.9

乳腺癌是全球范围内威胁人类特别是广大女性健康的常见恶性肿瘤之一^[1-3]。恶性肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能状态,尤其是肿瘤微环境中T细胞各亚群的数量及其细胞免疫功能状态密切相关。笔者前期研究^[4]表明,外周血中T细胞各亚群的数量及比例与淋巴结转移密切相关。除外周血外,肿瘤局部组织微环境中的T细胞亚群在肿瘤的发生发展中所发挥的重要调控作用得到了越来越多学者的公认^[5-7]。研究发现,肿瘤组织中存在一定数量的具有免疫抑制功能的T细胞亚群,具有促进肿瘤进展的作用。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是发挥免疫抑制功能的一群关键辅助性T细胞亚群,叉头/翼状螺旋转录因子3(forkhead/winged helix transcription factor 3, Foxp3)是Tregs特征性核转录因子。本文旨在探讨乳腺癌组织中浸润的Foxp3⁺Tregs与淋巴结转移和Ki-67的关系,为判断预后和靶向治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医院伦理委员会同意,选取2012年6月—2014年12月在我院乳腺甲状腺外科诊断为乳腺癌的女性患者168例,均经病理学检查证实,术前未予放、化疗等任何抗肿瘤治疗。其中年龄29~61岁,平均(46.9 ± 10.4)岁,中位年龄45岁。根据2003年美国肿瘤联合会(AJCC)乳腺癌TNM分期标准,168例乳腺癌中I期44例(26.2%),II期90例(53.6%),III期34例(20.2%)。腋窝淋巴结转移86例(51.2%),未转移82例(48.8%)。Ki-67增殖指数为100个肿瘤细胞中的Ki-67阳性细胞数所占的百分比。根据2011年St Gallen共识,增殖指数≥14%定义为高增殖活性,增殖指

数<14%为低增殖活性。168例患者中,Ki-67阳性≥14% 97例(57.7%),Ki-67阳性<14% 71例(42.3%)。所有患者均接受改良根治术。另选取42例女性乳腺良性病变(包括纤维腺瘤和乳腺腺病)患者作为对照,年龄25~53岁,中位年龄43岁。全部病例均否认近期感染和自身免疫病病史。

1.2 试剂

兔抗人Foxp3免疫组化单克隆抗体为Abcam公司产品(工作浓度1:50)。兔抗人CD4免疫组化单克隆抗体(工作浓度1:100)、二抗即用型快速免疫组织化学MaxVision™检测试剂盒及酶底物显色剂(DAB)等其他试剂均购于福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 方法

免疫组织化学法(S-P法)进行检测。首先,收集石蜡包埋的组织标本,并对标本进行连续切片,片厚4 μm。免疫组化法实验步骤按试剂盒说明书进行。设阳性对照和阴性对照,其中阴性对照采用PBS代替一抗,阳性对照采用已知阳性标本。

1.4 结果判定

阳性染色信号呈棕色,其中CD4定位在淋巴细胞细胞膜,Foxp3定位在淋巴细胞细胞核。结果判断采用双盲法,组织切片由两名独立的病理医师(对临床资料不知晓)分别进行独立判断及计数,不区分瘤周和瘤内,每张切片随机选取连续的10个高倍视野进行摄像,在图像分析软件Image-Pro 6.0上进行手工计数并计算每个高倍视野的平均阳性数。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件包进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,两样本率的比较采用 χ^2 检验,相关性采用Pearson相关检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺T 细胞及 Foxp3⁺T 细胞 (Tregs) 在乳腺癌及乳腺良性病变组织的表达情况

CD4 分子表达并染色于 CD4⁺T 细胞胞膜。本组 168 例乳腺癌组织中 CD4⁺T 细胞的数量为 (83.98 ± 42.92) 个/高倍视野, 明显多于乳腺

良性病变组织的 (25.06 ± 34.31) 个/高倍视野, 差异有统计学意义 (P < 0.0001)。Foxp3 在 Tregs 细胞中为胞核染色。本组 168 例乳腺癌组织中 Foxp3⁺T 细胞的数量为 (21.46 ± 21.31) 个/高倍视野, 明显多于乳腺良性病变组织的 (7.30 ± 10.43) 个/高倍视野, 差异有统计学意义 (P = 0.0002) (图 1) (表 1)。

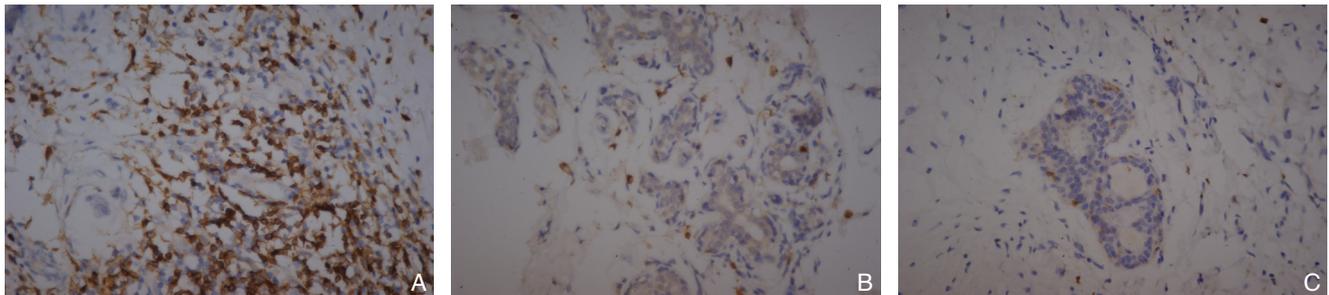


图 1 免疫组化染色检测 CD4 与 Foxp3 的表达 (×400) A: 癌组织; B: 腺病组织; C: 腺瘤组织

Figure 1 Immunohistochemical staining for CD4 and Foxp3 expression (×400) A: Breast cancer tissue; B: Breast adenosis tissue; C: Breast adenoma tissue

表 1 乳腺良恶性疾病组织中 CD4⁺T 细胞与 Foxp3⁺T 细胞的浸润情况 (x̄ ± s)

Table 1 Infiltrating situation of CD4⁺T cells and Foxp3⁺T cells in different diseases of breast tissues (x̄ ± s)

组织	n	CD4 ⁺ T 细胞	Foxp3 ⁺ T 细胞
乳腺癌	168	83.98 ± 42.92	21.46 ± 21.31
乳腺良性病变	42	25.06 ± 34.31	7.30 ± 10.43
P		<0.0001	0.0002

2.2 CD4⁺T 细胞及 Foxp3⁺T 细胞与乳腺癌腋窝淋巴结转移的关系

168 例乳腺癌组织中, 86 例腋窝淋巴结转移者 CD4⁺T 细胞的数量为 (85.49 ± 46.36) 个/高倍视野, 多于无腋窝淋巴结转移者的 (70.62 ± 51.76) 个/高倍视野, 但差异无统计学意义 (P = 0.1128)。Foxp3⁺T 细胞的数量腋窝淋巴结转移者为 (18.61 ± 12.52) 个/高倍视野, 明显多于无腋窝淋巴结转移者的 (14.10 ± 27.37) 个/高倍视野, 差异有统计学意义 (P = 0.0001) (表 2)。

表 2 乳腺癌组织中 CD4⁺T 细胞和 Foxp3⁺T 细胞与腋窝淋巴结转移关系 (x̄ ± s)

Table 2 The relations of the numbers of infiltrating CD4⁺T and Foxp3⁺T cells with lymph node metastasis in breast cancer tissue (x̄ ± s)

组织	n	CD4 ⁺ T 细胞	Foxp3 ⁺ T 细胞
腋窝淋巴结转移	86	85.49 ± 46.36	18.61 ± 12.52
腋窝淋巴结未转移	85	70.62 ± 51.76	14.10 ± 27.37
P		0.1128	0.0001

2.3 乳腺癌组织中 Tregs 与 Ki-67 的关系

168 例乳腺癌组织中, 高 Ki-67 指数 (阳性 ≥ 14%) 组 (97 例) Foxp3⁺Tregs 细胞数 (16.29 ± 21.61) / 高倍视野虽然高于低 Ki-67 指数 (阳性 < 14%) 组 (71 例) 的 (14.53 ± 13.93) / 高倍视野, 但差异无统计学意义 (P > 0.05)。此外, 根据每个视野 Tregs 均值的中位数 18.4 分为高 Tregs 组 (87 例, 51.8%) 和低 Tregs 组 (81 例, 48.2%)。高 Tregs 组中高 Ki-67 指数 54 例 (62.1%), 低 Ki-67 指数 33 例 (37.9%); 低 Tregs 组中高 Ki-67 指数 43 例 (53.1%), 低 Ki-67 指数 38 例 (46.9%), 经统计学分析, 差异无统计学意义 (P > 0.05) (表 3)。

表 3 乳腺癌组织中 Tregs 细胞数与 Ki-67 的关系 [n (%)]

组别	n	高 Ki-67 指数	低 Ki-67 指数	χ ²	P
高 Tregs 组	87	54 (62.1)	33 (37.9)	1.387	0.1195
低 Tregs 组	81	43 (53.1)	38 (46.9)		

3 讨论

肿瘤的发生、发展均受诸多因素的影响, 其中 T 细胞是机体抵御肿瘤的主要力量。CD8⁺T 细胞作为效应细胞直接特异性杀伤癌细胞, CD4⁺T 细胞

主要通过分泌细胞因子对机体抗肿瘤免疫功能进行调节, 两者若出现异常会直接影响机体抵御肿瘤的能力, 特别是肿瘤微环境中存在的免疫抑制是导致肿瘤发展的重要因素。肿瘤微环境包括各种基质细胞和细胞外基质, 其中基质细胞主要有肿瘤相关成纤维细胞、间充质干细胞、肿瘤相关巨噬细胞、内皮细胞及T、B细胞等^[8-9]。人和鼠肿瘤中都存在浸润的免疫细胞, 如淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、树突状细胞等等, 但肿瘤中的免疫细胞大多功能失调和受损。在肿瘤局部微环境中, 肿瘤细胞与T细胞相互诱导, 相互抑制, 若T细胞各亚群之间比例关系及功能出现异常, 微环境中免疫功能会受到抑制, 最终将导致机体免疫无能和肿瘤细胞的免疫逃逸。Tregs是发挥免疫抑制功能的一群主要辅助性T细胞亚群^[10-11], 其通过多种方式浸润到肿瘤微环境中, 抑制效应T细胞效应, 维持抗原特异性T细胞和B细胞的免疫耐受, 这为癌细胞的生长和增殖提供了有利环境, 使癌细胞易于增殖及扩散。

Tregs细胞是CD4⁺T细胞的亚群之一, 具有免疫无反应性和免疫抑制性, 通过直接接触和(或)分泌细胞因子白介素10(interleukin 10, IL-10)和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)作用于效应T细胞, 从而参与肿瘤的发生和免疫逃逸。研究^[12]表明, 外周血中Foxp3⁺Tregs比例乳腺癌患者较乳腺良性肿瘤患者明显升高, 术后外周血Foxp3⁺Tregs水平较术前明显降低($P < 0.05$)。Tregs除分布于外周血外, 还可表达于乳腺癌、宫颈癌、结肠癌等多种恶性肿瘤组织^[13-15]。近年乳腺癌预后研究显示, 瘤内高密度浸润的Tregs细胞与乳腺癌的不良预后相关; B7-H1的表达与瘤内浸润的Foxp3⁺Tregs细胞呈正相关, 同时与不良预后和低生存率有关^[16]。本研究发现, 乳腺癌组织中CD4⁺T细胞与Foxp3⁺Tregs均高于乳腺良性病变组织, 两者比较均有统计学差异($P < 0.01$)。进一步分析发现, 乳腺癌组织中CD4⁺T细胞在腋窝淋巴结转移组高于无转移组, 但无统计学差异($P > 0.05$), 而Foxp3⁺Tregs腋窝淋巴结转移组显著高于无转移组($P < 0.01$), 提示Tregs的浸润数量与腋窝淋巴结转移的程度呈正相关, 乳腺癌浸润的Foxp3⁺Tregs可促进肿瘤淋巴结转移, 在患者病情进展过程中发挥积极作用。Tregs的增多可能抑制了在机体免疫系统中发挥重要功能的CD4⁺T和CD8⁺T细胞, 打破肿瘤微环境中

的免疫平衡状态, 使微环境处于免疫抑制状态, 从而导致肿瘤细胞能够逃脱免疫细胞的攻击。提示Foxp3⁺Tregs可以作为评估乳腺癌患者病情程度的一个参考指标或者是免疫治疗中的一个靶点。Tregs在肿瘤微环境中浸润的机制可能跟下列情况有关: (1) 髓系来源抑制细胞和肿瘤细胞产生的介质IL-10、TGF- β 、腺苷等促进Tregs扩增^[17]; (2) 多种趋化因子/趋化因子受体促进Tregs的迁移, 如CCL22/CCR4、CCL20/CCR6可诱导Tregs选择性迁移^[18-20]; (3) 肿瘤微环境中的抑制性细胞因子如TGF- β 等促进传统CD4⁺T细胞(conventional CD4⁺T cell, Tconv)转化为诱导型Treg(inducible Treg, iTreg)^[15]。Tregs可通过多条途径抑制效应T细胞的免疫功能, 如通过抑制CD4⁺T和CD8⁺T细胞IL-2的基因转录和表达来抑制T细胞的活化与增殖^[21], 也能通过下调抗原提呈细胞如树突状细胞的协同刺激分子CD80和CD168的表达, 从而使抗原特异性T细胞无能或发生凋亡, 致使肿瘤局部免疫无能, 肿瘤细胞发生免疫逃逸, 出现肿瘤扩散甚至转移, 或与B7-H1分子产生协同作用, 负向调控适应性免疫, 利于肿瘤的免疫逃逸^[22-23]。

Ki-67是与细胞周期相关的增殖细胞核抗原, 能准确反映细胞增殖状态, 被普遍认为是了解细胞增殖活性的理想指标, 已成为继ER、PR、Her-2之后应用于乳腺癌的又一重要生物学标志物。Ki-67高表达时说明肿瘤细胞处于活跃增殖状态, 肿瘤细胞增殖活跃转移能力也会明显增强, 但Ki-67和Tregs与乳腺癌关系的有关研究较少。有研究者^[24]用免疫组化方法检测了原发性乳腺组织中TGF- β 1和Ki-67的表达, 结果表明Ki-67表达与TGF- β 1表达有关。但TGF- β 1除了Tregs可以分泌以外, 其它细胞也可以产生, 因此TGF- β 1不能完全代替Tregs。因此本研究关注点之一是Tregs浸润数量与Ki-67表达之间是否存在相关性。本研究结果显示, Ki-67阳性 $\geq 14\%$ 组每个高倍视野Foxp3⁺Tregs细胞数高于Ki-67阳性 $< 14\%$ 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 表明Ki-67的表达高低与Tregs数量多少无明显关系, 提示癌细胞增殖受Tregs影响不显著, 推测其主要与癌细胞本身的特性有关, 只要癌细胞没有被免疫细胞杀伤, 就可以发生增殖, Ki-67表达越高增殖越活跃。

虽然Tregs与癌细胞增殖没有明显相关性, 但Tregs与淋巴结转移密切相关, 在肿瘤免疫

和免疫逃逸中发挥着重要的作用，去除或减少 Foxp3⁺Tregs 细胞的数量或者封闭 Tregs、降低其活性或抑制其效应，可在一定程度上激活机体抗肿瘤活性，可能可以恢复机体的免疫稳态，有望成为治疗乳腺癌的新途径。因此 Tregs 抑制剂成为肿瘤的免疫治疗的新手段^[25]。一些与细胞活化相关的标志如 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain protein 3, Tim-3)、诱导型共刺激分子 (inducible costimulator, ICOS)、CD39、CD79、CCR4 等可以标记出免疫抑制功能较强的 Tregs，针对这些 Tregs 的免疫调节治疗可以发挥最大的抗肿瘤作用^[17]。本研究仅局限于 Tregs 与淋巴结转移、癌细胞增殖之间的关系研究，尚未从机制上对 Foxp3⁺Tregs 如何促进淋巴结转移进行研究，此课题有待于笔者及其他研究人员进一步开展工作，希望为高效安全的乳腺癌靶向治疗提供依据。

参考文献

- [1] 邵志敏, 李俊杰. 2015年St. Gallen国际乳腺癌研讨会乳腺癌新的诊疗理念[J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(2):73-77.
Shao ZM, Li JJ. New Concepts of Breast Cancer Diagnosis and Treatment in 2015 St. Gallen International Breast Cancer Conference[J]. Chinese Journal of Breast Disease: Electronic Version, 2015, 9(2):73-77.
- [2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [3] Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2014, 6:59-71. doi: 10.2147/BCTT.S39114.
- [4] 曾繁余, 彭德珍, 张珊, 等. 乳腺癌患者外周血中T细胞亚群与淋巴结转移和组织学分级的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(11):1559-1564.
Zeng FY, Peng DZ, Zhang S, et al. Relations of peripheral blood T cell subsets with lymph node metastasis and histological grade in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(11):1559-1564.
- [5] Miyan M, Schmidt-Mende J, Kiessling R, et al. Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer[J]. J Transl Med, 2016, 14(1):227. doi: 10.1186/s12967-016-0983-9.
- [6] 蒋正华, 韩旭. 肿瘤浸润T淋巴细胞在乳腺癌原发灶中的表达与预后的关系[J]. 中国现代医生, 2015, 53(6):13-16.
Jiang ZH, Han X. Tumor-infiltrating T lymphocytes relationship with prognosis in primary tumors in breast cancer[J]. China Modern Doctor, 2015, 53(6):13-16.
- [7] Wang Y, Sun J, Zheng R, et al. Regulatory T cells are an important prognostic factor in breast cancer a systematic review and meta-analysis[J]. Neoplasma, 2016, 63(5):789-798.
- [8] Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2013, 32(1/2):303-315.
- [9] Cook J, Hagemann T. Tumour-associated macrophages and cancer[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(4):595-601.
- [10] Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, et al. A unique subset of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1):4345-4354.
- [11] Bu M, Shen Y, Seeger WL, et al. Ovarian carcinoma-infiltrating regulatory T cells were more potent suppressors of CD8(+) T cell inflammation than their peripheral counterparts, a function dependent on TIM3 expression[J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3949-3956.
- [12] 吴志懂, 覃俊仕, 罗汉传, 等. 乳腺癌患者CD4+CD 25+Foxp3+调节性T细胞的变化及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):701-706.
Wu ZD, Qin JS, Luo HC, et al. Alteration of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in breast cancer patients and its significance[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):701-706.
- [13] Takenaka M, Seki N, Toh U, et al. FOXP3 expression in tumor cells and tumor-infiltrating lymphocytes is associated with breast cancer prognosis[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(4):625-632.
- [14] Heeren AM, Koster BD, Samuels S, et al. High and interrelated rates of PD-L1+CD14⁺ antigen-presenting cells and regulatory T cells mark the microenvironment of metastatic lymph nodes from patients with cervical cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(1):48-58.
- [15] Zhu XW, Zhu HZ, Zhu YQ, et al. Foxp3 expression in CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells promotes development of colorectal cancer by inhibiting tumor immunity[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(5):677-682.
- [16] Bianchi-Smiraglia A, Paesante S, Bakin AV. Integrin β5 contributes to the tumorigenic potential of breast cancer cells through Src-FAK and MEK- ERK signaling pathways[J]. Oncogene, 2013, 32(25):3049-3058.
- [17] Tanchot C, Terme M, Pere H, et al. Tumor-infiltrating regulatory T Cells: phenotype, role, mechanism of expansion in situ and clinical significance[J]. Cancer Microenviron, 2013, 6(2):147-157.
- [18] Li YQ, Liu FF, Zhang XM, et al. Tumor secretion of CCL22

- activates intratumoral Treg infiltration and is independent prognostic predictor of breast cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76379. doi: 10.1371/journal.pone.0076379.
- [19] Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome[J]. Cancer Res, 2009, 69(5):2000-2009.
- [20] Zhang CY, Qi Y, Li XN, et al. The role of CCL20/CCR6 axis in recruiting Treg cells to tumor sites of NSCLC patients[J]. Biomed Pharmacother, 2015, 69:242-248. doi: 10.1016/j.biopha.2014.12.008.
- [21] Liyanage Uk, Moore TT, Joo HG, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma [J]. J Immunol, 2002, 169(5):2756-2761.
- [22] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. Cell, 2008, 133:775-787.
- [23] Cao X, Cai SF, Fehniger TA, et al. Granzyme B and Perforin Are Important for Regulatory T Cell-Mediated Suppression of Tumor Clearance[J]. Immunity, 2007, 27:635-646.
- [24] 唐卫, 左朝晖, 胡英斌. TGF-β1和Ki-67在原发性乳腺癌中的表达与临床意义[J]. 中华现代外科学杂志, 2009, 6(6):321-323.
- Tang W, Zuo CH, Hu YB. Expression of TGF-β1 and Ki-67 in primary breast cancer and their clinical significance[J]. Journal of Chinese Modern Surgery, 2009, 6(6):321-323.
- [25] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. Curr Opin Immunol, 2014, 27:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2013.12.005.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 曾繁余, 刘文慧, 周心怡, 等. Foxp3⁺调节性T细胞与乳腺癌淋巴结转移及增殖的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(11):1602-1607. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.014

Cite this article as: Zeng FY, Liu WH, Zhou XY, et al. Relations of Foxp3⁺ regulatory T cells with lymph node metastasis and proliferation of breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(11):1602-1607. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.014

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊 (ISSN1005-6947/CN43-1213/R), 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编委会成员由国内外普通外科资深专家学者组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 影响因子已居同类期刊前列, 并在科技期刊评优评奖活动中多次获奖。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4 幅面), 每期 120 页, 每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷, 图片彩色印刷, 封面美观大方。定价 25.0 元/册, 全年 300 元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话 (传真): 0731-84327400 网址: <http://pw.amegroups.com>; <http://www.zpwz.net>

Email: pw@amegroups.com; pw4327400@126.com

中国普通外科杂志编辑部