

# Th17/Treg 失衡在妇科肿瘤中的研究进展

房珊珊<sup>1</sup>, 张三元<sup>2</sup>, 范静静<sup>1</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院妇产科, 山西 太原 030001

**关键词:** Th17 细胞; Treg 细胞; Th17/Treg 失衡; 免疫平衡; 妇科肿瘤; 宫颈癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌

**中图分类号:** R 737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)07-1002-04

近年来随着医疗技术的发展,恶性肿瘤的诊断及治疗有了较大的进步,但其发病率亦逐渐升高。正常情况下人体免疫系统可以有效地维持抵抗外来病原入侵、监视自身变异细胞及避免自身过度免疫反应的平衡状态,而肿瘤的发生、发展与肿瘤逃避免疫系统的攻击和机体抗肿瘤的免疫效应低下密切相关。抗原刺激后,初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞活化、扩增,分化发育成为不同的效应亚群,包括 Th1、Th2、Th17 和 Treg,各自具有不同的细胞因子和效应功能。Th1 细胞参与机体细胞免疫,发挥抗感染、抗肿瘤的作用;Th2 细胞参与系统性自身免疫性疾病的发病;Treg 细胞介导免疫抑制,在维护机体免疫平衡中发挥重要作用;Th17 细胞在抗感染免疫、自身免疫和肿瘤发生发展中发挥重要作用。其中介导炎症反应的 Th17 细胞和介导免疫耐受的 Treg 细胞在功能和分化过程相互对抗,两者保持平衡共同维持机体局部微环境的稳态。Th17/Treg 细胞失衡可引起炎症反应、自身免疫性疾病、移植物抗宿主病等的发生和发展,并且在肿瘤免疫中亦发挥了重要作用。本文就近几年有关 Th17/Treg 细胞失衡在妇科肿瘤发生发展中的作用及其研究进展作一综述。

## 1 Th17 细胞与 Treg 细胞概述

### 1.1 Th17 细胞及其细胞因子

Th17 细胞的发现源于 Harrington 等<sup>[1]</sup>在自身免疫性脑脊髓炎的研究,因分泌高水平 IL-17,故被命名为 Th17 细胞。小鼠体内初始 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞在 TGF-β 和 IL-6 同时存在的条件下,经由 STAT3 通路活化特异性转录因子 ROR-γt,向 Th17 细胞分化,而人类的初始 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞是在 IL-1、IL-6 和 IL-23 的共同作用下诱导,向 Th17 细胞分化。分化成熟的 Th17 细胞分泌一系列的细胞因子,其中最具特征性的因子是 IL-17。IL-17 是一种前炎性细胞因子,能够与多种细胞因子产生协同作用来放大炎症反应,具有招募中性粒细胞、促进多种细胞释放炎症因子、促进细胞增殖等多种生物学作用。IL-17 可刺激血管内皮细胞迁移,促进肿瘤血管索形成,从而为肿瘤生长提供有利的环境,因此可认为具有促成肿瘤的发展的作用<sup>[2]</sup>。除 IL-17 外,Th17 细胞还可分泌 IL-6、IL-21、IL-22 和 IL-26 等多种细胞因子,其中 IL-6 能促进 Th17 细胞分化,分化稳定的 Th17 细胞又能分泌 IL-

6,从而形成正反馈;IL-21 能刺激初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化,同时作为自分泌因子作用于 Th17 细胞构成放大环路,且还具有较强的抗肿瘤作用;IL-26 由人类 Th17 细胞分泌(小鼠中还未发现),通过激活信号传导及转录激活因子 STAT1 和 STAT3 发挥作用<sup>[3]</sup>。在一些炎症疾病及恶性肿瘤中,Th17 细胞还分泌少量的 IFN-γ 和 TNF-α,增强了抗病毒及抗肿瘤的活性。Th17 细胞的分化调节机制极其复杂:细胞因子 TGF-β、IL-6、IL-21、IL-23 增强其分化调节,而 IL-2、IL-4、IFN-γ、IL-27 等抑制其分化。Th17 细胞同时也受 ROR-γt、IRF4、BATF、Foxp3、T-bet、PPARγ、E-FABP、SOCSs 等多种转录因子的调节。

### 1.2 Treg 细胞及其细胞因子

调节性 T 细胞(Treg)的概念始于 1995 年日本学者 Sakaguchi 等<sup>[4]</sup>的研究,发现在正常人和小鼠体内的 CD4<sup>+</sup>T 细胞中有一亚群持续表达 CD25 分子,且该细胞有具有免疫抑制作用,缺乏可引起自身免疫性疾病。Treg 主要有四大类型:CD4<sup>+</sup>Treg、CD8<sup>+</sup>Treg、NKT Treg 和 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>Treg,其 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞是机体内调节性 T 细胞的主要类型,能抑制 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、NKT 细胞、NK 细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞以及单核细胞/巨噬细胞的分化和效应功能。根据起源不同,将 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞可分为:天然调节性 T 细胞(nTreg)和诱导性 T 细胞(iTreg)。nTreg 细胞的抑制效能强,表达 FoxP3,在胸腺中有 IL-2 存在的条件下,nTreg 细胞通过激活 TCR/CD3 复合物和 CD28 介导的共刺激信号下进行分化和增殖。活化后的 nTreg 细胞由胸腺移行至外周血,需要 TGF-β 维持其活性,通过细胞-细胞接触的方式发挥抑制作用。iTreg 抑制效能弱,由初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在特定微环境中分化而成,主要通过分泌抑制性细胞因子发挥作用。在含有丰富的 TGF-β 而缺少 IFN-γ、IL-12 或 IL-4 的微环境中,初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞可被诱导表达 Foxp3,从而分化为 iTreg;在含有 IL-10 时,可诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Tr1 细胞,其不表达 Foxp3,可分泌 IL-10 和 TGF-β;当口服蛋白抗原后可诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 分化为 Th3 细胞,分泌 TGF-β。叉头翼状螺旋转录因子(Foxp3)是 Treg 细胞特异性标志物,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 是现在被大多数学者所采纳的标记,也有学者认为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>Treg 能更加准确地反映体内 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞水平。此外,其他表面分子标记如:CTLA-4、GITR、Nrp-1、CD25、CCR7、CD38、OX40、4-1BB 等也参与 Treg 细胞的活化、凋亡<sup>[5]</sup>。

## 2 Th17/Treg 细胞平衡

Th17 与 Treg 细胞在机体免疫和疾病发生中起着相反的作用,两者相互制约共同维护着内环境的稳定。二者在分化过程中相互联系、相互影响,主要存在以下观点:Treg 和 Th17 细胞具有同源性;二者在分化过程中相互抑制;Treg 细胞通过分泌 TGF- $\beta$  促进 Th17 细胞发育,在特定条件下 Treg 细胞可分化为 Th17 细胞。Th17 和 Treg 细胞来源于共同的前体细胞,膜表面都存在 CCR4、CCR5、CCR6 以及 CXCR3、CXCR 等趋化受体。TGF- $\beta$  可同时启动 Th17 和 Treg 细胞的分化,在 IL-6 存在的条件下初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化为 Th17 细胞,在无抗原刺激、无 IL-6 的条件下,初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Treg 细胞分化。TGF- $\beta$  和 IL-6 在低浓度时能协同诱导 ROR $\gamma$ t 的产生,而高浓度 TGF- $\beta$  能抑制 ROR $\gamma$ t 的活化及功能,进而上调 Foxp3 的表达,促进 Treg 细胞的活化与成熟<sup>[6]</sup>。此外,IL-6 还可使成熟分化的 Treg 细胞转变为 IL-17 与 Foxp3 共同表达的 Th17 细胞而具有多重效应,而对于 Th17 细胞在某种条件下能否转变为 Treg,目前尚不清楚。因此,TGF- $\beta$  和 IL-6 调节的 ROR $\gamma$ t/Foxp3 平衡决定了初始 T 细胞受抗原刺激后向 Th17 细胞或 Treg 细胞分化的方向。在诱导 Th17 和 Treg 分化过程中,STAT3 和 STAT5 是 Th17 和 Treg 表达必不可少的转录因子,与 Treg/Th17 的调节功能密切相关。Treg 细胞分泌的 TGF- $\beta$  不但直接参与 Th17 细胞的分化,还能够通过抑制 IL-4 和 IFN- $\gamma$  的合成抑制 Th1 和 Th2 细胞的产生,使 Th17 细胞优先产生,进而引起以 Th17 细胞为主的免疫应答<sup>[7]</sup>。正常情况下,Th17 与 Treg 细胞处于平衡状态,有效防止机体伤害性免疫反应的无限扩大和抑制自身免疫反应发生,当在急性微生物感染时,Th17 与 Treg 细胞平衡状态被打破,机体通过快速阻断 Treg 细胞的抑制作用,诱导 Treg 细胞向 Th17 细胞转化,产生强有力的免疫应答。Th17/Treg 细胞失衡与某些疾病的发生密切相关,如在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等自生免疫性疾病中 Th17 细胞表达增高,Treg 细胞表达则减低,而在某些感染性疾病(如乙型肝炎<sup>[8]</sup>)及恶性肿瘤中 Th17 与 Treg 细胞表达均有所增高。

## 3 Th17/Treg 失衡与肿瘤

早在 19 世纪,就有研究发现肿瘤的发生、发展与机体的免疫状态密切相关,大量研究表明恶性肿瘤患者的免疫系统处于免疫耐受或免疫缺陷状态,可以逃逸机体的抗肿瘤免疫反应。近年来 Treg 和 Th17 细胞在肿瘤中的作用受到重视,kryczek 等<sup>[9]</sup>研究发现,在肿瘤组织中 Th17 细胞与 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞数量明显增加。Th17 细胞可能是通过肿瘤免疫监视、与效应性细胞相互作用、促肿瘤血管生成等机制参与肿瘤的发生发展,而 Treg 细胞具有抑制天然肿瘤免疫监视、减弱或抑制疫苗诱导的抗肿瘤免疫作用。临床已经证实,多种恶性肿瘤患者肿瘤组织和外周血中均出现 Th17/Treg 细胞失衡。

**3.1 Th17/Treg 失衡与宫颈癌** 宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤,在全球妇女恶性肿瘤中居第二位,仅次于乳腺癌。Zhang 等<sup>[10]</sup>发现,子宫颈癌与 CIN 患者的外周血中 Th17

细胞及其细胞因子 IL-17 和 IL-10 明显高于正常人,Treg 细胞在低级别 CIN 患者中轻度增高,在 CIN III 尤其是宫颈癌患者中显著增高。Zhang 等<sup>[10]</sup>还发现在子宫颈癌患者中,Th17 细胞数量与临床分期、淋巴结转移呈正相关,而 Treg 细胞数量与肿瘤分化程度有关,其中有淋巴结转移或其他转移灶患者 Th17/Treg 的比值明显高于未转移者,表明 Th17/Treg 细胞失衡可能与子宫颈癌发生、临床分期、预后及复发具有相关性。而 Ding 等<sup>[11]</sup>发现 Treg 细胞因子和 HPV16 整合率与宫颈病变的严重程度呈正相关,而 Th17 细胞因子与宫颈病变的严重程度呈负相关。Th17/Treg 细胞失衡是否参与 HPV 慢性感染导致子宫颈癌的发生发展,则有待进一步研究。Punt 等<sup>[12]</sup>在子宫颈腺癌的研究中发现,Treg 细胞增高的患者无病生存率较高,Treg 和 Th17 细胞表达降低的患者预后及生存率降低,表明 Treg 与 Th17 细胞代表了对身体有利的免疫反应,同时研究还表明,由于肿瘤局部免疫反应而导致宫颈腺癌比鳞状细胞癌生长速度更快。Tuan 等<sup>[13]</sup>通过研究 CIN 与宫颈癌患者外周血单核细胞,发现抗肿瘤药物 IL-21 与 IL-12 具有抑制 Treg 与 Th17 增殖分化的功能,还能增强宫颈癌外周血单核细胞的细胞毒性。

**3.2 Th17/Treg 失衡与卵巢癌** 卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一,死亡率居妇科肿瘤首位。Fialová 等<sup>[14]</sup>发现,卵巢癌患者肿瘤组织及外周血中 Treg 与 Th17 细胞数量明显高于正常人及卵巢良性肿瘤患者,其 Treg 细胞与卵巢癌的分期呈正相关,Th17 细胞与卵巢癌的分期呈负相关。朱沁怡等<sup>[15]</sup>在裸鼠卵巢癌原位移植瘤的研究中发现,Treg/Th17 比例增高能促进裸鼠卵巢癌的增殖和腹腔转移,其中 Treg 细胞高组均出现肿瘤转移,而 Th17 细胞高组和对照组都没有出现肿瘤转移,表明 Treg/Th17 细胞失衡可能通过促进肿瘤微血管和淋巴管形成来参与卵巢癌的发展。临床研究发现,卵巢癌组织中 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞增高的患者预后较差,而高 CD8<sup>+</sup> T 细胞/Treg 比率则预后较好<sup>[16]</sup>,这些 CD8<sup>+</sup> T 细胞正是由 Th17 细胞所招募和激活的。Kryczek 等<sup>[17]</sup>研究发现卵巢癌组织中的 Th17 细胞能改善患者的临床转归,与 Treg 细胞的作用正好相反。除了肿瘤组织,卵巢癌患者的腹水中也存在 Th17 细胞,研究发现腹水中的 IL-17 水平与患者的生存期呈正相关。

**3.3 Th17/Treg 失衡与子宫内膜癌** 子宫内膜癌是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,近年来在欧美国家的发病率已占妇科恶性肿瘤第一位。Yamagami 等<sup>[18]</sup>发现子宫内膜样腺癌患者肿瘤组织及外周血中 Th17 和 Treg 细胞的数量明显增高,并随着分化程度的降低两种细胞呈上升趋势,低分化的子宫内膜癌患者癌灶中浸润的 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞明显多于高分化患者,而 Treg 细胞浸润较多的患者 10 年无瘤生存率也较低,表明 Treg/Th17 细胞比例失衡可能是子宫内膜样腺癌的一个启动因素,与病理分化程度及患者预后明显相关。研究认为是癌灶中的 Treg 细胞可以诱导局部 HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、VEGF、雌激素和孕激素受体的高表达进而促进癌灶中血管新生和淋巴细胞浸润<sup>[19]</sup>。国内研究者 Zhang 等<sup>[20]</sup>应用免疫组化法对子宫内膜癌患者肿瘤及外周血中 Th17、Treg 以及 TC17 细胞进行测定,结果发现患者 Th17、Treg 以及 TC17 细胞比率显著增高,血

清中 IL-10 水平也明显增高,而 IL-17 水平没有显著差异。研究发现子宫内膜癌患者外周血中的 Treg 细胞含量与年龄相关,绝经期患者外周血中的 Treg 细胞含量低于未绝经患者,但此现象对于绝经期后患者肿瘤发展的作用尚不清楚。

3.4 Th17/Treg 失衡与妊娠滋养细胞疾病 Sundara 等<sup>[21]</sup>研究发现葡萄胎患者比正常妊娠妇女的 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞含量升高。郭赛群等<sup>[22]</sup>采用流式细胞术检测外周血及蜕膜内 Th17 和 Treg 细胞及其细胞因子,发现葡萄胎患者 Th17 及其细胞因子显著低于正常人及绒癌患者,绒癌患者 Treg 及其细胞因子显著高于葡萄胎患者及正常人,葡萄胎患者 Th17/Treg 比值显著低于正常人及绒癌患者。并且还发现蜕膜及外周血的 Treg 均与病变程度呈正相关,而 Th17 及 Th17/Treg 比例均与病变程度呈负相关,其中相关程度最大为 Th17/Treg 平衡与重度病变的关系,提出 Th17/Treg 细胞失衡可能是葡萄胎的发病及进展因素。

3.5 Th17/Treg 失衡与子宫内膜异位症 子宫内膜异位症(EMs)是一种良性病变,但具有类似恶性肿瘤侵袭和转移的特性。研究发现 ROR- $\gamma$ t、Foxp3 蛋白在卵巢 EMs 病灶中的表达均显著高于正常子宫内膜组织,说明在 EM 患者的组织局部微环境中存在 Th17 与 Treg 细胞的失衡<sup>[23]</sup>。翁翠萍等<sup>[24]</sup>发现,EMs 患者外周血中 Treg 细胞的比例及数量均明显升高,并且在 EMs 患者中,III~IV 期的 Treg 细胞的比例及数量较 I~II 期均明显升高,提示 EMs 患者外周血 Treg 细胞比例及数量增多,且与病程发展紧密相关。Chen 等<sup>[25]</sup>在患有不育症的 EMs 患者中发现,Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞数在围植入期的在位子宫内膜中的表达显著高于正常健康育龄妇女,其中重度 EMs 患者 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞数量较轻度 EMs 患者显著增高,说明 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞促进 EMs 的发展。而 Olkowska-Truchanowicz 等<sup>[26]</sup>研究发现 EMs 患者外周血 Treg 细胞显著下降,腹腔液中显著升高。

3.6 Th17/Treg 失衡与其他肿瘤 胃癌患者外周血和肿瘤组织 Th17 和 Treg 细胞的数量同时递增,而随着肿瘤的进展,Th17/Treg 比值下降。接受根治性切除的胃癌患者 2 个月外周血中 Treg 数量较术前明显下降,与正常人相仿,而复发患者外周血中 Treg 数量再次升高。

我国 Su 等<sup>[27]</sup>的研究结果也表明,IL-17 和 ROR $\gamma$ t 表达在胃癌组织和外周血中,特别是在转移患者显著增加,同时发现 IL-1 $\beta$ 、IL-21 和 TGF- $\beta$  可促进 Th17 细胞的产生且参与胃癌的发展。原发性肝癌患者外周血中 Treg 和 Th17 细胞数量明显升高,Treg/Th17 细胞比例明显高于正常人,并且与疾病病理分期、KPS 评分有一定的相关性<sup>[28]</sup>。前列腺癌患者 Th17 细胞升高,而 Treg 细胞则减低,Th17 细胞数目与 Gleason 分级呈负相关,随着肿瘤进展,Treg 细胞逐步升高,而 Th17 细胞在肿瘤早期呈升高趋势到了晚期阶段却随着疾病进展而逐渐降低<sup>[29]</sup>。结直肠癌患者中 Th17 和 Treg 细胞均增高,且 Th17 细胞数量与结直肠癌患者的预后呈负相关<sup>[30]</sup>。研究发现,在非小细胞肺癌患者外周血中,Th17 和 Treg 细胞表达增高,伴 Foxp3 及 ROR $\gamma$ t 表达的上调,同时 Th17/Treg 的比率及其相关细胞因子表达也在增高,并且还发现 Th17/Treg 细胞比率与患

者 CEA 的浓度相关<sup>[31]</sup>。乳腺癌患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞数量均增高,且伴有淋巴结转移患者的 Th17 和 Treg 细胞数量均高于无淋巴结转移患者,而淋巴结转移患者的 Th17/Treg 比值低于无淋巴结转移者。临床研究发现,在乳腺癌患者接受抗肿瘤药物治疗的过程中,Th17 细胞数量逐渐上调<sup>[32]</sup>。

#### 4 小 结

免疫是机体最重要的抗癌机制,肿瘤发生与宿主本身所具有的抗癌机制失败有密切关系。如上所述,Th17/Treg 细胞失衡在多种肿瘤组织及外周血中存在,且在不同类型、不同分期的肿瘤中所占比例不同,与肿瘤的进展及预后密切相关。Muranski 等<sup>[33]</sup>通过清除 Treg 细胞,降低其功能,可以使荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫反应增强,从而延长小鼠生存时间,给瘤小鼠注射 Th17 细胞,结果证明,Th17 细胞具有明显的抗肿瘤作用,且作用持久,但是 Th17 细胞治疗的小鼠可发生更严重的自身免疫性损伤。因此,通过各种干预手段影响 Th17/Treg 平衡已成为了目前临床研究的热点,也是未来影响肿瘤治疗的新方向。不过,目前仍有许多问题尚未解决,如:Th17/Treg 失衡促进肿瘤发生和发展的详细机制;在肿瘤中 Th17 和 Treg 细胞的分化和功能如何变化;在不促使自身免疫疾病发生的同时如何阻滞 Treg 细胞分化和扩增。我们仍需对这两群细胞进行更深入的研究,从而为抗肿瘤免疫治疗提供新方案。

#### 参考文献

- [1] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT, et al. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3): 349-356.
- [2] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2620-2627.
- [3] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members [J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 149-162.
- [4] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$  chains CD25: Break down of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune disease [J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [5] Ohkura N, Sakaguchi S. Regulatory T cells: roles of T cell receptor for their development and function [J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(2): 95-106.
- [6] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits Th17 cells differentiation by antagonizing ROR $\gamma$ t function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [7] Lim HW, Lee J, Hillsamer P, et al. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 122-129.
- [8] Feng H, Yin J, Han YP, et al. Regulatory T cells and IL-17 + T helper cells enhanced in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8674-8685.
- [9] 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 microenviron-

- ment[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6730 - 6733.
- [10] Zhang Y, Ma D, Zhang Y, et al. The imbalance of Th17/Treg in patients with uterine cervical cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11/12): 894 - 900.
- [11] Ding AP, Zhang Y, Wei H, et al. Correlation study of HPV - 16 existential status with Th17/Treg cytokines[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93(37): 2957 - 2960.
- [12] Punt S, van Vliet ME, Spaans VM, et al. FoxP3 + and IL-17 + cells are correlated with improved prognosis in cervical adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2015, 64(6): 745 - 753.
- [13] Tuan Y, Yuan C, Ma D, et al. IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of Treg and Th17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(9): 1672 - 1678.
- [14] Fialová A, Partlová S, Sojka L, et al. Dynamics of T-cell infiltration during the course of ovarian cancer: The gradual shift from a Th17 effector cell response to a predominant infiltration by regulatory T-cells[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(5): 1070 - 1079.
- [15] 朱沁怡, 吴小丽, 姜璐, 等. Treg 细胞/Th17 细胞比例失衡在卵巢癌的生长以及微血管、淋巴管生成中的作用[J]. *现代妇产科进展*, 2014, 23(10): 774 - 778.
- [16] Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8 + tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8 + /regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51): 18538 - 18543.
- [17] Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments[J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1141 - 1149.
- [18] Yamagami W, Susumu N, Tanaka H, et al. Immunofluorescence-detected infiltration of CD4 + Foxp3 + regulatory T cells is relevant to the prognosis of patients with endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(9): 1628 - 1634.
- [19] Giatromanolaki A, Bates GJ, Koukourakis MI, et al. The presence of tumor-infiltrating FOXP3 + lymphocytes correlates with intratumoral angiogenesis in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(2): 216 - 221.
- [20] Zhang W, Hou F, Zhang Y, et al. Changes of Th17/Tc17 and Th17/Treg cells in endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 599 - 605.
- [21] Sundara YT, Jordanova ES, Hernowo BS, et al. Decidual infiltration of Fox P3 regulatory T cells CD3 + T cells, CD56 + decidual natural killer cells and Ki-67 trophoblast cells in hydatidiform mole compared to normal and ectopic pregnancies[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1): 275 - 281.
- [22] 郭赛群, 张颖, 王丽峰, 等. Th17/Treg 平衡与葡萄胎严重程度的关系[J]. *分子影像学杂志*, 2015, 38(1): 26 - 28.
- [23] 吴晶晶, 陈雄, 黄娟, 等. ROR -  $\gamma$ t, Foxp3 在子宫内膜异位症组织中的表达及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(41): 77 - 78.
- [24] 翁翠萍, 郑元秀, 谢中华. 子宫内膜异位症患者外周血 CD4 + CD25 + Foxp3 + 调节性 T 细胞的变化[J]. *现代免疫学*, 2012, 32(5): 421 - 424.
- [25] Chen S, Zhang J, Huang C, et al. Expression of the T regulatory cell transcription factor FoxP3 in peri-implantation phase endometrium in infertile women with endometriosis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2012(10): 34.
- [26] Olkowska-Truchanowicz J, Bocian K, Maksym RB, et al. CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(1): 119 - 124.
- [27] Su Z, Sun Y, Zhu H, et al. Th17 cell expansion in gastric cancer may contribute to cancer development and metastasis[J]. *Immunol Res*, 2014, 58(1): 118 - 124.
- [28] Cavassani KA, Carson WF, Moreira AP, et al. The postsepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4403 - 4411.
- [29] Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11): 3254 - 3261.
- [30] Betts G, Jones E, Junaid S, et al. Suppression of tumour-specific CD4 + T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer[J]. *Gut*, 2012, 61(8): 1163 - 1171.
- [31] Duan MC, Han W, Jin PW, et al. Disturbed Th17/Treg balance in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Inflammation*, 2015, 38(6): 2156 - 2165.
- [32] Horlock C, Stott B, Dyson PJ, et al. The effects of trastuzumab on the CD4 + CD25 + FoxP3 + and CD4 + IL-17A + T-cell axis in patients with breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(7): 1061 - 1067.
- [33] Muranski P, Boni A, Antony PA, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma[J]. *Blood*, 2008, 112(2): 362 - 373.

收稿日期: 2016 - 02 - 26 编辑: 王海琴