

· 短篇论著 ·

白细胞介素-2 对老年人进展期消化道恶性肿瘤外周血 CD4⁺CD25⁺T/CD4⁺T 水平的影响郭 敏^{1*}, 王 静¹, 邹阳春²(煤炭总医院: ¹消化内科, ²心脏中心, 北京 100028)【关键词】老年人; 肿瘤; 胃肠道; 进展期; CD4⁺CD25⁺T/CD4⁺T; 白细胞介素 2

【中图分类号】R735, R730.3

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2011.00019

CD4⁺CD25⁺T 细胞为一种免疫调节性 T 细胞, 具有免疫抑制功能, 可以诱发免疫耐受, 在免疫调节中起关键作用, 反应机体的免疫状态^[1]。重组人白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2) 是一种重要的免疫增强因子, 进入人体后通过提高机体的免疫机制起到抑制肿瘤生长的作用。目前研究发现, 在多种恶性肿瘤患者外周血和肿瘤浸润淋巴细胞中存在着 CD4⁺CD25⁺T 细胞数目或比例增高的现象, 提示恶性肿瘤患者体内 CD4⁺CD25⁺T 细胞上调是一个普遍现象^[2]。本文通过检测重组人 IL-2 治疗前后老年进展期消化道恶性肿瘤患者外周血 CD4⁺CD25⁺T/CD4⁺T 的变化, 并与健康成人对照, 旨在对老年人进展期消化道肿瘤发生的免疫学机制和免疫治疗做初步探讨, 为临床采用调控 CD4⁺CD25⁺T 细胞的免疫治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 研究对象 煤炭总医院消化内科 2009 年 1 月至 2010 年 6 月老年进展期消化道恶性肿瘤患者 55 例, 包括食管癌、胃癌和结直肠癌患者, 均经病理学和细胞学证实, 肿瘤类别及分期见表 1。其中男 38 例, 女 17 例, 年龄 64~80 (中位数 72) 岁。所有患者均无免疫相关性疾病和其他肿瘤病史且无使用激素类药物及免疫抑制剂史。正常对

照组为健康体检成人 30 例, 男 18 例, 女 12 例, 年龄 62~76 岁 (中位 70) 岁。IL-2 治疗组应用注射用重组人 IL-2 2×10^6 IU/d, 静脉输液, 15 d 为 1 疗程, 共 2 个疗程, 中间间歇 7 d。疗程结束后第 2 天检测。

1.1.2 主要仪器和试剂 流式细胞仪 (cytomic FC 500 型, 美国 Beckman Coulter); 双色直标单克隆抗体 CD4-FITC/CD25-PE (AbD Serotec 公司); 红细胞裂解液 (Optilyse C, Immunotech 公司); 注射用重组人白细胞介素 2 (1×10^6 IU/支, 山东泉港药业)。

1.2 方法

所有受检者于受检日清晨空腹抽取静脉血 2 ml, 乙二胺四乙酸二钠 (ethylenediaminetetraacetic, EDTA) 抗凝。取 EDTA 抗凝静脉血 100 μ l 加入试管中, 加入双色直标单克隆抗体 CD4-FITC/CD25-PE 10 μ l, 室温避光孵育 30 min 后, 后加入 RBC 裂解液 500 μ l, 室温避光 30 min。以 1678.5 g 离心 5 min, 洗涤 2 次, 弃上清; 上流式细胞仪检测外周血中 CD4⁺CD25⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞水平, 计算 CD4⁺CD25⁺T 细胞所占 CD4⁺T 细胞的比例。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经方差齐性检验后, 组间比较采用 *t* 检验和方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

表 2 结果表明, 老年进展期消化道恶性肿瘤患者在 IL-2 治疗前外周血 CD4⁺CD25⁺T/CD4⁺T 较健康对照明显

表 2 IL-2 治疗前后老年人进展期消化道恶性肿瘤外周血 CD4⁺CD25⁺T/CD4⁺T 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ CD25 ⁺ T/CD4 ⁺ T
健康对照组	30	7.76 ± 1.25
肿瘤组 IL-2 治疗前	55	$13.84 \pm 2.05^*$
肿瘤组 IL-2 治疗后	52	$9.03 \pm 1.91^{\#}$

注: 与健康对照组相比, $^*P < 0.05$; 与 IL-2 治疗前相比, $^{\#}P < 0.05$

表 1 消化道恶性肿瘤类别及分期

肿瘤类别	<i>n</i>	肿瘤分期
食管癌	4	
	5	
	3	
胃癌	8	
	10	
	5	
结直肠癌	6	
	7	
	7	

收稿日期: 2010-08-04; 修回日期: 2010-09-26

通讯作者: 郭 敏, Tel: 010-64667755-2262, E-mail: gmxh2003@sina.com

显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); IL-2 治疗后 $CD4^+CD25^+T/CD4^+T$ 较治疗前显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 接近健康对照组水平 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本研究发现, 老年进展期消化道恶性肿瘤患者外周血 $CD4^+CD25^+T/CD4^+T$ 较健康对照组显著上升, 这与国外研究结果基本一致^[3,4]。 $CD4^+CD25^+T$ 细胞大量繁殖, 功能增强, 使识别自身肿瘤细胞抗原的效应细胞的发育和活化受到抑制^[5], 直接介导了肿瘤患者对体内免疫效应细胞的免疫耐受, 最终使肿瘤细胞逃脱免疫监视而进一步发展。

本文数据表明, 重组 IL-2 治疗后, 老年进展期消化道肿瘤患者外周血 $CD4^+CD25^+T/CD4^+T$ 可以明显下降, 接近正常水平, 说明 IL-2 在一定程度上可以改善老年肿瘤患者的免疫抑制状态, 起到治疗作用。IL-2 是活化的 T 细胞产生的淋巴细胞因子, 在免疫反应的调控过程中起着关键作用。作为机体抗肿瘤免疫的核心物质, IL-2 的缺乏或活性降低与肿瘤的发生与发展明显相关^[6]。IL-2 可通过多种机制诱导 T 淋巴细胞和 NK 细胞及 LAK 细胞的分化和增殖, 并增强其活性, 具有显著的免疫增强作用, 从而提高机体杀伤肿瘤细胞的能力^[7]。外源性 IL-2 进入体内后, 除本身的抗肿瘤作用外, 还可显著提高机体内 IL-2 水平; 另外, IL-2 可影响 $CD4^+CD25^+T$ 细胞进入肿瘤微环境^[8], 对 $CD4^+CD25^+T$ 调节细胞的产生及功能的发挥起着关键性的作用^[9], 可以抑制 Treg 细胞的活性^[10]。通过多种途径进行调节机体的免疫状态, 从而起到抑制肿瘤生长的目的^[11]。

本研究结果显示, 在老年进展期消化道恶性肿瘤患者应用 IL-2, 可以限制 $CD4^+CD25^+T$ 细胞的数量和功能, 降低 $CD4^+CD25^+T/CD4^+T$, 减少肿瘤免疫耐受, 从而抑制肿瘤的发展, 是提高肿瘤免疫治疗疗效的一种方法。

【参考文献】

- [1] Almeida AR, Rocha B, Freitas AA, *et al.* Homeostasis of T cell numbers: from thymus production to peripheral compartmentalization and the indexation of regulatory T cells[J]. *Semin Immunol*, 2005, 17(3): 239-249.
- [2] Li L, Chao QG, Ping LZ, *et al.* The prevalence of FOXP3 + regulatory T-cells in peripheral blood of patients with NSCLC[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(3): 357-367.
- [3] Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, *et al.* $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression[J]. *Cancer*, 2003, 98(5): 1089-1099.
- [4] Needham DJ, Lee JX, Bailharz MW. Intra-tumoural regulatory T cells: a potential new target in cancer immunotherapy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(3): 684-691.
- [5] Steinbrink K, Jonuleit H, Müller G, *et al.* Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in $CD8(+)T$ cells resulting in a failure to lyse tumor cells[J]. *Blood*, 1999, 93(5): 1634-1642.
- [6] Schrama D, Xiang R, Eggert AO, *et al.* Shift from systemic to site-specific memory by tumor-targeted IL-2[J]. *J Immunol*, 2004, 172(10): 5843-5850.
- [7] Rosenberg SA. Progress in the development of immunotherapy for the treatment of patients with cancer[J]. *J Intern Med*, 2001, 250(6): 462-475.
- [8] Knutson KL, Dang Y, Lu H, *et al.* IL-2 immunotoxin therapy modulates tumor-associated regulatory T cells and leads to lasting immune-mediated rejection of breast cancers in neu-transgenic mice[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 84-91.
- [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 microenvironment[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11): 6730-6733.
- [10] Zhang H, Chua KS, Guimond M, *et al.* Lymphopenia and interleukin-2 therapy alter homeostasis of $CD4^+CD25^+$ regulatory T cells[J]. *Nat Med*, 2005, 11(11): 1238-1243.
- [11] Iwashiro M, Jinyan W, Toda M, *et al.* Effective anti-tumor adoptive immunotherapy: utilization of exogenous IL-2-independent cytotoxic T lymphocyte clones[J]. *Int Immunol*, 2002, 14(12): 1459-1468.

(编辑: 周宇红)