

# 乳腺癌肿瘤免疫微环境研究进展

## Advances in immune microenvironment of breast cancer

于海明, 杨俊兰 综述 焦顺昌 审校  
解放军总医院 肿瘤内科 北京 100853

**摘要:** 肿瘤微环境的免疫状态能够对乳腺癌患者的预后产生影响。肿瘤内免疫细胞对肿瘤生长转移的促进作用与抗肿瘤免疫反应同时存在, 而肿瘤细胞能够主动抑制抗肿瘤免疫。本文综述了乳腺癌免疫微环境相关因素与预后的关系, 并总结了乳腺癌肿瘤免疫微环境与乳腺癌发展、转移的关系, 以供临床参考。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 微环境; 免疫细胞; 细胞因子

**中图分类号:** R 737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2013)06-0664-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.06.037  
**网络出版时间:** 2013-04-02 16:51 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20130402.1651.004.html

肿瘤免疫微环境是肿瘤与免疫系统正式交锋的地点。免疫系统通过识别并杀伤肿瘤细胞来抑制肿瘤的进展, 肿瘤通过细胞表面表达抑制性分子和分泌细胞因子及脱落肽段来削弱免疫细胞的抗肿瘤活性。某些亚型的免疫细胞不仅不具备抗肿瘤功能, 还可促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。近年来相关研究发现, 乳腺癌肿瘤内免疫状态与乳腺癌的预后相关。人们据此尝试通过免疫治疗来改变肿瘤免疫微环境以达到改善乳腺癌预后的目的。但是针对乳腺癌的治疗性疫苗三期临床实验未见明显疗效, 分析为肿瘤微环境的免疫抑制状态限制了免疫治疗的疗效<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境的免疫抑制状态成为肿瘤免疫治疗的瓶颈。本综述就乳腺癌免疫微环境与乳腺癌发展、转移以及预后的关系进行简要概述。

### 1 免疫细胞与乳腺癌预后的关系

**1.1 细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)** 细胞毒性T细胞可通过识别肿瘤抗原而直接杀伤肿瘤细胞, 是抗肿瘤细胞免疫的主要细胞成分。肿瘤CTL相关基因的高表达与较好的预后相关<sup>[2-3]</sup>。肿瘤间质浸润的CD8<sup>+</sup>CTL数量增多与较好的预后相关, 癌巢内浸润的CD8<sup>+</sup>CTL细胞数量增多在基底细胞样亚型组与较好的预后相关, 但在其他组患者与预后无关<sup>[4-5]</sup>。

**1.2 辅助性T细胞(helper T cell, Th)** 辅助性T细胞主要分为Th1和Th2两类。Th1细胞通过分泌IFN- $\gamma$ 和IL-2促进细胞免疫, 而Th2通过分泌IL-4、IL-5、IL-10和IL-13抑制细胞免疫和促进体液免疫。乳腺癌浸润Th1升高Th2降低与较好的预后相关。无论是在乳腺癌动物模型还是人乳腺癌, 肿瘤间质浸润的Th2数量明显高于Th1细胞数量<sup>[6-7]</sup>。对乳

腺癌肿瘤基因表达模式的研究发现, Th1相关细胞因子通路的激活与较好的预后相关, 而Th2相关细胞因子通路的激活与较差的预后相关, Th1/Th2基因比值成为最佳的免疫预后因素<sup>[8-9]</sup>。

**1.3 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)** 调节性T细胞可抑制T细胞的抗肿瘤免疫功能, 在抑制抗肿瘤免疫中扮演重要角色。虽然多数报道认为乳腺癌浸润Treg增多与不良预后相关, 但乳腺癌浸润Treg的预后价值仍存在争议。乳腺癌浸润Foxp3<sup>+</sup>Treg的数量显著高于正常乳腺组织, 乳腺癌浸润Foxp3<sup>+</sup>Treg增多与较短的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存(oversurvival, OS)相关<sup>[4,10]</sup>。但是有研究得出与上述不同的结论: 在术后化疗组, Foxp3阳性细胞较多的患者复发较少; 而在未接受术后化疗组, Foxp3<sup>+</sup>Treg与生存无关联<sup>[11]</sup>。

**1.4 B淋巴细胞在抗肿瘤体液免疫中发挥核心作用** 肿瘤浸润B细胞可生成生发中心样结构, 与生存关系的研究仍存在研究数量少, 结论不够一致的问题。对乳腺癌原发肿瘤研究发现, 乳腺癌肿瘤内存在生发中心样结构, 基因分析证实, 在这些生发中心样结构中B细胞存在体细胞高频突变, 并有针对乳腺癌抗原的B细胞寡克隆的增殖<sup>[12-13]</sup>。淋巴结阴性早期乳腺癌患者肿瘤中B细胞增殖相关的多基因表达谱表达升高与较好的预后相关<sup>[14]</sup>。但是另一个大样本的乳腺癌基因数据分析认为B细胞相关的IgG多基因表达谱表达情况与生存不相关<sup>[3]</sup>。免疫组化研究认为, 肿瘤浸润B细胞数量增多与较好的预后相关<sup>[15]</sup>。

**1.5 树突状细胞(dendritic cell, DC)** 树突状细胞是最强大的抗原提呈细胞, 可引发肿瘤抗原特异性的免疫反应。DC按照来源分为骨髓来源的DC(myeloid DC)和浆细胞样DC(plasmacytoid DC);按照功能分为成熟DC(mature DCs)和未成熟DC(imma-*ture* DCs)。乳腺癌浸润浆细胞样DC数量增多与较差的预后相关, 其他类型DC与生存的关系仍存在争议。有研究认为乳腺癌浸润浆细胞样DC数量增多与较差的预后相关, 成熟DC数量与乳腺癌预后不相关; 而有的研究认为成熟DC数量增多与乳腺癌较好的无复发生存(remote

收稿日期: 2012-11-21

基金项目: 吴阶平医学基金项目(32067521230)

作者简介: 于海明, 男, 在读博士, 主治医师。研究方向: 恶性肿瘤的免疫治疗。Email: xiaooyu@hotmail.com; 共同第一作者: 杨俊兰, 硕士, 主任医师。研究方向: 乳腺癌的化疗及综合治疗。Email: yangjunlan@csc.org.cn

通信作者: 焦顺昌, 男, 博士, 主任医师, 主任。Email: Jiaosc@vip.sina.com

file sharing, RFS) 和 OS 相关<sup>[16-17]</sup>。乳腺癌浸润不成熟 DC 数量与生存不相关<sup>[16-17]</sup>。

### 1.6 肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)

肿瘤相关巨噬细胞按功能可分为 M1 型和 M2 型。M1 型 TAM 发挥抗肿瘤作用, M2 型 TAM 促进肿瘤的侵袭转移<sup>[18-19]</sup>。肿瘤浸润 M2 型 TAM 增多是不良预后因素。M2 型 TAM 在乳腺癌的浸润增多是不良预后因素<sup>[20-21]</sup>。

1.7 自然杀伤细胞(natural killer cells, NK) 自然杀伤细胞是抗肿瘤固有免疫的主要细胞类型, 无需抗原致敏就可识别并直接杀伤肿瘤细胞。NK 细胞表面抑制性受体与肿瘤细胞表面相应配体结合可抑制 NK 细胞的杀伤活性, NK 细胞表面活化性受体与肿瘤细胞表面配体结合可激活 NK 细胞的杀伤活性<sup>[22]</sup>。乳腺癌肿瘤内 NK 细胞较正常乳腺组织明显减少<sup>[23-25]</sup>。对乳腺癌的大样本基因分析认为, NK 细胞信号转导相关激酶组(Kinome)表达升高的患者 DFS 较长<sup>[26]</sup>。

1.8 肥大细胞(mast cell, MC) 肥大细胞是固有免疫细胞, 究竟是发挥抗肿瘤还是促进肿瘤的作用取决于 MC 在肿瘤中的空间位置、与抑制性 T 细胞的相互作用以及 MC 自身的类型<sup>[27]</sup>。乳腺癌肿瘤内 MC 增多与较好的预后相关。对大样本乳腺癌免疫组化的研究认为, 乳腺癌肿瘤内 CD117 阳性 MC 的数量增多与较好的预后相关<sup>[28]</sup>。

## 2 肿瘤通过释放免疫抑制介质抑制抗肿瘤免疫

### 2.1 转化生长因子(transforming growth factor beta1, TGF- $\beta$ 1)

转化生长因子是抗肿瘤免疫中关键性免疫调节分子。在进展期肿瘤, TGF- $\beta$  1 对于抗肿瘤免疫的抑制是全方位的。体外实验证实 CTL、Th1 细胞、DC、NK 细胞的功能均受到 TGF- $\beta$  1 的抑制<sup>[29-32]</sup>。乳腺癌细胞系体外分泌 TGF- $\beta$  1, 也有免疫组化研究发现人乳腺癌中有肿瘤细胞为 TGF- $\beta$  1 阳性<sup>[32-33]</sup>。但是其他免疫组化研究认为在人乳腺癌, TGF- $\beta$  1 主要表达在乳腺癌间质细胞<sup>[20,34]</sup>。

2.2 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 胸腺基质淋巴细胞生成素是调节 Th1/Th2 平衡的关键性细胞因子, TSLP 通过激活 OX40L 阳性的树突状细胞来促进 Th2 免疫。多个研究认为, 人乳腺癌细胞可表达分泌 TSLP, 在乳腺癌的发展和转移中, TSLP 通过促进 Th2 免疫发挥重要促肿瘤作用<sup>[6-7,35]</sup>。

2.3 Her-ECD(HER extracellular domain) 肿瘤细胞表面 HER2 受体可被水解, 释放细胞外片段 Her-ECD 入血。乳腺癌患者外周血 HER-ECD 水平与肿瘤 HER-2/neu 阳性高度相关, 而且与肿瘤负荷正相关<sup>[36-38]</sup>。有研究发现 HER2 阳性乳腺癌患者外周血可检测到患者自身抗肿瘤体液免疫产生的低浓度 anti-HER-2/neu 抗体, 但肿瘤大量释放入血的 HER-ECD 将自身 anti-HER-2/neu 抗体中和, 从而抑制抗体进入肿瘤微环境并对肿瘤细胞进行识别。曲妥珠单抗治疗时为了达到理想疗效, 其治疗血药浓度需要达到 HER2 阳性患者自身 anti-HER-2/neu 抗体最大浓度的 20 倍以上<sup>[13]</sup>。

2.4 sMICA/B(soluble major histocompatibility complex class I chain-related proteins A and B) 活化受体 NKG2D(natural killer cell leuc-tin-like receptor gene 2D) 是 NK 细胞表面最主

要的活化受体, MICA/B 是其主要配体, 并在部分乳腺癌细胞表面表达。乳腺癌细胞通过向外周血释放 NK 细胞活化受体配体 MICA/B 的可溶片段 sMICA/B 来抑制 NK 细胞功能<sup>[25]</sup>。sMICA/B 与 NK 细胞的 NKG2D 结合后可导致 NK 细胞表面 NKG2D 内吞和降解, 导致 NK 细胞 NKG2D 表达下降从而杀伤肿瘤能力下降; 在肿瘤为 MICA/B 阳性的乳腺癌患者, 外周血 sMICA 水平升高的同时, 肿瘤内和外周血 NK 细胞表达 NKG2D 水平均出现了下降<sup>[39]</sup>。

### 3 某些免疫细胞对乳腺癌生长转移有促进作用

3.1 Th2 细胞 在乳腺癌动物模型研究中, Th2 细胞通过分泌 Th2 相关细胞因子 IL-4 和 IL-13 促进原发肿瘤的生长<sup>[6-7]</sup>。Th2 细胞还通过分泌 IL-4, IL-13 激活 M2 型巨噬细胞, 而 M2 型巨噬细胞可促进乳腺癌的侵袭和转移<sup>[18-19]</sup>。

3.2 肿瘤相关巨噬细胞(TAM) TAM 和乳腺癌细胞之间形成一个包含 EGF 和 CSF-1 及相应受体的旁分泌循环, 导致趋化性介导的协同迁移和侵袭; 活体观察发现巨噬细胞与血管关系密切, 巨噬细胞介导乳腺癌细胞迁移并侵袭血管<sup>[40]</sup>。M2 型 TAM 还通过分泌 TGF  $\beta$  1 增强肿瘤侵袭转移能力<sup>[19]</sup>。体外实验发现 TAM 剂量依赖性地抑制了 CTL 的增殖及活化<sup>[2]</sup>。

3.3 调节性 T 细胞(Treg) Treg 可抑制 NK 细胞、CTL、Th1 细胞的抗肿瘤功能<sup>[30,41-44]</sup>。动物模型研究观察到, Treg 在乳腺癌肺转移的过程中扮演重要的促进角色<sup>[6,44]</sup>。

3.4 肿瘤调节性 B 细胞(tBreg) 在乳腺癌小鼠模型的外周血以及二级淋巴器官中可见到表型为 CD25<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> 的 B 细胞, 而在未荷瘤小鼠则无此类细胞。用相应抗体去除 CD25<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> B 细胞可阻止乳腺癌的肺转移。这类细胞被命名为肿瘤调节性 B 细胞(tBreg)。体外实验证实, tBreg 可通过高表达 TGF- $\beta$  诱导 CD25-FoxP3-CD4<sup>+</sup> 细胞分化为具有免疫抑制功能的 Treg。人来源的多种肿瘤细胞的条件培养液均可体外诱导 B 细胞上调 CD25 表达从而成为 CD25<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> 的 B 细胞<sup>[44]</sup>。

## 4 结语

肿瘤的发展过程就是肿瘤与免疫细胞相互改造、相互制衡的过程。肿瘤细胞在生长转移过程中依赖于 Th2 细胞、M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞等免疫细胞为其提供增殖、侵袭必须的微环境。对肿瘤标本中免疫微环境状态的检测结果, 真实反映在疾病初期时肿瘤的免疫抑制能力和免疫系统抗肿瘤能力之间的对比, 因此具有一定的预后预测价值。在今后的研究中, 有必要通过进一步的验证将其中一些有预后预测价值的免疫指标应用于临床。

肿瘤细胞主动地释放免疫抑制性细胞、细胞因子及肽段到肿瘤微环境以及外周血中, 作用于具有抗肿瘤功能的免疫细胞或抗体, 从而削弱抗肿瘤免疫。将具有体外抗肿瘤活性的细胞输入肿瘤患者体内后, 如果患者肿瘤内的微环境呈免疫抑制状态, 则输入的免疫细胞抗肿瘤活性会受到抑制, 使治疗失败。因此, 有必要在今后进一步明确肿瘤微环境的免疫抑制机制并研究针对性的治疗对策, 在针对肿瘤进行免疫治疗的同时打破肿瘤微环境的免疫抑制状态, 从而提高肿瘤免疫治疗的疗效。

## 参考文献

- 1 Shumway NM, Ibrahim N, Ponniah S, et al. Therapeutic breast Cancer vaccines : a new strategy for early-stage disease [ J ] . *BioDrugs*, 2009, 23 ( 5 ) : 277-287.
- 2 DeNardo DG, Brennan DJ, Rexhepaj E, et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy [ J ] . *Cancer Discov*, 2011, 1 ( 1 ) : 54-67.
- 3 Rody A, Holtrich U, Pusztai L, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers [ J ] . *Breast Cancer Res*, 2009, 11 ( 2 ) : R15.
- 4 Liu F, Lang R, Zhao J, et al. CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cell and FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cell infiltration in relation to breast Cancer survival and molecular subtypes [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130 ( 2 ) : 645-655.
- 5 Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast Cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2011, 29 ( 15 ) : 1949-1955.
- 6 Olkhanud PB, Rochman Y, Bodogai M, et al. Thymic stromal lymphopoietin is a key mediator of breast Cancer progression [ J ] . *J Immunol*, 2011, 186 ( 10 ) : 5656-5662.
- 7 Pedroza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, et al. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation [ J ] . *J Exp Med*, 2011, 208 ( 3 ) : 479-490.
- 8 Teschendorff AE, Gomez S, Arenas A, et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules [ J ] . *BMC Cancer*, 2010, 10 : 604.
- 9 Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 ( 8 ) : 2802-2807.
- 10 Aruga T, Suzuki E, Saji S, et al. A low number of tumor-infiltrating FOXP3-positive cells during primary systemic chemotherapy correlates with favorable anti-tumor response in patients with breast Cancer [ J ] . *Oncol Rep*, 2009, 22 ( 2 ) : 273-278.
- 11 de Kruijf EM, van Nes JG, Sajet A, et al. The predictive value of HLA class I tumor cell expression and presence of intratumoral Tregs for chemotherapy in patients with early breast Cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2010, 16 ( 4 ) : 1272-1280.
- 12 Simsa P, Teillaud JL, Stott DI, et al. Tumor-infiltrating B cell immunoglobulin variable region gene usage in invasive ductal breast carcinoma [ J ] . *Pathol Oncol Res*, 2005, 11 ( 2 ) : 92-97.
- 13 Coronella-Wood JA, Hersh EM. Naturally occurring B-cell responses to breast Cancer [ J ] . *Cancer Immunol Immunother*, 2003, 52 ( 12 ) : 715-738.
- 14 Schmidt M, Böhm D, von Törne C, et al. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast Cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2008, 68 ( 13 ) : 5405-5413.
- 15 Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC, et al. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132 ( 2 ) : 545-553.
- 16 Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N, et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast Cancer [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2004, 10 ( 22 ) : 7466-7474.
- 17 Iwamoto M, Shinohara H, Miyamoto A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating dendritic cells expressing CD83 in human breast carcinomas [ J ] . *Int J Cancer*, 2003, 104 ( 1 ) : 92-97.
- 18 Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and Cancer : balance, tolerance, and diversity [ J ] . *Curr Opin Immunol*, 2010, 22 ( 2 ) : 231-237.
- 19 Denardo DG, Barreto JB, Andreu P, et al. CD4 (+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages [ J ] . *Cancer Cell*, 2009, 16 ( 2 ) : 91-102.
- 20 Shabo I, Stål O, Olsson H, et al. Breast Cancer expression of CD163, a macrophage scavenger receptor, is related to early distant recurrence and reduced patient survival [ J ] . *Int J Cancer*, 2008, 123 ( 4 ) : 780-786.
- 21 Heys SD, Stewart KN, Mckenzie EJ, et al. Characterisation of tumour-infiltrating macrophages : impact on response and survival in patients receiving primary chemotherapy for breast Cancer [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135 ( 2 ) : 539-548.
- 22 Lanier LL. NK cell recognition [ J ] . *Annu Rev Immunol*, 2005, 23 : 225-274.
- 23 Wald O, Izhar U, Amir G, et al. CD4+CXCR4highCD69+ T cells accumulate in lung adenocarcinoma [ J ] . *J Immunol*, 2006, 177 ( 10 ) : 6983-6990.
- 24 Sconocchia G, Spagnoli GC, Del Principe D, et al. Defective infiltration of natural killer cells in MICA/B-positive renal cell carcinoma involves beta ( 2 ) -integrin-mediated interaction [ J ] . *Neoplasia*, 2009, 11 ( 7 ) : 662-671.
- 25 Mamessier E, Sylvain A, Thibault ML, et al. Human breast Cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity [ J ] . *J Clin Invest*, 2011, 121 ( 9 ) : 3609-3622.
- 26 Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al. Kinome expression profiling and prognosis of basal breast cancers [ J ] . *Mol Cancer*, 2011, 10 : 86.
- 27 Khazaie K, Blatner NR, Khan MW, et al. The significant role of mast cells in Cancer [ J ] . *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30 ( 1 ) : 45-60.
- 28 Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, et al. Stromal mast cells in invasive breast Cancer are a marker of favourable prognosis : a study of 4, 444 cases [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107 ( 2 ) : 249-257.
- 29 Chen ML, Pittet MJ, Gorelik L, et al. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF-beta signals in vivo [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 ( 2 ) : 419-424.
- 30 Cosmi L, Liotta F, Angeli R, et al. Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines [ J ] . *Blood*, 2004, 103 ( 8 ) : 3117-3121.
- 31 Imai K, Minamiya Y, Koyota S, et al. Inhibition of dendritic cell migration by transforming growth factor-beta 1 increases tumor-draining lymph node metastasis [ J ] . *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31 : 3.
- 32 Mamessier E, Bertucci F, Sabatier R, et al. "Stealth" tumors : Breast cancer cells shun NK-cells anti-tumor immunity [ J ] . *Oncimmunology*, 2012, 1 ( 3 ) : 366-368.
- 33 Figueroa JD, Flanders KC, Garcia-Closas M, et al. Expression of TGF-beta signaling factors in invasive breast cancers : relationships with age at diagnosis and tumor characteristics [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121 ( 3 ) : 727-735.
- 34 Marrogi AJ, Munshi A, Merogi AJ, et al. Study of tumor infiltrating lymphocytes and transforming growth factor-beta as prognostic factors in breast carcinoma [ J ] . *Int J Cancer*, 1997, 74 ( 5 ) : 492-501.
- 35 De Monte L, Reni M, Tassi E, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic Cancer [ J ] . *J Exp Med*, 2011, 208 ( 3 ) : 469-478.
- 36 Ali SM, Carney WP, Esteva FJ, et al. Serum HER-2/neu and relative resistance to trastuzumab-based therapy in patients with metastatic breast Cancer [ J ] . *Cancer*, 2008, 113 ( 6 ) : 1294-1301.
- 37 Mazouni C, Hall A, Broglio K, et al. Kinetics of serum HER-2/neu changes in patients with HER-2-positive primary breast Cancer after initiation of primary chemotherapy [ J ] . *Cancer*, 2007, 109 ( 3 ) : 496-501.

(上接666页)

- 38 Purwanto I, Kurnianda J, Hariadi KW, et al. Concentration of serum HER-2/neu as a prognostic factor in locally advanced breast Cancer ( LABC ) and metastatic breast Cancer ( MBC ) [ J ] . Acta Med Indones, 2011, 43 ( 1 ) : 23-28.
- 39 Groh V, Wu J, Yee C, et al. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation [ J ] . Nature, 2002, 419 ( 6908 ) : 734-738.
- 40 Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors [ J ] . Cancer Res, 2007, 67 ( 6 ) : 2649-2656.
- 41 Olkhanud PB, Baatar D, Bodogai M, et al. Breast Cancer lung metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells [ J ] . Cancer Res, 2009, 69 ( 14 ) : 5996-6004.
- 42 Curiel TJ. Tregs and rethinking Cancer immunotherapy [ J ] . J Clin Invest, 2007, 117 ( 5 ) : 1167-1174.
- 43 Martin B, Banz A, Bienvenu B, et al. Suppression of CD4+ T lymphocyte effector functions by CD4+CD25+ cells in vivo [ J ] . J Immunol, 2004, 172 ( 6 ) : 3391-3398.
- 44 Olkhanud PB, Damdinsuren B, Bodogai M, et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast Cancer metastasis by converting resting CD4<sup>+</sup> T cells to T-regulatory cells [ J ] . Cancer Res, 2011, 71 ( 10 ) : 3505-3515.