

Correlation between Galectin-3 Protein and Foxp3⁺, IL-17⁺ Lymphocytes in Colon Cancer Microenvironment

Changbin Li, Zhiliang Huang, Nan Li, Haiying Liu*

Department of Gastrointestinal Surgical Oncology, Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong

Email: *gzdlhy@sina.com

Received: Mar. 31st, 2017; accepted: Apr. 14th, 2017; published: Apr. 18th, 2017

Abstract

Background: Galectin-3 (gal-3) involves in tumor development, progression, and regulates immune cells activity. Th17 cells and T regulatory cells (Treg) in tumor environment could affect tumor progression and prognosis. Recently few researches investigated the relation between gal-3 and immune cells in colon cancer microenvironment, therefore this research aimed to demonstrate the correlation between gal-3 and Foxp3⁺, IL-17A⁺ lymphocytes in colon cancer microenvironment, for further investigating the effect on immune microenvironment from colon cancer-associated protein. **Methods:** From 2011 to 2012, fifty colon cancer tissue samples and 10 adjacent normal tissues after resection in Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University were collected. Expressions of gal-3, IL-17A and Foxp3 were detected by using immuno histochemistry (IHC) technique. Correlation and significance among these three markers were analyzed with clinical-pathological data. **Results:** Gal-3 was mainly expressed in cytoplasm of tumor cells, Foxp3 was often found in cellular nuclear of stroma lymphocytes, and IL-17A was expressed in cytoplasm of stroma lymphocytes. Analysis showed the positive expressions of gal-3, Foxp3 and IL-17A were all significantly higher than in normal colon tissues. Expressions of gal-3 in late stage cases were much higher than in early cases, as well as the Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes. Univariate analysis revealed stroma infiltrating Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes had positive correlation with tumoral gal-3 expression ($r = 0.608, P < 0.001, r = 0.289, P = 0.042$), which means the higher expression of gal-3 in tumor was, the more stroma infiltrating Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes were. **Conclusion:** Gal-3 might promote Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes infiltration in tumor microenvironment and involve in colon cancer growth and development.

Keywords

Colon Cancer, Correlation, Immune Microenvironment, Galectin, Interleukin-17

*通讯作者。

文章引用: 李昌宾, 黄志良, 李楠, 刘海鹰. 结肠癌 galectin-3 蛋白的表达与微环境 Foxp3⁺、IL-17⁺淋巴细胞的相关性[J]. 世界肿瘤研究, 2017, 7(2): 32-39. <https://doi.org/10.12677/wjcr.2017.72006>

结肠癌galectin-3蛋白的表达与微环境 Foxp3⁺、IL-17⁺淋巴细胞的相关性

李昌宾, 黄志良, 李楠, 刘海鹰*

广州医科大学附属肿瘤医院, 胃肠肿瘤外科, 广东 广州

Email: *gzdlhy@sina.com

收稿日期: 2017年3月31日; 录用日期: 2017年4月14日; 发布日期: 2017年4月18日

摘要

背景: Galectin-3(gal-3)参与多种肿瘤的发生、发展,并可调控免疫细胞的活性。肿瘤微环境中Th17细胞和调节性T细胞(Treg)可影响肿瘤的发展和归转。目前关于结肠癌gal-3蛋白与微环境免疫细胞的关系研究尚少,因此本研究拟分析肿瘤gal-3的表达与微环境Foxp3⁺、IL-17A⁺淋巴细胞的相关性,为深入了解结肠癌相关蛋白对免疫微环境的作用提供基础。**方法:**收集2011-2012年在广州医科大学附属肿瘤医院进行手术切除的结肠癌组织50例和10例对照正常组织,通过免疫组化技术检测组织中gal-3、IL-17A、Foxp3的表达情况,结合临床病理参数分析三者间的表达意义和相关性。**结果:**Gal-3蛋白主要表达于肿瘤细胞的胞浆,Foxp3蛋白主要表达在间质组织淋巴细胞的胞核中,IL-17A见于间质淋巴细胞的胞浆。结果显示肿瘤组织和间质中的gal-3、Foxp3和IL-17A阳性表达率均显著高于正常结肠上皮组织。其中gal-3在中晚期结肠癌中表达水平明显高于早期病例,而Foxp3⁺、IL-17A⁺淋巴细胞比例在中晚期病例中也显著升高。相关性分析显示,肿瘤组织的gal-3表达水平与肿瘤间质中Foxp3⁺细胞和IL-17A⁺细胞的阳性比例呈正相关($r = 0.608, P < 0.001$; $r = 0.289, P = 0.042$),即肿瘤细胞表达gal-3越高,间质组织中浸润的Foxp3⁺细胞和IL-17A⁺细胞越多。**结论:**Gal-3蛋白可能促进微环境中Foxp3⁺、IL-17A⁺淋巴细胞的浸润参与结肠癌的生长和进展。

关键词

结肠肿瘤, 相关性, 免疫微环境, 半乳糖凝素, 白介素-17

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

结肠癌在我国的发病率日渐升高:2012年我国结肠癌发病率位居常见恶性肿瘤的第三位,死亡率约14.23/10万,居于常见恶性肿瘤的第五位[1]。目前除传统手术、化疗和放疗等常规治疗外,免疫治疗在多种实体肿瘤的治疗中已获得令人瞩目的效果,尤其是抗PD-1、抗CTLA-4等免疫制剂的问世更令人鼓舞。但由于目前对肿瘤免疫微环境的认识有限,导致免疫治疗效果存在较大的个体差异,也限制了其临床应用。

目前认为肿瘤细胞可通过调控蛋白表达对自身周围微环境进行“改造”,包括影响免疫细胞的数量

和活性。如肿瘤细胞能通过下调 HLA 抗原和增加 MICA/MICB 蛋白的表达, 削弱 NK 细胞的攻击性[2]; 或通过上调 PD-1 配体(PD-L1)表达以促进浸润淋巴细胞凋亡、削弱抗肿瘤免疫应答[3]。我们的前期研究也发现, 结肠癌表达的 gal-3 能在巨噬细胞的参与下增强肿瘤细胞的侵袭能力。这些结果均提示结肠癌可通过调控某些蛋白而影响微环境中的免疫细胞和构建有利于其生长的环境。辅助性 T 细胞 17 (T helper cell-17, Th17)和调节性 T 细胞(T regulatory cell, Treg)是两种与肿瘤发生、发展关系密切的免疫细胞。Th17 细胞主要表达白介素-17 (interleukin-17, IL-17), 可诱导局部炎症和新生血管形成。Treg 细胞属于免疫抑制细胞, 主要表达 Foxp3 蛋白, 可通过表达 IL-10 等细胞因子调控细胞免疫应答。在多种实体瘤中可观察到这两种细胞有不同程度的聚集, 但其影响其聚集和分布的因素仍未清楚。

因此, 深入了解肿瘤微环境与免疫细胞的相互关系, 有助进一步研究肿瘤的免疫应答机制, 为寻找新的抗肿瘤治疗和靶点提供理论依据。基于此, 本研究拟通过分析结肠癌组织中 gal-3 蛋白表达与微环境中 Foxp3⁺、IL-17⁺淋巴细胞的相关性, 初步探讨结肠癌相关蛋白表达对微环境中免疫细胞的影响。

2. 研究方法

2.1. 实验材料

收集 2011~2012 年在广州医科大学附属肿瘤医院进行手术切除的结肠癌组织, 包括 50 例肿瘤组织及 10 例正常结肠粘膜组织。所有组织均经过甲醛固定和石蜡包埋, 每例标本切取 4 μm 白片 10 张, 其中 1 张进行 HE 染色以确定肿瘤组织, 剩余切片进行免疫组织化学染色。病例组织入选标准: 组织来源于 18~70 岁的结肠癌患者, 性别不限, 术前均未进行新辅助放疗、生物治疗、中医药治疗等其它抗肿瘤治疗; 排除自身免疫疾病患者及接受免疫抑制药物治疗者; 术后报告淋巴结数目不少于 12 枚, 以获得准确临床分期; 术后病理确诊为结肠腺癌, 并有完整的临床病理资料。

2.2. 免疫组化染色

所有收集的组织均经过 HE 染色证实为结肠腺癌组织或正常结肠粘膜。免疫组化染色采用二步法进行[4]: 组织切片脱蜡、水化、修复抗原, PBS 洗涤后加入 3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶, 反应 10 分钟, 稀释一抗孵育 4℃过夜, PBS 洗涤 3 次后二抗孵育室温 30 分钟, 二氨基联苯氨(DAB)染色。结果判断由 2 名病理科医师双盲阅片。主要抗体包括: 兔抗人 IL-17A 多克隆抗体(Abcam 公司, ab136668)、鼠抗人 FOXP3 单克隆抗体(ab22510)、鼠抗人 galectin-3 单克隆抗体(ab2785)。

2.3. 结果评定

所有病理染色切片均有两名病理科医师采用双盲法分别进行阅片和记录结果。切片先置于低倍镜(X 40)下观察, 选取癌巢和间质组织中浸润淋巴细胞密度最高的区域, 然后转换高倍镜(X 400)随机选取 5 个不同视野进行阳性染色细胞计数。Foxp3⁺、IL-17⁺淋巴细胞应为细胞浆被特异性着色为淡黄色至棕褐色。连续计数每 100 个淋巴细胞中阳性细胞数, 阳性细胞数<10%为阴性, 阳性细胞数 > 10%为阳性。Gal-3 阳性染色评分根据既往文献方法进行[4]: Gal-3 在肿瘤组织中定位于胞浆, 按细胞着色程度评分为: 棕褐色 3 分, 棕黄色 2 分, 淡黄色 1 分, 无着色为 0 分。按着色细胞的数量评分: 一个视野内着色细胞大于 75%为 4 分, 51%~75% 为 3 分, 11%~50%为 2 分, 小于 10%为 1 分, 阴性为 0 分。最后两者相加, 0~3 分为阴性表达, 4~6 分为阳性表达。

2.4. 统计分析

统计分析采用 SPSS 13.0 软件, 目的蛋白表达情况与临床病理参数的关系采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 各目的蛋白表达的相关性分析采用 spearman 相关分析。当 $P < 0.05$ 时, 认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. Galectin-3、Foxp3 和 IL-17A 在结肠癌组织中的表达

通过镜下观察免疫组化结果,发现 gal-3 蛋白(棕色染色)主要表达于肿瘤组织的细胞质,在癌旁正常细胞中的表达主要定位于细胞核(见图 1)。在 50 例结肠癌肿瘤组织中,gal-3 表达阳性率为 66% (33/50),正常结肠上皮组织中仅 1 例 gal-3 为阳性表达(阳性率 10%, 1/10),提示肿瘤组织与正常结肠上皮组织中 gal-3 的表达有明显差异($P = 0.001$)。在 I-II 期结肠癌组织中 gal-3 阳性率为 46% (12/26),而在 III~IV 期结肠癌组织中表达阳性率为 87.5% (21/24),两组 gal-3 的表达水平也有统计学差异($P = 0.003$)。但相关性分析提示肿瘤组织 gal-3 的表达与年龄、性别临床因素无明显关系(见表 1)。

Foxp3 蛋白主要表达在结肠癌间质组织中的淋巴细胞,一般认为是调节性 T 细胞(Treg)的主要标记蛋白。免疫组化染色显示 Foxp3 蛋白主要定位于淋巴细胞的细胞核,这种 Foxp3⁺细胞主要分布于肿瘤间质中,少部分浸润于肿瘤组织中(见图 2)。统计结果显示,在结肠癌间质中 Foxp3⁺细胞阳性率高于正常上皮组织的阳性率(54% vs 10%, $P = 0.005$);而且 Foxp3⁺细胞的阳性率也与肿瘤 TNM 分期显著相关($P = 0.005$),但其阳性率与肿瘤大小、部位、浸润深度、分化程度、性别、年龄等其他临床病理参数的差异均无统计学意义(见表 1)。

此外,染色结果也发现部分结肠癌细胞的胞浆中有 Foxp3 阳性染色,在细胞核中则无明显染色。结

Table 1. Correlation between expression of gal-3, Foxp3, IL-17A and clinicopathologic characteristic in colon cancer tissues
表 1. 结肠癌组织 gal-3、Foxp3 和 IL-17A 表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	N	Galectin-3		χ^2	P	Foxp3		χ^2	P	IL-17A		χ^2	P	
		(-)	(+)			(-)	(+)			(-)	(+)			
性别	男	27	6	21	3.628	0.076	14	13	3.435	0.064	4	23	2.715	0.183
	女	23	11	12			6	17			8	15		
年龄	≤55 岁	17	7	10	0.591	0.534	8	9	0.535	0.548	5	12	0.414	0.728
	>55 岁	33	10	23			12	21			7	26		
部位	右半结肠	30	10	20	0.015	0.903	12	18	0.001	1.000	8	22	0.292	0.740
	左半结肠	20	7	13			8	12			4	16		
最大径	<5 cm	30	13	17	2.911	0.088	13	17	0.347	0.769	8	22	0.292	0.740
	≥5 cm	20	4	16			7	13			4	16		
分化程度	中高分化	36	14	22	1.369	0.242	13	23	0.810	0.522	10	26	1.006	0.468
	低分化	14	3	11			7	7			2	12		
浸润深度	T1-T2	13	7	6	3.083	0.079	5	8	0.017	1.000	5	8	2.014	0.256
	T3-T4	37	10	27			15	22			7	30		
TNM 分期	I-II	26	14	12	9.507	0.002	17	9	8.194	0.005	12	14	4.987	0.035
	III-IV	24	3	21			6	18			4	20		
术前 CEA	CEA < 5	22	9	13	0.836	0.386	10	12	0.487	0.567	4	18	0.729	0.512
	CEA > 5	28	8	20			10	18			8	20		
组织性质	癌	50	17	33	10.643	0.001	20	30	8.343	0.005	12	38	11.760	0.001
	正常	10	9	1			9	1			8	2		

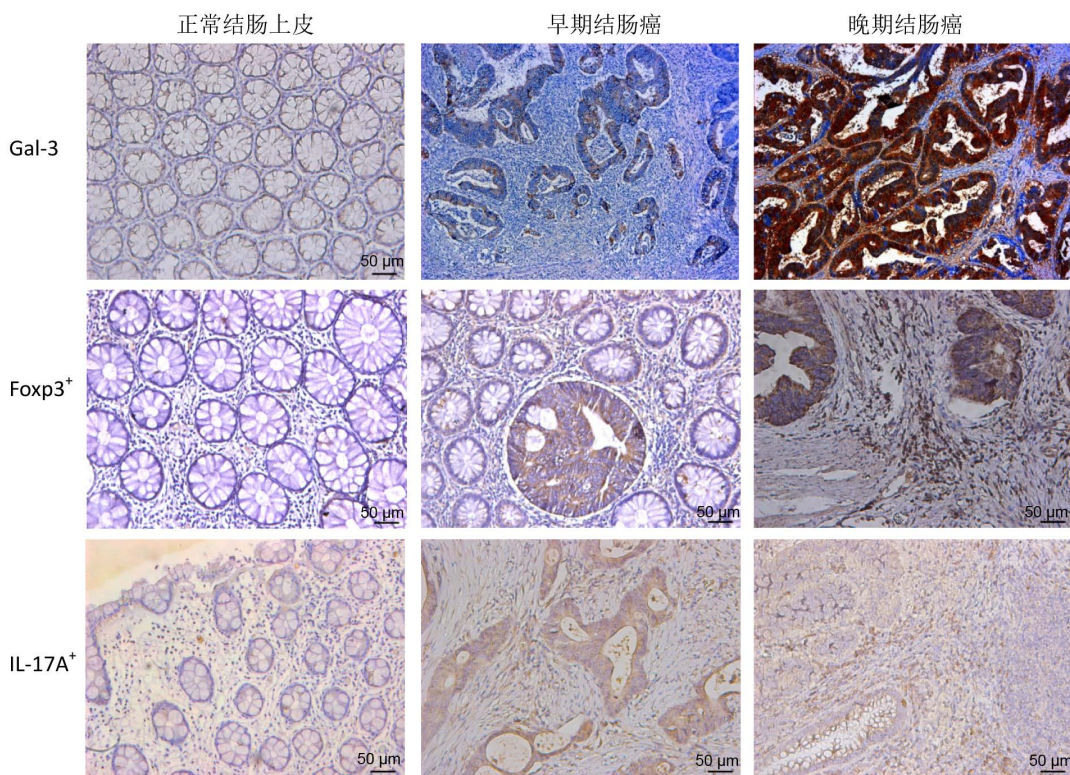


Figure 1. Different expressions of galectin-3 (gal-3), Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes in normal colon epithelium, early-stage and late-stage colon cancer

图 1. Galectin-3 (gal-3) 蛋白、Foxp3⁺淋巴细胞和 IL-17A⁺淋巴细胞在正常结肠上皮、早期和晚期结肠癌组织中的表达差异

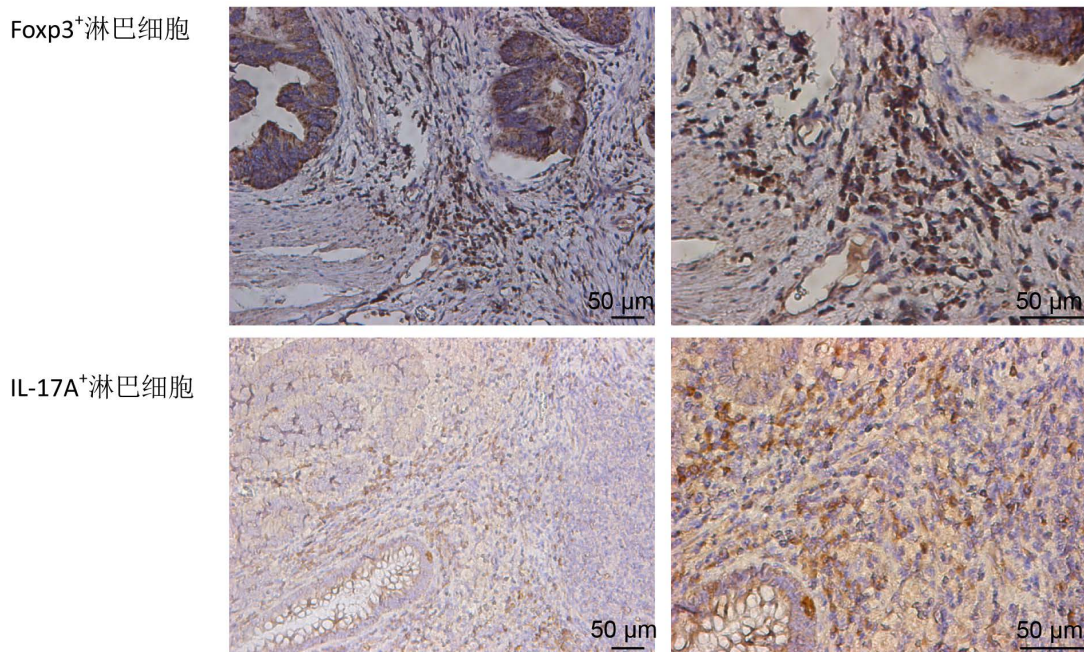


Figure 2. Expressions and distributions of Foxp3⁺ lymphocytes and IL-17A⁺ lymphocytes in colon cancer tissues

图 2. Foxp3⁺淋巴细胞和 IL-17A⁺淋巴细胞在结肠癌组织中的表达和分布

肠癌细胞 Fopx3 的阳性率(60%)也显著高于正常肠粘膜上皮细胞(10%) ($P = 0.001$)。但这种 Fopx3⁺肿瘤细胞比例在早期(I-II 期)与中晚期(III-IV 期)病例之间无明显差异(54% vs 65%, $P = 0.565$)，也与性别、年龄等其他临床-病理参数无明显相关性(见表 1)。

IL-17A 是 Th17 淋巴细胞的主要标记蛋白。本研究结果发现在结肠癌组织中 IL-17A⁺细胞主要为肿瘤间质中的淋巴细胞(见图 1、图 2)。这类 IL-17A⁺淋巴细胞在所有结肠癌组织中的阳性率为 76%，明显高于正常上皮组织中的阳性表达率(76% vs 20%, $P = 0.001$)。在中晚期肿瘤组织中的阳性率也高达 83%，明显高于早期肿瘤组织(83% vs 69%, $P = 0.035$)。但肿瘤组织中 IL-17A⁺细胞的比例与性别、年龄、肿瘤浸润深度等临床-病理参数均无相关性(见表 1)。

3.2. 结肠癌组织中 gal-3、Foxp3、IL-17A 的表达相关性

虽然以上结果表明在结肠癌组织中 gal-3 蛋白、Foxp3⁺和 IL-17A⁺淋巴细胞的表达率明显高于正常结肠上皮组织，但由于 gal-3 表达可影响微环境中 T 淋巴细胞的数量和分布，因此我们仍进一步分析 gal-3 与 Foxp3、IL-17A 的表达相关性。分析结果表明，结肠癌组织的 gal-3 表达水平与肿瘤间质中 Foxp3⁺细胞的比例呈正相关($r = 0.608$, $P < 0.001$)，即肿瘤细胞表达 gal-3 越高，间质组织中浸润的 Foxp3⁺细胞越多。此外，肿瘤组织 gal-3 蛋白水平也与肿瘤间质中 IL-17A⁺细胞的阳性率正相关($r = 0.289$, $P = 0.042$)，提示肿瘤组织 gal-3 表达水平越高，间质中浸润 IL-17A⁺细胞越多。但局部组织中 Foxp3⁺细胞和 IL-17A⁺细胞之间的比例和分布无明显相关性(见表 2)。

4. 讨论

结肠癌的发生与结肠局部慢性炎症关系密切，而肿瘤形成后产生的蛋白和细胞因子也对局部微环境中的免疫因素有重要影响。目前越来越多研究证实，免疫应答的失衡与肿瘤进展、临床预后密切相关[5]。虽然结肠癌在发生、发展过程中对机体免疫系统起着重要作用，但肿瘤产生的蛋白如何影响局部微环境中的免疫细胞仍未清楚。本文通过免疫组化方式检测了结肠癌组织中的 gal-3 蛋白与 Foxp3⁺细胞和 IL-17A⁺细胞的关系，发现三者肿瘤组织中的表达水平均显著高于正常对照组织，且 Foxp3⁺细胞和 IL-17A⁺细胞数量与肿瘤 gal-3 表达水平密切相关。

Gal-3 是凝集素家族中半乳糖凝素的成员，是一种多功能蛋白，其功能涉及细胞间的粘附、新生血管形成、细胞凋亡调控和免疫识别等。Gal-3 在多种实体肿瘤中呈高表达，参与肿瘤细胞的生长、抗凋亡和促进转移，并可通过与肿瘤浸润淋巴细胞的相互作用，调控淋巴细胞的活性。已证实结肠癌组织 gal-3 的表达水平与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、临床分期密切相关[6] [7]；我们的前期研究也发现 gal-3 是影响结肠癌患者预后的独立因素。但目前关于 gal-3 与肿瘤免疫应答的研究不多，曾有研究发现 gal-3 可调节人白血病 Jurkat T 细胞的生长和凋亡[8]。肿瘤产生的 gal-3 在局部微环境中高浓度聚集，这种局部高浓度的 gal-3 能与肿瘤反应性 T 细胞表面的免疫突触结合，刺激 T 细胞分泌细胞因子，促进其凋亡，

Table 2. Correlation among gal-3, IL-17A and Foxp3 expressions in colon cancer tissues

表 2. 结肠癌组织中 gal-3、IL-17A、Foxp3 表达的相互关系

		肿瘤 gal-3 蛋白表达		r	P
		-	+		
间质 Foxp3 ⁺ 细胞	-	15	8	0.608	<0.001
	+	2	25		
间质 IL-17A ⁺ 细胞	-	7	5	0.289	0.042
	+	10	28		

减弱抗肿瘤免疫应答[9]。

关于结肠癌组织中 IL-17⁺淋巴细胞及 Foxp3⁺淋巴细胞增多的机制尚未明确。由于 IL-17 主要来源于 Th17 细胞,而肿瘤周围浸润间质中 Foxp3 主要表达于 Treg,所以这两种蛋白在局部组织中的表达变化,实际上基本反映了 Th17 细胞和 Treg 细胞在肿瘤微环境中浸润情况。既往文献报道 Foxp3⁺淋巴细胞在肿瘤组织的聚集与患者的不良预后有关[10] [11]。本研究亦观察到 Foxp3⁺淋巴细胞在肿瘤周围间质中的表达明显高于正常肠粘膜,且与临床分期相关。既往研究也发现结肠癌组织中有聚集增多的 IL-17⁺淋巴细胞,而且这类 IL-17⁺细胞的聚集密度与患者疾病进展、临床预后呈负相关[11]。尽管如此,目前关于 IL-17⁺淋巴细胞的作用尚有争论:虽有不少研究发现肿瘤组织的 IL-17⁺淋巴细胞明显增多,而且动物模型也证实 Th17 细胞是促使慢性肠炎演变为结肠癌的重要因素[12],但最新观点也认为 IL-17⁺淋巴细胞可通过 CCL5/CCL20、IL-8 招募 CD8⁺毒性 T 细胞和中性粒细胞进入肿瘤组织,并直接影响针对肿瘤的免疫反应[13],而 IL-17⁺淋巴细胞并非直接影响因素。我们的研究结果提示在正常肠粘膜、早期肿瘤和晚期肿瘤组织中,IL-17A⁺淋巴细胞的比例也是逐渐升高。这提示在结肠癌发展过程中肿瘤局部聚集的 FOXP3⁺淋巴细胞和 IL-17A⁺淋巴细胞逐渐增多,可能通过免疫抑制和诱导新生血管形成,参与肿瘤细胞的生长和侵袭。

关于肿瘤细胞如何通过改变微环境招募和维持肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)的机制仍未清楚。有观点认为肿瘤产生的 IL-6 对 TIL 的比例起重要作用[14]:初始 CD4⁺T 细胞在 TGF-β 诱导下可表达 Foxp3,分化成为 Treg 细胞;但 TGF-β 和 IL-6 共同刺激下可使初始 CD4⁺T 中 Foxp3 的表达被抑制,转向启动 RORγt 的表达,使 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞方向分化。因此,IL-6 在决定 CD4⁺T 细胞向 Treg/Th17 细胞的分化方向中起关键作用[15]。我们的前期研究也发现,随着肿瘤进展,肝癌组织中 Foxp3⁺淋巴细胞和 IL-17⁺淋巴细胞比例明显增多,但这种趋势与局部 IL-6 表达水平无明显相关性。因此我们将研究目标转移至与结肠癌密切相关的 gal-3 蛋白。半乳糖凝集素家族成员与多种疾病的免疫调节有关:gal-1 可诱导胸腺细胞及外周活化的 T 细胞的凋亡,在小鼠体内可减少 Th1 细胞中 IFN-γ 的分泌,抑制肠道炎症的发生[16] [17];重组的 gal-1 也可通过诱导 CD4⁺调节性 T 细胞,进而抑制 Th1 介导的自身免疫性视网膜病[18] [19]。Gal-2 和 gal-9 也可促进活化的 T 细胞发生凋亡[19]。在炎症性肠病中,gal-4 可刺激肠粘膜的 CD4⁺T 细胞分泌 IL-6,加剧肠道炎症[20]。

本研究结果显示肿瘤组织 gal-3 的表达与肿瘤周围间质中 Foxp3⁺淋巴细胞和 IL-17A⁺淋巴细胞的比例呈正相关,提示在结肠癌进展过程中,肿瘤表达的 gal-3 可能影响周围微环境中淋巴细胞的浸润和分布,对淋巴细胞有重要的介导作用。通过诱导如 Foxp3⁺、IL-17A⁺淋巴细胞的浸润,形成免疫抑制状态和诱导新生血管形成,肿瘤可构建适合自身生长的微环境,促进肿瘤进展。然而,由于样本量偏少,gal-3 与 Foxp3⁺淋巴细胞、IL-17A⁺淋巴细胞之间的关系及与结肠癌进展的相关性仍需通过大样本分析进一步验证;且对于 gal-3 如何调控 TIL 数量和比例的具体分子机制亦有待深入研究。Gal-3 能否影响 TIL 的 PD-1/CTLA-4 表达将是一个有趣的问题,这可为未来免疫靶向治疗提供更多的思路和参考。

5. 结论

综上所述,在结肠癌发展的过程中,随着肿瘤局部 gal-3 蛋白表达升高,肿瘤组织中浸润的 Foxp3⁺淋巴细胞和 IL-17A⁺淋巴细胞也明显增多,提示结肠癌细胞可能通过提高局部 gal-3 的表达水平,招募和维持更多的肿瘤浸润性淋巴细胞参与肿瘤的进展。

基金项目

广东高校优秀青年创新人才培养计划(自然科学) (39GZMU-10)、广州医科大学博士启动项目 (2011A32)。

参考文献 (References)

- [1] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [2] Whiteside, T.L. (2008) The Tumor Microenvironment and Its Role in Promoting Tumor Growth. *Oncogene*, **27**, 5904-5912. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>
- [3] Chen, J., Jiang, C.C., Jin, L. and Zhang, X.D. (2016) Regulation of PD-L1: A Novel Role of Pro-Survival Signalling in Cancer. *Annals of Oncology*, **27**, 409-416. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv615>
- [4] Sanjuan, X., Fernandez, P.L., Castells, A., *et al.* (1997) Differential Expression of Galectin 3 and Galectin 1 in Colorectal Cancer Progression. *Gastroenterology*, **113**, 1906-1915. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70010-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70010-6)
- [5] Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., *et al.* (2004) Introduction to Galectins. *Glycoconjugate Journal*, **19**, 433-440. <https://doi.org/10.1023/B:GLYC.0000014072.34840.04>
- [6] Califice, S., Castronovo, V. and Van Den Brule, F. (2004) Galectin-3 and Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, **25**, 983-992.
- [7] Tsuboi, K., Shimura, T., Masuda, N., *et al.* (2007) Galectin-3 Expression in Colorectal Cancer: Relation to Invasion and Metastasis. *Anticancer Research*, **27**, 2289-2296.
- [8] Nishikawa, H. and Sakaguchi, S. (2010) Regulatory T cells in Tumor Immunity. *International Journal of Cancer*, **127**, 759-767. <https://doi.org/10.1002/ijc.25429>
- [9] Ma, G.F., Miao, Q., Liu, Y.M., *et al.* (2014) High FoxP3 Expression in Tumour Cells Predicts Better Survival in Gastric Cancer and Its Role in Tumour Microenvironment. *British Journal of Cancer*, **110**, 1552-1560. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.47>
- [10] Gallimore, A.M. and Simon, A.K. (2008) Positive and Negative Influences of Regulatory T cells on Tumour Immunity. *Oncogene*, **27**, 5886-5893. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.269>
- [11] Tosolini, M., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., *et al.* (2011) Clinical Impact of Different Classes of Infiltrating T Cytotoxic and Helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res*, **71**, 1263-1271. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2907>
- [12] Wu, S., Rhee, K.J., Albesiano, E., *et al.* (2009) A Human Colonic Commensal Promotes Colon Tumorigenesis via Activation of T Helper Type 17 T Cell Responses. *Nature Medicine*, **15**, 1016-1022. <https://doi.org/10.1038/nm.2015>
- [13] Amicarella, F., Muraro, M.G., Hirt, C., *et al.* (2017) Dual Role of Tumour-Infiltrating T Helper 17 Cells in Human Colorectal Cancer. *Gut*, **66**, 692-704. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310016>
- [14] Benchetrit, F., Ciree, A., Vives, V., *et al.* (2002) Interleukin-17 Inhibits Tumor Cell Growth by Means of a T-Cell-Dependent Mechanism. *Blood*, **99**, 2114-2121.
- [15] Murugaiyan, G. and Saha, B. (2009) Protumor vs Antitumor Functions of IL-17. *The Journal of Immunology*, **183**, 4169-4175. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901017>
- [16] Fontenot, J.D., Gavin, M.A. and Rudensky, A.Y. (2003) Foxp3 Programs the Development and Function of CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Cells. *Nature Immunology*, **4**, 330-336. <https://doi.org/10.1038/ni904>
- [17] Huynh, A., Zhang, R. and Turka, L.A. (2014) Signals and Pathways Controlling Regulatory T Cells. *Immunological Reviews*, **258**, 117-131. <https://doi.org/10.1111/imr.12148>
- [18] Hori, S., Nomura, T. and Sakaguchi, S. (2003) Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science*, **299**, 1057-1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
- [19] Kendal, A.R., Chen, Y., Regateiro, F.S., *et al.* (2011) Sustained Suppression by Foxp3⁺ Regulatory T Cells Is Vital for Infectious Transplantation Tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*, **208**, 2043-2053. <https://doi.org/10.1084/jem.20110767>
- [20] Taflin, C., Nochy, D., Hill, G., *et al.* (2010) Regulatory T Cells in Kidney Allograft Infiltrates Correlate with Initial Inflammation and Graft Function. *Transplantation*, **89**, 194-199. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c3ca11>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：wjcr@hanspub.org