

• 论 著 •

乳腺癌患者 X 线和磁共振影像特点与 ER/PR/HER2 表达水平关系分析

唐传姬¹, 李 萍², 周晓红^{3△}, 罗志珍⁴, 吴煌宜⁵

(1. 中国人民解放军第一七四医院医学影像科, 福建厦门 361003; 2. 达州市中西医结合医院放射科, 四川达州 635000; 3. 乐山市中医院放射科, 四川乐山 614000; 4. 湖南省浏阳市妇幼保健院病理科, 长沙 410300; 5. 福建省晋江市妇幼保健院妇产科, 福建晋江 362200)

摘要:目的 探究乳腺癌患者 X 线、磁共振(MRI)影像特点与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类上皮因子受体 2(HER2)表达水平的关系。方法 选取 2013 年 1 月至 2017 年 1 月中国人民解放军第一七四医院、达州市中西医结合医院收治的 108 例乳腺癌患者作为研究对象, 收集患者的临床、病理及影像学资料, 所有患者入院后均完成 X 线、MRI 检查, 术后标本均行免疫组化染色检测癌细胞 ER、PR、HER2 表达情况。结果 ER 表达阳性 73 例(67.59%), PR 表达阳性 63 例(58.33%), HER2 表达阳性 43 例(39.81%); 合并钙化患者 HER2 阳性率高于未合并钙化者, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 钙化灶沿导管走行患者 PR 阳性率低于不沿导管走行分布者, 腺体或混合密度患者 PR 阳性率高于结构紊乱患者, 钙化灶合并肿块、毛刺征、腺体或混合密度患者 ER 阳性率较高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同形态、不同形状、不同强化方式患者 HER2 阳性率有差异, 且比较不同强化方式患者 PR 阳性率, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 乳腺钼靶 X 线钙化征与 HER2 呈正相关, 钙化沿导管走行与 PR 表达呈负相关, 钙化合并肿块与 ER 呈正相关、PR 呈负相关, 毛刺征与 ER 呈正相关, 结构紊乱与 ER、PR 呈负相关; MRI 征象肿块型、不均匀强化与 HER2 呈负相关, 形状不规则与 HER2 呈正相关, 不均匀强化与 PR 呈正相关(r 分别为 0.363、-0.375、0.368、-0.326、0.426、-0.489、-0.373、-0.468、-0.403、0.391、0.425, $P < 0.05$)。结论 乳腺钼靶 X 线征象、MRI 征象与 ER、PR、HER2 表达存在一定的相关性, 其影像学改变可预测乳腺癌部分生物因子表达状况, 与患者激素及化疗治疗敏感度及预后均存在一定关联。

关键词:乳腺癌; 磁共振; 钼靶 X 线; 雌激素受体; 孕激素受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3404-04

Analysis of the relationship between the characteristics of X-ray and MRI and
the level of ER/PR/HER2 expression in breast cancer patients

TANG Chuanji¹, LI Ping², ZHOU Xiaohong^{3△}, LUO Zhizhen⁴, WU Huangyi⁵

(1. Medical Imaging Department, The 174th Hospital of People's Liberation Army of China, Xiamen, Fujian 361003, China; 2. Radiology Department, Dazhou Combine Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China; 3. Radiology Department, Leshan Hospital of Tradition Medicine, Leshan, Sichuan 614000, China; 4. Pathology Department, Hunan Liuyang Maternity and Child Care Hospital, Changsha, Hunan 410300, China;

5. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternity and Child Care Hospital of Jinjiang, Jinjiang, Fujian 362200, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the characteristics of X-ray and magnetic resonance imaging (MRI) and the expression level of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epithelial factor receptor 2 (HER2) in breast cancer patients. **Methods** 108 cases of breast cancer patients in the first 74 Hospital of the PLA from January 2013 to January 2017 were selected as the research object. Clinical, pathological and imaging data of patients were collected. All patients were examined by X-ray and MRI after admission. The expressions of ER, PR and HER2 in cancer cells were detected by immunohistochemical staining. **Results** The expression of ER, PR and HER2 was positive in 73 cases (67.59%), 63 cases (58.33%) and 43 cases (39.81%), respectively. The positive rate of HER2 in patients with calcification was higher than that in patients without calcification ($P < 0.05$). The positive rate of PR in patients with calcification along the duct was lower than that in patients of whom the calcification was not along the duct, and the positive rate of PR in patients with glandular or mixed density was higher than that in patients with structural disorder ($P < 0.05$). The positive rate of ER was higher in patients with calcification, mass, spiculation signs, glandular or mixed density ($P < 0.05$). There were significant differences in the positive rate of HER2 between patients with different shapes and different enhancement modes ($P < 0.05$), and there was a significant difference in the positive rate of PR between patients with different enhancement modes ($P < 0.05$). Calcification displayed by X-ray mammography was positively correlated with HER2, calcification along the duct was negatively correlated with the expression of PR, calcification with mass was positively correlated with ER and negatively correlated with PR, spiculation sign was positively correlated with ER, and structural disorder was negatively correlated with ER and PR. Mass type and inhomogeneous enhancement of MRI signs were negatively correlated with HER2, irregular shape was positively correlated with HER2, and inhomogeneous enhancement was positively correlated with

PR ($r=0.363, -0.375, 0.368, -0.326, 0.426, -0.489, -0.373, -0.468, -0.403, 0.391, 0.425; P<0.05$). **Conclusion** There is a correlation of signs of X-ray mammography and MRI signs with the expression of ER, PR and HER2. Imaging changes can predict the expression of some biological factors of breast cancer, which is related to hormones, chemotherapy sensitivity and the prognosis of patients.

Key words: breast cancer; magnetic resonance imaging; X-ray mammography; estrogen receptor; progesterone receptor

乳腺癌系女性常见恶性肿瘤,约占恶性肿瘤的 10%,且发病趋向年轻化^[1]。乳腺癌发病过程中常伴相关基因异常表达。目前认为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类上皮因子受体 2(HER2)表达水平的改变均与乳腺癌发生及进展有关^[2]。ER 可特异性与雌激素结合形成复合体,刺激细胞蛋白 DNA 合成^[3]。一般认为雌激素水平与乳腺上皮细胞增生及分化有关,正常乳腺上皮组织 ER 表达水平较低^[4]。HER2 系乳腺癌重要基因标志物,属表皮生长因子家族成员,参与细胞增殖、分化过程。有报道显示,约 20%~40%的乳腺癌患者可见 HER2 过度表达^[5]。ER、PR、HER2 三者表达水平的变化是目前指导乳腺癌内分泌治疗及预后评估的重要依据,但相关检测必须获取病理标本,为有创性操作。有研究发现,乳腺癌部分基因异常改变可影响肿瘤生物学行为、组织病理学表现及肿瘤影像学特点^[6]。乳腺 X 线、MRI 检查均为筛查乳腺癌的常用手段,其中 X 线成像时间短,费用低,可较好显示乳腺钙化状况;MRI 则有较好的软组织分辨率,无创,可实现多序列、多方位成像,可清晰显示乳腺病变形态学特点、与周围组织关系及内部血流动力学状况,为乳腺癌诊断提供有效的影像学信息。因此,为探讨乳腺癌患者 X 线与 MRI 影响特点与 ER、PR、HER2 表达的关系,为乳腺癌诊治提供新方向,现回顾性分析 108 例患者的病历资料,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 1 月中国人民解放军第一七四医院收治的 108 例乳腺癌患者的病历资料。患者年龄 28~74 岁,平均(56.6±5.7)岁;乳腺癌部位:左乳 56 例,右乳 52 例;其中导管原位癌 10 例,浸润性导管癌 85 例,浸润性小叶癌 3 例,髓样癌 3 例,单纯癌 3 例,黏液腺癌 4 例。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:均经手术病理确诊为乳腺癌,均为单侧单发乳腺癌;术前均未采取任何治疗,并完成乳腺钼靶 X 线、MRI 检查;有明确 ER、PR、HER2 免疫组化测定结果;病历资料完整。排除标准:合并严重心肝肾肺疾病者;合并精神疾病者;腺体致密型乳腺癌患者;术前影像学检查无阳性表征者;双侧多发乳腺癌者;男性乳腺癌;病历资料不完整者。

1.3 方法

1.3.1 钼靶 X 线检查 采用 GE Seno DS 全数字钼靶乳腺 X 线摄影机,进行双侧乳腺轴位、内外斜位摄片,必要时加拍局部放大位、内外位片,自动曝光,电压 20~40 kV,电流 90~140 mAs,观察肿块大小、位置、形状、数目、边界、密度、钙化、周围组织结构等情况,图像传输至 GE ADW4.4 工作站。

1.3.2 MRI 检查 采用 GE 3.0T Signa HD 型 MRI 扫描仪,俯卧位,乳腺线圈,双侧乳房自然垂直于线圈洞内,扫描期间患者平静呼吸,先行平扫,进行 T1 加权成像(T1WI)扫描,横断位单次激发快速自旋回波(FSE)扫描,TR=660 ms,TE=6.9 ms,矩阵 384×224,激励次数 2 次,并进行横断位短时翻转恢复序列(STIR)扫描,设定 TR=5 020 ms,TE=42 ms,矩阵 320×192,激励次数 2 次,并行双侧乳腺矢状位 T2 加权成像

(T2WI)+脂肪抑制(FS)序列扫描,设定 TR=3 800 ms,TE=75 ms,矩阵 256×192,激励次数 2 次。经肘静脉注射钆喷酸葡胺对比剂进行增强扫描,0.1 mmol/kg,注射对比剂后共扫描 6 期,总扫描时间约 8 min,图像均传输至 GE ADW4.2 工作站进行图像分析。

1.3.3 免疫组化检查 术中均留取患者乳腺癌病理组织标本,10%甲醛溶液固定,石蜡包埋,切片,厚度 5 μm,行 HE 染色,测定组织 ER、PR、HER2 表达情况,试剂盒均购自深圳晶美公司,严格参照试剂使用说明进行操作,免疫组化染色完毕后光学显微镜(DSX100 型)下阅片,ER、PR 阳性表达定位细胞核,呈棕黄色颗粒,癌细胞核染色细胞计数超过 25%为阳性;HER2 阳性表达定位于细胞膜,呈棕黄色,细胞膜染色计数超过 25%为阳性。

1.4 图像分析 选取 3 名高资历影像科医师对钼靶 X 线、MRI 图像进行回顾性阅片,三人意见不一时协商取相同意见。影像学特点参照美国放射学会(ACR)通过的乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)标准^[7]对乳腺癌影像学特点进行描述。MRI 均绘制时间-信号增强曲线(TIC)^[8],分为 I 型:流入型,呈持续强化;II 型:平台型,早期强化后增强在中后期强化信号维持在某个平台水平;III 型:流出型,早期强化,增强中后期信号强度降低。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率分析,影像学表现等不服从双变量正态分布的非连续变量与 ER、PR、HER2 表达相关性分析采用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌钼靶 X 线表现与 ER、PR、HER2 表达阳性情况的关系 本组共纳入 108 例乳腺癌患者,其中 ER 表达阳性 73 例(67.59%),PR 表达阳性 63 例(58.33%),HER2 表达阳性 43 例(39.81%),合并钙化患者 HER2 阳性率高于未合并钙化者,差异有统计学意义($P<0.05$);钙化灶沿导管走行患者 PR 阳性率低于不沿导管走行分布者,腺体或混合密度患者 PR 阳性率高于结构紊乱患者,差异有统计学意义($P<0.05$);钙化灶合并肿块、毛刺征、腺体或混合密度患者 ER 阳性率较高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 乳腺癌 MRI 表现与 ER、PR、HER2 阳性率关系 不同形态、不同形状、不同强化方式患者 HER2 阳性率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且不同强化方式患者 PR 阳性率差异,比较有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 乳腺癌钼靶 X 线、MRI 表现与 ER、PR、HER2 表达相关性分析 乳腺钼靶 X 线钙化征与 HER2 呈正相关,钙化沿导管走行与 PR 表达呈负相关,钙化合并肿块与 ER 呈正相关,PR 呈负相关,毛刺征与 ER 呈正相关,结构紊乱与 ER、PR 呈负相关;MRI 征象肿块型、不均匀强化与 HER2 呈负相关,形状不规则与 HER2 呈正相关,不均匀强化与 PR 呈正相关,见表 3。

表 1 乳腺癌钼靶 X 线表现与 ER、PR、HER2 表达阳性情况的关系[*n*(%)]

分组	钙化		钙化灶分布		钙化灶合并肿块		毛刺征		结构情况	
	是	否	不沿导管走行	沿导管走行	是	否	是	否	腺体或混合密度	结构紊乱
<i>n</i>	53	55	16	37	30	23	67	41	63	45
ER	35(66.04)	38(69.09)	10(62.50)	25(67.57)	24(80.00)	11(47.83)*	52(77.61)	21(51.22)*	53(84.13)	20(44.44)*
PR	30(56.60)	33(60.00)	13(81.25)	22(59.46)*	20(66.67)	15(65.22)	42(62.69)	21(51.22)	46(73.02)	17(37.78)*
HER2	30(56.60)	13(23.64)*	8(50.00)	22(59.46)	18(60.00)	12(52.17)	25(37.31)	18(43.90)	24(38.10)	19(42.22)

注：与同一指标同类钼靶 X 线表现比较，* *P*<0.05。

表 2 乳腺癌 MRI 表现与 ER、PR、HER2 阳性率关系[*n*(%)]

MRI 特点	形态		形状		边缘						强化方式	TIC 曲线		
	肿块型	非肿块型	卵圆形	分叶状	不规则	光滑	毛刺	不清晰	均匀	不均匀	环形强化	I 型	II 型	III 型
<i>n</i>	94	14	30	30	48	24	60	24	63	24	21	10	64	34
ER	63(67.02)	10(71.43)	21(70.00)	21(70.00)	31(64.58)	16(66.67)	41(68.33)	16(66.67)	44(69.84)	15(62.50)	14(66.67)	7(70.00)	44(68.75)	22(64.71)
PR	55(58.51)	8(57.14)	17(56.67)	17(56.67)	29(60.42)	14(58.33)	35(58.33)	14(58.33)	37(58.73)	19(79.17)	7(33.33)	6(60.00)	38(59.38)	19(55.88)
HER2	34(36.17)	9(64.29)*	8(26.67)	9(30.00)	26(54.17)*	6(25.00)	25(41.67)	12(50.00)	35(55.56)	5(20.83)*	3(14.29)*	3(30.00)	24(37.50)	16(47.07)

注：与同一指标同类 MRI 表现比较，* *P*<0.05。

表 3 乳腺癌钼靶 X 线、MRI 表现与 ER、PR、HER2 表达相关性分析

影像学征象	X 线			MRI				
	钙化	钙化沿导管走行	钙化合并肿块	毛刺征	结构紊乱	肿块型	形状不规则	不均匀强化
ER								
<i>r</i>	−0.176	0.024	0.368	0.426	−0.489	0.044	−0.122	0.179
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05
PR								
<i>r</i>	−0.164	−0.375	−0.326	0.152	−0.313	−0.012	−0.119	0.425
<i>P</i>	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
HER2								
<i>r</i>	0.363	−0.115	0.022	−0.134	0.115	−0.468	0.391	−0.403
<i>P</i>	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨 论

乳腺癌属高度异质类肿瘤及激素依赖性肿瘤,发生于乳腺上皮组织,受雌激素、孕激素调控,对评定乳腺癌内分泌治疗的敏感度及预后有一定的参考价值,一般认为孕激素、雌激素受体阳性表达,提示乳腺癌对激素治疗敏感度高,患者预后好。统计研究显示,有超过 80% 的 ER、PR 阳性表达乳腺癌患者对激素治疗较为敏感,而仅有 40% 的 PR、ER 阴性表达患者对激素治疗敏感^[9]。HER2 系人表皮生长因子受体家族成员,是与乳腺癌发生及进展有关的原癌基因,是用于评定乳腺癌辅助化疗效果的有效生物学指标。一般 HER2 过度表达提示乳腺癌组织学分级高,临床分期晚或合并淋巴结转移,预后差,但同时提示其对紫杉醇、蒽环类化疗药物敏感^[10]。

早期乳腺癌临床表现缺乏特异性,其确诊主要依赖于病理检查,为有创性操作,患者接受度低。而近年来研究发现,癌基因表达的异常改变与乳腺癌恶性生物学行为密切相关,同时可引起组织病理学发生改变,形成不同的影像学征象,考虑乳腺癌影像学表现可能与肿瘤分子生物学、组织病理学存在一定的联系^[11]。钼靶 X 线是乳腺癌常用诊断方式,通过低能 X 线软组织摄影技术对乳腺组织进行成像,操作简单,检查费用低廉,安全无创,且受主观因素影响小,可重复性好,是目前乳腺疾病

筛选的首选^[12]。较其他诊断方式而言,钼靶 X 线对乳腺微小钙化灶检出率高^[13]。钙化是组织细胞内钙盐沉积物,良恶性乳腺病变均可检出,但一般乳腺恶性肿瘤患者钙化灶检出率较良性高。而钙化的形成主要与肿瘤细胞变性、坏死、溶解及癌细胞增殖活跃等有关。本研究发现,乳腺癌钙化征象与 HER2 呈正相关,而 HER2 高表达通常提示肿瘤预后不良,对内分泌治疗不敏感,因此可通过乳腺癌钼靶 X 线钙化灶预测 HER2 表达情况。而乳腺癌钙化灶与 PR、ER 无相关性,提示其不能作为预测 PR、ER 的依据。在钙化灶分布方面,钙化灶沿导管走行分布的患者 PR 阳性率低于不沿导管走行患者,提示可根据钙化灶分布情况粗略预测 PR 表达状况。此外,钙化合并肿块者、毛刺征、腺体或混合密度患者 ER 阳性率较高,一般毛刺征、腺体或混合密度征常见于低组织级别乳腺癌患者,提示侵袭性低,内分泌治疗效果好。

乳腺癌同样为血管生成依赖性恶性肿瘤,在肿瘤进展过程中,常伴肿瘤新生血管形成,血管通透性提升,而 MRI 检查不仅可提示肿瘤形态学改变,同时可明确肿瘤血管间隙、毛细血管通透性改变及血流灌注情况^[14-15]。本研究发现,肿块型病灶征象与 HER2 阳性表达呈负相关,提示肿块型病灶对部分化疗药物相对敏感。而形态不规则病灶 HER2 阳性表达率较

高,且两者呈正相关,提示呈形态不规则病灶乳腺癌患者肿瘤侵袭程度高,易侵犯附近组织及发生淋巴结转移,而 HER2 阴性,则提示肿瘤浸润程度低,癌灶形态规则,常呈分叶状或卵圆形。另外,MRI 不均匀强化与 PR 表达呈正相关,与 HER2 呈负相关,PR 阴性提示乳腺癌灶上皮受体激素调控效果差,内分泌治疗效果受限,预后差,而其表达阳性,则提示肿瘤对激素治疗敏感,预后通常较好。而 HER2 阴性表达则提示肿块恶性程度低,预后好,说明 MRI 均匀强化病灶均非均匀强化病灶预后更差,对激素治疗敏感度更低。但同时需注意:影像学检查及免疫组化检查结果判定受主观因素影响较大,因此本研究均选择高资历影像科及病理科医师对所获取结果进行双盲、重复阅片,且在免疫组化操作过程中严格遵循试剂使用说明操作,并选择优质试剂、良好的仪器,对每个环节均进行严格核查,避免操作过程对结果产生影响。

参考文献

[1] Novikov O, Wang ZY, Stanford EA, et al. An Aryl hydrocarbon Receptor-Mediated amplification loop that enforces cell migration in ER-/PR-/her2- human breast cancer cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(5): 674-688.

[2] 邓丹琼,梁碧玲. 乳腺癌患者临床病理特征与磁共振成像强化率关系[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(9): 1255-1257.

[3] Vandebussche CJ, Cimino-Mathews A, Park BH, et al. Reflex estrogen receptor/progesterone receptor/human epidermal growth factor receptor 2 (ER/PR/Her2) analysis of breast cancers in needle core biopsy specimens dramatically increases health care costs [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(7): 939-947.

[4] 杨丽,时高峰,刘辉,等. 乳腺癌磁共振特征与 HER-2 表达的相关性[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(11): 1070-1073.

[5] 杨海云,刘刚,张林奎,等. 乳腺癌患者癌灶动态增强磁共振成像表现与 ER、PR、Akt、p27 表达的相关性[J]. *山东医药*, 2017, 57(23): 69-71.

[6] 李志,钱明理,汪登斌,等. 乳腺专用磁共振成像、乳腺 X 线摄影及超声检查对乳腺癌诊断价值的对照研究[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(6): 794-799.

[7] 赵慧娟,高维仁,尹成方,等. 乳腺钙化 BI-RADS 报告分类对乳腺病变的诊断价值[J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(3): 376-378.

[8] 王兰云,王文锋,魏冉,等. 乳腺 MR 灌注时间-信号强度曲线表现及价值研究[J]. *临床放射学杂志*, 2011, 30(2): 197-201.

[9] 秦甫. 乳腺钼靶、超声弹性成像与 MRI 临床用于诊断乳腺癌的随机对照分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(1): 66-68.

[10] Pan XH, Zhao Bowen, SZ, et al. Estrogen receptor- α 36 is involved in epigallocatechin-3-gallate induced growth inhibition of ER-negative breast cancer stem/progenitor cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 130(2): 85-93.

[11] 郝亮,余日胜,崔凤,等. 雌激素受体、孕激素受体和人类上皮因子受体 2 表达的乳腺癌亚型的 MRI 表现特征分析对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(11): 819-823.

[12] 李敏红,陈德基,罗永良,等. 乳腺癌的 MRI 影像学特征与细胞分子表型之间的相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(1): 36-40.

[13] 封任冬,汪华,丁莹莹,等. 乳腺癌筛查模式的探讨[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(1): 36-40.

[14] 孙双燕,杨长良,黄志成,等. 不同分子亚型乳腺癌 MRI 特征分析[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(5): 327-330.

[15] 陶维静,胡春洪,柏根基,等. 乳腺癌 MRI 强化特征与免疫组织化学相关性分析[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(5): 706-710.

(收稿日期:2017-07-15 修回日期:2017-09-25)

(上接第 3403 页)

vivo peripheral expansion of native CD4⁺ CD25 FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2006, 107(10): 3940-3949.

[9] Goodyear OC, Pratt G, McLamon A, et al. Differential paRem of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell immunity to MAGE-AI/A2/A3 in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS) and multiple myeloma [J]. *Blood*, 2008, 112(56): 3362-3372.

[10] Ogawara H, Hiroshi H, Tohru Y, et al. High Th1/Th2 ratio in patients with multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(11): 135-140.

[11] Sharma A, Khan R, Joshi S, et al. Dysregulation in T helper 1/Thelper 2 cytokine ratios in patients with multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(21): 920-927.

[12] Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer[J]. *Blood*, 2006, 108(23): 804-811.

[13] Sojka DK, Huang YH, Fowell DJ. Mechanisms of regulatory Tcell suppression-a diverse arsenal for a moving tar-

get[J]. *Immunology*, 2008, 124(27): 13-22.

[14] Ziegler SF, Buckner JH. FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation[J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(14): 594-598.

[15] Feyler S, ScoR GB, Parrish C, et al. Tumour cell generation of inducible regulatory T-cells in multiple myeloma is contactdependent and antigen-presenting cell-independent [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35981.

[16] Feyler S, von Lilienfeld-Toal M, Jarmin S, et al. CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells are increased whilst CD3(+) CD4(-) CDS(-) alphabetaTCR(+) Double Negative T cells are decreased in the peripheral blood of patients with multiple myeloma which correlates with disease burden[J]. *Br J Haematol*, 2009, 144(10): 686-695.

[17] Braga WV, Atanackovic D, Colleoni GW. The role of regulatory T cells and TH1 7 cells in multiple myeloma[J]. *Clin Dev Immtnol*, 2012, 38(2): 293.

(收稿日期:2017-05-29 修回日期:2017-08-18)