

• 论 著 •

# CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 调节性 T 细胞在原发性肝癌患者外周血的表达及临床意义\*

周文超<sup>1</sup>, 蔡祥胜<sup>2</sup>, 熊小敏<sup>3</sup>, 黄生耀<sup>1</sup>, 郭 煜<sup>2</sup>, 徐晓松<sup>2</sup>, 冯红梅<sup>2</sup>, 李 薇<sup>4△</sup>

(1. 沈阳急救中心, 辽宁沈阳 110000; 2. 广东药科大学附属第一医院检验科, 广东广州 510010; 3. 东莞仁康医院检验科, 广东东莞 523952; 4. 广州军区广州总医院检验科/广州军区检验中心, 广东广州 510010)

**摘 要:**目的 观察原发性肝癌患者经治疗前、后外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 调节性 T 细胞 (Treg) 的数量变化。方法 采用流式细胞术检测 30 例原发性肝癌患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 在 CD4<sup>+</sup>T 细胞的比例, 以 180 例体检健康者作为健康对照组, 分析肝癌患者治疗前、后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞表达的变化。结果 原发性肝癌治疗前 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞百分比为 (6.21 ± 1.53)% (<50 岁) 和 (6.68 ± 1.53)% (≥50 岁), 均显著高于健康对照组 (同年龄段), 差异有统计学意义 ( $P=0.001, 0.000$ ), 原发性肝癌患者治疗 1 个月有效者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞比例显著下降, 差异有统计学意义 ( $P=0.001$ )。结论 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 水平异常增高可能与原发性肝癌免疫功能调节紊乱有关, 且其变化水平与临床病情的进展存在一定的相关性。

**关键词:** 肝癌; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 调节性 T 细胞; 流式细胞术; 外周血

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.005

**中图法分类号:** R730.3

**文章编号:** 1673-4130(2020)04-0403-04

**文献标识码:** A

**The expression and clinical significance of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> regulatory T cells in peripheral blood of patients with primary carcinoma of liver\***  
ZHOU Wenchao<sup>1</sup>, CAI Xiangsheng<sup>2</sup>, XIONG Xiaomin<sup>3</sup>, HUANG Shengyao<sup>1</sup>,  
GUO Yu<sup>2</sup>, XU Xiaosong<sup>2</sup>, FENG Hongmei<sup>2</sup>, LI Wei<sup>4△</sup>

(1. Shenyang Emergency Center, Shenyang, Liaoning 110000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Dongguan Renkang Hospital, Dongguan, Guangdong 523952, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Military Area Guangzhou General Hospital/Guangzhou Military Area Test Center, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

**Abstract: Objective** To survey the quantity change of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> regulatory T lymphocyte cells (Treg) in the peripheral blood of patients with primary carcinoma of liver before and after treatment. **Methods** The percentage of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg cells in CD4<sup>+</sup>T cells from 30 patients with primary liver cancer before and after treatment were detected by flow cytometry analysis, and were also compared with those of 180 healthy subjects as healthy control group. **Results** The percentage of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg cells in the pretreatment of primary carcinoma of liver was (6.21 ± 1.53)% (<50 years old) and (6.68 ± 1.53)% (≥50 years old), both were significantly higher than those in the control group ( $P=0.001, 0.000$ ). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg cells decreased significantly after effective treatments for a month ( $P=0.001$ ). **Conclusion** The abnormal increase of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg level may be related to the disorder of immune function in primary carcinoma of liver, and the changes in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Tregs may be tightly associated with the progress of clinical disease.

**Key words:** primary hepatic carcinoma; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> regulatory T lymphocyte cells; flow cy-

\* 基金项目: 广东省自然科学基金项目 (10151001002000001)。

作者简介: 周文超, 女, 主管技师, 主要从事免疫细胞在临床的应用及价值方面的研究。△ 通信作者, E-mail: lw7517366@163.com。

本文引用格式: 周文超, 蔡祥胜, 熊小敏, 等. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 调节性 T 细胞在原发性肝癌患者外周血的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 403-405.

tometry; peripheral blood

世界范围内,肝癌发病率位列癌症的第 6 位,病死率位列第 4 位<sup>[1]</sup>。调节性 T 细胞(Treg)是一种具有高度免疫抑制能力的 CD4<sup>+</sup> T 细胞<sup>[2]</sup>,Treg 具有免疫抑制性和无能性,能降低体内自然杀伤细胞(NK)的水平,使机体免疫系统失去杀伤肿瘤细胞的能力。Treg 细胞特征性表达膜分子 CD4、CD25 及核转录因子 Foxp3 低表达或无表达 CD127<sup>[3]</sup>。YU 等<sup>[4]</sup>实验发现,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>低表达 CD127(CD127<sup>Low</sup>)/T 细胞群有着 Treg 细胞最典型的特征,与此同时,与其他细胞群相比,细胞内 Foxp3 蛋白的表达水平也明显增高。因此,本文在细胞表面同时标记 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> Treg,检测原发性肝癌患者外周血 Treg 的表达情况。

近年来,虽然有肝癌患者治疗前、后外周血 Treg 的百分比变化的报道,但都是以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3 为标记,以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 为标记的报道较少。本研究以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 标记 Treg,通过观察原发性肝癌患者治疗前、后外周血 Treg 的百分比的变化,探讨 Treg 的百分比与肝癌治疗效果的关系,为肝癌的临床治疗、病程判断及预后提供有价值、诊断意义的参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2012 年 5—12 月广州军区广州总医院肝胆外科原发性肝癌患者 30 例,均有 CT 等影像学诊断,其中男 29 例,女 1 例,年龄 31~68 岁,平均 54.7 岁,≥50 岁 20 例,<50 岁 10 例。24 例行肝动脉灌注化疗,6 例行根治性手术切除。以 180 例体检健康者外周血作为健康对照<sup>[5]</sup>。原发性肝癌的诊断参照《原发性肝癌临床诊断标准》<sup>[6]</sup>。所有患者均排除乙醇、药物等原因造成的肝脏损害,且在半年内未经过免疫抑制剂及抗病毒治疗;健康对照组肝功能水平、乙型肝炎“两对半”抗体、丙型肝炎抗体、胸片、腹部 B 超、心电图、血常规、尿常规等均无异常。

**1.2 试剂** 试剂 CD25-PE、CD4-FITC、Mouse Anti-Human CD127-PerCP-Cy<sup>TM</sup> 5.5、MouseIgG1-PE、MouseIgG1-PerCP-Cy5.5、鞘液、溶血剂等均购自美国 BD 公司。

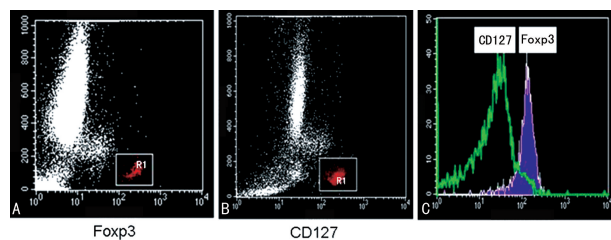
**1.3 方法** 清晨空腹采取静脉血 2 mL,用乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K<sub>3</sub>)抗凝,每份标本设测定、同型对照 2 管,分别于 2 管中各加入 100 μL 抗凝血后,于测定管中加入 CD4-FITC 10 μL、CD25-PE 10 μL、PerCP-Cy<sup>TM</sup> 5.5 Mouse Anti-Human CD127 2 μL,同型对照加入 CD4-FITC、MouseIgG1-PE 各 10 μL,MouseIgG1 percp-Cy5.5 2 μL,振荡混匀,室温避光标记 15 min;加入 1 mL 溶血剂,振荡混匀,室温避光溶血 10 min;2 000 r/min 离心 2 min,弃上清液,加鞘液

1 mL,2 000 r/min 离心 2 min,弃上清液,加入鞘液 500 μL 充分混匀后上机分析。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示;两组间比较采用两样本均数的 *t* 检验;同一患者治疗前后的比较采用配对 *t* 检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CD127 与 Foxp3 表达的一致性的结果** 有报道称高表达 Foxp3(Foxp3<sup>high</sup>)与 CD127<sup>Low</sup> 可能是同一群细胞<sup>[7]</sup>。本研究中,将同一份体检健康者外周血全血标本同时以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> 为表型标志鉴定 Treg,用 BD FACS Calibur 流式细胞仪做的 CD127 与 Foxp3 一致性分析两群细胞大致在同一区域。见图 1。



注: A 表示 Foxp3 流式分析图; B 表示 CD127 流式图; C 表示 CD127 与 Foxp3 一致性流式分析图。

图 1 CD127 与 Foxp3 表达的一致性

**2.2 原发性肝癌组的分期** 根据 2017 年颁发的原发性肝癌诊疗规范中的 TNM 分期<sup>[8]</sup>,将 30 例原发性肝癌进行 TNM 分期,例数 ≥ 7 例的进行分期统计,< 7 例的由于例数少,未进行统计。本实验的结果为:原发性肝癌的分期在 II 期: T2N0M0; III A 期: T3aN0M0; III B 期: T3bN0M0, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> Treg 的百分比逐渐升高,但经统计分析,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

**2.3 原发性肝癌组与健康对照组外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> Treg 细胞的比较** 30 例原发性肝癌患者中,<50 岁的原发性肝癌患者 10 例,≥50 岁的原发性肝癌病患者 20 例,用 Levene 检验方差齐性,结果显示方差齐(*F* = 1.643, *P* = 0.202; *F* = 3.05, *P* = 0.084),采用独立标本的 *t* 检验,差异有统计学意义(*t* = 6.047, 5.909, *P* < 0.05),原发性肝癌患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> Treg 细胞百分比 < 50 岁为 (6.21 ± 1.53)%; ≥ 50 岁为 (6.68 ± 1.53)%,均显著高于同年龄段的健康对照组,且两者相比较,差异有统计学意义(*t* = 6.047, 5.909; *P* = 0.001, 0.000),见表 2。

**2.4 原发性肝癌治疗前、后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup> Treg 细胞的变化** 选 30 例其中治疗好转的 20 例标本,介入治疗 16 例,肝切除术 4 例,其中 ≥ 50

岁的原发性肝癌病患者 10 例, <50 岁的原发性肝癌患者 10 例。观察治疗前与治疗 1 个月后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞的变化。原发性肝癌治疗前 ≥ 50 岁 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞为 (7.44±1.67)%, 治疗后为 (5.24±1.02)%; 治疗前后差异有统计学意义( $t=7.018, P=0.000$ ), 其差值的均数为 2.19, 标准差为 0.99; 原发性肝癌治疗前 <50 岁 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞为 (6.21±1.53)%, 治疗后为 (4.27±1.17)%, 治疗前后差异有统计学意义( $t=4.86, P=0.001$ ), 其差值的均数为 1.93, 标准差为 1.26。见表 3。

| 表 1 原发性肝癌的不同分期 CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>Low</sup> Treg 细胞的比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------|
| 原发性肝癌的 TNM 分期                                                                                       | <i>n</i> | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>Low</sup> Treg (%) |
| Ⅱ期 T2N0M0                                                                                           | 7        | 5.63±1.93*                                                       |
| ⅢA 期 T3aN0M0                                                                                        | 8        | 6.15±0.66*                                                       |
| ⅢB 期 T3bN0M0                                                                                        | 7        | 7.04±1.13*                                                       |

注:各期结果比较,\* $P>0.05$ 。

| 表 2 外周血中原发性肝癌组与健康对照组 CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>Low</sup> Treg 细胞的比较( $\bar{x}\pm s$ ) |            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 组别                                                                                                        | 年龄<50 岁    | 年龄≥50 岁    |
| 健康对照组                                                                                                     | 3.30±1.45  | 4.69±1.27  |
| 原发性肝癌组                                                                                                    | 6.21±1.53* | 6.68±1.53* |

注:与同年龄段健康对照组相比较,\* $P<0.05$ 。

| 表 3 外周血中原发性肝癌治疗前、后 CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>Low</sup> Treg 细胞的比较( $\bar{x}\pm s$ ) |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 组别                                                                                                      | 年龄<50 岁 Treg 细胞 | 年龄≥50 岁 Treg 细胞 |
| 治疗前                                                                                                     | 6.21±1.53*      | 7.44±1.67*      |
| 治疗后                                                                                                     | 4.27±1.17       | 5.24±1.02       |

注:同年龄段治疗前相比较,\* $P<0.05$ 。

3 讨 论

Treg 在多种实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤患者体内都有数量增多的证据,显示出与疾病进程明显的相关性。肝癌、乳腺癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌等肿瘤患者的外周血、肿瘤局部、肿瘤浸润淋巴结和引流淋巴结中都可以检测到 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞,数量与疾病进程和预后呈负相关,即 Treg 数量越高,预后越差<sup>[9]</sup>。

在肿瘤免疫中,Treg 除了具有免疫调节功能外,还具有促进肿瘤细胞生长、增殖的功能,直接或间接通过抑制 CD4<sup>+</sup>效应性 T 细胞的增殖、活化及细胞因子的分泌,使肿瘤细胞逃避机体的免疫监视,从而导致肿瘤复发<sup>[10-12]</sup>。许海波<sup>[13]</sup>研究报道,肝癌患者外周血 Treg 细胞数量明显增多。肿瘤组织内 Treg 与肝癌患者预后显著相关,Treg 数量高的患者生存时间和无瘤生存期均较短。同样,外周循环 Treg 数量与肝癌患者生存期也呈负相关。但也有研究表明,原发性肝癌患者外周血中 Treg 的百分比与健康对照组比较,

差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[14]</sup>。存在这种差异的原因有多种,可能是由于入选患者的标准不同,病例观察的选择不同,检测 Treg 细胞方法不同等导致的。

Treg 在体检健康者的外周血中以一定的比例存在,维持机体的免疫平衡,但到目前为止,仍未进行大规模普查,尚未有统一的参照标准。本实验以前期研究中广州军区总医院检验科实验室采集 180 例体检健康者的外周血检测 Treg 作为健康对照组。180 例健康对照组中统计分析结果表明:CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 应用于临床时可以忽略性别,须针对 <50 岁与 ≥50 岁 2 个年龄段建立不同的参考范围。

本研究结果显示,原发性肝癌的 TNM 分期在Ⅱ期:T2N0M0;ⅢA 期:T3aN0M0;ⅢB 期:T3bN0M0, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 的百分比逐渐升高,结果差异无统计学意义( $P>0.05$ )。外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的比例,原发性肝癌组均显著高于健康对照组(同年龄段),且两组比较差异有统计学意义,这一结果表明 Treg 在原发性肝癌的发生与发展过程中发挥十分关键的作用;20 例原发性肝癌患者治疗 1 个月有效者,Treg 下降,提示原发性肝癌患者体内的 Treg 的表达水平与原发性肝癌的预后具有十分密切的关系。由于本研究对象是初次诊断,未经过临床治疗,尤其是免疫调节剂治疗的原发性肝癌患者,排除了免疫调节及其他化疗药物等因素的干扰。本实验的研究提示 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞数量可能与原发性肝癌的发生、发展密切相关。

4 结 论

原发性肝癌组 Treg 数量明显高于健康对照组,Treg 的数量高低可以判断原发性肝癌疾病的治疗效果。Treg 的增多可能与原发性肝癌的免疫调节功能紊乱有关。本研究采用 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>为标记,高于健康对照组,与用 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>标记的调节 T 细胞一致<sup>[15]</sup>。而对于 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞的产生及其在肿瘤发生中的相关机制,目前仍然是空白。因此,本研究建立的检测 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>Low</sup>Treg 细胞的方法将有助于开展更深入的肿瘤发生机制研究,可作为原发性肝癌初筛和辅助诊断指标之一。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36Cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] TOGASHI Y, NISHIKAWA H. Regulatory T cells: molecular and cellular basis for immunoregulation[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2017, 410: 3-27.

(下转第 409 页)

[2] RAHIMI J, WOEHRER A. Overview of cerebrospinal fluid cytology[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 145: 563-571.

[3] MARTÍNEZ-GIRÓN R, PANTANOWITZ L. Cerebrospinal fluid cytology in nonmalignant aseptic meningeal disorders[J]. Diagn Cytopathol, 2017, 45 (11): 1020-1029.

[4] PORCEL J M. Malignant pleural effusions because of lung cancer[J]. Curr Opin Pulm Med, 2016, 22(4): 356-361.

[5] 陈姣, 黄茜, 丁彬, 等. Sysmex XT-4000i 全血细胞分析仪在体液细胞计数及分类中的应用[J]. 华西医学, 2017, 32(4): 563-566.

[6] 张小莲, 张聪玲, 万颖. Sysmex XT-4000i 血细胞分析仪在胸腹水有核细胞计数中的应用[J]. 当代医学, 2017, 23(16): 143-144.

[7] 胡先华, 张金花. SYSMEX XN-2000 血液分析仪在体液标本计数与分类中的应用[J]. 检验医学, 2016, 31(11): 978-980.

[8] 龚道方, 龙海波, 谭云洪. Sysmex XE-5000 血液分析仪在胸腹水与脑脊液细胞计数中的评价[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(5): 728-729.

[9] WONG-ARTETA J, GIL-RODRÍGUEZ E, CABEZON-VICENTE R, et al. High fluorescence cell count in pleural fluids for malignant effusion screening[J]. Clin Chim Acta, 2019, 499: 115-117.

[10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 180-186.

[11] 白静, 潘琳, 杨佩佩, 等. SysmexXN-9000 全自动血液体液分析仪在体液检测模式下计数脑脊液和胸腹水有核细胞和红细胞的性能评价[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(11): 878-879.

[12] 古旭东, 许丽娇, 黄东平, 等. Sysmex XN 血液体液分析仪体液模式筛查肿瘤细胞的临床应用[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(16): 2777-2780.

[13] VINCENZO R, MASSIMO D, VANESSA P, et al. Evaluation of body fluid mode of Sysmex XN-9000 for white blood cell counts in cerebrospinal fluid[J]. J Lab Precis Med, 2018, 3(3): 22.

[14] SEGHEZZI M, BUORO S, MANENTI B, et al. Optimization of cellular analysis of synovial fluids by optical microscopy and automated count using the sysmex XN body fluid mode[J]. Clin Chim Acta, 2016, 462: 41-48.

[15] BUORO S, MECCA T, AZZARÀ G, et al. Cell population data and reflex testing rules of cell analysis in pleural and ascitic fluids using body fluid mode on sysmex XN-9000[J]. Clin Chim Acta, 2016, 452: 92-98.

(收稿日期: 2019-12-06 修回日期: 2020-01-06)

(上接第 405 页)

[3] 王跃, 聂甜, 江劲波, 等. 再生复血汤对再生障碍性贫血小鼠外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127-调节性 T 细胞及 Foxp3 mRNA 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 350-355.

[4] YU N, LI X, SONG W, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>/-T cells: a more specific treg population in human peripheral blood[J]. Inflammation, 2012, 35(6): 1773-1780.

[5] 周文超, 李薇, 熊小敏. 调节性 T 细胞在健康人群中的表达[J]. 生物技术通讯, 2014, 25(2): 213-216.

[6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3): 135.

[7] HARTIGAN-O'CONNOR D J, POON C, SINCLAIR I E, et al. Human CD4<sup>+</sup> regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells[J]. J Immunol Met, 2007, 319(1/2): 41-52.

[8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息, 2017, 16(3): 705-720.

[9] 周文超, 李薇. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的研究现状[J]. 临床军医杂志, 2012, 240(6): 1547-1549

[10] VASQUEZ M, PAREDES-CERVANTES V, ARANDA F, et al. Antitumor effect of an adeno-associated virus expressing apolipoprotein A-1 fused to interferon alpha in an interferon alpha-resistant murine tumor model[J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 5247-5255.

[11] ZHANG H, HE G, KONG Y, et al. Tumour-activated liver stromal cells regulate myeloid-derived suppressor cells accumulation in the liver[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(1): 96-108.

[12] NICOLINI D, AGOSTINI A, MONTALTI R, et al. Radiological response and inflammation scores predict tumour recurrence in patients treated with transarterial chemoembolization before liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(20): 3690-3701

[13] 许海波. 调节性 T 细胞在肝细胞癌患者中的表达频率及意义[J]. 医学信息, 2017, 30(4): 72-73.

[14] ZHANG A B, QIAN Y G, ZHENG S S. Prognostic significance of regulatory T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Zhejiang University-Sci, 2016, 17(12): 984-991.

[15] 张伟德, 李光学, 马锐, 等. 肝癌患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 与 IL-2 IL-10 TGF-β 表达的动态观察及临床意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(16): 2264-2266.

(收稿日期: 2019-05-20 修回日期: 2019-08-27)