

泛的 OFT 实验考察大鼠行为学改变,并观察针刺对抑郁模型大鼠海马 γ -氨基丁酸 (GABA)、甘氨酸 (Gly)、谷氨酸 (Glu) 和天冬氨酸 (Asp) 含量的影响。本实验结果显示:与健康对照组相比,抑郁模型大鼠的自主行为活动和海马 γ -氨基丁酸 (GABA) 的含量显著降低 ($P < 0.01$),而海马谷氨酸 (Glu) 含量显著增加 ($P < 0.01$)。而针刺组大鼠的自主行为活动和海马谷氨酸 (Glu) 含量和 γ -氨基丁酸 (GABA) 的含量与健康对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示针刺可有效改善抑郁大鼠的抑郁行为,同时可逆转抑郁模型大鼠海马 Glu, GABA 含量的改变。综上所述,针刺对海马氨基酸类神经递质 Glu 和 GABA 含量的调整,可能是其抗抑郁的神经生物学机制之一。

本研究仅从针刺对海马氨基酸类神经递质影响的角度初步探讨其抗抑郁机制的一个方面,针灸抗抑郁的作用是多层次多靶点的,其抗抑郁的机制还有待进一步的深入研究。

参考文献

- 1 李晓白,黄继忠,王祖承. 抑郁症与谷氨酸传导[J]. 中国新药与临床杂志,2005,24:601-604
- 2 陈运平,孙圣刚,梅元武,等. 低频重复经颅磁刺激对抑郁模型大鼠游泳及海马内氨基酸递质的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2006,28(8):507-509
- 3 Willner P, Towell A, Sampson D, *et al.* Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 1987,93(3):358
- 4 林文注,王佩. 实验针灸学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1994:286
- 5 Blokland A, Lieben C, Deutz NE. Anxiogenic and depressive-like effects, but no cognitive deficits, after repeated moderate tryptophan depletion in the rat[J]. *J Psychopharmacol*, 2002, 16: 39-49
- 6 Zobel, AW. Effects of the high-affinity corticotrophin releasing hormone receptor 1 antagonist 8121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J. Psychiatr. Res*,2003,37:171-181

(收稿:2009-11-24)

(修回:2009-12-15)

CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} 调节 T 细胞在非霍奇金淋巴瘤中的表达

李丽娟 王 晶 景红梅 胡小舟 王小林 克晓燕

摘 要 **目的** 研究 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} 调节 T 细胞 (Tregs) 在非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 外周血中的表达,初步探讨 Tregs 的表达与 NHL 常用预后相关因素的关系。**方法** 选择 58 例 NHL 患者,流式细胞术检测外周血中 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Tregs 百分比,分析 NHL 组与健康对照组,初发组与化疗后组 Tregs 比例有无差异,并将 Tregs 比例与年龄、性别、临床分期、病理类型、LDH、IPI 和 β_2 -微球蛋白等常规预后指标进行相关性分析。**结果** ①B 细胞 NHL(B-NHL)组 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Tregs 的百分比为 $(3.89 \pm 2.49)\%$,明显高于健康对照组 ($P = 0.003$);② B-NHL 组中,侵袭性淋巴瘤 (DLBCL, MCL) 组与非侵袭性淋巴瘤组 (FL 和边缘区淋巴瘤等) Tregs 表达差异具有统计学意义 ($P = 0.002$);T 细胞 NHL(T-NHL)组中,高度侵袭性淋巴瘤组 (T-LBL 和 NK/TCL 组)与侵袭性淋巴瘤组 (ALCL 和 PTLL 组) Tregs 表达差异具有统计学意义 ($P = 0.006$);③ B-NHL 中,初发组 Tregs 的百分比为 $(5.73 \pm 2.77)\%$,明显高于健康对照组 ($P = 0.004$) 和化疗后组 [$(2.63 \pm 1.33)\%$, $P = 0.034$],化疗后组与健康对照组相比无统计学意义;④ B-NHL 初发组患者 Tregs 比例与患者国际预后指数、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶之间具有相关性 (P 值分别为 0.003, 0.003 和 0.038),但与年龄、性别、PS 状态、临床分期、病理类型之间相关性不具有统计学意义。**结论** B-NHL 患者尤其初发组患者外周血 Tregs 比例明显升高,检测其水平对于判断 NHL 的预后可能有一定的临床价值。

关键词 非霍奇金淋巴瘤 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} T 细胞 调节性 T 细胞

The Expression and Clinical Significance of CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T cell in Non-Hodgkin's Lymphoma. Li Lijuan, Wang Jing, Jing Hongmei, Hu Xiaozhou, Wang Xiaolin, Ke Xiaoyan. Department of Hematology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract Objective To evaluate the expression of CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} regulatory T cells (Tregs) in the peripheral blood of the patients with NHL and discuss the relationship between expression of Tregs and prognostics factors of NHL. **Methods** 58 NHL patients

作者单位:100191 北京大学第三医院血液科(李丽娟、王晶、景红梅、克晓燕);100191 北京大学第三医院检验科(胡小舟、王小林)

通讯作者:克晓燕,电子邮箱:xiaoyank@yahoo.com

was enrolled for analyzing. Among of them, 23 were new patients without any treatment, 35 patients received 3 to 8 cycles of chemotherapy, and 16 were normal controls. The expression of $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs was detected by Flow Cytometry and the proportions of Tregs were analyzed among the groups of the patients before or after chemotherapy and the normal controls. Bivariate Correlation was used to analyze the correlation among the expression of Tregs in the peripheral blood and prognostic factors, such as age, sex, PS state, LDH, β_2-MG , IPI, clinical stage and pathology category of the new patients. **Results** The proportion of Tregs in the peripheral blood of B cell lymphoma (B-NHL) group ($3.89 \pm 2.49\%$) was significantly higher than that of normal control ($2.52\% \pm 0.88\%$) ($P=0.005$). In B-NHL, Tregs was significantly higher in the aggressive NHL (DLBCL, MCL) than that of nonaggressive NHL (FL, MZL) ($P=0.002$). In T cell lymphoma, Tregs was increased markedly in the highly aggressive T-NHL (T-LBL, NK/TCL) as compared with aggressive T-NHL (ALCL, PTCL) ($P=0.006$). Tregs expression was significantly higher in newly diagnosed NHL patients than that of normal control ($P=0.004$) and post-chemotherapy group ($P=0.034$). The expression of Tregs in peripheral blood was significantly correlated with β_2-MG , LDH and IPI of the patients in newly diagnosed patients group ($P=0.003$, 0.003 and 0.038), whereas was not significantly correlated with the age, sex, PS state, LDH, clinical stage and pathology category of the patients. **Conclusion** The expression of $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs in peripheral blood of B-NHL group was significantly higher than that of the patients post-chemotherapy and normal control, which means that it may be an useful prognostic factor for NHL patients.

Key words Non-Hodgkin's lymphoma; $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs; Regulatory T cells

$CD4^+CD25^+$ 调节 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 由 Sakaguchi 等在 1995 年首次报道, 已有研究证明 Tregs 与自身免疫病的关系密切, 其数量或者功能缺陷可能导致 1 型糖尿病、类风湿关节炎等多种自身免疫性疾病的发生^[1]。近年发现 Tregs 在多种实体肿瘤如卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌等患者的外周血和肿瘤局部组织升高^[2-4], 可抑制 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 细胞的功能, 参与肿瘤负调控, 作为预后较差的一个独立指标。Tregs 在淋巴系统恶性肿瘤的表达情况及其与临床侵袭性、预后的关系尚不确定, 在不同类型淋巴瘤中其作用亦有所不同。故本文通过流式细胞术测定非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 患者外周血 Tregs 的表达情况, 分析其在不同类型淋巴瘤中的表达率, 并与年龄、性别、临床分期、病理类型、乳酸脱氢酶 (LDH)、国际预后指数 (IPI) 和 β_2 -微球蛋白 (β_2-MG) 等预后因子进行相关分析, 初步探讨 Tregs 与 NHL 预后的关系。

由于 Tregs 特异性标志 Foxp3 蛋白表达在胞内, 标记时需要细胞进行破膜处理, 而一旦破膜, 将无法再分离 Tregs 细胞进行功能研究, 近来 Liu 等研究发现 CD127 的表达与 Foxp3 呈负相关, CD127 表达下调与 FoxP3 阳性表达高度一致, $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ 联合可以较好地鉴定 Tregs 细胞, 因此本研究用细胞表面标记 $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ 代替 $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ 来鉴定分离体内 Tregs 细胞^[5]。

对象与方法

1. 研究对象: 2008 年 8 月 ~ 2009 年 4 月北京大学第三医院血液科收治的 58 例非霍奇金淋巴瘤 NHL 患者, 年龄 15 ~ 78 岁, 中位年龄 54.5 岁, 男性 34 例, 女性 24 例。入选患者均

经北京大学医学部病理系按照 WHO 标准诊断其病理类型, 其中 B 细胞 NHL45 例, T/NK 细胞 NHL13 例; 初发患者 (未经任何化疗或放疗) 23 例, 化疗后患者 (在我院予标准化疗方法化疗 3 ~ 6 个疗程后缓解或复发的患者) 35 例。健康对照 16 例, 主要来自北京大学第三医院体检中心, 年龄 16 ~ 66 岁, 中位年龄 30.5 岁, 均无自身免疫病、感染和肿瘤。

2. 实验方法: ①主要试剂和仪器: FITC 标记的鼠抗人 CD4 抗体, PC5 标记的鼠抗人 CD25 抗体, PE 标记的鼠抗人 CD127 抗体及其同型对照抗体均购自美国贝克曼库尔特有限公司, FACSCalibur 流式细胞仪为美国贝克曼库尔特有限公司产品; ②标本收集: 采取淋巴瘤患者及健康对照清晨空腹静脉血 2ml, EDTA 抗凝, 同时收集患者性别、年龄、B 症状、首发部位、结外侵犯数、PS 评分、LDH、 β_2-MG 、IPI、临床分期、病理分型等临床资料。

3. 外周血 $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs 检测: 样品测定管中各加入 100 μ l 抗凝血, 相应的抗体 10 μ l; 振荡混匀, 室温避光孵育 20min; 加入 500 μ l 溶血素, 振荡混匀, 室温避光孵育 10min; 1200r/min 离心 5 min 弃上清液, 加入 PBS 500 μ l, 1200 r/min 离心 5min 弃上清液, 加入 PBS 300 μ l 混匀。应用流式细胞分析仪检测, 以 CD4 阳性细胞设门, 分析 $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs 所占的百分比。 $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ Tregs 所占的百分比 = $CD4^+CD25^+T$ 细胞比例 / $CD4^+T$ 细胞比例 $\times$ $CD127^{low}$ 细胞比例。

4. 统计学处理: 采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理, 实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用独立样本 t 检验或秩和检验, 各组数据之间相关性采用双变量相关分析 (bivariate correlation) 进行统计学处理。

结 果

1. 一般临床资料: 58 例 NHL 患者男性 30 例, 女性 28 例, 男、女性比例为 1.07:1。本组患者中 B-NHL45 例, 其中套细胞淋巴瘤 (MCL) 5 例, 弥漫大 B

细胞淋巴瘤(DLBCL)29 例,滤泡型淋巴瘤(FL)4 例,其他病理类型 B-NHL 7 例;T/NK-NHL 13 例,其中 T 淋巴瘤细胞淋巴瘤(T-LCL)5 例,NK/T 细胞淋巴瘤(NK/TCL)3 例,间变大细胞淋巴瘤(ALCL)和外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)5 例。B-NHL 组初发 18 例,化疗后 27 例;T/NK-NHL 组初发 5 例,化疗后 8 例。患者临床特征具体见表 1。

表 1 患者临床特征					
分型有无治疗		B-NHL(n)		T/NK-NHL(n)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
性别	男性	5	15	4	6
	女性	13	12	1	2
	<20	0	0	0	2
年龄(岁)	20~60	8	17	4	6
	>60	10	10	1	0
B 症状	有	5	13	0	4
	无	13	14	5	4
	FL		4		
	MCL	3	2		
病理分型	DLBCL	14	15		
	T-LBL			2	2
	NK/TCL			1	2
	ALCL 或 PTCL			2	4
	其他 B-NHL	1	6		
分期	I	0	1	0	0
	II	2	3	2	2
	III	1	4	0	2
	IV	15	19	3	4
	0~1	5	12	2	4
IPI	2	5	9	3	0
	3	7	4	0	4
	4~5	1	2	0	0

滤泡型淋巴瘤(FL),弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL),套细胞淋巴瘤(MCL),间变大细胞淋巴瘤(ALCL),外周 T 细胞淋巴瘤(PTLL),NK/T 细胞淋巴瘤(NK/TCL),T 淋巴瘤细胞淋巴瘤(T-LBL)

2. Tregs 在 NHL 患者外周血中的表达情况:(1)Tregs 在 B-NHL 与健康对照组表达情况:B-NHL 组 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 调节 T 细胞的百分比为(3.89±2.49)% (图 1),健康对照组为(2.52±

0.88)% (图 2),两组对比($P=0.003$)差异具有统计学意义。(2)Tregs 在不同类型淋巴瘤中的表达:①在 B-NHL 中,Tregs 的表达在侵袭性淋巴瘤(DLBCL,MCL)组与非侵袭性淋巴瘤组(FL 和边缘区淋巴瘤等)相比差异具有显著性(中位数分别为 3.80% 和 2.12%, $P=0.033$,图 3);②在 T/NK-NHL 中,Tregs 的表达在高度侵袭性淋巴瘤组(T-LBL 和 NK/TCL 组)与侵袭性淋巴瘤组(ALCL,PTLL)相比差异具有显著性(中位数分别为 4.97% 和 0.67%, $P=0.008$,图 4)。(3)治疗对 B-NHL 中 Tregs 表达的影响:B-NHL 初发组 Tregs 的百分比为(5.73±2.77)%,与健康对照组(2.52±0.88)% 相比差异具有显著统计学意义($P=0.000$)。B-NHL 化疗后组 Tregs 的百分比为(2.63±1.33)%,与初发组相比差异具有显著统计学意义($P=0.000$);化疗后组与健康对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

在初发 B-NHL 组有 8 例患者对治疗有反应(PR 或 CR),其治疗前与缓解后 Tregs 的百分比中位数分别为 4.08% 和 1.85%,差异具有统计学意义($P=0.016$)。

3. Tregs 与各因素相关性分析:18 例初发 B-NHL 患者外周血 Tregs 比例与患者年龄、性别、PS 状态、临床分期、病理类型未发现明显相关性,但与 IPI、 β_2 -MG 和 LDH 之间有相关性(P 值分别为 0.003,0.003 和 0.038 均 <0.05 ,表 2)。

表 2 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 调节 T 细胞与各因素之间的相关分析

Treg	β_2 -MG	LDH	IPI
<i>r</i>	0.694 **	0.507 *	0.66 **
<i>P</i>	0.003	0.038	0.003

Tregs:CD4⁺CD25⁺CD127^{low} 调节 T 细胞, β_2 -MG: β_2 -微球蛋白,IPI:国际预后指数。* $P<0.05$,** $P<0.01$

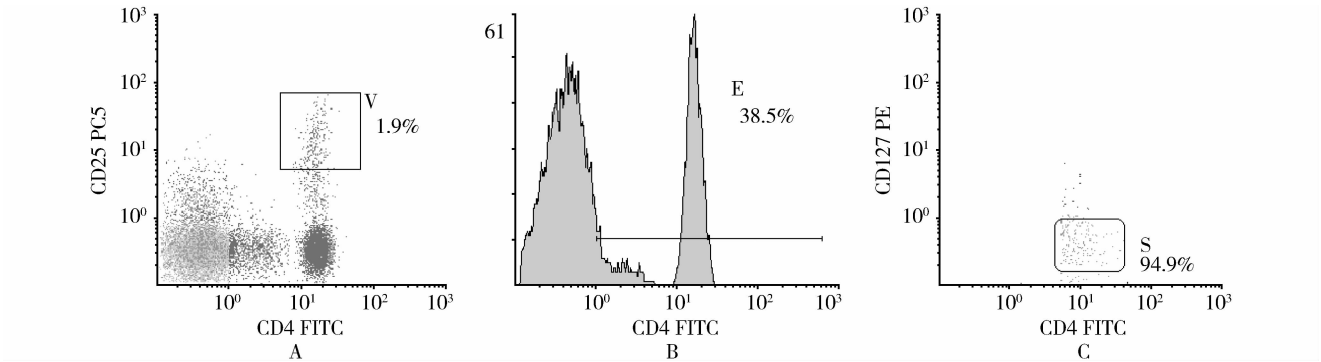


图 1 CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Tregs 在 NHL 中的表达
A. CD4⁺CD25⁺ T 细胞;B. CD4⁺ T 细胞;C. CD127^{low} 细胞

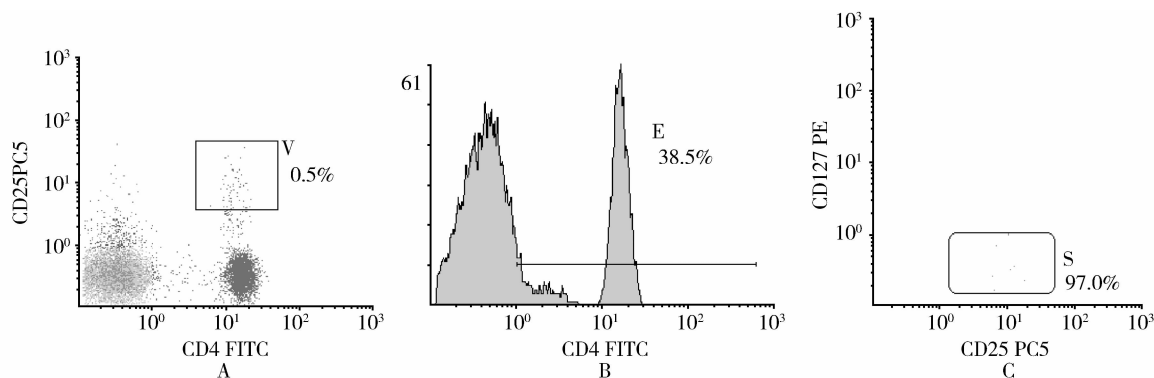
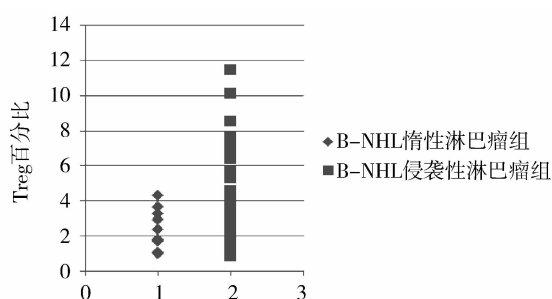
图2 $CD4^+ CD25^+ CD127^{low}$ 调节 T 细胞在正常人中的表达A. $CD4^+ CD25^+$ T 细胞; B. $CD4^+$ T 细胞; C. $CD127^{low}$ 细胞

图3 Tregs 在 B - NHL 惰性淋巴瘤组与侵袭性淋巴瘤组中表达的比较

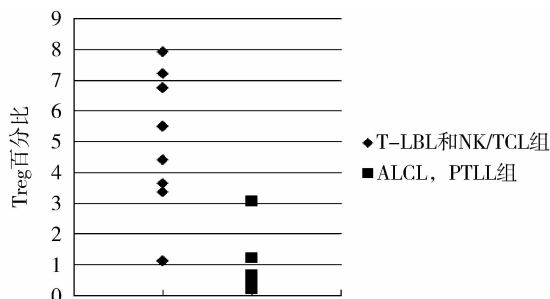


图4 Tregs 在 T/NK - NHL 高度侵袭性淋巴瘤组与侵袭性淋巴瘤组中表达的比较

讨 论

Tregs 在自身免疫病的发生和抗肿瘤免疫中起着重要的作用。研究表明:在多种实体肿瘤患者的外周血和肿瘤局部组织中 Tregs 表达明显升高^[6-8],它可抑制 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T 细胞的功能,参与肿瘤负调控,作为预后较差的一个独立指标。Tregs 在淋巴瘤的表达情况及其与临床侵袭性、预后的关系尚不确定,在不同类型淋巴瘤中有所不同。

本研究显示 NHL 患者外周血 $CD4^+ CD25^+ CD127^{low}$ 调节 T 细胞的表达率高于健康对照组,其中在初诊侵袭性 B - NHL 组 (DLBCL, MCL) 尤高,与惰性淋巴瘤组 (FL 和边缘区淋巴瘤等) 相比有显著性差异。Tregs 细胞比例升高可抑制机体细胞免疫功能,可能是 NHL 肿瘤细胞逃避抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤发生、发展的原因之一。我们的研究同时发现: $CD4^+ CD25^+ CD127^{low}$ Tregs 比例在 5 例 T 淋巴母细胞淋巴瘤和 3 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者外周血明显升高,而在间变大细胞淋巴瘤 (ALCL) 和外周血 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 患者中比例较低,两者相比具有统计学差异, Tregs 在一些侵袭性较高的 T 细胞淋巴瘤中

高表达,其表达是否可能作为肿瘤侵袭性的参考指标有待大样本研究结果。

本研究同时比较了 B - NHL 患者化疗前与化疗后及缓解期患者 Tregs 表达水平,发现化疗后及缓解期患者较治疗前患者 Tregs 水平明显下降,提示治疗或缓解期患者的免疫抑制状态得到一定纠正,这可能是细胞免疫功能恢复,产生抗肿瘤免疫反应,从而抑制肿瘤生长或杀灭肿瘤的原因之一。同时,文献报道显示:化疗药物环磷酰胺、长春新碱、表阿霉素等对 Tregs 表达水平可能也有影响。环磷酰胺或氟达拉滨治疗能够抑制 Tregs 细胞的功能,低剂量的环磷酰胺可以选择性清除 Tregs,促进抗肿瘤免疫应答,而高剂量的环磷酰胺则是通过直接的细胞毒作用起抗肿瘤作用^[9];氟达拉滨可使 Tregs 数目明显减少,减弱其免疫抑制功能,并可促进 Tregs 的凋亡;蒽环类药物、紫杉醇、阿糖胞苷类药物对 Tregs 也有抑制作用。在本试验中,仅 4 例 B - NHL 患者曾予氟达拉滨治疗,其 Tregs 水平较其他未予氟达拉滨治疗患者未发现明显差异,可能与病例数过少无法进行统计有关。

以往研究表明, IPI、LDH、 β_2 - MG 对 NHL 患者

的预后具有重要提示作用^[10],本研究分析了初治患者 Tregs 表达水平与这些常规预后指标间的关系,结果表明:18 例初治 B 细胞淋巴瘤中 Tregs 的表达与 IPI、 β_2 -MG 和 LDH 之间呈明显正相关。同样,Sajian 等人研究 30 例初发的 B-NHL 也发现 Tregs 表达在早期(I、II)和晚期(III、IV)淋巴瘤中分别为 12.2%、25.4%,与 LDH 水平、肿瘤分期呈正相关,与我们的研究结果一致^[11]。

Tzankov 研究发现在非生发中心来源的 DLBCL 中,Tregs 水平与预后呈负相关,而本试验 18 例 B-NHL 中,13 例为来源于非生发中心的 DLBCL,可能进一步说明在非生发中心来源的 DLBCL 中,初诊时 Tregs 水平可能为预后不佳的因素,但因本实验随访时间短无法做生存分析,故需延长随访时间以明确 Tregs 与细胞来源及预后的关系^[12]。

本研究上述结果提示:初诊 B-NHL 患者其外周血 Tregs 水平高可能为预后不好的因素。但是 Tregs 在淋巴瘤中的表达与作用目前仍然存在争议,也有一些研究显示:Tregs 水平高在某些淋巴瘤,特别是惰性淋巴瘤中可能为预后好的指标。Carreras 等在滤泡型淋巴瘤(FL)中也有类似的发现:局部微环境 Tregs 数目越多,不仅预后好,而且对治疗的敏感性也高,DLBCL 中 Tregs 含量较 FL 1、2、3 级更少,且 FL 转化成 DLBCL 过程伴随 Tregs 的明显下降^[13]。Gjerdrum 发现 MF 早期患者肿瘤浸润组织中 FOXP3 表达较晚期患者和非特异皮肤 T-NHL 为多,相关预后分析提示 FOXP3⁺调节 T 细胞比例愈高的患者预后较好^[14]。Lee 等人还发现在一些长期存活(大于 15 年)的 NHL 患者中,肿瘤浸润组织 Tregs 细胞含量远远多于生存期小于 5 年的患者。这些不同的研究结果充分说明 Tregs 在不同淋巴瘤中作用的复杂性。此外,检测标本,如:外周血与肿瘤组织中 Tregs 的表达是否一致? FOXP3⁺为核内表达,其脱膜过程是否影响结果的一致性?这些都有待大样本研究结果证实。随着研究的深入和观察时间的延长,将 Tregs 的表达情况与生存期进行分析能更好地帮助分析 Tregs 在淋巴瘤中的作用。

综上所述,本研究与以往文献报道均显示:Tregs 在淋巴瘤的发生、发展及侵袭性方面中具有重要作用,有可能作为预后和临床治疗的监测指标。但其作用机制比较复杂,在不同 NHL 亚型中作用亦不同,应

深入开展多中心大样本的临床研究加以证实。

参考文献

- Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N, *et al.* Thymus and autoimmunity: production of CD25⁺ CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self tolerance. *J Immunol*, 1999, 162 (9): 5317-5326
- Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126 (1): 15-24
- Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*, 2005, 6 (4): 338-344
- Pyzik M, Piccirillo CA. TGF- β 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4⁺ T cell subsets'. *J Leukoc Biol*, 2007, 82 (2): 335-346
- Liu WH, Putnam AL, Xu - Yu Z, *et al.* CD127 expression inversely correlates with Foxp3 and suppressive function of human CD4⁺ Treg cells. *J Exp Med*, 2006, 203: 1701-1711
- Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126 (1): 15-24
- Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*, 2005, 6 (4): 338-344
- Pyzik M, Piccirillo CA. TGF- β 1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4⁺ T cell subsets'. *J Leukoc Biol*, 2007, 82 (2): 335-346
- Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, *et al.* Different mechanisms for anti-tumor effects of low and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep*, 2006, 16 (1): 141-146
- Janssen - Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lenunensv E, *et al.* A Population based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol*, 2005, 129 (5): 597-606
- Mittal S, Marshall NA, Duncan L, *et al.* Local and systemic induction of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell population by non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2008, 111 (11): 5359-5370
- Alexandar Tzankov, Cecile Meier, Petra Hirschmann, *et al.* Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3⁺ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *haematologica*, 2008, 93 (2): 193
- Carreras J, Lopez - Guillermo A, Fox BC, *et al.* High numbers of Tumor-infiltrating FOXP3⁺ positive regulatory T cells are associated with improved overall survival in follicular lymphoma [J]. *Blood*, 2006, 108 (9): 2957-2964
- Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL, Ryder LP, Ralfkiaer E. FOXP3⁺ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia*, 2007, 21 (12): 2512-2518

(收稿:2009-12-03)

(修回:2009-12-17)