

晚期肺腺癌患者外周血 T 细胞淋巴亚群的检测及危险因素评估

燕翔, 赵晓, 焦顺昌, 胡毅, 孙胜杰, 吴亮亮, 吴志勇

中国人民解放军总医院肿瘤内科, 北京 100853

通信作者: 焦顺昌 电话/传真: 010-66939761, 电子邮件: jiaosc@vip.sina.com

摘要: **目的** 探讨晚期肺腺癌患者 CD4 + CD25 + Treg 细胞和其他 T 细胞亚群的变化及其临床意义。**方法** 采用流式细胞术分析 64 例晚期肺腺癌患者外周血 CD4 + CD25 + Treg 细胞及其他 T 细胞亚群水平, 并与 33 例健康对照组比较。**结果** 晚期肺腺癌患者 CD3 + 和 CD3 + CD4 + 比例分别为 $(66.5 \pm 11.0)\%$ 和 $(37.7 \pm 10.6)\%$, 明显低于健康对照组的 $(72.0 \pm 6.0)\%$ ($t = -3.2, P = 0.020$) 和 $(42.0 \pm 6.4)\%$ ($t = -2.4, P = 0.015$); CD4 + CD25 + 的比例为 $(10.5 \pm 4.0)\%$, 明显高于健康对照组的 $(8.4 \pm 3.5)\%$ ($t = -2.2, P = 0.013$); CD4 + /CD8 + 为 1.4 ± 0.8 , 明显低于健康对照组的 1.8 ± 0.7 ($t = -2.2, P = 0.029$)。两组间 CD3 + CD8 +、CD8 + CD28-及 CD8 + CD28 + 的比例差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。肺癌患者 T 细胞亚群功能的损害与吸烟与否、肿瘤分化程度及肿瘤病灶大小无明显联系, 与外周血癌胚抗原之间存在着一定的联系。**结论** 晚期肺腺癌患者存在明显的细胞免疫功能障碍, Treg 细胞在肺癌患者中比率明显升高, CD4 + /CD8 + 明显降低, 提示肺癌患者处于免疫抑制状态。吸烟与否、分化程度及肿瘤病灶大小与免疫功能紊乱的联系尚需进一步探讨。

关键词: 晚期肺腺癌; CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞; T 细胞亚群; 流式细胞术

中图分类号: R730.3; R73-31 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2012)03-0234-05

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.03.008

Detection of T Lymphocyte Subsets in the Peripheral Blood of Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma

YAN Xiang, ZHAO Xiao, JIAO Shun-chang, HU Yi, SUN Sheng-jie,
WU Liang-liang, WU Zhi-yong

Department of Medical Oncology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: JIAO Shun-chang Tel/Fax: 010-66939761, E-mail: jiaosc@vip.sina.com

ABSTRACT: Objective To evaluate the CD4 + CD25 + regulatory T cells (Treg) and other lymphocyte subsets in the peripheral blood of patients with advanced lung adenocarcinoma. **Methods** Peripheral blood samples were obtained from 64 patients with advanced lung adenocarcinoma (case group) and analyzed by flow cytometry. The ratios of CD4 + CD25 + Treg T cells and other T lymphocyte subsets in peripheral blood were compared with those from 33 healthy controls (control group). **Results** The percentages of CD3 + and CD3 + CD4 + were $(66.5 \pm 11.0)\%$ and $(37.7 \pm 10.6)\%$ respectively in the peripheral blood of the case group, which were significantly lower than those [$(72.0 \pm 6.0)\%$ and $(42.0 \pm 6.4)\%$] in the control group ($t = -3.2, -2.4; P = 0.020, 0.015$, respectively). The ratio of CD4 + CD25 + Treg cells in case group $(10.5 \pm 4.0)\%$ was significantly higher than that [$(8.4 \pm 3.5)\%$] in the control group ($t = -2.2, P =$

0.013). CD4 + /CD8 + value of case group (1.4 ± 0.8) was significantly lower than that (1.8 ± 0.7) in control group ($t = -2.2, P = 0.029$). CD3 + CD8 +, CD8 + CD28-, and CD8 + CD28 + showed no significant differences (all $P > 0.05$). Smoking, differentiation grade, and size of the tumor showed no association with the function damage of T lymphocyte subsets, while the carcino-embryonic antigen level did. **Conclusions**

In patients with advanced lung adenocarcinoma, Treg increases and CD4 + /CD8 + decreases, suggesting remarkably suppressed immune functions. However, more research is warranted to validate the association of T cells subset dysfunction with smoking, differentiation grade, and size of tumor.

Key words: advanced stage adenocarcinoma cell lung cancer; CD4 + CD25 + regulatory T cells; T lymphocyte cells subset; flowcytometry

Acta Acad Med Sin, 2012, 34(3):234-238

肺癌的发病率高、预后差，多数非小细胞肺癌患者发现即是晚期，化疗是其主要治疗方式，但 5 年生存率不高，分子靶向治疗对生存率的贡献也很有限。近年来，肺癌患者的免疫状态与患者的肿瘤临床病理学特征以及与预后的关系成为肿瘤研究焦点之一，化疗和肿瘤免疫联合治疗方式有可能成为非小细胞肺癌治疗新的突破点。本研究采用流式细胞术检测了晚期肺腺癌患者外周血 CD3 +、CD3 + CD4 +、CD3 + CD8 +、CD8 + CD28-、CD8 + CD28 +、CD4 + /CD8 + 和 CD4 + CD25 + Treg 细胞的表达水平，比较了其与健康人 T 细胞亚群的差异，初步探讨了其与患者癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA) 水平、吸烟史、肿瘤大小、分化程度及预后之间的关系和临床意义，试图为临床肿瘤免疫治疗提供思路。

对象和方法

对象 2010 年 1 月至 2011 年 7 月在中国人民解放军总医院肿瘤内科收治的晚期肺腺癌患者 64 例，均经病理确诊为肺腺癌，其中，男 32 例，女 32 例，中位年龄 51 岁 (24 ~ 70 岁)；根据美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期标准 (第 7 版) 均为 IIIb ~ VI 期患者，入选前 1 个月内未做过其他抗肿瘤治疗，近 3 个月内未用过免疫增强剂，Karnofsky 评分大于 70 分，预计生存期大于 3 个月。2010 年 1 月至 2012 年 4 月在中国人民解放军总医院体检的健康者 33 人，其中男 15 人，女 18 人，中位年龄 46 岁 (26 ~ 75 岁)。晚期肺腺癌组与健康对照组在年龄、性别等方面比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

方法 采用流式细胞术 (FASCalibur 流式细胞仪和流式抗体购自美国 BD 公司) 检测外周血淋巴细胞表面分子 CD3 +、CD4 +、CD8 + 和 CD8 + 28 +、

CD8 + 28 -、CD4 + CD25 +，整个操作由专人负责，具体步骤如下：取 50 μ l 全血与适当体积的相应抗体及同型对照抗体混匀，室温避光孵育 20 min，加入 2 ml 流式细胞专用红细胞裂解液，避光 5 ~ 10 min，1500 r/min，离心 5 min，弃上清，洗涤 2 次，加 PBS 0.5 ml 混匀上机，在直方图中框出淋巴细胞群，再分别计数 10 000 个淋巴细胞，标记出细胞百分率。CEA 检测采用美国雅培公司的 I2000 化学发光仪。

统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件，结果以均数 \pm 标准差表示，组间比较采用独立样本 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

晚期肺腺癌组与健康对照组间 T 细胞亚群的比较 晚期肺腺癌组患者 CD3 + ($P = 0.020$)、CD3 + CD4 + 细胞比例 ($P = 0.015$) 和 CD4 + /CD8 + ($P = 0.029$) 明显低于健康对照组；CD4 + CD25 + 细胞比例明显高于健康对照组 ($P = 0.013$) (表 1)。

晚期肺腺癌治疗后获益患者与早期复发患者间 T 细胞亚群的比较 64 例晚期肺腺癌患者中有 8 例仅 2 周期以铂类为基础的全身化疗后病情即进展 (progressive disease, PD)，56 例经相同方案化疗后获得部分缓解 (partial remission, PR) + 稳定 (stable disease, SD) 的效果，两组患者间 T 淋巴细胞亚群及 CD3 + CD8 + /CD4 + CD25 + Treg 细胞值差异无统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 2)。

晚期肺腺癌患者 CEA 升高组与 CEA 正常组 T 细胞亚群的比较 以 CEA 5 ng/ml 为正常上限，64 例晚期肺腺癌患者中有 48 例外周血 CEA 升高，16 例正常，CEA 正常组患者的 CD3 + 及 CD3 + CD4 + 比例明显高于 CEA 升高组 (P 均 = 0.000) (表 3)。

表 1 肺癌组和健康对照组 T 细胞亚群检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 T lymphocyte subsets in the peripheral blood in the lung cancer patients and healthy controls ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)
肺癌组 (n = 64) Case group	66.5 ± 11.0	37.7 ± 10.6	26.1 ± 6.4	1.4 ± 0.8	10.5 ± 4.0	16.9 ± 8.4	14.2 ± 4.3
对照组 (n = 33) Control group	72.0 ± 6.0	42.0 ± 6.4	26.1 ± 6.4	1.8 ± 0.7	8.4 ± 3.5	15.2 ± 6.8	14.7 ± 4.9
P 值 P value	0.020	0.015	0.775	0.029	0.013	0.329	0.587

表 2 稳定患者与早期复发患者 T 细胞亚群检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 T lymphocyte subsets in the peripheral blood in PD and PR + SD subgroups ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)	CD3 + CD8 + /Treg (%)
PR + SD 组 (n = 56) PR + SD subgroup	66.5 ± 11.5	37.7 ± 10.6	26.2 ± 7.6	1.4 ± 0.8	9.6 ± 2.8	16.5 ± 8.0	14.4 ± 4.3	3.1 ± 2.6
PD 组 (n = 8) PD subgroup	66.6 ± 8.2	38.1 ± 8.3	28.4 ± 9.0	1.2 ± 0.7	10.6 ± 4.1	19.0 ± 10.9	13.0 ± 4.8	3.3 ± 1.9
P 值 P value	0.973	0.902	0.464	0.544	0.526	0.436	0.587	0.861

PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展

PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease

表 3 CEA 升高组与 CEA 正常组 T 细胞亚群检测结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 T lymphocyte subsets in increased CEA subgroup and normal CEA subgroup ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)
CEA 升高组 (n = 48) Increased CEA subgroup	63.2 ± 11.0	34.9 ± 9.6	26.0 ± 8.1	1.3 ± 0.7	10.1 ± 3.7	16.9 ± 8.4	13.8 ± 4.5
正常组 (n = 16) Normal CEA subgroup	76.6 ± 4.9	45.9 ± 9.4	28.0 ± 6.7	1.6 ± 1.0	11.7 ± 4.6	14.5 ± 6.3	15.4 ± 3.7
P 值 P value	0.000	0.000	0.370	0.169	0.156	0.192	0.202

晚期肺腺癌患者吸烟组与非吸烟组 T 细胞亚群的比较 64 例晚期肺腺癌患者中有 26 例有吸烟史, 38 例不吸烟, 吸烟与不吸烟组患者 T 淋巴细胞亚群各组间差异均不具有统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 4)。

晚期肺腺癌患者中高分化与低分化组 T 细胞亚群的比较 64 例晚期肺腺癌患者病理中有 35 例为中高度分化, 29 例为低分化, 中高分化与低分化组患

者 T 淋巴细胞亚群各组间差异均不具有统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 5)。

晚期肺腺癌患者原发肿瘤 > 3 cm 及 < 3 cm T 细胞亚群的比较 64 例晚期肺腺癌患者病理中有 33 例原发肿瘤 > 3 cm, 31 例原发肿瘤 < 3 cm, 两组患者 T 淋巴细胞亚群各组间差异均不具有统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 6)。

表 4 吸烟组与非吸烟组 T 细胞亚群检测结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 T lymphocyte subsets in smoking group and non-smoking group ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)
吸烟组 (n = 26) Smoking group	65.8 ± 7.9	37.9 ± 9.1	25.7 ± 8.2	1.4 ± 0.9	10.6 ± 4.0	17.7 ± 9.1	13.2 ± 3.8
非吸烟组 (n = 38) Non-smoking group	67.0 ± 12.8	43.7 ± 11.7	27.1 ± 7.5	1.4 ± 0.8	10.4 ± 4.1	16.3 ± 7.9	14.9 ± 4.6
P 值 P value	0.641	0.890	0.491	0.864	0.855	0.497	0.146

表 5 中高分化组与低分化组 T 细胞亚群检测结果的比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 T lymphocyte subsets in well-differentiated group and poorly-differentiated group ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)
中高分化组($n=35$) Well-differentiated group	66.9 ± 10.6	38.2 ± 10.5	25.7 ± 7.1	1.4 ± 0.9	9.9 ± 3.5	16.0 ± 7.2	14.2 ± 4.0
低分化组($n=29$) Poorly-differentiated group	66.1 ± 11.7	37.1 ± 10.9	27.4 ± 8.5	1.4 ± 0.7	11.1 ± 4.5	17.9 ± 9.7	14.2 ± 4.8
P 值 P value	0.767	0.679	0.391	0.839	0.255	0.365	0.995

表 6 原发肿瘤 >3 cm 组与 <3 cm 组 T 细胞亚群检测结果的比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 T lymphocyte subset in tumor size >3 cm subgroup and tumor size <3 cm subgroup ($\bar{x} \pm s$)

分组 Group	CD3 + (%)	CD3 + CD4 + (%)	CD3 + CD8 + (%)	CD4 + /CD8 +	CD4 + CD25 + (%)	CD8 + CD28 - (%)	CD8 + CD28 + (%)
原发肿瘤 >3 cm($n=33$) Tumor size >3 cm subgroup	67.2 ± 10.1	39.2 ± 10.8	25.4 ± 8.0	1.5 ± 1.0	10.9 ± 4.0	16.0 ± 8.7	14.4 ± 4.6
原发肿瘤 <3 cm($n=31$) Tumor size <3 cm subgroup	65.8 ± 12.1	36.0 ± 10.4	27.7 ± 7.5	1.3 ± 0.6	10.1 ± 4.0	17.7 ± 7.9	13.9 ± 4.1
P 值 P value	0.605	0.224	0.257	0.603	0.413	0.416	0.645

讨 论

在肿瘤的发生、发展过程中,机体的免疫状态尤其是细胞免疫发挥了重要作用,其主要的效应细胞为自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和 T 细胞^[1]。NK 细胞除了通过释放淋巴因子等途径对机体的免疫功能进行调节,还能自动非致敏性地溶解肿瘤靶细胞,在抗肿瘤免疫及限制恶性肿瘤扩散方面发挥重要作用^[2]。T 淋巴细胞在肿瘤免疫中起着中心调控作用^[3]。正常 T 细胞表面有 CD 系统抗原,其中 CD3 + T 为全部成熟的 T 细胞,CD4 + T 为辅助 T 淋巴细胞,CD8 + T 为抑制 T 淋巴细胞。正常情况下,CD8 + 和 CD4 + 之间保持着动态平衡,CD4 + /CD8 + 下降表示患者处于免疫抑制状态^[4-6]。本研究采用流式细胞术检测了 64 例晚期肺腺癌患者的 T 淋巴细胞亚群状态,发现与健康对照组相比,晚期肺腺癌患者 CD3 +、CD4 + 及 CD4 + /CD8 + 水平明显降低,CD8 + 水平升高,说明肺癌患者细胞免疫功能处于抑制状态,为病理形态的发生提供了免疫环境的条件。

CD8 + T 细胞根据 CD28 的表达与否分为抑制性 T 细胞(Ts,人类表型为 CD8 + CD28-)和杀伤性 T 细胞(Tc,人类表型为 CD8 + CD28+)。CD8 + CD28-T 细胞存在于肿瘤组织中,具有抑制 T、B 细胞活性和介导细胞毒活性两大功能^[7-8]。本研究结果显示,晚期肺腺癌患者 CD8 + CD28-较健康对照组稍高,与文

献报道相符^[9-10],结果虽然不具有统计学意义,但仍可提示其在肿瘤患者的免疫抑制中可能起到作用。

Treg 细胞是一类具有负免疫调节作用的 T 淋巴细胞亚群。Treg 细胞可以抑制识别自身肿瘤细胞效应细胞的发育和活化,在介导机体肿瘤免疫耐受中起重要作用^[11]。近来研究表明,许多恶性肿瘤患者外周血和肿瘤局部微环境中的 Treg 细胞比例都明显增高,且数量还与患者肿瘤进展程度和预后呈负相关^[12]。控制 Treg 的数量和功能有可能是肿瘤免疫治疗的新策略^[13]。本研究结果也显示,晚期肺腺癌患者外周血中 Treg 细胞数量显著高于健康对照组,与文献报道相符^[14]。Treg 细胞在不同类型肿瘤中的表达及其与预后的关系有较大差异。有学者认为 Treg 在卵巢癌中未发现高表达,而 CD8 + /Treg 值与预后关系更为密切^[15]。本研究在晚期肺腺癌患者中未发现 CD8 + /Treg 值与预后明确的关系,提示 Treg 细胞在不同类型肿瘤中行使的肿瘤免疫功能不同。

常见的非小细胞肺癌预后因素包括吸烟与否、肿瘤大小、分化程度及血清 CEA 水平等。为了解这些预后因素是否通过影响免疫功能改变肿瘤预后,本研究分析了相同病理类型条件下这些预后因素对 T 细胞亚群的影响。结果表明,吸烟与否、肿瘤大小、肿瘤分化程度与 T 细胞亚群改变均无明显相关;仅血清 CEA 水平与 T 淋巴细胞亚群表现出了明显的联系。有体外实验证明,分离的 CD4 +、CD8 + 细胞通过表达重组的 T 细胞受体而有抗原特异性地指向 CEA 阳性的肿瘤细胞。此重组的 T 细胞受体是经

CD3+ 联合 CEA 而触发 T 细胞活化的。被免疫受体激活的 T 细胞分泌 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ), 自身增殖, 同时溶解 CEA+ 而不是 CEA- 的肿瘤细胞^[16]。在本研究中, CEA 异常组与 CEA 正常组患者 CD3+、CD3+CD4+ 细胞数之间存在明显的差异。由此从临床实验角度对上述理论进行了某种程度上的阐述, 说明了淋巴细胞亚群与 CEA 之间存在着一定的联系, 二者的联合检测可能对疗效观察及预后判断具有意义。

总之, 目前国内外关于肿瘤患者体内亚类 T 细胞改变的报道不尽相同, 提示 T 细胞在机体肿瘤免疫中的作用和地位不能单从 T 细胞数量上来判断, 还应从 T 细胞功能, 如分泌细胞因子、细胞毒性、细胞活性等方面综合考虑。因此今后关于肿瘤患者 T 细胞的研究应该从多方面、多角度来分析总结, 为肿瘤的免疫治疗提供一些线索。

参 考 文 献

- [1] Berendt MJ, North RJ. T-cell-mediated suppression of anti-tumor immunity. An explanation for progressive growth of an immunogenic tumor [J]. *J Exp Med*, 1980, 151(1):69-80.
- [2] Bursucker I, North RJ. Generation and decay of the immune response to a progressive fibrosarcoma. II. Failure to demonstrate postexcision immunity after the onset of T cell-mediated suppression of immunity [J]. *J Exp Med*, 1984, 159(5):1312-1321.
- [3] North RJ, Bursucker I. Generation and decay of the immune response to a progressive fibrosarcoma. I. Ly-1+2- suppressor T cells down-regulate the generation of Ly-1-2+ effector T cells [J]. *J Exp Med*, 1984, 159(5):1295-1311.
- [4] Hernberg M. Lymphocyte subsets as prognostic markers for cancer patients receiving immunomodulative therapy [J]. *Med Oncol*, 1999, 16(3):145-153.
- [5] Garcia-Suarez J, Krsnik I, Reyes E, et al. Elderly haematological patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia have similar rates of infection and outcome to younger adults: a prospective study of risk-adapted therapy [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120(2):209-216.
- [6] Hong C, Lee H, Oh M, et al. CD4+ T cells in the absence of the CD8+ cytotoxic T cells are critical and sufficient for NKT cell-dependent tumor rejection [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10):6747-6757.
- [7] Batliwalla FM, Rufer N, Lansdorp PM, et al. Oligoclonal expansions in the CD8 (+) CD28 (-) T cells largely explain the shortertelomeres detected in this subset: analysis by flow FISH [J]. *Hum Immunol*, 2000, 61(10):951-958.
- [8] Filaci G, Fenoglio D, Fravega M, et al. CD8+ CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers [J]. *J Immunol*, 2007, 179(7):4323-4334.
- [9] Meloni F, Morosini M, Solari N, et al. Foxp3 expressing CD4+ CD25+ and CD8+ CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma [J]. *Hum Immunol*, 2006, 67(1-2):1-12.
- [10] Karagoz B, Bilgi O, Gumus M, et al. CD8+ CD28- cells and CD4+ CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(1):29-33.
- [11] Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, et al. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2457-2464.
- [12] Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer [J]. *Blood*, 2006, 108(3):804-811.
- [13] Colombo MP, Piconese S. Regulatory-T-cell inhibition versus depletion: the right choice in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11):880-887.
- [14] Li L, Chao QG, Ping LZ, et al. The prevalence of FOXP3+ regulatory T-cells in peripheral blood of patients with NSCLC [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(3):357-367.
- [15] Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51):18538-18543.
- [16] Koehler H, Kofler D, Hombach A, et al. CD28 costimulation overcomes transforming growth factor-beta-mediated repression of proliferation of redirected human CD4+ and CD8+ T cells in an antitumor cell attack [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5):2265-2273.

(收稿日期: 2011-10-17)