

调节性T细胞在急性白血病中的作用

肖逸宏^{1,2}, 文瑞婷³, 杨志刚^{2*} (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属湛江中心人民医院血液风湿科, 广东湛江 524045; 3. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100850)

摘要: 急性白血病是一类造血干/祖细胞恶性克隆性疾病, 以骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞增殖失控、分化障碍和凋亡受阻为特征。肿瘤免疫微环境对调控白血病细胞的增殖、存活具有重要作用。调节性T(Treg)细胞数量和功能异常在白血病发生、发展及转归中扮演重要角色。该文综述了Treg细胞生物学特征及其在急性白血病中的作用。

关键词: 急性白血病; 调节性T细胞; 免疫微环境

中图分类号: R 651

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0650-06

Role of regulatory T cells in acute leukemia

XIAO Yi-hong^{1,2}, WEN Rui-ting³, YANG Zhi-gang^{2*} (1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Rheumatism and Hematology, Affiliated Zhanjiang Central People's Hospital, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524045, China; 3. Institute of Military Medical Sciences, Military Academy of Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Acute leukemia is one of malignant clonal disease of hematopoietic stem/progenitor cells characterized by abnormal proliferation, differentiation and apoptotic blockage of primitive and immature cells in bone marrow. Tumor immune microenvironment plays an important role in regulating proliferation and survival of leukemic cells. The abnormal number and function of regulatory T (Treg) cells are critical in the occurrence, progression and prognosis of leukemia. This paper reviews the biological characteristics of Treg cells and their role in acute leukemia.

Key words: acute leukemia; regulatory T cells; immune microenvironment

急性白血病是造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病, 其发病迅猛、病情凶险、复发率高、致死率高, 是严重威胁人类生命健康的血液系统恶性肿瘤。研究表明骨髓免疫抑制微环境在调控白血病细胞的增殖、存活和耐药性方面具有重要作用, 多种免疫抑制机制的存在导致了肿瘤细胞最终发生免疫逃逸^[1]。调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)是一种具有免疫抑制效应的T细胞亚群, 其在抗肿瘤免疫应答反应中发挥抑制性效应^[2]。近年来, 越来越多的研究发现Treg数量和功能的异常在急性髓细胞白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)的发生、发展中发挥了重要的作用^[3]。笔者就Treg的生物学特征及其在AML和ALL中作用的研究进展作一综述, 旨在

为急性白血病的免疫调节治疗提供新的思路。

1 Treg的生物学特征及免疫抑制机制

Sakaguchi等^[4]发现高表达白细胞介素-2受体(IL-2R, CD25)的CD4⁺T细胞亚群具有免疫抑制功能, 将其命名为Treg。叉状头/翅膀状螺旋转录因子3(Foxp3)是特异性表达于Treg细胞中的转录因子, 调控Treg的发育和免疫抑制功能, 是目前公认的Treg特异性标志物^[5]。也有研究认为白介素17受体(IL-17R, CD127)与Foxp3表达呈负相关; CD4⁺CD25⁺CD127^{low/-} T细胞也具有较强的免疫抑制功能, 被称为Treg的另一种标志^[6]。Treg分为天然产生的Treg(nTreg)和外周诱导产生的Treg(iTreg)。nTreg起源于胸腺, 主要通过细胞与细胞间接触发生免疫抑制功能; iTreg是外周成熟T细胞在持续抗原刺激以及转化生长因子-β(TGF-β)等细胞因子作用下诱导产生, 并且通过分泌白细胞介素-10(IL-10)和TGF-β等免疫抑制性细胞因子发挥作用^[7]。目前发现, Treg主要通过以下机制发挥免疫抑制作用: (1)通过分泌IL-10、白细胞介素-35(IL-35)和TGF-β等抑制性细胞因

基金项目: 广东省科技计划基金资助项目(No.2016A020215149), 广东省普通高校省级重大科研项目(No.2017KZDXM042)

收稿日期: 2020-04-28; **修订日期:** 2020-05-21

作者简介: 肖逸宏(1993-), 男, 在读硕士研究生

通信作者: 杨志刚(1966-), 男, 博士, 教授, E-mail: yangzg@gdmu.edu.cn

子发挥作用^[7]; (2)通过与抗原提呈细胞(APC)或者与CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、自然杀伤细胞(NK)以及髓源性抑制细胞(MDSC)等效应细胞相互作用抑制免疫应答^[8-9]; (3)通过其表面的神经纤毛蛋白-1(NRP-1)抑制抗肿瘤免疫反应、促进肿瘤进展^[10]; (4)通过免疫检查点分子发挥作用,包括刺激性免疫检查点分子诱导共刺激因子(ICOS)和抑制性免疫检查点分子细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、程序性死亡受体-1(PD-1)以及吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)^[11]。

2 Treg在AML中的作用

Treg作为免疫抑制性细胞,其数量和功能的异常在AML的发生、发展中具有重要的作用^[3]。目前大部分研究认为AML患者初诊时Treg比例较健康人高,化疗后缓解期Treg水平与健康人无差异,而难治或复发患者的Treg水平较健康人高且与治疗前无显著差异^[6, 12]。这些研究说明Treg不仅参与了AML的发病,而且可以作为预测AML患者化疗敏感性和预后的标志物。但也有个别研究认为AML治疗后缓解期患者Treg水平较治疗前升高,推测Treg对常规化疗具有抵抗作用,具体机制仍不清楚^[13]。Treg参与AML发病的机制主要表现在以下几方面:

2.1 Treg与细胞因子

AML患者体内存在多种细胞因子水平的异常,与Treg共同参与了AML的发病^[13-14]。本研究团队前期研究发现AML患者外周血中Treg比例升高,白介素4(IL-4)、IL-10、TGF- β 水平升高,干扰素- γ (IFN- γ)水平降低,初步提示Treg可能通过产生免疫抑制因子IL-10和TGF- β ,抑制IFN- γ 的产生及辅助性T细胞1(Th1)的活化,导致机体抗肿瘤免疫反应下调,促进白血病的发病和进展^[15]。Szczepanski等^[13]研究显示AML患者外周血中Treg比例以及IL-10、TGF- β 水平均较健康对照组高,并且通过体外实验证实Treg产生的IL-10、TGF- β 促进了Treg对效应T细胞增殖的抑制功能。此外,研究发现新诊断的AML患者骨髓和外周血中IL-35水平较健康人显著升高,治疗缓解后下降,但疾病复发时IL-35水平再次升高,提示IL-35参与了AML的发病并且与疾病的疗效及预后相关^[14]。体外实验证实AML患者来源的Treg以刺激依赖的方式产生IL-35,并且IL-35不仅可以通过扩增Treg和抑制CD4⁺CD25⁺效应T细胞促进AML的免疫逃逸,还可以直接促进AML原始细胞的增殖和凋亡减少^[16]。这些研究表明,细胞因子水平的异常在

AML发病中具有重要作用,Treg通过分泌IL-10、IL-35和TGF- β 等抑制性细胞因子参与AML的发生和发展。

2.2 Treg与NRP-1

NRP-1与Treg介导的肿瘤免疫逃避机制有关,NRP-1可作为Treg细胞浸润到肿瘤部位的关键介质,进而减弱抗肿瘤免疫反应并促进肿瘤进展^[17]。NRP-1对维持Treg的结构稳态与功能具有重要作用,选择性敲除Treg上的NRP-1,能够降低Treg的免疫抑制能力^[18]。研究发现,NRP-1在AML中高表达,其表达水平与原始细胞的比例、治疗后的缓解程度、总生存率以及无病生存率密切相关,是疾病预后不良的指标,且可作为疾病复发时微小残留病灶的检测标记^[19]。本研究团队前期研究发现,急性白血病患者外周血中Treg细胞比例以及Treg上NRP-1的表达均较健康对照者明显升高,而NRP-1的配体信号素3A(Sema3A)水平降低;通过体外实验证实外源性Sema3A蛋白可以抑制急性白血病患者外周血单个核细胞(PBMC)中Treg和Treg上的NRP-1表达,并且促进白血病细胞的凋亡^[20]。这些结果表明NRP-1与Treg同时参与了急性白血病的发病,通过靶向NRP-1/Sema3A信号有望调控Treg细胞的功能,抑制白血病的发生和发展,但这需要进一步研究证实。

2.3 Treg与其他免疫细胞

研究表明Treg还可以与NK细胞、MDSC等免疫细胞相互作用抑制免疫应答,参与AML的发生^[8]。AML诱导化疗缓解后NK和Treg细胞的数量减少并且NK细胞的活性降低,而患者在诱导缓解后接受细胞毒性药物维持治疗的过程中Treg增多,伴NK细胞数量进行性下降,提示在应用细胞毒性药物治疗过程中需要考虑到药物对NK和Treg功能的损伤,但并不清楚这两种免疫细胞之间是否存在相互的影响^[21]。Gasteiger等^[22]认为IL-2可以通过增强NK细胞与靶细胞的结合能力促进NK细胞的细胞毒性作用,而Treg能够通过控制IL-2水平以抑制NK细胞的活性。一项临床试验结果显示使用IL-2白喉毒素融合蛋白清除宿主Treg可提高单倍型NK细胞过继治疗难治性AML的疗效;体外实验亦证实与NK细胞共培养的Treg细胞通过竞争IL-2抑制了NK细胞的增殖^[23]。MDSC也是一种具有免疫抑制功能的细胞亚群,能够促进Treg细胞的扩增^[24]。研究发现在高危骨髓增生异常综合症(MDS)患者中Treg的数量与MDSC的数量呈正相关,但在低危患者中不存在这种相关性,提示MDSC与Treg相互作用可能促进MDS向AML转

化^[25]。

2.4 Treg与免疫检查点分子

Treg表面的免疫检查点分子ICOS、CTLA-4、PD-1和IDO能够增强Treg的免疫抑制功能,促进肿瘤的进展^[11]。Han等^[26]发现,AML患者骨髓中Treg(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞)的比例以及Treg中ICOS的表达均较健康人高,并且Treg、ICOS⁺Treg高表达的AML患者总生存期和无病生存期均较Treg、ICOS⁺Treg低表达的AML患者短;体外实验证实ICOS⁺Treg对CD4⁺CD25⁺T细胞的增殖抑制作用大于同一AML患者来源的ICOS⁻Treg,并且ICOS⁺Treg分泌IL-10的能力强于ICOS⁻Treg。动物实验证实采用抗ICOS配体(ICOSL)单克隆抗体能够减少C1498诱导的AML小鼠模型中Treg以及原始细胞的数量,延缓疾病进展^[26]。这些结果表明Treg和ICOS⁺Treg能够作为评估AML预后的指标,阻断ICOS/ICOSL信号,有望成为治疗AML的新靶点。CTLA-4属于B7分子家族,组成性表达于Treg,能够促进Treg扩增^[27]。Zhang等^[6]研究发现,AML患者Treg上CTLA-4的表达较健康对照组高,提示Treg的免疫抑制活性可能由CTLA-4介导。而抗CTLA-4抗体可以诱导肿瘤微环境中Treg耗竭,从而增强抗肿瘤免疫应答^[28-29]。临床试验表明CTLA-4特异性免疫检查点抑制剂伊匹单抗治疗异基因造血干细胞移植后复发的AML患者,其疗效与外周血中Treg活性降低、细胞毒性T细胞(CTL)原位浸润以及效应T细胞的扩增有关^[30]。目前关于CTLA-4与Treg在AML中相互作用的研究尚少,其具体作用机制有待更多的研究阐明。越来越多的研究表明PD-1/PD-L1轴也影响了Treg的分化和功能,PD-L1在体外可以诱导Treg产生,增加Foxp3的表达,并且促进Treg的免疫抑制功能^[31-32]。动物实验证实,PD-1/PD-L1信号可增强AML小鼠体内Treg的免疫抑制功能,阻断PD-1/PD-L1信号联合Treg耗竭,能够提高过继性输注细胞毒性T淋巴细胞(CTL)对晚期AML的治疗效果,并且这种免疫疗法有望应用于临床^[33]。

IDO与Treg的相互作用参与了肿瘤的发生和发展^[34]。IDO阳性表达的AML患者外周血中Treg比例以及Foxp3 mRNA表达均较健康对照组和IDO阴性表达的AML患者高;表达IDO的AML细胞能够使CD4⁺CD25⁺T细胞转化为Treg^[35]。Arandi等^[36]研究发现,AML患者的IDO和Foxp3 mRNA表达均较健康对照组上调,且在IDO和Foxp3表达呈正相关,表明

Treg可能在IDO的调节下参与AML的发病。这些研究表明IDO与Treg的相互作用在肿瘤免疫逃逸中发挥了重要作用。

此外,最新动物实验研究显示,在白血病免疫微环境中存在免疫抑制活性增强的Treg增多和迁移,诱导性Treg消除能够通过促进CD8⁺T细胞的抗白血病作用,从而延长MLL-AF9诱导的AML小鼠的生存期。阻断CCL3-CCR1/CCR5和CXCL12-CXCR4轴也可以抑制白血病免疫微环境中Treg的蓄积,延缓白血病的进展^[37]。结果表明白血病免疫微环境中Treg的蓄积对疾病的进展及预后具有不良影响,阻断Treg向肿瘤微环境的迁移是白血病免疫治疗的前景策略。

3 Treg在ALL中的作用及机制

Treg及其分泌的细胞因子IL-10、TGF- β 也参与ALL的发病,并且与疾病的疗效相关^[38-40]。Wu等^[38]研究发现,B-ALL和T-ALL患者细胞外周血CD4⁺CD25⁺Treg比例较健康对照组高,并且ALL患者CD4⁺CD25⁺Treg细胞培养上清液中IL-10、TGF- β 水平也高于健康对照组,而IL-2水平较健康对照组低。Bhattacharya等^[39]研究结果显示,B-ALL患者外周血中CD4⁺CD25⁺Treg比例较健康对照组低;但CD4⁺CD25⁺Treg中CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg和CD4⁺CD25⁺IL-10⁺Treg比例均较健康对照组高且经诱导化疗缓解后下降;CD4⁺CD25⁺Treg分泌的IL-10、TGF- β 水平也较健康对照组增加,体外实验证实CD4⁺CD25⁺Treg对效应T细胞的抑制作用也明显增强,表明虽然B-ALL患者CD4⁺CD25⁺Treg比例下降,但其具有功能活性的Foxp3⁺Treg和IL-10⁺Treg比例增加,仍具有较强的免疫抑制功能。Treg在ALL中的作用机制与AML类似,除与细胞因子、NRP-1^[20]、免疫检查点分子^[41]的相互作用外,Janus激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)信号通路以及转录因子Helios也发挥了重要作用。

3.1 Treg与JAK/STAT信号

研究表明激活JAK/STAT通路可以促进淋巴瘤、白血病以及实体肿瘤等疾病的发生与发展^[42]。IL-2与IL-2R结合可通过激活下游的STAT5上调Foxp3表达,不仅促进了Treg发育和增殖,而且能够稳定Treg的免疫抑制功能^[43]。B-ALL患者CD4⁺T细胞表面的IL-2R α/β 链和下游信号分子磷酸化STAT5的表达较健康人升高,并且磷酸化STAT5(pSTAT5)表达水平

与CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺Treg比例呈正相关;而CD4⁺T细胞上的pSTAT3表达降低且与CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺Treg比例呈负相关,这表明IL-2/pSTAT5过渡活化和pSTAT3的失活可能与Treg细胞共同作用促进了ALL的发病^[41]。Liu等^[44]研究发现,新诊断的ALL患者Treg水平升高并且与STAT3 mRNA表达呈正相关,而信号转导抑制因子3(SOCS3)低表达且与Treg水平呈负相关。作为JAK/STAT3信号通路的负调控因子,SOCS3低表达可导致ALL患者JAK/STAT3信号通路持续激活,从而促进Foxp3⁺Treg水平升高,最终影响机体的抗肿瘤免疫效果。这些结果表明JAK/STAT信号与Treg细胞共同参与了ALL的发生,通过调控JAK/STAT信号抑制Treg细胞的功能有望作为ALL的治疗靶点。

3.2 Treg与Helios

早期研究认为,Helios是nTreg的标志,但后来研究发现Helios更适合作为活化型Treg的标记;Helios⁺和Helios⁻Treg表达不同的TCR序列并且具有不同的功能;Helios⁺Treg的抑制能力强于Helios⁻Treg^[45-47]。Li等^[48]研究发现ALL患者外周血中Helios⁺FoxP3⁺CD4⁺Treg比例较健康对照组高,且Helios⁺FoxP3⁺CD4⁺Treg比例与ALL的危险度分层相关,极高危组ALL患者Helios⁺FoxP3⁺CD4⁺Treg比例较高危组和标危组患者升高;并且通过体外实验证实Helios可以通过上调Foxp3表达和促进TGF-β分泌增强Treg的免疫抑制功能。随后该研究团队进一步通过动物实验证实Helios⁺Treg的蓄积加速了白血病的发生和白血病细胞向骨髓的浸润,Helios在Treg中的高表达通过血管内皮生长因子(VEGF)/VEGF受体2(VEGFR2)途径促进了骨髓中的血管生成;此外,该研究还发现Helios促进了趋化因子CCL22的分泌,而CCL22可以向骨髓中募集更多的Treg^[49]。这些结果表明Treg参与ALL发病的机制与Helios密切相关,Helios可能是调控Treg活性的一个靶点。

4 总结与展望

综上所述,Treg数量增多或/和功能增强是急性白血病发生免疫逃逸的机制之一。而Treg在急性白血病中发挥免疫抑制作用的机制与多种因素有关,包括细胞因子、免疫细胞、NRP-1、免疫检查点分子、转录因子Helios以及JAK/STAT信号等。阐明Treg参与急性白血病发病的机制,可以为以Treg为靶点的免疫治疗提供新策略。但这些研究多处于基

础阶段,需要更多的试验验证其可行性。

参考文献:

- [1] ALESSANDRO I, VALENTINA S, MARILENA C, et al. The role of the immunosuppressive microenvironment in acute myeloid leukemia development and treatment [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(6): 807-818.
- [2] FRYDRYCHOWICZ M, BORUCZKOWSKI M, KOLECKA-BEDNARCYK A, et al. The dual role of Treg in cancer [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 86(6): 436-443.
- [3] NIEDZWIECKI M, BUDZIŁO O, ZIELIŃSKI M, et al. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/FoxP3⁺ regulatory T-Cell population in acute leukemias: A review of the literature [J]. *J Immunol Res*, 2019, 1292404(1): 1-15.
- [4] SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M, et al. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α-chains (CD25). Break-down of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995 [J]. *J Immunol*, 2011, 186(7): 3808-3821.
- [5] HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Pillars article: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003. 299: 1057-1061 [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 981-985.
- [6] ZHANG S H, HAN Y X, WU J B, et al. Elevated frequencies of CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(6): 1373-1381.
- [7] TOGASHI Y, SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression-implications for anti-cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(6): 356-371.
- [8] MALEKNIA M, VALIZADEH A, PEZESHKI S M S, et al. Immunomodulation in leukemia: cellular aspects of anti-leukemic properties [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(1): 1-10.
- [9] PAOLO S, STEPHANIE M, KIMBERLY N, et al. Myeloid derived suppressor cells promote cross-tolerance in B cell lymphoma by expanding regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5439-5449.
- [10] DELGOFTE G M, WOO S R, Turnis M E, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis [J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 252-256.
- [11] NAIR V S, ELKORD E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(1): 21-33.

- [12] YANG W J, XU Y X. Clinical significance of Tregcell frequency in acute myeloid leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(5): 558-562.
- [13] SZCZEPANSKI M J, SZAJINIK M, CZYSTOWSKA M, et al. Increased frequency and suppression by regulatory T cells in patients with acute myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Research*, 2009, 15(10): 3325-3332.
- [14] WANG J, TAO Q, WANG H, et al. Elevated IL-35 in bone marrow of the patients with acute myeloid leukemia [J]. *Hum Immunol*, 2015, 76(9): 681-686.
- [15] 杨志刚, 文瑞婷, 郑桂仙, 等. 调节性T细胞及Th1/Th2细胞因子在急性白血病中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(22): 122-125.
- [16] TAO Q, PAN Y, WANG Y, et al. Regulatory T cells-derived IL-35 promotes the growth of adult acute myeloid leukemia blasts [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(10): 2384-2393.
- [17] WIEBKE H, MARINA H, SIMONE A, et al. Neuropilin 1 deficiency on CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(11): 2001-2016.
- [18] OVERACRE-DELGOFFE A E, CHIKINA M, DADEY R E, et al. Interferon- γ drives Treg fragility to promote anti-tumor immunity [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1130-1141.
- [19] SALLAM T H, ELTELBANY M A, MAHMOUD H M, et al. Significance of neuropilin-1 expression in acute myeloid leukemia [J]. *Turk J Haematol*, 2013, 30(3): 300-306.
- [20] YANG Z G, WEN R T, QI K, et al. The Neuropilin-1 ligand, Sema3A, acts as a tumor suppressor in the pathogenesis of acute leukemia [J]. *Anat Rec*, 2019, 302(7): 1127-1135.
- [21] LICHTENEGGER F S, LORENZ R, GELLHAUS K, et al. Impaired NK cells and increased T regulatory cell numbers during cytotoxic maintenance therapy in AML [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(8): 964-969.
- [22] GASTEIGER G, HEMMERS S, FRITH M A, et al. IL-2-dependent tuning of NK cell sensitivity for target cells is controlled by regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(6): 1167-1178.
- [23] BACHANOVA V, COOLEY S, DEFOR T E, et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein [J]. *Blood*, 2014, 123(25): 3855-3863.
- [24] HATZIOANNOU A, ALISSAFI T, VERGINIS P. Myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in tumors: unraveling the dark side of the force [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(2): 407-421.
- [25] KITTANG A O, KORDASTI S, SAND K E, et al. Expansion of myeloid derived suppressor cells correlates with number of T regulatory cells and disease progression in myelodysplastic syndrome [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2): e1062208.
- [26] HAN Y, DONG Y, YANG Q, et al. Acute myeloid leukemia cells express ICOS ligand to promote the expansion of regulatory T cells [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2227.
- [27] SANSOM D M, WALKER L S K. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology [J]. *Immunol Rev*, 2006, 212(1): 131-148.
- [28] TANG F, DU X, LIU M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade? [J]. *Cell Biosci*, 2018, 8(30): 1-3.
- [29] SELBY M J, ENGELHARDT J J, QUIGLEY M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies of IgG2a isotype enhance antitumor activity through reduction of intratumoral regulatory T cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, 1(1): 32-42.
- [30] DAVIDS M S, KIM H T, BACHIREDDY P, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 143-153.
- [31] FRANCISCO L M, SALINAS V H, BROWN K E, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(13): 3015-3029.
- [32] CAI J, WANG D, ZHANG G, et al. The role of PD-1/PD-L1 axis in Treg development and function: implications for cancer immunotherapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(1): 8437-8445.
- [33] ZHOU Q, MUNGER M E, HIGHFILL S L, et al. Program death-1 (PD-1) signaling and regulatory T cells (Tregs) collaborate to resist the function of adoptively transferred cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in advanced acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2010, 116(14): 2484-2893.
- [34] WANG H, PAN K, XIA J C. Interaction of indoleamine-2,3-dioxygenase and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in tumor immune escape [J]. *Ai Zheng*, 2009, 28(2): 184-187.
- [35] CURTI A, PANDOLFI S, VALZASINA B, et al. Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25⁻ into CD25⁺ T regulatory cells [J]. *Blood*, 2007, 109(7): 2871-2877.
- [36] ARANDI N, RAMZI M, SAFAEI F, et al. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase correlates with regulatory T cell phenotype in acute myeloid leukemia patients with normal karyotype [J]. *Blood Res*, 2018, 53(4): 294-298.
- [37] WANG R, FENG W, WANG H, et al. Blocking migration of regulatory T cells to leukemic hematopoietic microenvironment delays disease progression in mouse leukemia model [J]. *Cancer Lett*, 2019, 469(28): 151-161.
- [38] WU C P, QING X, WU C Y, et al. Immunophenotype and

- increased presence of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Onco Lett*, 2012, 3(2): 421-424.
- [39] BHATTACHARYA K, CHANDRA S, MANDAL C. Critical stoichiometric ratio of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺regulatory T cells and CD4⁺CD25⁺responder T cells influence immunosuppression in patients with B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Immunology*, 2014, 142(1): 124-139.
- [40] SALEM M L, EL-SHANSHORY M R, ABDOL S H, et al. Chemotherapy alters the increased numbers of myeloid-derived suppressor and regulatory T cells in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(2): 158-167.
- [41] LIU S X, XIAO H R, WANG G B, et al. Preliminary investigation on the abnormal mechanism of CD4⁺FOXP3⁺ CD25⁺ regulatory T cells in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1433-1441.
- [42] WINGELHOFER B, NEUBAUER H A, VALENT P, et al. Implications of STAT3 and STAT5 signaling on gene regulation and chromatin remodeling in hematopoietic cancer [J]. *Leukemia*, 2018, 32(8): 1713-1726.
- [43] MAHMUD S, MANLOVE L, FARRAR M. Interleukin-2 and STAT5 in regulatory T cell development and function [J]. *Jakstat*, 2013, 2(1): e23154.
- [44] LIU K K, WU Z Y, CHU J H, et al. Promoter methylation and expression of SOCS3 affect the clinical outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia by JAK/STAT pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115:108913.
- [45] THORNTON A M, KORTY P E, TRANT D Q, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced foxp3⁺ T regulatory cells [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3433-3441.
- [46] KÄSER T, MAIR K H, HAMMER S E, et al. Natural and inducible Tregs in swine: Helios expression and functional properties [J]. *Dev Comp Immunol*, 2015, 49(2): 323-331.
- [47] THORNTON A M, LU J, KORTY P E, et al. Helios⁺ and Helios⁻ Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(3): 398-412.
- [48] LI X, LI D, HUANG X Y, et al. Helios expression in regulatory T cells promotes immunosuppression, angiogenesis and the growth of leukemia cells in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018, 67: 60-66.
- [49] LI X, LI D, SHI Q. Umbilical cord blood-derived Helios-positive regulatory T cells promote angiogenesis in acute lymphoblastic leukemia in mice via CCL22 and the VEGFA-VEGFR2 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4195-4204.

~~~~~  
(上接第649页)

- AMP-activated protein kinase (AMPK) alpha1 in mice fed high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(4): 1600746.
- [21] WANG S, LIANG X, YANG Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) α1 [J]. *Int J Obes*, 2015, 39(6): 967-976.
- [22] 吕慧婕, 罗金定, 伍迪, 等. 二氢杨梅素激活 AMPK-PGC1α-Sirt1 信号通路促进高脂饮食诱导的肥胖小鼠肩胛下脂肪组织棕色化 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(12): 1687-1692.
- [23] 杜宏银, 张玉彬. 针灸治疗肥胖的作用与分子机制 [J]. *上海针灸杂志*, 2013, 32 (8): 691-694.
- [24] 周焕娇. 电针与热量控制对胰岛素抵抗肥胖大鼠HPA轴功能的影响及机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017: 46-48.
- [25] 周焕娇, 王华, 舒晴, 等. “标本配穴”电针和限食干预对肥胖大鼠褐色脂肪组织SIRT1和UCP1的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(22): 3410-3416.
- [26] LU S F, TANG Y X, ZHANG T, et al. Electroacupuncture reduces body weight by regulating fat browning-related proteins of adipose tissue in hfd-induced obese mice [EB/OL]. [2020-05-10]. <https://www.researchgate.net/publication/333709898>.
- [27] 王丽华, 李佳, 黄伟, 等. 电针对肥胖大鼠白色脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α、解耦联蛋白1的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(8): 495-500.
- [28] FU S P, HONG H, LU S F, et al. Genome-wide regulation of electro-acupuncture on the neural Stat5-loss-induced obese mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181948.
- [29] FEI W, TIAN D R, TSO P, et al. Arcuate nucleus of hypothalamus is involved in mediating the satiety effect of electroacupuncture in obese rats [J]. *Peptides*, 2011, 32(12): 2394-2399.
- [30] GONG M, WANG X, MAO Z, et al. Effect of electroacupuncture on leptin resistance in rats with diet-induced obesity [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 511-520.