

调节性 T 淋巴细胞在恶性胸腔积液发病机制中作用的研究进展

覃雪军, 韦碧妙(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:30972700); 广西自然科学基金资助项目(编号:2012GXNSFAA053128)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科

作者简介: 覃雪军(1972-), 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 胸膜疾病与支气管哮喘基础及临床研究。E-mail: snowarmy1@sina.com

[摘要] 恶性胸腔积液由恶性肿瘤胸膜转移或恶性胸膜间皮瘤引起, 预后极差, 肿瘤细胞浸润到胸膜腔可能同时受到肿瘤细胞特性和肺癌患者宿主因素的影响。恶性胸腔积液中有淋巴细胞聚集, CD4 + CD25 + 调节性 T 淋巴细胞(Treg)增多, Treg 细胞属于“职业抑制性 T 细胞”, 该文就 Treg 细胞的研究近况及其在恶性胸腔积液发病机制中的作用综述如下。

[关键词] 恶性胸腔积液; 调节性 T 淋巴细胞; 发病机制

[中图分类号] R 733.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)11-1074-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.11.31

Regulatory T cells in the pathogenesis of malignant pleural effusion QIN Xue-jun, WEI Bi-miao, TAN Yi. Department of Respiratory Diseases, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Malignant pleural effusion which carries a poor prognosis is frequently observed in malignant pleural metastasis or malignant pleural mesothelioma. The factors that recruit tumor cells into pleural cavity are involved in both tumor cells characteristics and hosts. In malignant pleural effusion lymphocytes are dominant, and regulatory T cells are upregulated. Regulatory T cell(Treg) is a unique CD4 + CD25 + T cell population of “professional” regulatory/suppressor T cells that actively and dominantly prevent both the activation and the function of autoactive T cells that have escaped other mechanisms of tolerance. This paper reviewed the research progress in regulatory T cells and its role in the pathogenesis of malignant pleural effusion.

[Key words] Malignant pleural effusion; Regulatory T cell(Treg); Pathogenesis

恶性胸腔积液由恶性肿瘤胸膜转移或恶性胸膜间皮瘤引起, 患者一旦合并恶性胸腔积液则预后很差。恶性胸腔积液的发生机制目前尚不十分明确, 肿瘤细胞浸润到胸膜腔可能同时受到肿瘤细胞特性和肿瘤患者宿主因素的影响。研究已证实恶性胸腔积液中主要为淋巴细胞聚集。CD4 + CD25 + 调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)是特征性表达白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)受体 α 链(CD25)并具有抑制功能的 CD4 + T 淋巴细胞亚群, 是一类特定亚群的 CD4 + T 淋巴细胞, 属于“职业抑制性 T 细胞”。Treg 细胞通过其 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)激活才能发挥抑制活性, 而一旦被激活, 便不再需要抗原, 也不需要 TCR 重新活化。

研究表明恶性胸腔积液中 Treg 细胞增多, Treg 细胞在恶性胸腔积液的形成中起着重要作用, 本文就 Treg 细胞的研究近况及其在恶性胸腔积液中的作用综述如下。

1 Treg 细胞的来源及生物学特性

1995 年 Sakaguchi 等^[1]首次报道在正常人和小鼠外周血及脾脏组织的 CD4 + T 淋巴细胞中有一细胞亚群持续高表达 CD25 分子。将剔除了 CD4 + CD25 + 细胞后的 CD4 + T 淋巴细胞注射到无胸腺的裸鼠会导致器官特异性自身免疫性疾病的发生, 而同时注射 CD4 + CD25 + 细胞和 CD4 + CD25 - 细胞则能防止疾病的发生, 因此将这群 CD4 + CD25 + 细胞命名为 Treg 细胞。研究表明大部分健康个体

体内存在自身反应性 T 淋巴细胞, Treg 细胞在抑制自身反应性 T 淋巴细胞效应中起着重要的作用^[2], 并且参与调节肿瘤免疫^[3]。肺癌^[4]、卵巢癌^[5]、乳腺癌^[6]、胰腺癌^[7]的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)中的 Treg 细胞数量增多。最近的人类研究提示肿瘤 Treg 细胞产生的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和 IL-10 可能参与肿瘤免疫调节。鼠类研究提示清除 Treg 细胞可以诱导肿瘤早期的排斥反应。Unitt 等^[8]的研究发现堆积在肝细胞肝癌局部微环境的肿瘤特异性 Treg 细胞可以抑制肿瘤特异性和非特异性免疫反应。

2 Treg 细胞的作用机制

许多实验室对鼠和人类 Treg 细胞的体外研究发现, Treg 细胞必须通过 TCR 激活来发挥抑制作用;用半透膜隔开, Treg 细胞不能对 CD4 + CD25-T 淋巴细胞发挥抑制作用;单独或联合应用 IL-4、IL-10 或 TGF- β 1 不影响 Treg 细胞的抑制功能;来源于 IL-4、IL-10 缺陷鼠的 Treg 细胞完全拥有抑制功能;以上提示 Treg 细胞在体外发挥抑制作用需要 Treg 细胞的激活及细胞间的直接接触, 而不依赖于可溶性细胞因子^[9,10]。通过 CD28 增加协同刺激或加入外源性 IL-2 可以消除 Treg 细胞的抑制作用。小鼠的体内研究提示 Treg 细胞在体内的抑制作用依赖于可溶性细胞因子。Treg 细胞在体内的免疫抑制功能与其分泌细胞因子有关, Treg 细胞分泌的可溶性细胞因子 IL-4、IL10 和 TGF- β 具有免疫抑制功能, 对细胞调节功能的发挥有一定作用。Huber 等^[11]在实验中用 TGF- β ^{-/-}小鼠来评估内源性 TGF- β 在体内对 Treg 细胞的作用, 结果发现 TGF- β ^{-/-}小鼠外周血 Treg 细胞数量减少并且对大肠炎更易感, 给其输注野生型 Treg 细胞则可避免这种易感性。这些资料显示 Treg 细胞在体内扩增及发挥抑制功能需要 TGF- β 信号的参与。Treg 细胞在体内发挥抑制功能也需要 IL-2, 因为与效应 T 细胞共同培养时如选择性阻滞 Treg 细胞的 IL-2 受体, Treg 细胞则完全丧失抑制功能^[3]。初始 Treg 细胞在 IL-2 存在的条件下被激活后, 当受到第 2 次刺激时即可产生 IL-10, 提示摄取 IL-2 以诱导产生额外的抑制性细胞因子与 Treg 细胞在体内的抑制活性密切相关。研究发现虽然 Treg 细胞不分泌 IL-2, 但发挥功能时需要 IL-2 持续存在, IL-2 在体内增强 Treg 细胞的功能, 加入抗 IL-2 抗体使 Treg 细胞数量减少及其抑制活性降低。以上研究提示 IL-2 在 Treg 细胞发育增殖

及其功能维持中的作用至关重要。Treg 细胞通过细胞接触依赖性抑制 IL-2 的产生, 表达高水平的细胞内细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4), 从而抑制 CD4 + CD25-T 淋巴细胞和 CD8 + T 淋巴细胞活化和增殖^[12]。Birebent 等^[13]应用一种新的方法, 通过将储存有 CTLA-4 分子的细胞内囊泡被动转运到细胞表面以纯化人类 CTLA-4 + Treg 细胞, 与同时纯化的 CTLA-4-Treg 细胞相比, CTLA-4 + Treg 细胞表现出对体内同种抗原特异性 T 细胞增殖具有更强的抑制活性, 提示 CTLA-4 分子参与 Treg 细胞的调节活性。Takahashi 等^[14]的研究表明, 在正常小鼠体内 CTLA-4 持续表达于 Treg 细胞, 并参与 Treg 细胞介导的免疫抑制作用, CTLA-4 跨膜分子胞内段携带免疫受体酪氨酸抑制性基序(immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motifs, ITIM), 与 B7 受体结合后传递抑制信号, 抑制 T 细胞的增殖和活化, 输注抗 CTLA-4 单克隆抗体虽然不能明显改变 Treg 细胞的数目, 也不能改变 CD4 + T 细胞中 CD25 + T 细胞的比例, 却能诱导小鼠产生自身免疫性疾病。在体外研究中, Treg 细胞对 CD4 + CD25-T 细胞的抑制效应能被抗 CTLA-4 单克隆抗体有效地削弱; CTLA-4^{-/-}小鼠的 Treg 细胞抑制功能明显减弱, 而 CD28 缺陷小鼠的 Treg 细胞仍保留其强大的抑制功能; 抗 CD28 单克隆抗体和 CD28 配体结合 TCR 能阻断 Treg 细胞诱导的 T 细胞的失活。由此推测, CTLA-4 信号能活化 Treg 细胞, 而 CD28 信号能减弱其抑制效应。但当高浓度的 CD28 抗体存在时, Treg 细胞失去在抗原刺激下抑制活性, 当除去抗体后该细胞可以恢复原有的抑制功能。根据以上结果可以推断, CD28 参与 T 细胞的激活, 但在未免疫状态下 Treg 细胞通过 CTLA-4 而不是通过 CD28 分子识别自身抗原, 所以能够抑制自身反应性 T 细胞。然而 Kataoka 等^[15]的研究显示 CTLA-4 在 Treg 细胞中的具体作用还不确定, CTLA-4 介导的信号对 Treg 细胞在体外发挥功能并不必需, 因为在体外, 来源于 CTLA-4^{-/-}小鼠的 Treg 细胞也能够抑制 T 细胞的活化。

3 Treg 细胞在恶性胸腔积液发病机制中的作用

研究发现实体肿瘤局部微环境及外周血 Treg 细胞增多, 这种 Treg 细胞降低了机体对肿瘤细胞的免疫监视, 参与肿瘤的免疫逃避机制。已有多项研究证实 Treg 细胞参与到恶性胸腔积液发病机制的调控中。我们前期的研究发现恶性胸腔积液中的 Treg 细胞高于外周血及肿瘤无胸腔积液者的胸腔灌

洗液,肺癌胸腔积液者与肺癌无胸腔积液者以及正常对照组的外周血 Treg 细胞数量无显著差别,推测恶性胸腔积液内 Treg 细胞百分比增加是由于趋化作用或局部分化^[16]。Curiel 等^[17]通过对卵巢癌患者的研究证实 Treg 细胞优先转运和堆积在肿瘤局部和腹水中,但在晚期肿瘤很少进入局部引流淋巴结,而肿瘤细胞和肿瘤微环境中的巨噬细胞产生细胞因子 CCL22 则趋化 Treg 细胞到达肿瘤局部和腹水中。为了研究胸腔积液中 Treg 细胞的直接抑制能力,我们将 Treg 细胞与 CD4 + CD25-T 细胞共同培养,并加抗 CD3 和 CD28 单克隆抗体刺激,发现加入 Treg 细胞后可以观察到抑制作用,恶性胸腔积液和外周血中的 Treg 细胞抑制作用无显著差别,这些结果提示肺癌患者胸腔积液中的 Treg 细胞功能并未受损^[16]。胸腔积液中 Treg 细胞数量的增加可能打破了免疫和耐受之间的平衡,并进一步促进肿瘤的发展。DeLong 等^[18]研究发现非小细胞肺癌与乳腺癌导致的胸腔积液中 Treg 细胞数量增加,而间皮瘤导致的胸腔积液中 Treg 细胞数量则有所减少,但尚不清楚这些胸腔积液中 Treg 细胞除了有数量上的差异是否还存在功能上的差异,推测间皮瘤导致的胸腔积液中 Treg 细胞具有更强的抑制活性,进而促进恶性胸腔积液中肿瘤细胞的免疫逃避。Anraku 等^[19]通过动物研究发现抗癌新药培美曲塞正是通过抑制 Treg 细胞的功能而对抗恶性胸腔积液形成,在该项研究中,Treg 细胞的功能被抑制后胸水中 IL-10 减少而 IL-2 增多,提示 Treg 细胞还可能通过促进 IL-10 产生并抑制 IL-2 产生而促进恶性胸腔积液形成。此外,Park 等^[20]通过体外研究及动物实验发现,原始 CD4 + T 细胞在体内及体外均能分化为产 IL-17 的 T 细胞亚群,于 2005 年将这一类 Th 细胞称之为 Th17 细胞。此后的研究发现 Th17 细胞与许多炎症反应和自身免疫性疾病的发生和发展有关。Ye 等^[21]研究发现恶性胸腔积液中的 Treg 细胞可通过隐性相关肽途径抑制 Th17 细胞增殖和分化,从而促进恶性胸腔积液形成。

4 Treg 细胞浸润到胸膜腔的机制

IL-16 是人外周血单个核细胞受到丝裂原及抗原刺激后产生的一种 T 细胞趋化因子^[22,23],是最早发现的对人 T 细胞具有趋化活性的细胞因子之一,可能在各种炎症性疾病中起作用,如过敏性哮喘^[24,25],风湿性关节炎^[26],系统性红斑狼疮^[27]。我们既往的研究已证实胸膜腔中的 IL-16 明显高于血清^[28]。胸腔积液中 IL-16 浓度与 CD4 + T 细胞数呈

正相关,IL-16 可以直接诱导 CD4 + T 细胞进入胸膜腔,因而,作为 CD4 + T 细胞亚群的 Treg 细胞可能也是通过局部产生的 IL-16 进入胸膜腔的。IL-8 是一种趋化因子,可以由很多细胞产生,包括内皮细胞、上皮细胞、间皮细胞、小神经胶质细胞、中性粒细胞和 T 细胞产生。Pace 等^[29]的研究发现结核性胸腔积液和恶性胸腔积液中 IL-8 浓度升高,并且对 T 淋巴细胞有趋化作用,推测也与 Treg 细胞进入胸膜腔的机制有一定关系。胸腺激活可调节趋化因子(thymus and activation-regulated chemokine, TARC/CCL17)和巨噬细胞源趋化因子(macrophage-derived chemokine, MDC/CCL22)都属于 CC 趋化因子亚家族成员,选择性趋化表达 CCR4 受体的细胞,如外周血 T 淋巴细胞的 Th2 亚群、树突状细胞、自然杀伤细胞^[30]。淋巴细胞(尤其是 Th2 细胞)激活时 CCR4 瞬时上调^[31]。最近的研究显示 CCL17 和 CCL22 可向食管鳞状细胞癌肿瘤微环境募集 Treg 细胞^[32]。Ishida 等^[33]对霍杰金氏淋巴瘤的研究发现淋巴瘤组织中 CCL17 和 CCL22 对 CCR4 + Treg 细胞具有强大的趋化活性。研究者对原发性乳腺癌患者的研究发现乳腺癌组织也通过 CCL22/CCR4 途径募集 Treg 细胞向肿瘤局部浸润^[34,35]。而 Curiel 等^[17]对卵巢癌的研究也发现 CCL22 能趋化 CCR4 + Treg 细胞向癌组织内部聚集。我们的前期研究发现 CCL17 并不参与恶性胸腔积液的发生机制,而恶性胸腔积液中 CCL22 浓度增高,它主要由肿瘤细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞产生,恶性疾病可导致胸腔积液中 CCL22 浓度和 Treg 细胞表面 CCR4 受体表达上调,胸腔积液中 CCL22 可以通过 CCR4 受体诱导 Treg 细胞进入胸膜腔^[36]。Ye 等^[37,38]的研究还发现 IL-9 及 IL-22 参与恶性胸腔积液患者 CD4 + T 淋巴细胞胸膜腔浸润的调控。

5 展望

肿瘤的免疫治疗是近年来关于肿瘤治疗的研究热点之一,Treg 细胞在控制免疫应答中的核心地位使这群细胞在肿瘤的靶向治疗方面充满着诱人的前景。恶性胸腔积液中 Treg 细胞的数量及在肿瘤免疫中的抑制作用的研究越来越多,阐明恶性胸腔积液中 Treg 细胞浸润及作用机制将有助于更好地理解恶性胸腔积液中肿瘤细胞的免疫逃避及免疫耐受机制并提供有效的免疫治疗方法。

参考文献

- 1 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-

- chains(CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151 - 1164.
- 2 Heninger AK, Theil A, Wilhelm C, et al. IL-7 abrogates suppressive activity of human CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells and allows expansion of alloreactive and autoreactive T cells[J]. *J Immunol*, 2012, 189(12):5649 - 5658.
- 3 Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(4):759 - 767.
- 4 Black CC, Turk MJ, Dragnev K, et al. Adenocarcinoma contains more immune tolerance regulatory t-cell lymphocytes (versus squamous carcinoma) in non-small-cell lung cancer [J]. *Lung*, 2013, 191(3):265 - 270.
- 5 Redjimi N, Raffin C, Raimbaud I, et al. CXCR3 + T regulatory cells selectively accumulate in human ovarian carcinomas to limit type I immunity[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(17):4351 - 4360.
- 6 Oda N, Shimazu K, Naoi Y, et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(1):107 - 116.
- 7 Amedi A, Nicolai E, Benagiano M, et al. Ex vivo analysis of pancreatic cancer-infiltrating T lymphocytes reveals that ENO-specific Tregs accumulate in tumor tissue and inhibit Th1/Th17 effector cell functions[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(7):1249 - 1260.
- 8 Unitt E, Rushbrook SM, Marshall A, et al. Compromised lymphocytes infiltrate hepatocellular carcinoma: the role of T-regulatory cells [J]. *Hepatology*, 2005, 41(4):722 - 730.
- 9 Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, et al. Identification and functional characterization of human CD4(+) CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood[J]. *J Exp Med*, 2001, 193(11), 1285 - 1294.
- 10 Ng WF, Duggan PJ, Ponchel F, et al. Human CD4(+) CD25(+) cells: a naturally occurring population of regulatory T cells [J]. *Blood*, 2001, 98(9):2736 - 2744.
- 11 Huber S, Schramm C, Lehr HA, et al. Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the in vivo expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4 + CD25 + T cells [J]. *J Immunol*, 2004, 173(11):6526 - 6531.
- 12 Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al. Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+) CD25(+) human thymocytes. *J Exp Med*, 2002, 196(3):379 - 387.
- 13 Birebent B, Lorho R, Lechartier H, et al. Suppressive properties of human CD4 + CD25 + regulatory T cells are dependent on CTLA-4 expression[J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(12):3485 - 3496.
- 14 Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(2):303 - 310.
- 15 Kataoka H, Takahashi S, Takase K, et al. CD25(+) CD4(+) regulatory T cells exert in vitro suppressive activity independent of CTLA-4[J]. *Int Immunol*, 2005, 17(4):421 - 427.
- 16 Chen YQ, Shi HZ, Qin XJ, et al. CD4 + CD25 + regulatory T lymphocytes in malignant pleural effusion [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(11):1434 - 1439.
- 17 Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9):942 - 949.
- 18 DeLong P, Carroll RG, Henry AC, et al. Regulatory T cells and cytokines in malignant pleural effusions secondary to mesothelioma and carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(3):342 - 346.
- 19 Anraku M, Tagawa T, Wu L, et al. Synergistic antitumor effects of regulatory T cell blockade combined with pemetrexed in murine malignant mesothelioma [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2):956 - 966.
- 20 Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1133 - 1141.
- 21 Ye ZJ, Zhou Q, Zhang JC, et al. CD39 + regulatory T cells suppress generation and differentiation of Th17 cells in human malignant pleural effusion via a LAP-dependent mechanism [J]. *Respir Res*, 2011, 12:77.
- 22 Center DM, Cruikshank W. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. I. Identification and characterization of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated mononuclear cells [J]. *J Immunol*, 1982, 128(6):2563 - 2568.
- 23 Cruikshank W, Center DM. Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. II. Purification of a lymphotactic factor(LCF) [J]. *J Immunol*, 1982, 128(6):2569 - 2574.
- 24 Akiyama K, Karaki M, Kobayashi R, et al. IL-16 variability and modulation by antiallergic drugs in a murine experimental allergic rhinitis model [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 149(4):315 - 322.
- 25 Shimizu Y, Dobashi K, Fueki N, et al. Changes of immunomodulatory cytokines associated with omalizumab therapy for severe persistent asthma [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25(2):177 - 186.
- 26 Warstat K1, Hoberg M, Rudert M, et al. Transforming growth factor beta1 and laminin-111 cooperate in the induction of interleukin-16 expression in synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(1):270 - 275.
- 27 Xue H, Gao L, Wu Y, et al. The IL-16 gene polymorphisms and the risk of the systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 403(1-2): 223 - 225.
- 28 Qin XJ, Shi HZ, Huang ZX, et al. Interleukin-16 in tuberculous and malignant pleural effusions [J]. *Eur Respir J*, 2005, 25(4): 605 - 611.
- 29 Pace E, Gjomarkaj M, Melis M, et al. Interleukin-8 induces lymphocyte chemotaxis into the pleural space. Role of pleural macrophages [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(5 Pt 1):1592 - 1599.
- 30 Nickel R, Beck LA, Stellato C, et al. Chemokines and allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104(4 Pt 1):723 - 742.
- 31 D'Ambrosia D IA, Bonecchi R. Selective up-regulation of chemo-

kine receptors CCR4 and CCR8 upon activation of polarized human type 2 Th cells[J]. *J Immunol*, 1998, 161(10):5111 - 5115.

32 Maruyama T1, Kono K, Izawa S, et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to infiltration of regulatory T cells in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2010, 23(5):422 - 429.

33 Ishida T, Ishii T, Inagaki A, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11):5716 - 5722.

34 Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5):2000 - 2009.

35 Faget J, Biota C, Bachelot T, et al. Early detection of tumor cells by innate immune cells leads to T(reg) recruitment through CCL22 production by tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(19):6143 - 6152.

36 Qin XJ, Shi HZ, Deng JM, et al. CCL22 recruits CD4-positive CD25-positive regulatory T cells into malignant pleural effusion[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7):2231 - 2237.

37 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Interleukin 22-producing CD4 + T cells in malignant pleural effusion[J]. *Cancer Lett*. 2012, 326(1):23 - 32.

38 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, et al. Differentiation and immune regulation of IL-9-producing CD4 + T cells in malignant pleural effusion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(11):1168 - 1179.

[收稿日期 2014 - 05 - 08][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

新生儿呼吸窘迫综合征的治疗进展

黄国盛(综述), 谭毅(审校)

基金项目: 广西钦州市科研与技术开发计划项目(编号:20120302)

作者单位: 535099 广西,钦州市妇幼保健院新生儿科

作者简介: 黄国盛(1973 -),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:临床儿科。E-mail:huang245679@sina.com

[摘要] 新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)是由肺表面活性物质(PS)缺乏而引起的新生儿早期死亡的危重疾病。近年来对NRDS的治疗取得显著进展,该文概述了NRDS的PS替代疗法、氧疗和体外膜氧合的治疗进展。

[关键词] 新生儿呼吸窘迫综合征; 肺表面活性物质; 氧疗; 液体通气; 体外膜氧合

[中图分类号] R 722.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674 - 3806(2014)11 - 1078 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2014.11.32

Progress in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome HUANG Guo-sheng, TAN Yi. Department of Pediatrics, Women and Children's Health Hospital of Qinzhou City, Guangxi 535099, China

[Abstract] Neonatal respiratory distress syndrome (NRDS) is a critical illness that caused early neonatal death because the lack of pulmonary surfactant(PS). Remarkable progress in the treatment of NRDS has been made in recent years. This paper summarized the progress in treatment of NRDS with PS replacement therapy, oxygen therapy and extracorporeal membrane oxygenation.

[Key words] Neonatal respiratory distress syndrome(NRDS); Pulmonary surfactant; Oxygen therapy; Liquid ventilation; Extracorporeal membrane oxygenation

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)又称肺透明膜病,是由肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)缺乏而引起的新生儿早期死亡的危重疾病。其病理生理特征为弥

漫性肺不张及肺顺应性降低,临床以出生后不久即出现进行性呼吸困难为主要表现^[1]。近年来对NRDS的治疗取得显著进展,现概述如下。