



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.015  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4):494-499.

· 文献综述 ·

## 伊马替尼对胃肠间质瘤患者 Foxp3<sup>+</sup> Treg 影响的研究进展

陈小龙, 冯立波, 巫晓龙, 左忠林, 陈鹏, 刘亿, 邹庆伟, 刘庆 综述 夏冬 审校

(西南医科大学附属医院 胃肠外科, 四川 泸州 646000)

### 摘要

胃肠间质瘤(GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,多数GIST发病机制是c-Kit基因发生功能获得性突变,表达Kit蛋白并持续激活其下游信号通路使肿瘤细胞持续增殖。作为酪氨酸激酶抑制剂,伊马替尼在GIST中的应用使得靶向治疗成为手术治疗以外最为重要的治疗方式,已深刻影响了GIST的治疗模式。Foxp3<sup>+</sup>Treg是体内重要的调节性T细胞,通过抑制CTL、NK细胞等肿瘤抑制细胞的功能,负向调节机体的抗肿瘤免疫反应。研究显示,伊马替尼不仅可通过靶向治疗机制,也可能通过抑制Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞而增强机体对肿瘤的免疫反应,从免疫途径发挥治疗GIST的作用。笔者就伊马替尼对GIST患者外周血中Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞及其亚群影响的相关研究作一综述。

### 关键词

胃肠道间质肿瘤; 甲磺酸伊马替尼; T淋巴细胞, 调节性; 综述文献  
中图分类号: R735.3

## Research progress of effects of imatinib on Foxp3<sup>+</sup>Treg cells in patients with gastrointestinal stromal tumor

CHEN Xiaolong, FENG Libo, WU Xiaolong, ZUO Zhonglin, CHEN Peng, LIU Yi, ZOU Qingwei, LIU Qing, XIA Dong

(Department of the Gastrointestinal Surgery, the Affiliated Hospital, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

### Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. The mechanism for most GIST is considered to be the gain-of-function mutations of the c-Kit gene and Kit protein expression which cause the sustained activation of its down-stream signaling pathways and thereby the continuous proliferation of the tumor cells. As a tyrosine kinase inhibitor, application of imatinib has allowed the targeted therapy to become an important therapeutic option besides surgical treatment for GIST, and significantly influenced the treatment mode of GIST. Foxp3<sup>+</sup>Treg cells are important regulatory T population, and they negatively control the anti-tumor immune responses through suppressing the anti-tumor cells such as CTL and NK cells. Studies have revealed that imatinib inhibits GIST through not only targeted mechanism but also immunological mechanisms by suppressing the Foxp3<sup>+</sup>Treg cells and enhancing the anti-tumor immune responses. Here, the authors present research progress of the effects of imatinib on the peripheral blood Foxp3<sup>+</sup>Treg cells and their subpopulations in patients with GIST.

### Key words

Gastrointestinal Stromal Tumors; Imatinib Mesylate; T-Lymphocytes, Regulatory; Review  
CLC number: R735.3

基金项目: 四川省教育厅资助项目(16ZA0197)。

收稿日期: 2017-10-11; 修订日期: 2018-03-16。

作者简介: 陈小龙, 西南医科大学附属医院硕士研究生, 主要从事胃肠道肿瘤基础和临床方面的研究。

通信作者: 夏冬, Email: juliahhy@aliyun.com

胃肠间质瘤 (gastrointestinal stromal tumor, GIST) 是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤,被认为是一种具有恶性潜能的肿瘤,其生物学活性及临床表现可以从良性到恶性不等<sup>[1]</sup>。据估计<sup>[2]</sup>, GIST 在的发病率约为1~1.5/10万,患病率为13/10万,而其5年生存率约为65%<sup>[3]</sup>。胃及小肠是GIST最常见的原发部位,大约占有GIST患者的90%,其他少见的原发部位包括十二指肠、结直肠、食管、阑尾,以及肠系膜、网膜、腹膜后等消化道外的部位<sup>[4-5]</sup>。GIST的主要临床表现包括消化道出血、贫血、腹胀、腹部包块等,也有部分无症状患者于体检时发现<sup>[6]</sup>。

目前认为GIST来源于胃肠道肌间神经丛的Cajal间质细胞 (ICCs),其发病主要与编码酪氨酸激酶受体的基因如c-Kit和PDGFRA (血小板源性生长因子受体 $\alpha$ ) 基因等发生功能获得性突变有关,也有研究<sup>[7-9]</sup>发现其与HRAS、NRAS、BRAF、NF1等基因突变相关。GIST作为一类具有相似临床表现的疾病,在免疫组织化学及其相应的临床特征上也表现出一定差异性,例如,尽管大多数的GIST患者表现为Kit (又名CD117) 阳性,可结合形态学及免疫表型得到明确诊断,但仍有约5%的患者表现为kit阴性<sup>[4]</sup>,而具有PDGFRA等其他基因突变,甚或野生型GIST;同时,具有c-Kit基因突变的GIST患者,也可能存在第9、11、13、17等不同位点外显子的突变,有研究<sup>[10]</sup>表明,该基因第11号外显子的突变多为来源于胃的GIST,而第9号外显子的突变则多为来源于小肠的GIST。因此,无论是对该病的诊断还是临床治疗方案的选择,均需考虑到其所具有的异质性的特点。

## 1 伊马替尼在 GIST 中的应用

正是由于前期研究阐明了GIST的发病机制可能为c-Kit基因突变所致Kit受体蛋白激活,进而持续激活其下游细胞信号传导通路,导致不受控制的细胞增殖及凋亡减少,造成了GIST疾病的发生<sup>[11]</sup>。因此,酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 如甲磺酸伊马替尼作为靶向药物应用于GIST的临床治疗,尤其是应用于无法手术切除或手术后复发的患者,取得了令人瞩目的成就<sup>[12-13]</sup>。目前,甲磺酸伊马替尼已被美国国

立综合癌症网络 (NCCN), 欧洲临床肿瘤协会 (ESMO) 等机构的GIST临床实践指南<sup>[4, 14]</sup>及中国胃肠间质瘤诊断治疗共识 (2013年版)<sup>[11]</sup>推荐应用于GIST患者的术后辅助治疗、无法切除者的术前新辅助治疗及复发转移患者的治疗。自从甲磺酸伊马替尼应用于GIST的治疗以来, GIST患者的总生存期明显延长<sup>[15-16]</sup>, 对该疾病的认识、诊断及治疗也取得了快速并具有实质性意义的进步<sup>[17]</sup>。

然而, 尽管目前甲磺酸伊马替尼已广泛的应用于GIST的临床治疗, 但如前文所述该病所具有的异质性特点, 使得甲磺酸伊马替尼在作为靶向药物时对其治疗并不普适, 并非所有GIST患者均能通过目前推荐的剂量及用药周期的甲磺酸伊马替尼应用方案获益。例如, 目前研究认为c-Kit外显子11突变及PDGFRA非D842V突变的患者可通过接受甲磺酸伊马替尼治疗而获益, 但PDGFRA D842V突变者则被广泛认为对伊马替尼原发性耐药不能获益; 至于c-Kit外显子9突变者及野生型GIST, 目前的研究结论尚不能确定是否能通过伊马替尼治疗获益, 既往研究表明上述两种表型的GIST患者不能从中获益, 但也有学者建议通过加大用药剂量或延长用药周期获取治疗效果, 因此关于甲磺酸伊马替尼是否可应用于不同基因型的GIST患者及其作用机制、用药剂量等尚存在分歧<sup>[15]</sup>。

## 2 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)

Treg细胞是表达CD25、Foxp3 (transcription factor forkhead box P3) 等分子的一类CD4<sup>+</sup> T细胞, 对于机体自身免疫耐受及维持免疫稳态至关重要<sup>[18]</sup>。Treg细胞可在体内或体外广泛抑制包括CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T细胞、NK细胞、B细胞及抗原提呈细胞等在内的多种免疫细胞, 使其在预防自身免疫及过敏反应等方面具有重要作用。Treg细胞的功能紊乱可能导致严重的自身免疫性疾病或致命性过敏反应<sup>[19]</sup>。另一方面, 对于肿瘤患者, Treg细胞可能通过抑制对肿瘤的免疫反应而促进肿瘤疾病的进展<sup>[20]</sup>。

Treg细胞, 一般指CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T细胞, Foxp3是表达于该细胞胞浆中的转录因子, 对Treg细胞发育和发挥功能具有重要作用, 而编码Foxp3的基因的缺失则可能导致严重的自身疾

病<sup>[21-22]</sup>。众所周知,在多种肿瘤疾病中,CD8<sup>+</sup>T细胞介导的免疫反应发挥了重要的抗肿瘤功能,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞则抑制了此种抗肿瘤免疫反应而促进了肿瘤的进展。如在肝癌<sup>[23]</sup>、卵巢癌<sup>[24]</sup>、胰腺肿瘤<sup>[25]</sup>、小细胞肺癌<sup>[26]</sup>等多个实体肿瘤中的研究均认为,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞浸润多与其不良预后相关,并以此为依据寻找相应的治疗方案以期通过消除Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞或抑制其活性而增强机体抗肿瘤免疫反应<sup>[27]</sup>。然而,关于Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞在其他肿瘤中的情况的研究则显示该类细胞并非都与肿瘤疾病不良预后相关,如在结直肠癌中,Ladoire等<sup>[28]</sup>表明,与其他多数肿瘤相反,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞的浸润则与结直肠癌的良好预后相关。对于上述存在于结直肠癌中与其他肿瘤相悖的情况,Saito等<sup>[29]</sup>的更进一步研究揭示了其原因,即由于Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞不同亚群所具有的功能不同所致,其中大量Foxp3<sup>low</sup>细胞浸润的结直肠癌患者的预后明显优于较多Foxp3<sup>high</sup>细胞浸润的患者。由此可见,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞与肿瘤之间的关系并不能一概而论,既要考虑肿瘤的原发部位、分期等情况<sup>[27]</sup>,更要考虑到Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞不同亚群所带来的异质性的特点。

根据Treg细胞表达Foxp3及CD45RA量的不同,可将其分为3个亚群,各亚群的功能各不相同<sup>[30-31]</sup>,即分为有免疫抑制功能的CD45RA<sup>+</sup>Foxp3<sup>low</sup>静止Treg细胞(resting Treg, rTreg)、CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>high</sup>效应Treg细胞(activated Treg, aTreg)和无免疫抑制功能的CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>low</sup>非抑制Treg细胞(nonsuppressive Treg, nonTreg)3个亚群。aTreg是主要发挥抑制功能的Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞亚群,但是寿命短暂;rTreg细胞也可以发挥免疫抑制功能,尽管其抑制作用弱于aTreg细胞,但其可增殖并转变为aTreg细胞;nonTreg细胞无免疫抑制功能,但其可大量分泌CD17等细胞因子发挥免疫调节功能。前述Saito等<sup>[29]</sup>在结直肠癌中的研究即表明,大量Foxp3<sup>low</sup>Treg细胞浸润的CRC患者预后明显优于大量Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞浸润的患者。Lin等<sup>[32]</sup>关于结直肠癌的研究同样表明,在Treg细胞不同亚群中,主要是activated Treg细胞,即CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞,在肿瘤微环境中的积累与肿瘤的进展关系密切。另外,在Sun等<sup>[33]</sup>关于头颈部鳞癌的研究中也表明,Treg细胞各亚类中,主要是CD45RA<sup>-</sup>

Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞(aTreg)与肿瘤进展关系密切。

因此,总的来说,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞可通过抑制CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤效应发挥其免疫抑制作用从而促进肿瘤的进展,其与肿瘤的不良预后有着重要关系,并且主要是Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞中的CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞亚群发挥该作用。基于此,目前研究多试图将该亚类细胞作为靶点探寻肿瘤免疫治疗的新策略<sup>[30]</sup>。

### 3 Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞在GIST中的情况

在GIST中,目前关于Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞对其疾病进展及预后等的影响的研究甚少。杨培培等<sup>[34]</sup>对于Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞在胃GIST中的意义的研究结果支持Treg细胞浸润与GIST的不良预后相关,但其研究方式为通过免疫组化的方法测定肿瘤组织中Foxp3的表达情况,并未涉及GIST患者外周血中Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞的含量情况;并且,目前关于Foxp3的研究表明,并非仅有Treg细胞表达Foxp3,在效应T细胞中也可能短暂表达Foxp3,但该类型的效应T细胞并不具有免疫抑制功能<sup>[35-36]</sup>,因此若仅通过免疫组化的方法测定肿瘤组织中的Foxp3分子的表达情况,并不能表明Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞在肿瘤中的浸润情况,以此作为判断Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞与GIST的关系的依据尚不充分。国外的研究中,Rusakiewicz等<sup>[37]</sup>研究认为Foxp3浸润不能作为GIST预后的判断因素,但Foxp3<sup>+</sup>细胞的积累,是对伊马替尼治疗无应答的一个预测因子。上述研究均未涉及Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞不同亚群在GIST中是否存在差异化的作用。

结合在其他肿瘤性疾病中Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞的研究情况,及目前已有的少量在GIST中的研究,目前可以认为在GIST中,Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞极可能通过抑制机体对肿瘤的免疫反应而促进了肿瘤的进展,且可能为CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞亚群主要发挥了免疫抑制功能。但目前国内外尚缺乏较多的严谨研究,来阐明Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞与GIST之间的关系,更缺乏关于GIST中Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞亚类的分布情况,因此有必要开展更多的研究探明上述问题。若进一步的研究结论支持Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞,尤其是CD45RA<sup>-</sup>Foxp3<sup>high</sup>Treg细胞在GIST疾病进展中发挥了重要作用,则该类细胞有望作为GIST治疗的靶点,为GIST的免疫治疗提供新思路。

## 4 伊马替尼与 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞

如前所述,甲磺酸伊马替尼作为酪氨酸激酶抑制剂通过抑制Kit驱动的信号通路抑制GIST肿瘤细胞的增殖从而发挥其抗肿瘤作用,其疗效已被广泛认可。另一方面,甲磺酸伊马替尼也可通过影响免疫系统而间接发挥其抗肿瘤功能<sup>[38-39]</sup>。Tazzari等<sup>[40]</sup>在皮肤纤维肉瘤中的研究结果表明,伊马替尼不仅可以通过分子靶向途径发挥抗肿瘤治疗作用,也可通过调节免疫的途径增强机体的肿瘤免疫反应;上述研究即表明在伊马替尼治疗后的皮肤纤维肉瘤患者中可检测到细胞凋亡增多、PDL1表达增加及肿瘤浸润T细胞的增多等一系列积极的抗肿瘤免疫反应,证明了伊马替尼在该种肿瘤免疫治疗中的作用。Larmonier等<sup>[41]</sup>的在白血病中研究结果则表明,甲磺酸伊马替尼通过减少Treg细胞的数量和破坏其免疫抑制功能,增强了伊马替尼耐药的BCR-ABL阴性CML的抗肿瘤作用。在GIST方面,Balachandran等<sup>[42]</sup>在GIST中的研究结果表明,甲磺酸伊马替尼可通过减少肿瘤细胞表达具有抑制免疫功能的吡咯胺双加氧酶(IDO),活化CD8<sup>+</sup> T细胞且诱导Treg细胞凋亡,进而增强了伊马替尼的治疗效果;并且该研究认为,伊马替尼通过抑制IDO的表达所产生的消除Treg细胞的作用,主要是消除了肿瘤微环境中的Treg细胞,而避免了消除全身Treg细胞可能造成的自身免疫性疾病。

由这些前期研究可以发现,甲磺酸伊马替尼可分别通过靶向途径和免疫途径共同发挥其抗肿瘤作用,这可能拓展其在肿瘤免疫治疗中的应用,如对伊马替尼耐药或疗效尚不确切的PDGFRA D842V突变者、c-Kit外显子9突变者及野生型等不同类型GIST,甲磺酸伊马替尼是否能够通过消除Treg细胞的免疫途径发挥其抗肿瘤作用,值得进一步研究探讨,如明确甲磺酸伊马替尼存在此种抗肿瘤治疗机制,甚至其可能作为一种免疫药物应用于更多恶性肿瘤的免疫治疗中。而目前缺少在GIST中探讨伊马替尼通过免疫途径发挥治疗作用的研究,也缺乏在GIST中关于Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞与甲磺酸伊马替尼的关系的研究;且如前文所述,Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞的不同亚群与肿瘤的关系并不一致,目前更缺乏甲磺酸伊马替尼与Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞不同亚群的关系的研究,因此有必要进行进一

步研究阐明上述问题,以期提供伊马替尼应用于不同类型GIST免疫治疗的依据。

## 5 展 望

总的来说,尽管在甲磺酸伊马替尼应用于GIST领域后,GIST的治疗模式和预后取得了明显的改善。但是,长时间应用伊马替尼所出现的部分患者耐药及部分类型原发性耐药的情况,使得甲磺酸伊马替尼以靶向Kit为机制的治疗并不能覆盖所有GIST患者,且其用药方案目前也尚不完善。Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞,尤其是其CD45RA<sup>-</sup> Foxp3<sup>high</sup> Treg细胞亚群,可通过抑制CTL、NK细胞等的免疫应答,促进肿瘤的进展,在其他一些肿瘤性疾病中已获证实,有望成为肿瘤免疫治疗的靶点。如能通过进一步研究,阐明Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞及其亚群与GIST发生发展、预后的关系,并探明伊马替尼对Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞及不同亚群的影响效果,则可能为伊马替尼通过消除Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞而活化CTL、NK细胞发挥抗肿瘤作用提供依据,为伊马替尼耐药的GIST患者带来福音。并且,也可能使甲磺酸伊马替尼以免疫调节的方式应用于其他恶性肿瘤的免疫治疗中,如胃癌、结直肠癌及Ph染色体阴性的CML中,拓展其应用范围。

## 参考文献

- [1] CSCO胃肠间质瘤专家委员会. 中国胃肠间质瘤诊断治疗共识(2013年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(11):1025-1032. CSCO Expert Committee of Gastrointestinal stromal tumors. Expert consensus on diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors (2013 edition)[J]. Chinese Clinical Oncology, 2013, 18(11):1025-1032.
- [2] Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden[J]. Cancer, 2005, 103(4):821-829.
- [3] Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24 (1):298-302. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1002.
- [4] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(Suppl 2):S1-S41.

- [5] 李冬冬, 项洪刚, 刘颖斌. 腹腔镜手术治疗胃间质瘤的现状与进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4):519-523. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.019.  
Li DD, Xiang HG, Liu YB. Current status and progress of laparoscopic treatment of gastrointestinal stromal tumor of the stomach[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):519-523. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.019.
- [6] Nishida T, Blay JY, Hirota S, et al. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1):3-14. doi: 10.1007/s10120-015-0526-8.
- [7] Doyle LA, Hornick JL. Gastrointestinal stromal tumours: from KIT to succinate dehydrogenase [J]. Histopathology, 2014, 64(1):53-67. doi: 10.1111/his.12302.
- [8] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 1998, 279(5350):577-580.
- [9] Barnett CM, Corless CL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors: molecular markers and genetic subtypes[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2013, 27(5):871-888. doi: 10.1016/j.hoc.2013.07.003.
- [10] Antonescu CR, Viale A, Sarra L, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(10):3282-3290.
- [11] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med, 2002, 347(7):472-480.
- [12] Wu X, Feng L, Liu Q, et al. Partial response to imatinib treatment in a patient with unresectable gastrointestinal stromal tumor: A case report and mini literature review[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4):2297-2301.
- [13] 杨弘鑫, 张波, 沈朝勇, 等. 伊马替尼治疗晚期及高危胃肠道间质瘤的临床疗效与安全性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4):437-442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.006.  
Yang HX, Zhang B, Shen CY, et al. Clinical efficacy and safety of imatinib in treatment of advanced and high-risk gastrointestinal stromal tumor[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):437-442. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.006.
- [14] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl 3):iii21-26. doi: 10.1093/annonc/mdu255.
- [15] 沈琳, 李健. 胃肠间质瘤在靶向治疗时代面临的挑战[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(3):204-207. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.03.002.  
Shen L, Li J. Challenges of gastrointestinal stromal tumor in the era of targeted therapy[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2012, 15(3):204-207. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.03.002.
- [16] 闵凯, 曹峰瑜, 任骏, 等. 靶向治疗高危胃肠道间质瘤的临床疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(10):1408-1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007.  
Min K, Cao FY, Ren J, et al. Clinical effect of imatinib targeted therapy on high risk gastrointestinal stromal tumor[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(10):1408-1411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.10.007.
- [17] 邱海波, 陈功, 周志伟, 等. 胃肠间质瘤研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(4):406-411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002.  
Qiu HB, Chen G, Zhou ZW, et al. Research progress in gastrointestinal stromal tumors[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(4):406-411. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.04.002.
- [18] Yang S, Fujikado N, Kolodin D, et al. Immune tolerance. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance[J]. Science, 2015, 348(6234):589-594. doi: 10.1126/science.aaa7017.
- [19] Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2006, 212:8-27.
- [20] Frydrychowicz M, Boruczkowski M, Kolecka-Bednarczyk A, et al. The Dual Role of Treg in Cancer[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(6):436-443. doi: 10.1111/sji.12615.
- [21] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. Cell, 2008, 133(5):775-787. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- [22] Kitagawa Y, Sakaguchi S. Molecular control of regulatory T cell development and function[J]. Curr Opin Immunol, 2017, 49:64-70. doi: 10.1016/j.coi.2017.10.002.
- [23] Zhang AB, Qian YG, Zheng SS. Prognostic significance of regulatory T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2016, 17(12):984-991.
- [24] Wu M, Chen X, Lou J, et al. Changes in regulatory T cells in patients with ovarian cancer undergoing surgery: Preliminary results[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 47:244-250. doi: 10.1016/j.intimp.2017.04.004.
- [25] Jang J, Hajdu CH, Liot C, et al. Crosstalk between Regulatory T Cells and Tumor-Associated Dendritic Cells Negates Anti-tumor Immunity in Pancreatic Cancer[J]. Cell Rep, 2017, 20(3):558-571. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.062.
- [26] Phillips JD, Knab LM, Blatner NR, et al. Preferential expansion of pro-inflammatory Tregs in human non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2015, 64(9):1185-1191. doi: 10.1007/s00262-015-1725-1.
- [27] Deleeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, et al. The prognostic value of

- FoxP3<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(11):3022–3029. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3216.
- [28] Ladoire S, Martin F, Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(7):909–918. doi: 10.1007/s00262-011-1046-y.
- [29] Saito T, Nishikawa H, Wada H, et al. Two FOXP3 (+) CD4 (+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers[J]. *Nat Med*, 2016, 22(6):679–684. doi: 10.1038/nm.4086.
- [30] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27:1–7. doi: 10.1016/j.coi.2013.12.005.
- [31] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4<sup>+</sup> T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. *Immunity*, 2009, 30(6):899–911. doi: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.
- [32] Lin YC, Mahalingam J, Chiang JM, et al. Activated but not resting regulatory T cells accumulated in tumor microenvironment and correlated with tumor progression in patients with colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(6):1341–1350. doi: 10.1002/ijc.27784.
- [33] Sun W, Li WJ, Wu CY, et al. CD45RA-Foxp3<sup>high</sup> but not CD45RA-Foxp3<sup>low</sup> suppressive T regulatory cells increased in the peripheral circulation of patients with head and neck squamous cell carcinoma and correlated with tumor progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33:35. doi: 10.1186/1756-9966-33-35.
- [34] 杨培培, 杨文奇, 熊茂明, 等. 肿瘤相关巨噬细胞和调节性T细胞在胃间质瘤中的浸润及意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(8):960–963.
- Yang PP, Yang WQ, Xiong MM, et al. Invasion of tumor associated macrophage and regulatory T cells in gastric stromal tumor and its clinical significance[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2013, 48(8):960–963.
- [35] Allan SE, Crome SQ, Crellin NK, et al. Activation-induced FOXP3 in human T effector cells does not suppress proliferation or cytokine production[J]. *Int Immunol*, 2007, 19(4):345–354.
- [36] d'Hennezel E, Yurchenko E, Sgouroudis E, et al. Single-cell analysis of the human T regulatory population uncovers functional heterogeneity and instability within FOXP3<sup>+</sup> cells[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12):6788–6797. doi: 10.4049/jimmunol.1100269.
- [37] Rusakiewicz S, Semeraro M, Sarabi M, et al. Immune infiltrates are prognostic factors in localized gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(12):3499–3510. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0371.
- [38] Zitvogel L, Kroemer G. Anticancer effects of imatinib via immunostimulation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(9):1050–1051. doi: 10.1038/nm.2429.
- [39] Ugurel S, Becker JC. Imatinib in Dermatofibrosarcoma: Targeted Therapy or Immunotherapy?[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(2):277–279. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.027.
- [40] Tazzari M, Indio V, Vergani B, et al. Adaptive Immunity in Fibrosarcomatous Dermatofibrosarcoma Protuberans and Response to Imatinib Treatment[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(2):484–493. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.634.
- [41] Larmonier N, Janikashvili N, LaCasse CJ, et al. Imatinib mesylate inhibits CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell activity and enhances active immunotherapy against BCR-ABL- tumors[J]. *J Immunol*, 2008, 181(10):6955–6963.
- [42] Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido[J]. *Nat Med*, 2011, 17(9):1094–1100. doi: 10.1038/nm.2438.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 陈小龙, 冯立波, 巫晓龙, 等. 伊马替尼对胃肠间质瘤患者 Foxp3<sup>+</sup> Treg 影响的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(4):494–499. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.015

**Cite this article as:** Chen XL, Feng LB, Wu XL, et al. Research progress of effects of imatinib on Foxp3<sup>+</sup>Treg cells in patients with gastrointestinal stromal tumor[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(4):494–499. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.04.015