

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

Neuropilin-1在非小细胞肺癌患者外周血Treg、PDC细胞中的表达及临床意义

施星月, 陈翀, 刘峰林, 吕帝, 徐杰, 韩正祥

引用本文:

施星月, 陈, 刘峰林, 等. Neuropilin-1在非小细胞肺癌患者外周血Treg、PDC细胞中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(07): 531-535.

SHI Xingyue, CHEN Chong, LIU Fenglin, et al. Neuropilin-1 Expression in Treg and PDC Cells in Peripheral Blood of Non-small Cell Lung Cancer Patients and Clinical Significance[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2020, 47(07): 531-535.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1411>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

非小细胞肺癌患者外周血中WNT7A甲基化检测的诊断价值

Detection of WNT7A Methylation in Peripheral Blood of NSCLC Patients and Its Diagnostic Value

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1097-1100 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0484>

程序性死亡受体1和淋巴细胞激活基因3在食管胃交界部腺癌围手术期的表达及意义

Expression of Programmed Cell Death 1 and Lymphocyte Activation Gene 3 in Perioperation of Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction and Related Significance

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 436-439 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1518>

干扰素对JAK2 V617F阳性骨髓增殖性肿瘤PD-1/PD-L1及Treg表达的影响

Effects of Interferon on PD-1/PD-L1 and Treg Expression in JAK2 V617F-positive Myeloproliferative Neoplasms

肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 63-67 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0937>

β 1,3-乙酰葡萄糖胺转移酶3在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义

Expression of β 1,3-N-acetylglucosaminyltransferase-3 in Non-small Cell Lung Cancer and Its Clinical Significance

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 571-575 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1638>

常用血清肿瘤标志物在可手术肺癌患者预后中的价值

Role of Serum Tumor Markers in Prognosis of Operable Non-small Cell Lung Cancer Patients

肿瘤防治研究. 2018, 45(01): 24-28 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0854>



杂志官网



微信公众号

Neuropilin-1在非小细胞肺癌患者外周血Treg、PDC细胞中的表达及临床意义

施星月¹, 陈翀², 刘峰林³, 吕帝⁴, 徐杰⁵, 韩正祥¹

Neuropilin-1 Expression in Treg and PDC Cells in Peripheral Blood of Non-small Cell Lung Cancer Patients and Clinical Significance

SHI Xingyue¹, CHEN Chong², LIU Fenglin³, LYU Di⁴, XU Jie⁵, HAN Zhengxiang¹

1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China; 3. Department of Oncology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xuzhou City, Xuzhou 221003, China; 4. Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China; 5. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian 271000, China

Corresponding Author: HAN Zhengxiang, E-mail: cnhzyq@163.com

Abstract: Objective To investigate Neuropilin-1 expression in Treg and PDC cells in peripheral blood of non-small cell lung cancer patients and clinical significance. **Methods** We collected the peripheral blood of 49 diagnosed non-small cell lung cancer patients, and 33 healthy subjects were taken as control group. The expression of NRP-1 on Treg and PDC cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. **Results** The expression rate of NRP-1 in Treg cells of NSCLC patients was significantly higher than that of healthy subjects ($P<0.05$). The expression of NRP-1 in Treg cells of NSCLC patients was correlated with the maximum diameter of tumor, lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree ($P<0.05$); the expression of PDC was related to the maximum diameter of the tumor, lymph node metastasis and TNM staging ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of NRP-1 in peripheral blood Treg and PDC cells may be associated with immunoregulation of non-small cell lung cancer. It may be a tumor marker for predicting the prognosis of NSCLC patients, and a new target for lung cancer treatment.

Key words: Non-small cell lung cancer(NSCLC); Neuropilin-1(NRP-1); Treg; PDC; Flow cytology

摘要: 目的 探讨NRP-1在非小细胞肺癌患者外周血Treg、PDC细胞中的表达及临床意义。**方法** 收集49例确诊为非小细胞肺癌患者的外周血, 33例健康体检者作为对照组, 流式细胞仪检测Treg、PDC细胞上NRP-1的表达。**结果** NRP-1在NSCLC患者外周血Treg细胞的表达率明显高于健康体检者 ($P<0.05$); NRP-1在NSCLC患者外周血Treg中的表达与肿瘤最大径、有无淋巴结转移、TNM分期、分化程度有关 ($P<0.05$); NRP-1在NSCLC患者外周血PDC中的表达与肿瘤最大径、有无淋巴结转移、TNM分期有关 ($P<0.05$)。**结论** NRP-1在外周血Treg、PDC细胞的表达可能与非小细胞肺癌免疫调节相关, 可能作为用于预测NSCLC患者预后的肿瘤标志物, 并有可能成为肺癌治疗的新靶点。

关键词: 非小细胞肺癌; 神经纤毛蛋白1; 调节性T细胞; 浆细胞样树突状细胞; 流式细胞学

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2019-11-08; 修回日期: 2020-03-18

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”B类项目(2014-WSW-040); 江苏省科教强卫创新团队(CXTDA)

作者单位: 1. 221006 徐州, 徐州医科大学附属医院肿瘤科; 2. 221006 徐州, 徐州医科大学附属医院血液科; 3. 221003 徐州, 徐州中医院肿瘤科; 4. 221006 徐州, 徐州医科大学附属医院乳腺外科; 5. 271000 泰安, 山东第一医科大学第二附属医院肿瘤科

通信作者: 韩正祥(1974-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事乳腺癌及肺癌的临床和基础研究, E-mail: cnhzyq@163.com

作者简介: 施星月(1993-), 女, 硕士在读, 主要从事肺癌的中西医结合治疗研究

0 引言

神经纤毛蛋白1(Neuropilin-1, NRP-1)是一种多功能的跨膜糖蛋白, 在生理和病理条件下都可作为多种生长因子或其他配体的共受体而发挥不同的生物学功能, 在免疫、肿瘤、血管发育和神经系统中发挥重要作用^[1], 前期研究表明NRP-1在乳腺癌、淋巴瘤、卵巢癌、黑色素瘤、胃肠道肿瘤等多种人类肿瘤组织及癌细胞株中均过表达, 但在相应的正常组织中表达较低, 并与肿瘤的预后相关, 因此NRP-1在肿瘤的发生和发展中起重要作用^[2-5]。

Treg细胞 (CD4⁺CD25⁺CD127⁻Treg) 是一群具有低反应性及免疫抑制功能的调节性T细胞, 能阻断机体抗肿瘤免疫, 达到肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤发生、发展的作用^[6]。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是一种抗原呈递细胞, 目前人类外周血DC细胞主要分为髓样树突状细胞 (myeloid dendritic cell, MDC) 和浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cell, PDC) (CD123⁺CD303⁺CD304⁺) 2个亚型, 其中PDC在诱导抗原特异性抗肿瘤免疫反应上发挥重要作用^[7]。但有关NRP-1与Treg、PDC在非小细胞肺癌方面的研究却鲜见报道, 本研究检测了非小细胞肺癌患者和健康体检者外周血中NRP-1在Treg、PDC的表达, 旨在探讨其在非小细胞肺癌发生中免疫调节的可能机制, 并分析其与临床参数的相关性, 为NSCLC病情监测、治疗策略、疗效判断及预后评估提供新的相关指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2018年6月—2019年9月就诊于徐州医科大学附属医院的49例均经手术、纤维支气管镜或经皮肺穿刺活检确诊为非小细胞肺癌患者的外周血, 具有完整的临床、影像学、病理及随访资料。前期均未接受针对癌症的治疗 (化疗、放疗以及生物免疫治疗等), 近3月内未使用过免疫增强剂。全部符合世界卫生组织 (WHO) 的诊断标准。49例非小细胞肺癌患者年龄30~74岁, 中位年龄61岁。其中男32例、女17例。按2018年国际抗癌联盟TNM肺癌病理分期分为: I期18例、II期12例、III期11例、IV期8例。同时收集徐州医科大学附属医院33例健康体检者外周血作为对照组, 年龄22~70岁, 中位年龄55岁。其中男17例、女16例。本研究获得徐州医科大学伦理委员会批准。

1.2 实验材料

FITC/Alexa Fluor 488-A标记的抗人CD4单克隆抗体试剂、APC标记的抗人CD25单克隆抗体试剂、Alexa Fluor 700标记的抗人CD3单克隆抗体试剂及PE.Cy5标记的抗人CD127单克隆抗体试剂均购自美国Biolegend公司; Brilliant Violet 421标记的抗人CD304 (NRP-1) 单克隆抗体试剂、PEcy7标记的抗人CD123单克隆抗体试剂、APC-Fire750标记的抗人CD303单克隆抗体试剂、libIIr流式细胞仪及percp-cy5.5标记的抗人CD45单克隆抗体试剂均购自美国BD公司。

1.3 实验方法

清晨空腹抽取外周静脉血2 ml (肝素抗凝), 于2h内检测。取200 μ l静脉血于流式管中, 加抗体2 μ l混匀, 暗处孵育20 min; 加红细胞裂解液2 ml, 混匀, 充分裂解红细胞; 加2 ml PBS混匀, 2 000 r/min离心, 洗涤3次, 加200 μ l PBS混匀, 置暗处4℃待上机, 流式细胞仪检测NRP-1的表达。

1.4 统计学方法

用SPSS21.0软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的数据均采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步采用LSD法对有统计学意义的指标进行两两比较。分类计数资料均采用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。检验水准均为 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 NRP-1在肺癌患者和健康体检者外周血Treg (CD4⁺CD25⁺CD127⁻Treg) 细胞中的表达

结果显示, 肺癌患者外周血CD4⁺T表达为 (34.19 $\pm$ 7.61) %, Treg表达为 (8.24 $\pm$ 1.12) %, Treg上中NRP-1的表达为17.44 $\pm$ 5.04; 健康体检者外周血CD4⁺T表达为 (38.91 $\pm$ 4.85) %, Treg表达为 (5.25 $\pm$ 0.82) %, Treg中NRP-1的表达为12.69 $\pm$ 3.29, 见图1。

2.2 对照组和非小细胞肺癌组临床指标比较

对照组外周血CD4⁺T、PDC的表达均明显高于非小细胞肺癌组, 对照组外周血Treg/CD4⁺T表达与NRP-1的表达均明显低于非小细胞肺癌组 (均 $P<0.05$), 见表1。

表1 对照组和肺癌组临床指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical indicators between control group and NSCLC group ($\bar{x}\pm s$)

Clinical indicators	Control group (n=33)	NSCLC group (n=49)	t/χ^2	P
CD4 ⁺ T(%)	38.91 $\pm$ 4.85	34.19 $\pm$ 7.61	3.425	0.001
Treg/CD4 ⁺ T(%)	5.25 $\pm$ 0.82	8.24 $\pm$ 1.12	13.120	<0.001
NRP-1(Treg)	12.69 $\pm$ 3.29	17.44 $\pm$ 5.04	5.172	<0.001
PDC(CD123 ⁺ CD303 ⁺ CD304 ⁺)(%)	0.19 $\pm$ 0.17	0.11 $\pm$ 0.08	2.474	0.018

2.3 Treg/CD4⁺T、NRP-1、PDC与NSCLC患者临床病理参数的关系

2.3.1 Treg/CD4⁺T 49例NSCLC外周血中Treg/CD4⁺T表达情况与肿瘤最大径、有无淋巴结转移、TNM分期、分化程度有关, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。随着TNM分期的升高和分化程度的降低, TregCD4⁺T的表达呈增高趋势, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表2。

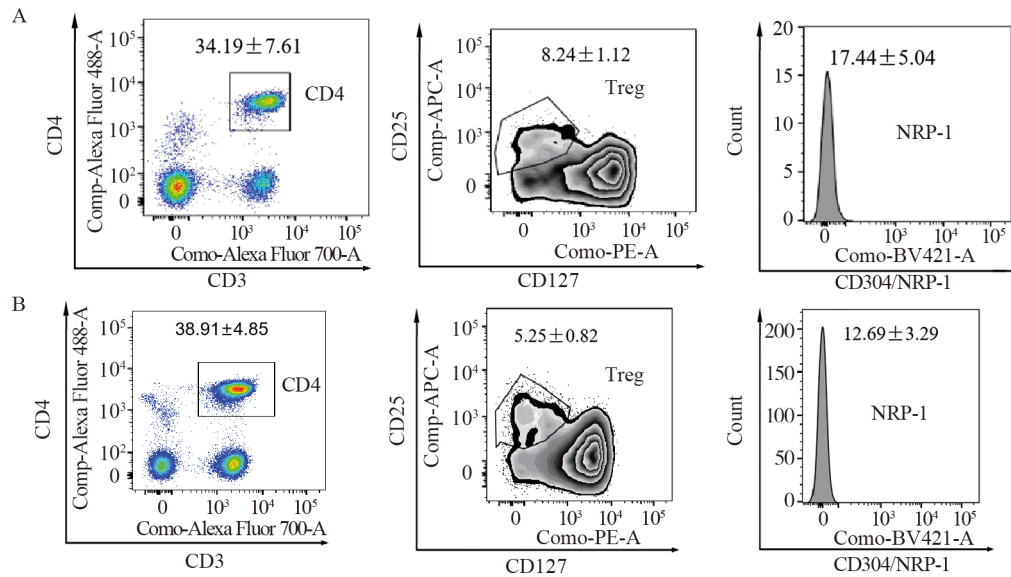


图1 肺癌患者(A)与健康体检者(B)外周血Treg细胞膜中NRP-1的表达流式图

Figure 1 Flow cytometry of NRP-1 expression in Treg cell membrane in peripheral blood of NSCLC patients(A) and healthy subjects(B)

2.3.2 Treg中NRP-1的表达 49例NSCLC外周血Treg中NRP-1的表达情况与肿瘤最大径、有无淋巴结转移、TNM分期、分化程度有关,差异有统计学意义($P<0.05$),随着TNM分期的升高和分化程度的降低,NRP-1的表达呈增高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3.3 PDC中NRP-1的表达 49例NSCLC外周血PDC中NRP-1的表达情况与肿瘤最大径、有无淋巴结转移、TNM分期有关,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着TNM分期的升高,NRP-1在PDC中的表达呈递减趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表2 Treg/CD4⁺T、NRP-1与NSCLC患者临床病理参数之间的关系($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Correlation of Treg/CD4⁺T, NRP-1 with clinicopathological parameters of NSCLC patients ($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathologic feature	n	Treg/CD4 ⁺ T(%)			NRP-1 expression in Treg		
		Expression(%)	t/F	P	Expression(%)	t/F	P
Gender							
Male	17(34.7)	8.30±1.43	0.235	0.815	17.42±6.32	0.025	0.980
Female	32(65.3)	8.22±0.94			17.46±4.33		
Age(years)							
≤60	22(44.9)	8.22±1.21	0.159	0.874	17.65±5.09	0.252	0.802
>60	27(55.1)	8.27±1.07			17.28±5.09		
Smoking							
No	29(59.2)	8.29±1.06	0.312	0.756	17.58±5.34	0.228	0.820
Yes	20(40.8)	8.18±1.24			17.25±4.70		
Histological type							
SCC	18(36.7)	8.39±1.02	0.699	0.488	17.32±4.41	0.128	0.898
LAC	31(63.3)	8.16±1.19			17.52±5.44		
TNM stage							
I	18(36.7)	7.25±0.69	40.283	<0.001	13.49±3.02	18.544	<0.001
II	12(24.5)	8.15±0.48 ^a			16.81±3.74 ^a		
III	11(22.4)	8.74±0.42 ^{ab}			20.09±4.28 ^{ab}		
IV	8(16.3)	9.95±0.75 ^{abc}			23.68±2.76 ^{abc}		
Differentiation							
G1	17(34.7)	7.50±0.90 ^{#@}	10.896	<0.001	13.70±2.52 ^{#@}	14.326	<0.001
G2	19(38.8)	8.32±0.93 [#]			17.95±5.53 [#]		
G3	13(26.5)	9.11±1.02			21.60±2.89		
Lymph node metastasis							
No	31(63.3)	7.72±0.87	5.422	<0.001	15.40±4.43	4.370	<0.001
Yes	18(36.7)	9.15±0.93			20.96±4.05		
Tumor diameter(cm)							
≤3	31(63.3)	7.93±1.12	2.793	0.008	15.80±4.66	3.298	0.002
>3	18(36.7)	8.80±0.93			20.28±4.46		

Notes: a: compared with I, b: compared with II, c: compared with III, all $P<0.05$; #: compared with G3, @: compared with G2, all $P<0.05$.

表3 NRP-1在PDC中的表达与NSCLC患者临床病理参数之间的关系 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Relation between NRP-1 expression on PDC and clinicopathological parameters of NSCLC patients ($\bar{x}\pm s$)

Clinicopathologic features	<i>n</i>	NRP-1 expresion in PDC(%) (CD123 ⁺ CD303 ⁺ CD304 ⁺)	<i>t/F</i>	<i>P</i>
Gender				
Male	17(34.7)	0.12±0.10	0.726	0.471
Female	32(65.3)	0.10±0.06		
Age(years)				
≤60	22(44.9)	0.11±0.07	0.086	0.932
>60	27(55.1)	0.11±0.09		
Smoking				
No	29(59.2)	0.12±0.09	1.735	0.089
Yes	20(40.8)	0.09±0.05		
Histological type				
SCC	18(36.7)	0.09±0.05	0.973	0.336
LAC	31(63.3)	0.12±0.09		
TNM stage				
I	18(36.7)	0.17±0.08	17.175	<0.001
II	12(24.5)	0.12±0.03 ^a		
III	11(22.4)	0.07±0.03 ^{ab}		
IV	8(16.3)	0.01±0.01 ^{abc}		
Differentiation				
G1	17(34.7)	0.13±0.08	1.652	0.203
G2	19(38.8)	0.11±0.08		
G3	13(26.5)	0.078±0.06		
Lymph node metastasis				
No	31(63.3)	0.14±0.08	4.493	<0.001
Yes	18(36.7)	0.05±0.04		
Tumor diameter(cm)				
≤3	31(63.3)	0.13±0.08	2.378	0.022
>3	18(36.7)	0.08±0.05		

Notes: a: compared with I, b: compared with II, c: compared with III, *P*<0.05.

2.4 Treg/CD4⁺T与CD4⁺T、NRP-1 (Treg)、PDC的相关性分析

NSCLC患者Treg/CD4⁺T与NRP-1存在明显的正相关关系 ($r>0, P<0.05$) ; Treg/CD4⁺T与PDC存在明显的负相关关系 ($r<0, P<0.05$) , 见表4。

3 讨论

肺癌是全球癌症死亡的主要原因之一，死亡率在中国癌症相关死亡率中排名第一。最常见的病理类型是非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC），主要包含鳞状细胞癌（SCC）、腺癌（LAC）和大细胞癌（LCC）^[8]。随着精准医学的发展，化学治疗、放射治疗、靶向治疗以及免疫治疗虽然延长了一部分中晚期肺癌患者的生存期，然而5年生存率仍小于21%^[9]。因此，寻找简便易操作的预后评估指标具有重要的临床意义。近年来，关于肺癌患者的免疫功能引起重视，研究表明恶性肿瘤的发生、发展、转移和复发与机体的免疫

表4 Treg/CD4⁺T与CD4⁺T、NRP-1(Treg)、PDC的相关性分析
Table 4 Correlation of Treg/CD4⁺T with CD4⁺T, NRP-1 (Treg) and PDC

Clinical indicators	Treg/CD4 ⁺ T			
	NSCLC group		Control group	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CD4 ⁺ T	-0.079	0.588	0.119	0.508
NRP-1(Treg)	0.669	<0.001	0.010	0.954
PDC(CD123 ⁺ CD303 ⁺ CD304 ⁺)	-0.520	<0.001	-0.093	0.607

功能缺陷有关，肺癌患者存在一定程度的免疫功能异常。随着对肺癌免疫耐受机制的深入研究，CD4⁺T、NRP-1、Treg以及PDC在肺癌发生、发展中的相互作用日益引起国内外学者的关注。

T淋巴细胞亚群的主要作用是调节机体免疫系统，在正常机体内各T细胞亚群保持动态平衡，维持机体正常细胞免疫应答。当T淋巴细胞亚群比例出现异常时，杀伤肿瘤细胞、控制肿瘤生长的作用明显减低^[10]。CD3⁺代表总T细胞，主要分为CD4⁺、CD8⁺T细胞两大亚群，本研究检测 CD4⁺T (CD3⁺CD4⁺T) 在非小细胞肺癌患者和健康体检者的细胞比率，结果显示非小细胞肺癌患者CD4⁺T细胞比率明显低于健康体检者，可能原因是肿瘤细胞诱导抑制性免疫微环境的形成。临床上可通过检测肿瘤患者外周血中T淋巴细胞亚群的变化来进一步评估患者免疫功能状态和病情变化，可指导临床使用免疫调节剂及其他药物。

目前国内外大多数学者认为NRP-1是VEGF165高亲和力受体，NRP-1通过NRP-1b1/b2结构域与络氨酸激酶受体VEGFR2结合，促进肿瘤血管的生成，在肿瘤细胞增殖、黏附、迁移、侵袭中都发挥重要作用，并且与肿瘤的发生、发展、转移、复发有关^[1]。Treg是一群具有独特免疫负性调节功能的细胞，不但可抑制自身免疫性疾病的发生，而且还参与肿瘤的免疫调节^[11]。近年来癌症患者肿瘤组织及外周血中Treg的积累已被广泛研究，并且与癌症进展、肿瘤免疫逃逸、预后差和对治疗缺乏反应有关。但迄今为止国内外研究中鲜见NRP-1和Treg两者在非小细胞肺癌中表达的相关研究。本研究同时检测了NRP-1和Treg两者在非小细胞肺癌中表达的情况。结果发现，两者在非小细胞肺癌表达明显高于健康体检者，随着肺癌TNM分期的升高和分化程度的降低，NRP-1、Treg的表达呈明显递增趋势。而且，相关性分析发现外周血中NRP-1表达与Treg细胞比率呈正相关 ($r>0, P<0.05$) 。NRP-1在癌症患者外周血Treg中的表达上调。动物实验已经证明，NRP-1与Treg介导的肿瘤免疫逃逸机制有关，NRP-1充当VEGF的共受体，并已被证明在肿瘤的Treg浸润中起重要作用，

通过在Treg中表达的NRP-1起作用, 肿瘤衍生的VEGF吸引NRP-1⁺Treg进入肿瘤组织^[12], 增强肿瘤的免疫逃逸, 从而促进肿瘤的发生和发展。

在人外周血中, NRP-1在PDC细胞上高表达, 当前有许多标记用于识别PDC, 包括CD123、BDCA-2 (CD303) 和NRP1 (CD304)。研究表明NRP-1可通过与肿瘤细胞衍生出的VEGF的相互作用而参与PDC的肿瘤浸润, 而Treg则可通过与NRP-1的相互作用, 弱化DC活化效应性T细胞的功能, 最终使效应性淋巴细胞活化不足, 抗肿瘤抗原效应减弱^[1]。本实验数据提示非小细胞肺癌外周血Treg与PDC呈明显负相关 ($r<0$, $P<0.05$)。近年来, 程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) /程序性死亡配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 免疫检查点抑制剂成为肺癌免疫治疗研究热点, PD-1在活化后的CD8⁺T、CD4⁺T、B、DC及单核细胞等诸多免疫细胞上表达^[13-14]。胸腺来源的Treg细胞 (tTreg) 可表达PD-1。PD-1/PD-L1相互作用有助于使CD4⁺T细胞转化成Treg细胞, Treg细胞上表达的PD-1还可以与T细胞上表达的PD-L1相互作用, 以介导免疫抑制, 在抗原识别过程中, NRP-1表达促进Treg与DC的相互作用, 从而抑制T细胞活化^[15]。但非小细胞肺癌患者外周血中NRP-1与Treg、PDC、PD-1相互作用的具体机制, 相关文献报道较少, 因此明确其相互作用的关系可能有利于对非小细胞肺癌免疫治疗。

NRP-1在人外周血Treg、PDC细胞表达的研究结果有显著差异, 提示NRP-1通过与Treg、PDC的广泛相互作用在免疫调节和功能中起着重要作用。但NRP-1与Treg、PDC之间的作用机制有待进一步研究, 从而使抗NRP-1治疗成为肿瘤治疗的新靶点和途径, 为临床寻找新的治疗方法提供理论依据。

参考文献:

- [1] Chaudhary B, Khaled YS, Ammori BJ, *et al.* Neuropilin 1: function and therapeutic potential in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(2): 81-99.
- [2] 张英楠, 曹梦函, 杜秀平, 等. Neuropilin-1在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *徐州医学院学报*, 2017, 37(6): 400-405. [Zhang YN, Cao MH, Du XP, *et al.* The expression and clinical significance of neuropilin-1 in triple negative breast cancer[J]. *Xuzhou Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2017, 37(6): 400-405.]
- [3] 张梦瑾, 徐杰, 王红梅, 等. NRP-1过表达对乳腺癌细胞MDA-MB-231、SK-BR-3生物学行为的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(8): 678-684. [Zhang MJ, Xu J, Wang HM, *et al.* Effects of NRP-1 overexpression on biological behaviors of breast cancer cell lines MDA-MB-231 and SK-BR-3[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2016, 43(8): 678-684.]
- [4] 王红梅, 徐振媛, 杜秀平, 等. 沉默NRP-1基因对人T细胞白血病Jurkat细胞株增殖与凋亡的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 11(2): 1447-1452. [Wang HM, Xu ZY, Du XP, *et al.* Effects on proliferation and apoptosis of T-celleukemia cells by silencing NRP-1[J]. *Zhongguo Mian Yi Xue Za Zhi*, 2015, 11(2): 1447-1452.]
- [5] Zhang L, Chen Y, Li C, *et al.* RNA binding protein PUM2 promotes the stemness of breast cancer cells via competitively binding to neuropilin-1 (NRP-1) mRNA with miR-376a[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114(108772): 1-9.
- [6] Abdeljabar EA, Yu H, Lesniak MS, *et al.* Prolongation of survival following depletion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in mice with experimental brain tumors[J]. *J Neurosurg*, 2016, 105(3): 430-437.
- [7] Piccioli D, Sammiceli C, Tavarini S, *et al.* Human plasmacytoid dendritic cells are unresponsive to bacterial stimulation and require a novel type of cooperation with myeloid dendritic cells for maturation[J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4232-4239.
- [8] McCoach CE, Berge EM, Lu X, *et al.* A brief report of the status of central nervous system metastasis enrollment criteria for advanced non-small cell lung cancer clinical trials: a review of the clinical trials.gov Trial Registry[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(3): 407-413.
- [9] Lu T, Yang X, Huang Y, *et al.* Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 943-953.
- [10] Emerson R, Sherwood A, Desmarais C, *et al.* Estimating the ratio of CD4⁺ to CD8⁺T cells using high-throughput sequence data[J]. *J Immu Methods*, 2013, 391(1-2): 14-21.
- [11] Yao J, Wei C, Wang JY, *et al.* Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6572-6581.
- [12] Hansen W, Hutzler M, Abel S, *et al.* Neuropilin 1 deficiency on CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(11): 2001-2016.
- [13] 杜国强, 王瑾. PD-1/PD-L1信号通路与肿瘤[J]. *解剖科学进展*, 2017, 23(5): 525-528. [Du GQ, Wang J. PD-1/PD-L1 pathway and tumors[J]. *Jie Pou Xue Jin Zhan*, 2017, 23(5): 525-528.]
- [14] 王师, 罗龙龙, 吕明, 等. PD-1/PD-L1信号通路及其在肿瘤中的应用[J]. *国际药学研究杂志*, 2015, 42(2): 143-147. [Wang S, Luo LL, Lyu M, *et al.* PD-1/PD-L1 signaling pathway and its application in tumor[J]. *Guo Ji Yao Xue Yan Jiu Za Zhi*, 2015, 42(2): 143-147.]
- [15] Li L, Yang SH, Yao Y, *et al.* Block of both TGF- β and IL-2 signaling impedes Neuropilin-1⁺ regulatory T cell and follicular regulatory T cell development[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2439.

[编辑: 黄国玲; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

施星月: 实验、分析统计数据、撰写文章

陈 舫: 指导实验

刘峰林: 记录数据

吕 帝: 撰写文章

徐 杰: 记录数据

韩正祥: 指导论文撰写