

FoxP3、TGF- β 和 IL-10 在子宫内膜癌中表达的研究进展

武艳芳, 索静*

内蒙古医科大学附属医院妇产科 内蒙古呼和浩特

【摘要】肿瘤免疫微环境在肿瘤的发生、发展和转移中起着重要的作用。在子宫内膜癌中, 免疫系统的监视、杀伤能力明显降低, 免疫微环境中多种组分的构成和功能的改变均能促进疾病的发生及演进。其中, FoxP3、TGF- β 和 IL-10 免疫分子的上调是多种肿瘤细胞免疫逃逸的重要机制, 在子宫内膜癌中对其进行研究有助于探索子宫内膜癌的发病机制和发展新的抗癌疗法。因此, 本文就近年来子宫内膜癌免疫微环境中免疫分子 FoxP3、TGF- β 和 IL-10 表达的研究进展作以下综述。

【关键词】子宫内膜癌; 肿瘤免疫逃逸; FoxP3; TGF- β ; IL-10

Research progress on the expression of FoxP3, TGF- β and IL-10 in endometrial carcinoma

Yanfang Wu, Jing Suo*

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, China

【Abstract】Tumor immune microenvironment plays an important role in the occurrence, development and metastasis of tumors. In endometrial cancer, the surveillance and killing ability of the immune system are significantly reduced. The changes in the composition and function of various components in the immune microenvironment can promote the occurrence and evolution of the disease. Among them, the upregulation of FoxP3, TGF- β and IL-10 immune molecules is an important mechanism of immune escape of various tumor cells. Studying them in endometrial cancer will help to explore the pathogenesis of endometrial cancer and develop new anticancer therapies. Therefore, this article reviews the research progress on the expression of immune molecules FoxP3, TGF- β and IL-10 in the immune microenvironment of endometrial cancer in recent years.

【Keywords】Endometrial carcinoma; Tumor immune escape; FoxP3; TGF- β ; IL-10

子宫内膜癌 (Endometrial carcinoma, EC) 居中国女性生殖系统恶性肿瘤的第二位, 居欧美国家居首位^[1]。据统计, 2020 年全球子宫内膜癌新发病例为 417367 例, 死亡病例为 97370 例^[2], 子宫内膜癌复发率高, 晚期患者预后差, 5 年生存率只有不到 20%^[3]。目前手术治疗是子宫内膜癌治疗的主要方法, 但子宫内膜癌晚期、复发转移、难治性及不耐受手术的患者不在少数。肿瘤免疫治疗是继手术治疗、化学治疗和放射治疗后的第 4 种肿瘤治疗模式。近年来肿瘤免疫微环境的研究取得了一定的进展, 也是子宫内膜癌治疗指南关注的热点和重点^[4-6], 阐明子宫内膜癌肿瘤免疫微环境调节机制, 可以为个

体化免疫治疗提供基础依据。

1 肿瘤免疫微环境概述

机体免疫系统在与病原微生物斗争过程中起着免疫防御、免疫监视和免疫自稳的作用, 肿瘤细胞通过破坏免疫系统稳态使肿瘤得以发生发展。探索子宫内膜癌肿瘤细胞生物学行为的前提需充分了解肿瘤细胞所处的微环境。本文主要介绍肿瘤的免疫微环境, 包括由大量肿瘤细胞、免疫细胞 (T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞等)、细胞因子、免疫球蛋白、黏附分子等共同参与形成。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞通过重塑免疫微环境影响肿瘤的发生发展, 而肿瘤免疫微环境又进一步通过改变化疗药物

作者简介: 武艳芳 (1992-) 女, 内蒙古医科大学 在读研究生, 医师, 研究方向为妇科肿瘤与腔镜。

*通讯作者: 索静 (1975-) 女, 主任医师, 教授, 研究生导师, 内蒙古医科大学附属医院妇产科, 科室主任, 研究方向为妇科肿瘤与腔镜。

代谢、限制药物疗效促进肿瘤细胞耐药, 给子宫内膜癌的治疗带来了巨大挑战。近几年的研究发现, 肿瘤免疫微环境对胃肠癌、乳腺癌和宫颈癌等肿瘤的发生和转移有着较大影响^[7-10]。然而子宫内膜癌免疫微环境的研究尚处于起步阶段, 阐明子宫内膜癌肿瘤免疫微环境调节机制对揭示子宫内膜癌的发病机制和个体化免疫治疗至关重要, 是当前研究的重点领域。

2 FoxP3、TGF- β 和 IL-10 生物学特性及其介导子宫内膜癌的发病机制

2.1 FoxP3 的生物学特性及其介导的子宫内膜癌发病机制

调节性 T 淋巴细胞 (Regulatory T lymphocyte, Treg) 是机体内具有负向调控功能的 T 淋巴细胞亚群, 对维持机体免疫系统稳定起着重要作用。叉头框蛋白 P3 (Forkhead box P3, FoxP3) 是 2001 年由 Brunkow ME 等学者从 Scurfy 小鼠染色体中发现的一段特殊染色体序列^[11], 由 431 个氨基酸组成的蛋白质, 是 Treg 特异性标记物。当 FoxP3 高表达时, 能加强 Treg 的活化, 影响其功能稳定性^[12], 诱导 Treg 强烈抑制以 T 细胞为主的肿瘤细胞的杀伤作用; 也可诱导 Treg 分泌 TGF- β 和 IL-10 等抑制性免疫分子间接介导肿瘤的免疫逃逸^[13-14]; 还可诱导 Treg 通过调节自然杀伤细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞等其他免疫细胞影响肿瘤的发生发展^[15-16]; 当 FoxP3 基因沉默时, 可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肿瘤细胞的恶性行为^[17]。在结肠癌、胃癌、卵巢癌等^[18-19]肿瘤中均存在 FoxP3 高表达现象, 其增高水平与肿瘤细胞增殖、转移、侵袭及疾病预后关系显著。在子宫内膜研究中, 张雅丽等^[20]对 124 名女性进行研究, 子宫内膜癌组织中 FoxP3 表达明显高于正常子宫内膜组织, FIGO 分期 III+IV 期子宫内膜癌患者 FoxP3 表达高于 I+II 期者。Xi 等^[21]通过对 200 例子宫内膜癌患者的研究发现, 子宫内膜癌中 FoxP3+Treg 水平显著增加, FoxP3+Treg 积聚量与肿瘤分级呈正相关, 抑癌基因 Pten 表达缺失与 FoxP3+Treg 数量呈负相关, 研究表明 FoxP3 可能是子宫内膜癌诊断和判断预后的重要生物标志物。综上, FoxP3 可能是参与子宫内膜癌发病机制的重要分子。

2.2 TGF- β 的生物学作用及其介导的子宫内膜

癌发病机制

转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种多功能的细胞生长因子, 是 FoxP3+Treg 细胞分泌的抑制性细胞因子, 与人类多种疾病尤其是肿瘤密切相关。TGF- β 具有抑制细胞因子、趋化因子等的产生和抑制免疫细胞的增殖以及分化的功能^[22-23]。在子宫内膜癌的最新研究中, Zhang 等^[24]通过对 Oncomine 数据库的阵列数据的分析及对 8 例子宫内膜癌患者的研究发现, TGF- β 1 可通过 miR-320a 和 miR-340-5p 上调 p-eIF4E 的表达, 减弱其上皮-间充质转化的特征, 阻止子宫内膜癌变。Kurmit 等^[25]对 TCGA 数据库结合小鼠肿瘤模型和人体子宫内膜癌肿瘤细胞的研究发现, 虽然在很多肿瘤中 CD73 被 TGF- β 上调并影响肿瘤的进展, 但在子宫内膜癌中却相反, CD73 的严重丢失使 TGF- β 从抑癌基因向促癌基因转化, 促进了子宫内膜癌的发生、发展和侵袭。Dwivedi 等^[26]人基于三维 (3D) Matrigel™ 的培养系统对子宫癌肉瘤的研究表明, TGF- β 激酶抑制剂可以降低肿瘤细胞存活率、侵袭性、克隆性生长和分化, 可以使体内外临床前肿瘤模型中的肿瘤细胞对化疗都敏感。据此推测, TGF- β 的存在可能是促进子宫内膜癌发生及其演进的重要因子。

2.3 IL-10 的生物学特性及其介导的子宫内膜癌发病机制

白介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 是 Treg 细胞分泌的另一种抑制性细胞因子, 具有抗炎、调节细胞生长分化和免疫抑制等作用。以往的研究^[27-28]表明, IL-10 可直接抑制 CD4+T 淋巴细胞增殖和细胞因子的分泌, 可调节 B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、肥大细胞等的生长分化, 抑制机体细胞免疫, 有利于肿瘤细胞逃避机体免疫。Coosemans 等^[29]对 214 名卵巢癌患者的研究发现, 抑制性细胞因子 IL-10 随着患者腹水量的增加而增加, 与卵巢癌预后不良密切相关, 这可能是由于 IL-10 上调 Treg 等负向调控功能细胞, 使机体形成免疫低水平状态, 促进肿瘤发生发展。在子宫内膜癌的研究中, 肖庆等^[30]对 42 例子宫内膜癌患者的研究发现, 子宫内膜癌组织中 IL-10 表达水平显著升高, 这可能与子宫内膜癌中低表达状态的 miR-125b-5p 通过 STAT3 信号通路靶向调控 IL-10

表达有关。李林等^[31]对 15 例子宫内膜癌患者血清及组织中 IL-10 表达的探究显示, 子宫内膜癌患者血清及组织中 IL-10 表达水平均高于正常对照组, IL-10 表达水平在 IB~II 期、G2~ G3 级、有肌壁浸润、有脉管癌栓者明显高于 IA 期、G1 级、无肌壁浸润及无脉管癌栓者, 通过抑制 IL-10 的表达会解除机体对肿瘤的免疫耐受。因此推测, IL-10 在肿瘤免疫微环境中的生物学活动可能是促进子宫内膜癌发生发展的重要因素。

2.4 FoxP3、TGF- β 和 IL-10 三者子宫内膜癌免疫微环境中的相互作用

FoxP3、TGF- β 和 IL-10 被多次报道在不同恶性肿瘤免疫微环境中可通过介导肿瘤细胞的免疫逃逸促进肿瘤的发生、发展, 可作为免疫治疗的靶点^[32-33]。于丹军等^[33]对 32 例宫颈癌患者外周血中 FoxP3 + Treg 占 CD4 + T 淋巴细胞的比例和血清中细胞因子 IL-10、TGF- β 的含量进行检测的研究显示, 宫颈癌组外周血中 FoxP3 + Treg 占 CD4 + T 淋巴细胞的比值明显增高, 血清 IL-10 含量明显增高, 而 TGF- β 的含量差异则无统计学意义; 宫颈癌组手术后、化疗后 FoxP3 + Treg 占 CD4 + T 淋巴细胞的比例和血清 IL-10、TGF- β 含量均明显降低, 因此推测肿瘤免疫微环境可能在宫颈癌的发生发展中起着重要作用。然而, 目前在子宫内膜癌发病机制及治疗中 FoxP3、IL-10 和 TGF- β 之间相互作用的研究较少。赵琳蕾等^[34]应用流式细胞法和 ELISA 法对 26 例子宫内膜癌患者的研究显示, 子宫内膜癌组织中 FoxP3+Treg、TGF- β 和 IL-10 水平明显高于对照组, 研究表明 FoxP3+Treg 可能是通过分泌 TGF- β 和 IL-10 等抑制性细胞因子抑制免疫效应 T 细胞, 从而促进子宫内膜癌的发生和演进。但以上研究存在样本量小、研究结果不一致等局限性, 无法确定三种免疫分子是否影响子宫内膜癌发病发展及免疫治疗, 尚需进一步研究来证实最终结果。虽然以往文献^[35-36]报道了不同免疫检查点在子宫内膜癌诊治中的应用, 如细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、细胞程序性死亡受体 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 等, 但都处于临床试验阶段, 治疗结局尚不能确定。当前子宫内膜癌发病机制的研究中关于肿瘤免疫微环境方面的研究较少, 子宫

内膜癌晚期、难治性子宫内膜癌及不能手术患者的治疗问题又迫在眉睫, 进一步探索肿瘤免疫微环境在子宫内膜癌中的致病机制以及研究个体化的治疗方案是子宫内膜癌诊疗历史中的重要一步。

综上所述, 子宫内膜癌的发生、发展和转移与肿瘤免疫微环境的改变密切相关。FoxP3、TGF- β 和 IL-10 的上调是子宫内膜癌肿瘤免疫微环境中免疫逃逸的重要机制。阐明子宫内膜癌发病机制与肿瘤免疫微环境的关系, 有望通过针对子宫内膜癌特定靶点进行免疫治疗, 从而逆转肿瘤的生长, 提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] 殷爱军, 孔北华. 免疫检查点抑制剂在子宫内膜癌治疗中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(1): 75-79.
- [2] World Health Organization . Cancer Today[EB/OL] . [2021- 1-18] . <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
- [3] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.
- [4] 中华医学会妇科肿瘤学分会, 孔北华, 刘继红, 谢幸, 马丁. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(10): 737-756.
- [5] 宗丽菊, 向阳. 难治性子宫内膜癌免疫治疗研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(6): 415-417.
- [6] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《2022 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(12): 1227-1233.
- [7] 徐锋, 张真发. 肿瘤源性外泌体调节肺癌免疫微环境及作为肺癌生物标志物的应用[J]. 癌症, 2021, 40(9): 388-393.
- [8] 王佳森, 张妍, 付晓雪, 等. 宫颈癌免疫学发病机制研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(2): 207-211.
- [9] Echizen K, Oshima H, Nakayama M, Oshima M. The inflammatory microenvironment that promotes gastrointestinal cancer development and invasion. Adv Biol Regul. 2018 May; 68: 39-45.
- [10] Mittal S, Brown NJ, Holen I. The breast tumor

- microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Mar;18(3):227-243.
- [11] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paepfer B, Clark LB, Yasayko SA, Wilkinson JE, Galas D, Ziegler SF, Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet.* 2001 Jan; 27(1):68-73.
- [12] 李鹏飞, 贺拥军, 林玮, 文泽馨, 张燕丽, 张敏. Foxp3+ 调节性 T 细胞在肿瘤微环境中的研究进展[J]. *西藏医药*, 2020, 41(5):150-153.
- [13] Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(7): 2080-2089.
- [14] Schmidt A, Marabita F, Kiani N A, et al. Time-resolved transcriptome and proteome landscape of human regulatory T cell (Treg) differentiation reveals novel regulators of FOXP3[J]. *BMC Biol*, 2018, 16(1): 47.
- [15] 孙丹丹, 马晴晴, 徐元宏, 等. 肝细胞癌患者调节性 T 细胞与 NK 细胞相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(11):1666-1670.
- [16] 刘冬宇, 白劼, 白红艳. 肝细胞癌组织中 Foxp 3+ 调节性 T 淋巴细胞表达水平及其与肿瘤免疫相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(8):1019-1022.
- [17] 徐加成, 李伟, 李涛, 等. 叉头盒蛋白 P3 基因调控人结肠癌细胞生物学行为及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(3):438-441.
- [18] 白洁, 王中良, 李晶. 进展期胃癌组织中 ESM-1、IGFBP3、FOXP3 的表达及其对其预后的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(4):536-539.
- [19] Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Sakabayashi S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J. Association between FOXP3+ regulatory T-cells and occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and dermoid cysts. *Reprod Biomed Online.* 2019 Jun;38(6):857-869.
- [20] 张雅丽, 侯安丽, 王杏茶, 等. 84 例子宫内膜癌中 Foxp3 的表达及临床意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015(7): 748-751.
- [21] Xi Z, Jing L, Le-Ni K, Zhu L, Ze-Wen D, Hui Y, Ming-Rong X, Guang-Dong L. Evaluation of PTEN and CD4+FOXP3+ T cell expressions as diagnostic and predictive factors in endometrial cancer: A case control study. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(30):e16345.
- [22] 杨菲, 薛婷, 陈松, 等. TGF- β 刺激对小鼠脾脏树突状细胞功能的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(3):165-170.
- [23] 张亚楠, 季旭明, 韩晓春, 等. TGF- β 在肿瘤免疫微环境中的作用及研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(4):8-10.
- [24] Zhang HH, Li R, Li YJ, Yu XX, Sun QN, Li AY, Kong Y. eIF4E-related miR-320a and miR-340-5p inhibit endometrial carcinoma cell metastatic capability by preventing TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Rep.* 2020 Feb;43(2):447-460.
- [25] Kurnit KC, Draisey A, Kazen RC, Chung C, Phan LH, Harvey JB, Feng J, Xie S, Broaddus RR, Bowser JL. Loss of CD73 shifts transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) from tumor suppressor to promoter in endometrial cancer. *Cancer Lett.* 2021 May 1;505:75-86.
- [26] Dwivedi SKD, Rao G, Dey A, Buechel M, Zhang Y, Zhang M, Yang D, Mukherjee P, Bhattacharya R. Targeting the TGF β pathway in uterine carcinosarcoma. *Cell Stress.* 2020 Aug 25;4(11):252-260.
- [27] 刘艺, 周伟, 郝晓燕. 消化道出血患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞及其细胞因子 TGF- β 1、IL-10 与预后的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(04):508-511+519.
- [28] 吴华仙, 田广俊, 陈曲波. IL-10⁺ 调节性 B 细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(7):1077-1079+1083.
- [29] Coosemans AN, Baert T, D'Heygere V, Wouters R, DE Laet L, VAN Hoylandt A, Thirion G, Ceusters J, Laenen A, Vandecaveye V, Vergote I. Increased Immunosuppression Is Related to Increased Amounts of Ascites and Inferior Prognosis in Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2019 Nov;39(11):5953-5962.
- [30] 肖庆, 刘莉, 胡雅君, 等. miR-125b-5p 靶向 STAT3 调控免疫因子 IL-6/10 的表达抑制子宫内膜癌细胞的增殖、迁

- 移和侵袭的机制研究[J]. 免疫学杂志,2019,35(7): 553-560.
- [31] 李林,程鑫,段瑞岐,等. IL-10、IL-17 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 四川大学学报(医学版),2014,45(5): 793-796.
- [32] 戚益铭,吴霜霜,陈观平,虞宝磊,应翔华,汪一帆. 扶肺煎对 Lewis 肺癌移植瘤生长及肿瘤微环境中 Foxp3⁺Tregs、Foxp3、IL-10、TGF- β 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2022, 49(02): 187-190+227-228.
- [33] 于丹军,樊静,胡月,等. 宫颈癌患者外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞及血清中 IL-10、TGF- β 的表达及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(10):1185-1190,1236.
- [34] 赵琳蕾,王婷,冯超蕙,等. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞与子宫内膜癌的相关性及其在免疫逃逸中的作用机制研究[J]. 中国优生优育,2012,18(6):343-348.
- [35] 龙佑梅,黄梨,王艳清,等. 晚期子宫内膜癌的免疫微环境研究进展[J]. 医学综述,2019,25(23):4681-4685.
- [36] 秦绪颖,刘秀芳,张丽丽,等. PD-1、PD-L1 蛋白在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤预防与治疗,2022,35(2):111-119.

收稿日期: 2022 年 8 月 10 日

出刊日期: 2022 年 9 月 12 日

引用本文: 武艳芳, 索静, FoxP3、TGF- β 和 IL-10 在子宫内膜癌中表达的研究进展[J]. 国际肿瘤研究杂志, 2022, 3(1): 11-15.

DOI: 10.12208/j.ijcan.20220003

检索信息: 中国知网、万方数据、Google Scholar

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS