

## • 临床研究与应用 •

## 肺癌化疗患者血清 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化与预后的相关性研究

吕丽媛 杨冬明 倪超 钱方 王鹏飞

**摘要** 目的:探究肺癌化疗患者血清 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化,并分析其与预后的相关性。方法:分析 2020 年 1 月至 2023 年 6 月就诊于北京京煤集团总医院的 92 例肺癌化疗患者,行标准方案化疗,检测首次化疗前、化疗 1、3 个周期后 TBNK 淋巴细胞亚群水平,化疗结束后 3 个月评价预后,分为缓解组(63 例)、未缓解组(29 例),分析 TBNK 淋巴细胞亚群水平与预后的相关性。结果:Ⅲ期组化疗 1、3 个周期后  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^-CD19^+$  低于Ⅳ期组,  $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^-CD16^+CD56^+$  高于Ⅳ期组 ( $P<0.05$ );缓解组化疗 1、3 个周期后  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^-CD19^+$  低于未缓解组,  $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^-CD16^+CD56^+$  高于未缓解组 ( $P<0.05$ );肺癌化疗患者分期、预后与  $CD3^+$ 、 $CD3^+CD4^+$ 、 $CD3^-CD19^+$  呈正相关,与  $CD3^+CD8^+$ 、 $CD3^-CD16^+CD56^+$  呈负相关 ( $P<0.05$ );化疗 3 个周期后 TBNK 淋巴细胞亚群联合预测肺癌化疗患者预后的 AUC 最大,为 0.907 ( $P<0.05$ )。结论:肺癌化疗患者外周血 TBNK 淋巴细胞亚群变化与免疫功能状态及预后有关,监测相关指标水平可预测肺癌化疗患者预后。

**关键词** 肺癌 TBNK 淋巴细胞亚群 化疗 ROC 曲线 相关性 危险度

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240088

## The correlation between changes in serum TBNK lymphocyte subset levels and prognosis of patients with lung cancer after chemotherapy

Liyuan Lv, Dongming Yang, Chao Ni, Fang Qian, Pengfei Wang

Correspondence to: Liyuan Lv; E-mail: [kechendaol4132@126.com](mailto:kechendaol4132@126.com)

Department of Clinical Laboratory, Beijing Jingmei Group General Hospital, Beijing 102300, China

**Abstract** **Objective:** To explore changes in the serum TBNK lymphocyte subset levels in patients with lung cancer undergoing chemotherapy and analyze their correlation with prognosis. **Methods:** Ninety-two patients undergoing standard regimen lung cancer chemotherapy who attended Beijing Jingmei Group General Hospital from January 2020 to June 2023 were selected. The level of TBNK lymphocyte subpopulations was detected before the first chemotherapy and after one and three cycles of chemotherapy. Their prognosis was evaluated 3 months after the end of chemotherapy and assigned into the remission group (63 cases) and the non-remission group (29 cases). The correlation between the levels of TBNK lymphocyte subsets and prognosis was analyzed. **Results:** The  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ , and  $CD3^-CD19^+$  levels in the stage III group were lower than those in the stage IV group after one and three cycles of chemotherapy, while the  $CD3^+CD8^+$  and  $CD3^-CD16^+CD56^+$  levels were higher than those in the stage IV group ( $P<0.05$ ). The  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ , and  $CD3^-CD19^+$  levels in the remission group were lower than those in the non-remission group after one and three cycles of chemotherapy, while the  $CD3^+CD8^+$  and  $CD3^-CD16^+CD56^+$  levels were higher than those in the non-remission group ( $P<0.05$ ). The staging and prognosis of lung cancer patients undergoing chemotherapy positively correlated with  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ , and  $CD3^-CD19^+$ , and negatively correlated with  $CD3^+CD8^+$  and  $CD3^-CD16^+CD56^+$  ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of the TBNK lymphocyte subsets combined to predict the prognosis of lung cancer patients after three cycles of chemotherapy was the highest, reaching 0.907 ( $P<0.05$ ). The TBNK lymphocyte subsets have a good risk warning effect on the prognosis of patients with lung cancer undergoing chemotherapy. **Conclusions:** Changes in peripheral blood TBNK lymphocyte subsets in patients with lung cancer undergoing chemotherapy were associated with immune function status and prognosis. Monitoring the levels of the relevant indicators can predict the prognosis of patients with lung cancer undergoing chemotherapy.

**Keywords:** lung cancer, TBNK lymphocyte subsets, chemotherapy, receiver operating characteristic (ROC) curve, relevance, risk degree

化疗是现阶段肺癌治疗最有效的方式之一,对于手术局部治疗无效、效果欠佳的恶性肿瘤有良好效果<sup>[1-2]</sup>。机体细胞免疫在肺癌患者免疫系统抗肿瘤过程中发挥重要作用,TBNK 淋巴细胞亚群是细胞免疫的重要成分,维持着机体正常免疫功能,其中 T 淋巴

细胞、T 抑制淋巴细胞、T 辅助淋巴细胞、B 淋巴细胞、NK 细胞相互作用保持一定平衡比例,可从不同角度反映机体免疫功能状态<sup>[3-4]</sup>。化疗药物多具有非特异性细胞毒性,对人体免疫功能亦有杀伤力<sup>[5]</sup>。有研究提出,通过监测外周血 T 淋巴细胞亚群变化可评估肺

作者单位:北京京煤集团总医院检验科(北京市102300)

通信作者:王鹏飞 [platycodon0814@163.com](mailto:platycodon0814@163.com)

癌患者治疗情况,指导临床预后措施<sup>[6]</sup>。因此,本研究分析外周血 TBNK 淋巴细胞亚群在肺癌化疗患者中的变化情况,并分析其与预后的关系,以期为临床肺癌化疗工作提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 6 月就诊于北京京煤集团总医院的 92 例肺癌化疗患者,其中男性 74 例,女性 18 例,年龄 38~83 岁,平均(61.68±10.61)岁,体质指数 17~25 kg/m<sup>2</sup>,平均(21.36±1.40)kg/m<sup>2</sup>;临床分期:Ⅲ期 67 例(72.83%)、Ⅳ期 25 例(27.17%)。

纳入标准:1)经病理确诊;2)临床分期Ⅲ~Ⅳ期;3)初治患者,接受 3 个周期及以上针对性标准方案化疗;4)预计生存期>3 个月;5)化疗前血常规、心电图基本正常;6)Kamofsky 评分>60 分。排除标准:1)存在远处转移;2)伴有第二原发癌;3)存在严重免疫系统、血液系统疾病;4)存在恶性肿瘤病史;5)长期服用免疫抑制剂药物;6)期间感染新冠肺炎;7)蒙特利尔认知评估异常。

1.2 方法

1.2.1 化疗方案 以 GP(顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> d1~d3,吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、d8), NP(顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> d1~d3,长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup> d1、d8), TP(顺铂 30 mg/m<sup>2</sup> d1~d3,紫杉醇 135~175 mg/m<sup>2</sup> d1 或多西紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup> d1)为主;所有患者均至少接受 2 个周期的化疗。

1.2.2 TBNK 淋巴细胞亚群检测 分别于化疗前、化疗 1、3 个周期后采集血液样本,采用 FACSCanto II 流式细胞仪(BriCyte E6,购自深圳迈瑞公司)通过流式细胞法(6C-TBNK 淋巴细胞检测试剂盒),检测 CD3<sup>+</sup>(T 淋巴细胞)、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>(T 抑制淋巴细胞)、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>(T 辅助淋巴细胞)、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>(B 淋巴细胞)、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>(NK 细胞)各淋巴细胞亚群所占的百分率。

1.2.3 疗效评定 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)计入缓解组(63 例),

CR:靶病灶完全消失,PR:靶病灶直径较基线水平降低≥50%;疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)计入未缓解组(29例),SD:靶病灶直径较基线水平降低<50%,或增大>25%,PD:新病灶形成或靶病灶直径较基线水平增大>25%<sup>[7]</sup>。

1.3 观察指标

1)比较不同分期肺癌化疗患者化疗前、化疗 1、3 个周期后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化;2)比较缓解组、未缓解组化疗前、化疗 1、3 个周期后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化;3)分析 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的相关性;4)分析 TBNK 淋巴细胞亚群水平预测肺癌化疗患者预后的价值;5)分析不同 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的关系。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,差异行 *t* 检验,计数资料以率(%)表示,差异行  $\chi^2$  检验,不同时间、组间交互作用下 TBNK 淋巴细胞亚群采用重复测量方差分析;采用 Spearman 相关系数法分析 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的关系;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 TBNK 淋巴细胞亚群水平对肺癌化疗患者预后的预测价值,采用危险度分析不同 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的关系。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期肺癌化疗患者化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化

重复测量方差分析,组间比较:Ⅲ期组化疗 1、3 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>低于Ⅳ期组,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>高于Ⅳ期组(*P*<0.05);不同时间点比较:不同分期肺癌化疗患者化疗 1、3 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>呈降低趋势,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>呈升高趋势,Ⅲ期组变化幅度大于Ⅳ期组(*P*<0.05);时间·组间交互作用比较,两组差异具有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 不同分期肺癌化疗患者化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标               | 例数(例) | 化疗前         | 化疗1个周期后     | 化疗3个周期后     | <i>F</i> <sub>组间</sub> | <i>F</i> <sub>时间</sub> | <i>F</i> <sub>交互</sub> |
|------------------|-------|-------------|-------------|-------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CD3 <sup>+</sup> |       |             |             |             |                        |                        |                        |
| Ⅲ期组              | 67    | 44.53±11.28 | 41.18±6.05  | 33.70±5.93  | 15.302                 | 7.016                  | 10.157                 |
| Ⅳ期组              | 25    | 61.32±13.84 | 55.83±11.56 | 41.72±13.81 | —                      | —                      | —                      |
| <i>t</i>         | —     | 5.962       | 7.908       | 3.909       | —                      | —                      | —                      |
| <i>P</i>         | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001                 | <0.001                 | <0.001                 |

表1 不同分期肺癌化疗患者化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化 ( $\bar{x}\pm s$ )(续表 1)

| 指标                                                                     | 例数(例) | 化疗前         | 化疗1个周期后     | 化疗3个周期后     | $F_{\text{组间}}$ | $F_{\text{时间}}$ | $F_{\text{交互}}$ |
|------------------------------------------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>                                      |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| Ⅲ期组                                                                    | 67    | 35.77±9.71  | 39.26±7.58  | 42.83±7.52  | 12.835          | 6.735           | 9.548           |
| Ⅳ期组                                                                    | 25    | 23.65±5.28  | 27.98±5.83  | 31.42±7.57  | —               | —               | —               |
| $t$                                                                    | —     | 5.910       | 6.727       | 6.463       | —               | —               | —               |
| $P$                                                                    | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                                      |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| Ⅲ期组                                                                    | 67    | 39.85±9.52  | 35.74±6.92  | 29.62±6.63  | 14.836          | 9.372           | 11.542          |
| Ⅳ期组                                                                    | 25    | 52.51±8.97  | 47.52±8.80  | 44.61±9.41  | —               | —               | —               |
| $t$                                                                    | —     | 5.761       | 6.731       | 8.559       | —               | —               | —               |
| $P$                                                                    | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup> ( $\mu\text{L}$ )                   |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| Ⅲ期组                                                                    | 67    | 103.43±2.86 | 98.52±1.45  | 94.51±1.32  | 27.847          | 25.953          | 26.315          |
| Ⅳ期组                                                                    | 25    | 106.72±3.58 | 100.82±2.57 | 96.89±1.41  | —               | —               | —               |
| $t$                                                                    | —     | 4.575       | 5.400       | 7.553       | —               | —               | —               |
| $P$                                                                    | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ( $\mu\text{L}$ ) |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| Ⅲ期组                                                                    | 67    | 116.48±3.23 | 119.11±3.40 | 122.59±5.40 | 11.859          | 9.378           | 10.266          |
| Ⅳ期组                                                                    | 25    | 114.78±3.61 | 116.15±3.18 | 119.78±6.56 | —               | —               | —               |
| $t$                                                                    | —     | 2.175       | 3.778       | 2.092       | —               | —               | —               |
| $P$                                                                    | —     | 0.032       | <0.001      | 0.039       | <0.001          | <0.001          | <0.001          |

2.2 缓解组、未缓解组化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化

重复测量方差分析,组间比较:缓解组化疗 1、3 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>低于未缓解组,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>高于未缓解组( $P<0.05$ );不同时间点比较:两组化疗 1、3 个周期后 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>呈降低趋势,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>呈升高趋势,缓解组变化幅度高于未缓解组( $P<0.05$ );时间、组间交互作用比较,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表2 缓解组、未缓解组化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标                                | 例数(例) | 化疗前         | 化疗1个周期后     | 化疗3个周期后     | $F_{\text{组间}}$ | $F_{\text{时间}}$ | $F_{\text{交互}}$ |
|-----------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| CD3 <sup>+</sup>                  |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| 缓解组                               | 63    | 42.57±10.25 | 41.02±7.10  | 31.58±6.21  | 18.674          | 8.695           | 15.103          |
| 未缓解组                              | 29    | 63.25±11.96 | 54.15±10.83 | 45.22±11.52 | —               | —               | —               |
| $t$                               | —     | 8.524       | 6.933       | 7.379       | —               | —               | —               |
| $P$                               | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| 缓解组                               | 63    | 37.16±8.69  | 40.31±7.91  | 43.68±7.28  | 14.713          | 6.514           | 12.546          |
| 未缓解组                              | 29    | 22.31±6.14  | 27.24±5.98  | 31.15±8.12  | —               | —               | —               |
| $t$                               | —     | 8.288       | 7.909       | 7.394       | —               | —               | —               |
| $P$                               | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |

表2 缓解组、未缓解组化疗前后 TBNK 淋巴细胞亚群水平变化 ( $\bar{x}\pm s$ )(续表 2)

| 指标                                                        | 例数(例) | 化疗前         | 化疗1个周期后     | 化疗3个周期后     | $F_{\text{组间}}$ | $F_{\text{时间}}$ | $F_{\text{交互}}$ |
|-----------------------------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                         |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| 缓解组                                                       | 63    | 38.62±9.14  | 34.42±6.55  | 28.43±6.17  | 16.855          | 8.263           | 13.649          |
| 未缓解组                                                      | 29    | 53.44±8.63  | 48.76±8.46  | 45.12±8.22  | —               | —               | —               |
| $t$                                                       | —     | 7.351       | 8.877       | 10.821      | —               | —               | —               |
| $P$                                                       | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3-CD19 <sup>+</sup> ( $\mu\text{L}$ )                   |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| 缓解组                                                       | 63    | 112.98±2.63 | 108.13±1.30 |             | 27.689          | 24.507          | 25.883          |
| 未缓解组                                                      | 29    | 117.23±3.46 | 111.37±2.61 | 107.09±1.33 | —               | —               | —               |
| $t$                                                       | —     | 6.5         | 7.968       | 10.284      | —               | —               | —               |
| $P$                                                       | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |
| CD3-CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> ( $\mu\text{L}$ ) |       |             |             |             |                 |                 |                 |
| 缓解组                                                       | 63    | 117.25±3.10 | 120.73±3.22 | 123.46±4.86 | 12.436          | 9.241           | 11.31           |
| 未缓解组                                                      | 29    | 113.35±3.54 | 113.05±3.06 | 118.29±6.42 | —               | —               | —               |
| $t$                                                       | —     | 5.359       | 10.793      | 4.271       | —               | —               | —               |
| $P$                                                       | —     | <0.001      | <0.001      | <0.001      | <0.001          | <0.001          | <0.001          |

2.3 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者分期、预后的相关性分析

CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>与肺癌化疗患者分期、预后呈正相关,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>与肺癌化疗患者分期、预后呈负相关( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 TBNK 淋巴细胞亚群水平预测肺癌化疗患者预

后的价值

以未缓解组为阳性样本,缓解组为阴性样本,绘制化疗3个周期后TBNK淋巴细胞亚群预测肺癌化疗患者预后的ROC曲线,结果显示CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>联合预测的AUC最大,为0.907(95%CI:0.828~0.958)( $P<0.05$ )。见表4,图1。

表3 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的相关性分析

| 项目                | CD3 <sup>+</sup> | CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> | CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> | CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> | CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 分期(赋值:Ⅲ期=1,Ⅳ期=2)  |                  |                                   |                                   |                                    |                                                      |
| $r$               | 0.653            | -0.618                            | 0.672                             | 0.586                              | -0.611                                               |
| $P$               | <0.050           | <0.050                            | <0.050                            | <0.050                             | <0.050                                               |
| 预后(赋值:缓解=0,未缓解=1) |                  |                                   |                                   |                                    |                                                      |
| $r$               | 0.670            | -0.633                            | 0.702                             | 0.619                              | -0.653                                               |
| $P$               | <0.050           | <0.050                            | <0.050                            | <0.050                             | <0.050                                               |

表4 TBNK 淋巴细胞亚群水平预测肺癌化疗患者预后的价值

| 指标                                                   | AUC   | 95%CI       | Z      | 截断值    | 敏感度(%) | 特异度(%) | $P$   |
|------------------------------------------------------|-------|-------------|--------|--------|--------|--------|-------|
| CD3 <sup>+</sup>                                     | 0.803 | 0.707~0.879 | 5.280  | 42.35  | 68.97  | 88.89  | <0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>                    | 0.778 | 0.679~0.858 | 5.544  | 36.10  | 79.31  | 69.84  | <0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                    | 0.726 | 0.623~0.814 | 4.214  | 39.07  | 89.66  | 57.14  | <0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup>                   | 0.803 | 0.707~0.879 | 5.995  | 107.20 | 55.17  | 93.65  | <0.05 |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> | 0.786 | 0.688~0.864 | 6.128  | 123.76 | 82.76  | 65.08  | <0.05 |
| 联合预测                                                 | 0.907 | 0.828~0.958 | 12.631 | —      | 93.10  | 79.37  | <0.05 |

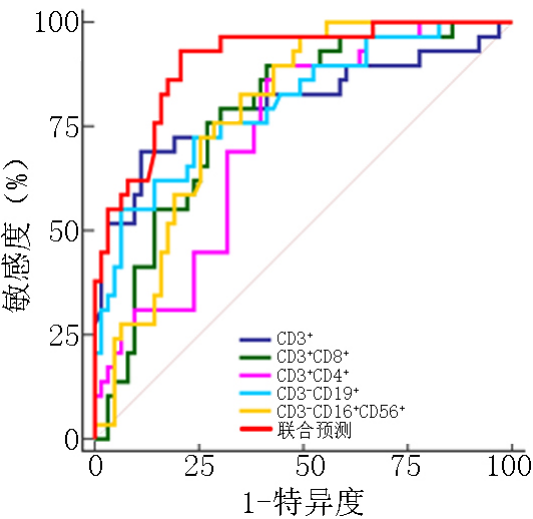


图1 TBNK 淋巴细胞亚群水平预测肺癌化疗患者预后的 ROC 曲线

2.5 不同 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的关系

以 ROC 曲线截断值为界限,进行肺癌化疗患者预后的危险度分析,CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>所致 RR 值分别为 5.350、0.219、6.377、4.086、0.191(*P*<0.05),见表 5。

表5 不同 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后的关系

| 指标                                                   | 例数<br>(例) | 缓解<br>( <i>n</i> =63) | 未缓解<br>( <i>n</i> =29) | RR(95%CI)             | <i>P</i> |
|------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| CD3 <sup>+</sup>                                     |           |                       |                        | 5.350(2.804 ~ 10.209) | 0.001    |
| >42.35                                               | 27        | 20                    | 7                      |                       |          |
| ≤42.35                                               | 65        | 9                     | 56                     |                       |          |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>                    |           |                       |                        | 0.219(0.099 ~ 0.487)  | <0.001   |
| >36.10                                               | 50        | 6                     | 44                     |                       |          |
| ≤36.10                                               | 42        | 23                    | 19                     |                       |          |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>                    |           |                       |                        | 6.377(2.078 ~ 19.571) | <0.001   |
| >39.07                                               | 53        | 26                    | 27                     |                       |          |
| ≤39.07                                               | 39        | 3                     | 36                     |                       |          |
| CD3 <sup>-</sup> CD19 <sup>+</sup>                   |           |                       |                        | 4.086(1.942 ~ 8.597)  | <0.001   |
| >6.45                                                | 40        | 22                    | 18                     |                       |          |
| ≤6.45                                                | 52        | 7                     | 45                     |                       |          |
| CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> |           |                       |                        | 0.191(0.080 ~ 0.457)  | <0.001   |
| >21.56                                               | 48        | 5                     | 43                     |                       |          |
| ≤21.56                                               | 44        | 24                    | 20                     |                       |          |

3 讨论

完整的免疫监视系统是防止肺癌发生、进展的必要条件,恶性肿瘤细胞增殖过程与机体的免疫功能密切相关,此过程中免疫细胞作用于肿瘤组织,免疫功能减弱时肿瘤细胞可逃避免疫监视,形成肿瘤<sup>[8-9]</sup>。近年随着免疫学、分子生物学的进步,淋巴细胞亚群成为

诊断肺癌病情的重要指标,根据外周血 TBNK 淋巴细胞亚群表型及生物学功能差异,可分为 T、B 淋巴细胞、自然杀伤 NK 细胞 3 个亚群<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示肺癌化疗患者分期与外周血 TBNK 淋巴细胞亚群中 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>呈正相关,与 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>呈负相关,提示外周血 TBNK 淋巴细胞各个亚群之间相互调节,从不同方面参与肺癌化疗患者免疫调节,共同发挥其免疫学功能,因此 TBNK 淋巴细胞亚群可作为有效指标监测肺癌患者免疫功能。

肺癌患者病情进展过程中,以 T 细胞介导的免疫功能往往存在不同程度的缺陷与紊乱,导致抗肿瘤功能减退、肺癌细胞逃逸<sup>[12]</sup>。CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>分别表达于 T 细胞表面、辅助 T 细胞、细胞毒性 T 细胞,其中 CD3<sup>+</sup>通过盐桥连接 T 细胞抗原受体,参与 T 细胞信号转导,CD4<sup>+</sup>可介导 Th 细胞 TCR 识别抗原的信号,CD8<sup>+</sup>参与机体免疫对肺癌肿瘤细胞的杀伤作用机制,检测上述 T 淋巴细胞对判断肺癌患者免疫功能有重要作用<sup>[13-15]</sup>。B 淋巴细胞 CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>活化可分泌抗原、介导体液免疫应答,参与免疫调节,诱导巨噬细胞补体系统、T 细胞免疫系统发挥协同作用,杀伤肺癌细胞<sup>[16-17]</sup>。NK 细胞 CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>属非特异性免疫细胞,是机体防御肺癌的重要屏障,可直接或分泌细胞因子杀伤肺癌靶细胞,研究证实 NK 细胞活性降低是肺癌进展、发生转移的重要原因<sup>[18-19]</sup>。余延芳等<sup>[20]</sup>研究显示,多发性骨髓瘤患者治疗过程中外周血淋巴细胞亚群 CD19<sup>+</sup>细胞增高,NK 细胞下降。本研究结果显示,肺癌患者中,缓解组化疗 1、3 个周期后外周血 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>低于未缓解组,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>高于未缓解组,两组外周血 TBNK 淋巴细胞亚群水平在化疗后变化明显,与上述研究结果相似。究其原因可能为,肺癌化疗入组患者所用化疗药物多为细胞毒类药物,此类药物毒性较强、选择性较差,在消杀肺癌细胞的同时会一定程度抑制、损伤免疫系统<sup>[21]</sup>。而化疗后 T 抑制淋巴细胞 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>升高、T 辅助淋巴细胞 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>下降,与翟素平等<sup>[22]</sup>研究结果相似。表明化疗后具有抑制功能 T 淋巴细胞增加,杀伤功能 T 淋巴细胞减少,肺癌患者免疫功能处于抑制状态,机体对突变细胞的识别与杀伤能力减弱,随着体内药物代谢,机体免疫功能逐渐恢复,T 淋巴细胞亚群可逐渐恢复正常<sup>[23]</sup>。

肺癌化疗患者的免疫状态虽难以直接反映机体对肺癌细胞的攻击力,但与患者预后有一定关系,本研究发现,肺癌化疗患者预后与 CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>呈正相关,与 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>呈负相关,这可能由于化疗药物诱导的肺癌细胞凋亡可诱发免疫应答,因此化疗导致外周血 TBNK 淋巴细

胞亚群变化的同时,机体也实现了一定程度的免疫系统重建<sup>[24]</sup>。本研究尝试以 TBNK 淋巴细胞亚群预测肺癌化疗患者预后,发现联合预测的 AUC 最大(0.907),且不同 TBNK 淋巴细胞亚群水平与肺癌化疗患者预后联系密切,提示联合监测 TBNK 淋巴细胞亚群变化有望成为临床预测肺癌化疗患者预后的特异手段,有助于指导临床拟定针对性治疗方案。

综上所述,肺癌化疗患者可通过监测外周血 TBNK 淋巴细胞亚群变化评估免疫功能状态,监测相关指标水平对临床病情评估、疗效观察及预后预测具有一定意义。本研究因样本量限制,有待临床扩大样本量作进一步深入研究。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突。

#### 参考文献

- [1] 张小艳,李清祥,刘勇,等.HMGB1 与乳腺癌患者临床病理学特征及免疫指标的相关性研究[J].中国癌症杂志,2021,31(9):783-788.
- [2] Reinacher-Schick A, Arnold D, Venerito M, et al. Platinum-based chemotherapy in locally advanced or metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: summary of evidence and application in clinical practice[J]. *Oncol Res Treat*, 2022, 45(12):752-763.
- [3] Meiser P, Knolle MA, Hirschberger A, et al. A distinct stimulatory cDC1 subpopulation amplifies CD8<sup>+</sup> T cell responses in tumors for protective anti-cancer immunity[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(8):1498-1515.
- [4] 杨攀玉,曲婷,曾莉,等.外周血 TBNK 淋巴细胞亚群和血清 Th1/Th2 细胞因子与不明原因复发性流产的相关性研究[J].*中国免疫学杂志*,2021,37(6):729-736.
- [5] Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(12):725-741.
- [6] Zagorulya M, Yim L, Morgan DM, et al. Tissue-specific abundance of interferon-gamma drives regulatory T cells to restrain DC1-mediated priming of cytotoxic T cells against lung cancer[J]. *Immunity*, 2023, 56(2):386-405.
- [7] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST[J].*循证医学*,2004,4(2):85-90.
- [8] 裴东明,冀叶,李震.鸦胆子油乳联合卡培他滨、奥沙利铂对老年晚期结直肠癌患者免疫功能及肿瘤转移浸润的影响[J].*世界临床药物*,2021,42(5):369-374.
- [9] Shakiba M, Zumbo P, Espinosa-Carrasco G, et al. TCR signal strength defines distinct mechanisms of T cell dysfunction and cancer evasion[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(2):e20201966.
- [10] Overacre-Delgoffe AE, Bumgarner HJ, Cillo AR, et al. Microbiota-specific T follicular helper cells drive tertiary lymphoid structures and anti-tumor immunity against colorectal cancer[J]. *Immunity*, 2021, 54(12):2812-2824.
- [11] 杨晓飞,申焕君,黄高铂,等.HBV 感染者外周血自然杀伤样 B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、B 淋巴细胞亚群的变化及临床意义[J].*临床肝胆病杂志*,2022,38(7):1489-1494.
- [12] Shan F, Somasundaram A, Bruno TC, et al. Therapeutic targeting of regulatory T cells in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11):944-961.
- [13] 王小玲,杜强.外周血中血小板和 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>淋巴细胞水平与乳腺癌临床病理特征的相关性[J].*血栓与止血学*,2021, 27(5):820-822.
- [14] Seung E, Xing Z, Wu L, et al. A trisppecific antibody targeting HER2 and T cells inhibits breast cancer growth via CD4 cells[J]. *Nature*, 2022, 603(7900):328-334.
- [15] Palomero J, Panisello C, Lozano-Rabella M, et al. Biomarkers of tumor-reactive CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> TILs associate with improved prognosis in endometrial cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(12): e005443.
- [16] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1419-1431.
- [17] Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10):1295-1312.
- [18] Shi ZR, Duan YX, Cui F, et al. Integrated proteogenomic characterization reveals an imbalanced hepatocellular carcinoma microenvironment after incomplete radiofrequency ablation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):133.
- [19] 董良,李洪霖,杨清,等.共培养体系中 IL-15 通过激活 NK 细胞 UL-BP1/NKG2D 信号抑制食管癌细胞的迁移和侵袭[J].*中国免疫学杂志*,2023,39(3):466-471.
- [20] 余延芳,高乃姝,王明迪,等.多发性骨髓瘤患者外周血淋巴细胞亚群动态变化的临床意义[J].*中国肿瘤临床与康复*,2021,28(6):660-663.
- [21] Pomeroy AE, Schmidt EV, Sorger PK, et al. Drug independence and the curability of cancer by combination chemotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11):915-929.
- [22] 翟素平,张成辉,马昕炜.肿瘤标志物及 T 淋巴细胞亚群在肺癌化疗患者中的变化及临床意义[J].*癌症进展*,2021,19(16):1678-1681.
- [23] Hänggi K, Ruffell B. Cell death, therapeutics, and the immune response in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(5):381-396.
- [24] Wang WM, Zou WP. Amino acids and their transporters in T cell immunity and cancer therapy[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(3):384-395.

(编辑:孙喜佳 校对:武斌)

#### 作者简介

吕丽媛 专业方向为医学检验学。  
E-mail: kechendao14132@126.com

