

非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群表达及其临床意义

董惠霞^{1,2}, 王茜^{1,2}

(1.南京市胸科医院检验科,江苏 南京 210029;

2.南京医科大学附属脑科医院胸科院区检验科,江苏 南京 210029)

摘要:目的 探索非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞及其亚群与健康人群的差异,为诊断和治疗非小细胞肺癌提供参考。**方法** 选取 2016 年 6 月-2017 年 9 月我院收治的 30 例非小细胞肺癌患者(其中腺癌 22 例,鳞癌 8 例)作为 NSCLC 组,另选取 20 名健康对照者作为健康对照组,比较两组外周血 T 淋巴细胞及其亚群表达情况。**结果** NSCLC 组 CD3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NSCLC 组 CD8⁺水平略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);腺癌和鳞癌患者 CD3⁺、CD4⁺水平均低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);鳞癌患者 CD4⁺/CD8⁺比值低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 非小细胞肺癌患者 CD3⁺和 CD4⁺T 淋巴细胞水平较健康人低,肺鳞癌 CD4⁺/CD8⁺比值较健康人低,其细胞免疫功能严重受损。

关键词:非小细胞肺癌;肺鳞癌;肺腺癌;T 淋巴细胞亚群

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.18.026

文章编号:1006-1959(2023)18-0136-04

Expression and Clinical Significance of Peripheral Blood T Lymphocyte Subsets in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

DONG Hui-xia^{1,2}, WANG Qian^{1,2}

(1.Department of Clinical Laboratory,Nanjing Chest Hospital,Nanjing 210029,Jiangsu,China;

2.Clinical Laboratory Department of Thoracic Hospital,the Affiliated Nanjing Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To explore the difference of peripheral blood T lymphocytes and their subsets between healthy people and non-small cell lung cancer patients, and to provide reference for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 30 patients with non-small cell lung cancer (22 patients with adenocarcinoma, 8 patients with squamous cell carcinoma) admitted to our hospital from June 2016 to September 2017 were selected as the NSCLC group, and 20 healthy controls were selected as the healthy control group. The expression of T lymphocytes and their subsets in peripheral blood was compared between the two groups. **Results** The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in NSCLC group were lower than those in healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of CD3⁺ and CD4⁺ in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were lower than those in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ratio of CD4⁺/CD8⁺ in patients with squamous cell carcinoma was lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer are lower than those in healthy people. The CD4⁺/CD8⁺ ratio of lung squamous cell carcinoma is lower than that of healthy people, and its cellular immune function is seriously damaged.

Key words: Non-small cell lung cancer; Adenocarcinoma; Squamous cell carcinoma; T lymphocyte subsets

肺癌(lung cancer)是目前世界范围内最常见的恶性肿瘤之一^[1],其发病率和病死率居恶性肿瘤首位。T 淋巴细胞介导的特异性细胞免疫为机体抗肿瘤免疫的主要方式,T 淋巴细胞及其亚群可反映机体细胞免疫的水平^[2-4]。当机体存在免疫功能紊乱时,免疫细胞则不能有效的识别、排斥和杀灭肿瘤细

胞^[5],从而导致肿瘤的发生。根据病理类型的不同可将肺癌分为小细胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)和非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC),非小细胞肺癌包括鳞癌和腺癌。本研究拟通过比较非小细胞肺癌患者与健康人群外周血 T 淋巴细胞亚群的水平,以及不同病理类型非小细胞肺癌的外周血 T 淋巴细胞亚群水平,进一步了解机体细胞免疫的状态,为患者病情的诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月-2017 年 9 月在南京市胸科医院就诊经病理学和细胞学确诊为非小细胞肺癌的患者 30 例作为非小细胞肺癌组(NSCLC

作者简介:董惠霞(1988.11-),女,江苏南京人,硕士,技师,主要从事肿瘤免疫学方面的研究

通讯作者:王茜(1988.3-),女,安徽泾县人,本科,主管技师,主要从事肿瘤免疫学方面的研究

组)。根据病理分型分为腺癌22例,鳞癌8例。30例患者中男21例,女9例;年龄29~82岁,平均年龄(49.03±6.18)岁。同时选取同期健康体检者和志愿者20名作为健康对照组。其中男15名,女5名;年龄31~57岁,平均年龄(46.10±6.29)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有参与者均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器 贝克曼公司的 Tritest CD4FITC /CD8PE /CD3PerCP 试剂、免洗溶血素、0.9%生理盐水和 BECKMAN COULTER cytomics FC 500 流式细胞仪。

1.2.2 标本预处理 清晨抽取患者空腹外周静脉全血2 ml 至 EDTA-K2 抗凝的真空采血管中。另取一支12×75 mm 试管,在其中加5 μ l Tritest CD4-FITC/CD4-RD1/ CD8-ECD/CD3-PC5 试剂,再加50 μ l EDTA-K2 抗凝的患者外周静脉血样本,涡旋混匀后,室温避光孵育20 min。加入250 μ l 红细胞裂解液试剂,涡旋混匀,室温避光20 min。待溶血后加入250 μ l 生理盐水平衡。

1.2.3 标本检测 依次检查鞘液桶、废液桶、清洗液桶

完毕后,打开 cytomics FC500 流式细胞仪的电源,启动计算机。启动流式细胞仪。打开电源箱门,检查并确认空气过滤器和真空过滤器干燥无水、汽水分离器液体不超过1/3、真空聚集槽液体不超过1/4、检查系统的真空计量表,确认读数在-30~-17 英寸汞柱,检查系统的压力计量表,确认读数在28~32 PSI 后,执行灌注排除管路中气泡。最后激光器预热10~15 min,待仪器主机面板指示灯变为绿色后且提示“等待样本”后,可以开始实验。

1.3 观察指标 比较两组外周血T淋巴细胞及其亚群表达情况,比较腺癌和鳞癌患者外周血T淋巴细胞及其亚群表达情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验或单因素方差分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 组和健康对照组外周血T淋巴细胞及其亚群表达比较 NSCLC 组 CD3⁺、CD4⁺细胞水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NSCLC 组 CD8⁺细胞水平略高于健康对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。NSCLC 组 CD4⁺/CD8⁺低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1、图1。

表1 NSCLC 组和健康对照组外周血T淋巴细胞及其亚群表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
NSCLC 组	30	57.58±14.49	21.75±3.66	31.51±13.54	0.93±0.61
健康对照组	20	71.14±7.14	37.42±6.15	28.51±5.14	1.43±0.43
<i>t</i>		-4.392	-10.255	1.104	-2.586
<i>P</i>		0.000	0.000	0.276	0.013

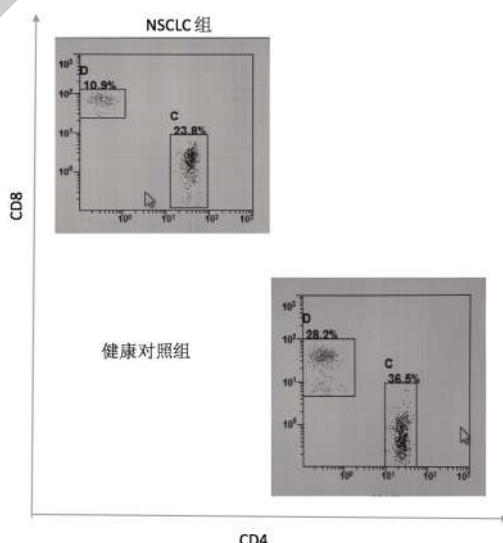


图1 NSCLC 组与健康对照组 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 细胞表达的流式细胞图

2.2 NCSLC 组不同病理分型与健康对照组 T 淋巴细胞水平比较 腺癌和鳞癌患者 CD3⁺、CD4⁺水平均低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);腺癌、鳞癌患者 CD8⁺细胞水平均略高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。腺癌与鳞癌患者 T 淋巴细胞

亚群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。腺癌患者 CD4⁺/CD8⁺比值低于健康对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);鳞癌患者 CD4⁺/CD8⁺比值低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 NCSLC 组不同病理分型与健康对照组 T 淋巴细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
腺癌	22	57.97±15.87*	22.24±3.69*	31.33±14.72	1.01±0.68
鳞癌	8	56.50±10.56*	20.40±3.45*	32.03±10.42	0.71±0.31*
健康对照组	20	71.14±7.14	37.42±6.15	28.51±5.14	1.34±0.43

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

非小细胞肺癌的发生、发展及预后与机体的免疫功能有密切的联系。其中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫起着重要作用。T 淋巴细胞及其亚群 CD3⁺、CD4⁺T 细胞能够通过分泌细胞因子活化并诱导单核细胞、巨噬细胞和 NK 细胞发生免疫应答^[6],进而发挥抗肿瘤功能^[7-9]。CD4⁺T 细胞还可以分泌 IL-2 作为第二信号活化 CD8⁺T 细胞,然后参与对抗肿瘤的免疫应答^[10]。流式细胞测定技术因具有可以直接测定肿瘤患者体内 T 淋巴细胞亚群的水平 and 比值^[11]、客观反映患者肿瘤机体细胞免疫的状态等优点而广泛用于临床实践^[12]。

本研究发现,非小细胞肺癌患者外周血中 T 淋巴细胞及其亚群 CD3⁺、CD4⁺比例以及 CD4⁺/CD8⁺均低于健康对照组,CD8⁺细胞水平则无明显改变,这与文献报到的结论相一致^[13]。研究还发现,无论是腺癌和鳞癌患者,其 CD3⁺、CD4⁺水平均低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与前述非小细胞肺癌患者的 CD3⁺、CD4⁺水平均低于健康对照组的结论相一致。腺癌和鳞癌患者的 CD8⁺细胞水平略高于健康对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),腺癌与鳞癌患者的 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但鳞癌患者的 CD4⁺/CD8⁺较腺癌下降,差异有统计学意义($P<0.05$),具体原因尚不明确。但有研究表明肺腺癌患者的外周血 T 淋巴细胞亚群水平对预测治疗效果及预后具有一定的价值^[14]。CD4⁺/CD8⁺比值包含了两种类型的 T 淋巴细胞,更能反映 CD4⁺和 CD8⁺的综合作用情况^[15]。有研究表明肿瘤患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞水平以及 CD4⁺/CD8⁺比值存在一定程度的失衡。近年来,有研

究表明存在淋巴结转移的非小细胞肺癌患者 CD4⁺T 细胞水平降低而 CD8⁺T 细胞水平升高。随疾病进展,辅助机体完成抗肿瘤免疫的辅助性 T(CD4⁺T)细胞表达明显降低,抑制免疫反应及抗体形成的细胞毒性 T(CD8⁺T)细胞却显著升高^[16]。但对于处于化疗敏感期的非小细胞肺癌患者,CD4⁺细胞水平明显上升而 CD8⁺细胞水平下降^[17,18]。因此,检测 T 淋巴细胞及其亚群的水平对判断非小细胞肺癌治疗效果和预后有着积极的意义^[19,20]。

综上所述,非小细胞肺癌患者机体细胞免疫功能严重受损,无论是腺癌还是鳞癌患者外周血 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺水平均低于健康人。因此,临床治疗非小细胞肺癌应采取针对提高机体细胞免疫功能的方案,并将检测患者 T 淋巴细胞亚群的变化作为评价疗效和预后的参考指标。

参考文献:

- [1]Sung H,Ferlay J,Siegel RL,et al.Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [2]Hodge G,Barnawi J,Jurisevic C,et al.Lung cancer is associated with decreased expression of perforin, granzyme B and interferon (IFN)- γ by infiltrating lung tissue T cells, natural killer (NK) T-like and NK cells[J].Clin Exp Immunol,2014,178(1):79-85.
- [3]Xu L,Chen D,Lu C,et al.Advanced Lung Cancer Is Associated with Decreased Expression of Perforin, CD95, CD38 by Circulating CD3⁺CD8⁺ T Lymphocytes [J].Ann Clin Lab Sci, 2015,45(5):528-532.
- [4]牛越,石晓宇.外周血淋巴细胞亚群检测在肺癌患者临床评估及辅助治疗中的意义[J].实用癌症杂志,2019,34(5):785-787.
- [5]姚嫄,王燕禧,张伟.老年肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群

和自然杀伤细胞的临床及意义[J]. 中国老年学杂志,2016,36(4):860-861.

[6]柳瑛,王一羽,李林,等.肿瘤患者外周血免疫细胞亚群和有关细胞因子含量的相关性研究[J].现代肿瘤医学,2019,27(7):1132-1134.

[7]孙智.四种恶性肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群变化及意义[J].中国药物经济学,2017,12(1):155-157.

[8]叶萍.肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群的变化及临床价值分析[J].现代诊断与治疗,2019,30(22):4005-4007.

[9]林帝金,刘纯岳,方俊粤,等.乳腺肿瘤患者外周血中T淋巴细胞表面活化分子和Tregs的表达研究[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):31-34.

[10]Yu DP,Han Y,Zhao QY,et al.CD3⁺ CD4⁺ and CD3⁺ CD8⁺ lymphocyte subgroups and their surface receptors NKG2D and NKG2A in patients with non-small cell lung cancer[J].Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(6):2685-2688.

[11]夏欣欣,王慧睿.流式细胞术检测外周血T淋巴细胞亚群的准确性评价[J].包头医学院学报,2018,34(3):5-6.

[12]吴姗姗,严峰,邓玉玲,等.小细胞和非小细胞肺癌晚期患者CD3⁺ CD4⁺及CD3⁺ CD8⁺T淋巴细胞亚群的差异[J].中国免疫学杂志,2015,31(1):114-116.

[13]Wang WJ,Tao Z,Gu W,et al.Variation of blood T lympho-

cyte subgroups in patients with non-small cell lung cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2013,14(8):4671-4673.

[14]李小雪,王鑫,姚舒洋,等.T淋巴细胞亚群水平在晚期肺腺癌治疗中的变化及其临床意义[J].肿瘤研究与临床,2017,29(7):457-459.

[15]陈娟,毕明宏,赵论,等.外周血T细胞亚群计数与恶性肿瘤的相关性研究[J].蚌埠医学院学报,2018,43(5):592-595.

[16]魏熙胤,张翠翠,臧凤琳,等.肺癌患者外周血淋巴细胞亚群与预后的关系[J].中国肿瘤临床,2014,41(6):390-393.

[17]魏智民,张维强,高峰,等.淋巴细胞亚群对晚期非小细胞肺癌患者化疗效果及远期生存的影响[J].中国医学科学院学报,2017,39(3):371-376.

[18]王勇.晚期恶性肿瘤患者化疗前后外周血T淋巴细胞亚群监测及临床意义[J].蚌埠医学院学报,2016,41(11):1452-1454.

[19]Li K,Zhang Q,Zhang Y,et al.T-cell-associated cellular immunotherapy for lung cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol,2015,141(7):1249-1258.

[20]高斌成.非小细胞肺癌外周血CD3⁺、CD4⁺等T淋巴细胞亚群水平及意义[J].临床肺科杂志,2018,23(1):138-141.

收稿日期:2022-09-27;修回日期:2022-10-11

编辑/成森