

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.025

培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌生存预测中 T淋巴细胞亚群基线水平的价值评估*

华海琴,郑小妹,吴大平

(海南省儋州市人民医院,海南 儋州 571700)

摘要:目的 探讨T淋巴细胞亚群基线水平在培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌生存预测中的价值。方法 选取医院呼吸科2015年1月至2019年12月接受培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗的肺腺癌患者147例,按不同化疗疗效分为完全缓解(CR)+部分缓解(PR)组(61例)、疾病稳定(SD)组(56例)和疾病进展(PD)组(30例)。采用LSD-*t*检验或 χ^2 检验分析肺腺癌患者外周血T淋巴细胞亚群基线水平与临床病理特征的关系,进一步比较不同化疗疗效患者的T淋巴细胞亚群基线水平,采用Cox回归分析评价CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平对肺腺癌患者化疗后2年总生存率(OS)的影响,采用Kaplan-Meier生存分析分别比较CD₈⁺≥32.0%和CD₈⁺<32.0%,CD₄⁺/CD₈⁺>1.3和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3两组肺腺癌患者化疗后6个月、1年、2年的OS。结果 CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺与肺腺癌患者淋巴结转移、TNM/T分期和远处转移密切相关($P<0.05$)。CR+PR组的CD₈⁺T细胞比例基线水平为(36.5±8.1)%,显著高于SD组的(31.2±6.9)%及PD组的(29.5±7.4)%($P<0.05$);CR+PR组的CD₄⁺/CD₈⁺基线水平为1.1±0.3,显著低于SD组的1.5±0.4及PD组的1.6±0.4($P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示,CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平均为影响肺腺癌患者化疗后2年OS[HR=1.56,95%CI(1.15,3.98), $P=0.028$;HR=1.67,95%CI(1.35,4.24), $P=0.039$]的独立预测因素。Kaplan-Meier生存分析结果显示,CD₈⁺≥32.0%和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3的患者化疗后6个月、1年、2年OS均显著高于CD₈⁺<32.0%和CD₄⁺/CD₈⁺>1.3的患者(100.00%比91.44%、89.53%比65.43%、72.32%比45.61%,100.00%比93.63%、92.53%比60.92%、78.61%比44.53%, $P<0.05$)。结论 外周血CD₈⁺T细胞比例基线水平较高、CD₄⁺/CD₈⁺基线水平较低,提示患者化疗后生存时间较长,预后较好。

关键词:T淋巴细胞亚群;培美曲塞;顺铂;肺腺癌;总生存期

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0096-05

*基金项目:海南省卫生和计划生育委员会行业科研项目[18A200180]。

第一作者:华海琴,女,大学本科,主治医师,研究方向为肿瘤临床治疗,(电子信箱)abl139999@163.com。

- 学杂志,2020,40(9):1109-1112.
- [2] SARANTEAS T, SOULIOTI E, KOSROGLOU A, et al. Limitations of the Ultrasound-assisted Shamrock method for Lumbar plexus nerve block in elderly patients [J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2020, 39(1): 119-120.
- [3] PAVONI V, GIANESELLO L, et al. Direct oral anticoagulants and neuraxial block in elderly orthopedic patients: Is it time to review the guidelines? [J]. Minerva Anestesiologica, 2019, 85(12): 1372-1373.
- [4] 王春光, 韦应晖, 韦雄丽, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因骶管阻滞用于小儿疝囊高位结扎术围术期镇痛效果评估[J]. 中国药业, 2018, 27(10): 60-63.
- [5] 潘星, 李宗艳, 梁萍, 等. 右美托咪定复合舒芬太尼术后静脉镇痛对老年骨科患者术后认知功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(6): 135-137.
- [6] 杨艳, 陈鹏. 小剂量右美托咪定联合舒芬太尼静脉自控镇痛对老年髋部骨折患者术后谵妄的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 556-558.
- [7] ZHANG XR, LIU SB. Combined use of dexmedetomidine and nicardipine provides better controlled hypotension in elderly patients undergoing orthopedic surgery [J]. Asian Journal of Surgery, 2020, 43(11): 1126-1127.
- [8] 江建庭, 陶小文, 陈莉丽, 等. 右美托咪定在老年骨科手术患者地氟醚吸入麻醉中的临床应用效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(11): 133-136.
- [9] 唐玉玲, 周红玉, 李羽. 右美托咪定在老年患者神经阻滞麻醉中的应用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(26): 109-112.
- [10] LIU Y, MA YX, LIU YF, et al. Propofol shows less negative effects on cognitive performances than dexmedetomidine in elderly intensive care unit patients [J]. Neurological Sciences, 2021. DOI: 10.1007/S10072-020-04994-2.
- [11] 涂涛, 郭帅峰, 王丽. 超声引导下连续髂筋膜间隙阻滞复合右美托咪定在老年患者髋骨骨折手术中的应用[J]. 广西医学, 2019, 41(2): 178-181.
- [12] POURNAJAFIAN A, KHATIBI A, GHODRATY MR, et al. Effect of Preoperative Dexmedetomidine on Prevalence of Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Candidate for Orthopedic Surgery under General Anesthesia [J]. Archives of Anesthesia and Critical Care, 2020, 29(12): 281-286.
- [13] 万亮, 王小锐, 郭文艳, 等. 右美托咪定对骨科手术全麻患者麻醉深度及血流动力学的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1269-1272.
- [14] 谭正玲, 陈郡兴, 苏志源, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因联合收肌管阻滞用于全膝关节置换后镇痛[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(24): 3798-3804.

(收稿日期:2021-07-05;修回日期:2021-12-10)

Value Evaluation of T Lymphocyte Subsets Baseline Level in the Survival Prediction of Lung Adenocarcinoma Treated with Pemetrexed Combined with Cisplatin as First – Line Chemotherapy Regimen

HUA Haiqin, ZHENG Xiaomei, WU Daping

(Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan, China 571700)

Abstract: Objective To investigate the value of T lymphocyte subsets baseline level in the survival prediction of lung adenocarcinoma treated with pemetrexed combined with cisplatin as first – line chemotherapy regimen. **Methods** A total of 147 patients with lung adenocarcinoma who received pemetrexed combined with cisplatin as first – line chemotherapy regimen in the Department of Respiratory of the hospital from January 2015 to December 2019 were selected and divided into the complete remission (CR) + partial remission (PR) group (61 cases), stable disease (SD) group (56 cases) and disease progression (PD) group (30 cases) according to the different chemotherapy efficacy. LSD – t test or χ^2 test was used to analyze the relationship between the baseline level of peripheral blood T lymphocyte subsets and clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma, and to further compare the baseline levels of T lymphocyte subsets in patients with different chemotherapy efficacy. Cox regression analysis was used to evaluate effects of CD_8^+ T cell ratio and CD_4^+ / CD_8^+ baseline level on 2 – year overall survival (OS) rate in patients with lung adenocarcinoma after chemotherapy. Kaplan – Meier survival analysis was used to compare the 6 – month, 1 – year, and 2 – year OS in patients with lung adenocarcinoma in $CD_8^+ \geq 32.0\%$ and $CD_8^+ < 32.0\%$ group, $CD_4^+ / CD_8^+ > 1.3$ and $CD_4^+ / CD_8^+ \leq 1.3$ group. **Results** CD_8^+ T cell ratio and CD_4^+ / CD_8^+ were associated with lymph node metastasis, TNM / T stage and distant metastasis in patients with lung adenocarcinoma ($P < 0.05$). The baseline level of CD_8^+ T cells ratio in the CR + PR group was $(36.5 \pm 8.1)\%$, which was significantly higher than $(31.2 \pm 6.9)\%$ in the SD group and $(29.5 \pm 7.4)\%$ in the PD group ($P < 0.05$). The baseline level of CD_4^+ / CD_8^+ in the CR + PR group was 1.1 ± 0.3 , which was significantly lower than 1.5 ± 0.4 in the SD group and 1.6 ± 0.4 in the PD group ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that CD_8^+ T cell ratio and CD_4^+ / CD_8^+ baseline level were independent predictors of 2 – year OS [$HR = 1.56, 95\%CI (1.15, 3.98), P = 0.028$; $HR = 1.67, 95\%CI (1.35, 4.24), P = 0.039$] in patients with lung adenocarcinoma after chemotherapy. Kaplan – Meier survival analysis showed that the 6 – month, 1 – year, and 2 – year OS after chemotherapy in patients with $CD_8^+ \geq 32.0\%$ and $CD_4^+ / CD_8^+ \leq 1.3$ were significantly higher than those of patients with $CD_8^+ < 32.0\%$ and $CD_4^+ / CD_8^+ > 1.3$ (100.00% vs. 91.44%, 89.53% vs. 65.43%, 72.32% vs. 45.61% and 100.00% vs. 93.63%, 92.53% vs. 60.92%, 78.61% vs. 44.53%, $P < 0.05$). **Conclusion** The baseline level of CD_8^+ T cell ratio is higher, while the baseline level of CD_4^+ / CD_8^+ is lower in peripheral blood, which suggests that patients have longer survival time and better prognosis after chemotherapy.

Key words: T lymphocyte subset; pemetrexed; cisplatin; lung adenocarcinoma; overall survival

中晚期肺腺癌的治疗主要为以化学治疗(简称化疗)为主的综合治疗,培美曲塞与顺铂的联合化疗方案是肺腺癌化疗最常见的一线方案^[1-3]。培美曲塞是新型多靶点抗叶酸制剂,不良反应轻,与铂类药物联用治疗中晚期肺腺癌临床疗效确切。T淋巴细胞(主要包括 CD_4^+ T细胞及 CD_8^+ T细胞)在维持机体免疫平衡中起着重要作用。肿瘤细胞能分泌多种免疫抑制因子,肺癌患者在肿瘤进展过程中常出现T淋巴细胞免疫功能紊乱、低下,自然杀伤(NK)细胞杀伤作用明显减弱^[4-5]。本研究中采用流式细胞术检测接受培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌患者外周血T淋巴细胞 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_4^+ / CD_8^+ 比值及NK细胞百分比,探讨T淋巴细胞亚群分布基线水平与肺腺癌患者临床病理特征的关系,以及对化疗效果和远期预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄30~75岁;根据美国癌症联合会

(AJCC)分期标准,TNM分期均为Ⅲ期、Ⅳ期的中晚期肺腺癌;经CT证实无手术指征,有可测量的或可评估的肿瘤病灶;能耐受化疗;Karnofsky评分超过70分,预计生存期超过12周。本研究经我院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:严重血液系统疾病;心、肝、肾、骨髓功能障碍;脑脊液或影像学检查证实有脑膜、脊髓或脊髓转移;严重活动性感染、自身免疫性疾病、不稳定型心绞痛、充血性心力衰竭等系统性疾病;近1个月内接受过其他抗肿瘤治疗,近3个月内使用过免疫增强剂;其他恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取我院呼吸科2015年1月至2019年12月收治的接受培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗的肺腺癌患者147例。其中,男61例(41.50%),女86例(58.50%);平均年龄 (57.3 ± 8.5) 岁。将所有患者按不同化疗疗效分为完全缓解(CR) + 部分缓解(PR)组(61例)、疾病稳定(SD)组(56例)和疾病进展(PD)组(30例)。

1.2 方法

实验室检测:治疗期间每3 d检测1次血常规和肝肾功能。采用FASCalibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测外周血中T淋巴细胞亚群及NK细胞水平。鼠抗人CD3FITC / CD16CD56PE双标单克隆抗体和CD4FITC / CD8PE双标单克隆抗体(美国BD公司)由专人操作。取5 mL全血与适当量的相应抗体及同型对照抗体混匀,室温避光孵育20 min,加入2 mL流式细胞专用红细胞裂解液,避光5~10 min,离心(转速为1 500 r/min)5 min,弃上清液,洗涤2次,加0.5 mL磷酸盐缓冲液,混匀,分别计数10⁴个淋巴细胞,标记出细胞百分率。

治疗方案:患者第1天静脉滴注注射用培美曲塞二钠(山西振东泰盛制药有限公司,国药准字H20080249,规格为每支0.5 g)500 mg/m²,第1天、第2天、第3天静脉滴注联合注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021357,规格为每支20 mg)30 mg/m²,共完成198个周期,中位周期数为4个周期。用药前1周开始口服叶酸片(北京斯利安药业有限公司,国药准字H10970079,规格为每片0.4 mg),每天0.4 mg持续至治疗结束;用药前1周肌肉注射维生素B₁₂注射液(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37021054,规格为每支2 mL:0.5 mg)1 000 μg肌内注射,每9周1次;用药前1 d、当天口服地塞米松片(广东南国药业有限公司,国药准字H44024618,规格为每片0.75 mg)7.5 mg。

1.3 疗效判定标准

按照世界卫生组织(WHO)相关标准^[6]进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。缓解率(RR)为CR和PR患者数占总患者数的比例。首次化疗后随访2年,记录患者化疗后2年总生存率(OS)。

1.4 统计学处理

采用LSD-t检验或 χ^2 检验分析肺腺癌患者外周血T淋巴细胞亚群基线水平与临床病理特征的关系,进一步比较肺腺癌患者不同化疗疗效T淋巴细胞亚群基线水平,采用Cox回归分析评价CD₈⁺T细胞比例和CD₄/CD₈基线水平对肺腺癌患者化疗后2年OS的影响;采用Kaplan-Meier生存分析分别比较CD₈⁺≥32.0%和CD₈⁺<32.0%,以及CD₄⁺/CD₈⁺>1.3和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3的肺腺癌患者化疗后6个月、1年、2年的总生存率。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者T淋巴细胞亚群分布基线水平与临床病理特征的关系

CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺与肺腺癌患者淋巴结转移、TNM/T分期和远处转移密切相关,且伴有淋

巴结转移和远处转移及TNM/T分期较晚肺腺癌患者的CD₈⁺细胞比例均显著低于无淋巴结转移和远处转移及TNM/T分期较早患者,伴有淋巴结转移和远处转移及TNM/T分期较晚肺腺癌患者CD₄/CD₈均显著高于无淋巴结转移和远处转移及TNM/T分期较早患者($P<0.05$)。不同年龄、性别、有无吸烟史及表皮生长因子受体(EGFR)基因突变情况的淋巴细胞亚群基线水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表1 肺腺癌患者T淋巴细胞亚群基线水平与临床病理特征的关系($\bar{X} \pm s, n=147$)

Tab. 1 Relationship between baseline levels of T lymphocyte subsets and clinicopathological characteristics in patients with lung adenocarcinoma ($\bar{X} \pm s, n=147$)

影响因素		CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	NK(%)
年龄	≥60岁(n=85)	66.5±9.7	36.1±8.2	32.9±7.1	1.4±0.4	18.5±8.1
	<60岁(n=62)	64.8±11.6	35.4±7.7	30.3±7.6	1.2±0.3	16.6±7.9
	t值	1.223	1.314	1.019	2.014	1.125
	P值	0.134	0.091	0.162	0.213	0.118
性别	男(n=61)	65.9±10.2	37.2±6.9	33.4±6.5	1.5±0.5	17.9±7.3
	女(n=86)	63.7±11.1	34.9±6.4	31.3±6.3	1.2±0.2	15.4±6.9
	t值	2.015	2.569	1.014	0.923	0.885
	P值	0.201	0.106	0.153	0.082	0.117
吸烟	是(n=37)	66.9±12.4	36.6±6.9	30.5±6.6	1.4±0.3	18.1±7.4
	否(n=110)	65.1±11.5	35.2±8.9	32.9±7.5	1.3±0.3	15.9±7.6
	t值	0.824	0.917	1.018	1.125	2.789
	P值	0.116	0.265	0.173	0.209	0.096
淋巴结转移	是(n=92)	67.2±10.8	35.2±6.1	29.1±6.8	1.6±0.5	17.5±8.8
	否(n=55)	65.5±10.4	36.7±6.3	34.6±7.3	1.1±0.2	17.1±8.4
	t值	0.826	0.943	6.176	7.812	0.735
	P值	0.157	0.235	0.012	0.005	0.321
TNM/T分期	T ₁₋₂ 分期(n=62)	67.1±11.1	34.9±6.6	35.1±6.5	1.2±0.3	17.7±7.9
	T ₃₋₄ 分期(n=85)	65.2±10.6	36.6±5.9	29.6±7.8	1.6±0.4	16.9±8.1
	t值	1.267	1.376	7.126	5.456	0.926
	P值	0.114	0.128	0.003	0.025	0.221
远处转移	是(n=118)	66.6±10.6	34.9±6.9	31.1±6.7	1.5±0.4	17.5±6.8
	否(n=29)	65.2±9.8	36.6±6.5	35.4±7.5	1.1±0.3	16.3±7.1
	t值	1.017	1.126	4.678	4.267	1.115
	P值	0.203	0.105	0.032	0.041	0.186
EGFR突变情况	野生型(n=71)	64.7±11.2	36.9±5.9	34.9±6.6	1.3±0.3	17.4±7.2
	突变型(n=76)	66.1±10.8	34.1±5.6	33.4±7.1	1.4±0.3	16.6±6.5
	t值	1.256	1.317	0.974	0.956	1.354
	P值	0.122	0.145	0.214	0.276	0.153

注:EGFR为表皮生长因子受体。

Note:EGFR refers to the epidermal growth factor receptor.

2.2 不同化疗疗效患者T淋巴细胞亚群基线水平分析

结果见表2。

表2 不同化疗疗效肺腺癌患者T淋巴细胞亚群基线水平比较
($\bar{X} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of baseline level of T lymphocyte subsets in lung adenocarcinoma patients with different chemotherapy efficacy
($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	NK(%)
CR+PR组(n=61)	65.4±10.1	36.3±7.5	36.5±8.1	1.1±0.3	15.7±5.5
SD组(n=56)	66.4±11.2	35.2±6.7	31.2±6.9	1.5±0.4	16.4±6.2
PD组(n=30)	67.2±10.8	34.1±6.2	29.5±7.4	1.6±0.4	16.9±6.8
F值	1.25	1.34	7.12	6.49	2.14
P值	0.181	0.156	0.000	0.003	0.096

2.3 CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平对肺腺癌患者化疗后2年OS影响的Cox回归分析

校正了年龄、性别、吸烟史、淋巴结转移、远处转移、TNM/T分期及EGFR基因突变情况等因素。Cox单因素和多因素分析结果显示,CD₈⁺T细胞比例基线水平均为影响肺腺癌患者化疗后2年OS的独立预测因素,其水平每下降10%,肺腺癌患者化疗后2年内死亡的风险增加56%[$HR = 1.56, 95\%CI(1.15, 3.98), P = 0.028$],其表达水平与OS呈正相关;CD₄⁺/CD₈⁺基线水平均为影响肺腺癌患者化疗后2年OS的独立预测因素,水平每上升1个单位,患者化疗后2年内死亡的风险增加67%[$HR = 1.67, 95\%CI(1.35, 4.24), P = 0.039$],其表达水平与OS呈负相关。详见表3。

表3 CD₈⁺T细胞比例、CD₄⁺/CD₈⁺基线水平对肺腺癌患者化疗后2年OS影响的Cox回归分析

Tab. 3 Cox regression analysis of the effect of CD₈⁺T cell ratio and CD₄⁺/CD₈⁺baseline levels on 2-year OS in patients with lung adenocarcinoma after chemotherapy

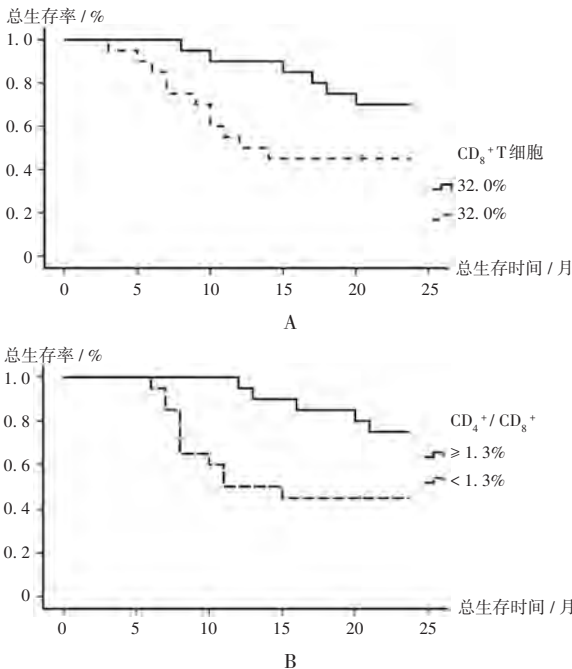
Cox	β 值		Wald值		P值		HR(95%CI)	
回归分析	CD ₈ ⁺ T	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD ₈ ⁺ T	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD ₈ ⁺ T	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	CD ₈ ⁺ T	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
单因素分析	0.68	0.73	6.78	8.73	0.009	0.000	1.98(1.28, 4.76)	2.16(1.43, 4.97)
多因素分析	0.34	0.42	5.42	4.87	0.028	0.039	1.56(1.15, 3.98)	1.67(1.35, 4.24)

2.4 不同CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平患者化疗后2年OS比较

Kaplan-Meier生存分析显示,CD₈⁺≥32.0%和CD₈⁺<32.0%,CD₄⁺/CD₈⁺>1.3和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3两组肺腺癌患者化疗后6个月、1年、2年的OS比较差异显著($P < 0.05$)。CD₈⁺≥32.0%患者化疗后6个月、1年、2年的OS显著高于CD₈⁺<32.0%患者(100.00%比91.44%、89.53%比65.42%、72.32%比45.61%, $P < 0.05$),CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3患者化疗后6个月、1年、2年的OS显著高于CD₄⁺/CD₈⁺>1.3患者(100.00%比93.63%、92.53%比60.92%、28.61%比44.53%, $P < 0.05$)。详见图1。

3 讨论

肺癌是全球范围内发病率和死亡率均高居榜首



A. 不同CD₈⁺T细胞比例基线水平 B. 不同CD₄⁺/CD₈⁺基线水平
图1 T淋巴细胞亚群分布水平与患者化疗后2年总生存率比较
A. Baseline levels of different CD₈⁺T cell ratios B. Different baseline levels of CD₄⁺/CD₈⁺

Fig. 1 Comparison of the distribution level of T lymphocyte subsets and the 2-year OS of patients after chemotherapy

的恶性肿瘤,预后差^[7-8]。中晚期肺腺癌的治疗目前以化疗为主,但对生存率的提高有限^[9]。肺癌患者的免疫状态与患者临床病理学特征关系及对远期预后的影响成为近年来肿瘤的研究焦点。肺癌的发生、发展及预后与机体的免疫功能状态、肿瘤免疫微环境等因素密切相关^[10-12]。淋巴细胞亚群在机体免疫功能调节和特异性细胞免疫杀伤等方面起重要作用,检测肺癌患者外周血淋巴细胞亚群对于判断患者免疫功能状态、评估预后、指导免疫治疗等具有重要意义。

CD₃⁺T细胞代表总T淋巴细胞,反映宿主细胞免疫的整体状态。CD₄⁺T细胞为辅助性T细胞,具有抑制其他T淋巴细胞活化的功能,并与肿瘤免疫逃逸有密切关系。CD₈⁺T细胞受主要组织相容性复合体(MHC)-I类分子限制,可主要分化为细胞毒性T细胞(CTL)、直接杀伤肿瘤细胞,具有抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞活性和介导细胞毒活性两大功能。NK细胞无MHC限制性,可直接杀死肿瘤细胞。本研究结果显示,CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺与肺腺癌患者淋巴结转移、TNM/T分期和远处转移密切相关,伴有淋巴结转移和远处转移及TNM/T分期较晚肺腺癌患者具有较低的CD₈⁺T细胞比例和较高的CD₄⁺/CD₈⁺水平,这与CHEN等^[13]的报道一致。

CD₃⁺T细胞、CD₄⁺T细胞及NK细胞分布基线水平与肺腺癌患者淋巴结转移、远处转移及TNM/T分期无明显相关性,这可能与本研究中样本量小、标本为外周血、不能完全等同于组织标本有关,同时提示肿瘤患者免疫功能处于抑制状态,细胞免疫对肿瘤的控制能力有限。

进一步对肺腺癌患者不同化疗疗效T淋巴细胞亚群分布基线水平进行分析发现,CR+PR组的CD₈⁺T细胞比例基线水平显著高于SD组及PD组,CR+PR组的CD₄⁺/CD₈⁺基线水平显著低于SD组及PD组,其他外周血T淋巴细胞亚组分布基线水平在不同化疗疗效组无显著差异。提示培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗肺腺癌的临床疗效与T淋巴细胞亚群分布基线水平密切相关,可能还是与本研究中样本量较小有关,今后需扩大样本量进一步研究。

本研究结果显示,在校正相关混杂因素后,CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平均为影响肺腺癌患者化疗后2年OS的独立影响因素,CD₈⁺≥32.0%和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3患者化疗后6个月、1年、2年的OS显著高于CD₈⁺<32%和CD₄⁺/CD₈⁺>1.3的患者,而其余指标与患者化疗后OS无明显相关性。本研究结果显示,CD₈⁺T细胞比例和CD₄⁺/CD₈⁺基线水平是肺腺癌患者预后的独立影响因素,CD₈⁺≥32.0%和CD₄⁺/CD₈⁺≤1.3患者化疗后OS更高,预后更好,且呈现出化疗后OS随化疗前CD₈⁺T细胞比例降低和CD₄⁺/CD₈⁺升高而逐渐降低的趋势。可能因为外周血中升高的CD₈⁺T细胞主要为能杀伤和识别肿瘤细胞的CD₈⁺CD₂₈⁺T细胞亚群,抑癌亚群占主导地位,而CD₄⁺/CD₈⁺的降低是因CD₄⁺T细胞比例下降及CD₈⁺T细胞比例升高的共同作用。与文献[14-16]的结论相同。

综上所述,外周血CD₈⁺T细胞及CD₄⁺/CD₈⁺基线水平可能对接受培美曲塞联合顺铂一线化疗方案治疗中晚期肺腺癌患者的远期预后有提示作用。CD₈⁺T细胞比例基线水平较高,CD₄⁺/CD₈⁺基线水平较低,提示患者化疗后的生存期较长,预后较好。

参考文献

- [1] NEIDLER S, KRUSPIG B, HEWIT K, et al. Identification of a Clinically Relevant Signature for Early Progression in KRAS-Driven Lung Adenocarcinoma[J]. *Cancers*, 2019, 11(5): 600.
- [2] LI X, WANG X, YAO S, et al. Changes of T-lymphocyte subsets level in treatment of advanced lung adenocarcinoma and their clinical significances [J]. *Cancer Research and Clinic*, 2017, 29(7): 457-459.
- [3] LI A, BHUTKAR A, JOSHI NS, et al. Abstract A66: Molecular profiling of regulatory T cells in a genetic mouse model of lung

adenocarcinoma [J]. *Cancer Immunology Research*, 2017, 5(3 Supplement): A66.

- [4] LECHNER A, SCHLÖBER H, ROTHSCILD SI, et al. Characterization of tumor-associated T-lymphocyte subsets and immune checkpoint molecules in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44418-44433.
- [5] 金璐, 郎佳丽, 李园园, 等. 老年小鼠对Lewis肺癌敏感性及其T细胞亚群差异观察[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(10): 1152-1155.
- [6] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(1): 67-78.
- [7] 李月雅, 张翠翠, 魏熙胤, 等. 肺癌患者外周血T-淋巴细胞亚群NK细胞的基线数值及其与预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(5): 204-210.
- [8] LU BY, GUPTA R, STEWART T, et al. Functional profile and clinical significance of major tumor infiltrating lymphocyte subsets in lung cancer-associated brain metastases[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(15_suppl): 2066-2066.
- [9] 程谟朝, 徐姝丽, 刘涛, 等. 化学治疗与靶向治疗先后顺序对吸烟晚期肺腺癌疗效的影响[J]. *中国药业*, 2019, 28(1): 75-78.
- [10] 董蕙, 王存德, 龚泉. 康艾注射液辅助化疗对老年中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(1): 52-55.
- [11] JANUSZEWSKI A, ZHANG YZ, CHANG W, et al. MA21.03 Heterogeneity in MET Copy Number and Intratumoural Subsets in Pleomorphic Lung Carcinoma: Implications for MET Directed Therapy in NSCLC [J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2018, 13(10): S430.
- [12] BAI Y, ZHOU QY, FANG Q, et al. Inflammatory Cytokines and T-Lymphocyte Subsets in Serum and Sputum in Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. *Medical Ence Monitor*, 2019, 25: 2206-2210.
- [13] CHEN TT, CHEN YM, BAO WT, et al. T-lymphocyte subsets and Th1/Th2 cytokines in convalescent patients with Epstein-Barr virus-associated aplastic anemia[J]. *Hematology*, 2020, 25(1): 11-16.
- [14] WANG HW, ZHOU BH, NIU RY, et al. Analysis of the roles of dietary protein and calcium in fluoride-induced changes in T-lymphocyte subsets in rat[J]. *Environmental Toxicology*, 2017, 32(5): 1587-1595.
- [15] 李爱杰, 刘超, 贺科文, 等. 非小细胞肺癌患者外周血淋巴细胞亚群水平检测临床意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9): 740-744.
- [16] 王文慧, 李海滨, 李景生, 等. 乳腺癌患者荷瘤状态T淋巴细胞亚群检测及其临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(8): 1873-1874.

(收稿日期: 2021-07-14; 修回日期: 2021-10-26)