

晚期非小细胞肺癌患者化疗前后淋巴细胞亚群的变化

吴云波¹, 张维强², 魏智民², 张国庆¹, 刘哲峰¹, 焦顺昌¹

(1. 中国人民解放军总医院肿瘤科, 北京 100853; 2. 中央军事委员会联合参谋部警卫局保健处)

【摘要】 目的 分析125例晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者2周期一线化疗前后21项淋巴细胞亚群变化情况。**方法** 用三标荧光抗体对125例NSCLC患者接受紫杉+铂类、培美曲塞+铂类或其他方案2周期一线化疗前后外周血21项淋巴细胞亚型进行标记,流式细胞仪检测并分析结果,用SPSS 17.0软件统计分析化疗前后淋巴细胞亚群的变化,并分析不同化疗方案对淋巴细胞亚群的影响是否存在差异。**结果** 晚期NSCLC患者化疗后CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺CD29⁺、CD3⁺HLA-DR⁺、45RO⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺、CD28⁺、CD8⁺CD28⁻细胞在外周血淋巴细胞中的百分比比例较化疗前明显升高,自然杀伤细胞(CD3⁻CD16⁺或56⁺)、CD19⁺细胞百分比则明显降低($P < 0.05$)。亚组分析结果显示接受不同化疗方案化疗后患者CD19⁺、CD25⁺、T_{reg}这三种淋巴细胞亚群在外周血中的百分比存差异有统计学意义($P < 0.05$);紫杉+铂类组CD19⁺细胞百分比最低,培美+铂类组则最高;培美+铂类组CD25⁺和T_{reg}细胞的百分比最低,其他化疗方案组则最高;除上述三种淋巴细胞亚群外,其余亚群在外周血中的百分比在不同化疗方案组患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 2个周期一线化疗使得晚期NSCLC患者体液免疫功能下降,但患者的细胞免疫功能处于增强状态;紫杉+铂类方案对患者的体液免疫功能的减低作用相对明显,而培美曲塞+铂类方案对机体的免疫抑制作用要低于紫杉+铂类方案以及其他化疗方案。

【关键词】 癌,非小细胞肺;抗肿瘤联合化疗方案;淋巴细胞亚群;免疫系统现象

中图分类号:R734.2 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.03.026

Analysis on the changes of lymphocyte subsets among colorectal carcinoma patients before and after the chemotherapy Wu Yunbo*, Zhang Weiqiang, Wei Zhimin, Zhang Guoqing, Liu Zhefeng, Jiao Shunchang (* Department of Clinical Oncology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the differences of 21 lymphocyte subsets before and after 2 cycles of chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. **Methods** 21 peripheral blood lymphocyte subsets from 125 advanced non-small cell lung cancer patients before and after 2 cycles of first-line chemotherapy drugs of paclitaxel with cisplatin or carboplatin (TC/TP), pemetrexed with cisplatin or carboplatin (PC/PP) or other chemotherapy regimens were detected by three immune-fluorescence staining and the flow cytometry (FCM). The differences of these lymphocyte subsets percentage were analyzed statistically with SPSS 17.0 software. **Results** After chemotherapy, the percentage of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺CD29⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, 45RO⁺, CD4⁺CD45RA⁺, CD4⁺CD45RO⁺, CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ cells in peripheral blood of advanced NSCLC patients were significantly increased, while the percentage of NK (CD3⁻CD16⁺ or 56⁺) and CD19⁺ cells was significantly decreased compared to that before chemotherapy ($P < 0.05$). After chemotherapy, the percentage of CD19⁺ cells was notably low in the TC/TP group compared with that in the PC/PP group and other chemotherapy groups, while it was notably high in the PC/PP group compared with that in TC/TP group and other chemotherapy groups ($P < 0.05$). The percentage of CD25⁺ and T_{reg} cells was decreased significantly in PC/PP treatment group, and increased significantly in other chemotherapy groups ($P < 0.05$). In addition, there were no significant differences in the percentage of other lymphocyte subsets in different chemotherapy groups. **Conclusions** 2 cycles of first-line chemotherapy drugs lowered the humoral immune ability and enhanced the cellular immune ability of the advanced NSCLC patients. The suppression of TC/TP

基金项目: 中央保健委保健专项科研课题(14BJZ47)

作者简介: 吴云波, 主治医师, Email: 332163033@qq.com

chemotherapy regimen on humoral immunity is more notable compared to PC/PP chemotherapy regimen. The immuno-suppressive effect of PC/PP is weaker than TC/TP.

[**Keywords**] Carcinoma, non-small-cell Lung; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Lymphocyte subsets; Immune system phenomena

既往众多研究表明, $CD3^+$ 细胞代表总 T 淋巴细胞, $CD3^+CD4^+$ 细胞代表辅助/诱导性 T 细胞 (Th), $CD3^+CD8^+$ 细胞则代表记忆/效应性 T 细胞 (Tc)。这三种细胞在 T 淋巴细胞亚群分析中占有非常重要的地位, 既往有很多研究通过分析这三种细胞在外周血中的变化来评价患者的免疫功能。但是外周血中这三种细胞表面同样存在很多不同的 CD 分子, 说明它们都不是单一的细胞群, 而是由许多特征和功能各异的亚群所组成的^[1-3]。随着免疫学的发展, 更多的淋巴细胞亚群, 比如 $CD45RO$ 、 $CD28$ 、 $HLA-DR$ 、 T_{reg} ($CD4^+CD25^+$) 细胞等陆续被研究者发现, 这些细胞在机体免疫功能调节方面同样起着非常重要的作用。同时, 越来越多的学者也逐渐意识到, 仅分析 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的变化并不能客观、准确和全面地反映机体免疫功能变化情况。因此, 本研究对 125 例晚期 NSCLC 患者化疗前后外周血 21 项淋巴细胞亚群的表型进行了检测和分析, 以期发现化疗对患者免疫功能的影响。

化疗是包括非小细胞肺癌 (NSCLC) 在内的诸多恶性实体肿瘤的综合治疗过程中非常重要的一种抗肿瘤治疗方法。化疗药物的细胞毒作用由于缺乏选择性, 使得这些药物在杀伤肿瘤细胞的同时, 对机体正常的细胞也有杀伤作用。有许多研究报道认为化疗可降低机体免疫功能^[4-6], 进而削弱机体抗肿瘤免疫应答的产生^[7]。但是亦有学者认为化疗可通过调变肿瘤抗原、调整机体免疫格局而增强机体的抗肿瘤免疫功能^[8-12]。为明确化疗对机体免疫功能的影响, 本研究采用前瞻性队列研究的方式, 对 125 例晚期 NSCLC 患者化疗前后外周血 21 项淋巴细胞亚群的表型进行了检测, 以此分析晚期 NSCLC 患者免疫功能变化情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2008 年 11 月至 2013 年 12 月中国人民解放军总医院肿瘤科收治的均经组织病理学或细胞学检查诊断明确的 125 例晚期 NSCLC 患者。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 疾病分期为

ⅢB 期或Ⅳ期, 既往未行化疗; (2) 有影像学可评估病灶, 根据实体瘤疗效评估标准 (RECIST 1.1), 至少有一个单径可测量病灶, 其最长径采用螺旋 CT 测量 ≥ 10 mm; 对于任何接受过放疗的病灶均不能作为靶病灶; (3) 年龄在 18 ~ 75 岁, 预期生存时间大于 12 周; (4) ECOG 状态评分为 0 ~ 2 分; (5) 器官功能水平必须符合下列要求: 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$, 血红蛋白 ≥ 90 g/L; 肝脏: 血清胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限。谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) ≤ 2.5 倍正常值上限; 肾脏: 血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限; 肌酐清除率 ≥ 50 mL/min; (6) 签署知情同意书。

排除标准: (1) 有影像学或是脑脊液活检证实的脊髓、脊膜或是脑膜的肿瘤转移 (无症状的脑转移除外); (2) 任何不稳定系统性疾病 (包括活动性感染, 控制不佳高血压, 不稳定型心绞痛, 充血性心力衰竭, 肝、肾或代谢性疾病); (3) 在 5 年内患有任何其他恶性肿瘤 (完全治愈的宫颈原位癌或基底细胞或鳞状上皮细胞皮肤癌除外)。

研究对象按照 NCCN 指南中推荐的给药剂量给予多西他赛/紫杉醇 + 顺铂/卡铂、培美曲塞二钠 + 顺铂/卡铂和其他方案 (包括吉西他滨 + 顺铂/卡铂、长春瑞滨 + 顺铂/卡铂、依托泊苷 + 顺铂/卡铂等) 化疗。入组研究对象的年龄为 (52.9 ± 11.1) 岁, 其余临床特征见表 1。该研究由中国人民解放军总医院医学伦理委员会批准进行。

1.3 材料 试验所用 $CD8-FITC/CD4-PE/CD3-PC5$ 标记三色荧光素抗体及其同型阴性对照, $CD3-FITC/CD56-PE/CD16-PC5$ 标记三色荧光素抗体及其同型阴性对照, $CD8-FITC$ 、 $CD45RO-FITC$ 、 $CD28-FITC$ 、 $CD29-FITC$ 、 $CD25-PE$ 、 $CD45RA-PE$ 、 $HLA-DR-PE$ 、 $CD8-ECD$ 、 $CD19-ECD$ 、 $CD3-PC5$ 、 $CD4-PC7$ 标记单色荧光素抗体及 $FITC$ 、 PE 、 ECD 、 $PC5$ 、 $PC7$ 单色同型阴性对照均购自美国 Bechman-Coulter 公司。Q-prep 自动溶血仪、Cytometer FC 500 MPL 流式细胞仪亦购自美国 Bechman-Coulter 公司。

1.4 检测样本的制备 所有患者均于第 1 周期化疗前 1 天以及第 2 周期化疗后第 20 天清晨空腹取

表 1 125 例非小细胞肺癌患者的临床特征	
项目	例数
性别	
男	80
女	45
病理类型	
腺癌	109
鳞癌	14
细支气管肺泡癌	2
确诊时是否脑转移	
转移	5
未转移	120
一线化疗方案	61
紫杉 + 铂类	47
培美 + 铂类	17
其他	
2 周期疗效评价	
PR	46
SD	64
PD	15
生存情况	
生存	15
死亡	110

EDTA-Na2 外周静脉抗凝血 2 ~ 3 mL。T 淋巴细胞亚群检测前取患者 EDTA-Na2 抗凝血 100 μL, 分别加入各表型相应的荧光标记抗体 10 μL, 振荡混匀后避光 20 min, 应用 Q-prep 自动溶血仪溶血, 5 min 后应用流式细胞仪进行检测。

1.5 流式细胞仪检测淋巴细胞表型 利用流式细胞仪分析功能软件进行双参数获得数据分析。激光光源为 15 mW 的氩离子激光, 波长为 488 nm。测定前用质控微球(直径 5 μm, Immunothech)调校仪器, 以保证其荧光检测的 CV 值 < 2%。计数 10 000 个细胞, 每个标本用同型抗体作自身阴性对照, 然后检测各细胞表型的阳性表达率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。检测数据均为正态计量资料, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较为单因素方差分析 + 组间两两 LSD-*t* 检验, 化疗前后的差异比较采用自身配对 *t* 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后 T 淋巴细胞亚群变化情况 经统计学分析, 晚期 NSCLC 癌患者化疗后 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺CD29⁺、CD3⁺HLA-

DR⁺、45RO⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺、CD28⁺、CD8⁺CD28⁻ 细胞在外周血淋巴细胞中的百分比比例较化疗前明显升高, 自然杀伤细胞 (NK) (CD3⁻CD16⁺ 或 56⁺)、CD19⁺ 细胞百分比则明显降低 (*P* < 0.05); 而 NKT (CD3⁺CD16⁺ 或 56⁺)、CD29⁺、CD25⁺、T_{reg} (CD4⁺CD25⁺)、HLA-DR⁺、CD3⁺HLADR⁻、45RA⁺、CD8⁺CD28⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值在化疗前后的变化差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 125 例非小细胞肺癌患者化疗前后淋巴细胞亚群在外周血中百分比比例变化情况			
T 淋巴细胞亚群	化疗前	化疗后	<i>P</i> 值
CD3 ⁺	68.63 ± 9.92	70.91 ± 9.95	0.033
CD3 ⁺ CD4 ⁺	38.75 ± 9.72	40.83 ± 9.73	0.013
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26.45 ± 8.07	28.32 ± 8.23	0.007
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.68 ± 0.91	1.73 ± 0.83	0.387
NKT	7.29 ± 7.42	5.97 ± 3.87	0.095
NK	15.52 ± 9.51	14.11 ± 9.03	0.047
CD19 ⁺	11.77 ± 5.75	8.79 ± 5.16	0.001
CD29 ⁺	67.14 ± 11.59	65.73 ± 12.30	0.259
CD25 ⁺	12.82 ± 8.40	12.60 ± 5.04	0.774
CD4 ⁺ CD29 ⁺	19.38 ± 6.61	22.26 ± 5.34	0.015
T _{reg}	9.38 ± 3.75	10.08 ± 4.01	0.078
HLA-DR ⁺	18.36 ± 9.44	17.35 ± 7.97	0.110
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	6.44 ± 5.86	7.46 ± 5.92	0.041
CD3 ⁺ HLA-DR ⁻	61.97 ± 12.12	63.23 ± 11.27	0.554
45RO ⁺	44.08 ± 10.83	46.26 ± 10.11	0.002
45RA ⁺	57.30 ± 10.77	55.34 ± 11.01	0.093
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	14.45 ± 7.92	16.86 ± 12.64	0.018
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	27.57 ± 7.57	29.61 ± 7.62	0.001
CD28 ⁺	49.99 ± 12.81	52.27 ± 12.11	0.031
CD8 ⁺ CD28 ⁺	13.25 ± 4.41	14.42 ± 7.62	0.070
CD8 ⁺ CD28 ⁻	17.74 ± 8.96	18.69 ± 8.88	0.041

2.2 亚组分析结果 在亚组分析中我们分析了不同化疗方案对研究对象 T 淋巴细胞亚群的影响。结果显示: 接受不同化疗方案化疗后患者 CD19⁺、CD25⁺、T_{reg} 这三种淋巴细胞亚群在外周血中的百分比差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 紫杉 + 铂类组 CD19⁺ 细胞百分比最低, 培美 + 铂类组则最高; 培美 + 铂类组 CD25⁺ 和 T_{reg} 细胞的百分比最低, 其他化疗方案组则最高; 除上述三种淋巴细胞亚群外, 其余亚群在外周血中的百分比在不同化疗方案组患者之间差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 不同化疗方案对非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群
在外周血中百分比比例的影响

T 淋巴细胞亚群	化疗方案			F 值	P 值
	紫杉 + 铂类 (n = 61)	培美 + 铂类 (n = 47)	其他方案 (n = 17)		
CD3 ⁺	69.22 ± 10.66	68.41 ± 8.70	70.06 ± 12.47	0.18	0.834
CD3 ⁺ CD4 ⁺	38.92 ± 9.64	38.64 ± 9.22	39.65 ± 11.77	0.07	0.937
CD3 ⁺ CD8 ⁺	27.48 ± 9.20	27.07 ± 8.32	27.80 ± 8.79	0.05	0.949
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.64 ± 0.82	1.63 ± 0.84	1.55 ± 0.61	0.09	0.914
NKT	6.25 ± 3.74	6.41 ± 4.33	6.96 ± 6.16	0.18	0.835
NK	16.43 ± 8.82	14.66 ± 8.03	15.13 ± 9.26	0.59	0.557
CD19 ⁺	8.37 ± 4.49	11.57 ± 6.92	9.18 ± 4.57	4.50	0.013
CD29 ⁺	70.58 ± 10.81	67.41 ± 12.08	69.09 ± 6.54	1.13	0.326
CD25 ⁺	12.22 ± 4.22	10.95 ± 3.22	14.59 ± 4.96	5.31	0.006
CD4 ⁺ CD29 ⁺	21.73 ± 6.06	21.24 ± 8.77	21.31 ± 6.85	0.06	0.937
T _{reg}	9.73 ± 3.37	8.67 ± 2.69	11.54 ± 4.76	4.67	0.011
HLA-DR ⁺	17.23 ± 7.01	17.57 ± 7.89	15.25 ± 6.51	0.65	0.521
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	7.97 ± 5.03	6.29 ± 5.41	6.56 ± 5.37	1.51	0.226
CD3 ⁺ HLA-DR ⁻	61.04 ± 11.67	62.36 ± 10.05	62.55 ± 14.90	0.22	0.802
45RO ⁺	45.90 ± 10.34	43.35 ± 12.03	47.75 ± 9.35	1.27	0.284
45RA ⁺	56.71 ± 9.07	56.95 ± 12.31	53.74 ± 10.34	0.63	0.535
CD4 ⁺ CD45RA ⁺	14.20 ± 8.32	15.05 ± 8.82	13.45 ± 5.58	0.28	0.757
CD4 ⁺ CD45RO ⁺	28.70 ± 6.61	26.98 ± 8.82	30.10 ± 8.45	1.22	0.300
CD28 ⁺	49.53 ± 11.33	47.63 ± 11.49	52.52 ± 13.23	1.14	0.323
CD8 ⁺ CD28 ⁺	12.59 ± 4.28	12.30 ± 4.72	13.92 ± 5.72	0.77	0.465
CD8 ⁺ CD28 ⁻	19.33 ± 9.12	19.26 ± 8.85	17.04 ± 8.06	0.48	0.623

3 讨论

本研究的结果显示,经标准一线方案化疗后,晚期 NSCLC 患者外周静脉血中的 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺、CD4⁺CD29⁺、CD3⁺HLA-DR⁺、45RO⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺、CD28⁺、CD8⁺CD28⁻细胞百分比化疗前明显升高,CD19⁺和 NK 细胞百分比则明显降低($P < 0.05$)。其余 9 项淋巴细胞亚群指标,包括 NKT (CD3⁺CD16⁺或 56⁺)、CD29⁺、CD25⁺、T_{reg} (CD4⁺CD25⁺)、HLA-DR⁺、CD3⁺HLADR⁻、45RA⁺、CD8⁺CD28⁺以及 CD4⁺/CD8⁺比值化疗前后的变化则差异无统计学意义($P > 0.05$)。

从本研究的结果中可以发现:2 个周期的一线化疗后,NSCLC 患者的体液免疫功能有所下降,因为反映机体的体液免疫功能的 CD19⁺细胞的百分比化疗后是明显降低的。但是 2 周期的化疗后患者不仅传统的 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的百分比经化疗后明显升高,其他多个反映机体细胞免疫功

能的 T 淋巴细胞亚群 (CD4⁺CD29⁺、CD3⁺HLA-DR⁺、45RO⁺、CD4⁺CD45RA⁺、CD4⁺CD45RO⁺和 CD28⁺T 细胞)的百分比亦明显升高。CD4⁺CD29⁺被认为是辅助诱导 T 细胞,有研究认为 CD4⁺CD29^{high}细胞与 Th1 细胞紧密相关。该类细胞在炎症部位经炎性物质或炎性因子的刺激可活化,进而通过分泌 IFN- γ 和 TNF- α 上调机体的免疫应答,增强患者免疫功能^[13]。CD4⁺CD29⁺记忆性细胞是免疫功能缺陷是否会发生的预测性指标之一,有学者认为该类细胞的消减是机体免疫功能降低的早期标志之一^[14]。另外,CD45RO⁺T 细胞被称为“记忆性”T 细胞,CD45RO⁺T 细胞的亚群 CD4⁺CD45RO⁺T 细胞又被称为辅助诱导细胞。当这群细胞再次接触相同的抗原后可被迅速活化、增殖,进而释放 IL-2、IL-4、IFN- γ 等 Th1 类细胞因子,可辅助 B 淋巴细胞快速合成和分泌 IgG 抗体,从而增强机体的体液和细胞免疫。亦有研究结果显示,肿瘤免疫微环境中 CD45RO⁺T 细胞富集患者的预后要明显优于 CD45RO⁺T 细胞缺乏的患者。而 HLA-DR⁺细胞则在一定程度上反映了机体 T 淋巴细胞的活化程度,HLA-DR⁺细胞百分比越高提示淋巴细胞的活化程度越高^[15-16]。CD4⁺CD29⁺、CD3⁺HLA-DR⁺、45RO⁺、CD4⁺CD45RO⁺和 CD28⁺T 细胞的升高表明机体细胞免疫功能处于增强状态。而 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞则被认为是调节性 T 细胞,多项研究结果显示该类细胞可通过抑制机体的抗肿瘤免疫功能而与多种恶性肿瘤的进展和预后呈负相关^[17-18]。本研究结果显示 T_{reg} 细胞的百分比化疗前后并无明显变化,由此提示负性调节机体免疫功能的情况在 2 周期化疗后并未出现。

众所周知,不同的化疗药物其毒副作用不尽相同。那么不同的化疗方案对晚期 NSCLC 患者免疫功能的影响是否存在差异呢?为此本研究进行了亚组分析。亚组分析结果显示,接受不同化疗方案化疗后患者 CD19⁺、CD25⁺、T_{reg} 这三种淋巴细胞亚群在外周血中的百分比差异有统计学意义($P < 0.05$),其余亚群在外周血中的百分比在不同化疗方案组患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结果提示不同的化疗方案对晚期 NSCLC 患者整体免疫功能的影响的差异并不显著。因为紫杉 + 铂类组 CD19⁺细胞百分比最低,而培美曲塞 + 铂类组则最高,故紫杉 + 铂类方案可能对患者的体液免疫功能的减低作用相对明显,而培美曲塞 + 铂类方案

降低体液免疫功能的影响相对较弱。而因培美 + 铂类组 CD25⁺ 和 T_{reg} 细胞的百分比最低,其他化疗方案组则最高,故可认为培美曲塞 + 铂类方案对机体的免疫抑制作用要低于紫杉 + 铂类方案以及其他化疗方案。

本研究显示,2个周期的一线标准方案的化疗并未降低晚期 NSCLC 患者的细胞免疫功能,相反患者经化疗后其整体免疫功能还处于增强状态;不同的化疗方案对晚期 NSCLC 患者整体免疫功能的影响差异不大;培美曲塞 + 铂类方案对机体的免疫抑制作用要低于紫杉 + 铂类方案以及其他化疗方案。

此外,据文献研究报道推论营养不良是免疫缺陷的原因^[19],在肺癌患者中这可能导致抗肿瘤免疫细胞渗透差。因此,这可以解释低前清蛋白水平对长期生存率的强烈的负面影响。此外,炎症状态(先前存在或伴随)随着肺癌的增加,能量消耗增加可能导致营养不良。已经证明肿瘤内密度高的 MDC 和 CD8⁺ T 淋巴细胞与改善预后相关^[20-21]。营养状况也是肺癌患者生存的一个决定性因素^[22-23],Alifamo 等^[24]研究结果表明患有全身性炎症和营养不良状况可能影响肿瘤内免疫组织和患者的生存率。肿瘤免疫微环境也已被证明是在原发性和转移性肿瘤^[25]长期预后的重要因素:特别是在 NSCLC,高水平的成熟树突状细胞和 CD8⁺ 淋巴细胞被认为是强有力的预后因素^[26-27]。本实验尚存在一些不足,忽略了营养状况对免疫状况的影响,存在营养风险或营养不足的肺癌患者,经过化疗后,免疫状况受到干扰,需要进一步分析营养状态。

参考文献

- [1] HAMANN D, BAARS P A, REP M H, et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells [J]. *J Exp Med*, 1997, 186(9): 1407-1418.
- [2] SALLUSTO F, LENIG D, FÖRSTER R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions [J]. *Nature*, 1999, 401 (6754): 708-712.
- [3] RUFER N, ZIPPELIUS A, BATARD P, et al. Ex vivo characterization of human CD8⁺ T subsets with distinct replicative history and partial effector functions [J]. *Blood*, 2003, 102(5): 1779-1787.
- [4] 苏同义, 朱铁年, 高冬梅, 等. 不同化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(21): 4067-4070.
- [5] 王兴春. 老年非小细胞肺癌患者化疗后细胞免疫功能的变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(7): 1796-1797.
- [6] 徐校成, 吕颖颖, 徐佳灵. 晚期非小细胞肺癌患者化疗对免疫功能的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(6): 1312-1314.
- [7] KEMP R A, MITCHELL M S. Effects of chemotherapeutic agents on the immune response. I [J]. *Cancer Invest*, 1984, 2(6): 459-466.
- [8] STRENDER L E, BLOMGREN H, PETRINI B, et al. Immunologic monitoring in breast cancer patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer*, 1981, 48(9): 1996-2002.
- [9] 冯正权, 张祺箐, 王莉. 中药联合化疗对中晚期非小细胞肺癌免疫功能的影响 [J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(5): 417-420.
- [10] 燕翔, 赵晓, 焦顺昌, 等. 晚期肺腺癌患者一线化疗后 T 淋巴细胞亚群变化及临床意义 [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(3): 164-171.
- [11] MCCOY M J, LAKE R A, VAN DER MOST R G, et al. Post-chemotherapy T-cell recovery is a marker of improved survival in patients with advanced thoracic malignancies [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(7): 1107-1115.
- [12] GAMEIRO S R, CABALLERO J A, HIGGINS J P, et al. Exploitation of differential homeostatic proliferation of T-cell subsets following chemotherapy to enhance the efficacy of vaccine-mediated antitumor responses [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2011, 60(9): 1227-1242.
- [13] MATSUI M, ARAYA S, WANG H Y, et al. Circulating lymphocyte subsets linked to intracellular cytokine profiles in normal humans [J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 134(2): 225-231.
- [14] DIAGBOUGA S, CHIRON J P, SANOU O, et al. Alteration in CD29 (high) CD4⁺ lymphocyte subset is a common feature of early HIV disease and of active tuberculosis [J]. *Scand J Immunol*, 2001, 53(1): 79-84.
- [15] YACYSHYN M B, POPPEMA S, BERG A, et al. CD69⁺ and HLA-DR⁺ activation antigens on peripheral blood lymphocyte populations in metastatic breast and ovarian cancer patients: correlations with survival following active specific immunotherapy [J]. *Int J Cancer*, 1995, 61(4): 470-474.
- [16] CARUSO A, LICENZIATI S, CORULLI M, et al. Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T cells and their correlation with cell proliferation [J]. *Cytometry*, 1997, 27(1): 71-76.
- [17] WOLF A M, WOLF D, STEURER M, et al. Increase of