T淋巴细胞亚群检测在老年肿瘤患者中的临床意义

徐婷娟, 沈国栋, 程民, 胡世莲

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学研究所, 肿瘤免疫与营养治疗安徽省重点实验室, 合肥 230001]

[摘要] **目的** 探讨老年肿瘤患者外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺与CD4⁺/CD8⁺)的变化及临床价值。**方法** 纳入115例老年肿瘤患者(其中消化道肿瘤55例, 肺癌44例, 其他肿瘤16例)为研究组, 48例老年健康体检者为健康对照组, 测定两组外周血T淋巴细胞亚群绝对计数, 比较两组之间的差异。**结果** 老年肿瘤患者组外周血CD3⁺、CD4⁺与CD4⁺/CD8⁺显著低于老年健康对照组($P < 0.05$); CD8⁺比老年健康对照组略高, 但差异无统计学意义。各肿瘤组之间比较, CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺与CD4⁺/CD8⁺均差异无统计学意义。**结论** 老年肿瘤患者存在免疫功能异常, T淋巴细胞亚群绝对计数对老年肿瘤患者的疗效评价及评估预后有积极意义。

[关键词] 肿瘤; T淋巴细胞亚群; 血液生理学现象; 老年人

中图分类号: R730.23 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.05.014

Clinical significance of peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocyte subset determination in elderly patients with tumor Xu Tingjuan, Shen Guodong, Cheng Min, Hu Shilian (Gerontology Institute, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Shilian, Email: hushilian@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of peripheral blood T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺) in elderly patients with tumor and its clinical significance. **Methods** A total of 115 patients with tumor (including 55 patients with gastrointestinal cancer, 44 patients with lung cancer and 15 patients with other tumors) and 48 healthy controls were enrolled. The differences between the 2 groups were analyzed statistically. **Results** Peripheral blood CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ subset in tumor group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). CD8⁺ increased slightly compared with that in control group, but there was no statistical difference. CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in gastrointestinal cancer, lung cancer and other tumors were all significantly lower than those in control group. CD8⁺ increased slightly compared with that in control group, but there was no statistical difference. There was no statistical difference between three tumor groups in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺. **Conclusion** Elderly patients have immune dysfunction, and the T lymphocyte subsets counts have significance for monitoring the prognosis in patients with tumor.

[Keywords] Neoplasms; T-lymphocyte subsets; Blood physiological phenomena; Aged

我国是目前世界上唯一一个老年人口超过1亿的国家, 而且正在以每年3%以上的速度快速增长, 我国已经出现第一个老年人口增长高峰。据第6次全国人口普查显示, 我国60岁及以上老年人口已达1.78亿, 老年人口比重由总人口数的13.3%增加至16%。随着中国人口老龄化进展以及癌症发病率的不断攀升, 老年肿瘤患者数量日益增长。老年人免疫功能低下, 而恶性肿瘤患者又通常伴有免疫功能

障碍, 机体的免疫状态与肿瘤的进展及预后密切相关。因此, 检测老年肿瘤患者外周血中T淋巴细胞, 对患者的临床治疗及预后判断等具有重要的参考价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月至2017年8月中国科学技术大学附属第一医院收治的115例老年恶性肿瘤患者作为研究组, 男87例, 女28例; 年龄

基金项目: 安徽省科技攻关项目(1501041142); 安徽省重点实验室绩效项目(1606c08236); 中央引导地方科技发展专项专业性技术创新平台项目(2017070503B041)

作者简介: 徐婷娟, 助理研究员, Email: xutingjuan@aliyun.com

通信作者: 胡世莲, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: hushilian@126.com

(73.4 ± 10.0)岁;其中消化道肿瘤 55 例,肺癌 44 例,其他肿瘤 16 例。入选标准:年龄 ≥ 60 岁,无其他恶性肿瘤史,不伴有自身免疫性疾病,未服用激素类药物或接受免疫抑制剂治疗。所有病例均经病理确诊。

健康对照组:选取在我院进行体检的 48 例健康者,男 38 例,女 10 例;年龄(76.1 ± 10.1)岁。排除近期有感染情况和其他疾病。

1.2 试剂与仪器 CD 系列(CD3/4/8)细胞检测玻片及自动计数仪由上海汇中细胞生物科技有限公司提供。

1.3 标本采集与检测 采集入选对象的外周静脉血 2 mL 加入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)的抗凝管中,充分混匀后待测。配置磷酸盐缓冲液,取 20 μL 血样加至 380 μL 磷酸盐缓冲液中,充分混匀。吸取 5 μL 稀释血,加入玻片方框区域中央。湿盒内加入室温水,水平放置,孵育 40 min。将玻片插入染色架,将染色架即刻放入磷酸盐缓冲液中,旋转提拉至玻片呈无色透明。将染色架即刻放入过氧化酶染色液中,静置 1 min。将稍加沥干的染色架放入新鲜过氧化氢工作液中,静置 4 min。将染色架放入 75% 乙醇染液缸中,旋转提拉直至玻片呈无色透明,再置于干燥仪下干燥 6 min。将染色架放入复染液,静置 1 min 后,转入纯水染液缸,静置 30 s,提拉数次后提出。染色架锁扣打开,用干燥仪干燥后,用自动计数仪计数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。观测数据中计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析 + 多重比较 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

多数指标整体差异有统计学意义(P < 0.05)。多重比较并结合主要数据分析:老年肿瘤患者组 CD3⁺、CD4⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 低于健康对照组(P <

0.05), CD8⁺ 比老年健康对照组略高,但差异无统计学意义。消化道肿瘤组、肺癌组与其他肿瘤组 CD3⁺、CD4⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 均低于健康对照组(P < 0.05), CD8⁺ 比老年健康对照组略高,但差异无统计学意义。各肿瘤组之间比较,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 均差异无统计学意义,见表 1。

3 讨论

肿瘤是在各种内外致癌因素共同作用下,机体自身细胞发生恶变转化而成。肿瘤的发生、发展与人体的免疫功能密切相关,尤其是 T 细胞介导的细胞免疫,在肿瘤免疫中占重要地位^[1]。随着对肿瘤免疫机制的了解和肿瘤免疫治疗的应用,越来越多的细胞免疫检测指标被用来监测肿瘤的发生、发展和判断治疗效果及预后,目前应用最多的是 T 淋巴细胞亚群的测定^[2-4]。

恶性肿瘤的发生和转移过程中,患者的免疫功能,尤其是抗肿瘤免疫功能减退具有重要作用。在机体抗肿瘤免疫中细胞免疫又是关键,特别是 T 细胞的数量和功能发生异常时,可使肿瘤细胞逃逸宿主的免疫监控。血液中 T 淋巴细胞亚群的检测是观察机体细胞免疫水平的重要方法,对恶性肿瘤、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、血液系统疾病的诊断、治疗及预后判断有重要作用。成熟的 T 淋巴细胞表面均可表达 CD3 分子,而 CD4、CD8 不能同时表达于成熟的 T 淋巴细胞表面,故可将成熟的 T 淋巴细胞分为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞二个亚群。CD4⁺ 细胞可识别肿瘤细胞分泌的可溶性抗原,协助 B 细胞分泌抗体和调节其他 T 细胞的免疫应答,进而发挥抗癌作用;另外,CD4⁺ 细胞还可释放多种细胞因子参与抗癌效应。CD8⁺ 细胞常表现出细胞毒活性,抑制免疫应答活化阶段,其作用的靶细胞是抗原特异性的 Th 和 B 细胞^[5-7]。

在肿瘤患者的 CD3、CD4、CD8 表达的多项研究

表 1 肿瘤患者组与健康对照组外周血 T 淋巴细胞亚群检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	CD3 ⁺ (/μL)	CD4 ⁺ (/μL)	CD8 ⁺ (/μL)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
健康对照组	48	76.06 ± 10.14	1079 ± 251	530 ± 102	340 ± 148	1.75 ± 0.52
研究组	115	73.38 ± 9.69	862 ± 358	440 ± 142	373 ± 250	1.39 ± 0.78
消化道肿瘤组	55	75.44 ± 10.27	851 ± 355 ^a	430 ± 115 ^a	370 ± 282	1.43 ± 0.67 ^a
肺癌组	44	69.48 ± 7.69	871 ± 411 ^a	449 ± 194 ^a	379 ± 238	1.34 ± 0.91 ^a
其他肿瘤组	16	77.06 ± 9.45	880 ± 254 ^a	451 ± 186 ^a	371 ± 158	1.39 ± 0.81 ^a
F 值		3.884	3.546	2.893	0.203	2.916
P 值		0.004	0.010	0.032	0.937	0.032

注:与健康对照组比较,^aP < 0.05

中均可发现淋巴细胞的功能紊乱,实验显示,淋巴细胞亚群活性是反映肿瘤患者的机体免疫功能状态常用指标^[8]。有研究显示,无论是小细胞还是非小细胞肺癌晚期的患者 CD3⁺、CD4⁺ 数值明显低于健康人群^[9]。党连生等^[10]对 CD3、CD4、CD8 在肺癌、消化道肿瘤及乳腺癌患者中的表达进行分析,发现 CD4⁺ 数值及 CD4⁺/CD8⁺ 比值在肿瘤患者中均明显低于健康对照组。严健等测定了 100 例肿瘤患者及 90 名健康对照组外周血淋巴细胞亚群,结果显示肿瘤患者组 T 淋巴细胞外周血绝对计数 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值与健康组比较明显下降,提示肿瘤患者存在免疫功能异常,T 淋巴细胞亚群绝对技术的变化对肿瘤患者病情监测及预后判断具有重要意义^[11]。

本研究结果显示:老年肿瘤患者组 CD3⁺、CD4⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 明显低于老年健康对照组,CD8⁺ 在两组之间差异无统计学意义,与文献^[12]的结果一致。提示老年恶性肿瘤患者的细胞免疫功能处于免疫抑制状态。CD4⁺ 细胞介导的抗癌效应明显降低,机体对识别和杀伤突变细胞的能力下降,形成了肿瘤的生长转移。有研究发现非小细胞肺癌患者化疗后 CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值、NK 细胞数显著升高,患者的免疫功能也有不同程度地恢复^[13]。CD8⁺ 属于抑制性 T 淋巴细胞,CD8⁺ 越高,免疫抑制越强,患者的抵抗力越弱。本研究中老年肿瘤组 CD8⁺ 较健康对照组相比略高,但差异无统计学意义。本研究中消化道肿瘤组、肺癌组与其他肿瘤组之间比较,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 与 CD4⁺/CD8⁺ 均差异无统计学意义。

综上所述,对老年恶性肿瘤患者的外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 绝对计数与 CD4⁺/CD8⁺ 比值进行检测,观察各个指标的变化情况可以了解老年肿瘤患者的免疫状态,对确定其相应的治疗方案,观察疗效及评估预后具有重要意义。

参考文献

[1] HWANG I, NGUYEN N. Mechanisms of tumor-induced T cell immune suppression and therapeutics to counter those

effects[J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(8):1415-1433.

- [2] 王祝荣,杨霞,何佳萌,等. 宫颈癌患者 T 淋巴细胞亚群与自然杀伤细胞水平和病情的相关性[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2):172-175.
- [3] 黄玺,吕德超,叶宁,等. T 淋巴细胞亚群和 C 反应蛋白对急性胰腺炎严重程度与预后的早期预测价值[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(6):605-607.
- [4] 唐菲,胡利国,章敏,等. 全身麻醉复合神经阻滞对行全膝关节置换术患者外周血 T 淋巴细胞亚群细胞因子的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(5):488-491.
- [5] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京:科学出版社, 2000:6.
- [6] MATSUZAKI J, TSUJI T, LUESCHER I F, et al. Direct tumor recognition by a human CD4(+) T-cell subset potentially mediates tumor growth inhibition and orchestrates anti-tumor immune responses [J]. Sci Rep, 2015, 5:14896.
- [7] KNOCKE S, FLEISCHMANNMUNDT B, SABOROWSKI M, et al. Tailored tumor immunogenicity reveals regulation of CD4 and CD8 T cell responses against cancer[J]. Cell Rep, 2016, 17(9):2234-2246.
- [8] OSTROUMOV D, FEKETE-DRIMUSZ N, SABOROWSKI M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(4):689-713.
- [9] 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):114-121.
- [10] 党连生,刘美玲,刘少旋. 老年恶性肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞检测及意义[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(5):37-41.
- [11] 严健,原永明,张舒,等. CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义[J]. 检验医学, 2013, 28(10):901-903.
- [12] 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.
- [13] 刘海英,孙贵富. 非小细胞肺癌患者多西他赛化疗前后 T 淋巴细胞亚群的变化及意义[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(5):313-315.

(收稿日期:2018-05-11)