

晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群与免疫治疗联合化疗的疗效关系

刘沫然 肖钢 何欣 郑广 韩宇田

作者单位: 161000 黑龙江齐齐哈尔, 齐齐哈尔医学院附属第三医院检验中心(刘沫然),

肿瘤一科(肖钢、何欣、郑广), 肛肠科(韩宇田)

通信作者: 肖钢, Email: silang123@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.009

【摘要】 目的 探讨晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群与免疫治疗联合化疗的疗效关系。方法 选择齐齐哈尔医学院附属第三医院 2022 年 1 月—2023 年 1 月收治的 60 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象, 均给予免疫治疗联合化疗。根据治疗效果分为疗效良好组(症状完全缓解或部分缓解; 22 例)与疗效不佳组(病情稳定或进展; 38 例), 比较治疗前后患者的 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值; 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC), 分析晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群与免疫治疗联合化疗疗效的相关性。**结果** 晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期后, CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗前[(35.96 ± 6.48)% 比 (42.37 ± 12.26)%, $P < 0.05$]; 治疗 4 个周期后, CD4⁺T 细胞比例、CD4/CD8 比值均显著高于治疗 2 个周期后, CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗 2 个周期后[CD4⁺T 细胞比例: (50.74 ± 5.68)% 比 (46.22 ± 8.25)%; CD4/CD8: 1.55 ± 0.21 比 1.28 ± 0.40; CD8⁺T 细胞比例: (32.66 ± 5.98)% 比 (35.96 ± 6.48)%; 均 $P < 0.05$]; 治疗 4 个周期后, 疗效良好患者的 CD8⁺T 细胞比例显著低于疗效不佳患者, CD4/CD8 比值显著高于疗效不佳患者[CD8⁺T 细胞比例: (33.26 ± 4.12)% 比 (39.20 ± 6.95)%; CD4/CD8: 1.34 ± 0.18 比 1.21 ± 0.15; 均 $P < 0.05$]。ROC 曲线分析结果显示, 治疗 2 个周期后, 疗效良好患者的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值的 AUC 分别为 0.430、0.260、0.610、0.590; 治疗 4 个周期后, 疗效良好患者的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值的 AUC 分别为 0.350、0.020、0.480、0.880。**结论** 晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群中的 CD4/CD8 指标用于免疫治疗联合化疗的疗效评估中效果较好。

【关键词】 非小细胞肺癌; 晚期; 免疫治疗; 化疗; T 淋巴细胞亚群; 疗效

基金项目: 黑龙江省齐齐哈尔市科技计划联合引导项目(LSFGG-2023011)

Relationship between T lymphocyte subsets and immunotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer

Liu Moran, Xiao Yin, He Xin, Zheng Guang, Han Yutian. Laboratory Center, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China (Liu MR); Department of Oncology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China (Xiao Y, He X, Zheng G); Department of Proctology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China (Han YT)

Corresponding author: Xiao Yin, Email: silang123@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between T lymphocyte subsets and the efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Methods** The 60 patients with advanced non-small cell lung cancer admitted to the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College from January 2022 to January 2023 were selected as research subjects, and all of them received immunotherapy combined with chemotherapy. According to the treatment effect, the patients were divided into good treatment group (with complete response or partial response; 22 cases) and poor treatment group (stable and progressive; 38 cases). The proportions of CD3⁺T, CD4⁺T, CD8⁺T cells and CD4/CD8 ratio before and after treatment were compared. The receiver operator characteristic (ROC) curve was plotted and the area under ROC curve (AUC) was calculated to analyze the correlation between T lymphocyte subsets and the efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. **Results** After two cycles of treatment, the proportion of CD8⁺T cells was significantly lower than that before treatment [(35.96 ± 6.48)% vs. (42.37 ± 12.26)%, $P < 0.05$]. After four cycles of

treatment, CD4⁺T cell proportion and CD4/CD8 ratio were significantly higher than those after two cycles of treatment, and CD8⁺T cell proportion was significantly lower than that after two cycles of treatment [CD4⁺T cell proportion: (50.74 ± 5.68)% vs. (46.22 ± 8.25)%; CD4/CD8: 1.55 ± 0.21 vs. 1.28 ± 0.40; CD8⁺T cell proportion: (32.66 ± 5.98)% vs. (35.96 ± 6.48)%; all $P < 0.05$]. After four cycles of treatment, CD8⁺T cell proportion in patients with good efficacy was significantly lower than that in patients with poor efficacy, and CD4/CD8 ratio was significantly higher than that in patients with poor efficacy [CD8⁺T cell proportion: (33.26 ± 4.12)% vs. (39.20 ± 6.95)%; CD4/CD8: 1.34 ± 0.18 vs. 1.21 ± 0.15; both $P < 0.05$]. ROC curve analysis showed that after two cycles of treatment, the AUC of the proportions of CD4⁺T, CD8⁺T, CD3⁺T cells and CD4/CD8 ratio in patients with good efficacy were 0.430, 0.260, 0.610 and 0.590, respectively. After four cycles of treatment, the AUC of the proportions of CD4⁺T, CD8⁺T, CD3⁺T cells and CD4/CD8 ratio in patients with good efficacy were 0.350, 0.020, 0.480 and 0.880, respectively. **Conclusion** CD4/CD8 ratio in T lymphocyte subsets of patients with advanced non-small cell lung cancer is effective in evaluating the efficacy of immunotherapy combined with chemotherapy.

【Key words】 Non-small cell lung cancer; Immunotherapy; Chemotherapy; T lymphocyte subset; Curative effect

Fund Program: Science and Technology Plan Joint Guidance Project of Qiqihar City, Heilongjiang Province (LSFGG-2023011)

肺癌是发病率居首位的恶性肿瘤疾病,非小细胞肺癌是其中的主要类型^[1]。以往临床在对晚期非小细胞肺癌患者进行治疗时多以化疗为主,但以铂类药物作为基础的双药化疗方案取得的效果很难再继续提升。靶向治疗可在一定程度上提升治疗效果,但对驱动基因为阴性的晚期非小细胞肺癌患者,靶向治疗取得的效果也并不理想。有研究结果显示,新生血管是影响肿瘤增殖和转移的重要因素^[2]。尽管年龄并不是对全身化疗方案效果产生影响的独立危险因素,但对于年龄超过 70 岁的老年肺癌患者,大多数自身体能状态不佳,对全身静脉化疗的耐受性较差,且目前临床上尚未对该群体制定统一的标准治疗方案。

免疫治疗可对程序性死亡因子-1 (programmed cell death-1, PD-1) 与程序性死亡因子配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的结合起到抑制作用,可提升 T 细胞具备的活性与增殖能力,从而使机体的抗肿瘤免疫应答反应增强。近年来,在对晚期非小细胞肺癌患者进行治疗时,免疫治疗联合化疗的应用率逐渐得到提升^[3]。CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值均为常用的 T 淋巴细胞亚群检测指标,但上述指标在免疫治疗联合化疗的疗效评估中是否可取得较好的应用效果目前尚无过多报道。本研究选择 60 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象,探讨患者 T 淋巴细胞亚群与免疫治疗联合化疗的疗效关系,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与一般资料 选择本院 2022 年 1 月—

2023 年 1 月收治的 60 例晚期非小细胞肺癌患者作为研究对象,其中男性 32 例,女性 28 例;年龄 30 ~ 75 岁,平均 (58.25 ± 8.45) 岁;病理类型:腺癌 26 例,鳞癌 34 例;TNM 分期:Ⅲ期 30 例,Ⅳ期 30 例。

1.1.1 纳入标准 ① 符合非小细胞肺癌的诊断标准^[4];② 入组前未接受其他方案治疗;③ 具备良好的—般情况;④ 对研究知情同意。

1.1.2 排除标准 ① 对治疗药物过敏;② 合并骨髓造血功能受损;③ 存在严重并发症。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:2023LL-56),收治患者均对研究内容知情同意

1.2 研究方法 在免疫治疗前 1 d 及治疗 4 个周期后 20 d,采集所有患者静脉血样本,检验 T 淋巴细胞亚群水平并分析数值变化。采集所有受检者晨起空腹静脉血 2 mL,应用乙二胺四乙酸二钾 (dipotassium ethylenediaminetetraacetate, EDTA-K₂) 对试管进行抗凝处理,将 100 μL 新鲜抗凝血标本置于样品测定管内,加入相应的荧光素标记单克隆抗体,充分混合均匀后,放置在遮光室内,于常温条件下孵育 20 ~ 30 min,孵育完成后加入溶血素,最后上机检测。检测所用仪器为 KHK63-SW 型流式细胞仪(购自美国 GE 公司),选取 10 000 个淋巴细胞,测定 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例。所有操作均严格按照实验室规范实施,保证全程质控。

1.3 观察指标 ① 比较晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期与 4 个周期后的 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值;② 根据治疗效果将患者

分为疗效良好(症状完全缓解 + 部分缓解)组与疗效不佳(病情稳定或进展)组,比较两组患者的 CD3⁺T、CD4⁺T、CD8⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值;③绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),分析 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值,评估晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗联合化疗的治疗效果和预后。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 23.0 统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期与 4 个周期后的 T 淋巴细胞亚群指标水平比较 晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期后,CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗前($P < 0.05$);治疗 4 个周期后,CD4⁺T 细胞比例和 CD4/CD8 比值均显著高于治疗 2 个周期后,CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗 2 个周期后(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期与 4 个周期后的 T 淋巴细胞亚群指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	CD3 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD4 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD8 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD4/CD8 比值
治疗前	60	61.23 ± 12.52	43.50 ± 12.25	42.37 ± 12.26	1.03 ± 0.35
治疗 2 周期	60	63.40 ± 9.64	46.22 ± 8.25	35.96 ± 6.48 ^a	1.28 ± 0.40
治疗 4 周期	60	65.10 ± 8.21	50.74 ± 5.68 ^b	32.66 ± 5.98 ^b	1.55 ± 0.21 ^b
<i>F</i> 值		2.362	6.358	8.745	5.214
<i>P</i> 值		0.085	0.001	0.001	0.001

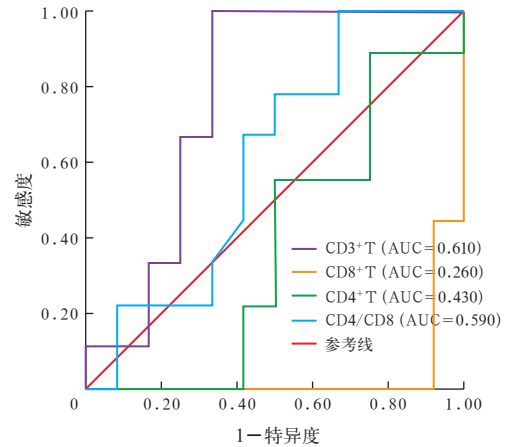
注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与治疗 2 周期比较,^b $P < 0.05$

2.2 不同治疗效果患者的 T 淋巴细胞亚群指标水平比较 晚期非小细胞肺癌患者治疗 4 个周期后,疗效良好组患者的 CD8⁺T 细胞比例显著低于疗效不佳组,CD4/CD8 比例显著高于疗效不佳组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同治疗效果患者的 T 淋巴细胞亚群指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

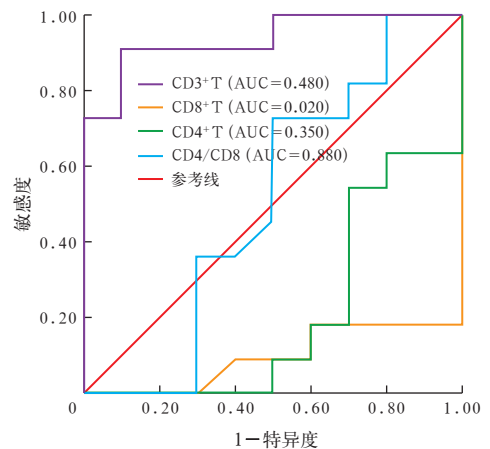
组别	例数	CD3 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD4 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD8 ⁺ T 细胞比例 (%)	CD4/CD8 比值
疗效良好组	22	66.20 ± 9.40	44.72 ± 6.16	33.26 ± 4.12	1.34 ± 0.18
疗效不佳组	38	63.55 ± 8.74	47.33 ± 8.25	39.20 ± 6.95	1.21 ± 0.15
<i>t</i> 值		1.101	1.289	3.647	3.005
<i>P</i> 值		0.276	0.203	0.001	0.004

2.3 T 淋巴细胞亚群对晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗联合化疗后疗效的评估效果 ROC 曲线分析表明,在治疗 2 个周期后,疗效良好患者的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值的 AUC 分别为 0.430、0.260、0.610、0.590;治疗 4 个周期后,疗效良好组的 CD4⁺T、CD8⁺T、CD3⁺T 细胞比例以及 CD4/CD8 比值的 AUC 分别为 0.350、0.020、0.480、0.880。见图 1~2。



注:ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期后 T 淋巴细胞亚群的 ROC 曲线



注:ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 2 晚期非小细胞肺癌患者治疗 4 个周期后 T 淋巴细胞亚群的 ROC 曲线

3 讨论

肺癌是一种常见的恶性肿瘤疾病,对患者的身心均造成严重的伤害。随着恶性肿瘤细胞的增殖,会导致肺功能受损,患者无法正常呼吸,同时肿瘤细胞可能向其他器官转移,最终危及生命。若患者的疾病确诊时已经为晚期,也要告知患者不可放弃希望,遵医嘱积极接受治疗,可使疾病进展得到一定程度的延缓,有利于延长生存周期。化疗是晚期非小

细胞肺癌的主要治疗方式之一,但通过优化化疗方案使晚期非小细胞肺癌的治疗效果得到显著提升的相关研究尚未取得明显进展^[5]。老年肺癌患者易合并多种慢性基础疾病,因此对化疗的耐受度较差。有研究显示,体力状态评分(performance status, PS)为 2 分的老年肺癌患者在接受一线含铂类双药化疗后出现严重不良反应(Ⅲ~Ⅳ度)的风险显著提高,PS 达到 3 分及以上的老年肺癌患者不建议应用细胞毒类药物进行化疗,推荐实施最佳支持治疗,或为患者应用靶向药物进行治疗^[6]。免疫治疗对晚期非小细胞肺癌患者可取得确切的应用效果,能提高疾病缓解率,使患者长期获益。但也并非全部肺癌患者均可从免疫治疗中获得较好的疗效,同时免疫治疗的费用较高,也会导致一定的不良反应。因此寻找评估晚期非小细胞肺癌免疫治疗联合化疗的疗效指标,筛选出能够在免疫治疗联合化疗中获益的患者,对治疗工作的开展尤为重要。与其他疗效标志物比较,外周血指标不会对患者机体造成明显的检查创伤,同时操作难度低,检查的费用也较低廉,标本采集难度小,因此在应用时具有更高的适用性。

有研究表明,非小细胞肺癌患者机体会出现明显的免疫功能紊乱,相较于正常人群,非小细胞肺癌患者的 CD4⁺T 细胞比例和 CD4/CD8 比值均显著降低,CD8⁺T 细胞比例显著升高^[7]。有研究显示,在对非小细胞肺癌患者开展免疫治疗后,患者的 CD4⁺T 细胞比例和 CD4/CD8 比值均较治疗前显著升高^[8]。本研究中,晚期非小细胞肺癌患者治疗 2 个周期后,CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗前;治疗 4 个周期后,CD4⁺T 细胞比例、CD4/CD8 比值均显著高于治疗 2 个周期后,CD8⁺T 细胞比例显著低于治疗 2 个周期后,与相关研究结果相符^[9]。分析原因可能是由于 PD-1/PD-L1 检查点抑制剂可阻断 PD-1 信号通路,解除 T 淋巴细胞的抑制作用,从而增强机体发生的抗肿瘤免疫反应。在对晚期非小细胞肺癌患者应用 PD-1 抑制剂治疗后,可有效提高患者的 CD4⁺T 细胞比例和 CD4/CD8 比值,降低患者的 CD8⁺T 细胞比例。对 PD-1 信号通路进行阻断可使机体中受到抑制的抗肿瘤免疫反应得以恢复,从而改善患者的免疫功能。本研究结果显示,治疗 4 个周期后疗效良好患者的 CD8⁺T 细胞比例显著低于疗效不佳患者,CD4/CD8 比值显著高于疗效不佳患者,进一步分析表明,接受免疫治疗联合化疗的晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群指标水平变化可在一定程度

度上反映治疗效果,尤其是 CD4/CD8 比值的应用效果更好^[9]。CD4/CD8 比值可对机体的免疫功能变化进行准确评估,与肿瘤的发展以及预后存在显著的相关性,晚期非小细胞肺癌患者自身机体的免疫功能受到抑制,CD4⁺T 细胞比例降低,CD8⁺T 细胞比例升高,二者比值呈现降低趋势。计算 CD4/CD8 比值可有效评估晚期非小细胞肺癌患者机体的免疫功能,评估结果可在一定程度上反映患者接受免疫治疗联合化疗取得的疗效,也可在对患者实施免疫治疗前采用 CD4/CD8 比值来预测免疫治疗可取得的效益,合理为患者选择治疗方案^[10]。

综上所述,晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群指标中的 CD4/CD8 比值用于免疫治疗联合化疗的疗效评估的效果较好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 马明芮,倪静,何倩,等.数据挖掘技术联合血浆 CEA、CYFRA21-1、AOC3、CLEC3B 及流行病学资料构建的模型对肺癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20 (7): 865-869, 875. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.001.
- 2 张贤兰,朱玉斐,曾云云,等.化疗联合免疫及重组人血管内皮抑制素治疗晚期非小细胞肺癌的有效性及安全性分析[J]. 实用医学杂志, 2023, 39 (16): 2112-2115. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.16.017.
- 3 李海博,杨静帆,秦燕勤,等. N6-腺苷酸甲基化修饰在呼吸系统疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (3): 303-307. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20230223-00108.
- 4 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19 (9): 1-28. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2022.09.002.
- 5 吴永晖,吴文杰,傅文凡,等. lncRNA POLG-DT 在非小细胞肺癌新辅助化疗耐药患者组织中高表达并促进癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (16): 2983-2988. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2023.16.007.
- 6 罗教秀,储兵,陈杰伟,等.免疫组织化学双重染色检测肺组织 p63、ck7 表达在非小细胞肺癌临床诊断和转移中的应用[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43 (1): 9-15. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2023.221571.
- 7 蒋时红,贺倩文,张培旭,等.基于核转录因子-κB 信号通路研究小青龙汤对肺癌 H292 细胞分泌黏蛋白 5AC 的调控机制[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (6): 733-737. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.025.
- 8 朱加作,李春燕,赵吉光,等.贝伐珠单抗联合免疫治疗对非鳞非小细胞肺癌血清学指标及预后的影响[J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (5): 48-52. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.011.
- 9 陈焕,刘宜根,王伟,等.非小细胞肺癌组织中高尔基膜蛋白 1 表达水平及其与患者临床病理特征和免疫浸润的相关性[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46 (3): 318-323. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2023.03.006.
- 10 陆盈盈,秦岚群,汪舸,等.低或高剂量强度化疗联合免疫检查点抑制剂对晚期非小细胞肺癌患者疗效及安全性的评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2023, 36 (10): 826-835. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2023.10.002.

(收稿日期: 2024-03-07)

(本文编辑: 邵文)