

晚期肺癌患者化疗前后的 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞含量变化及其作用研究

黄跃胜

柳州市工人医院肿瘤科 广西柳州 545005

【摘要】目的 研究 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞含量在晚期肺癌患者化疗前后的变化及其作用。**方法** 回顾性选取 2020 年 2 月-2021 年 2 月本院晚期肺癌患者 40 例、健康体检人员 40 例分别作为晚期肺癌组、健康对照组。**结果** 晚期肺癌患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量多于健康对照组 ($t=20.252$, $P<0.05$), 化疗后的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量少于化疗前 ($t=22.696$, $P<0.05$), 病理分期 IV a 期、分化程度高分化患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量分别少于 IV b 期患者、中分化和低分化患者 ($P<0.05$)。**结论** CD4+CD25+ 调节性 T 细胞含量在晚期肺癌患者外周血中升高, 化疗能够将其降低, 与病理分期、分化程度相关。

【关键词】 晚期肺癌; 化疗; CD4+CD25+ 调节性 T 细胞; 病理特征

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-4083 (2022) 10-005-02

【基金项目】 1. 柳州市科技计划项目 (2020NBAB0810); 2. 广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题 (Z20190229)

肿瘤细胞从机体免疫监视逃避会引发肿瘤, 进而造成肿瘤宿主具有紊乱的免疫功能。同时, 机体免疫状态也和其发展相关^[1]。在机体免疫系统中, 调节性 T 细胞主要将负向调节作用发挥出来, 一方面能够对不恰当的免疫反应进行抑制, 另一方面还能够对免疫应答的范围、作用时间等进行限定, 从而抑制免疫活性、效应细胞增殖^[2]。有研究表明^[3], 乳腺癌、肝癌、食管癌等不同恶性肿瘤患者均具有较高的肿瘤浸润与外周血淋巴细胞 CD4+CD25+Treg 比例, 同时, 随着肿瘤恶性程度的增高, CD4+CD25+T 细胞水平逐渐提升, 预后也越差, 原因可能为肿瘤进展、免疫抑制。本文统计分析了 2020 年 2 月-2021 年 2 月本院晚期肺癌患者 40 例的临床资料, 研究了 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞含量在晚期肺癌患者化疗前后的变化及其作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取 2020 年 2 月-2021 年 2 月本院晚期肺癌患者 40 例作为晚期肺癌组、健康体检人员 40 例作为健康对照组。晚期肺癌组 40 例患者年龄 29~73 岁, 平均 (57.56 ± 9.22) 岁, 女性 17 例, 男性 23 例。在病理类型方面, 腺癌 20 例, 鳞癌 13 例, 小细胞癌 7 例; 在病理分期方面, IV a 期 17 例, IV b 期 23 例。健康对照组 40 例患者年龄 30~74 岁, 平均 (57.98 ± 9.35) 岁, 女性 18 例, 男性 22 例。两组人员的一般资料比较差异均不显著 ($P>0.05$)。

纳入标准: ①均符合晚期肺癌的诊断标准^[4]; ②均接受晚期肺癌 IV 期化疗, 化疗方案依据患者具体病情确定, 化疗周期均为 4 个周期。

排除标准: ①合并血液系统疾病; ②合并其他恶性肿瘤。

1.2 方法

化疗前后分别采集两组人员的 2ml 外周静脉血, 用肝素抗凝, 将 100 μ l 静脉全血取出来, 分别将 20 μ l CD25-FITC 标记与 42-PE 标记的单抗试剂加入, 将相应的阴性同型对照设置出来, 室温下进行 30min 避光反应, 然后将 2ml 溶血剂加入, 5min 后将上清弃去, 将 0.5~1.0ml 磷酸盐缓冲液加入, 洗涤 2 次, 采用流式细胞仪、Cellquest 软件检测、分析, 将阳性细胞百分率记录下来, 将非特异对照值减去, 在 6h 内完成检测样品。

1.3 观察指标

①两组外周血 CD4+CD25+T 细胞数量; ②晚期肺癌组患者化疗前后的 CD4+CD25+T 细胞数量; ③晚期肺癌组不同病理特征患者的 CD4+CD25+T 细胞数量。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0, 计数资料用率表示, 用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料用 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 用 t 检验, $P<0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 CD4+CD25+T 细胞数量比较

晚期肺癌患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量多于健康对照组 ($t=20.252$, $P<0.05$)。见表 1。

表 1: 两组外周血 CD4+CD25+T 细胞数量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD4+CD25+T 细胞数量 (%)
晚期肺癌组	40	15.23 $\pm$ 2.14
健康对照组	40	6.75 $\pm$ 1.56
t 值		20.252
P 值		<0.001

2.2 晚期肺癌组患者化疗前后的 CD4+CD25+T 细胞数量比较

晚期肺癌组患者化疗后的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量少于化疗前 ($t=22.696$, $P<0.05$)。见表 2。

表 2: 晚期肺癌组患者化疗前后的 CD4+CD25+T 细胞数量比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	n	CD4+CD25+T 细胞数量 (%)
化疗前	40	15.23 $\pm$ 2.14
化疗后	40	6.15 $\pm$ 1.35
t 值		22.696
P 值		<0.001

2.3 晚期肺癌组不同病理特征患者的 CD4+CD25+T 细胞数量比较

晚期肺癌组肺癌、鳞癌、小细胞癌患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量之间的差异不显著 ($P>0.05$), 病理分期 IV a 期、分化程度高分化患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量分别少于 IV b 期患者、中分化和低分化患者 ($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

CD4+CD25+Treg 细胞能够将免疫抑制效应发挥出来, 途径为调节免疫^[5]。有研究表明^[6], 乳腺癌、肝癌、胃癌

等不同恶性肿瘤患者均具有较高的肿瘤浸润与外周血淋巴细胞 CD4+CD25+Treg 比例, 说明肿瘤机体受损的细胞免疫和 CD4+CD25+Treg 免疫抑制功能相关。本研究结果表明, 晚期肺癌患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量多于健康对照组 ($t=20.252, P<0.05$), 原因可能为升高的 CD4+CD25+Treg 能够对自身免疫耐受进行维持, 途径为对效应 T 细胞功能进行抑制, 进而减弱肺癌患者抗肿瘤免疫应答, 从而为肿瘤生长、转移提供有利条件。同时, 也有研究表明^[7], 机体抗肿瘤免疫能够在体内对抗 Treg 处理措施作用下显著获益, 原因可能为自身抗原是主要的肿瘤抗原。因此, 将 CD4+CD25+Treg 清除或将其免疫抑制作用阻断能够将机体抗肿瘤免疫应答增强。

本研究结果还表明, 晚期肺癌组患者化疗后的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量少于化疗前 ($t=22.696, P<0.05$), 说明化疗能够将 Treg 对机体的免疫抑制减轻。有研究表明^[8], 将无免疫应答的小鼠体内 CD4+CD25+Treg 细胞、体外培养的肿瘤细胞悬液中 CD4+CD25+Treg 细胞去除分别能够将有利条件提供给有效抗同源肿瘤免疫反应的发生、为抗原提呈细胞有效提呈肿瘤细胞提供有利条件, 从而为免疫细胞产生提供有利条件。本研究结果还表明, 晚期肺癌组肺癌、鳞癌、小细胞癌患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量之间的差异不显著 ($P>0.05$), 病理分期 IV a 期、分化程度高分化患者的外周血 CD4+CD25+T 细胞数量分别少于 IV b 期患者、中分化和低分化患者 ($P<0.05$), 说明随着疾病进展, 肿瘤患者体内 CD4+CD25+Treg 含量不断提升, 会造成肿瘤免疫逃逸。要想将有效依据提供给临床对肿瘤状态及疗效进行判定, 就必须对监测肿瘤患者肿瘤浸润淋巴细胞与外周血中 CD4+CD25+Treg 的力度进行强化。

4 结论

综上所述, CD4+CD25+ 调节性 T 细胞含量在晚期肺癌患者外周血中升高, 化疗能够将其降低, 与病理分期、分化程度相关。

参考文献

- [1] 程小珍, 谢宗宙, 崔荣花, 等. CD4+CD25+ 调节性 T 细胞对晚期肺癌患者免疫抑制作用的研究 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(3):378-381.
- [2] 王志峰. 复方苦参注射液联合化疗对晚期肺癌患者外

周血调节性 T、B 淋巴细胞的影响 [J]. 哈尔滨医药, 2017, 37(6):509-511.

[3] Roberto Ferrara, Laura Mezquita, Matthieu Texier, et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy [J]. JAMA Oncol. 2018; 4(11): 1543-1552.

[4] 赵艳莉, 吴召利, 千维娜, 等. 扶正益气抗癌汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌对患者血清 MMP-9、VEGF、T 细胞亚群水平影响分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(6):68-71.

[5] 张伟萍, 应海峰, 贺茹依, 等. 细胞生物免疫治疗联合化疗对非小细胞肺癌患者凋亡相关基因和免疫功能的影响 [J]. 中国基层医药, 2021, 28(6):806-810.

[6] Anne Y Lai, Jessica A Sorrentino, Konstantin H Dragnev, et al. CDK4/6 inhibition enhances antitumor efficacy of chemotherapy and immune checkpoint inhibitor combinations in preclinical models and enhances T-cell activation in patients with SCLC receiving chemotherapy [J]. J Immunother Cancer. 2020; 8(2): e000847.

[7] 武劫, 季柏林, 徐丽霞. 肺岩宁方治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(12):190-192.

[8] 朱婷, 江蓓蕾, 江茜, 等. 自体 CIK 细胞治疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能及生活质量的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1):84-88.

表 3: 晚期肺癌组不同病理特征患者的 CD4+CD25+T 细胞数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

病理特征	分类	n	CD4+CD25+T 细胞数量 (%)	t	P
病理类型	腺癌	20	15.02±2.75	0.942	0.391
	鳞癌	13	14.45±2.32		
	小细胞癌	7	14.12±2.30		
病理分期	IV a 期	17	12.75±2.16	-7.848	22.696
	IV b 期	23	15.02±2.12		
分化程度	高分化	10	13.14±2.08	290.833	22.696
	中分化	13	14.45±2.10		
	低分化	17	16.75±2.06		

(上接第 4 页)

on ovarian cancer cells through induction of cell apoptosis and inhibition of cell migration in vitro [J]. Mol Med Rep. 2017, 16(6):8729-8734.

[10] Zhou T, Zhang A, Kuang G, et al. Baicalin inhibits the metastasis of highly aggressive breast cancer cells by reversing epithelial-to-mesenchymal transition by targeting β -catenin signaling [J]. Oncol Rep. 2017, 38(6):3599-3607.

[11] Zhang L, Wang X, Wang R, et al. Baicalin potentiates TRAIL-induced apoptosis through p38 MAPK activation and intracellular reactive oxygen species production [J]. Mol Med Rep. 2017, 16(6):8549-8555.

[12] Wang Y, Wang H, Zhou R, et al. Baicalin inhibits human osteosarcoma cells invasion, metastasis, and anoikis resistance by suppressing the transforming growth factor- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Anticancer Drugs. 2017, 28(6):581-587.

[13] Wang CZ, Zhang CF, Chen L, et al. Colon cancer chemopreventive effects of baicalin, an active enteric microbiome metabolite from baicalin [J]. Int J Oncol. 2015, 47(5):1749-1758.

[14] Yu Y, Pei M, Li L. Baicalin induces apoptosis in hepatic cancer cells in vitro and suppresses tumor growth in vivo [J]. Int J Clin Exp Med. 2015, 8(6):8958-8967.

[15] Li X, Zou K, Gou J, et al. Effect of baicalin-copper on the induction of apoptosis in human hepatoblastoma cancer HepG2 cells [J]. Med Oncol. 2015, 32(3):72.

[16] Peng Y, Fu ZZ, Guo CS, et al. Effects and Mechanism of Baicalin on Apoptosis of Cervical Cancer HeLa Cells In vitro [J]. Iran J Pharm Res. 2015, 14(1):251-261.

[17] Shu YJ, Bao RF, Wu XS, et al. Baicalin induces apoptosis of gallbladder carcinoma cells in vitro via a mitochondrial-mediated pathway and suppresses tumor growth in vivo [J]. Anticancer Agents Med Chem. 2014, 14(8):1136-1145.