

T 细胞亚群、中性淋巴比值与肺癌病理分型及非小细胞肺癌临床分期的相关性分析

吴玉洁, 赵大海

摘要 目的 分析外周血 T 细胞亚群、中性淋巴比值(NLR)与肺癌病理分型及非小细胞肺癌临床分期之间的关系。方法 采用流式细胞术测定 60 例肺癌患者 T 细胞亚群比例, 血样分析测定 NLR。结果 肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌患者的 CD4⁺T 淋巴细胞比例、CD8⁺T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺、NLR 差异无统计学意义。晚期组(Ⅲ~Ⅳ期)非小细胞肺癌患者的 CD4⁺T 淋巴细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ 较早期组(Ⅰ~Ⅱ期)低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。晚期组(Ⅲ~Ⅳ期)非小细胞肺癌患者的 CD8⁺T 淋巴细胞比例、NLR 较早期组(Ⅰ~Ⅱ期)高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 非小细胞肺癌患者的外周血 T 细胞亚群、NLR 与非小细胞肺癌的临床分期具有一定相关性, 可作为临床分期的参考指标。

关键词 肺癌; T 细胞亚群; 中性淋巴比值; 病理分型; 临床分期

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)06-0912-03
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.030

肺癌是中国目前发病率及死亡率最高的恶性肿瘤^[1], 其发生、进展、转移是一个多因素相互作用的过程, 这一过程决定了肿瘤的病理类型及临床分期, 目前研究^[2-3]已显示的与肺癌发生、发展、转移过程相关的因素包括肿瘤微环境、炎症反应等。外周血 T 淋巴细胞在肿瘤微环境的肿瘤免疫功能中发挥着关键作用^[3-4]。正常机体中 T 淋巴细胞以 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞为主, 各个亚群数目处于相对平衡状态。炎症反应在肿瘤的进展中也发挥着重要作用^[2]。中性淋巴比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)反映免疫监视中炎症反应状态, 目前越来越多的证据表明 NLR 与包括肺癌在内的多种肿瘤的严重程度和预后相关^[5-6]。该研究通过检测肺癌患者的外周血 T 细胞亚群和 NLR, 分析其

在不同病理类型的肺癌及不同临床分期的非小细胞肺癌患者中有无明显差异, 从而分析 T 细胞亚群、NLR 与肺癌病理类型及非小细胞肺癌临床分期的相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 10 月~2016 年 5 月就诊于安徽医科大学第二附属医院呼吸内科的肺癌患者, 共 60 例。入组标准: ①均为肺癌初次诊断, 抽血化验前暂未接受肺癌外科手术、放化疗、分子靶向治疗等; ②均由细胞学或组织病理学证实为肺癌; ③排除严重感染性疾病、免疫性疾病、血液系统疾病、心肝肾等系统的器质性障碍者。男 41 例, 女 19 例, 年龄 34~78(61.5 ± 9.3)岁。其中非小细胞肺癌患者 46 例(肺腺癌 28 例、肺鳞癌 18 例), 小细胞肺癌 14 例。根据国际抗癌联盟(UICC)的第七版 TNM 分期对 46 例非小细胞肺癌患者进行临床 TNM 分期: Ⅰ期 8 例(Ⅰa 期 3 例, Ⅰb 期 5 例), Ⅱ期 6 例(Ⅱa 期 3 例, Ⅱb 期 3 例), Ⅲ期 13 例(Ⅲa 期 5 例, Ⅲb 期 8 例), Ⅳ期 19 例; 同时分成早期组(Ⅰ期、Ⅱ期)和晚期组(Ⅲ期、Ⅳ期)。

1.2 检测方法

1.2.1 T 细胞亚群测定 抽取清晨空腹静脉血 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中, 上下颠倒混匀, 保存于 4℃ 冰箱, 标本送至安徽医科大学第二附属医院血液科实验室, 测定细胞免疫功能, 采用流式细胞仪即可测定 CD4⁺T 淋巴细胞比例、CD8⁺T 淋巴细胞比例, 全部数据用流式细胞仪获取和分析。

1.2.2 NLR 测定 采集空腹静脉血 2 ml, 标本由安徽医科大学第二附属医院检验科检测血常规, 即可得出中性粒细胞、淋巴细胞, $NLR = \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数}$ 。

1.3 统计学处理 CD4⁺T 淋巴细胞比例、CD8⁺T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺、NLR 在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中均符合正态分布, 同样, 在早期组非小细胞肺癌和晚期组非小细胞肺癌中也符合正态分布, 将所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示。对肺腺

2017-12-05 接收

基金项目: 安徽高校省级自然科学基金项目(编号: KJ2013A145)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院呼吸内科, 合肥 230601

作者简介: 吴玉洁, 女, 硕士研究生;

赵大海, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: 879766645@qq.com

表1 肺癌病理类型与肺癌患者 T 细胞亚群分布及 NLR 的关系($\bar{x} \pm s$)

血清学指标	肺腺癌(n=28)	肺鳞癌(n=18)	小细胞肺癌(n=14)	F 值	P 值
CD4 ⁺ (%)	39.49 ± 9.85	42.34 ± 9.34	44.56 ± 8.19	1.474	0.238
CD8 ⁺ (%)	27.33 ± 10.13	21.78 ± 6.25	25.76 ± 5.22	2.560	0.086
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.63 ± 0.69	2.09 ± 0.76	2.01 ± 0.61	2.886	0.064
NLR	3.02 ± 2.07	3.74 ± 1.73	3.74 ± 1.54	1.133	0.329

癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中的 T 细胞亚群、NLR 的比较采用 3 个独立样本的方差分析。对早期组和晚期组非小细胞肺癌患者的 T 细胞亚群、NLR 进行两个独立样本的 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据使用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中的 T 细胞亚群及 NLR 比较 采用 3 个独立样本的方差分析, 得出 CD4⁺T 淋巴细胞比例在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌 3 组中差异无统计学意义; CD8⁺T 淋巴细胞比例在肺腺癌及小细胞肺癌中略高于肺鳞癌, 但差异无统计学意义。CD4⁺/CD8⁺、NLR 在 3 种肺癌中差异无统计学意义。见表 1。

2.2 早期组、晚期组非小细胞肺癌患者的 T 细胞亚群及 NLR 比较 采用 2 个独立样本的 t 检验, 得出晚期组非小细胞肺癌患者的 CD4⁺T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 较早期组明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。晚期组非小细胞肺癌患者的 CD8⁺T 淋巴细胞比例、NLR 较早期组明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表2 T 细胞亚群分布及 NLR 在早期肺癌、晚期肺癌中的变化($\bar{x} \pm s$)

血清学指标	早期组(n=14)	晚期组(n=32)	t 值	P 值
CD4 ⁺ (%)	44.66 ± 9.07	38.63 ± 9.33	2.030	0.048
CD8 ⁺ (%)	19.85 ± 4.96	27.20 ± 9.86	-3.354	0.002
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2.38 ± 0.77	1.58 ± 0.62	3.700	0.001
NLR	2.39 ± 1.37	3.64 ± 2.09	-2.041	0.047

3 讨论

目前相关研究^[7]表明, 肿瘤可以引发 T 细胞亚群产生抑制肿瘤免疫应答。在肺癌患者中, 肿瘤细胞可以产生免疫抑制因子抑制淋巴细胞分化增殖, 降低 CD4⁺T 淋巴细胞比例, 从而抑制免疫反应及特异抗肿瘤效应; 另一方面, CD4⁺T 淋巴细胞比例的降低导致 CD8⁺T 淋巴细胞的反应性增多, B 淋巴细胞表面的同种异型受体被增多的 CD8⁺T 淋巴细胞

所封闭, 进而抑制了 B 淋巴细胞与肿瘤抗原的结合, 故 CD8⁺T 淋巴细胞的升高提示免疫反应的降低^[3, 8]。本研究分别测定肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌的外周血 T 细胞亚群。所得研究结果显示肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌的外周血 CD4⁺T 淋巴细胞比例、CD8⁺T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 差异无统计学意义。对比相关研究^[9-10]所得出的结果: 肿瘤组织中的肿瘤浸润淋巴细胞在低分化小细胞肺癌更为多见, 且小细胞肺癌的肿瘤浸润淋巴细胞中 CD4⁺T 淋巴细胞比例会稍高于非小细胞肺癌。本研究结果和相关研究^[10]结果存在一定差异, 分析产生的差异可能来源于本研究的测定值为外周血 T 细胞亚群, 而非肿瘤组织中的肿瘤浸润淋巴细胞。本研究还显示, 晚期肺癌外周血中 CD4⁺T 淋巴细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ 较早期低、CD8⁺T 淋巴细胞比例较早期高, 提示晚期组非小细胞肺癌患者机体的免疫反应、特异抗肿瘤效应低于早期组非小细胞肺癌, 这与李姝君等^[3]的报道类似。综合本实验研究结果, 得出 T 细胞亚群对于非小细胞肺癌的临床分期存在一定的参考价值。另外, 目前有研究^[10]将肺癌组织中 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞划分为更细致的亚群。按照 T 淋巴细胞的分化过程, CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞分别被划分为 CD27⁺CD28⁺ 组(不成熟组)和 CD27⁻CD28⁻ 组(成熟组), 从而将各亚群比值分别与肺癌的病理分型及临床分期进行更为深入的研究。这为 T 细胞亚群和肺癌的进一步研究提供了一定的参考。

NLR 反映机体的炎症状态, 许多研究^[11-12]已证实炎症在肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用, 与肿瘤细胞增殖、血管生成、转移密切相关, 也有相关研究^[13]表明 NLR 与肺癌预后密切相关。此次实验主要研究 NLR 与肺癌病理分型及非小细胞肺癌临床分期的相关性, 研究结果显示 NLR 在肺腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌中差异无统计学意义。在 NLR 与非小细胞肺癌临床分期的相关性分析中, 晚期非小细胞肺癌患者的 NLR 明显高于早期肺癌患者, 提示晚期组非小细胞肺癌患者全身机体的炎症反应较早期组更为强烈, 考虑与晚期癌症患者原发灶多发转

移、机体功能低下、机体应激等因素相关,进一步支持炎症与肺癌的进展相关这一观点。这与张艳芳等^[14]的研究中所发现的升高的中性粒细胞与肿瘤分期密切相关观点相同。NLR 作为炎症指标之一,对肺癌的临床分期及预后具有一定意义,可应用到肺癌患者的临床诊疗。

参考文献

[1] Chen W ,Zheng R ,Zhang S ,et al. Annual report on status of cancer in China ,2010[J]. *Chin J Cancer Res* 2014 ,26(1) :48 -58.

[2] Templeton A J ,McNamara M G ,Šeruga B ,et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors:a systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst* 2014 ,106(6) :dju124.

[3] 李姝君,沈 湘,吴爱兵,等. 肺癌患者 T 细胞亚群和 D-二聚体与临床分期相关性分析[J]. *中国现代医生* 2013 ,51(22) :58 -9.

[4] 张司琪,葛 建,夏瑞祥,等. 急性白血病患者外周血 T 细胞亚群、NK 细胞和调节性 T 细胞的检测及临床意义[J]. *安徽医科大学学报* 2016 ,51(2) :218 -21.

[5] Pinato D J ,Shiner R J ,Seckl M J ,et al. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer* 2014 ,110(8) :1930 -5.

[6] Cho I R ,Park J C ,Park C H ,et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric

cancer[J]. *Gastric Cancer* 2014 ,17(4) :703 -10.

[7] 张舒平,徐阿曼,韩秀文,等. Treg、CD8⁺ T 细胞在食管胃交界部腺癌中的分布及其与临床病理参数的关系[J]. *安徽医科大学学报* 2014 ,49(7) :966 -9.

[8] Zimmerer J M ,Horne P H ,Fiessinger L A ,et al. Cytotoxic effector function of CD4⁺-independent ,CD8⁺ T cells is mediated by TNF-alpha/TNFR[J]. *Transplantation* 2012 ,94(11) :1103 -10.

[9] Ruffini E ,Asioli S ,Filosso P L ,et al. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in lung neoplasms [J]. *Ann Thorac Surg* 2009 ,87(2) :365 -71.

[10] Jusufovic E ,Iljazovic E ,Kosnik M ,et al. Local CD4⁺ ,CD8⁺ and CD56⁺ reactions to lung cancer in regard to pathohistological type and clinical stage [J]. *Med Glas (Zenica)* 2011 ,8(1) :101 -8.

[11] Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials [J]. *Semin Cancer Biol* 2013 ,23(3) :200 -7.

[12] Atsumi T ,Singh R ,Sabharwal L ,et al. Inflammation amplifier ,a new paradigm in cancer biology [J]. *Cancer Res* 2014 ,74(1) :8 -14.

[13] Sanchez-Salcedo P ,de-Torres J P ,Martinez-Urbistondo D ,et al. The neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios as biomarkers for lung cancer development [J]. *Lung Cancer* 2016 ,97:28 -34.

[14] 张艳芳,牛春莲,李江丽,等. 术前中性粒细胞/淋巴细胞比值和 Glasgow 评分对非小细胞肺癌预后的影响[J]. *现代肿瘤医学* 2016 ,24(8) :1221 -3.

Correlation analysis between T lymphocyte subsets , neutrophil to lymphocyte ratio and lung cancer pathological classification and clinical stage of non-small cell lung cancer

Wu Yujie , Zhao Dahai

(Dept of Respiratory Medicine , The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230601)

Abstract Objective To analyze the relationship between T lymphocyte subsets , neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and lung cancer pathological classification , clinical stage of non-small cell lung cancer. **Methods** The proportion of T lymphocyte subsets in 60 patients with lung cancer were detected by flow cytometry , the NLR were measured by blood sampling. **Results** The proportion of CD4⁺ T lymphocytes , the proportion of CD8⁺ T lymphocytes , CD4⁺ / CD8⁺ and NLR in patients with lung adenocarcinoma , lung squamous cell carcinoma , small cell lung cancer patients were not statistically significant. The proportion of CD4⁺ T lymphocytes and CD4⁺ / CD8⁺ in patients with advanced non-small cell lung cancer (stage III ~ IV) were lower (P < 0.05) than in the early group (stage I ~ II). The proportion of CD8⁺ T lymphocytes and NLR in patients with advanced non-small cell lung cancer (stage III ~ IV) were higher (P < 0.05) than that of early stage group (stage I ~ II). **Conclusion** The T lymphocyte subsets and NLR in the peripheral blood of non-small cell lung cancer patients have a certain correlation with the clinical stage of non-small cell lung cancer , which can be used as a reference index for clinical staging.

Key words lung cancer; T lymphocyte subsets; neutrophil to lymphocyte ratio; pathological classification; clinical stage