

中晚期非小细胞肺癌放化疗患者 T 淋巴细胞亚群与预后的关系

韦翔耀, 吕卓, 李宜真, 钟灼, 龙德*

(广州市中西医结合医院肿瘤科, 广东 广州 510800)

【摘要】目的 探究影响中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者放化疗后预后不良的危险因素,并分析T淋巴细胞亚群对预后的预测价值,为改善中晚期NSCLC患者预后提供有效参考依据。**方法** 回顾性分析广州市中西医结合医院2019年7月至2020年7月期间收治的106例中晚期NSCLC患者的临床资料,所有患者均接受包括放疗、化疗在内的专业医学干预,并通过电话随访与门诊复查相结合的形式对患者进行为期24个月的定期随访。根据生存时间是否超过24个月,将患者分为预后良好组(61例,生存时间>24个月)、预后不良组(45例,生存时间≤24个月)。统计两组患者的一般资料,并进行单因素分析;将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素Logistic回归分析,筛选NSCLC患者预后不良的危险因素,分析T淋巴细胞亚群与预后的关系。**结果** 随访24个月,106例中晚期NSCLC患者死亡率为42.45%(45/106);预后不良组中年龄>60岁、存在淋巴结转移患者占比均显著高于预后良好组,外周血CD4⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺比值均显著低于预后良好组,外周血CD8⁺水平显著高于预后良好组;多因素Logistic回归分析结果显示,存在淋巴结转移、外周血CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值偏低、外周血CD8⁺百分比偏高均为NSCLC患者预后不良的独立危险因素(*OR*=1.636、1.960、1.384、1.925,均*P*<0.05)。**结论** 存在淋巴结转移、外周血CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺比值偏低、外周血CD8⁺百分比偏高均为中晚期NSCLC患者放化疗后预后不良的独立危险因素,临床可通过监测上述指标评估患者病情,采取针对性措施以改善患者预后,延长生存时间。

【关键词】 非小细胞肺癌; T淋巴细胞; 预后

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.09.0103.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.09.034

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是一种肺恶性肿瘤性疾病,该疾病起源于支气管黏膜,NSCLC的发病同环境因素与遗传因素存在显著的关联,职业暴露、环境污染、吸烟及被动吸烟等均同NSCLC的发生具有密切的关联。早期NSCLC无显著症状,伴随疾病发展可出现咳嗽、痰血、呼吸困难等症状。不同患者的肿瘤病理类型和临床分期不同,应选用不同的治疗方案,但对于中晚期NSCLC患者即使接受专业医学干预,其生存率仍然不容乐观^[1]。长期以来,癌症患者的预后状况是临床关注的重点,影响中晚期NSCLC患者预后的因素众多,例如Kamofsky功能状态(KPS)评分、肿瘤直径、分化程度、TNM分期、血小板计数等^[2-3]。有研究分析指出,T淋巴细胞水平同NSCLC患者的预后情况存在一定关联^[4]。机体免疫功能是NSCLC发生发展的重要因素,肺癌患者普遍存在免疫功能抑制情况。CD4⁺与CD8⁺分别代表辅助性T淋巴细胞与抑制/杀伤性T淋巴细胞,对于评估机体免疫功能具有重要意义^[5]。基于此,本研究旨在分析中晚期NSCLC患者放化疗后T淋巴细胞亚群与患者

预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析广州市中西医结合医院2019年7月至2020年7月期间收治的106例中晚期NSCLC患者的临床资料。所有患者均接受包括放疗、化疗在内的专业医学干预,并通过电话随访与门诊复查相结合的形式对患者进行为期24个月的随访。根据生存时间是否超过24个月,将患者分为预后良好组(61例,生存时间>24个月)、预后不良组(45例,生存时间≤24个月)。纳入标准:符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[6]中NSCLC的相关诊断标准,且病情发展至中晚期者;初次诊断,先前未接受过治疗者;均接受相同的放化疗专业医学干预者;年龄不低于18周岁者;患者资料齐全、随访信息齐全且联系电话畅通,诊断结果及相关临床资料明确无异议者等。排除标准:合并其他癌变者;在纳入研究前3个月内接受了免疫相关治疗或药物者;合并其他器官功能障碍、严重的代谢疾病者;妊娠期间妇女等。研究经

作者简介: 韦翔耀,硕士研究生,住院医师,研究方向:胸部恶性肿瘤的综合治疗。

通信作者: 龙德,大学本科,主任医师,研究方向:恶性肿瘤相关的临床研究。E-mail: m16620190387@163.com

院内医学伦理委员会批准实施。

1.2 检测方法 采集中晚期 NSCLC 患者确诊后全血标本（采血时间为确诊后至患者接受放疗、化疗等系统治疗之前）。采用 Thermo Fisher 流式细胞仪（赛默飞世尔科技有限公司，型号:Attune CytPix）检测外周血 CD4⁺、CD8⁺ 百分比，并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3 观察指标 ①统计两组患者的一般资料，并进行单因素分析。包括性别、年龄、BMI（≤ 25.00 kg/m²、>25.00 kg/m²）、是否淋巴结转移、是否吸烟、病理组织类型（非腺癌、腺癌）、病变部位（中上叶、下叶）及外周血 CD4⁺、CD8⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。②采用多因素 Logistic 回归分析模型，筛选中晚期 NSCLC 患者预后不良的危险因素，分析 T 淋巴细胞亚群与预后的关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件分析本研究数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，行 χ^2 检验；计量资料均符合正态分布且方差齐，则以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 t 检验；采用多因素 Logistic 回归分析模型，筛选 NSCLC 患者预后不良的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响中晚期 NSCLC 患者预后不良的单因素分析 随访 2 年，106 例中晚期 NSCLC 患者死亡率为 42.45%（45/106）。预后不良组中年龄 >60 岁、存在淋巴结转移的患者占比均显著高于预后良好组，CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著低于预后良好组，CD8⁺ 百分比显著高于预后良好组，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 影响中晚期 NSCLC 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析 以中晚期 NSCLC 患者预后不良为因变量，将单因素分析中差异有统计学意义的指标作为自变量，纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示，存在淋巴结转移、外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值偏低、外周血 CD8⁺ 百分比偏高均为中晚期 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素，差异均有统计学意义（ $OR = 1.636、1.960、1.384、1.925$ ，均 $P < 0.05$ ），见表 2。

表 1 影响中晚期 NSCLC 患者预后不良的单因素分析

因素	预后不良组 (45 例)	预后良好组 (61 例)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]			1.322	>0.05
男	25(55.56)	27(44.26)		
女	20(44.44)	34(55.74)		
年龄 [例 (%)]			35.883	<0.05
≤ 60 岁	9(20.00)	48(78.69)		
>60 岁	36(80.00)	13(21.31)		
BMI [例 (%)]			0.061	>0.05
≤ 25.00 kg/m ²	37(82.22)	49(80.33)		
>25.00 kg/m ²	8(17.78)	12(19.67)		
是否淋巴结转移 [例 (%)]			33.324	<0.05
是	35(77.78)	13(21.31)		
否	10(22.22)	48(78.69)		
是否吸烟 [例 (%)]			2.768	>0.05
是	28(62.22)	28(45.90)		
否	17(37.78)	33(54.10)		
病理组织类型 [例 (%)]			0.666	>0.05
非腺癌	25(55.56)	29(47.54)		
腺癌	20(44.44)	32(52.46)		
病变部位 [例 (%)]			0.768	>0.05
中上叶	19(42.22)	31(50.82)		
下叶	26(57.78)	30(49.18)		
CD4 ⁺ (%， $\bar{x} \pm s$)	37.56 ± 4.68	43.74 ± 5.77	5.894	<0.05
CD8 ⁺ (%， $\bar{x} \pm s$)	29.98 ± 4.14	21.35 ± 3.24	12.039	<0.05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ($\bar{x} \pm s$)	1.25 ± 0.47	2.05 ± 0.61	7.334	<0.05

注：NSCLC：非小细胞肺癌。

3 讨论

由于 NSCLC 疾病早期隐匿性强，待患者确诊时常常已发展至中晚期，常面临不同程度的癌变转移及脏器功能受损，对于患者预后及生活质量造成极大的负面影响，同步放化疗是晚期 NSCLC 的常用治疗方案，对于降低患者肿瘤分期、延长生存期具有重要意义，但不同患者同步放化疗后的效果也不同，预后存在较大差异^[7-8]，因此，为改

表 2 影响中晚期 NSCLC 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	$S.E$ 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI 值	
						下限	上限
年龄 >60 岁	0.305	0.456	0.447	>0.05	1.357	0.555	3.316
存在淋巴结转移	0.492	0.190	6.705	<0.05	1.636	1.127	2.374
CD4 ⁺ 百分比偏低	0.673	0.180	13.979	<0.05	1.960	1.337	2.789
CD8 ⁺ 百分比偏高	0.655	0.178	13.541	<0.05	1.925	1.358	2.729
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值偏低	0.325	0.152	4.572	<0.05	1.384	1.027	1.864

善患者预后, 提高生存率, 研究影响中晚期 NSCLC 患者预后的危险因素至关重要。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, 存在淋巴结转移、外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值偏低、外周血 CD8⁺ 百分比偏高均为中晚期 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素。癌症患者常存在淋巴结转移的现象, 若淋巴结转移的范围较大, 或已达到具有癌症原发病灶较远的部位, 提示患者癌症已经呈现显著的扩散风险, 因此预后不良风险较高^[9-10], 此类患者的治疗需结合全身疾病进行干预, 并在治疗期间给予患者针对性心理干预, 使患者保持积极、乐观心态, 注意调整饮食, 为机体补充营养, 并针对不同个体制定针对性随访计划, 提供跟踪性干预模式, 以延长生存期, 改善预后。

NSCLC 患者在疾病后期, 机体免疫功能会出现全面崩溃, 多数相关研究报道指出, 在肿瘤免疫过程中, 细胞免疫占据主导地位^[11-12]。CD4⁺ 对于患者机体的细胞免疫、体液免疫均具有十分重要的作用, 能够对机体免疫功能的激发与调控发挥重要的作用, 然而在 NSCLC 患者机体内 CD4⁺ 常呈现受抑制状态^[13]; CD8⁺ 细胞通过介导靶细胞凋亡裂解的作用而发挥杀伤肿瘤细胞的效果, 因此 CD8⁺ 水平在早期呈现上升趋势, 同时 CD4⁺ 水平均呈现下降趋势, 因此 CD4⁺/CD8⁺ 比值也相应下降^[14-15]。对于中晚期 NSCLC 患者在接受常规抗肿瘤治疗的同时, 应定期监测 CD4⁺、CD8⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值, 对患者的免疫状态进行定期评估, 还可针对性给予胸腺肽或人参皂苷药物, 既能够抗击肿瘤增殖又可提高患者免疫细胞功能; 另外, 在治疗方案的选取过程中, 应结合患者免疫功能及实际情况进行调节, 联合使用肿瘤免疫疗法、靶向药物等多种途径进行干预, 以避免单一用药或长期放疗对机体造成的损伤; 同时关注患者日常营养状态与生活作息, 调整饮食结构, 适当提升一日三餐中蛋白质与维生素占比, 改善患者营养状态, 从而提升抗肿瘤效果, 延长患者生存期。

综上, 存在淋巴结转移、外周血 CD4⁺ 百分比、CD4⁺/CD8⁺ 比值偏低、外周血 CD8⁺ 百分比偏高均为中晚期 NSCLC 患者预后不良的独立危险因素, 临床可通过监测上述指标评估患者病情, 采取针对性措施以改善患者预后, 延长生存时间。但本研究的不足之处在于, 采用回顾性研究的分析方法, 因此在病例选取及资料收集方面存在局限性, 且研究过程没有充分考虑患者基础疾病、疾病分期及放疗方案差异等因素的影响; 另外, 研究对两组患者的预后随访时间偏短, 因此未能对预后情况发挥更全面地评估, 更加确切的研究结论还有待增加对不同治疗方案、疾病不同分期等的研究, 并延长随访时间, 进行前瞻性研究的证实。

参考文献

- [1] 石亚飞, 陈伟, 曹宇, 等. 非小细胞肺癌患者预后影响因素分析及预测列线图构建 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2137-2140, 2173.
- [2] JIN Y, TONG D Y, TANG L Y, et al. Expressions of osteopontin (OPN), $\alpha\beta 3$ and pim-1 associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(2): 103-108.
- [3] CHO A, JIN H, HONG Y J, et al. Prognostic impact of cytological fluid tumor markers in non-small cell lung cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(3): 3205-3213.
- [4] 杨扬, 李烦繁, 陈振东. 吉非替尼治疗非小细胞肺癌生存期长于 6 个月患者的预后影响因素分析 [J]. 安徽医学, 2015, 36(2): 145-148.
- [5] TANG Z Y, SHEN Q, XIE H, et al. Elevated expression of FABP3 and FABP4 cooperatively correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Oncotarget, 2016, 7(29): 46253-46262.
- [6] 支修益, 石远凯, 于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1): 67-78.
- [7] 鲍慧, 年亮, 秦妮娜. 不同基因分型复发或转移晚期非小细胞肺癌患者的临床特征及预后影响因素分析 [J]. 癌症进展, 2019, 17(18): 2162-2166.
- [8] MO H, HAO X, LIU Y, et al. A prognostic model for platinum-doublet as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer patients[J]. Cancer Med, 2016, 5(6): 1116-1124.
- [9] 黄柱华, 苏文, 韩正全, 等. 非小细胞肺癌患者的肿瘤转移与肿瘤浸润的 CD8⁺ T 细胞数量负相关 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(3): 266-270.
- [10] 刘爱民. 非小细胞肺癌患者外周血中辅助性 T 细胞 17 与调节性 T 淋巴细胞平衡变化的研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1225-1227.
- [11] 刘东利, 张宇祥, 杜延玲. 老年非小细胞肺癌患者中外周血 T 细胞的表达与癌胚抗原表达的相关性 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8): 1329-1332.
- [12] 梁乐乐, 王鹏, 刘俊霞, 等. 非小细胞肺癌组织中 T 细胞免疫球蛋白 α 3、程序性死亡因子 -1 及程序性因子配体 1 的表达分析 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(10): 1227-1230.
- [13] 张瑞萍, 徐冰心, 王社论, 等. 晚期非小细胞肺癌调节性 T 细胞与预后的关系 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 521-524.
- [14] 张润萍, 武晓波, 戚洁. T 细胞亚群与 NK 细胞在初诊非小细胞肺癌患者外周血中的水平以及与预后的相关性分析 [J]. 海军医学杂志, 2017, 38(2): 175-177.
- [15] 符一宁, 王士勇, 马克骥, 等. 非小细胞肺癌患者外周血髓样抑制细胞比例及其对 CD8⁺ T 细胞抑制作用的测定 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(10): 2224-2227.