

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.001

· 专家论坛 ·

口腔黏膜相关疾病免疫功能检测及意义

王安训

中山大学附属第一医院口腔颌面外科, 广东 广州(510080)



【作者简介】 王安训, 1993年毕业于中山医科大学口腔系, 2001年毕业于中山医科大学肿瘤学专业, 获博士学位, 现任中山大学附属第一医院口腔颌面外科教授、博士生导师。兼任广东省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤微创外科治疗专业委员会副主任委员。主要从事口腔颌面部肿瘤的临床及基础研究, 致力于提高早期预测口腔鳞癌的侵袭转移能力以及提高口腔鳞癌疗效的研究。目前已公开发表学术论文170余篇, 其中SCI论文70余篇。培养的多名研究生获得广东省优秀研究生和优秀研究生论文。负责多项国家级及省部级基金资助项目研究, 包括教育部新世纪优秀人才支持计划、国家自然科学基金面上项目、广东省自然科学基金重点项目等。主编并编写了多本口腔医学专业著作, 包括《口腔疾病》(副主编, 科学技术文献出版社)、

《牙槽外科手术视听教材》(主编, 人民卫生电子音像出版社, “十五”国家重点音像出版规划)等。获教育部提名国家科技进步奖二等奖。

【摘要】 免疫功能的评估在多种疾病的诊断、治疗和预后评估中具有重要作用, 目前常用的免疫功能检测包括细胞免疫、体液免疫以及炎症标志物等。本文首先讨论免疫功能及其检测在各种疾病诊断、鉴别诊断、治疗监测中的应用状况; 然后结合文献资料和笔者课题组的研究, 阐述免疫功能检测在3种常见口腔黏膜相关疾病诊断和治疗中的应用价值, 包括复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)、口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)以及口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。笔者研究发现RAU患者呈现体液免疫功能异常和明显的炎症反应, OLP和OSCC患者呈现轻度的炎症反应和更为严重的细胞免疫功能和体液免疫功能的异常。由此可见免疫功能的联合检测对这些疾病的诊断和治疗具有一定的指导价值, 但未来还必须开展大样本、多中心、多指标联合检测的研究, 从而更加完善地阐明免疫功能异常在各种疾病发病中的作用及其机理, 建立相应的诊断模型和预后预测模型, 同时寻找更为有效的治疗手段。

【关键词】 复发性阿弗他溃疡; 扁平苔藓; 口腔鳞状细胞癌; 口腔黏膜; 免疫功能; 淋巴细胞亚群; 细胞免疫; 体液免疫; 炎症; 生物标志物

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)02-0073-08



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 王安训. 口腔黏膜相关疾病免疫功能检测及意义[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(2): 73-80. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.001.

Detection and significance of immune function in oral mucosa-associated diseases WANG Anxun. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China
Corresponding authors: WANG Anxun, Email: wang_anxun@aliyun.com, Tel: 86-20-87755766-8414

【Abstract】 The evaluation of immune function plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis of many diseases. To date, immune function detection includes cellular immunity, humoral immunity, and inflammatory markers. In this paper, the application of immune function detection in the diagnosis, differential diagnosis and treatment monitoring of various diseases was discussed; then, the application value of immune function detection in the diag-

【收稿日期】 2020-02-09; **【修回日期】** 2020-04-25

【基金项目】 国家自然科学基金项目(NSFC81672659); 广东省自然科学基金面上项目(2020A1515010291)

【通信作者】 王安训, 教授, 博士, Email: wang_anxun@aliyun.com, Tel: 86-20-87755766-8414

nosis and treatment of three common oral mucosa-related diseases, including recurrent aphthous ulcer (RAU), oral lichen planus (OLP), and oral squamous cell carcinoma (OSCC), were reviewed combined with the literature and our research. Our research found that RAU patients present abnormal humoral immune function and obvious inflammatory reactions, whereas OLP and OSCC patients present mild inflammatory reactions and more serious abnormal cellular and humoral immune function, so the combined detection of immune function has a certain guiding value for the diagnosis and treatment of these diseases. Moreover, in the future, it is necessary to carry out a study on large sample, multicenter and multiindex joint detection to better clarify the role of immune dysfunction in the pathogenesis of various diseases and its mechanism, to establish the corresponding diagnostic model and prognostic prediction model, to find more effective treatment methods.

【Key words】 recurrent aphthous ulcer; lichen planus; oral squamous cell carcinoma; oral mucosa; immunity; lymphocyte subsets; cellular immunity; humoral immunity; inflammation; biomarkers

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(2): 73-80.

【Competing interests】 The author declares no competing interests.

This study was supported by the grants from National Nature Science Foundation of China (No. NSFC81672659) and Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2020A1515010291).

人体的免疫系统由免疫器官(骨髓、脾脏、淋巴结等)、免疫细胞(淋巴细胞、单核吞噬细胞、肥大细胞等)和免疫活性物质(抗体、补体、免疫球蛋白、细胞因子等)共同组成,具有免疫监视、防御、调控等作用。由于免疫功能的异常在许多疾病的发生发展及预后中起重要作用,因此开展免疫功能检测具有实际的临床意义。

1 免疫功能检测分类

1.1 细胞免疫分析

淋巴细胞是机体细胞免疫的重要组成部分,其功能的异常与许多疾病相关,因此临床上常开展淋巴细胞亚群分析,主要分析T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)。

1.1.1 T淋巴细胞 T淋巴细胞维持着机体正常的细胞免疫^[1-2]。成熟的T细胞表面均表达CD3(CD3⁺,即总T细胞);CD3⁺T细胞又分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞两个亚群。CD4⁺T细胞接受抗原刺激后,在不同的条件下可分化成不同亚型的T细胞,如:①在白介素-12(interleukin-12, IL-12)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的诱导下分化为Th1细胞,调节细胞免疫和迟发型超敏反应等;②在IL-4的诱导下分化为Th2细胞,参与体液免疫和速发型超敏反应等;③在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导下分化为调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),参与免疫调节;④在TGF- β 和IL-6的共同诱导下分化为Th17细胞,参与炎症反应和自身免疫性疾病。CD8⁺T细胞只识

别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子递呈的抗原,根据细胞表面CD28的表达情况又可分为细胞毒性T细胞(CD8⁺CD28⁺)和抑制性T细胞(CD8⁺CD28⁻),前者在CD28共刺激分子激活下分化增殖成效应细胞;后者对免疫应答具有负调节功能。

T细胞亚群的检测分析对许多疾病的诊断和治疗都有极其重要的指导意义。在大多数恶性肿瘤患者中外周血T细胞亚群呈现如下特征:CD3⁺细胞、CD4⁺细胞明显减少,而CD8⁺细胞明显增加,CD4⁺/CD8⁺比值显著降低,这说明患者的细胞免疫功能处于抑制状态。在免疫缺陷病、白血病、某些病毒感染、器官移植后的排斥反应以及免疫抑制剂治疗的患者中常表现为CD4⁺T细胞数和CD4⁺/CD8⁺比值降低。在类风湿性关节炎、I型糖尿病等患者中可见CD4⁺/CD8⁺比值上升。

1.1.2 B淋巴细胞 B淋巴细胞来源于骨髓的多能干细胞,成熟B细胞定居于淋巴结皮质浅层的淋巴小结和脾脏的红髓和白髓的淋巴小结内,接受抗原刺激后,在抗原提呈细胞和Th细胞的辅助下成为活化B细胞,进而分化为浆细胞,合成和分泌各类抗体(免疫球蛋白),执行机体的体液免疫^[3]。

CD19是B细胞重要的膜抗原,是诊断B细胞系肿瘤(白血病、淋巴瘤)和鉴定B细胞最好的标记。CD19⁺B细胞升高常见于B细胞系的恶性肿瘤:如急性前B细胞白血病和Burkitt淋巴瘤等;CD19⁺B细胞降低可见于长期使用免疫抑制剂患者。另外,由于CD19广泛存在于B细胞恶性肿瘤

细胞表面,故CD19可用于其靶点免疫治疗^[4]。

1.1.3 NK细胞 NK细胞来源于骨髓,主要分布于外周血,少量分布于淋巴结和骨髓。NK细胞的表面标志特异性相对差,常见的标记有CD16、CD56、CD57、CD59、CD11b、CD94和LAK-1。NK细胞主要通过穿孔素、NK细胞毒因子和肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)等对靶细胞起杀伤作用,是机体抗肿瘤、抗感染的重要免疫因素,活化的NK细胞还可发挥调节免疫和造血作用以及直接杀伤靶细胞的作用^[4]。

NK细胞总数和活性检测可作为判断机体抗肿瘤和抗病毒感染的指标之一。NK细胞总数正常而活性降低者常见于大多数肿瘤患者(尤其是中晚期或伴有转移的患者)、免疫缺陷病以及感染性疾病患者;NK细胞总数和活力均下降常见于系统性红斑狼疮、急性多发性硬化症等;NK细胞活性增高常见于多发性骨髓瘤、肺结核和宿主抗移植反应等疾病。

1.2 体液免疫分析

1.2.1 免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig) 免疫球蛋白主要存在于血浆中,也见于其他体液、组织液和分泌液中^[5-6],因结构不同分为IgG、IgA、IgM、IgD和IgE 5种。血清Ig的测定是检查体液免疫功能最常用的方法,由于目前还没有发现由IgD和IgE缺陷所致疾病,所以通常只检测IgG、IgM、IgA。

IgG抗体是四链单体,占血清Ig总量的75%,是血清和细胞外液中最主要的抗体成分;IgG出生后3个月开始合成,3~5岁接近成人水平,其功能包括:激活补体经典途径介导溶菌和细胞毒作用;参与抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用;调理吞噬作用;中和毒素和病毒^[7]。血清IgG升高常见于系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎以及某些感染性(病毒)疾病等;血清IgG降低常见于免疫缺陷综合征、烧伤、湿疹、天疱疮等。血清IgG抗体阳性,一般提示是既往感染,对临床诊断意义不大;但如果IgG抗体滴度持续上升,则应考虑为近期感染了该种病毒。IgG4(IgG一种亚型)相关性疾病是一种慢性、进行性炎症伴纤维化的疾病,可累及多脏器,血清IgG4水平显著升高,如唾液腺受累的Mikulicz病^[8]。

IgM是由5个结构相同单体组成的“星状”五聚体;占血清Ig总量的5%~10%。IgM在胎儿3个月开始合成,1~2岁时达到成人水平;其功能包括:与抗原结合启动补体级联反应产生溶菌作用、

调理吞噬作用、中和病毒(效能比IgG高)^[9]。IgM抗体是免疫应答中首先分泌的抗体,一经感染快速产生,其后逐渐减少而消失,因此血清中检出IgM,提示近期感染,可用于感染的早期诊断。IgM不能通过胎盘,如果胎儿或新生儿的血液中发现IgM,说明有宫内感染。IgM升高常见于巨球蛋白血症、类风湿关节炎、肝脏病等;IgM降低常见于胃肠病、烧伤、联合免疫缺陷病等。

IgA有单体、双体、三体及多聚体等多种形式,占血清Ig含量的10%~20%;分为血清型及分泌型。血清型IgA无重要的免疫功能;分泌型IgA存在于分泌液中,如唾液、泪液、初乳、鼻和支气管分泌液等,是机体黏膜局部抗感染的主要抗体^[10]。新生儿可从母乳中获得分泌型IgA,出生4~6个月后血中开始出现IgA,青少年期达到高峰。IgA的功能包括:分泌于黏膜表面中和感染因子;通过初乳输送到新生儿的消化道黏膜中起保护作用^[11]。血清IgA升高常见于IgA型多发性骨髓瘤、系统性红斑狼疮等;血清IgA降低常见于自身免疫病、继发性免疫缺损等。

1.2.2 轻链 轻链是指Ig单体分子中分子量较小的多肽链,每条轻链包含可变区(VL,与抗原结合部位)和恒定区(CL),根据恒定区氨基酸序列的差异将轻链分为:kappa(κ)链与lambda(λ)链^[12]。正常人血清中 κ : λ 比值约为2:1。轻链能自由通过肾小球基底膜,并能在肾小管被重吸收,因此正常人尿中有少量轻链存在。血或尿轻链的定量测定可用于多发性骨髓瘤等疾病的诊断或辅助诊断。自身免疫性疾病、某些恶性肿瘤、感染、肝硬化、急性慢性肝炎等患者轻链也可增多,但一般表现为 κ 、 λ 同时增多,比值不变。

1.2.3 补体(Complement) 补体是存在于血清和组织液中经活化后具有酶活性的一组蛋白质,可介导免疫和炎症反应。补体包括固有成分(C1q、C1r、C1s、C2-C9、D因子及B因子)、调节蛋白和补体受体。补体的经典激活途径是由抗原-抗体复合物或其他因子激活C1,然后经过识别、活化和膜攻击3个阶段起作用;而替代激活途径是直接由C3开始的激活途径。补体系统参与机体的特异性和非特异性免疫机制,包括对细菌溶解和杀伤、免疫黏附、趋化和过敏毒素作用。

补体C3是血清中含量最高的补体成分,主要由巨噬细胞和肝脏合成,在补体经典激活途径或替代激活途径中均发挥重要作用。补体C4是一种

多功能 β 1-球蛋白,在补体经典激活途径中被C1s水解为C4a/C4b,在补体激活、促进吞噬、防止免疫复合物沉着和中和病毒等方面发挥作用。C3或C4升高常见于某些急性炎症、传染病早期或者组织损伤,如风湿热急性期、关节炎等;C3或C4降低常见于慢性活动性肝炎、急性胰腺炎、严重类风湿关节炎以及儿童营养不良性疾病等^[13-14]。肿瘤患者血清补体可发生明显改变,如肝癌和白血病等。

1.3 炎症反应标志物

机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症刺激时肝细胞可合成一系列的急性相蛋白,包括:C反应蛋白、血清淀粉样蛋白A、纤维蛋白原等^[15]。临床上常用这些炎症反应标志物作为多种疾病诊断和治疗的监测指标。

1.3.1 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) ESR是指红细胞在一定条件下沉降的速度。在正常情况下红细胞膜表面的唾液酸带有负电荷形成zeta电位,使红细胞互相排斥而保持悬浮稳定性,沉降很慢;在病理情况下血浆纤维蛋白原或球蛋白增多,致使红细胞zeta电位降低,彼此易于沾边成缙钱状,使血沉加快。妇女月经、妊娠3个月以上直到分娩后3周、60岁以上的高龄者因血浆纤维蛋白原量逐渐增高可导致血沉的生理性增快^[16-17]。

血沉增快常见于以下疾病^[14]:①炎症、组织损伤及坏死;②恶性肿瘤:恶性肿瘤患者因组织坏死、继发感染及贫血等因素可导致血沉加快,血沉可用于良恶性肿瘤鉴别诊断和恶性肿瘤疗效监测的指标;③各种原因导致的高球蛋白血症:如系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症等;④贫血:当血红蛋白低于90 g/L时,血沉可增快,但低色素性贫血,可因红细胞体积减小、血红蛋白量不足导致血沉降低。

1.3.2 C反应蛋白(C-reaction protein, CRP) CRP是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性相蛋白,它通过与配体结合,激活补体和单核吞噬细胞系统,将载有配体的病理物质或病原体清除。CRP在炎症开始数小时就升高,48 h即达峰值,随着病变消退恢复正常;CRP升高比临床症状的变化要早,因此CRP检测可成为某些疾病早诊断和早治疗的依据。

CRP检测可用于多种疾病的诊断和治疗监测^[18],①急性感染性疾病的诊断:CRP升高的程度反映炎症严重程度,当CRP值大于100 mg/L时表

示严重的炎症;②术后感染的监测:术后并发症可导致CRP的持续升高,因此对有术后感染风险的患者可通过测定CRP来调整治疗方案;③抗生素使用的依据和疗效观察:许多急性感染或高危病人在缺少微生物学诊断时可通过监测CRP作为使用抗生素治疗的依据,CRP下降至正常时中断抗生素治疗;④疾病预后判断:许多恶性肿瘤患者血清CRP均有不同程度的升高,因此CRP水平升高或持续升高预示着预后不良或转移。

1.3.3 血清淀粉样蛋白A(Serum amyloid A protein, SAA) SAA是一种由肝细胞产生后被分泌到血清中的一种急性时相蛋白,当机体发生感染或损伤时,可在4~6 h内迅速升高约1 000倍,当机体抗原清除后则迅速降低至正常水平,是反映机体感染情况和炎症恢复的灵敏指标^[19]。

SAA升高可见于病毒、支原体、细菌感染,且敏感性高于CRP。在细菌感染性疾病中SAA比CRP上升早、幅度大、灵敏度高,而在病毒感染性疾病中SAA显著升高,CRP不升高。因此SAA联合CRP检测可用于鉴别诊断细菌或病毒感染^[20]。恶性肿瘤发生转移时SAA可显著升高;SAA还是监测移植排异的灵敏指标^[21]。

2 免疫功能检测在口腔黏膜相关疾病中的应用

口腔颌面部在人体的免疫系统中占重要地位,免疫功能的异常在某些口腔疾病的发生发展中起重要作用。本文将讨论免疫功能异常在3种常见口腔黏膜相关疾病中的作用,包括复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)、扁平苔藓(lichen planus, LP)以及口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)。同时探讨免疫功能检测在这些疾病诊断和治疗中的应用价值。

2.1 复发性阿弗他溃疡

RAU是最常见的口腔黏膜病,患病率高达20%左右;其临床表现为孤立的、圆形或椭圆形的浅表性溃疡,周期性复发且具有自限性,愈合后多不留瘢痕。RAU的发病与遗传、免疫、环境、感染等多种因素有关,其中免疫因素被认为与该病的发生尤为密切,包括细胞免疫功能异常、体液免疫功能异常、自身免疫等。

目前已有大量关于RAU淋巴细胞亚群和体液免疫功能的研究^[22-25],Nan等^[22]检测30例RAU患者外周血细胞免疫和体液免疫指标,结果显示:RAU患者CD4⁺细胞水平显著降低,IgM水平显著增

高,因此作者认为RAU患者以细胞免疫功能低下为主,同时伴有体液免疫功能增强。Yang等^[23]对顽固性RAU患者外周血Th17细胞和体液免疫功能分析显示:RAU患者Th17细胞占CD4⁺细胞的比例升高,IgG、IgA、IgE水平也升高。Koridze等^[24]的研究结果也显示RAU患者CD3⁺、CD4⁺和NK细胞下降,IgM、IgG、IgE和IL-6升高;治疗后CD3⁺、CD4⁺、NK细胞以及IgG、IgM均可恢复正常。然而Sun等^[25]对34例RAU患者的研究发现,RAU患者发病期间CD3⁺、CD4⁺等细胞显著升高;治愈后CD4⁺细胞显著下降,CD8⁺细胞显著升高。

上述研究虽然显示RAU与细胞免疫和体液免疫功能异常相关,但结果存在很大差异,为此笔者收集了2013年1月至2017年9月在中山大学附属第一医院就诊的47例RAU患者(20例女性,27例男性;年龄16~69岁),同时收集健康人13例(7例女性,6例男性;年龄22~43岁),检测外周血淋巴细胞亚群、体液免疫功能和炎症反应标志物;淋巴细胞亚群分析显示:与健康人比较,RAU患者CD19⁺细胞、CD3⁺细胞、CD4⁺细胞、CD8⁺细胞水平下降,CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平升高,但所有指标两组间差异均无统计学意义;分别有45%的患者CD4⁺细胞呈升高(7/47)或降低(14/47),48.9%的患者NK细胞呈升高(19/47)或降低(4/47)。体液免疫功能结果显示:与健康人比较,口腔溃疡患者κ链、λ链、C3、IgA、IgG、IgM水平升高,κ链/λ链、C4水平下降,两组间差异有统计学意义的有:κ链/λ链和λ链;同时有51%的患者C3或C4异常。炎症反应标志物检测结果显示:与健康人比较,口腔溃疡患者ESR、CRP均显著升高,分别为39%和28.5%。进一步分析显示RAU患者中许多组合的阳性检出率高于70%(即两项中至少有一项异常),如细胞免疫组合(CD3⁺/NK、CD4⁺/NK),细胞/体液免疫组合(CD3⁺/κ链、CD3⁺/C3、CD3⁺/IgG、CD3⁺/IgM、CD4⁺/κ链、NK/κ链、NK/C3),细胞免疫/炎症组合(CD3⁺/CRP、NK/ESR)和体液免疫/炎症组合(ESR/κ链、ESR/IgG)。本研究表明RAU患者存在明显的体液免疫功能异常和炎症反应。虽然细胞免疫功能未见明显异常,但有近一半的患者存在CD4⁺细胞或NK细胞的异常;同时RAU患者中各种细胞免疫、体液免疫或炎症反应标志物组合的阳性率均高达70%。这也说明虽然RAU患者免疫功能存在异常,但不同个体存在不同的细胞免疫或体液免疫功能的异常,临床上应该针对不同的免疫功能异

常给予不同的治疗方案。

2.2 口腔扁平苔藓

LP是一种可累及皮肤、黏膜、指甲和毛发的炎症性皮肤病;可单独发生于口腔黏膜或皮肤,也可皮肤与黏膜同时累及。OLP的临床特征为珠光白色条纹,可形成网状损害或糜烂,多见于磨牙区黏膜与前庭沟,具有明显的左右对称性,有粗糙感和轻度刺激痛。目前OLP病因未明,其发病可能与自身免疫、感染、神经精神因素有关;药物因素、内分泌异常、慢性病灶等因素也可诱发本病。由于自身免疫功能的异常以及感染引起的炎症反应是LP发病的主要原因,因此对LP患者进行淋巴细胞亚群分析、体液免疫功能以及炎症反应标志物的检测对LP的诊断、治疗及预后预测具有重要意义。

研究显示OLP患者炎症反应标志物红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP、中性粒/淋巴细胞(neutrophil/lymphocyte ratio, N/L)比率显著上升^[26]。Huang^[27]等对30例OLP患者的细胞免疫和体液免疫功能进行分析显示:OLP患者淋巴细胞亚群CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺细胞显著低于正常值,CD19⁺细胞显著高于正常值;体液免疫IgM显著上升,C4显著下降,也即OLP患者同时存在细胞免疫功能和体液免疫功能的异常。Biocina-Lukenda等^[28]对30例OLP患者的体液免疫功能检测也发现:OLP患者IgA和IgM显著上升,但IgG仅轻度升高。

为了对OLP患者进行系统的免疫功能和炎症反应状态进行研究,笔者收集了2013年1月至2017年9月在中山大学附属第一医院就诊的OLP患者38例(22例女性,16例男性;年龄25~76岁),淋巴细胞亚群分析显示:与健康人比较,OLP患者CD3⁺细胞、CD8⁺细胞水平下降,CD19⁺细胞、CD4⁺细胞、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平升高,其中CD3⁺细胞、CD8⁺细胞和CD4⁺/CD8⁺两组间存在显著性差异;同时发现40%的患者CD19⁺细胞异常(83%升高),57%的OLP患者NK异常(71%升高)。体液免疫功能结果显示:与健康人比较,OLP患者λ链水平升高,κ链、κ链/λ链、C4、IgA水平下降,C3、IgG、IgM无明显变化;两组间存在显著性差异的有κ链/λ链和C4;同时发现63%患者κ链异常(70%下降),41%患者C4异常(85%下降)。炎症反应标志物检测结果显示:与健康人比较,OLP患者ESR显著升高;ESR升高的患者中女性占85%。进一步分析显示OLP患者中许多组合的阳性检出率高于75%,

如细胞免疫组合(CD19⁺/CD3, CD19⁺/NK), 细胞/体液免疫组合(CD3⁺/IgG、CD4⁺/κ链、NK/λ链、NK/C4), 体液免疫组合(κ链/λ链, κ链/C4)和体液免疫/炎症组合(κ链/ESR)。OLP患者中CD3⁺/κ链和NK/κ链组合的阳性检出率高于90%;在男性患者中NK/κ链, CD19⁺/κ链组合的阳性检出率达100%。同时还发现CD3或CD4下降的患者NK均上升, λ链升高的患者ESR均上升, IgG下降的患者κ链均下降。本研究表明OLP患者存在明显的细胞免疫功能、体液免疫功能的异常和炎症反应;细胞免疫功能中还可可见40%和57%的患者存在CD19⁺细胞和NK细胞的异常, 这两者均与体液免疫功能密切相关;体液免疫功能中也可可见63%和41%的患者存在κ链和C4的异常;同时OLP患者中各种细胞免疫、体液免疫或炎症反应标志物组合的阳性率可高达75%, 甚至100%。

2.3 口腔鳞状细胞癌

OSCC泛指原发于口腔黏膜的恶性肿瘤, 在湖南、台湾等地区, 由于有咀嚼槟榔的习惯, 导致口腔鳞癌的发病率居高不下。近年来随着程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)、嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)等免疫治疗在恶性肿瘤治疗中取得的巨大成功, 肿瘤免疫又成为了肿瘤研究的热点方向。恶性肿瘤中由于肿瘤抗原的存在, 机体的免疫系统可识别并激发特异性免疫反应, 因此拥有正常的免疫功能对机体有效监视和排斥癌变细胞具有重要意义, 临床上可通过检测淋巴细胞亚群和体液免疫功能评估肿瘤患者的免疫功能状态。

虽然免疫治疗已成为恶性肿瘤治疗的发展方向, 但有关OSCC的免疫发病机制、免疫治疗的研究仍较少。目前研究已显示OSCC患者细胞免疫功能受到明显抑制^[30], Grimm等^[29]对30例OSCC患者术前淋巴细胞亚群分析显示: 患者总T细胞、Th细胞、Treg细胞、Tc细胞和NK细胞均显著下降。Bose等^[30]对Ⅲ/Ⅳ期头颈癌的研究也发现, 患者外周血CD4⁺、CD8⁺、NK细胞显著下降, 而具有抑制功能的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T细胞显著上升。Rajendran等^[31]对口腔癌患者体液免疫功能研究发现患者血清IgA, IgD和IgE均显著上升。近年来许多研究发现炎症反应标志物CRP与OSCC的发生发展密切相关, 可作为口腔癌癌变危险性的标志物, 还可

作为口腔癌进展、复发和预后标志物; DE Paz等^[32]对246例OSCC患者CRP的检测发现患者CRP显著上升, 且与侵袭转移能力、预后密切相关。Du等^[33]应用免疫组化分析显示CRP与舌鳞癌的原发灶大小、淋巴结转移和病理分级密切相关, 体外研究发现CRP具有浓度和时间依赖性促进舌鳞癌细胞的增殖、侵袭转移能力。

以上研究分别提示OSCC存在免疫功能异常或炎症反应, 为了综合评估OSCC的免疫功能状态和炎症状态, 笔者收集了2013年1月至2017年9月在中山大学附属第一医院就诊的OSCC患者67例(22例女性, 45例男性; 年龄18~83岁), 淋巴细胞亚群分析显示: 与健康人比较, OSCC患者CD3⁺细胞、CD8⁺细胞水平下降, CD19⁺细胞、CD4⁺细胞、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞水平升高, CD4⁺细胞、CD8⁺细胞和CD4⁺/CD8⁺两组间存在显著性差异; 同时发现近47.8%的患者NK细胞呈升高(26/67)或降低(6/67)。体液免疫功能结果显示: 与健康人比较, OSCC患者λ链轻微升高, κ链、κ链/λ链、C4、IgM、IgG水平下降, C3、IgA无明显变化; 两组间存在显著性差异的有κ链/λ链和C4; 同时发现55%的患者κ链呈升高(7/67)或降低(30/67), 57%的患者IgG呈升高(13/67)或降低(25/67), 52.2%的患者IgM呈升高(4/67)或降低(31/67)。炎症反应标志物检测结果显示: 与健康人比较, OSCC患者ESR显著升高。ESR、CRP、SAA水平升高的患者分别为42%、30%和28%。进一步分析也发现OSCC患者中许多组合的阳性检出率均高于75%, 如细胞免疫组合(CD3⁺/CD8⁺、CD3⁺/NK、CD4⁺/NK), 细胞/体液免疫组合(CD3⁺/κ链、CD3⁺/IgG、CD3⁺/IgM、CD4⁺/κ链、CD4⁺/IgG、CD4⁺/IgM、CD8⁺/κ链、CD8⁺/IgM、NK/κ链、NK/IgG、NK/IgM), 体液免疫组合(κ链/IgM、IgG/IgM)和体液免疫/炎症组合(ESR/κ链、ESR/IgG), 其中NK/κ链和ESR/κ链组合的阳性检出率高于80%; 在女性患者中CD4⁺/IgM、CD8⁺/IgM组合的阳性检出率达90%。以上结果表明OSCC患者存在明显的细胞免疫功能和体液免疫功能的异常和炎症反应; 体液免疫功能中还可可见超过一半的OSCC患者分别有κ链、IgG或IgM的异常; 同时OSCC患者中各种细胞免疫、体液免疫或炎症反应标志物组合的阳性率可高达75%, 甚至90%。

3 总结

综上所述, 免疫功能检测具有广泛的临床意

义。淋巴细胞亚群分析常用于恶性肿瘤患者免疫功能状态的评估、血液性肿瘤的分子分型、免疫相关疾病的诊断和治疗监测。体液免疫功能检测常用于免疫性疾病、细菌或病毒性感染性疾病、部分恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤)、肝脏疾病等的诊断、鉴别诊断和治疗指导。炎症反应标志物常用于细菌或病毒感染性疾病的诊断和鉴别诊断、良恶性肿瘤鉴别诊断和恶性肿瘤预后转移和疗效监测的指标、各种炎症和术后感染的监测、抗生素使用的依据和疗效观察、免疫相关疾病的诊断和治疗监测。

免疫功能检测在口腔疾病的应用也相当广泛,本文仅列举3种最常见的口腔疾病。3种疾病中RAU患者仅有轻度的体液免疫功能异常和明显的炎症反应(CRP和ESR均升高),细胞免疫功能虽未见明显异常,但有近一半的患者存在CD4⁺细胞或NK细胞的异常;同时存在各种细胞免疫和体液免疫的联合异常,这些说明RAU患者存在不同的细胞免疫或体液免疫功能的异常,临床上应该针对不同的免疫功能异常给予不同的治疗方案。与RAU比较,OLP患者存在更为明显的细胞免疫功能、体液免疫功能的异常和较轻的炎症反应(仅ESR升高);细胞免疫功能中除了CD3⁺和CD8⁺细胞水平呈显著性差异外,近一半患者存在CD19⁺细胞和NK细胞的异常,这两者均与体液免疫功能密切相关;体液免疫功能中除了C4水平呈显著性差异外,63%的患者存在κ链的异常;OLP患者存在更为普遍的各种细胞免疫和体液免疫的联合异常;在男性患者中NK/κ链、CD19⁺/κ链组合的阳性检出率达100%,也即患者中至少存在κ链或CD19⁺(NK)的异常。与OLP患者比较,OSCC患者同样存在明显的细胞免疫功能和体液免疫功能的异常和炎症反应;细胞免疫功能中除了CD4⁺和CD8⁺细胞水平呈显著性差异外,还可见近一半患者存在NK细胞的异常;体液免疫功能中同样存在C4水平的显著性差异,但超一半的患者分别有κ链、IgG或IgM的异常;OSCC患者中存在更多的细胞免疫体液免疫组合异常,在女性患者中CD4⁺/IgM、CD8⁺/IgM组合的阳性检出率达90%。

以上的研究成果与文献报道不尽相同,同时文献的研究结果也存在较大差异,其原因与研究中的缺陷相关,如大部分研究的样本量小、检测指标单一、缺乏有效配对、缺乏追踪随访以及多中心研究等。因此未来必须开展大样本、多中心、

多指标联合检测的研究,从而更加完善地阐明免疫功能异常在各种疾病发病中的作用及其机理,建立相应的诊断模型和预后预测模型,寻找更为有效的治疗手段。同时还需对各种异常指标在疾病中的作用展开功能和机理的研究,以获得更为精准的诊断和治疗标志物。

【Author contributions】 Wang AX wrote and revised the article. Wang AX read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Xiong W, Liu ZG, Xiong L, et al. CD3(+), CD4(+), and CD8(+) expression in cells in peripheral blood of silicosis patients and intervention effect of thymalfasin [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(3): 368-371.
- [2] Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2016, 216(1): 42-89. doi: 10.1111/apha.12476.
- [3] Kanellopoulos JM, Ojcius DM. Development of humoral immunity [J]. *Biomed J*, 2019, 42(4): 207-208. doi: 10.1016/j.bj.2019.08.003.
- [4] Shah NN, Maatman T, Hari P, et al. Multi Targeted CAR-T Cell Therapies for B-Cell Malignancies[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 146. doi: 10.3389/fonc.2019.00146.
- [5] Chen K, Magri G, Grasset EK, et al. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020. doi:10.1038/s41577-019-0261-1.
- [6] Peppas I, George G, Sollie S, et al. Association of serum immunoglobulin levels with solid cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(3): 527-538. doi: 10.1158/1055-9965.
- [7] de Taeye SW, Rispen T, Vidarsson G. The ligands for human IgG and their effector functions [J]. *Antibodies (Basel)*, 2019, 8(2): 30. doi: 10.3390/antib8020030.
- [8] Kubo K, Yamamoto K. IgG4-related disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(8): 747-762. doi: 10.1111/1756-185X.12586.
- [9] Liu J, Wang Y, Xiong E, et al. Role of the IgM Fc receptor in immunity and tolerance [J]. *Front Immunol*, 2019,10: 529. doi: 10.3389/fimmu.2019.00529.
- [10] Li Y, Jin L, Chen T. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2032057. doi: 10.1155/2020/2032057.
- [11] Bunker JJ, Bendelac A. IgA responses to microbiota[J]. *Immunity* 2018, 49(2): 211-224. doi: 10.1016/j.immuni.2018.08.011.
- [12] Sala P, Colatutto A, Fabbro D, et al. Immunoglobulin K light chain deficiency: a rare but probably underestimated, humoral immune defect [J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(4): 219-222. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.02.003.
- [13] Li Q, Lu Q, Zhu MQ, et al. Lower level of complement component C3 and C3a in the plasma means poor outcome in the patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J].

- BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 106. doi: 10.1186/s12876-020-01258-3.
- [14] Zhang L, Qiao Z, Feng H, et al. The early predictive role of complement C3 and C4 in patients with acute pancreatitis[J]. J Clin Lab Anal, 2020: e23205. doi: 10.1002/jcla.23205.
- [15] Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, et al. Markers of inflammation [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1803: 57 - 79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4_5.
- [16] Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases [J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016, 70: 305 - 312. doi: 10.5604/17322693.1199305.
- [17] Dima A, Opris D, Jurcut C, et al. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? [J]. Lupus, 2016, 25(11):1173-1179. doi: 10.1177/0961203316651742.
- [18] Swiatkiewicz I, Taub PR. The usefulness of C-reactive protein for the prediction of post-infarct left ventricular systolic dysfunction and heart failure[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(5):821 - 829. doi: 10.5603/KP.a2018.0091.
- [19] Formiga MF, Vital I, Urdaneta G, et al. Higher serum levels of systemic inflammatory markers are linked to greater inspiratory muscle dysfunction in COPD[J]. Clin Respir J, 2019, 13(4):247-255. doi: 10.1111/crj.13006.
- [20] Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination[J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 671: 196 - 202. doi: 10.1016/j.abb.2019.07.013.
- [21] Sack GH, Jr. Serum amyloid A (SAA) proteins[J]. Subcell Biochem, 2020, 94: 421-436. doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_17.
- [22] 江南, 罗亮, 刘莉, 等. 复发性阿弗他溃疡患者可溶性程序性死亡受体1及可溶性程序性死亡配体1表达与免疫功能的相关性[J]. 华西口腔医学杂志, 2017, 35(3): 286-290. doi: 10.7518/hxkq.2017.03.011.
- Jiang N, Luo L, Liu L, et al. Soluble programmed death-1 and soluble programmed death ligand 1 protein expression and immune status in patients with recurrent aphthous ulcer [J]. West Chin J Stomatol, 2017, 35(3): 286-290. doi: 10.7518/hxkq.2017.03.011.
- [23] 邹俐琳, 王文梅, 刘雅菁, 等. 顽固性复发性阿弗他溃疡患者外周血Th17细胞与免疫球蛋白及补体水平的变化[J]. 上海口腔医学, 2017, 26(5): 521-525. doi:10.19439/j.sjos.2017.05.011.
- Zou LL, Wang WM, Liu YJ, et al. Alteration of Th17 cells, immunoglobulins and complements levels in peripheral blood of patients with refractory recurrent aphthous ulcer[J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2017, 26(5): 521-525. doi:10.19439/j.sjos.2017.05.011.
- [24] Koridze K, Ladashvili L, Taboridze I, et al. Immunological aspects of aphthous stomatitis[J]. Georgian Med News, 2007, (151): 37-39.
- [25] Sun A, Chu CT, Liu BY, et al. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers [J]. Proc Natl Sci Counc Repub China B, 2000, 24(3): 116-122.
- [26] Atas H, Cemil BC, Kurmus GI, et al. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus [J]. Postepy Dermatol Alergol, 2016, 33(3): 188 - 192. doi: 10.5114/pdia.2016.56930.
- [27] 黄韵颖, 周塑, 蔡扬. 口腔扁平苔藓患者血清中白细胞介素-12和白细胞介素-27表达与免疫功能的相关性[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(2): 140-144. doi: 10.7518/hxkq.2016.02.007.
- Huang YY, Zhou S, Cai Y. Expression of interleukin-12 and interleukin-27 proteins and immune status in serum of patients with oral lichen planus[J]. West Chin J Stomatol, 2016, 34(2): 140-144. doi: 10.7518/hxkq.2016.02.007.
- [28] Biocina-Lukenda D, Cekic-Arambasin A, Markeljjevic J, et al. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber [J]. Coll Antropol, 2008, 32(1): 161-163.
- [29] Grimm M, Feyen O, Hofmann H, et al. Immunophenotyping of patients with oral squamous cell carcinoma in peripheral blood and associated tumor tissue [J]. Tumour Biol, 2016, 37(3): 3807-3816. doi: 10.1007/s13277-015-4224-2.
- [30] Bose A, Chakraborty T, Chakraborty K, et al. Dysregulation in immune functions is reflected in tumor cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients [J]. Cancer Immun, 2008, 8: 10.
- [31] Rajendran R, Sugathan CK, Remani P, et al. Cell mediated and humoral immune responses in oral submucous fibrosis [J]. Cancer, 1986, 58(12): 2628-2631. doi: 10.1002/1097-0142(19861215)58:12<2628::aid-cnrc2820581214>3.0.co;2-z.
- [32] DE Paz D, Young CK, Chien HT, et al. Prognostic roles of SCC antigen, CRP and CYFRA 21-1 in oral cavity squamous cell carcinoma [J]. Anticancer Res, 2019, 39(4): 2025-2033. doi: 10.21873/anticancer.13313.
- [33] Du J, Hu W, Yang C, et al. C-reactive protein is associated with the development of tongue squamous cell carcinoma[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2018, 50(3): 238-245. doi: 10.1093/abbs/gmy004.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号