

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.009

· 临床研究 ·

外周免疫功能状态在肺癌转移“正虚”评估中的临床价值

许帆^{1,2}, 田建辉^{1,2}, 刘佑俊^{1,2}, 程振洋^{1,2}, 阙祖俊², 罗斌¹, 杨蕴¹, 姚嘉良¹, 姚望¹, 陆鑫熠^{1,2}, 刘瑶^{1,2}, 周奕阳¹, 吴建春¹, 骆莹滨¹, 李明花¹, 史文翡¹, 崔亚静¹, 上官文姬³, 李雁¹(1. 上海中医药大学附属市中医医院 肿瘤临床医学中心, 上海 200071; 2. 上海中医药大学附属市中医医院 肿瘤研究所, 上海 200071; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院 中医科, 上海 200127)

[摘要] **目的:** 探索外周免疫功能状态与肺癌转移的关联, 筛选可用于肺癌转移“正虚”评估的外周血免疫标志物。 **方法:** 回顾性分析 2023 年 3 月至 2025 年 4 月期间上海中医药大学附属市中医医院收治的肺癌患者治疗前的外周血免疫标志物, 根据是否存在远处转移, 将患者分为无转移组与转移组, 比较两组间免疫细胞和细胞因子的表达差异。将单因素分析 $P < 0.05$ 的外周血免疫指标纳入多因素二元 Logistic 回归模型, 以识别肺癌转移的独立预测因素。 **结果:** 共纳入 193 例肺癌患者(无转移组 101 例, 转移组 92 例), 两组在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、病理类型间的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。单因素分析显示, 无转移组与转移组间有多项免疫指标存在显著差异(均 $P < 0.05$), 包括: 淋巴细胞计数, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T、 $CD19^+$ B 细胞及 $CD3^+CD16^+56^+$ NK 细胞绝对计数, Treg 细胞、 $CD8^+CD28^+$ Treg 细胞、G-MDSC 和 $CD3^+CD16^+CD56^{dim}$ NK 细胞百分率, 以及细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 水平。将差异性指标行二元 Logistic 回归分析, 提示外周血中 Treg 细胞和 $CD8^+CD28^+$ Treg 细胞百分率是肺癌发生远处转移的独立预测因素[OR = 1.193, 95% CI(1.047, 1.36), $P < 0.01$; OR = 0.978, 95% CI(0.957, 0.999), $P < 0.05$]。 **结论:** 外周血免疫功能紊乱是肺癌转移“正虚”的生物学基础, 本研究以量化指标证实外周免疫功能状态与肺癌转移的相关性, 为“正虚伏毒”和“肿瘤转移态”理论提供了实证。

[关键词] 肺癌; 远处转移; 肿瘤转移态; 正虚; 外周血; 免疫标志物

[中图分类号] R734.2; R446.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 10-1065-06

[伦理审批号] 2023SHL-KY-19-01

Clinical value of peripheral immune function status in the assessment of ‘Deficiency of Vital Qi’ in lung cancer metastasis

XU Fan^{1,2}, TIAN Jianhui^{1,2}, LIU Youjun^{1,2}, CHENG Zhenyang^{1,2}, QUE Zujun², LUO Bin¹, YANG Yun¹, YAO Jialiang¹, YAO Wang¹, LU Xinyi^{1,2}, LIU Yao^{1,2}, ZHOU Yiyang¹, WU Jianchun¹, LUO Yingbin¹, LI Minghua¹, SHI Wenfei¹, CUI Yajing¹, SHANGGUAN Wenji³, LI Yan¹(1. Clinical Oncology Center, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Institute of Oncology Affiliated to Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between peripheral immune function status and lung cancer metastasis, and to identify peripheral blood immune biomarkers for ‘Deficiency of Vital Qi’ assessment in lung cancer metastasis. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on peripheral blood immune markers collected before treatment from lung cancer patients admitted into Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, between March 2023 and April 2025. Patients were categorized into the non-metastatic and the metastatic groups based on the presence of distant metastasis, and the differences in the expressions of immune cells and cytokines between groups were compared. Peripheral blood immune markers with $P < 0.05$ in univariate analysis were incorporated into a multivariate binary logistic regression model to identify independent predictors of lung cancer metastasis. **Results:** A total of 193 lung cancer patients were included (101 in

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 82174245); 第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人教函[2022] 1 号); 上海市卫生健康领军人才(No. 2022LJ014); 上海申康医院发展中心第二轮《促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划》研究型医师创新转化能力培训项目(No. SHDC2023CRD01); 2024 年度上海市卫生健康委员会临床研究专项(No. 20244Y0166); 上海市 2024 年度“科技创新行动计划”启明星培育(扬帆专项)(No. 24YF2741300)

[作者简介] 许帆(1990—), 女, 博士生, 主治医师, 主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究

[通信作者] 田建辉(扫码获取作者通信方式)



the non-metastatic group and 92 in the metastatic group). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of gender, age, smoking history, drinking history, or pathological type (all $P > 0.05$). Univariate analysis revealed significant differences in multiple immune markers between the non-metastatic and metastatic groups (all $P < 0.05$), including: lymphocyte count, $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD8^+$ T, $CD19^+$ B cells, absolute counts of $CD3^+CD16^+CD56^+$ NK cells, percentages of Treg cells, $CD8^+CD28^+$ Treg cells, G-MDSC, and $CD3^+CD16^+CD56^{+dim}$ NK cells, and levels of cytokine IL-1 β , IL-6, and IL-10. Binary logistic regression analysis of differential indicators suggested that the percentage of Treg cells and $CD8^+CD28^+$ Treg cells in peripheral blood were independent predictors of distant metastasis in lung cancer ($OR = 1.193$, 95% CI [1.047, 1.36], $P < 0.01$; $OR = 0.978$, 95% CI [0.957, 0.999], $P < 0.05$). **Conclusion:** Peripheral blood immune dysfunction is the biological basis for 'qi deficiency' in lung cancer metastasis. This study quantitatively demonstrates the correlation between peripheral immune function status and lung cancer metastasis, providing empirical evidence for the theories of 'qi deficiency and hidden toxicity' and 'metastatic state of tumors'.

[Key words] lung cancer; distant metastasis; the metastatic state of tumors; Deficiency of Vital Qi; peripheral blood; immune marker

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(10): 1065-1070. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.10.009]

据最新流行病学统计,肺癌仍高居全球恶性肿瘤死亡率之首^[1]。转移是导致肺癌死亡率居高不下的主要原因^[2]。田建辉教授传承国医大师刘嘉湘“扶正治癌”学术思想,巧妙融合现代肿瘤学进展与中医临床实践,以象思维为指导,提出“肿瘤转移态”学说^[3]。认为,肿瘤转移是体内肿瘤细胞与周围环境因素于时-空动态演变的结果,其过程呈现系统性、恒动性及阶段性特征。肿瘤转移是一个从“无”到“有”的关键阶段,其核心病机可概括为“正虚伏毒”^[4]。“正虚”体现为免疫衰老、免疫逃逸及神经-免疫-内分泌网络紊乱等机体免疫功能失衡,是转移发生的内在基础^[5];在此基础上,“伏毒”(如循环肿瘤细胞、休眠肿瘤细胞等)趁虚流散、致病进展。目前,肺癌转移过程中机体免疫状态的动态演变规律尚未明确,亟须深入探索其与转移的相关性。外周血是免疫细胞与细胞因子循环的主要载体,可系统反映机体免疫状态(即“正气”盛衰),且采样方便、创伤小、可实时动态监测及避免肿瘤异质性干扰等^[6]。因此,本研究拟通过分析肺癌患者外周血免疫标志物,评估其在“正虚”评估中的价值,筛选与转移相关的免疫预测因子,为后续建立肺癌转移预测模型提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例来源、诊断、纳入及排除标准

本研究病例来源为2023年3月至2025年4月上海中医药大学附属市中医院门诊及住院部收治的肺癌患者。共收集193例肺癌患者,其中92例存在远处转移,101例无远处转移。

病例诊断标准:符合原发性肺癌西医诊断标准,参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》;肺癌TNM分期标准,参照国际抗癌联盟(UICC)肺癌TNM分期(2017年第八版)。

病例纳入标准:(1)初次就诊,符合原发性肺癌诊断标准,病理诊断及TNM分期明确,入院后尚未行

任何治疗;(2)临床资料相对完整;(3)年龄在18~75岁之间的患者;(4)确保在收集外周血前4周末行放疗、化疗、靶向及免疫治疗,未行升白细胞治疗;(5)血常规及生化指标等基本正常,无严重的病毒、细菌感染、免疫性疾病、器官衰竭或其他并发症(胆红素 $< 68 \mu\text{mol/L}$,天冬氨酸氨基转移酶 $< 90 \text{ IU/L}$,肌酐 $< 350 \mu\text{mol/L}$,白细胞计数 $> 3.5 \times 10^9/\text{L}$ 且低于 $12 \times 10^9/\text{L}$,血小板计数 $> 80 \times 10^9/\text{L}$,红细胞压积 > 0.20);(6)饮食尚可,营养状况良好。

病例排除标准:(1)伴免疫系统疾病、长期服用免疫抑制药物;(2)合并其他原发性恶性肿瘤;(3)合并心、肺、脑、肝、肾等严重疾病;(4)精神异常患者;(5)妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女。

1.2 观察指标与检测方法

检测指标为外周血免疫标志物,包括:(1)T淋巴细胞(T细胞): $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞百分率和绝对计数, $CD4/CD8^+$ T细胞比值,淋巴细胞计数,Treg、 $CD4^+CD28^+$ Th、 $CD8^+CD28^+$ Treg、 $CD8^+CD38^+$ T、 $CD8^+HLA\text{-}DR^+$ Treg、 $CD4^+CD45RO^+$ Th、 $CD4^+CD45RA^+$ Th、 $CD8^+CD45RO^+$ Treg和 $CD8^+CD45RA^+$ Treg细胞百分率;(2)B淋巴细胞(B细胞): $CD19^+$ B细胞百分率和绝对计数;(3)NK细胞: $CD3^+CD16^+CD56^+$ NK细胞百分率和绝对计数, $CD3^+CD16^+CD56^{+high}$ NK(未成熟NK)、 $CD3^+CD16^+CD56^{+dim}$ NK(成熟NK)细胞百分率;(4)髓源性抑制细胞(MDSC):单核来源MDSC(M-MDSC)、粒系来源MDSC(G-MDSC)百分率;(5)外周血细胞因子:IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、TNF- α 、IFN- α 2、IFN- γ 和IL-17A水平。外周血免疫谱由本院检验科专业人员检测,抽取入组患者肘静脉血4 mL,通过流式细胞分析仪及配套设备检测。

1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0统计软件、GraphPad Prism 8.0、OriginPro 2024b进行统计分析和可视化处理。(1)计量资料:两组间比较,符合正态分布采用两独立样

本 t 检验, 使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述; 两组间比较, 符合偏态分布采用非参数 Mann-Whitney U 检验, 并以中位数 (四分位数间距) 进行描述。(2) 计数资料: 本研究总样本量 $n = 193 \geq 40$, 采用 χ^2 检验, 并以率或构成比进行统计描述。(3) 多因素分析: 以是否有肺癌远处转移作为因变量, 采用二元 Logistic 回归模型进行分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入肺癌患者的基线临床资料

共纳入 193 例肺癌患者, 其中男性 105 例, 平均年龄 67 岁, 女性 88 例, 平均年龄 66 岁。依据是否存在远处转移将患者分为无转移组与转移组, 无转移组 101 例 (占 52.3%), 转移组 92 例 (占 47.7%), 两组在年龄、性别、吸烟史、饮酒史、病理类型方面的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

2.2 两组间外周血免疫细胞水平比较

与无转移组相比, 转移组 Treg 细胞、G-MDSC 百

分率显著升高, $CD3^+$ T 细胞、 $CD4^+$ T 细胞、 $CD8^+$ T 细胞绝对计数、 $CD8^+CD28^+$ Treg 细胞百分率、 $CD19^+$ B 细胞百分率和绝对计数、 $CD3^+CD16^+56^+$ NK 细胞绝对计数、 $CD3^+CD16^+CD56^{dim}$ NK 细胞百分率呈显著降低, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$, 表 2)。

表1 两组肺癌患者的基线特征比较[n(%)]

变量	无转移组 (n = 101)	转移组 (n = 92)	χ^2	P
男性	51(50.50)	54(58.70)	1.305	0.253
女性	50(49.50)	38(41.30)	1.305	0.253
吸烟	19(18.81)	25(27.17)	1.913	0.167
不吸烟	82(81.19)	67(72.82)	1.913	0.167
饮酒	12(11.88)	6(6.52)	1.635	0.201
不饮酒	89(88.12)	86(93.47)	1.635	0.201
腺癌	72(71.29)	64(69.57)	4.130	0.248
鳞癌	14(13.86)	12(13.04)	4.130	0.248
小细胞癌	5(4.95)	11(11.96)	4.130	0.248
其他病理类型	10(9.90)	5(5.43)	4.130	0.248

表2 两组肺癌患者外周血 T 细胞、B 细胞、MDSC 和 NK 细胞及其亚群的比较 [中位数 (四分位间距)]

细 胞	无转移组 (n = 101)	转移组 (n = 92)	Z	P
T 细胞				
$CD3^+$ T 细胞百分率	66.84(57.74, 72.97)	68.73(58.45, 75.80)	-1.134	0.257
$CD4^+$ T 细胞百分率	36.68(30.77, 42.98)	38.39(30.68, 44.72)	-0.737	0.461
$CD8^+$ T 细胞百分率	24.52(19.34, 29.53)	24.57(18.55, 32.28)	-0.633	0.526
$CD4^+/CD8^+$ T 细胞比值	1.50(1.15, 2.22)	1.52(0.99, 2.14)	-0.246	0.805
淋巴细胞计数 (个/ μ L)	1 597.00(1 122.50, 2 151.00)	1 182.00(874.75, 1 571.50)	-4.565	<0.001
$CD3^+$ T 细胞绝对计数 (个/ μ L)	1 087.00(762.50, 1 371.00)	839.50(615.50, 982.25)	-4.265	<0.001
$CD4^+$ T 细胞绝对计数 (个/ μ L)	593.00(430.00, 821.00)	447.50(312.75, 611)	-3.593	<0.001
$CD8^+$ T 细胞绝对计数 (个/ μ L)	391.00(262.50, 542.50)	288.50(193.25, 417.25)	-3.561	<0.001
Treg 细胞百分率	8.40(6.75, 10.00)	9.35(7.53, 11.58)	-2.810	0.005
$CD4^+CD28^+$ Th 细胞百分率	93.80(87.95, 97.30)	93.55(86.80, 97.23)	-0.886	0.375
$CD8^+CD28^+$ Treg 细胞百分率	56.60(40.80, 67.55)	42.65(31.63, 62.53)	-2.926	0.003
$CD8^+CD38^+$ T 细胞百分率	78.10(62.15, 90.50)	81.45(64.95, 92.80)	-1.278	0.201
$CD8^+HLA-DR^+$ Treg 细胞百分率	24.90(16.50, 37.10)	27.20(20.68, 41.98)	-1.841	0.066
$CD4^+CD45RO^+$ Th 细胞百分率	70.20(58.80, 80.90)	67.89(55.50, 79.90)	-0.97	0.332
$CD4^+CD45RA^+$ Th 细胞百分率	29.10(18.65, 40.65)	31.10(19.70, 43.65)	-0.952	0.341
$CD8^+CD45RO^+$ Treg 细胞百分率	48.40(39.95, 59.55)	52.45(39.63, 61.68)	-0.917	0.359
$CD8^+CD45RA^+$ Treg 细胞百分率	49.60(38.15, 58.75)	46.60(37.30, 58.08)	-0.686	0.493
B 细胞				
$CD19^+$ B 细胞百分率	10.23(6.76, 14.98)	9.22(4.87, 12.34)	-2.465	0.014
$CD19^+$ B 细胞绝对计数 (个/ μ L)	174.00(108.00, 283.00)	106.00(58.25, 149.25)	-4.678	<0.001
MDSC				
M-MDSC 百分率	0.59(0.23, 1.01)	0.73(0.41, 1.02)	-1.405	0.16
G-MDSC 百分率	0.17(0.06, 0.35)	0.23(0.09, 0.54)	-2.223	0.026
NK 细胞				
$CD3^+CD16^+56^+$ NK 细胞百分率	19.43(12.81, 19.15)	20.91(14.08, 28.92)	-0.195	0.846
$CD3^+CD16^+56^+$ NK 细胞绝对计数 (个/ μ L)	328.00(168.00, 476.50)	240.00(140.75, 370.75)	-2.771	0.006
$CD3^+CD16^+CD56^{high}$ NK 细胞百分率	4.60(3.35, 7.65)	4.30(2.70, 7.88)	-0.815	0.415
$CD3^+CD16^+CD56^{dim}$ NK 细胞百分率	83.20(76.00, 88.30)	78.60(68.88, 85.70)	-2.605	0.009

2.3 两组间外周血细胞因子水平比较

分析结果(表3)显示,两组间外周血中IL-1 β 、IL-6、IL-10水平均存在显著差异性(均 $P < 0.05$),其

余免疫标志物均无明显差异(均 $P > 0.05$)。与无转移组相比,转移组患者的IL-1 β 含量显著降低,IL-6、IL-10含量均显著升高(均 $P > 0.05$)。

表3 两组肺癌患者外周血细胞因子含量比较[中位数(四分位间距)]

细胞因子	无转移组($n = 101$)	转移组($n = 92$)	Z	P
IL-1 β (pg/mL)	3.16(1.15, 5.70)	1.78(0.67, 4.42)	-2.044	0.041
IL-2(pg/mL)	4.59(3.35, 6.25)	4.96(3.62, 5.83)	-0.457	0.648
IL-4(pg/mL)	5.58(4.99, 7.00)	5.74(4.65, 6.96)	-0.08	0.936
IL-5(pg/mL)	2.60(1.05, 3.90)	2.10(1.10, 4.25)	-0.691	0.489
IL-6(pg/mL)	3.77(2.56, 5.96)	7.59(4.70, 16.09)	-5.622	<0.001
IL-8(pg/mL)	2.00(0.46, 3.91)	2.37(1.39, 4.89)	-1.667	0.096
IL-10(pg/mL)	3.40(2.74, 4.06)	3.88(3.00, 5.14)	-2.744	0.006
IL-12p70(pg/mL)	1.97(1.15, 3.08)	2.18(1.29, 2.97)	-0.615	0.538
TNF- α (pg/mL)	2.73(1.93, 3.40)	2.90(2.31, 3.45)	-1.566	0.117
IFN- α 2(pg/mL)	1.80(1.00, 2.70)	1.50(0.93, 2.38)	-0.92	0.357
IFN- γ (pg/mL)	2.10(1.40, 3.00)	2.00(1.13, 2.98)	-0.677	0.499
IL-17A(pg/mL)	0.40(0.20, 0.70)	0.40(0.20, 0.80)	-0.785	0.432

2.4 肺癌远处转移的独立预测因素

汇总单因素分析结果,两组间外周血淋巴细胞计数、CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T和CD19 $^{+}$ B细胞及CD3 $^{+}$ CD16 $^{+}$ 56 $^{+}$ NK细胞绝对计数,Treg细胞、CD8 $^{+}$ CD28 $^{+}$ Treg细胞、G-MDSC和CD3 $^{+}$ CD16 $^{+}$ CD56 dim NK细胞百分率,以及IL-1 β 、IL-6和IL-10水平存在显著差异(均 $P > 0.05$)。

进一步,将上述13个自变量行二元Logistic回归分析,发现外周血Treg和CD8 $^{+}$ CD28 $^{+}$ Treg细胞百分率可作为肺癌远处转移的独立预测因素[OR = 1.193, 95% CI (1.047, 1.36), $P < 0.01$; OR = 0.978, 95% CI (0.957, 0.999), $P < 0.05$;图1]。

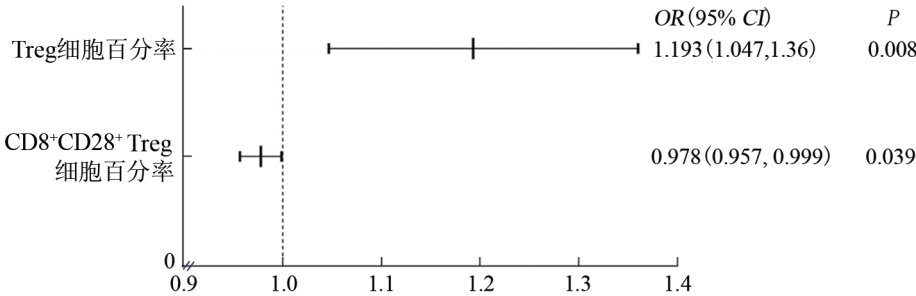


图1 与肺癌远处转移相关外周血免疫标志物的二元Logistic回归分析

3 讨论

T淋巴细胞是调控适应性免疫应答的主要细胞类型之一。既往研究^[7]表明,肿瘤可通过高表达PD-1、CTLA-4等免疫检查点分子等机制诱导T细胞耗竭,导致CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T细胞数量减少,功能受损。CD4 $^{+}$ T细胞数量的减少可影响Th1型细胞因子如IFN- γ 、IL-2的分泌,削弱对肿瘤抗原的识别和杀伤。CD8 $^{+}$ T细胞绝对计数的降低直接导致细胞毒性免疫应答的不足^[8-10]。CD8 $^{+}$ CD28 $^{+}$ Treg细胞是兼具细胞毒

性与免疫调节功能的T淋巴细胞亚群。CD28分子作为共刺激信号受体,对T细胞活化、增殖及细胞因子分泌至关重要。该亚群通过识别肿瘤抗原直接杀伤靶细胞,并分泌IFN- γ 重塑肿瘤免疫微环境,其百分率下降反映了免疫监视能力下降。本研究结果显示,转移组CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T细胞绝对计数、CD8 $^{+}$ CD28 $^{+}$ Treg细胞百分率均呈显著下降趋势,表明转移过程中T细胞免疫储备全面进行性下降,T细胞免疫功能严重受损^[11],"正气"虚甚。

CD19是B淋巴细胞的分子标志物。B细胞作为

体液免疫的主要效应细胞,通过分化为浆细胞,产生特异性抗体,从而识别和清除体内的肿瘤细胞^[12]。既往研究^[13]表明,肿瘤进展常伴随B细胞亚群向免疫抑制表型转化,如B细胞表面免疫检查点TIM-1、PD-L1等的异常上调。另外,抗体分泌细胞的比例降低,导致体液免疫应答受损。本研究结果显示,转移组肺癌患者CD19⁺B细胞百分率及绝对计数均呈现显著降低,表明在转移进程中患者的体液免疫功能亦受损,“正虚”状态进一步加重。

NK细胞是机体固有免疫的重要组成部分,属于无受体NK细胞,通过释放可溶性NK细胞毒因子,与靶细胞表面相应受体结合而选择性杀伤靶细胞^[14]。本研究结果显示,相较于无转移组,转移组肺癌患者的NK细胞绝对计数及其亚型成熟NK细胞百分率均显著降低,表明机体固有免疫系统功能受损,“正虚”状态加重。

分析MDSC的两种亚型M-MDSC和G-MDSC,无转移与转移两组间M-MDSC百分率无显著差异,而G-MDSC百分率在两组间差异显著,转移患者G-MDSC百分率明显升高。G-MDSC是骨髓来源的未成熟髓系细胞,既往研究^[15]表明,G-MDSC通过分泌精氨酸酶-1、诱导型一氧化氮合酶和活性氧等抑制性分子,直接抑制T细胞和NK细胞的抗肿瘤功能,是负性免疫调控细胞。此外,G-MDSC还能促进Treg细胞的扩增,进一步增强免疫抑制^[16]。Treg细胞同样是负性免疫调控细胞^[17-18],可通过高表达PD-1、LAG-3、FOXP3、CTLA-4、CD25、GITR等分子,形成强效的免疫抑制网络^[19],分泌IL-10、TGF- β 等抑制性细胞因子,直接抑制CD8⁺T细胞和NK细胞的抗肿瘤功能^[20],还可通过趋化因子受体如CCR4、CCR8响应肿瘤微环境中的趋化因子梯度如CCL17、CCL22,优先浸润至肿瘤组织,形成免疫抑制性肿瘤微环境^[21]。本研究中,转移组Treg细胞百分率较无转移组显著升高。G-MDSC及Treg细胞百分率的升高,均提示负向免疫调控增强及免疫抑制状态的加剧。

细胞因子是炎症和免疫调节的重要介质,其可能与肺癌预后密切相关。本研究发现,外周血IL-1 β 、IL-6、IL-10水平在肺癌无转移与转移两组队列中差异显著。与无转移组相比,转移组IL-1 β 水平显著下降,IL-6、IL-10水平呈现上升趋势。既往研究^[22]表明,外周血中IL-1 β 水平可能与肿瘤负荷增加和全身性免疫耗竭相关。本研究结果中,远处转移组肺癌患者外周血表现更低的IL-1 β ,提示免疫抑制状态的加剧。IL-6是促炎细胞因子家族中的另一大成员。既往研究报道^[23],外周血IL-6水平偏高往往与不良预后结局及较短的生存期相关,与化疗等治疗的响应

程度成负相关。其机制为通过调控免疫抑制微环境、血管生成及代谢重编程,在肿瘤进展中发挥核心作用。IL-10是抑炎因子家族的成员之一,研究^[24]表明其主要通过抑制活化的T细胞分泌细胞因子如IL-6、TNF- α 等而达到抑制炎症和免疫功能的作用,又被称为细胞因子合成抑制因子,与肿瘤进展密切相关,在多种肿瘤组织和外周血中呈现高水平表达。本研究中,远处转移组外周血IL-1 β 下降,IL-6、IL-10呈现上升趋势,均提示免疫监视能力显著降低。

将上述显著差异性指标行二元Logistic回归,得到肺癌转移的独立预测因素为外周血Treg细胞和CD8⁺CD28⁺Treg细胞百分率。

本研究存在不足之处,可能对结果的准确性和可靠性造成影响。首先,作为一项单中心回顾性研究,患者选择、仪器精度及混杂因素可能导致偏倚。其次,样本量有限可能降低检验效能,致使部分有预测价值的指标未被识别,需扩大样本量进一步验证。此外,单一指标的预测价值有限,未来应探索多指标联合模型,纳入人口学特征、PD-L1表达或微生物标志物等因子,以提升肺癌远处转移预测的敏感性和特异性。

综上所述,本研究证实了机体免疫功能紊乱是肺癌转移“正虚”的生物学基础。外周血中多项免疫指标与肺癌远处转移显著相关,包括:淋巴细胞计数、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T和CD19⁺B细胞及CD3⁺CD16⁺56⁺NK细胞绝对计数,Treg细胞、CD8⁺CD28⁺Treg细胞、G-MDSC和CD3⁺CD16⁺CD56⁺dimNK细胞百分率,以及IL-1 β 、IL-6和IL-10水平,提示这些外周血免疫标志物在肺癌转移“正虚”状态评估中具有一定的临床价值。进一步分析得到肺癌远处转移的独立预测因素是外周血Treg和CD8⁺CD28⁺Treg细胞百分率。外周血免疫标志物基于循环血检测,具有操作方便、可重复性、无创性、实时动态监测等优势。在“肿瘤转移态”及“正虚伏毒”学说的理论框架下,外周免疫标志物作为评估机体整体免疫状态(“正气”盛衰)的关键指标,其在肺癌转移风险预测中的价值亟待深入探索。该研究有望为临床医师提供客观依据,助力预测肺癌转移风险,从而优化个体化随访策略。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

- [2] CHAFT J E, RIMNER A, WEDER W, *et al.* Evolution of systemic therapy for stages I -III non-metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 547-557. DOI: 10.1038/s41571-021-00501-4.
- [3] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 中西医结合视域下肿瘤转移态学说的初步构建[J]. *中医杂志*, 2024, 65(20): 2065-2069. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.20.001.
- [4] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(10): 1-3. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2021.2105080.
- [5] 田建辉, 姚望, 阙祖俊, 等. 小鼠衰老所致“正虚”过程中免疫功能衰退表征的特点[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(11): 950-956. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.11.003.
- [6] CATAACCHIO I, SCATTONE A, SILVESTRI N, *et al.* Immune Prophets of lung cancer: the prognostic and predictive landscape of cellular and molecular immune markers[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(3): 825-835. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.04.006.
- [7] EBERST G, VERNEREY D, LAHEURTE C, *et al.* Prognostic value of CD4⁺ T lymphopenia in non-small cell lung Cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 529[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35546670/>. DOI: 10.1186/s12885-022-09628-8.
- [8] LUO Y S, ZENG C, OUYANG Z Z, *et al.* YTH domain family protein 3 accelerates non-small cell lung cancer immune evasion through targeting CD8⁺ T lymphocytes[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 320[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38992016/>. DOI: 10.1038/s41420-024-02084-2.
- [9] SKURIKHIN E G, PERSHINA O, ERMAKOVA N, *et al.* Reprogrammed CD8⁺ T-lymphocytes isolated from bone marrow have anticancer potential in lung cancer[J/OL]. *Biomedicines*, 2022, 10(6): 1450[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740471/>. DOI: 10.3390/biomedicines10061450.
- [10] BROWNLIE D, VON KRIES A, VALENZANO G, *et al.* Accumulation of tissue-resident natural killer cells, innate lymphoid cells, and CD8⁺ T cells towards the center of human lung tumors [J/OL]. *Oncoimmunology*, 2023, 12(1): 2233402[2025-04-21]. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2233402.
- [11] DAI S P, REN P W, REN J, *et al.* The relationship between lymphocyte subsets and the prognosis and genomic features of lung cancer: a retrospective study[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(10): 2228-2234. DOI: 10.7150/ijms.56928.
- [12] LIANG H L, CHU X Y, ZHAO J, *et al.* Elevated peripheral blood B lymphocytes and CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T lymphocytes in patients with non-small cell lung cancer: a preliminary study on peripheral immune profile[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8387-8395. DOI: 10.3892/ol.2018.8424.
- [13] ZEGALLAI H M, ABU-EL-RUB E, OLAYINKA-ADEFEMI F, *et al.* Tafazzin deficiency in mouse mesenchymal stem cells promote reprogramming of activated B lymphocytes toward immunosuppressive phenotypes[J/OL]. *FASEB J*, 2022, 36(8): e22443[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35816277/>. DOI: 10.1096/fj.202200145R.
- [14] PARODI M, CENTONZE G, MURIANNI F, *et al.* Hybrid epithelial-mesenchymal status of lung cancer dictates metastatic success through differential interaction with NK cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e007895[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38458638/>. DOI: 10.1136/jitc-2023-007895.
- [15] NAGATANI Y, FUNAKOSHI Y, SUTO H, *et al.* Immunosuppressive effects and mechanisms of three myeloid-derived suppressor cells subsets including monocytic-myeloid-derived suppressor cells, granulocytic-myeloid-derived suppressor cells, and immature-myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(4): 1093-1100. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1222_20.
- [16] MA Z C, XIA Y, HU C, *et al.* Quercetin promotes the survival of granulocytic myeloid-derived suppressor cells *via* the ESR2/STAT3 signaling pathway[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109922 [2025-04-21]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109922>. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109922.
- [17] LIANG J Q, BI G S, SHAN G Y, *et al.* Tumor-associated regulatory T cells in non-small-cell lung cancer: current advances and future perspectives[J/OL]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4355386[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35497874/>. DOI: 10.1155/2022/4355386.
- [18] AMARILLO D, BRUGNINI A, TRÍAS N, *et al.* Circulating T regulatory cell subsets in patients with untreated lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(9): 1755-1763. DOI: 10.1007/s12094-022-02827-6.
- [19] AL-MTERIN M A, MURSHED K, ELKORD E. Correlations between circulating and tumor-infiltrating CD4⁺ Treg subsets with immune checkpoints in colorectal cancer patients with early and advanced stages [J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(9): 1471[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36146549/>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36146549/>. DOI: 10.3390/vaccines10091471.
- [20] LIANG Y, QIAO L, QIAN Q F, *et al.* Integrated single-cell and spatial transcriptomic profiling reveals that CD177⁺ Tregs enhance immunosuppression through apoptosis and resistance to immunotherapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2025, 44(21): 1578-1591. DOI: 10.1038/s41388-025-03330-2.
- [21] WATANABE M, KANAO K, SUZUKI S, *et al.* Increased infiltration of CCR4-positive regulatory T cells in prostate cancer tissue is associated with a poor prognosis[J]. *Prostate*, 2019, 79(14): 1658-1665. DOI: 10.1002/pros.23890.
- [22] MAGIDEY-KLEIN K, COOPER T J, KVELER K, *et al.* IL-6 contributes to metastatic switch *via* the differentiation of monocytic-dendritic progenitors into prometastatic immune cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002856[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34140316/>. DOI: 10.1136/jitc-2021-002856.
- [23] AKDOGAN O, TURKMEN S, UYAR G C, *et al.* Impact of serum GDF-15 and IL-6 on immunotherapy response in cancer: a prospective study[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(24): 4146[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39766045/>. DOI: 10.3390/cancers16244146.
- [24] KRAMER E D, TZETZO S L, COLLIGAN S H, *et al.* β -Catenin signaling in alveolar macrophages enhances lung metastasis through a TNF-dependent mechanism[J/OL]. *JCI Insight*, 2023, 8(8): e160978[2025-04-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37092550/>. DOI: 10.1172/jci.insight.160978.

[收稿日期] 2025-04-22

[修回日期] 2025-09-06

[本文编辑] 党瑞山